



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI**

**EXTENSİVE STAGE KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER
KANSERİ TANISI ALAN HASTALARDA ENFLAMATUAR
ENDEKSLERLE PET-CT DE METABOLİK
PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Buket SOYTÜRK
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tolga KÖŞECİ**

ADANA-2024



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI**

**EXTENSİVE STAGE KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER
KANSERİ TANISI ALAN HASTALARDA ENFLAMATUAR
ENDEKSLERLE PET-CT DE METABOLİK
PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Buket SOYTÜRK
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tolga KÖŞECİ**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca çok saygı duyduğum, tez yazım sürecimde bana her zaman destek olan, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşıp tezimi yazmamda büyük katkıları olan değerli tez hocam Doçent Doktor Tolga KÖŞECİ'ye,

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimde her zaman bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli uzmanlarımıza,

Asistanlık gibi zorlu bir süreci bile benim için inanılmaz bir deneyim haline getiren başta yakın arkadaşlarım Bulut SAT, Berçem BERENT ve Turan ÖZER olmak üzere tüm eşkıdemlerime,

Asistanlık boyunca birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,

Tıp fakültesinden beri hep yanımda olan, her zaman güven veren varlığını yanımda hissettiğim, tez sürecimin her aşamasında benimle birlikte çabalayan, sakinliği ve fikirleriyle bana hep yol gösteren, en iyi arkadaşım ve değerli meslektaşım Doktor Ercan PULAT'a,

Eğitim hayatım boyunca her zorlukta yanımda olan, zorlukları aşmam için bana güç veren, benimle gülüp benimle ağlayan ve şu an bulunduğum yerde olmamda en büyük emeği olan annem Hatice SOYTÜRK'e, babam Naim SOYTÜRK'e, ablam Berrin DUMRUL ve eniştem Soner DUMRUL'a ve neşe kaynağım, biricik yeğenim Defne'ye hayatıma anlam kattıkları için çok teşekkür ediyorum.

Dr. Buket SOYTÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Akciğer Kanseri	3
2.2.1. Tanım	3
2.2.2. İnsidans ve Mortalite.....	4
2.2.3. Etiyoloji.....	4
2.2.3.1. Tütün Ürünleri	4
2.2.3.2. Mesleki ve Çevresel Kanserojenler	5
2.2.3.2.1. Asbest.....	5
2.2.3.2.2. Radon	5
2.2.3.2.3. Hava Kirliliği	6
2.2.3.3. Diğer Faktörler.....	6
2.2.3.3.1. Radyasyon Tedavisi	6
2.2.3.3.2. Enflamasyon ve Benign Akciğer Hastalıkları.....	7
2.2.4. Akciğer Kanseri Taraması.....	7
2.2.5. Akciğer Kanseri Patolojisi	8
2.3. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.....	8
2.3.1. Özellikler.....	8
2.3.2. Klinik	8
2.3.3. Tanı	10
2.3.3.1. Enflamatuvar Parametreler	11
2.3.3.2. ¹⁸ F FDG PET-BT	11

2.3.4. Prognostik Faktörler.....	12
2.3.5. Evreleme	12
2.3.6. Tedavi.....	15
2.3.6.1. Limited Stage Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Birinci Basamak Tedavi.....	17
2.3.6.2. Extensive Stage Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Birinci Basamak Tedavi	18
2.3.6.3. Extensive Stage Küçük Hücreli Akciğer Kanseri İkinci Basamak Tedavi.....	20
3. MATERYAL ve METOD.....	22
3.1. Çalışma Grupları ve Amaç.....	22
3.2. Dışlama Kriterleri	22
3.3. Parametreler	22
3.3.1. Enflamatuvar Parametreler.....	23
3.3.2. ¹⁸ F FDG PET-BT Metabolik Parametreleri.....	23
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	24
4. BULGULAR.....	26
4.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarının Verileri	26
4.1.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarının Demografik Verileri.....	26
4.1.2. Hastaların Enflamatuvar Parametreleri	28
4.1.3. Hastaların ¹⁸ F FDG PET-BT Semikantitatif Verileri	28
4.1.4. Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	29
4.2. Hastaların ¹⁸ F FDG PET-BT Metabolik Parametreleri ile Enflamatuvar Parametreleri Arasındaki İlişki.....	29
4.2.1. SUVmax ve SUVmean Değerleri ile Enflamatuvar Parametreler Arasındaki İlişki..	29
4.2.2. MTV ve TLG Değerleri ile Enflamatuvar Parametreler Arasındaki İlişki.....	30
4.3. Hastaların Erken Dönem ve Geç Dönem Mortalitesini Öngörmeye ¹⁸ F FDG PET-BT Metabolik Parametrelerinin ve Enflamatuvar Parametrelerin İncelenmesi	31
4.3.1. Erken Dönem Mortaliteyi Öngörmeye SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG Değerlerinin İncelenmesi	31
4.3.2. Geç Dönem Mortaliteyi Öngörmeye SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG Değerlerinin İncelenmesi	32
4.3.3. Erken Dönem Mortaliteyi Öngörmeye PAO, PNI ve AAFO Değerlerinin İncelenmesi	33

4.3.4. Geç Dönem Mortaliteyi Öngörmeye PAO, PNI ve AAFO Değerlerinin İncelenmesi	34
4.4. Hastaların Mortalite Gelişim Dönemleri.....	35
4.5. Düşük MTV ve Yüksek MTV Grubuna Göre Diğer Parametreler Arasındaki Farklılıklar.....	36
4.6. Düşük PNI ve Yüksek PNI Grubuna Göre Diğer Parametreler Arasındaki Farklılıklar.....	37
4.7. Hastaların Sağkalım Analizleri	38
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	51

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 1. Akciğer kanserinin semptom ve belirtileri.....	
Tablo 2. Eastern cooperative oncology group performans skoru.....	
Tablo 3. T-Primer tümör evrelemesi.....	
Tablo 4. N-Bölgesel lenf bezleri evrelemesi	
Tablo 5. M-uzak metastaz evrelemesi.....	
Tablo 6. TNM'ye göre evre grupları	
Tablo 7. Küçük hücreli akciğer kanserinde tedavi seçenekleri	
Tablo 8. Küçük hücreli akciğer kanserinde ikinci basamak tedavi.....	
Tablo 9. Demografik veriler	
Tablo 10. Enflamatuvar parametreler	
Tablo 11. ¹⁸ F FDG PET-BT semikantitatif verileri	
Tablo 12. Laboratuvar bulguları	
Tablo 13. SUVmax ve SUVmean değerleri ile enflamatuvar parametreler arasındaki ilişki.....	
Tablo 14. MTV ve TLG değerleri ile enflamatuvar parametreler arasındaki ilişki.....	
Tablo 15. Erken dönem mortaliteyi öngörmeye SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin tanısal test performansı	
Tablo 16. Geç dönem mortaliteyi öngörmeye SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin tanısal test performansı.....	
Tablo 17. Erken dönem mortaliteyi öngörmeye PAO, PNI ve AAFO değerlerinin tanısal test performansı	
Tablo 18. Geç dönem mortaliteyi öngörmeye PAO, PNI ve AAFO değerlerinin tanısal test performansı	
Tablo 19. MTV cut-off grubu ile ilgili parametreler arasındaki farklılıklar	
Tablo 20. PNI cut-off grubu ile ilgili parametreler arasındaki farklılıklar.....	
Tablo 21. Hastaların sağkalım analizleri	

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. Küçük hücreli akciğer kanserinde tedavi algoritması.....	
Şekil 2. Erken dönem mortaliteyi öngörmeye SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin ROC curve testi ile incelenmesi	
Şekil 3. Geç dönem mortaliteyi öngörmeye SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin ROC curve testi ile incelenmesi	
Şekil 4. Erken Dönem Mortaliteyi Öngörmeye PAO, PNI ve AAFO Değerlerinin ROC curve testi ile incelenmesi.....	
Şekil 5. Geç dönem mortaliteyi öngörmeye PAO, PNI ve AAFO değerlerinin ROC curve testi ile incelenmesi.....	
Şekil 6. Mortalite gelişim dönemleri.....	
Şekil 7. Erken dönem mortalite bulguları ile PNI grupları arasındaki farklılıklar	
Şekil 8. Geç dönem mortalite bulguları ile MTV grupları arasındaki farklılıklar	
Şekil 9. Hastaların ortalama sağkalım süreleri	

KISALTMALAR LİSTESİ

¹⁸F FDG PET-BT	: ¹⁸ F Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
AAFO	: Albumin Alkalen Fosfataz Oranı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALP	: Alkalen Fosfataz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
CRP	: C Reaktif Protein
CTC	: Dolaşımdaki Tümör Hücresi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ES	: Extensive Stage
FDA	: Food and Drug Administration
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KT	: Kemoterapi
LAP	: Lenfadenopati
LCR	: Lenfosit C-Reaktif Protein Oranı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LS	: Limited Stage
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV	: Metabolik Tümör Volümü
NCCN	: The National Comprehensive Cancer Network
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NLST	: National Lung Screening Trial
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
OS	: Ortalama Sağkalım
PAO	: Platelet Albumin Oranı

PCI	: Profilaktik Kranial Işınlama
PD-L1	: Programlı Hücre Ölüm Ligandı
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PNI	: Prognostik Nutrisyonel İndeks
PNS	: Paraneoplastik Sendrom
RT	: Radyoterapi
SCC	: Skuamöz Hücreli Karsinom
SIADH	: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sekresyonu
SII	: Sistemik İmmün-Enflamasyon İndeksi
SIRI	: Sistemik Enflamatuvar Yanıt İndeksi
SUV_{max}	: Maximum Standardized Uptake Value
SUV_{mean}	: Mean Standardized Uptake Value
TLG	: Total Lezyon Glikolizisi
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
TTF-1	: Tiroid Transkripsiyon Faktör-1
VALSG	: Veterans Administration Lung Study Group
VCSS	: Vena Cava Superior Sendromu

ÖZET

Extensive Stage Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Enflamatuvar İndekslerle PET-BT de Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki

Giriş ve Amaç: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hızlı seyirli, yüksek metastaz potansiyeli olan bir malignitedir. Hastalığın hızlı seyri nedeniyle prognostik faktörlerin belirlenmesi önem taşımaktadır. Biz çalışmamızda KHAK olgularında tedavi öncesi bakılan enflamatuvar indekslerle ^{18}F Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi Bilgisayarlı Tomografide (^{18}F FDG PET-BT) bakılan metabolik parametreler arasındaki ilişkiyi göstermeyi ve bu parametrelerin hastaların sağkalımı üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma; 28 Nisan 2011 ile 9 Ağustos 2023 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde KHAK tanısı alan 110 hastanın retrospektif incelenmesiyle yapıldı. Hastaların demografik verileri, laboratuvar değerleri ve görüntüleme bulguları kaydedildi. Hastaların enflamatuvar indeks olarak değerlendirdiğimiz prognostik nutrisyonel indeks (PNI), platelet albumin oranı (PAO) ve albumin alkalin fosfataz oranı (AAFO) değerleri kaydedildi. Hastaların ^{18}F FDG PET-BT görüntüleri Nükleer Tıp Anabilim Dalı tarafından değerlendirilerek maksimum standardized uptake value (SUVmax), mean standardized uptake value (SUVmean), metabolik tümör volümü (MTV), total lezyon glikolizisi (TLG) değerleri kaydedildi.

Bulgular: SUVmax, SUVmean değerleri ile PAO değerleri arasında pozitif yönlü zayıf ilişki (sırasıyla $r=0,27$; $r=0,247$) ($p<0,05$), MTV ve TLG değerleri ile AAFO değerleri arasında negatif yönlü zayıf ilişki (sırasıyla $r=-0,243$; $r=-0,234$) ($p<0,05$) olduğu saptandı. Hastaların sağkalım analizleri erken dönem mortalite ve geç dönem mortaliteye göre iki grupta incelenmiş olup belirlenen cut-off değerlere göre yüksek MTV ve düşük PNI grubundaki hastaların ortalama sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu saptandı.

Sonuç: Enflamatuvar indekslerle ^{18}F FDG PET-BT metabolik parametrelerinden SUVmax, SUVmean değerleri ile PAO değerleri arasında pozitif yönlü zayıf ilişki, MTV ve TLG değerleri ile AAFO değerleri arasında negatif yönlü zayıf ilişki saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli akciğer kanseri, platelet albümin oranı, albümin alkalin fosfataz oranı, metabolik tümör volümü, total lezyon glikolizisi

ABSTRACT

The Relationship Between Inflammatory Indices and Metabolic Parameters on PET-CT in Patients Diagnosed with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer

Introduction: Small cell lung cancer (SCLC) is a malignancy with a rapid course and high metastatic potential. Due to the rapid course of the disease, it is important to determine prognostic factors. In this study, we aimed to show the relationship between inflammatory indices and metabolic parameters measured by 18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Computed Tomography (18F FDG PET-CT) and to evaluate the effects of these parameters on the survival of patients with SCLC.

Methods: This study was a retrospective review of 110 patients diagnosed with SCLC at Çukurova University Faculty of Medicine between April 28, 2011 and August 9, 2023. Demographic data, laboratory values and imaging findings were recorded. Prognostic nutritional index (PNI), platelet albumin ratio (PAO) and albumin alkaline phosphatase ratio (AAFO) values, which we consider as inflammatory index, were recorded. 18F FDG PET-CT images of the patients were evaluated by the Department of Nuclear Medicine and maximum standardized uptake value (SUVmax), mean standardized uptake value (SUVmean), metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG) values were recorded.

Results: There was a weak positive correlation between SUVmax and SUVmean values and PAO values ($r=0.27$; $r=0.247$, respectively) ($p<0.05$), and a weak negative correlation between MTV and TLG values and AAFO values ($r=-0.243$; $r=-0.234$, respectively) ($p<0.05$). Survival analyses of the patients were analyzed in two groups according to early mortality and late mortality and it was found that the mean survival times of the patients in the high MTV and low PNI group were lower according to the cut-off values determined.

Conclusion: There was a weak positive correlation between inflammatory indices and 18F FDG PET-CT metabolic parameters SUVmax, SUVmean and PAO values, and a weak negative correlation between MTV and TLG values and AAFO values.

Keywords: Small cell lung cancer, platelet albumin ratio, albumin alkaline phosphatase ratio, metabolic tumor volume, total lesion glycolysis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser herhangi bir doku veya organda başlayabilen, anormal hücrelerin kontrolsüz olarak çoğaldığı ve o organının sınırlarının aşılmasıyla diğer doku ve organlara yayılabilen geniş bir hastalık grubudur.¹ Kanser tüm dünyada ölüme en sık sebep olan 2. hastalık olması nedeniyle de ayrıca önem kazanmaktadır.² Erken tanı ve yeni tedavi seçenekleri ile kanser mortalitesi giderek azalmasına rağmen kanser ilişkili mortalite hala ciddi bir halk sağlığı sorunudur.³

Akciğer kanseri hem kadınlarda hem de erkeklerde en sık görülen 2. kanser olup kanser ilişkili mortalitenin ise en sık sebebidir.³ Akciğer kanserleri genel olarak küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak ikiye ayrılır. Küçük hücreli akciğer kanseri, akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 15'ini oluşturur. Küçük hücreli akciğer kanseri hızlı büyüme, erken metastaz ve kötü sağkalım özellikleri gösteren agresif bir malignitedir.⁴ Küçük hücreli akciğer kanserinin prognozunu gösteren birçok faktör mevcuttur. Bunlardan en önemlisi hastalığın evresi olmakla birlikte, hastanın performans durumu, yaş, cinsiyet, paraneoplastik sendrom (PNS) varlığı, tedavi öncesi laboratuvar parametreleri de hastaların prognozu hakkında fikir vermektedir.⁵

Küçük hücreli akciğer kanserinin hem tedavisindeki ilerlemenin yavaş olması hem de sağkalımının kötü olması nedeniyle hastalığın prognozunu ve mortalitesini öngörmeyi sağlayacak faktörler üzerine çalışmalar devam etmektedir. Bu konuda çalışılan faktörlerden biri enflamatuvar parametreler, diğeri ise ¹⁸F FDG PET-BT değerlendirilen metabolik parametrelerdir.

Tümör ve mikroçevresi arasındaki ilişki anjiogenez, tümör büyümesi ve metastazını düzenler. Enflamasyon hücreleri ve sitokinleri tümör mikroçevresinin majör elemanlarıdır. Bazı kanserlerde enflamasyon kanser gelişiminden önce ortaya çıkarken, bazı kanserler de enflamatuvar ortamın oluşmasına neden olur. Nedeni ne olursa olsun enflamasyon malign hücrelerin proliferasyonuna, anjiogenezine ve metastazına yardımcı olur. Hem tedavi yanıtını hem de adaptif immün sistem yanıtını değiştirir.⁶ Bu nedenle birçok enflamatuvar ve nutrisyonel indeks belirlenmiş olup birçok malignitenin prognozunda önemli yeri olduğu gösterilmiştir.^{7,8}

Malignitesi olan hastalarda prognostik önem açısından incelenen bir diğer parametre ise ^{18}F FDG PET-BT’de değerlendirilen metabolik parametrelerdir. Birçok malignitede bu metabolik parametrelerin prognoz ve mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır.^{9,10} Bazı çalışmalarda ise enflamatuvar parametreler ile ^{18}F FDG PET-BT’deki metabolik parametrelerin arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır.^{11,12} Biz de çalışmamızda extensive stage (ES) KHAK tanısı almış hastalarda ^{18}F FDG PET-BT’de bakılan metabolik parametreler ile enflamatuvar parametrelerin arasındaki ilişkiyi göstermeyi ve bu parametrelerin prognoz ve sağkalım üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

2.1.1. Tanım

Kanser herhangi bir doku veya organda başlayabilen, anormal hücrelerin kontrolsüz olarak çoğaldığı ve o organının sınırlarını aşarak diğer doku ve organlara yayılabilen geniş bir hastalık grubudur.¹ Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri'nin (CDC) Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaptığı çalışmaya göre kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüme en sık sebep olan 2. hastalık olarak kanser gelmektedir.²

2.1.2. Epidemiyoloji

2022 yılında dünya genelinde yaklaşık 20 milyon yeni kanser tanısı konulmuş olup, kanser ile ilişkili olarak yaklaşık 9,7 milyon ölümün gerçekleştiği tahmin edilmektedir.¹³

Erken tanı, sigara kullanımındaki azalma ve kanser tedavisindeki yeni gelişmeler sayesinde 1991 yılından beri kanser ilişkili 4 milyon ölüm önlenmiş olup kanser ilişkili mortalite 2021 yılına kadar azalmaya devam etmiştir. 2024 yılında ABD'de 2.001.140 yeni kanser vakası ve 611.720 kanser ilişkili ölüm gerçekleşmesi beklenmektedir.³

Erkeklerde en sık görülen kanserler sırasıyla prostat, akciğer ve kolorektal kanser olup erkeklerde görülen tüm kanserlerin % 48'ini oluştururlar. Kadınlarda ise sırasıyla en sık meme, akciğer ve kolorektal kanserler görülmekte olup kadınlarda görülen kanserlerin % 51'ini oluştururlar. Hem kadınlarda hem de erkeklerde kanser ilişkili mortalitenin en sık sebebi akciğer kanseridir. Her gün akciğer kanseri ile ilişkili olarak yaklaşık 340 kişi ölmektedir. Bu sayı kanser ilişkili mortalitenin 2. en sık sebebi olan kolorektal kanserlerin yaklaşık 2,5 katıdır.³

2.2. Akciğer Kanseri

2.2.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer kanserlerini solunum epitelinden (bronş, bronşiol ve alveol) köken alan tümörler olarak tanımlamaktadır.¹⁴ Akciğer kanseri hem

kadınlarda hem erkeklerde en sık görülen 2. kanser olup kanser ilişkili mortalitenin ise en sık sebebidir.³

2.2.2. İnsidans ve Mortalite

Akciğer kanseri insidansı sigara içme alışkanlıklarındaki değişikliklere bağlı olarak hem kadınlarda hem de erkeklerde 2006 yılından beri giderek azalmaktadır. Erkeklerde akciğer kanseri ölüm oranı 1990'daki zirve noktasından % 59 azalırken, kadınlarda ise 2002'deki en yüksek seviyesinden % 36 oranında gerilemiştir. Akciğer kanseri, insidansındaki ve mortalitesindeki azalmaya rağmen hala kolorektal, meme ve prostat kanserinin toplamından daha fazla ölüme sebep olmaktadır.³

2.2.3. Etiyoloji

Akciğer kanserine neden olan sigara başta olmak üzere birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerin bir kısmı değiştirilebilir veya önlenabilir olması nedeniyle önem taşımaktadır.

