



KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

The Effect of Prognostic Nutritional Index on Prognosis in Small Cell Lung Cancer: Single Center Experience

Esmâ TÜRKMEN BEKMEZ^{1D}

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji AD, Kocaeli, TÜRKİYE.

Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı (25.06.2020 tarih ve 2020/92 numara).

Öz

Amaç: Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında prognostik nutrisyonel indeks parametresinin genel sağkalım üzerine etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Kliniğimizde takip edilen 52 küçük hücreli akciğer kanseri hastasının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tanı anındaki albümin ve lenfosit değeri kullanılarak prognostik nutrisyonel indeks (PNI) hesaplandı. PNI ile genel sağkalım arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Hastaların 47'si (%87) erkek, 5'i kadındı. Yaş ortancası 62.9 (48-82) idi. Ortanca PNI değeri 45 idi. Median progresyonsuz sağkalım süresi 6.9 ay, median genel sağkalım süresi 8.7 ay idi. Çok değişkenli analizde, sınırlı evre hastalık ve $PNI \geq 45$ olması genel sağkalım için bağımsız iyi prognostik faktör olarak saptandı. Genel sağ kalımla cinsiyet, yaş, LDH durumu arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda prognostik nutrisyonel indeks ve sınırlı evre hastalığın genel sağkalım açısından iyi prognostik bir faktör olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Prognostik nutrisyonel indeks, küçük hücreli akciğer kanseri, sağkalım.

Abstract

Aim: The aim of this study is to investigate the effect of prognostic nutritional index parameter on overall survival in small cell lung cancer patients.

Materials and Methods: Fifty-two small cell lung cancer patients who were diagnosed in our clinic were reviewed retrospectively. Prognostic nutritional index (PNI) was calculated using albumin and lymphocyte value at the time of diagnosis. The relationship between PNI and overall survival was examined.

Results: Of the 52 patients in our study, 47 were male and 5 were female. The median age was 62.9 years. The median PNI value was 45. Median progression-free survival was 6.9 months, median overall survival was 8.7 months. In the multivariate analysis, limited stage disease and $PNI \geq 45$ were found to be an independent good prognostic factor for overall survival. There was no relationship between overall survival and gender, age, and LDH status.

Conclusion: In our study, we found that the prognostic nutritional index and limited stage disease are good prognostic factors in terms of overall survival.

Keywords: Small cell lung cancer, prognostic nutritional index, overall survival.

GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı ölümlerin başta gelen sebepleri arasındadır¹. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin %15'ini oluşturur. Hızlı ikileme zamanı, yüksek büyüme fraksiyonu erken dönemde uzak metastaz yapma kapasitesi sebebiyle tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, halen bu hastalarda prognoz kötüdür ve genel sağ kalım süreleri kısadır². Tanı anında hastaların çoğu yaygın evrededir³. Tedavinin asıl komponenti

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Esmâ TÜRKMEN BEKMEZ

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji 41900, Kocaeli /TÜRKİYE

E-posta: esma_a143@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 26.01.2020

Date Accepted / Kabul Tarihi: 20.07.2020

sistemik kemoterapidir. Sınırlı evre hastalıkta kemoradyoterapi primer tedavi iken yaygın evre hastalıkta palyatif kemoterapi esastır^{4,5}. KHAK hastalarında tedavi öncesi bakılan bazı parametrelerin prognostik önemi retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Kötü performans skoru, yaygın evre, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, kilo kaybı önemli kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Kadın cinsiyet, yaşın 70'den küçük olması, LDH seviyesinin normal olması ve evre 1 hastalık olması sınırlı evre için; genç yaş, iyi ECOG performans skoru, normal kreatinin ve LDH seviyesi, tek metastaz bölgesi ise yaygın evre hastalık için iyi prognostik faktörler olarak gösterilmiştir^{6,7}.

Klinik çalışmalarda hastanın nutrisyon durumu ve immünitesi tümör büyümesi ve prognozla ilişkili bulunmuştur^{8,9}. Prognostik nutrisyonel indeks (PNİ) albümin ve mutlak lenfosit değeri kullanılarak hesaplanan, kanserli hastanın immünolojik ve nutrisyonel durumunu yansıtan bir ölçümdür. Son zamanlarda özofagus kanseri, kolorektal kanserler, mide kanseri gibi birçok kanser türünde PNİ'nin prognostik önemini gösteren çalışmalar yapılmıştır^{10,11}.

