

Akciğer kanserinde hematolojik parametreler

Hematological parameters in lung cancer

Murat SERİLMEZ,¹ Hilal OĞUZ SOYDİNCİ,¹ Hakan ÇAMLICA,² Erkan TOPUZ,³ Derya DURANYILDIZ¹

*Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü,¹ Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Kanser Biyokimyası Bilim Dalı,
²Preventif Onkoloji Anabilim Dalı, ³Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

AMAÇ

Akciğer kanseri akciğer dokularındaki hücrelerin kontrolsüz çoğaldığı bir hastalıktır. Bu kontrolsüz çoğalma, hücrelerin çevredeki dokuları istila etmeleri veya akciğer dışındaki organlara yayılmaları ile sonuçlanabilir. Bu çalışmada, radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanan akciğer kanserli hastalarda hematolojik parametre değerlerinin nasıl değiştiğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya patolojik olarak akciğer kanseri tanısı konan 51 hasta dahil edildi. Kan örnekleri platin bazlı kemoterapi (n=13) öncesi ve platin bazlı kemoterapiyle aynı anda uygulanan radyoterapi (n=38) öncesi ilk başvuruda alındı. Hastaların tedavi öncesi ve 6 hafta sonrasına ait eritrosit, lökosit, trombosit, hemogloblin ve hematokrit değerleri kan sayımı analizi ile belirlendi.

BULGULAR

Sadece kemoterapi gören hastalarla kemoterapiyle eşzamanlı radyoterapi uygulanan hastaların tedaviye başlamadan önceki lökosit (p<0.02), hemogloblin (p<0.002) ve hematokrit sayıları (p<0.03) arasında anlamlı fark bulunmuşken, her iki hasta grubunda da tedavi öncesi ve 6 hafta sonrası incelenen kan sayımı parametrelerinde anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05).

SONUÇ

Her iki gruba ait tedavi öncesi lökosit, hemogloblin ve hematokrit değerleri arasındaki farkın hastaların histolojik alt tiplerinin (küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri) farklı olmasından ileri geldiği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri; hemogram; kemoterapi; radyoterapi.

OBJECTIVES

Lung cancer is a disease of uncontrolled cell growth in tissues of the lung. We aimed to analyze the blood count evaluation in patients with lung cancer who received radiotherapy and/or chemotherapy with respect to any changes in hematological parameter levels.

METHODS

The study group consisted of 51 patients histologically confirmed as having lung cancer. Blood samples were obtained on the first admission before initial platinum-based chemotherapy (n=13) and before platinum-based chemotherapy with simultaneously applied radiotherapy (n=38); samples were obtained again six weeks after chemotherapy was performed. The hematological parameters of patients were determined by blood count analyzer.

RESULTS

There were statistical differences between the groups with respect to white blood cells (WBC) (p<0.02), hemoglobin (Hb) (p<0.002), and hematocrit (Hct) (p<0.03). There was no significant difference between before and after chemotherapy and chemotherapy-radiotherapy values (p>0.05).

CONCLUSION

We suggest that differences between WBC, Hb, and Hct values may be attributed to patients having different histological types.

Key words: Lung cancer; hemogram; chemotherapy; radiotherapy.

Bu çalışma 21. Ulusal Biyokimya Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (28-31 Ekim 2009, İstanbul).

İletişim (Correspondence): Dr. Murat SERİLMEZ. İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı Kanser Biyokimyası Bilim Dalı, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 - 212 - 414 24 34 e-posta (e-mail): serilmez55@hotmail.com

© 2010 Onkoloji Derneği - © 2010 Association of Oncology.

Akciğer kanseri her yıl yeni kanser olgularının %15'ini, tüm kanserden ölümlerin %18'ini oluşturmaktadır.^[1] İnsanlarda 50-80 yaş grubu arasında kanserden ölümlerde ilk sırayı alan bir tümör tipidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1997'deki sınıflamasına göre akciğer kanseri histolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki tiptedir.^[2] Tedavide izlenecek yolu bu gruplandırma belirler. Evrelere ve histopatolojik tiplere göre akciğer kanserinde tedavi yaklaşımı değişmekle birlikte, üç ana tedavi (cerrahi, radyoterapi [RT] ve/veya kemoterapi [KT]) şekli halen geçerliliğini korumaktadır.^[1] Küratif tedavinin cerrahi olduğu akciğer kanserlerinde, olguların sadece %30'u klinik olarak ameliyat edilebilir. Ameliyatta medikal açıdan uygun olmayan KHDAK'lı hastalar arasında uzak metastazı bulunmayanlara, uygulanan tedavinin önemli bölümünü RT oluşturur.^[3] Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde KT ve gerekirse RT tercih edilirken, KHDAK'da metastatik hastalık saptanmayan olguların erken evrede cerrahi tedaviyle kür şansı sağlanmaktadır.