2.2.3.1. Tütün Ürünleri

Tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı, özellikle sigara, akciğer kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Sigara, akciğer kanserlerinin % 90'ına neden olan temel faktör olarak öne çıkmaktadır. Sigara içmek, hiç sigara içmemiş kişilere göre akciğer kanseri riskini yaklaşık 20 kat arttırmaktadır. Sigara içen kişiler arasında da sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı ile orantılı olarak akciğer kanseri gelişme riski artmaktadır. Yapılan çalışmalar sigara içme süresinin akciğer kanseri üzerinde günlük içilen sigara sayısından daha güçlü bir etkisi olduğunu da ortaya koymuştur. Akciğer kanseri riskinin günlük içilen sigara sayısı 3 katına çıkarıldığında 3 katına, sigara içme süresi 3 katına çıkarıldığında ise 100 katına çıktığı tahmin edilmektedir.¹⁵

Sigara içen kişilerle birlikte yaşayan ancak sigara içmeyen kişiler de akciğer kanseri için artmış risk altındadırlar. Bu durum pasif içicilik olarak adlandırılmakta olup akciğer kanseri riskinde % 20 ila % 30 arası artmış risk ile ilişkilendirilmektedir. Pasif sigara içiciliğinin akciğer kanseri ile ilişkili olarak dünyada yıllık 21.400 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir.¹⁶

Sigara içen kişilerde sigaranın bırakılması ile birlikte akciğer kanseri riskinde azalma görülür. Sigarayı bırakma süresi uzadıkça risk giderek azalmaktadır ancak hiçbir zaman ömür boyu sigara içmemiş kişilerdeki seviyelere dönmez. Yapılan çalışmalarda sigara bırakma sonrası akciğer kanseri riskinde % 90'a varan azalma sağlanabileceği gösterilmiştir.¹⁷

2.2.3.2. Mesleki ve Çevresel Kanserojenler

Akciğer kanseri etiyolojisinde tanımlanmış birçok çevresel ve mesleki kanserojen de bulunmaktadır. Mesleki kanserojen maruziyetinin akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 5-10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir.¹⁸ Bunların en iyi bilinenleri radon ve asbesttir. Bu ajanlar haricinde arsenik, nikel, krom, polisiklik aromatik hidrokarbonlar da akciğer kanseri ile ilişkilendirilmişlerdir.^{15,19-21}

2.2.3.2.1. Asbest

Asbest ticari amaçla kullanılan güçlü, ateşe dayanıklı ve çeşitli alt tipleri olan mineral bir lifdir.²² Doğal bir mineral olan asbestin amfibol (amosit, krosidolit, trenolit) ve serpantin (krisotil) alt türleri bulunur.¹⁸ Krisotil, çevredeki asbest liflerinin % 90'dan fazlasını oluşturur ve amfibole göre akciğerden daha hızlı temizlenir.²²

Asbestin mezotelyoma ve akciğer kanseri ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Asbest ile ilişkili akciğer kanseri riski asbest lifinin türüne göre de değişmektedir.²² Torasik malignitelerle ilişkisi en fazla olan lifler krisotil lifleridir. Mesleki asbest maruziyeti akciğer kanseri riskinde yaklaşık 5 kat artışa neden olmaktadır. Asbest ve sigara birbirinden bağımsız olarak akciğer kanserine neden olmakla birlikte ikisinin birlikte bulunması akciğer kanseri için sinerjistik etki oluşturmaktadır.¹⁸

2.2.3.2.2. Radon

Radon, Uranyum-238'in bozunması ile açığa çıkan bir gazdır. Radon açık ve kapalı alan havasında ve yeraltı madenlerinde yaygın olarak bulunur. İlk olarak radyum ve uranyum çıkarılan yer altı madenlerinde çalışan işçilerde akciğer kanserine neden

olduğu saptanmıştır. Madenciler üzerinde yapılan çalışmalarda radon maruziyeti arttıkça kümülatif olarak akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir.²³

Madencilerde yapılan bu çalışmalar, araştırmacıları ev içi radon maruziyetinin akciğer kanseri ile ilişkisini araştıran çalışmalara yönlendirmiş olup konutlardaki radon maruziyetinin de akciğer kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir.²⁴ Konut ilişkili radon maruziyeti akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak % 10'undan sorumlu olup sigaradan sonraki en sık 2. nedendir. Eş zamanlı sigara kullanımı da radon ile ilişkili akciğer kanseri riskini arttırmaktadır.¹⁸

2.2.3.2.3. Hava Kirliliği

Akciğer kanseri etiyolojileri arasında hava kirliliği de mevcuttur. Hava kirliliğine neden olan faktörler arasında biyokütle yakıt kullanımı sonrası oluşan gazlar ve motorlu taşıtlardan salınan egzoz sayılabilir.^{25,26} Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ısınma ve pişirme için kullanılan biyokütle (kömür, odun, gübre vb.) yakıtların yanması sonucu oluşan polisiklik aromatik hidrokarbonlar ile akciğer kanseri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan metaanalizlerde kömürün diğer biyokütle yakıtlara göre akciğer kanseri ile daha güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir.²¹ Dizel motor egzozunun partiküllerinin küçük boyutlu olması nedeniyle solunması ve akciğere nüfuz etmesi kolaydır. Mesleksel olarak dizel motor egzozuna maruziyetin artmış akciğer kanseri ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.²⁶

2.2.3.3. Diğer Faktörler

Sigara haricinde birçok faktör akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir ancak sigara içme ile kıyaslandığında etkilerinin daha sınırlı olduğu unutulmamalıdır.

2.2.3.3.1. Radyasyon Tedavisi

Kanser tedavisinde meydana gelen gelişmeler sayesinde bazı hastalıklarda sağkalımda iyileşmeler sağlanmış olup bu durum kanser tedavilerinin uzun dönem yan etkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu yan etkilerden biri de kanser tedavisine bağlı gelişen sekonder malignitelerdir. Diğer maligniteler nedeniyle radyasyon tedavisi görmüş hastalarda sekonder bir malignite olarak akciğer kanseri riskinde artış

gözlenmiştir. Örneğin hodgkin lenfoma nedeniyle kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) almış hastalarda akciğer kanseri sıklığının arttığı saptanmıştır. Çalışmalar riskin 2,6 ile 7,0 kat arasında önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Bu risk artışına hem KT hem de RT'nin katkıda bulunduğu gösterilmiş olup eş zamanlı sigara kullanımının riski daha da arttırdığı saptanmıştır. Riskin tedaviden sonra geçen süreyle birlikte arttığı ve 20 ila 25 yıla kadar sürebileceği de gösterilmiştir.²⁷ Başka bir çalışmada ise daha önce meme kanseri nedeniyle RT alan ve almayan hastaların akciğer kanseri insidansı karşılaştırılmıştır. Radyoterapi alan hastalarda akciğer kanseri % 2,25 hastada gelişmiş olup bu oranın RT almayan hastalarda % 0,23 olduğu saptanmıştır. Radyoterapi grubunun RT görmeyen gruba göre 10,078 kat daha yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir.²⁸

2.2.3.3.2. Enflamasyon ve Benign Akciğer Hastalıkları

Benign akciğer hastalıklarının bazıları çeşitli çalışmalarda artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Uluslararası Akciğer Kanseri Konsorsiyumu'nun 24.607 vakada yaptığı havuz analizinde amfizemin akciğer kanseri riskini 2,44 kat arttırdığı gösterilmiştir. Pnömoni 1,57, tüberküloz 1,48, kronik bronşit 1,47'lik oransal risk artışına neden olmuştur. Bu sonuçlar sigara kullanımından bağımsız olarak daha önceki akciğer hastalıklarının akciğer kanseri riskini arttırdığını göstermektedir.²⁹

2.2.4. Akciğer Kanseri Taraması

Akciğer kanseri taraması hem akciğer kanserinin görülme sıklığı hem de mortalitesinin yüksek olması nedeniyle önem kazanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü 55 ila 80 yaş arasında, 30 paket-yıl sigara kullanım öyküsü olan ve hala kullanan veya son 15 yıl içerisinde bırakmış kişilerde düşük doz bilgisayarlı tomografi ile akciğer kanseri taraması yapılmasını önermektedir. Bu öneri National Lung Screening Trial (NLST) çalışması bulgularına dayanmaktadır.³⁰

National Lung Screening Trial çalışmasında akciğer kanserinin tespiti için düşük dozlu bilgisayarlı tomografi ile standart göğüs röntgeni karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 55 ila 74 yaşları arasında, 30 paket-yıl sigara içme öyküsü olan veya 15 yıl içinde sigarayı bırakmış, akciğer kanseri açısından semptomu olmayan kişiler dahil edilmiştir. Düşük dozlu tomografi ile taraması yapılan katılımcıların akciğer kanserinden ölüm riskinin

göğüs röntgeni ile taranan katılımcılara göre % 15 ila % 20 daha düşük olduğu gösterilmiştir.³¹

2.2.5. Akciğer Kanseri Patolojisi

Dünya Sağlık Örgütü akciğer kanserlerini solunum epitelinden (bronş, bronşiol ve alveol) köken alan tümörler olarak tanımlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırma sistemine göre epitelyal akciğer kanseri dört ana tipten oluşmaktadır. Bunlar KHAK, skuamöz hücreli karsinom (SCC), adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomdur. Son üç tip genellikle KHDAK olarak adlandırılır. Bu tümörlerin hem biyolojik özelliklerinin ve seyirlerinin farklı olması hem de tedavilerinin farklı olması nedeniyle alt tip ayrımı yapmak önem kazanmaktadır.¹⁴

2.3. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

2.3.1. Özellikler

Küçük hücreli akciğer kanseri, akciğer kanseri olgularının yaklaşık % 15'ini oluşturur. Küçük hücreli akciğer kanseri hızlı büyüme ve agresif yayılma özellikleri gösteren, çoğunlukla sigara içen kişilerde gözlenen nöroendokrin bir tümördür. Bu nedenle hastaların çoğu tanı anında metastatiktir. Hastaların yaklaşık % 30'u tanı anında sınırlı evre hastalığa sahiptir. Küçük hücreli akciğer kanseri diğer akciğer kanseri alt tiplerine göre KT ve RT'ye daha duyarlıdır. Ancak KT sonrası nüks oldukça sıktır. Bu nedenle hastaların beklenen yaşam süreleri kısadır. Tanı sonrası tedavi almayan hastalarda ortalama sağkalım 2 ila 4 ay arasındadır. Tedavi alan hastalarda ise bu süreler; sınırlı evre hastalığı olan hastalarda 16 ila 24 ay arasındayken, yaygın evre hastalığı olan hastalarda 6 ila 12 ay arasındadır.³²

2.3.2. Klinik

Küçük hücreli akciğer kanseri çoğunlukla santral hava yollarına yerleşen, agresif seyirli ve çoğunlukla tanı anında metastatik olan bir hastalıktır. Bu agresif karakterinden ötürü çok çeşitli klinik bulgu ve belirtilerle karşımıza çıkabilmektedir. Bulgular lokal tümör büyümesiyle ilgili semptomlar, intratorasik yayılım bulguları, metastatik hastalarda metastaz yeri ile ilişkili semptomlar ve PNS'lerle ilişkili semptomlar olarak

karşımıza çıkabilir. Lokal tümör büyümesiyle ilişkili olarak hastalarda öksürük, dispne, hemoptizi izlenebilir. Tümörün intratorasik büyümesine bağlı olarak vena cava superior sendromu (VCSS), disfaji ve ses kısıklığı olabilir. Hastalarda metastaza bağlı genel konstitüsyonel semptomlar (halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı vb.) görülebileceği gibi metastaz olan organla ilişkili bulgular da görülebilmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinde en sık izlenen metastaz bölgeleri kemik, beyin, karaciğer ve sürrenal bezlerdir.³³

Küçük hücreli akciğer kanseri PNS ile en sık ilişkilendirilen akciğer kanseri subtipidir. Hastalığın seyri sırasında yaklaşık % 10 hastada PNS gelişmektedir. Endokrin PNS'ler tümörden ektopik olarak salgılanan hormon veya peptitlerle ilişkili olarak meydana gelmektedir. Gelişen PNS'ye bağlı olarak da semptomlar değişmektedir. Örneğin; ektopik cushing sendromu veya uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu (SIADH) gibi. Nörolojik PNS ise daha çok tümör antijenlerine karşı gelişen immün yanıt sonucu oluşan otoantikorlarla ilişki olup KHAK'de en sık görülen nörolojik PNS Lambert-Eaton myastenik sendromdur. Küçük hücreli akciğer kanserinde izlenebilen semptom ve belirtiler Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.³³

Tablo 1. Akciğer kanserinin semptom ve belirtileri

1. Endobronşial Tutulum Bulguları
a) Öksürük
b) Hemoptizi
c) Dispne
d) Wheezing
e) Tekrarlayan veya gerilemeyen pnömoni veya infiltrasyon
2. İntratorasik Yayılım Bulguları
a) Öksürük
b) Dispne
c) Ses kısıklığı
d) Lokalize veya plöritik göğüs ağrısı
e) Vena cava superior sendromu
f) Frenik sinir palsisi nedeniyle unilateral hemidiyafragma elevasyonu
g) Pancoast sendromu
h) Perikardiyal efüzyon
3. Sistemik Yayılım Bulguları
a. Güçsüzlük, halsizlik
b. Kilo kaybı, anoreksi
c. Göğüs ağrısı
d. Açıklanamayan lokal kemik ağrısı
e. Supraklavikular lenfadenopati
f. Açıklanamayan nörolojik bulgular, nöbet, konfüzyon
g. Laboratuvar anomalileri (anemi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, hiperkalsemi)

Tablo 1'in devamı

4. Paraneoplastik Sendromlar
a. Hiperkalsemi
b. Cushing sendromu
c. Uygunsuz ADH sendromu
d. Lambert-Eaton myastenik sendromu
e. Paraneoplastik ensefalit
f. Hematolojik anomaliler (anemi, lökositöz, trombositöz)
g. Hiperkoagülopati
h. Hipertrofik pulmoner osteoartropati
i. Dermatomyozit ve polimiyozit

ADH: Antidiüretik Hormon

2.3.3. Tanı

Küçük hücreli akciğer kanserinin agresif seyirli ve hızlı metastaz yapan bir hastalık olması nedeniyle hastalar genellikle tanı anında semptomatiktir ve semptomlar tipik olarak 3 aydan daha kısa süreli başlangıçlıdır. Bu hızlı seyir nedeniyle KHAK vakalarında hızlı tanı ve evreleme önem kazanmaktadır. Akciğer kanserinin tanısı sadece histopatolojik olarak doğrulanabilir. Tanı için anamnez ve fizik muayene dışında hücre sayımı, biyokimyasal tetkikler (karaciğer ve böbrek fonksiyonları, laktat dehidrogenaz (LDH) dahil kan tetkikleri) ve hastalığın evresini saptamak amacıyla görüntülemeler (direkt grafi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), ¹⁸F FDG PET-BT ve kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi) kullanılabilir.³⁴

Görüntüleme olarak BT kullanılan hastalarda eğer metastaz saptanmadıysa kemik metastazını doğrulamak için MRI veya ¹⁸F FDG PET-BT ile konfirme edilmelidir. Beyin tutulumunu göstermede daha sensitif olduğu için MRI kullanımı önerilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme yapılamayan durumlarda daha az sensitif olmakla birlikte BT kullanılabilir. Anormal kan sayımı bulguları olan hastalarda kemik iliği infiltrasyonunu ekarte etmek için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılması önerilmektedir.³⁵

Tümörün çoğunlukla santral yerleşimli olması nedeniyle biyopsiler genellikle bronkoskopi ile alınır. Ancak alternatif olarak mediastinoskopi veya transtorasik biyopsi de yapılabilir veya metastatik hastalığı olan kişilerde ulaşabilirliğe bağlı olarak metastaz yerinden de biyopsi alınabilir.³⁴ Biyopsi ile alınan patolojik örneğin küçük olduğu durumlarda KHAK ve KHDAK ayrımı yapmak için immünohistokimyasal incelemelerden yararlanılabilir. Küçük hücreli akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 90'ında tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) pozitifdir. Çoğu KHAK vakasında

kromogranin-A, nöron spesifik enolaz (NSE) ve sinaptofizin de pozitifdir ancak napsin-A ve p63 genellikle negatiftir. Ancak bu markerlar tek başına ayırım için kullanılamaz çünkü KHAK vakalarının % 5'inden azında tüm nöroendokrin markerlar negatif olabildiği gibi yaklaşık % 10 KHDAK vakasında da nöroendokrin marker pozitifliği görülebilir.³⁶