Çalışmamızda KHAK hastalarının klinik ve demografik özellikleri ile prognostik nutrisyonel indeks (PNİ) durumları kaydedilerek bu faktörlerin progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağkalım (GSK) üzerindeki etkisi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2015-Nisan 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi onkoloji kliniğinde takip edilen 52 küçük hücreli akciğer kanseri hastası çalışmaya dahil edildi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı (25.06.2020 tarih ve 2020/92 numara). Retrospektif olarak hastaların dosyaları incelendi. Yaş, cinsiyet, tanı anındaki LDH (üst sınırı 245 U/L), albümin, ürik asit (üst sınır değeri 7mg/dl), hemoglobin, lenfosit, nötrofil, trombosit değerleri, hastalığın evresi, metastaz yeri, uygulanan tedaviler ve yanıt durumları kaydedildi. Tanı anındaki albumin, lenfosit değerleri kullanılarak PNİ değeri ($10 \times \text{albumin g/dl} + 0.005 \times \text{total lenfosit mm}^3$) hesaplandı. PNİ ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki incelendi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için IBM SPSS 17.0 hazır paket programı kullanıldı. Sağkalım sonuçları Kaplan-Meier yöntemi ile elde edildi; tek değişkenli analizlerde log-rank testi, çok değişkenli analizlerde cox regresyon yöntemi kullanıldı. P değeri <0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Toplam 52 hastanın 47'si erkek, 5'i kadındı. Yaş ortancası 62.9 (48-82) idi. 18 hasta sınırlı evrede ve 34 (%66,4) hasta yaygın evrede idi. Visseral metastazı olan hasta sayısı 22 idi. Hastaların tümüne birinci seri tedavide platin/etoposid kemoterapi rejimi uygulanmıştı. LDH değeri yüksek 31 (%59,6) hasta, ürik asit değeri yüksek 4 hasta vardı. 39 hastanın birinci seri tedaviye yanıtı mevcuttu. Median PNİ değeri 45 idi. PNİ<45 hasta sayısı 14 (%26,9), PNİ ≥45 olan hasta sayısı 38 idi. Median PSK 6,9 ay, median GSK ise 8,7 ay idi. Tek değişkenli analizde progresyonsuz sağkalım ile yaş, erkek cinsiyet, LDH, sınırlı evre durumu, PNİ durumu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmışken, çok değişkenli analizde yaş, cinsiyet, evre durumu ve PNİ arasında anlamlılık mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. PSK için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

Hasta özellikleri	Hasta sayısı N (%)	Tek Değişkenli Analiz	P değeri	Çok Değişkenli Analiz
Yaş				
<60	20 (38.5)	9.3	0.01	P=0.01, HR: 2.49, %95 CI: 1.18-5.26
≥60	32 (61.5)	5.8		
Cinsiyet				
kadın	5 (13)	3.2	0.02	P=0.04, HR: 0.35, %95 CI:0.12-0.98
erkek	47 (87)	7.06		
ECOG performans				
0-1	45 (86.5)	8.3	0.08	
2	7 (13.5)	6.9		
LDH				
normal	21(40.4)	10.7	0.02	
yüksek	31(59.6)	5.3		
Evre				
sınırlı	18(34.6)	11.5	0.004	P=0.005, HR: 3.67, %95 CI: 1.48-9.06
yaygın	34(65.4)	5.8		
PNI				
≥45	38 (73.1)	7.2	0.04	P=0.03, HR: 2.19, %95 CI: 1.05-4.56
<45	14 (26.9)	3.8		
Hemoglobin (g/dL)				
≥12	42 (80.8)	8.3	0.08	
<12	10 (19.2)	5.8		
Ürik asit				
<7	48 (92.3)	6.9	0.05	
≥7	4 (7.7)	3.8		

PNI: prognostik nutrisyonel indeks, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Çok değişkenli analizde genel sağkalımla sadece **evre durumu (p=0.02)**ve **PNI (p=0.008)** durumu arasında anlamlılık vardı. Sınırlı evre hastalık ve PNI≥45 genel sağkalım için bağımsız iyi prognostik faktör olarak saptandı. GSK ile cinsiyet, yaş, LDH durumu arasında ilişki saptanmadı (**tablo 2**).