Akciğer kanseri akciğer dokularındaki hücrelerin kontrolsüz çoğaldığı bir hastalıktır. Bu kontrolsüz çoğalma, hücrelerin çevredeki dokuları istila etmeleri veya akciğer dışındaki organlara metastazla sonuçlanabilir. KHDAK'da evre III kanser tanılarında ameliyatla yok edilme olanağı bulunmayan tümörler için KT ve RT öngörülür.

Çalışmamızda RT + KT uygulanan ve sadece KT alan akciğer kanserli hastalarda kan sayımı değerlerini inceleyerek eritrosit, lökosit, trombosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin nasıl değiştiğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1 Haziran 2008 ile 1 Haziran 2009 tarihleri arasında İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü'ne başvuran, patolojik olarak akciğer kanseri tanısı konmuş 51 hasta dahil edildi; 13 hastaya platin bazlı KT uygulanırken, 38 hastaya platin bazlı KT ile eş zamanlı RT uygulandı.

Hastaların RT + KT, KT öncesinde ve KT'nin 6. kürü sonunda kan sayım değerleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Eritrosit (RBC), lökosit (WBC), trombosit (PLT) sayımı impedans yöntemi ile, hemoglobin (HGB) sayımı siyanmethemoglobin yöntemi ile fotometrik olarak, hematokrit (HCT) ise MCV ve eritrosit sayımından faydalanılarak, İ.Ü. Kanser Biyokimyası ve Tümör Marker Laboratuvarı'nda bulunan kan sayımı otoanalizörü ile (Nihon Kohden Mek-6318k) belirlendi.

Bu parametrelere ait veri analizleri SPSS Software (SPSS 16, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ alınmıştır. Parametreler arasında Kolmogorov Smirnov testine göre dağılım normal olduğundan istatistiksel anlamlılık Student t testi ile belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın 44'ü erkek, 7'si kadın idi. Yaş ortalaması 57.4 ± 10.9 olan hastaların 8'i KHAK'lı ve 43'ü KHDAK'lı idi. On üç hastaya sadece KT, 38 hastaya ise RT ile eş zamanlı KT uygulandı.

Sadece KT alan hastaların kan sayımı parametrelerinin tedavi öncesine ait aritmetik ortalama (x), standart sapma (sd) değerleri sırasıyla WBC; $5.9 \pm 3.3 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ RBC; $3.83 \pm 0.66 \cdot 10^6/\text{mm}^3$, PLT; $282 \pm 102 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, HGB; $10 \pm 1.0 \text{ g/dL}$, HCT; $\% 31.0 \pm 3.9$ idi. Aynı parametrelerin tedavi sonrası değerleri ise sırasıyla $5.3 \pm 1.8 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, $4.00 \pm 0.6 \cdot 10^6/\text{mm}^3$, $291 \pm 134 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, $10.7 \pm 1.5 \text{ g/dL}$, $\% 32.2 \pm 4.9$ idi. RT ile eş zamanlı KT alan hastaların kan sayımı parametrelerinin tedavi öncesine ait x, sd değerleri sırasıyla WBC; $7.6 \pm 3.5 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, RBC $4.36 \pm 0.66 \cdot 10^6/\text{mm}^3$, PLT; $270 \pm 92 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, HGB; $12 \pm 2.0 \text{ g/dL}$, HCT; $\% 35.5 \pm 4.9$ idi. Aynı parametreleri tedavi sonrası değerleri ise sırasıyla $6.9 \pm 3.8 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, $4.35 \pm 0.56 \cdot 10^6/\text{mm}^3$, $296 \pm 125 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, $11.5 \pm 1.8 \text{ g/dL}$, $\% 34.7 \pm 5.1$ idi.

KHAK ve KHDAK'nın ayrımını gösteren tablolarda KHAK ve KHDAK'lı hastaların tedavi öncesine ait aritmetik ortalama (x), standart sapma (sd), medyan (m), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri gösterilmiştir (Tablo 1, 2).