2.3.3.1. Enflamatuvar Parametreler

Kanser gelişimi ile sistemik enflamasyon arasında ilişki mevcuttur. Kanser gelişimi sırasında proinflamatuvar sitokinlerde artış meydana gelir ve bu sitokin artışı tümör hücresinin proliferasyon, invazyon ve migrasyonuna aracılık eder. Bu nedenle sistemik enflamasyonu gösteren parametreler birçok solid organ tümöründe prognoz ile ilişkilendirilmişlerdir.³⁷

Küçük hücreli akciğer kanserinin tanısında ve tedavisinde hematolojik ve biyokimyasal parametrelerden de faydalanılmaktadır. Bu bulgular metastaz ile ilişkili değişiklikleri saptamak veya tedavi öncesi organ fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Bakılan hematolojik ve biyokimyasal parametreler aynı zamanda enflamasyonu gösteren bazı indekslerin hesaplanmasında da kullanılmaktadır. Örnek olarak nötrofil lenfosit oranı (NLR), PNI, sistemik immün-enflamasyon indeksi (SII), lenfosit c-reaktif protein oranı (LCR), sistemik enflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) verilebilir. Bu indekslerin bazı kanser türlerinde prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiş olup KHAK'de de bu konuda çalışmalar mevcuttur.³⁷

2.3.3.2. ¹⁸F FDG PET-BT

Küçük hücreli akciğer kanserinin yüksek metabolizması nedeniyle ¹⁸F FDG PET-BT'nin kullanımı evreleme doğruluğunu arttırabilir. ¹⁸F FDG PET-BT ile tekrar değerlendirme yapılan hastalarda % 19 hastanın evresi ES olarak değişirken, % 8 hastanın evresinin ise limited stage (LS) olarak değiştiği gözlenmiştir. Çoğu metastatik bölgenin görüntülenmesinde ¹⁸F FDG PET-BT, BT'ye göre üstündür. Yapılan çalışmalarda intratorasik tümörün ¹⁸F FDG PET-BT ile daha iyi tespit edilmesine bağlı olarak tedavi yönetiminde değişikliğe neden olabileceği bildirilmiştir. Ancak ¹⁸F FDG PET-BT'de gösterilen metastazlar tedavi planında değişikliğe neden olarsa patolojik olarak da doğrulanmalıdır.³⁶

Küçük hücreli akciğer kanserinde ^{18}F FDG PET-BT'nin evreleme için kullanımı dışında ^{18}F FDG PET-BT'de gösterilen metabolik parametrelerin hastalığın prognozunu göstermedeki yeri de incelenmektedir.³⁸ Bu metabolik parametreler semikantitatif ölçümlere dayanan SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG'dir.³⁹ ^{18}F FDG PET-BT'de bakılan metabolik parametrelerin kötü sağkalım ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.³⁸

2.3.4. Prognostik Faktörler

Küçük hücreli akciğer kanserinde prognozu gösteren çeşitli belirteçler mevcuttur. Hastaların performans durumunun kötü olması, erkek cinsiyet, kilo kaybı, ileri yaş, yüksek LDH düzeyi, belirli metastaz bölgeleri (kemik, kemik iliği, beyin, karaciğer) ve metastaz bölgelerinin sayısı, yüksek tümör volümü, düşük sodyum düzeyi (SIADH), paraneoplastik cushing sendromu, tedavi sırasında sigara kullanımına devam edilmesi ve dolaşımdaki tümör hücre sayısının (CTC) yüksek olması KHAK olgularında kötü prognozu göstermektedir.^{35,40} Performans durumunu değerlendirmede en sık kullanılan sınıflama Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tarafından oluşturulmuş olup Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Eastern cooperative oncology group performans skoru

ECOG Derece 0: Tamamen aktif, tüm hastalık öncesi performansı kısıtlama olmaksızın sürdürülebilir.
ECOG Derece 1: Fiziksel olarak yorucu faaliyetlerde kısıtlı ancak ayakta ve hafif veya hareketsiz nitelikteki işleri yapabilir.
ECOG Derece 2: Ayakta ve kendi kendine bakabilecek durumda ancak herhangi bir iş faaliyeti yapamıyor. Uyanık olduğu saatlerin yaklaşık > % 50'si kadar ayakta geçirir.
ECOG Derece 3: Uyanık olduğu saatlerin > % 50'sinden fazla bir süre yatak veya sandalyeye bağlı, yalnızca sınırlı kendi kendine bakım yapabilen
ECOG Derece 4: Tamamen engelli. Herhangi bir öz bakımı sürdüremez. Tamamen yatağa veya sandalyeye bağlı.
ECOG Derece 5: Ölü

2.3.5. Evreleme

Küçük hücreli akciğer kanserinin evrelemesinde kullanılabilen 2 ayrı sistem mevcuttur. Bunlardan birincisi Veterans Administration Lung Study Group (VALSG) tarafından oluşturulan ve bir radyasyon portalında kapsanan tümör hacmi ile ifade edilen evrelemedir. Bu evrelemeye göre KHAK, LS ve ES olarak sınıflandırılır. Diğer sınıflama ise The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)

tarafından kullanılması önerilen tümör-nod-metastaz (TNM) sistemidir. Küçük hücreli akciğer kanserinde TNM sisteminin kullanım önerisi; sınırlı evre hastalığı olan hastalar arasında lenf nodu tutulumu olanların, lenf nodu tutulumu olmayanlara göre önemli ölçüde kötü sağkalımı olduğunu gösteren çalışmalar üzerine yapılmıştır.⁴¹

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) KHAK paneli evrelemede hem TNM sistemi hem de VALSG evrelemesinin kombine olarak kullanımını önermektedir. Veterans Administration Lung Study Group tarafından yapılan evrelemede KHAK, LS ve ES olmak üzere ikiye ayrılır. Limited stage hastalık ipsilateral hemitoraksa sınırlı ve tek bir radyoterapi portuna sığacak boyuttadır. Extensive stage hastalık ise ipsilateral hemitoraksı aşan (malign plevral veya perikardiyal efüzyon, uzak metastaz gibi) hastalığı ifade eder. Hastaların 2/3'ü tanı anında metastatiktir. Bu metastazlar genellikle kontralateral akciğere, kemik/kemik iliğine, beyin, karaciğer veya sürrenal bezleredir.³⁶

Küçük hücreli akciğer kanserinde TNM evrelemesinin VALSG sistemine uyarlanmış halinde LS hastalık TNM evresinde evre 1-3 (T herhangi bir, N herhangi bir, M0)'e karşılık gelmektedir. Extensive stage ise Evre 4 hastalığa denk gelmektedir. Bu ayrımın istisnası çok sayıda akciğer nodülü olan, tümör/nodül boyutu çok büyük olan T3-4 hastalıktır. Bu kitlenin radyasyon portuna sığması zor olduğundan ES olarak kabul edilir. Küçük hücreli akciğer kanserinde pratik kullanım nedeniyle çoğunlukla VALSG sınıflaması kullanılmaya devam edilmektedir ancak TNM sisteminin kullanılması özellikle cerrahiye uygun veya radyoterapi planı olan hastalar açısından önemli olup klinik değerlendirmede TNM evrelemesinden de yararlanılmalıdır. International Association for the Study of Lung Cancer tarafından KHAK vakalarında kullanılması önerilen 8. Baskı American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM evrelemesinin; T-primer tümör evrelemesi Tablo 3'de, N-bölgesel lenf bezleri evrelemesi Tablo 4'de, M-uzak metastaz evrelemesi Tablo 5'de ve TNM'ye göre evre grupları Tablo 6'da gösterilmektedir.³⁶

Tablo 3. T-Primer tümör evrelemesi

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok

Tablo 3'ün devamı

Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan) ¹
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ²
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ³ * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

¹ Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeyel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.

² Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan

³ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

Tablo 4. N-Bölgesel lenf bezleri evrelemesi

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

Tablo 5. M-Uzak metastaz evrelemesi

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ¹
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ²
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

¹ Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

² Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

Tablo 6. TNM'ye göre evre grupları

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
	IIIB	T4	N1	M0
		T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
	IIIC	T3	N3	M0
		T4	N3	M0
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.3.6. Tedavi

Küçük hücreli akciğer kanserinde tedavi planı evrelemeye göre yapılmaktadır. Sıklıkla tedavi planında kullanılan evreleme VALSG evrelemesi olup hastalık LS ve ES olarak ikiye ayrılır. Küçük hücreli akciğer kanseri kemosensitif bir tümör olup birinci basamak tedaviye hızlı yanıt verir ve yanıt oranı % 70'lerdedir. Kemoterapiye hızlı yanıtı rağmen hastalarda nüks çok sık (Limited stage hastaların % 80'inde ve ES hastaların neredeyse tamamında) izlenir. Bu hastaların ikinci basamak tedaviye yanıt oranları da zayıftır. Bu zayıf tedavi yanıtı nedeniyle KHAK tedavisindeki gelişmeler önem kazanmaktadır. Bu nedenle birçok tedavi modelini kombine eden (kombine

immünoterapi, immünoterapi ve kemoradyoterapi kombinasyonları gibi) birçok çalışma yapılmaktadır.⁴²

Limited stage KHAK olgularında ilk basamak tedavi olarak kombine KT ve RT kullanılmaktadır. En sık kullanılan kemoterapi seçeneği etoposid-platin kombinasyonudur. Limited stage KHAK olgularında seçili hasta gruplarında cerrahi tedavi seçeneği de olabilmektedir. Extensive stage KHAK olgularında ise ilk basamak tedavi olarak platin bazlı kombine kemoterapi önerilmektedir. Hastalığın yüksek mortalitesi nedeniyle güncel çalışmalar immünoterapi üzerine yoğunlaşmış olup ES hastalarda kombine kemoterapiye immünoterapi eklenmesinin sağkalımı arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur.⁴³ Küçük hücreli akciğer kanserindeki tedavi seçenekleri Tablo 7’de gösterilmektedir.

Tedavi konusunda yapılan çalışmaların immünoterapiye yoğunlaşmasıyla birlikte KHAK’nin genetik ve immünohistokimyasal özelliklerinin bilinmesi önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalar KHAK’de 2 önemli tümör süpresör gende inaktivasyonun yüksek oranda olduğunu göstermiştir. Hastaların yaklaşık % 75 ila 90’ında TP53 gen mutasyonu, % 60 ila 90’ında ise RB1 gen mutasyonu gösterilmiştir. Yine CREBBP ve EP300 gen mutasyonlarının da KHAK’de rol oynadığı düşünülmektedir.⁴³

Birçok malignitede kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları konusunda gelişme olmasına rağmen KHAK hala moleküler heterojenitesinden ve genomik yapısından bağımsız olarak homojen bir malignite gibi tedavi edilmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinin tedaviye direnç geliştirmesi, tedavi sonrası hızlı nüks etmesi ve 5 yıllık sağkalımının düşük olması nedeniyle yeni terapötik hedefler belirlenmeye çalışılmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserini sınıflandırmak için birçok çalışma yapılmış olup bu sınıflandırmaların prognoz ve tedaviye yanıt açısından faydası gösterilememiştir. Yapılan son araştırmalar sonucunda KHAK transkripsiyon regülatör ekspresyonuna göre ASCL1 (KHAK-A), NEUROD1 (KHAK-N), POU2F3 (KHAK-P) ve enflamatuar markerlarla ilişki (KHAK-I) olarak 4’e ayrılmıştır. Bu subtip ayrımı ile terapötik yaklaşımlarda iyileşme sağlanması amaçlanmaktadır.⁴⁴

Küçük hücreli akciğer kanseri-A en yaygın subtip olup KHAK vakalarının % 40-50’sini oluşturur. Bu vakalarda yüksek nöroendokrin marker ekspresyonu izlenir. Küçük hücreli akciğer kanseri-N NEUROD1 transkripsiyon faktörü ile karakterizedir. Bu vakalarda düşük nöroendokrin marker ekspresyonu ve c-Myc amplifikasyonu

mevcuttur. Küçük hücreli akciğer kanseri-P'de POU2F3 proteini eksprese edilmektedir. POU2F3 proteini tuft hücrelerinin fizyolojik regülatör fonksiyonlarına aracılık eden transkripsiyon faktörüdür. Bu alt tip nöroendokrin belirteçlerin yokluğu ile karakterizedir. Dördüncü KHAK subtipi olarak YAP 1 proteini ile ilişkili KHAK-Y önerilmiş olup bu subtip insan örnekleri ile doğrulanamamıştır. ASCL1, NEUROD1, POU2F3 ve YAP 1 transkripsiyon faktörlerinin hiçbirini içermeyen KHAK-QN alt tipi tanımlanmış olup KHAK-I ile ilişkisi üzerine araştırmalar devam etmektedir. Küçük hücreli akciğer kanseri-I subtipinde 4 ana transkripsiyon faktörü negatiftir ancak belirgin enflamatuvar özellikler ve birçok immün kontrol noktası molekülünün yüksek ekspresyonu ile karakterizedir. Tüm subtiplerde genetik özellikleri doğrultusunda spesifik ajanlar üzerine çalışmalar devam etmektedir.⁴⁴

Tablo 7. Küçük hücreli akciğer kanserinde tedavi seçenekleri

Evre	Tedavi Seçenekleri
Limited Stage	Kemoterapi ve radyoterapi
	Kombine kemoterapi
	Cerrahi + kemoterapi veya kemoradyoterapi
	Profilaktik kraniyal radyoterapi
	Klinik çalışmalar
Extensive Stage	İmmün kontrol noktası modülatörleri ve kombine kemoterapi
	Kombine kemoterapi
	Radyoterapi
	Kemoterapiye yanıt alınmış hastalarda torasik radyoterapi
	Profilaktik kraniyal radyoterapi
	Klinik çalışmalar
Rekürren Hastalık	Kemoterapi
	İmmün kontrol noktası modülatörleri
	Palyatif tedaviler
	Faz 1 ve 2 klinik çalışma aşamasındaki ilaçlar

2.3.6.1. Limited Stage Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Birinci Basamak Tedavi

Limited stage KHAK için birinci basamak tedavi kemoradyoterapidir. Kemoterapide en sık kullanılan kombine rejim sisplatin-etoposiddir.⁴³ Küçük hücreli akciğer kanserinde birinci basamak tedavide karboplatin ve sisplatinin etkinliğini karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada iki tedavi kolunda da etkinlik, ortalama sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından anlamlı fark olmadığı ortaya konmuştur. Tedavilerin farkı yan etki profillerinde ortaya çıkmış olup karboplatinde daha çok hematolojik yan etkiler (nötropeni, anemi, trombositopeni) görülürken,

sisplatinde ise gastrointestinal yan etkiler, nörotoksisite ve nefrotoksisite daha fazla izlenmiştir.⁴⁵ Yapılan çalışmalar kemoterapiye radyoterapi eklenmesinin hem OS hem de lokal kontrol açısından fayda sağladığını göstermiştir.⁴⁶ Limited stage KHAK olgularında henüz immünoterapinin kullanımını destekleyen çalışma mevcut değildir. Ancak bu konuda çalışmalar devam etmektedir.⁴³

2.3.6.2. Extensive Stage Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Birinci Basamak Tedavi

Extensive stage KHAK için birinci basamak tedavi platin bazlı kemoterapidir. En sık kullanılan kombinasyon etoposid-platin kombinasyonudur. Extensive stage KHAK’de 2 adet programlı hücre ölüm ligandı 1 (PD-L1) ajanının birinci basamak tedavide kombine kemoterapi ile birlikte kullanımı onaylanmıştır. Bu ajanlar IMpower133 araştırmasında çalışılan atezolizumab ve CASPIAN araştırmasında çalışılan durvalumabdır.⁴³ Küçük hücreli akciğer kanserinde tedavi algoritması Şekil 1’de gösterilmiştir.