Tablo 2. GSK için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

Hasta özellikleri	Hasta sayısı N (%)	Tek Değişkenli Analiz	P değeri	Çok Değişkenli Analiz
Yaş				
<60	23 (44.2)	14.2	0.05	
≥60	29 (55.8)	6.4		
Cinsiyet				
kadın	5 (13)	5.1	0.16	
erkek	47 (87)	8.7		
ECOG performans				
0-1	45 (86.5)	8.9	0.55	
2	7 (13.5)	8.7		
LDH				
normal	21(40.4)	13.5	0.03	P=0.64, HR: 1.26, %95 CI: 1.47-3.38
yüksek	31(59.6)	8.2		
Evre				
sınırlı	18(34.6)	18.6	0.003	P=0.02, HR: 4.19, %95 CI: 1.25-13.9
yaygın	34(65.4)	8		
PNI				
≥45	38 (73.1)	9.3	0.02	P=0.008, HR: 2.63, %95 CI: 1.29-5.38
<45	14 (26.9)	4.4		
Hemoglobin (g/dL)				
≤12	10 (19.2)	8.7	0.55	
>12	42 (80.8)	9.3		
Ürik asit				
≤7	4 (7.7)	8.7	0.32	
>7	48 (92.3)	3.8		

PNI: prognostik nutrisyonel indeks, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

TARTIŞMA

Son yıllarda moleküler biyoloji tekniklerinin artışı, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi ile küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde belirgin ilerleme kaydedilmiştir. Küçük hücreli akciğer kanserinde ise yeni etkili tedavilerin tanımlanamaması efektif prognostik faktörlerin yokluğu sebebiyle sağkalım halen kısadır. Ortalama sağ kalım süresi tedavi edilmeyen hastalarda 2-4 aydır. Platin/etoposid veya platin/irinotekan rejimlerinin kullanılması ile bu süre yaygın evre hastalıkta 10 ay, sınırlı evre hastalıkta

36 aya kadar uzamıştır^{8,9,10}. Çalışmalarda birçok klinik ve laboratuvar belirteçler sağkalımla ilişkili bulunmuştur¹¹⁻¹⁵. PNI kanser hastalarının immünolojik ve nutrisyonel durumunu yansıtmada kullanılabilecek bir göstergedir. Albumin ve mutlak lenfosit sayısı ölçülerek hesaplanır. Düşük PNI, albümin ve/veya lenfosit değerindeki düşüklükle ilişkilidir. Serum albümin değeri, konağın inflamatuvar reaksiyonunu ve nutrisyonel durumunu gösterir. Çeşitli kanser tiplerinde prognozla ilişkili bulunmuştur¹⁶⁻¹⁹. Malnutrisyon, kaşeksi ve hipoalbuminemi durumunda; platelet-lenfosit oranı, nötrofil-lenfosit oranı, c-reaktif protein ve modifiye glasgow prognostik skor gibi inflamatuvar parametrelerde artışı görülür^{20,21}. Yapılan çalışmalarda da bu parametrelerin sağkalıma etkisi gösterilmiştir.

Hepatositlerde albümin yapımı, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenir. Bu sitokinler aynı zamanda malign transformasyon, neoanjiogenez ve kanser progresyonunda rol oynar^{22,23}. PNI'nin diğer bileşeni olan lenfosit ise sitotoksik immün yanıtı başlatarak kanser hücrelerinin proliferasyon, invazyon ve migrasyonunu inhibe eder²⁴. Sistemik inflamatuvar reaksiyonun indüklediği lenfositopeni hücrel immünitenin bozulduğunu gösterir. Hastalığın şiddeti ve kötü prognozla ilişkilidir. Hem albümin hem de total lenfosit değeri kronik inflamasyonun, immünitenin, nutrisyonel durumun bir belirteçidir ve her ikisi de prognostik öneme sahiptir^{25,26}. Önceki çalışmalarda yaygın evre, LDH seviyesi, performans durumu gibi faktörler değerlendirilmiş ve bunların prognostik önemi gösterilmiştir²⁷. Bizim çalışmamızda; 60 yaş altı, erkek cinsiyet, normal LDH seviyesi, sınırlı evre hastalık, PNI ≥ 45 olması tek değişkenli analizde genel sağkalımı olumlu yönde iyileştirdi. Çok değişkenli analizde ise PNI ≥ 45 ve sınırlı evre hastalık bağımsız prognostik faktör olarak saptandı. PNI <45 olan hastalarda sağkalım daha kötü idi.