Student t testiyle yapılan istatistiksel anlamlılık sonuçlarına göre KHAK'lı hastalarla KHDAK hastaların tedavi öncesi HGB ($p=0.026$) ve HCT

Tablo 1

KHAK'lı hastalara ait hematolojik parametreler

	x	SD	m	Min.	Maks.
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	8.8	5.1	6.2	3.3	16.5
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	202	90	177	109	352
Hemoglobin (g/dL)	11	1	12	8	13
Hematokrit (%)	33.4	4.6	34.4	22.7	38.4
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	3.94	0.48	4.10	3.38	4.46

Tablo 2

KHDAK'lı hastalara ait hematolojik parametreler

	x	SD	m	Min.	Maks.
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	6.9	3.1	6.5	0.3	15.6
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	287	89	291	91	504
Hemoglobin (g/dL)	12	2	12	8	17
Hematokrit (%)	34.7	5.2	35	22.8	49.4
Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$)	4.28	0.72	4.28	2.48	5.69

($p=0.022$) değerleri arasında anlamlı fark bulundu. Platin bazlı KT alan hastalar ile platin bazlı KT'ye eşzamanlı RT uygulanan hastaların tedaviye başlamadan önceki WBC ($p<0.02$), HGB ($p<0.002$) ve HCT ($p<0.03$) değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tablolardaki ortalama değerlerdeki farklardan gözlenmiştir. Her iki hasta grubunda da tedavi öncesi ile tedaviden 6 hafta sonra incelenen kan sayımı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Sadece KT alan hasta grubumuzda tedavi öncesinde WBC değerlerinin aritmetik ortalaması 5.9 ($10^3/\text{mm}^3$) iken tedavi sonrası aritmetik ortalaması değeri yine 5.3 ($10^3/\text{mm}^3$) olarak bulundu. RT + KT alan hasta grubumuzda tedavi öncesinde WBC değerlerinin aritmetik ortalaması 7.6 ($10^3/\text{mm}^3$) tedavi sonrasında ise aritmetik ortalaması 6.9 ($10^3/\text{mm}^3$) olarak bulundu. Sadece KT alan hasta grubumuzda tedavi öncesinde RBC değerlerinin aritmetik ortalaması 3.83 ($10^6/\text{mm}^3$) iken tedavi sonrasında aritmetik ortalaması 4.00 ($10^6/\text{mm}^3$) olarak bulundu. RT + KT alan hasta grubumuzda tedavi öncesinde RBC değerlerinin aritmetik ortalaması 4.36 ($10^6/\text{mm}^3$) tedavi sonrasında aritmetik

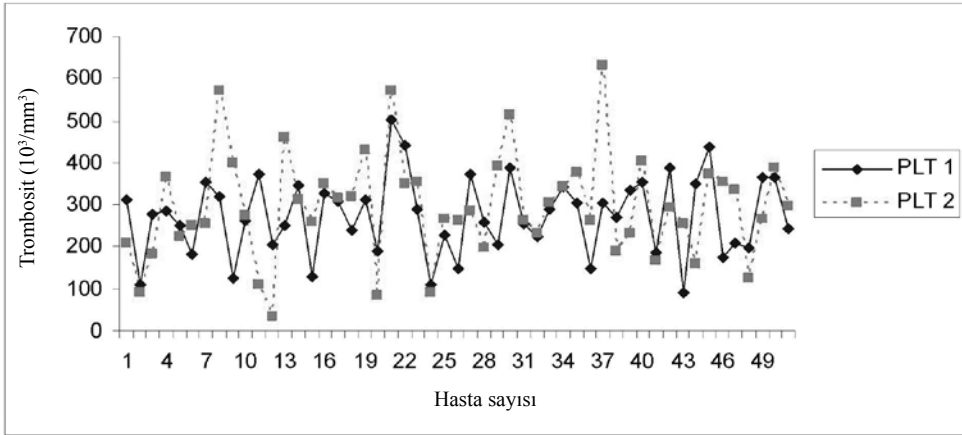
ortalaması 4.35 ($10^6/\text{mm}^3$) olarak bulundu. Sadece KT alan hasta grubumuzda tedavi öncesinde PLT değerlerinin aritmetik ortalaması 282 ($10^3/\text{mm}^3$) tedavi sonrasında aritmetik ortalaması 291 ($10^3/\text{mm}^3$) olarak bulundu. RT + KT alan hasta grubumuzda tedavi öncesinde PLT değerlerinin aritmetik ortalaması 270 ($10^3/\text{mm}^3$) iken tedavi sonrasında aritmetik ortalaması 296 ($10^3/\text{mm}^3$) olarak bulundu. Sadece KT alan hasta grubumuzda tedavi öncesinde HGB değerlerinin aritmetik ortalaması 10 (g/dL) tedavi sonrası aritmetik ortalaması 10.7 (g/dL) olarak bulundu. RT + KT alan hasta grubumuzda tedavi öncesinde HGB değerlerinin aritmetik ortalaması 12 (g/dL) iken tedavi sonrasında aritmetik ortalaması 11.5 (g/dL) olarak bulundu. Sadece KT alan hasta grubumuzda tedavi öncesinde HCT değerlerinin aritmetik ortalaması 31.0 (%) tedavi sonrası aritmetik ortalaması 32.2 (%) olarak bulundu. RT + KT alan hasta grubumuzda tedavi öncesinde HCT değerlerinin aritmetik ortalaması 35.5 (%) iken tedavi sonrasında aritmetik ortalaması 34.7 (%) olarak bulundu. Akciğer kanseri tiplerine ve tedavi tiplerine göre hematolojik parametreler arasında çok az farklılıklar bulunmasından dolayı istatistiksel anlamlılık bulunamadı.