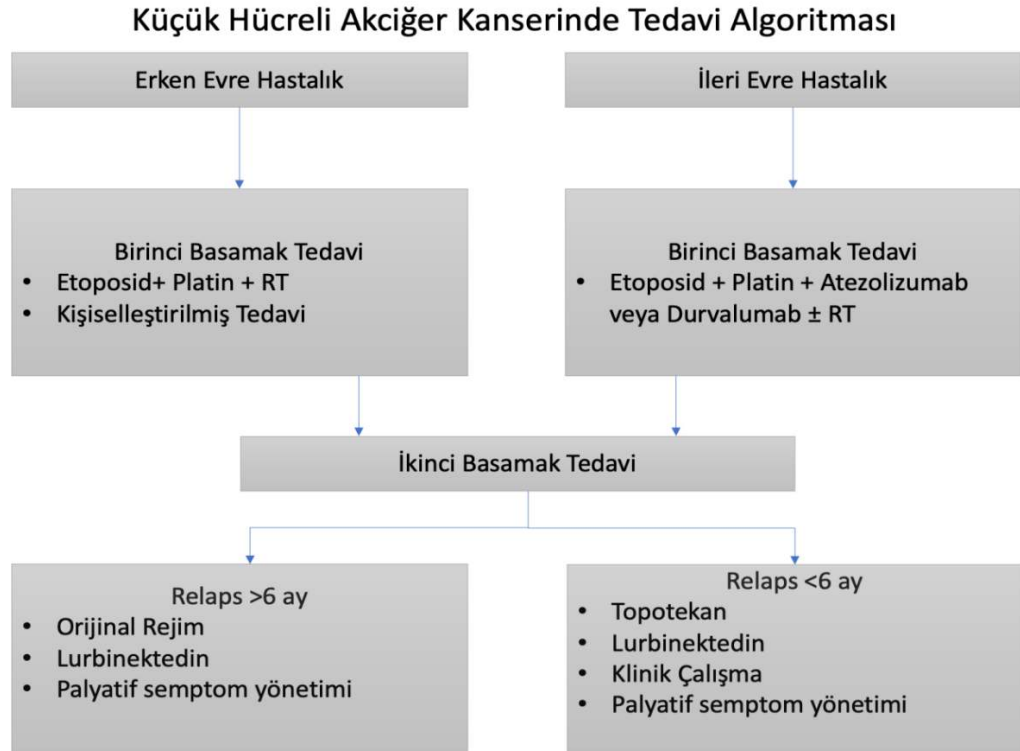
IMpower133 çalışmasında daha önce tedavi almamış ES KHAK hastalarına bir grupta karboplatin-etoposid ve atezolizumab verilmiş olup diğer gruba kombine kemoterapi ile birlikte plasebo verilmiştir. Ortalama sağkalım atezolizumab grubunda 12,3 ay iken plasebo grubunda 10,3 ay olarak bulunmuştur. Progresyonsuz sağkalım ise sırasıyla 5,2 aya 4,3 ay olarak bulunmuştur.⁴⁷ CASPIAN çalışmasında ise platin-etoposid tedavisine durvalumab eklenmiştir. Durvalumab grubunda OS 13,0 ay olarak bulunmuş olup sadece platin-etoposid kombinasyon tedavisi alan hastalarda ise 10,3 ay olarak bulunmuştur.⁴⁸ Hastaların 3 yıllık takipte OS’lerine bakıldığında ise durvalumab grubunda % 17,6 iken sadece kombine kemoterapi alan grupta % 5,8 olarak bulunmuştur.⁴⁹

Extensive stage KHAK’nin birinci basamak tedavisinde başka immün kontrol noktası inhibitörleri için de çalışmalar mevcuttur. KEYNOTE-604 çalışmasında kombine kemoterapiye pembrolizumab eklenerek karşılaştırma yapılmış olup pembrolizumab grubunda PFS ve OS’de iyileşme gözlenmiştir ancak bu iyileşme sadece kemoterapi grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değildir.⁵⁰ ECOG-ACRIN EA5161 çalışmasında ise bir Anti PD-1 ajan olan nivolumab çalışılmış olup ES KHAK hastalarında birinci basamak tedaviye nivolumab eklenmesinin hem

OS'yi hem de PFS'yi iyileştirdiği gözlenmiştir. Nivolumab alan grup ile sadece kombine kemoterapi alan grup karşılaştırıldığında PFS sırasıyla 5,5 aya 4,7 ay olarak bulunmuştur. Ortalama sağkalım ise sırasıyla 11,3 aya 9,3 ay olarak bulunmuştur.⁵¹ Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisi için başka mekanizma ve ajanlar da denenmiş olup çalışmalarda sadece kombine kemoterapi rejimlerine karşı anlamlı düzeyde OS faydası sağladığı gösterilememiştir. İpilimumab ve bevacizumab ile ilgili çalışmalarda da OS faydası gösterilememiştir.^{43,52,53}

Extensive stage KHAK'de birinci basamak tedaviye konsolidatif RT eklenmesi üzerine yapılan çalışmalarda mevcuttur. Radyoterapinin immün yanıtı uyurabileceği ve intratorasik rekürrensi azaltılabileceği düşünülmektedir.⁴³ Bu nedenle ES KHAK olgularında birinci basamak tedaviye RT eklenmesi üzerine yapılan birçok çalışma mevcuttur.^{54,55}

Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında beyin metastazları yaygındır. Hastalarda beyin metastazı görülme sıklığı tanı anında yaklaşık % 18 olup iki yılda fazlasıyla artarak % 80'lere yaklaşır. Beyin metastazının varlığı kötü prognoz göstergesi olup idame kemoterapi beyin metastazı insidansını azaltmaz.⁵⁶ Çok sayıda çalışma profilaktik kranial ışınlamanın (PCI) hastalarda OS ve PFS'yi iyileştirdiğini ve semptomatik beyin metastazı riskini azalttığını göstermiştir. Ancak PCI'nın KT'ye tam yanıt alınamamış hastalardaki yeri tartışmalıdır.^{56,57}



Şekil 1. Küçük hücreli akciğer kanserinde tedavi algoritması

RT: Radyoterapi

2.3.6.3. Extensive Stage Küçük Hücreli Akciğer Kanseri İkinci Basamak Tedavi

Küçük hücreli akciğer kanseri olgularında tedavi sonrası nüks sıktır. Birinci basamak tedaviye yanıtın derecesi ve süresi hastanın sağkalımını öngörmekte kullanılabilmektedir. Birinci basamak tedavi sonrası ilk 3 ay içerisinde nüksü olan hastalar refrakter olarak değerlendirilirler ve genellikle aynı rejim tekrar kullanılmaz. Nüksü 6 aydan sonra olan hastalar ise kemosensitif olarak kabul edilirler ve birinci basamak tedavi rejimi ile tedavi edilebilirler.⁵⁸

Yapılan çalışmalarda birinci basamak tedaviye dirençli hastalarda ikinci basamak tedaviye yanıt oranlarının da düşük olduğu gösterilmiştir. Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında ikinci basamak tedavinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada hastaların ikinci basamak tedaviye genel yanıt oranı % 17,9 olup birinci basamak tedaviye sensitif olan hastalarda bu oran % 27,7, refrakter hastalar içinse % 14,8 olarak bulunmuştur. Hastaların OS süreleri ise 6,7 ay olup kemosensitif hastalarda 7,7 ay, refrakter hastalarda 5,4 ay bulunmuştur.⁵⁸

Yakın zamana kadar United States Food and Drug Administration (FDA) tarafından KHAK’de ikinci basamakta kullanımı onaylanan tek ajan topotekandı. Lurbinektedin selektif onkojenik transkripsiyon inhibitörü olup KHAK hastalarında ikinci basamakta kullanımı onaylanan diğer ajandır. The National Comprehensive Cancer Network KHAK paneli 6 aydan kısa süre içerisinde nüksü olan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak topotekan ve lurbinektedin önermektedir. 6 aydan sonra nüks eden hastalar içinse orijinal rejimin tekrar verilmesi veya diğer birçok tedavi seçeneğinden biri olarak lurbinektedin tedavisi önerilmektedir. The National Comprehensive Cancer Network tarafından kullanımı önerilen ajanlar Tablo 8’de gösterilmiştir.^{36,43}

Tablo 8. Küçük hücreli akciğer kanserinde ikinci basamak tedavi

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde İkinci Basamak Tedavi	
Relaps $\leq$ 6 ay	Relaps > 6 ay
Topotekan	Orijinal rejim
Lurbinektedin	
Klinik çalışma	Diğer Önerilen Rejimler
	Topotekan
Diğer Önerilen Rejimler	Paklitaksel
Paklitaksel	Dosetaksel
Dosetaksel	İrinotekan
İrinotekan	Temozolomid
Temozolomid	Siklofosfamid/Doksorubisin/Vinkristin
Siklofosfamid/Doksorubisin/Vinkristin	Oral etoposid
Oral etoposid	Vinorelbin
Vinorelbin	Gemsitabin
Gemsitabin	Lurbinektedin

3. MATERİYAL ve METOD

‘Extensive Stage Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Enflamatuvar Endekslerle PET-CT de Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki’ konulu çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 4 Ocak 2024 tarihli 140 numaralı toplantıda alınan 33 numaralı karara istinaden yapılmıştır.

3.1. Çalışma Grupları ve Amaç

Bu çalışma; 28 Nisan 2011 ile 9 Ağustos 2023 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde KHAK tanısı alan 18 yaş üstü 110 hastanın retrospektif incelenmesiyle yapıldı. Çalışma için kriterlere uyan hastaların tedaviye başlanmadan önce bakılan rutin laboratuvar test sonuçları kaydedildi. Hastaların tedaviye başlanmadan önce evreleme için çekilen ^{18}F FDG PET-BT görüntüleri Nükleer Tıp Anabilim Dalı tarafından tekrar değerlendirilmiş olup çalışmada kullanılması planlanan parametreler kaydedildi.

3.2. Dışlama Kriterleri

Çalışmanın dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

- 18 yaş altı hastalar
- Sınırlı evre hastalığı olan hastalar
- İkinci primer malignitesi olan hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Otoimmün hastalığı olan hastalar
- Tedavi öncesi ^{18}F FDG PET-BT ‘si olmayan hastalar
- Tedavi öncesi rutin laboratuvar tetkikleri olmayan hastalar

3.3. Parametreler

Hastaların demografik özellikleri, sigara içme öyküleri, patolojik tanı tarihleri ve vefat eden hastaların vefat tarihi ile yaşayan hastaların son muayene tarihleri kayıt altına alındı. Vefat eden hastaların vefat tarihi veya yaşayan hastaların sistemdeki son

muayene tarihlerinden hastaların patolojik tanı tarihleri çıkarılarak hastaların ortalama takip süresi (gün) hesaplandı. Hastalar mortalite verilerine göre erken dönemde mortalite gelişen ve geç dönemde mortalite gelişen hastalar olarak gruplandırılıp kaydedildi. Tanıdan itibaren 6 ay içinde vefat eden hastalar erken dönem mortalite, 12 ay içinde vefat eden hastalar ise geç dönem mortalite grubuna dahil edildi. Hastaların görüntülemelerinden hastaların primer tümör lokalizasyonu, primer tümörün boyutu, lenf nodu evreleri, metastaz yerleri, metastaz yerlerinin visseral-non visseral olarak ayrımı, tanı anı görüntülemelerinde beyin metastazı varlığı kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi çekilen ^{18}F FDG PET-BT'leri Nükleer Tıp Anabilim Dalı tarafından tekrar değerlendirilerek ^{18}F FDG PET-BT'deki lezyonların SUVmax, SUVmean, MTV, TLG değerleri kayıt altına alındı. Hastaların geçmiş medulla raporları ve epikrizleri incelenerek aldığı tedaviler ve PCI verileri kaydedildi. Hastaların hemogramındaki lökosit, nötrofil, monosit, eozinofil, hemoglobin, platelet, RDW, MPV, PDW, PCT değerleri ile biyokimyasal tetkiklerinden C reaktif protein (CRP), albümin, alkalen fosfataz (ALP) ve LDH değerleri kaydedildi. Hemogram ve biyokimyasal tetkik sonuçları ile hastaların PNI, PAO ve AAFO değerleri hesaplanarak kaydedildi.

3.3.1. Enflamatuvar Parametreler

Hastaların kan sayımı Beckman Coulter DXH cihazıyla ve biyokimyasal testler hastanemiz merkez laboratuvarında Beckman Coulter AU5800 cihazında yapıldı. Enflamatuvar parametre olarak hastaların PNI, PAO ve AAFO değerleri kaydedildi.

PNI şu şekilde hesaplandı; (serum albumin seviyesi (g/dl) x 10) + (total lenfosit sayısı (mm^3) x 0,005)

AAFO şu şekilde hesaplandı; (serum albumin seviyesi (g/dl) x 10) / (serum alkalen fosfataz düzeyi (U/L))

PAO şu şekilde hesaplandı; (platelet sayısı ($10^3/\text{mm}^3$)) / (serum albumin seviyesi (g/dl) x 10)

3.3.2. ^{18}F FDG PET-BT Metabolik Parametreleri

^{18}F FDG PET-BT görüntülemesi 6-8 saatlik açlık sonrası ve ortalama 10 miliCurie intravenöz ^{18}F FDG uygulamasından 60-90 dakika sonra yapılmıştır. Hastaların ^{18}F FDG PET-BT görüntülemeleri Siemens Biograph 6 PET-CT (Siemens Medical

Systems, USA) ve General Electric Discovery IQ Gen2 20CM 4 RINGC PET-CT (General Electric Healthcare) cihazları kullanılarak yapılmıştır. Hem PET hem de BT taramaları normal tidal solunum sırasında elde edilmiştir. Toplam çekim süresi hasta başına 25 dakika ile 35 dakika arasında değişmektedir. PET görüntüleri Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) algoritması kullanılarak atenüasyon düzeltmesi ile yeniden yapılandırıldı. Atenüasyon düzeltmesi yapılmış PET ve BT görüntüleri koronal, sagittal ve transaksiyel kesitler halinde Symbia iş istasyonunda (Siemens Healthcare) ve Xeleris iş istasyonunda (General Electric Healthcare) görüntülendi.

MTV değerlerini ölçmek için PET-BT verileri Dicom formatında bir OsiriX MD programına aktarıldı. Önceden lokalize edilmiş her bir lezyonu içeren bir 3D ilgi alanı çizildi ve seçilen hacimde SUVmax belirlendi. VOI'lerin şekli ve boyutu, yüksek fizyolojik tutulum alanlarını (mesane, miyokard) içermemelerini veya BT'de görülen anatomik tümör sınırlarını aşmamalarını sağlayacak şekilde ayarlandı. MTV, SUVmean değerini de otomatik olarak hesaplayan OsiriX MD programı tarafından SUVmax'ın % 40'ı eşiği dahilinde uzamsal olarak bağlı tüm vokselleri gruplandıran PET verilerinden hesaplanmıştır. Her hastanın toplam MTV'si, seçilen tüm lezyonların MTV'lerinin toplamı olarak tanımlandı. Total lezyon glikolizisi (TLG), izokonturlama ile seçilen hacimde belirlenen SUVmean ile aynı lezyonun MTV'sinin çarpılmasıyla elde edildi. Her hastanın global TLG'si, seçilen tüm fokal lezyonların TLG'lerinin toplamı olarak tanımlandı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve (25-75th persentil (çeyrekler)) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ikili grup analizlerinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli ölçümler arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman's rho korelasyon testine başvuruldu. Hastaların PAO, PNI, AAFO, SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin erken ve geç dönem mortaliteyi kestirmedeki gücünü ifade eden eğri altında kalan alan (orijinal adı ile area

under the curve-(AUC)) için alıcı işletim karakteristiği (orijinal adıyla; Receiver Operating Characteristic – ROC) analizi kullanıldı. ROC analizi sonucunda her bir değişken için eşik değeri belirlenerek söz konusu noktalardaki duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

4.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarının Verileri

4.1.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarının Demografik Verileri

Çalışmaya verilerine ulaşılan KHAK tanılı 110 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamalarının $61,9 \pm 9,4$ yıl olduğu saptandı.

Hastaların primer tümörlerinin çapına bakıldığında ortalama $73,9 \pm 29,7$ mm olduğu saptandı.

Hastaların ortalama $207,9 \pm 208,1$ gün takip edildikleri tespit edildi.

Hastaların % 87,3 (n=96)'ünün erkek, % 12,7 (n=14)'ünün kadın olduğu saptandı. Sigara kullanım bilgilerine hastaların 51 (% 46,4)'inde ulaşılmış olup, 51 hastanın tamamında sigara kullanımı tespit edildi. Hastalardan 59 (% 53,6)'unun ise sigara kullanım bilgilerine ulaşılamadı. Exitus bulguları hastaların % 98,2 (n=108)'sinde tespit edilirken, % 1,8 (n=2)'inin yaşadığı belirlendi.

Hastaların primer tümör lokalizasyonlarının % 50,9 (n=56)'unda sağ akciğer, % 49,1 (n=54)'inde ise sol akciğer olduğu gözlemlendi.

Metastaz bulguları incelendiğinde sırasıyla hastaların % 33,6 (n=37)'sında servikal lenfadenopati (LAP), % 10 (n=11)'unda kontralateral akciğer, % 39,1 (n=43)'inde karaciğer, % 27,3 (n=30)'ünde intraabdominal LAP, % 13,6 (n=15)'sında intraabdominal lezyon, % 74,5 (n=82)'inde kemik, % 30,9 (n=34)'unda sürrenal, % 12,7 (n=14)'sinde beyin metastazı, % 28,2 (n=31)'sinde ise diğer metastaz bulguları tespit edildi. Diğer metastaz yerlerinin ise kemik iliği, pankreas, cilt altı, yumuşak doku, aksiller LAP, inguinal LAP ve plevra olduğu gözlemlendi.

Hastaların % 30,0 (n=33)'unda non-visseral, % 70,0 (n=77)'inde ise visseral metastaz olduğu gözlemlendi.

Hastaların lenf nodu evrelerine bakıldığında % 1,8 (n=2)'inde N0, % 6,4 (n=7)'ünde N1, % 25,5 (n=28)'inde N2, % 66,4 (n=73)'ünde ise N3 şeklinde olduğu saptandı.

Tedavi alımı hastaların % 86,4 (n=95)'ünde gözlenirken; en sık verilen tedavilerin sırasıyla % 77,9 (n=74)'unda sisplatin-etoposid, % 14,7 (n=14)'sinde karboplatin-etoposid tedavileri olduğu gözlemlendi.

PCI verilerinde hastaların % 9,1 (n=10)'inin PCI aldığı gözlenirken; % 13,6 (n=15)'sının PCI almadığı, % 77,3 (n=85)'ünde ise PCI verilerinin bilinmediği tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Demografik veriler

	Ort±Ss	Med (25-75th)
Yaş	61,9±9,4	63 (56-69)
Çap	73,9±29,7	70,5 (50-93,75)
Ortalama takip süresi (gün)	207,9±208,1	145,0 (36-340,5)
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	14	12,7
Erkek	96	87,3
Sigara kullanımı		
Ulaşılamadı	59	53,6
Var	51	46,4
Sonlanım		
Yaşıyor	2	1,8
Exitus	108	98,2
Tümör lokalizasyonu		
Sağ akciğer	56	50,9
Sol akciğer	54	49,1
Diğer metastaz		
Yok	79	71,8
Var	31	28,2
Servikal LAP		
Yok	73	66,4
Var	37	33,6
Kontralateral akciğer		
Yok	99	90,0
Var	11	10,0
Karaciğer		
Yok	67	60,9
Var	43	39,1
İntraabdominal LAP		
Yok	80	72,7
Var	30	27,3
İntraabdominal lezyon		
Yok	95	86,4
Var	15	13,6
Kemik		
Yok	28	25,5
Var	82	74,5
Sürrenal		
Yok	76	69,1
Var	34	30,9
Beyin metastazı		
Yok	96	87,3
Var	14	12,7
Metastaz yeri		
Non-visseral	33	30,0
Visseral	77	70,0

Tablo 9'un devamı

Lenf nodu metastazı		
N0	2	1,8
N1	7	6,4
N2	28	25,5
N3	73	66,4
Tedavi alımı		
Yok	15	15,6
Var	95	86,4
Alınan tedavi (n=95)		
Karboplatin-Etoposid	14	14,7
Sisplatin-Etoposid	74	77,9
Sisplatin-Etoposid-Atezolizumab	1	1,1
Sisplatin-Etoposid-Palyatif RT	1	1,1
Sisplatin	2	2,1
İrinotekan-Karboplatin	1	1,1
Palyatif RT	2	2,1
PCI		
Yok	15	13,6
Var	10	9,1
Bilinmiyor	85	77,3

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, 25-75th: 25-27 Persentil (1.ve 3. çeyrekler), LAP: Lenfadenopati, RT: Radyoterapi, PCI: Profilaktik Kranial Işınlama

4.1.2. Hastaların Enflamatuvar Parametreleri

Hastaların bakılan enflamatuvar parametrelerinden PAO değerinin ortalama $9,4 \pm 4,3$; AAFO değerinin ortalama $0,37 \pm 0,18$; PNI değerinin ise ortalama $40,4 \pm 7,6$ olduğu belirlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Enflamatuvar Parametreler

	Ort±Ss	Med (25-75th)
PAO	$9,4 \pm 4,3$	8,9 (6,82-11,2)
PNI	$40,4 \pm 7,6$	40,3 (35,42-46)
AAFO	$0,37 \pm 0,18$	0,37 (0,22-0,49)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, 25-75th: 25-27 Persentil (1.ve 3. çeyrekler), PAO: Platelet Albumin Oranı, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, AAFO: Albumin Alkalen Fosfataz Oranı

4.1.3. Hastaların ^{18}F FDG PET-BT Semikantitatif Verileri

Hastaların ^{18}F FDG PET-BT semikantitatif parametrelerinden SUVmax'ın ortalama $14,6 \pm 6,4$; SUVmean'ın ortalama $8,2 \pm 3,3$; MTV'nin ortalama $435,2 \pm 434,6$; TLG'nin ise ortalama $3202,6 \pm 3356,2$ olduğu belirlendi (Tablo 11).