Çalışmamızın limitasyonu, retrospektif bir çalışma olması ve hasta sayımızın azlığıdır. Ancak elde ettiğimiz bulgular literatür bilgilerimizle uyumludur.

SONUÇ

Prognostik nutrisyonel indeks, standart bir cut-off değerinin olmaması ve çalışmalarda da farklı değerlerin cut-off olarak alınmış olmasına rağmen sistemik inflamatuvar durumun ve nutrisyonel durumun bir belirteçidir ve küçük hücreli akciğer kanserinde de genel sağkalımı öngörmeye kullanılabilecek, maliyet etkin, ölçümü kolay bir parametre olabilir.

Kaynaklar

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87–108.
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer, Section of Cancer Information. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide*, 2008.
3. National comprehensive cancer Network. Clinical practice guidelines. Small cell lung cancer. Available at: may 5, 2015.
4. Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. *Oncologist* 2010;15:187-195.
5. Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeek JP. Treatment of extensive stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. *Eur Respir J* 2010;35:202-215.
6. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer treatment group trials. *Cancer* 2009; 115:2721-2731..
7. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 1990;8:1563-1574.
8. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist*. 2007;12(1):20–37
9. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, Gorbunova V, Moiseyenko V, Zhang X, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1810–6.
10. Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):106–13.
11. Candido, J, Hagemann, T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol* 2013; 33 Suppl 1: S79–84.
12. Sapienza, C, Issa, JP. Diet, nutrition, and cancer epigenetics. *Annu Rev Nutr* 2016; 36: 665–681.

13. Hirahara, N, Tajima, Y, Fujii, Y. Preoperative prognostic nutritional index predicts long-term surgical outcomes in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg* 2017; 42 (7): 2199–2208.
14. Sun, K, Chen, S, Xu, J. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140 (9): 1537–1549.
15. Yang, Y, Gao, P, Song, Y. The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg. Oncol.* 2016
16. Eatrudes J,Thompson Z, Lee JH, Bello C, Dalia S. Serum albümin as a stable predictor of prognosis during initial treatment in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014.
17. Biswas B, Rastogi S, Khan SA, Shukla NK, Deo SV, Agarwala S, et al. Hypoalbuminaemia is an independent predictor of poor outcome in metastatic ewing's sarcoma family of tumours: a single institutional experience of 150 cases treated with uniform chemotherapy protocol. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014
18. Du XJ, Tang LL, Mao YP, Sun Y, Zeng MS, Kang TB, et al. The pretreatment albumin to globulin ratio has predictive value for longterm mortality in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One.* 2014;9(4).
19. Li G, Gao J, Liu ZG, Tao YL, Xu BQ, Tu ZW, et al. Influence of pretreatment ideal body weight percentile and albumin on prognosis of nasopharyngeal carcinoma: long-term outcomes of 512 patients from a single institution. *Head Neck.* 2014;36(5):660–6.
20. Douglas E, McMillan DC. Towards a simple objective framework for the investigation and treatment of cancer cachexia: the Glasgow Prognostic Score. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(6):685–91.
21. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc.* 2008;67(3):257–62.
22. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology.* 1988;8(2):385–401.
23. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436–44.
24. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860–7.
25. Ceze N, Thibault G, Goujon G, Viguier J, Watier H, Dorval E, et al. Pre-treatment lymphopenia as a prognostic biomarker in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(5):1305–13.
26. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res.* 2009;69(13):5383–91.
27. Maestul, Pastor M, Gomez-Codina J, Aparicio J, Oltra A, Herranz C, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: a new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *Ann Oncol.* 1997;8(6):547–53.

Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı (25.06.2020 tarih ve 2020/92 numara).