Tablo 11. ¹⁸F FDG PET-BT semikantitatif verileri

	Ort±Ss	Med (25-75th)
SUVmax	14,6±6,4	13,4 (10,4-16,9)
SUVmean	8,2±3,3	7,6 (6,0-9,2)
MTV	435,2±434,6	302,7 (165,9-545,3)
TLG	3202,6±3356,2	1975,1 (1111,1-4203,6)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, 25-75th: 25-27 Persentil (1.ve 3. çeyrekler), SUVmax: Maximum Standardized Uptake Value, SUVmean: Mean Standardized Uptake Value, MTV: Metabolik Tümör Volümü, TLG: Total Lezyon Glikolizisi

4.1.4. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar bulguları Tablo 12’de özetlendi.

Tablo 12. Laboratuvar bulguları

	Ort±Ss	Med (25-75th)
Beyaz küre	10662,7±3882,8	10100 (7775-12500)
Nötrofil	8037,3±3798,8	7000 (5500-9750)
Lenfosit	1602,7±753,9	1500 (1100-2000)
Monosit	760,9±359,2	700 (500-1000)
Eozinofil	160,0±267,9	100 (0-200)
Hemoglobin	12,9±2,0	13,2 (11,8-14,1)
Platelet	299,1±109,5	292,5 (244,8-355)
RDW	14,7±1,8	14,3 (13,5-15,6)
MPV	8,6±1,6	8,4 (7,45-9,75)
PDW	16,7±7,2	16,7 (0,19-0,3)
PCT	0,25±0,09	0,25 (28,77-37,1)
CRP	63,4±77,3	33,3 (13,8-75,6)
Albumin	33,0±6,3	33,2 (28,8-37,1)
ALP	120,7±99,0	83,0 (69,8-134)
LDH	440,6±390,3	310,0 (226-496)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, 25-75th: 25-27 Persentil (1.ve 3. çeyrekler), CRP: C Reaktif Protein, ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz

4.2. Hastaların ¹⁸F FDG PET-BT Metabolik Parametreleri ile Enflamatuvar

Parametreleri Arasındaki İlişki

4.2.1. SUVmax ve SUVmean Değerleri ile Enflamatuvar Parametreler Arasındaki İlişki

Hastaların SUVmax değeri ile Lenfosit, Trombosit ve PAO değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf (sırasıyla $r=0,292$; $r=0,223$; $r=0,271$); TLG ($r=0,382$) değeri ile pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey; SUVmean ($r=0,950$) değerleri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

SUVmean değerleri ile Trombosit ve PAO değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf (sırasıyla $r=0,210$; $r=0,247$); TLG ve Lenfosit değerleri ile pozitif (doğrusal)

yönlü orta (sırasıyla $r=0,327$; $r=0,341$); SUVmax değerleri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,950$) ($p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. SUVmax ve SUVmean değerleri ile enflamatuvar parametreler arasındaki ilişki

	SUVmax		SUVmean	
	r	p	r	p
Yaş	-0,074	0.440	0,002	0.988
SUVmax			0,950*	<0.001
SUVmean	0,950*	<0.001		
MTV	0,115	0.233	0,057	0.552
TLG	0,382*	<0.001	0,327*	<0.001
Lenfosit	0,292*	0.002	0,341*	<0.001
Trombosit	0,223*	0.019	0,210*	0.028
Albumin	-0,112	0.301	-0,091	0.397
ALP	-0,027	0.818	-0,015	0.896
LDH	-0,058	0.578	-0,038	0.719
PAO	0,271*	0.012	0,247*	0.022
PNI	0,041	0.708	0,075	0.491
AAFO	0,045	0.709	0,043	0.720
Ortalama takip süresi (gün)	0,131	0.172	0,158	0.100

* $p<0.05$, Spearman's rho korelasyon, SUVmax: Maximum Standardized Uptake Value, SUVmean: Mean Standardized Uptake Value, MTV: Metabolik Tümör Volümü, TLG: Total Lezyon Glikolizisi, ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, PAO: Platelet Albumin Oranı, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, AAFO: Albumin Alkalen Fosfataz Oranı

4.2.2. MTV ve TLG Değerleri ile Enflamatuvar Parametreler Arasındaki İlişki

Hastaların MTV değerleri ile AAFO ve Ortalama takip süreleri (gün) arasında negatif (ters) yönlü zayıf (sırasıyla $r=-0,243$; $r=-0,256$); LDH değerleri ile pozitif (doğrusal) yönlü orta ($r=0,576$); TLG değerleri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu belirlendi ($r=0,923$) ($p<0.05$).

TLG değerleri ile AAFO ve Albumin değerleri arasında negatif (ters) yönlü zayıf (sırasıyla $r=-0,234$; $r=-0,239$); SUVmax, SUVmean ve LDH değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey (sırasıyla $r=0,382$; $r=0,327$; $r=0,468$); MTV değeri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=0,923$) ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. MTV ve TLG değerleri ile enflamatuvar parametreler arasındaki ilişki

	MTV		TLG	
	r	p	r	p
Yaş	0,008	0.934	0,021	0.830
SUVmax	0,115	0.233	0,382*	<0.001
SUVmean	0,057	0.552	0,327*	<0.001
MTV			0,923*	<0.001
TLG	0,923*	<0.001		

Tablo 14'ün devamı

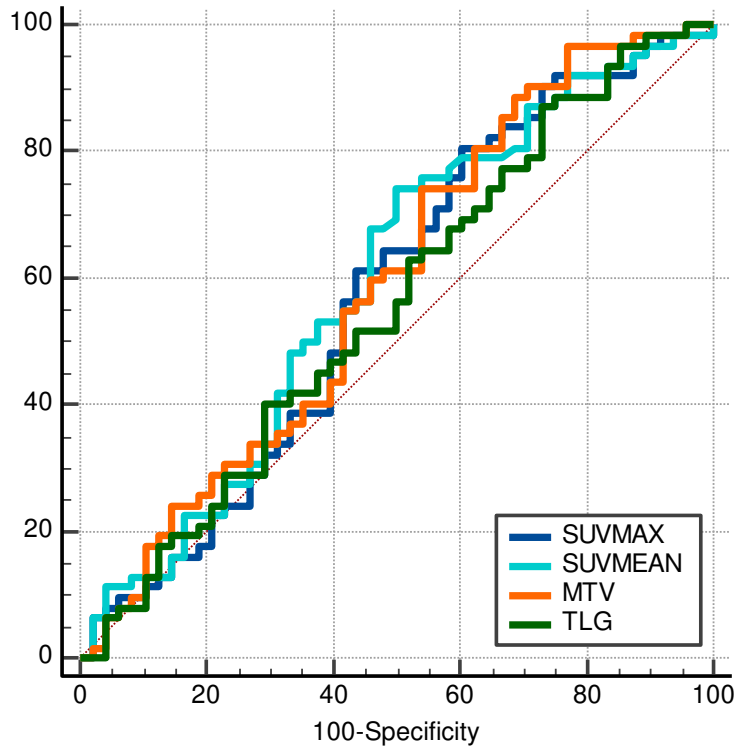
Lenfosit	-0,103	0.283	-0,012	0.904
Trombosit	-0,003	0.976	0,052	0.593
Albumin	-0,199	0.064	-0,239*	0.025
ALP	0,122	0.288	0,102	0.373
LDH	0,576*	<0.001	0,468*	<0.001
PAO	-0,001	0.995	0,096	0.379
PNI	-0,190	0.080	-0,176	0.105
AAFO	-0,243*	0.039	-0,234*	0.048
Ortalama takip süresi (gün)	-0,256*	0.007	-0,182	0.057

* $p < 0.05$, Spearman's rho korelasyon, SUVmax: Maximum Standardized Uptake Value, SUVmean: Mean Standardized Uptake Value, MTV: Metabolik Tümör Volümü, TLG: Total Lezyon Glikolizisi, ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, PAO: Platelet Albumin Oranı, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, AAFO: Albumin Alkalen Fosfataz Oranı

4.3. Hastaların Erken Dönem ve Geç Dönem Mortalitesini Öngörmede ^{18}F

FDG PET-BT Metabolik Parametrelerinin ve Enflamatuvar Parametrelerin İncelenmesi

4.3.1. Erken Dönem Mortaliteyi Öngörmede SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG Değerlerinin İncelenmesi



Şekil 2. Erken dönem mortaliteyi öngörmede SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin ROC curve testi ile incelenmesi

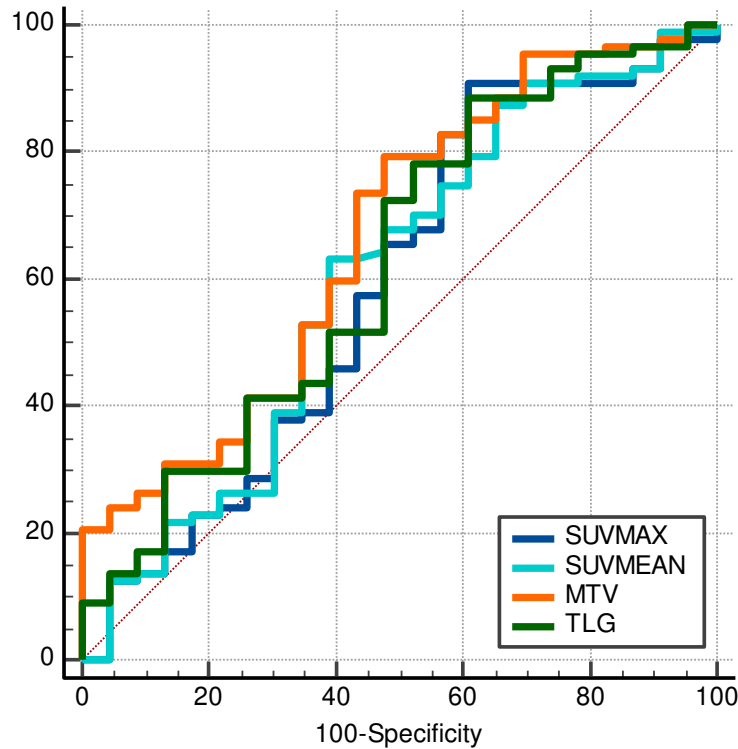
Hastaların SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerleri ile erken mortaliteyi öngörebilmesi için Roc Curve testi ile tanısal test performansın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Şekil 2, Tablo 15).

Tablo 15. Erken dönem mortaliteyi öngörmeye SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin tanısal test performansı

	SUVmax	SUVmean	MTV	TLG
AUC 95% -CI (%)	0,573 (0,475-0,667)	0,594 (0,496-0,687)	0,589 (0,491-0,682)	0,557 (0,459-0,651)
Cut-off	$\leq 15,69$	$\leq 8,42$	$> 255,53$	$> 812,5$
Duyarlılık (%) 95% -CI (%)	80,65 (68,6-89,6)	74,19 (61,5-84,5)	74,19 (61,5-84,5)	87,1 (76,1-94,3)
Özgüllük 95% -CI (%)	39,58 (25,8-54,7)	50,0 (35,2-64,8)	45,83 (31,4-60,8)	27,08 (15,3-41,8)
PPV 95% -CI (%)	63,3 (57,1-69,1)	65,7 (58,2-72,5)	63,9 (56,8-70,5)	60,7 (55,9-65,3)
NPV 95% -CI (%)	61,3 (46,1-74,6)	60,0 (47,4-71,4)	57,9 (44,9-69,9)	61,9 (42,3-78,3)
p değeri	0.200	0.094	0.114	0.313

* $p<0.05$, Roc Curve test, AUC: Eğri altında kalan alan, CI: Confidence interval, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, SUVmax: Maximum Standardized Uptake Value, SUVmean: Mean Standardized Uptake Value, MTV: Metabolik Tümör Volümü, TLG: Total Lezyon Glikolizisi

4.3.2. Geç Dönem Mortaliteyi Öngörmeye SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG Değerlerinin İncelenmesi



Şekil 3. Geç dönem mortaliteyi öngörmeye SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin ROC curve testi ile incelenmesi

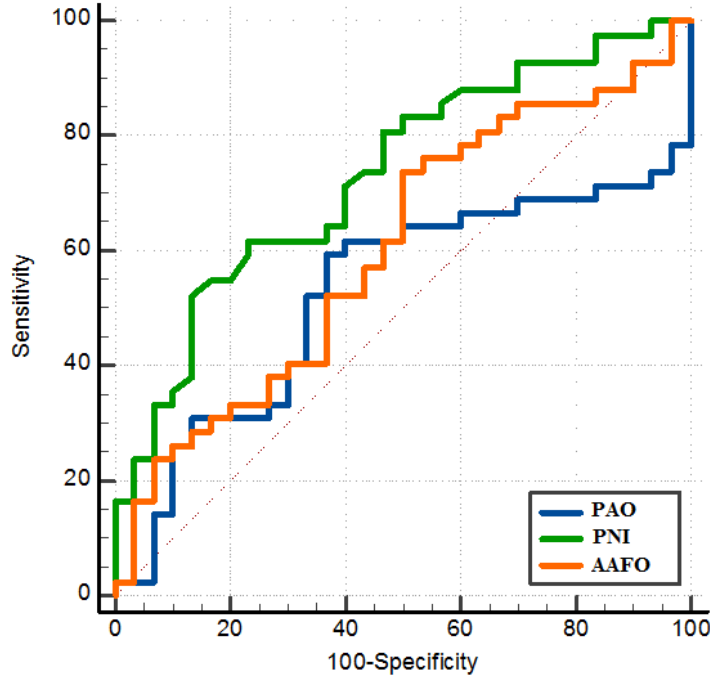
Hastaların SUVmax, SUVmean ve TLG değerleri ile geç mortaliteyi öngörebilmesi için Roc Curve testi ile tanısal test performansın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Şekil 3, Tablo 16). Hastaların MTV değerinin 171,24 üstünde olmasının 0,665 (% 66,5) AUC değeri ile tanısal test performansının % 79,31 duyarlılık, % 52,17 özgüllük ile en iyi tanısal değer olduğu tespit edildi ($p=0.013$; Şekil 3).

Tablo 16. Geç dönem mortaliteyi öngörmeye SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin tanısal test performansı

	SUVmax	SUVmean	MTV	TLG
AUC 95% -CI (%)	0,587 (0,489-0,680)	0,599 (0,502-0,692)	0,665 (0,568-0,752)	0,622 (0,525-0,713)
Cut-off	$\leq 19,09$	≤ 8	$> 171,24$	$> 777,2$
Duyarlılık (%) 95% -CI (%)	90,8 (82,7-95,9)	63,22 (52,2-73,3)	79,31 (69,3-87,3)	88,51 (79,9-94,3)
Özgüllük 95% -CI (%)	39,13 (19,7-61,5)	60,87 (38,5-80,3)	52,17 (30,6-73,2)	39,13 (19,7-61,5)
PPV 95% -CI (%)	84,9 (80,2-88,7)	85,9 (78,2-91,2)	86,2 (80,2-90,7)	84,6 (79,7-88,5)
NPV 95% -CI (%)	52,9 (32,8-72,2)	30,4 (22,2-40,2)	40,0 (27,4-54,0)	47,4 (29,3-66,1)
p değeri	0.246	0.171	0.013*	0.082

* $p<0.05$, Roc Curve test, AUC: Eğri altında kalan alan, CI: Confidence interval, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, SUVmax: Maximum Standardized Uptake Value, SUVmean: Mean Standardized Uptake Value, MTV: Metabolik Tümör Volümü, TLG: Total Lezyon Glikolizisi

4.3.3. Erken Dönem Mortaliteyi Öngörmeye PAO, PNI ve AAFO Değerlerinin İncelenmesi



Şekil 4. Erken dönem mortaliteyi öngörmeye PAO, PNI ve AAFO değerlerinin ROC curve testi ile incelenmesi

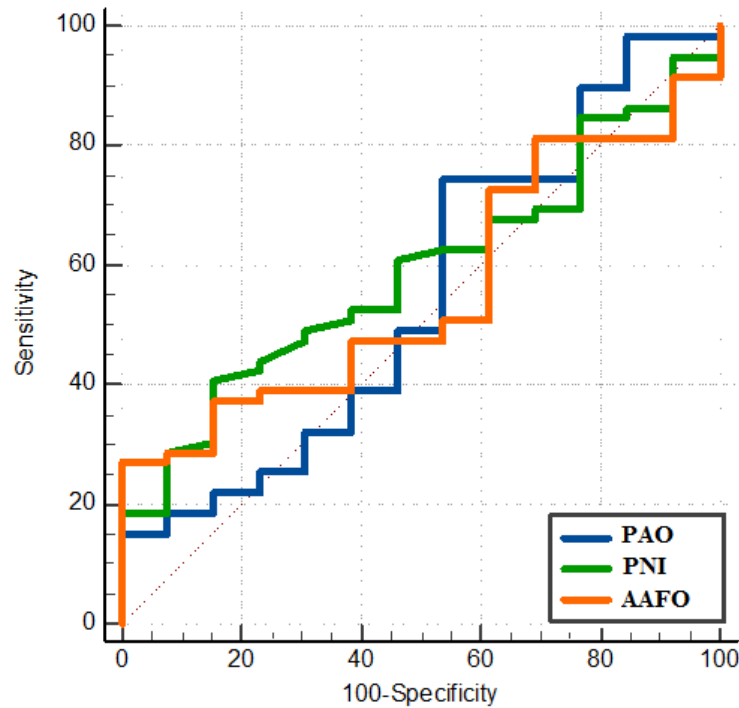
Hastaların PAO ve AAFO değerleri ile erken mortaliteyi öngörebilmesi için Roc Curve testi ile tanısal test performansın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Şekil 4, Tablo 17). Hastaların PNI değerinin 38,1 ve altında olmasının 0,731 (% 73,1) AUC değeri ile tanısal test performansının % 52,0 duyarlılık, % 86,11 özgüllük ile en iyi tanısal değer olduğu tespit edildi ($p<0.001$; Şekil 4).

Tablo 17. Erken dönem mortaliteyi öngörmede PAO, PNI ve AAFO değerlerinin tanısal test performansı

	PAO	PNI	AAFO
AUC 95% -CI (%)	0,503 (0,393-0,613)	0,731 (0,625-0,821)	0,604 (0,482-0,717)
Cut-off	$>6,40$	$\leq 38,1$	$\leq 0,435$
Duyarlılık (%) 95% -CI (%)	70,0 (55,4-82,1)	52,0 (37,4-66,3)	73,81 (58,0-86,1)
Özgüllük 95% -CI (%)	11,11 (3,1-26,1)	86,11 (70,5-95,3)	50 (31,3-68,7)
PPV 95% -CI (%)	52,2 (46,9-57,6)	83,9 (68,8-92,4)	67,4 (58,1-75,5)
NPV 95% -CI (%)	21,1 (8,8-42,4)	56,4 (48,5-63,9)	57,7 (42,3-71,7)
p değeri	0.965	$<0.001^*$	0.127

* $p<0.05$, Roc Curve test, AUC: Eğri altında kalan alan, CI: Confidence interval, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, PAO: Platelet Albumin Oranı, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, AAFO: Albumin Alkalen Fosfataz Oranı

4.3.4. Geç Dönem Mortaliteyi Öngörmede PAO, PNI ve AAFO Değerlerinin İncelenmesi



Şekil 5. Geç dönem mortaliteyi öngörmede PAO, PNI ve AAFO değerlerinin ROC curve testi ile incelenmesi

Hastaların PAO, PNI ve AAFO değerleri ile geç dönem mortaliteyi öngörebilmesi için Roc Curve testi ile tanısal test performansın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Şekil 5, Tablo 18).

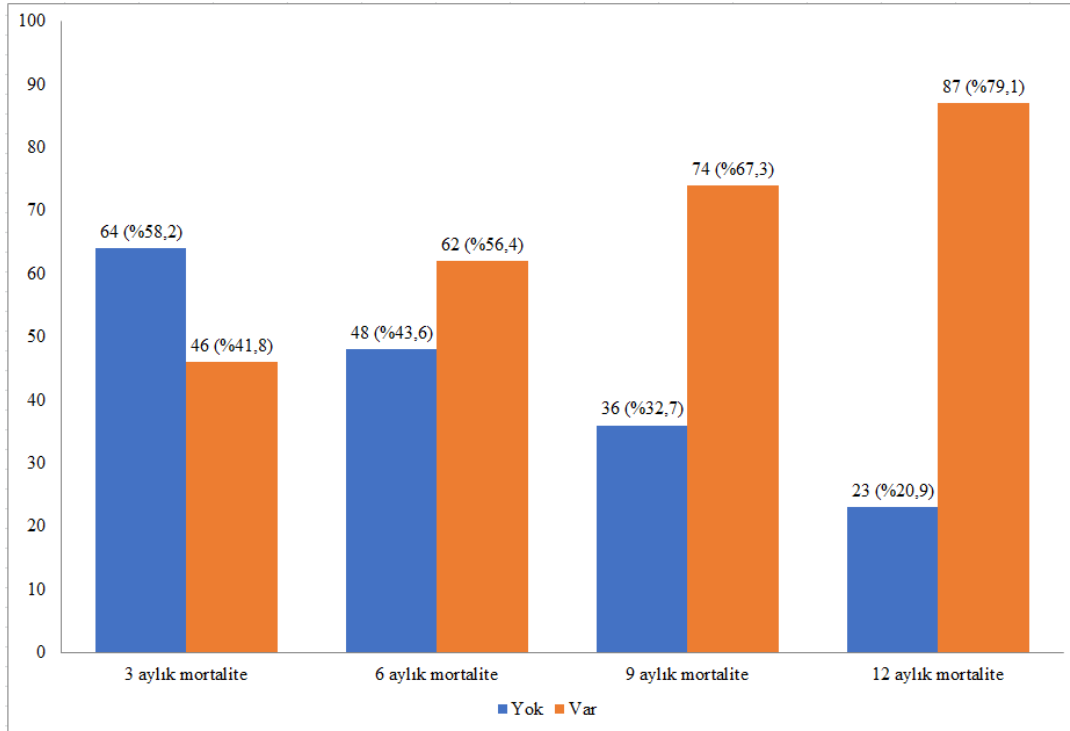
Tablo 18. Geç dönem mortaliteyi öngörmeye PAO, PNI ve AAFO değerlerinin tanısal test performansı

	PAO	PNI	AAFO
AUC 95% -CI (%)	0,550 (0,439-0,658)	0,625 (0,514-0,727)	0,558 (0,436-0,675)
Cut-off	$\leq 11,15$	$\leq 38,1$	$\leq 0,20$
Duyarlılık (%) 95% -CI (%)	77,46 (66,0-86,5)	40,85 (29,3-53,2)	27,12 (16,4-40,3)
Özgüllük 95% -CI (%)	40,0 (16,3-67,7)	86,67 (59,5-98,3)	100,0 (75,3-100)
PPV 95% -CI (%)	85,9 (79,9-90,4)	93,5 (79,5-98,2)	100 (100-100)
NPV 95% -CI (%)	27,3 (15,0-44,4)	23,6 (19,0-29,0)	23,2 (20,6-26,1)
p değeri	0.559	0.074	0.458

* $p<0.05$, Roc Curve test, AUC: Eğri altında kalan alan, CI: Confidence interval, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, PAO: Platelet Albumin Oranı, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, AAFO: Albumin Alkalen Fosfataz Oranı

4.4. Hastaların Mortalite Gelişim Dönemleri

Hastaların % 41,8 (n=46)'inde 3 aylık mortalite, % 56,4 (n=62)'ünde 6 aylık mortalite, % 67,3 (n=74)'ünde 9 aylık mortalite, % 79,1 (n=87)'inde ise 12 aylık mortalite bulguları tespit edildi (Şekil 6).



Şekil 6. Mortalite gelişim dönemleri

4.5. Düşük MTV ve Yüksek MTV Grubuna Göre Diğer Parametreler

Arasındaki Farklılıklar

Yüksek MTV grubunda olan hastalarda erkek oranının daha yüksek, beyin metastazı gelişme oranının ise daha düşük olduğu bulundu (sırasıyla $p=0.041$; $p=0.041$).

Yüksek MTV grubunda olan hastalarda 3 aylık, 6 aylık, 9 aylık ve 12 aylık mortalite oranları anlamlı derecede daha yüksek idi (sırasıyla $p=0.016$; $p=0.034$; $p=0.018$; $p=0.003$).

Yüksek MTV grubunda olan hastalarda Çap, TLG, CRP ve LDH değerlerinin daha yüksek (sırasıyla $p=0.006$; $p<0.001$; $p=0.005$; $p<0.001$); PNI ve Albumin değerlerinin ise daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0.010$; $p=0.007$). Tablo 19’da yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0.05$).

Tablo 19. MTV Cut-Off grubu ile ilgili parametreler arasındaki farklılıklar

	Düşük MTV ($\leq 171,24$) (n=31)	Yüksek MTV ($>171,24$) (n=55)	p†
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Kadın	7 (23,3)	7 (8,8)	0.041*
Erkek	23 (76,7)	73 (91,2)	
Metastaz yeri			
Non-visseral	9 (30)	24 (30)	1.000
Visseral	21 (70)	56 (70)	
Beyin metastazı	7 (23,3)	7 (8,8)	0.041*
3 aylık mortalite	7 (23,3)	39 (48,8)	0.016*
6 aylık mortalite	12 (40)	50 (62,5)	0.034*
9 aylık mortalite	15 (50)	59 (73,8)	0.018*
12 aylık mortalite	18 (60)	69 (86,3)	0.003*
	Med (25-75th)	Med (25-75th)	p‡
Yaş	62 (55,3-66,3)	63 (56,3-69)	0.426
Çap	61,5 (46-75)	75 (51,8-104,3)	0.006*
SUVmax	13,1 (10-16,3)	13,5 (10,5-16,9)	0.668
SUVmean	7,98 (6,0-10,1)	7,43 (6,0-9,2)	0.638
TLG	661,6 (489,6-1123,1)	3101,5 (1680,7-5329,6)	<0.001*
PAO	8,09 (6,36-11,3)	8,96 (6,82-11,3)	0.591
PNI	45 (39-48,5)	39,6 (34,3-44,2)	0.010*
AAFO	0,42 (0,36-0,53)	0,34 (0,20-0,48)	0.081
Lenfosit	1700 (1200-2025)	1500 (1000-2000)	0.233
CRP	19 (8,87-35,4)	51,8 (18,1-93,1)	0.005*
Albumin	36,9 (33-39,5)	32 (27-36,1)	0.007*
ALP	85 (71,5-105)	83 (69,3-153)	0.756
LDH	250,5 (194,5-289)	358 (234,8-580,5)	<0.001*

* $p<0.05$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U, 25-75th: 25-27 Persentil (1.ve 3. çeyrekler), SUVmax: Maximum, Standardized Uptake Value, SUVmean: Mean Standardized Uptake Value, MTV: Metabolik Tümör Volümü, TLG: Total Lezyon Glikolizisi, PAO: Platelet Albumin Oranı, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, AAFO: Albumin Alkalen Fosfataz Oranı, CRP: C Reaktif Protein, ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz

4.6. Düşük PNI ve Yüksek PNI Grubuna Göre Diğer Parametreler

Arasındaki Farklılıklar

Düşük PNI grubunda olan hastalarda 3 aylık, 6 aylık, 9 aylık ve 12 aylık mortalite oranları daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.006$; $p<0.001$; $p=0.003$; $p=0.044$).

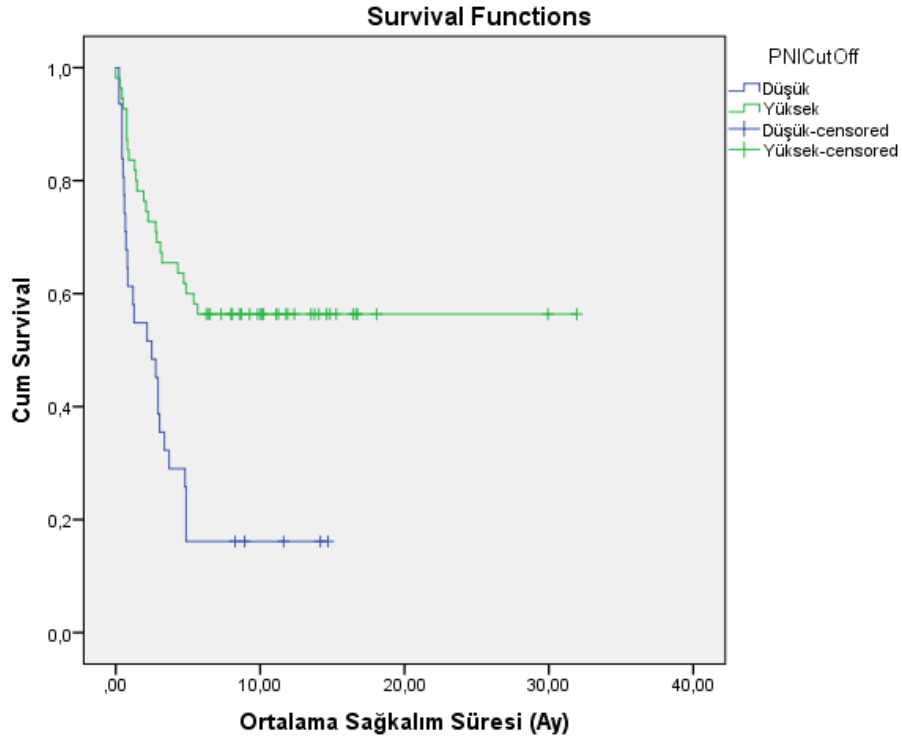
Düşük PNI grubunda olan hastalarda PAO, CRP ve LDH değerlerinin yüksek olduğu gözlenirken (sırasıyla $p=0.006$; $p<0.001$; $p=0.043$); Lenfosit, AAFÖ ve Albumin değerlerinin ise düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$; $p=0.002$; $p<0.001$). Tablo 20’de yer alan diğer parametreler ile gruplar arasında ise anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0.05$).

Tablo 20. PNI Cut-Off Grubu ile İlgili Parametreler Arasındaki Farklılıklar

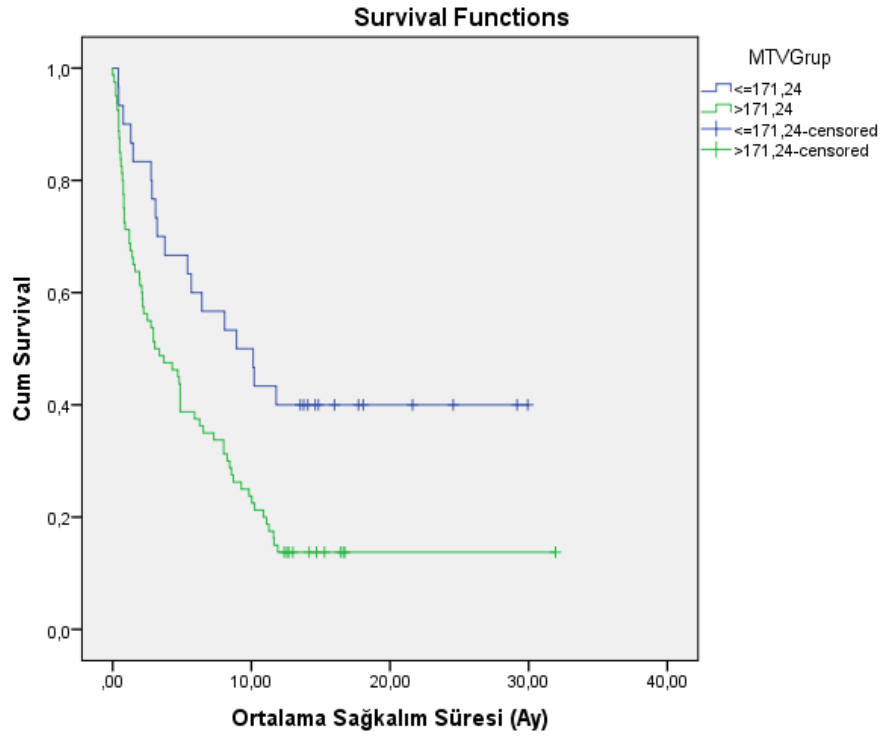
	Düşük PNI ($\leq 38,1$) (n=31)	Yüksek PNI ($>38,1$) (n=55)	p†
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Kadın	5 (16,1)	7 (12,7)	0.662
Erkek	26 (83,9)	48 (87,3)	
Metastaz yeri			
Non-visseral	9 (29)	16 (29,1)	0.995
Visseral	22 (71)	39 (70,9)	
Beyin metastazı	4 (12,9)	7 (12,7)	0.981
3 aylık mortalite	19 (61,3)	17 (30,9)	0.006*
6 aylık mortalite	26 (83,9)	24 (43,6)	<0.001*
9 aylık mortalite	28 (90,3)	33 (60)	0.003*
12 aylık mortalite	29 (93,5)	42 (76,4)	0.044*
	Ort±Ss (Med)	Ort±Ss (Med)	p‡
Yaş	64 (56-71)	60 (54-66)	0.231
Çap	75 (50-102)	70 (50-85)	0.538
SUVmax	12,7 (10,44-15,69)	13,8 (10,2-17,26)	0.483
SUVmean	7,0 (6-9,8)	7,9 (6,13-9,16)	0.526
MTV	332,6 (251,8-629,4)	2291,3 (131,2-544,4)	0.167
TLG	2149,7 (1600-5461,1)	1780,5 (940,2-4506,5)	0.162
PAO	11,0 (8-14,5)	8,0 (6,81-10,2)	0.006*
AAFO	0,31 (0,15-0,38)	0,44 (0,33-0,54)	0.002*
Lenfosit	1100 (600-1600)	1600 (1200-2100)	<0.001*
CRP	92,6 (45,8-179)	22,6 (11,3-61,5)	<0.001*
Albumin	27 (25-30)	36,1 (33,6-39,6)	<0.001*
ALP	81,5 (75-170)	89 (67,75-117,25)	0.574
LDH	390 (238-817)	283,5 (221-423,8)	0.043*

* $p<0.05$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U, 25-75th: 25-27 Persentil (1.ve 3. çeyrekler), SUVmax: Maximum Standardized Uptake Value, SUVmean: Mean Standardized Uptake Value, MTV: Metabolik Tümör Volümü, TLG: Total Lezyon Glikolizisi, PAO: Platelet Albumin Oranı, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, AAFO: Albumin Alkalen Fosfataz Oranı, CRP: C Reaktif Protein, ALP: Alkalen Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz

4.7. Hastaların Sağkalım Analizleri



Şekil 7. Erken dönem mortalite bulguları ile PNI grupları arasındaki farklılıklar



Şekil 8. Geç dönem mortalite bulguları ile MTV grupları arasındaki farklılıklar

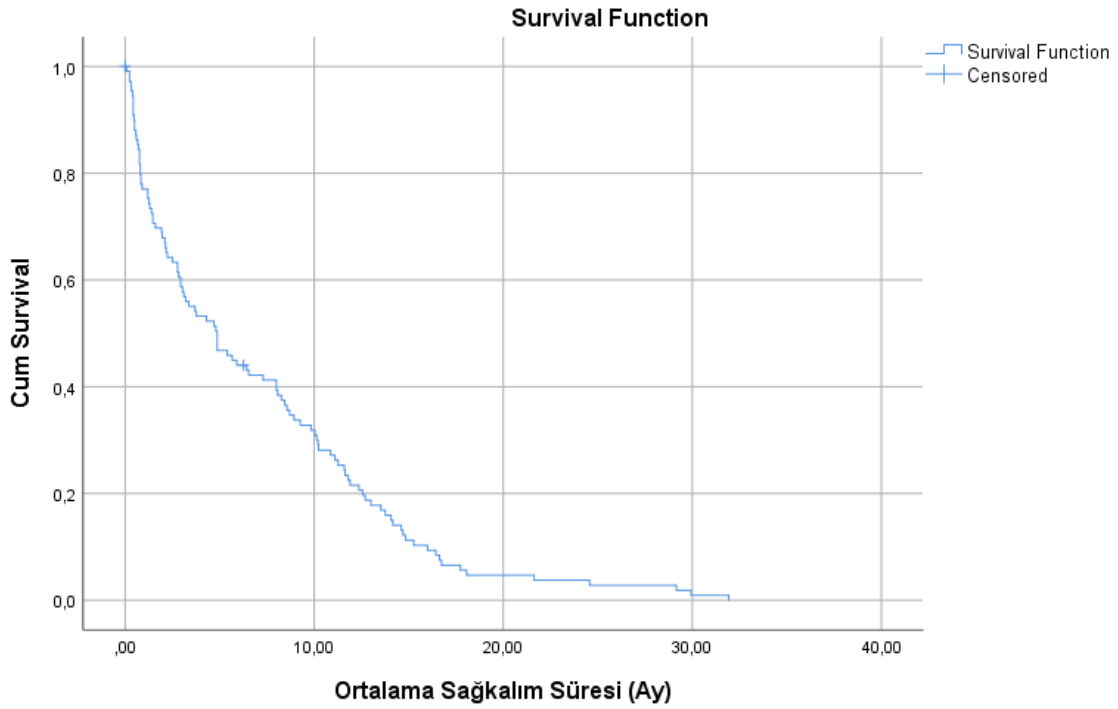
Hastaların genel mortaliteleri 6 aylık erken dönem, 12 aylık geç dönem mortalite olarak iki farklı grupta incelendi. Yapılan analiz sonucuna göre erken dönem mortaliteye göre hastaların ortalama sağkalım süreleri $14,57 \pm 1,59$ ay, geç dönem mortalite bulgularının ise $9,01 \pm 1,19$ ay olduğu tespit edildi.

MTV ve PNI cut-off bulgularına göre erken ve geç dönem mortalite bulguları; MTV değeri yüksek olanlarda ($p=0.004$), PNI değeri düşük olanlarda ($p<0.001$) ortalama sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu saptandı.

Tablo 21. Hastaların sağkalım analizleri

	Ort	Se	%95 Güven Aralığı		p
			En Düşük	En Yüksek	
Erken dönem mortalite ortalama sağkalım	14,57	1,59	11,45	17,70	
PNI					
≤38,1	4,03	0,88	2,31	5,76	<0.001*
>38,1	18,95	1,99	15,04	22,86	
Geç dönem mortalite ortalama sağkalım	9,01	1,19	6,68	11,35	
MTV					
≤171,24	14,86	2,30	10,34	19,37	0.004*
>171,24	7,77	1,14	5,53	10,02	

* $p<0.05$, Ort: Ortalama, Se: Standart error, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks, MTV: Metabolik Tümör Volümü



Şekil 9. Hastaların ortalama sağkalım süreleri

Hastaların ortalama sağkalım sürelerinin $7,06\pm0,7$ ay olduğu saptanırken; 6 aylık sağkalım % 44'ünde, 12 aylık sağkalım % 20,6'sında, 24 aylık sağkalım ise % 2,8'inde tespit edildi (Şekil 9).



5. TARTIŞMA

Küçük hücreli akciğer kanseri, akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 15'ini oluşturan agresif seyirli bir malignitedir. Küçük hücreli akciğer kanserinde hızlı büyüme, erken metastaz ve tedavi sonrası erken nüks sık görülmektedir. Tedavideki gelişmelerin sınırlı olması nedeniyle hastalığın prognoz ve sağkalımını öngörmek daha büyük önem kazanmaktadır ve bu konu üzerine çalışmalar devam etmektedir.^{38,59} Bizim çalışmamızda tedavi öncesinde bakılan enflamatuvar parametrelerden AAFO ile MTV ve TLG arasında, PAO ile SUVmax ve SUVmean arasında ilişki saptandı.

Akciğer kanseri genellikle ileri yaşta görülen bir malignitedir. Ortalama tanı yaşı 70'dir.¹⁸ Akciğer kanserinin en önemli etiyolojisi sigara kullanımı olup akciğer kanserinin insidansındaki değişimler çoğunlukla sigara kullanım alışkanlıkları ile ilişkilidir. Akciğer kanseri insidansındaki düşüşün kadınlarda daha yavaş olduğu bilinmektedir. Bunun nedeninin de kadınlarda sigaraya geç başlama ve daha yavaş bırakma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak değişen sigara kullanımı alışkanlıkları nedeniyle beklenen yıllık akciğer kanseri vakaları erkeklerde % 11, kadınlarda % 12 olup benzerdir.³ Mirili ve arkadaşlarının 112 KHAK hastasında yaptığı benzer bir çalışmada ise hastaların yaş ortalaması 58,7 olarak bulunmuş. Hastaların %17,9'unun kadın, % 82,1'inin erkek olduğu gözlenmiş. Hastaların % 94,6'sının sigara kullanma öyküsü mevcutken, % 5,4'ünün sigara içme öyküsü mevcut değilmiş. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 20,5'i yaşıyorken, % 79,5'i exitus olarak kaydedilmiş.¹² Bizim 110 ES KHAK olgusunu dahil ederek yaptığımız çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 61,9 olarak saptandı. Hastaların % 12,7'si kadın, % 87,3'ü erkek idi. Bizim çalışmamızda sigara kullanma verisi % 53,6 hastada bilinmiyor olup sigara kullanma verisi bilinen % 46,4 hastanın tamamında sigara kullanma öyküsü mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 1,8'i yaşıyorken, % 98,2'sinin exitus olduğu gözlemlendi. Her iki çalışmada da bulunan yaş ortalaması akciğer kanseri vakalarının ortalama yaşından daha düşük bulunmuş olup bu durum sigaraya başlama yaşının düşmesi ile veya çalışmalara sadece daha agresif seyirli KHAK vakalarının dahil edilmiş olmasıyla açıklanabilir. Bizim çalışmamızda ve diğer çalışmada erkek hasta sayısının daha fazla olmasının nedeninin ülkemizde erkeklerde sigara içiciliğinin daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Çalışmamızda hastaların sigara

öykülerinde eksik veri fazlaydı ancak sigara öyküsü bilinen hastalarda sigara kullanma oranı literatürle uyumlu olarak yüksek bulundu. Hastaların ölüm oranları arasındaki farklılık ise Mirili ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem LS hem ES KHAK hastaları çalışmaya dahil edilmiş olup bizim çalışmamıza sadece ES KHAK hastalarının alınmış olması ile açıklanabilir.

Küçük hücreli akciğer kanseri hızlı seyirli çoğunlukla tanı anında metastatik olan bir malignitedir. Hastalığın evrelemesi hem tedavinin düzenlenmesi hem de hastalığın prognozunu belirlemesi açısından önem taşımaktadır.³² Küçük hücreli akciğer kanserinin prognozunu gösteren birçok belirteç mevcuttur. Hastalığın evresi, metastaz bölgeleri ve metastatik lezyonların sayısı bunlardan bazılarıdır.⁴⁰ Yine lenf nodu evrelemesi de hastaların prognozu açısından önem taşımaktadır.⁴¹ Zhong ve arkadaşlarının 18.027 ES KHAK hastasını dahil ettikleri çalışmada hastaların primer tümör lokalizasyonları % 43,1 hastada sol hemitoraksta iken, % 56,9 hastada ise sağ hemitoraksta saptanmış. Hastaların nodal durumu değerlendirildiğinde ise % 13,0 hasta N0, % 6,9 hasta N1, % 59,3 hasta N2, % 20,8 hasta ise N3 olarak saptanmış.⁶⁰ Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hastaların primer tümör lokalizasyonları % 50,9 hastada sağ hemitoraksta iken, % 49,1 hastada ise sol hemitoraksta saptandı. Hastaların nodal durumları ise % 1,8 hasta N0, % 6,4 hasta N1, % 25,5 hasta N2, % 66,4 hasta ise N3 olarak saptandı. Hastaların nodal durumlarındaki farklılığın bizim çalışmamızdaki hasta sayısının yetersiz olmasıyla ve hasta popülasyonlarının farklı olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Yılmaz ve arkadaşlarının 162 ES KHAK hastasında yaptığı çalışmada hastaların metastaz bölgeleri incelendiğinde hastaların % 14,2'sinde beyin, % 19,8'inde karaciğer, % 9,9'unda sürrenal, % 29,0'ında kemik ve % 27,2 hastada diğer bölge metastazları saptanmış. Bu çalışmada hastaların % 9,9'unun PCI aldığı, % 90,1'inin ise PCI almadığı saptanmış.³⁷ Çalışmamızda hastaların metastaz bölgeleri incelendiğinde hastaların % 12,7'sinde beyin, % 39,1'inde karaciğer, % 30,9'unda sürrenal, % 74,5'inde kemik, % 33,6'sında servikal LAP metastazları mevcuttu. Metastaz yerleri visseral ve non-visseral olarak gruplandırıldığında hastaların % 70'inde visseral metastaz mevcuttu. Hastaların % 30'unda ise visseral organ metastazı yoktu. Hastaların % 77,3'ünün PCI verisinin bilinmediği % 9,1'inin PCI aldığı, % 13,6'sının ise PCI almadığı saptanmıştır.

Küçük hücreli akciğer kanserinin prognozunu gösterecek birçok parametre üzerine çalışmalar devam etmektedir. Enflamatuvar indekslerin birçok malignitede prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiş olup KHAK'de de yapılan çalışmalar mevcuttur.^{7,37} Jin ve arkadaşlarının 1156 KHAK olgusunda yaptığı çalışmada hastaların ortalama albümin değerleri 45,29; lenfosit sayıları 1730, PNI değerleri ise 53,93 olarak bulunmuş.⁶¹ Başka bir çalışmada Hong ve arkadaşları 724 KHAK hastasını değerlendirmiş olup hastaların medyan PNI değeri 50,4 olarak bulunmuş.⁶² Çalışmaya aldığımız hastalarımızın enflamatuvar indeks olarak PNI, PAO ve AAFO değerlerini inceledik. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama albümin değeri 33,0; lenfosit sayısı 1602,7; PNI değerleri ise ortalama 40,4 olarak bulunmuştur. Enflamatuvar parametre olarak değerlendirdiğimiz PAO'nun hastalarımızdaki ortalama değeri 9,4; AAFO'nun ortalama değeri ise 0,37 olarak saptandı. Literatürde ES KHAK hastalarında PAO ve AAFO ile yapılan çalışma mevcut değildir.

Malignitelerde prognostik önem açısından incelenen bir diğer parametre ¹⁸F FDG PET-BT'de bakılan metabolik parametrelerdir. Bu parametrelerin birçok malignitede prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiş olup KHAK'de de bu konuda çalışmalar mevcuttur.^{9,10} Hu ve arkadaşlarının 119 KHAK hastasında yaptığı çalışmada hastaların ¹⁸F FDG PET-BT'de bakılan medyan SUVmax değerleri 12,78; SUVmean 6,87; MTV 65,58; TLG 468,25 olarak bulunmuş.³⁹ Mirili ve arkadaşlarının 112 KHAK hastasında yaptığı çalışmada ise PET-BT'si olan 54 hastanın ortalama SUVmax değeri 16,2; SUVmean 9,9; WBMTV 244,4; WBTLG 1764,2 olarak bulunmuş.¹² Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hastaların medyan SUVmax değeri 13,4; SUVmean 7,6; MTV 302,7; TLG ise 1975,1 olarak bulunmuştur. Hastaların ¹⁸F FDG PET-BT metabolik parametrelerinin ortalama değerleri ise SUVmax 14,6; SUVmean 8,2; MTV 435,2; TLG 3202,6 olarak bulunmuştur. Çalışmalardaki metabolik parametreler arasındaki farklılığın çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamıza sadece ES hastalar dahil edilmiş olup diğer çalışmada ise hem ES hem LS hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların bakılan metabolik parametrelerinin diğer çalışmalardan daha yüksek olması hastalarımızın daha ileri evre dolayısıyla daha fazla tümör yüküne sahip olması ile uyumludur.

Enflamatuar indeksler ve ^{18}F FDG PET-BT’de bakılan metabolik parametrelerin KHAK vakalarının prognozu üzerine etkisini inceleyen literatürde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmalardan biri olan Mirili ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 112 KHAK hastası değerlendirilmiş olup tedavi öncesi ^{18}F FDG PET-BT görüntülemesi olan 54 KHAK hastasında NLR değerinin ^{18}F FDG PET-BT’de bakılan metabolik parametrelerle arasındaki ilişki incelenmiş. Çalışmada NLR ile SUVmax, SUVmean, MTV, TLG, WBMTV ve WBTLG değerleri arasında pozitif yönlü orta düzey korelasyon olduğu saptanmış.¹² Çalışmamızda ES KHAK tanısı almış 110 hastada ^{18}F FDG PET-BT’de bakılan SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerleri ile PNI, PAO ve AAPO değerleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Hastaların bakılan SUVmax, SUVmean değerleri ile PAO değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü ilişki mevcuttu. Hastaların MTV ve TLG değerleri ile AAPO değerleri arasında negatif (ters) yönlü ilişki mevcuttu. PNI değeri ile ^{18}F FDG PET-BT metabolik parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar 6 aydan önce exitus olan hastalar ve 12 aydan önce exitus olan hastalar olmak üzere erken ve geç dönem mortalite gruplarına ayrıldılar. Hastalarda ^{18}F FDG PET-BT metabolik parametrelerinin ve enflamatuar endekslerin erken dönem ve geç dönem mortalite üzerine olan etkileri incelendi. Choi ve arkadaşlarının 118 KHAK hastasında ^{18}F FDG PET-BT metabolik parametrelerinin prognostik önemini araştırdığı çalışmada 68 ES hasta değerlendirilmiş olup çalışmada WBMTV ve WBTLG’nin OS için bağımsız prognostik faktör olduğu bulunmuş. Daha yüksek WBMTV ve WBTLG’si olan hastaların OS’sinin belirgin olarak daha kısa olduğu saptanmış. Çalışmada WBMTV için cut-off değer 175 cm^3 olarak belirlenmiş olup OS 9,3 aya 5,9 ay olarak bulunmuş. Çalışmada WBTLG için cut-off değer 1152 olarak belirlenmiş olup OS 9,1 aya 6 ay olarak bulunmuş.³⁸ Oh ve arkadaşlarının WBMTV’nin KHAK’de prognostik önemi üzerine yaptığı çalışmada 106 hasta değerlendirilmiş olup WBMTV’nin mortalite ve progresyon açısından bağımsız risk faktörü olduğu saptanmış. Hastalar WBMTV cut-off değeri 127 cm^3 kabul edilerek yüksek WBMTV ve düşük WBMTV olarak gruplandırılmış. Düşük WBMTV grubundaki hastaların daha iyi sağkalımının olduğu gözlenmiş.⁶³ Hastaların ^{18}F FDG PET-BT metabolik parametrelerinin erken dönem ve geç dönem mortalite üzerine olan etkisi incelendiğinde SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerleri ile erken dönem

mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamadı. Geç dönem mortalite ile ^{18}F FDG PET-BT metabolik parametreleri incelendiğinde MTV ile geç dönem mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu saptandı. MTV düzeyi yüksek olan hastalarda 3 aylık, 6 aylık, 9 aylık ve 12 aylık mortalite oranları daha yüksek bulundu. Yüksek MTV grubunda olan hastalarda tümör çapı, TLG, CRP ve LDH değerlerinin daha yüksek tespit edildi. Hastaların metastaz yeri, yaş, PAO, AAFO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Geç dönem mortaliteye göre MTV cut-off değeri üzerinden hastaların sağkalım analizi yapıldığında yüksek MTV grubundaki hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptandı. Yapılan çalışmalarda yüksek WBMTV'nin kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup bu durum bizim çalışmamızda yüksek MTV grubundaki hastaların 3 aylık, 6 aylık, 9 aylık ve 12 aylık mortalitelerinin daha yüksek olmasını desteklemektedir. Choi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada WBTLG değerinin de prognostik belirteç olduğu saptanmış olup bu sonuç bizim çalışmamızla uyumlu değildir. Bu farklılığın hasta popülasyonunun yetersiz olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan hastalarda enflamatuvar endeksler ile mortalite arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar arasında yer alan Hong ve arkadaşlarının 724 KHAK hastasında PNI'nın prognostik önemine dair yaptığı çalışmada PNI için optimal cut-off değer 52,48 olarak bulunmuş olup hastalar düşük PNI ve yüksek PNI olarak gruplandırılmış. Yüksek PNI ve düşük PNI grupları yaş, evre, LDH ve OS açısından karşılaştırılmış. Düşük PNI grubunda OS'nin daha kötü olduğu; evre, performans durumu, LDH ve PNI'nın OS için bağımsız prognostik faktör olduğu belirlenmiş. Çalışmada cinsiyet, sigara öyküsü ve tedavi rejiminin gruplar arasında benzer olduğu saptanmış. Düşük PNI grubundaki hastaların istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yaşlı, hastalıklarının daha ileri evre olduğu ve daha yüksek LDH düzeyine sahip olduğu saptanmış.⁶² Yapılan bir başka çalışmada, Minami ve arkadaşları da 97 ES KHAK hastasında PNI'nın OS üzerine etkisini incelemiş olup tedavi öncesi bakılan PNI değerinin kötü prognozu olan hastaları belirlemede faydalı olabileceğini göstermiş. Hastalar bu çalışmada da düşük PNI ve yüksek PNI gruplarına ayrılmış olup PNI için optimal cut-off değeri 44,3 olarak belirlenmiş. Gruplar diğer parametreler için karşılaştırıldığında yüksek PNI grubundaki hastaların düşük PNI grubundaki hastalara göre daha yüksek lenfosit sayısı, daha

yüksek albumin düzeyi ve daha düşük CRP düzeyine sahip olduğu gösterilmiş. Hastaların OS'si değerlendirildiğinde yüksek PNI grubundaki hastaların OS'sinin düşük PNI grubundaki hastalara göre anlamlı düzeyde daha uzun olduğu görülmüş. Ancak PFS'de anlamlı farklılık görülmemiş.⁶⁴ Bizim çalışmamızda ise enflamatuvar indeksler ile erken dönem ve geç dönem mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde PAO ve AAFO değerleri ile erken dönem veya geç dönem mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Prognostik nutrisyonel indeks ile erken dönem mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı. Çalışmamıza dahil edilen hastalar elde edilen cut-off değere göre düşük PNI ve yüksek PNI olmak üzere tekrar sınıflandırıldı. PNI düzeyi düşük olan hastalarda 3 aylık, 6 aylık, 9 aylık ve 12 aylık mortalite oranları daha yüksek bulundu. Cinsiyet, metastaz yeri veya tanı anında beyin metastazı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. PNI değeri düşük olan hastalarda PAO, CRP ve LDH değerlerinin yüksek olduğu gözlenirken; Lenfosit, AAFO ve albumin değerlerinin ise düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Erken dönem mortaliteye göre PNI cut-off değeri üzerinden hastaların sağkalım analizi yapıldığında düşük PNI grubundaki hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptandı. Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında PNI'nın prognostik önemi üzerine yapılan çalışmalarla bizim çalışmamız arasındaki optimal cut-off değerler arasındaki farklılığın çalışmaya dahil edilen hastaların evreleri ile ilişkili olduğu düşünüldü. Minami ve arkadaşlarının çalışmasına sadece ES hastalar dahil edilmiş olup çalışmada bulunan cut-off değerinin bizim çalışmamıza yakın olması da bu durumu destekler niteliktedir. Çalışmaların gösterdiği üzere yüksek PNI KHAK hastalarında daha iyi sağkalımla ilişkilendirilmiş olup sağkalımının daha iyi olduğu bilinen LS KHAK hastalarının da dahil edildiği çalışmalarda PNI düzeyinin daha yüksek olması da bu bilgiyi doğrular niteliktedir. Çalışmalarda bakılan yüksek PNI grubundaki hastalarda OS'nin daha iyi olması bizim çalışmamızda düşük PNI grubundaki hastaların 3 aylık, 6 aylık, 9 aylık ve 12 aylık mortalitelerinin daha yüksek olmasını desteklemektedir. Ayrıca diğer çalışmalarda bakılan laboratuvar parametrelerinde yüksek PNI grubundaki hastalarda daha yüksek albumin ve lenfosit düzeylerinin olmasıyla, düşük PNI grubundaki hastaların daha yüksek LDH ve CRP düzeylerine sahip olması da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Ancak bizim enflamatuvar parametre olarak

değerlendirip çalışmamızda kullandığımız AAFO ve PAO değerleri ile ilgili literatürde yeterli çalışma olmayıp karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlar çalışmamızın retrospektif olması ve tek merkezde yer alan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır. Bu nedenle hasta sayısının daha fazla olduğu çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bu çalışmalar değerlendirildiğinde yeni tanı almış hastaların tedavi öncesi bakılan enflamatuvar indekslerinden yola çıkılarak hastaların ¹⁸F FDG PET-BT'deki metabolik hastalık yükünün öngörülebileceği düşünülmektedir. Ancak bu konudaki çalışma sayısının kısıtlı olması, hasta sayılarının yetersizliği ve çalışmalarda aynı indekslerin karşılaştırılmamış olması nedeniyle daha anlamlı sonuçlar elde edebilmek için daha fazla hasta popülasyonuna sahip daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

1. Hastaların yaş ortalamalarının 61,9 olduğu saptandı.
2. Hastaların primer tümör çapının ortalama 73,9 mm olduğu saptandı.
3. Hastaların ortalama 207,9 gün takip edildikleri tespit edildi.
4. Hastaların % 87,3'ünün erkek, % 12,7'sinin kadın olduğu saptandı.
5. Sigara kullanım bilgilerine ulaşılan 51 hastanın tamamında sigara kullanımı tespit edildi.
6. Exitus bulguları hastaların % 98,2'sinde tespit edilirken, % 1,8'inin yaşadığı belirlendi.
7. Primer tümörün % 50,9 hastada sağ akciğer, % 49,1 hastada sol akciğerde olduğu gözlemlendi.
8. Hastaların % 33,6'sında servikal LAP, % 10'unda kontralateral akciğer, % 39,1'inde karaciğer, % 27,3'ünde intraabdominal LAP, % 13,6'sında intraabdominal lezyon, % 74,5'inde kemik, % 30,9'unda sürrenal, % 12,7'sinde beyin, % 28,2'sinde ise diğer bölgelerde metastaz tespit edildi. Metastazların % 30,0 hastada non-visseral, % 70,0 hastada ise visseral metastaz olduğu gözlemlendi.
9. Lenf nodu evrelerine bakıldığında % 1,8'inde N0, % 6,4'ünde N1, % 25,5'inde N2, % 66,4'ünde ise N3 şeklinde olduğu saptandı.
10. Tedavi alımı hastaların % 86,4'ünde gözlenirken; en sık verilen tedavilerin sırasıyla % 77,9 sisplatin-etoposid, % 14,7 karboplatin-etoposid olduğu gözlemlendi.
11. PCI verilerinde hastaların % 9,1'inin PCI aldığı gözlenirken; % 13,6'sının PCI almadığı, % 77,3'ünde ise PCI verilerinin bilinmediği tespit edildi.
12. Hastaların PAO değeri ortalama 9,4; AAFO değeri ortalama 0,37; PNI değeri ortalama 40,4, SUVmax değeri ortalama 14,6; SUVmean değeri ortalama 8,2; MTV değeri ortalama 435,2; TLG değeri ise ortalama 3202,6 olarak belirlendi.
13. SUVmax değeri ile Lenfosit, Trombosit ve PAO değerleri arasında pozitif yönlü zayıf; TLG değeri ile pozitif yönlü orta; SUVmean değerleri ile ise pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edildi.

14. SUVmean değerleri ile Trombosit ve PAO değerleri arasında pozitif yönlü zayıf; TLG ve Lenfosit değerleri ile pozitif yönlü orta; SUVmax değerleri ile ise pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu saptandı.
15. MTV değerleri ile AAFO ve Ortalama takip süreleri (gün) arasında negatif yönlü zayıf; LDH değerleri ile pozitif yönlü orta; TLG değerleri ile ise pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu belirlendi.
16. TLG değerleri ile AAFO ve Albumin değerleri arasında negatif yönlü zayıf; SUVmax, SUVmean ve LDH değerleri arasında pozitif yönlü orta; MTV değeri ile ise pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edildi.
17. SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG değerlerinin erken dönem, SUVmax, SUVmean ve TLG değerlerinin ise geç dönem mortaliteyi öngörmeye anlamlı olmadığı saptandı.
18. MTV değerinin 171,24 üstünde olmasının geç dönem mortaliteyi öngörmeye en iyi tanısal değer olduğu tespit edildi.
19. PAO, PNI ve AAFO değerlerinin geç dönem, PAO ve AAFO değerlerinin ise erken dönem mortaliteyi öngörmeye istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı.
20. PNI değerinin 38,1 ve altında olmasının erken dönem mortaliteyi öngörmeye en iyi tanısal değer olduğu tespit edildi.
21. Hastaların % 41,8'inde 3 aylık, % 56,4'ünde 6 aylık, % 67,3'ünde 9 aylık, % 79,1'inde ise 12 aylık mortalite bulguları tespit edildi.
22. Yüksek MTV grubunda erkek oranının, Çap, TLG, CRP, LDH değerlerinin ve 3, 6, 9 ve 12 aylık mortalitenin daha yüksek olduğu; beyin metastazı gelişme oranının, PNI ve albumin değerlerinin ise daha düşük olduğu saptandı.
23. Düşük PNI grubunda PAO, CRP, LDH değerlerinin ve 3, 6, 9 ve 12 aylık mortalitenin daha yüksek olduğu, Lenfosit, AAFO ve Albumin değerlerinin ise daha düşük olduğu saptandı.
24. Erken dönem mortaliteye göre hastaların ortalama sağkalım sürelerinin 14,57 ay, geç dönem mortaliteye göre ise 9,01 ay olduğu tespit edildi.

- 25.** MTV ve PNI cut-off bulgularına göre erken ve geç dönem mortalite bulguları; MTV değeri yüksek olan ve PNI değeri düşük olanlarda ortalama sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu saptandı.
- 26.** Hastaların ortalama sağkalım sürelerinin 7,06 ay olduğu saptanırken; 6 aylık sağkalım % 44'ünde, 12 aylık sağkalım % 20,6'sında, 24 aylık sağkalım ise % 2,8'inde tespit edildi.



7. KAYNAKLAR

1. **Cancer.** Erişim: (<https://www.who.int/health-topics/cancer>) 2024. Erişim tarihi: 10.04.24
2. **FastStats.** Yayın tarihi Ocak 17, 2024. Erişim: (<https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm>) **2024.** Erişim tarihi: 10.04.24
3. **Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A.** Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* **2024;** 74(1):12-49.
4. **Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS.** Lung cancer. *The Lancet.* **2021;** 398(10299):535-554.
5. **Yip D, Harper PG.** Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer,* **2000;** 28(3):173-185.
6. **Candido J, Hagemann T.** Cancer-Related Inflammation. *J Clin Immunol,* **2013;** 33(1):79-84.
7. **Nomellini R, Carrijo Chiovato A, Abdulmassih FF, Da Silva R deCarvalho, Tavares-Murta B, Murta EC.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet count as prognostic factors in ovarian malignancies. *J Cancer Res Ther,* **2019;** 15(6):1226.
8. **Wang X, Han H, Duan Q, Khan U, Hu Y, Yao X.** Changes of serum albumin level and systemic inflammatory response in inoperable non-small cell lung cancer patients after chemotherapy. *J Cancer Res Ther,* **2014;** 10(4):1019.
9. **Wen W, Piao Y, Xu D, Li X.** Prognostic Value of MTV and TLG of 18F-FDG PET in Patients with Stage I and II Non-Small-Cell Lung Cancer: a Meta-Analysis. Treglia G, ed. *Contrast Media Mol Imaging,* **2021;** 2021:1-8.
10. **Ozawa H, Higuchi T, Fujimoto Y, et al.** Total Lesion Glycolysis Levels as Predictive Indicators in Patients With Metastatic and Recurrent Breast Cancer Undergoing Endocrine Therapy With or Without CDK4/6 Inhibitor. *Anticancer Res,* **2022;** 42(10):4813-4824.
11. **Bojaxhiu B, Sinovcic D, Elicin O, et al.** Correlation between hematological parameters and PET/CT metabolic parameters in patients with head and neck cancer. *Radiat Oncol,* **2022;** 17(1):141.

12. **Mirili C, Guney IB, Paydas S, et al.** Prognostic significance of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and correlation with PET–CT metabolic parameters in small cell lung cancer (SCLC). *Int J Clin Oncol*, **2019**; 24(2):168-178.
13. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. Erişim: (<https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>) **2024**. Erişim tarihi: 10.04.24
14. **Horn L, Iams WT. Neoplasms of the Lung. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL.** *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st edition. McGraw Hill; **2022**:595.
15. **Alberg AJ, Samet JM.** Epidemiology of Lung Cancer*. *Chest*. **2003**; 123(1):21-49.
16. **Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD.** Epidemiology of Lung Cancer. *Chest*, **2013**; 143(5):1-29.
17. **Peto R.** Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*, **2000**; 321(7257):323-329.
18. **De Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF.** The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*, **2018**; 7(3):220-233.
19. **Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, et al.** Ingested Arsenic, Cigarette Smoking, and Lung Cancer Risk: A Follow-up Study in Arseniasis-Endemic Areas in Taiwan. *JAMA*, **2004**; 292(24):2984.
20. **Sorahan T, Burges DC, Hamilton L, Harrington JM.** Lung cancer mortality in nickel/chromium platers, 1946-95. *Occup Environ Med*, **1998**; 55(4):236-242.
21. **Kurmi OP, Arya PH, Lam KBH, Sorahan T, Ayres JG.** Lung cancer risk and solid fuel smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, **2012**; 40(5):1228-1237.
22. **Michel C, Jack S, Bette M.** Nonoccupational Exposure to Chrysotile Asbestos and the Risk of Lung Cancer. *N Engl J Med*. Published online, **1998**.
23. **Samet JM.** Radon and Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **1989**; 81:745-757.
24. **Darby S, Hill D, Auvinen A, et al.** Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*, **2005**; 330(7485):223.

25. **Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al.** Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol*, **2013**; 14(9):813-822.
26. **Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, et al.** Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis from Case-Control Studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med*, **2011**; 183(7):941-948.
27. **Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N.** Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol*, **2005**; 6(10):773-779.
28. **Huang YJ, Huang TW, Lin FH, Chung CH, Tsao CH, Chien WC.** Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. *J Thorac Oncol*, **2017**; 12(5):782-790.
29. **Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al.** Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis From the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*, **2012**; 176(7):573-585.
30. **Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA.** Lung Cancer Screening. *Am J Respir Crit Care Med*, **2015**; 191(1):19-33.
31. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening | New England Journal of Medicine. Erişim: (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1102873>) 2024. Erişim tarihi: 10.04.24
32. Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) - NCI. Erişim: (<https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq>) 2024. Erişim tarihi: 10.04.24
33. **Megyesfalvi Z, Gay CM, Popper H, et al.** Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions. *CA Cancer J Clin*, **2023**; 73(6):620-652.
34. **Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J.** Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primer*. **2021**; 7(1):3.
35. **Dingemans AMC, Fröh M, Ardizzoni A, et al.** Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*, **2021**; 32(7):839-853.
36. **Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, et al.** Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, **2021**; 19(12):1441-1464.

37. **Yilmaz H, Yersal Ö.** Prognostic significance of novel inflammatory markers in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Cancer Res Ther*, **2022**; 18(3):691.
38. **Choi EK, Park M, Im JJ, Chung YA, Oh JK.** Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in small cell lung cancer. *J Int Med Res*, **2020**; 48(4):300-605.
39. **Hu Y, Sun J, Li D, Li Y, Li T, Hu Y.** The combined role of PET/CT metabolic parameters and inflammatory markers in detecting extensive disease in small cell lung cancer. *Front Oncol*, **2022**; 12:960536.
40. **Hann E.** Small Cell and Neuroendocrine Tumors of the Lung. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Devita, Hellman and Rosenberg's Cancer Principles and Practice of Oncology*. 12th edition. Mexico; **2023**:393.
41. **Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK.** Small-cell lung cancer. *The Lancet*. **2011**; 378(9804):1741-1755.
42. **Huang W, Chen JJ, Xing R, Zeng YC.** Combination therapy: Future directions of immunotherapy in small cell lung cancer. *Transl Oncol*, **2021**; 14(1):100889.
43. **Petty WJ, Paz-Ares L.** Emerging Strategies for the Treatment of Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncol*, **2023**; 9(3):419.
44. **Horvath L, Lang C, Boettiger K, Aigner C, Dome B, Megyesfalvi Z.** Potential subtype-specific therapeutic approaches in small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*, **2024**; 36(1):51-56.
45. **Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al.** Carboplatin- or Cisplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: The COCIS Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol*, **2012**; 30(14):1692-1698.
46. **Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al.** Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol*, **2017**; 18(8):1116-1125.
47. **Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al.** First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, **2018**; 379(23):2220-2229.
48. **Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al.** Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*, **2019**; 394(10212):1929-1939.

49. **Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al.** Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN☆. *ESMO Open*, **2022**; 7(2).
50. **KEYNOTE-604: Pembrolizumab (pembro) or placebo plus etoposide and platinum (EP) as first-line therapy for extensive-stage (ES) small-cell lung cancer (SCLC).** | Journal of Clinical Oncology. Erişim: (https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9001) 2024. Erişim tarihi: 10.04.24
51. **Leal T, Wang Y, Dowlati A, et al.** Randomized phase II clinical trial of cisplatin/carboplatin and etoposide (CE) alone or in combination with nivolumab as frontline therapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC): ECOG-ACRIN EA5161. *J Clin Oncol*, **2020**; 38(15):9000-9000.
52. **Reck M, Luft A, Szczesna A, et al.** Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer, *J Clin Oncol*, **2016**; 34(31):3740-3748.
53. **Tiseo M, Boni L, Ambrosio F, et al.** Italian, Multicenter, Phase III, Randomized Study of Cisplatin Plus Etoposide With or Without Bevacizumab as First-Line Treatment in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: The GOIRC-AIFA FARM6PMFJM Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **2017**; 35(12):1281-1287.
54. **Slotman BJ, Faivre-Finn C, Van Tinteren H, et al.** Which patients with ES-SCLC are most likely to benefit from more aggressive radiotherapy: A secondary analysis of the Phase III CREST trial. *Lung Cancer*, **2017**; 108:150-153.
55. **Gore EM, Hu C, Sun AY, et al.** Randomized Phase II Study Comparing Prophylactic Cranial Irradiation Alone to Prophylactic Cranial Irradiation and Consolidative Extracranial Irradiation for Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer (ED SCLC): NRG Oncology RTOG 0937. *J Thorac Oncol*, **2017**; 12(10):1561-1570.
56. **Ben S, Corinne FF, Gijs K, et al.** Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. Published online **2007**.
57. **Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al.** Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer*, **2001**; 1(1):5.
58. **Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, et al.** A Systematic Analysis of Efficacy of Second-Line Chemotherapy in Sensitive and Refractory Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, **2012**; 7(5):866-872.

59. **Yang N, Han X, Yu J, Shu W, Qiu F, Han J.** Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet score and neutrophil-to-lymphocyte ratio are novel significant prognostic factors for patients with small-cell lung cancer undergoing chemotherapy. *J Cancer Res Ther*, **2020**; 16(5):1134.
60. **Zhong J, Zheng Q, An T, et al.** Nomogram to predict cause specific mortality in extensive stage small cell lung cancer: A competing risk analysis. *Thorac Cancer*, **2019**; 10(9):1788-1797.
61. **Jin S, Cao S, Xu S, Wang C, Meng Q, Yu Y.** Clinical impact of pretreatment prognostic nutritional index (PNI) in small cell lung cancer patients treated with platinum based chemotherapy. *Clin Respir J*, **2018**; 12(9):2433-2440.
62. **Hong S, Zhou T, Fang W, et al.** The prognostic nutritional index (PNI) predicts overall survival of small-cell lung cancer patients. *Tumor Biol*, **2015**; 36(5):3389-3397.
63. **Oh JR, Seo JH, Chong A, et al.** Whole-body metabolic tumour volume of 18F-FDG PET/CT improves the prediction of prognosis in small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **2012**; 39(6):925-935.
64. **Minami S, Ogata Y, Ihara S, Yamamoto S, Komuta K.** Pretreatment Glasgow prognostic score and prognostic nutritional index predict overall survival of patients with advanced small cell lung cancer. *Lung Cancer Targets Ther*, **2017**; 8:249-257.