Hastaların PLT değerlerinin tedaviye bağlı olarak değişimi Şekil 1’de, HGB, HCT ve RBC değerlerinin tedaviye bağlı olarak değişimi Şekil 2’de ve lökosit değerlerinin tedaviye bağlı olarak değişimi Şekil 3’de gösterilmiştir.

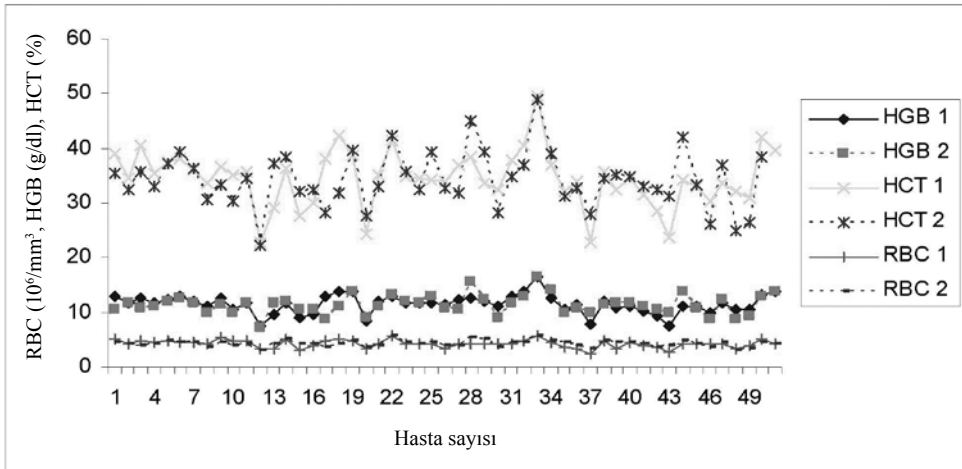
TARTIŞMA

Küçük hücreli akciğer kanseri ve KHDAK moleküler ve hüresel orijinleri farklı olan, farklı biyolojik ve klinik davranış özelliklerine sahip heterojen gruplardır. Bu heterojenite hastaların klinik seyrine ve prognozlarına da yansımaktadır.^[1]

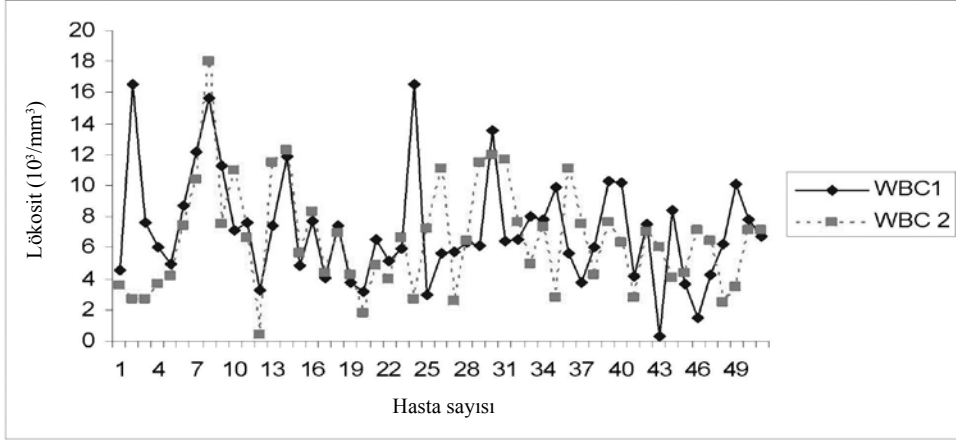
Bu sebeple çalışmamızda platin bazlı KT alan hastalar ile platin bazlı KT’ye eşzamanlı RT uygulanan hastaların tedaviye başlamadan önceki WBC, HGB ve HCT değerleri belirlenmiş ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (WBC ($p<0.02$), HGB ($p<0.002$) ve HCT ($p<0.03$)). Bu farkın hasta grubunun histolojik alt tiplerinin (küçük hücreli ve küçük hücre dışı akciğer kanseri olmak üzere) farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çünkü KHAK ve KHDAK hastalara ait hematolojik değerlerde histolojik tiplere bağlı olarak tedavi öncesinde farklar gözlenmiştir (Tablo 1, 2).



Şekil 1. PLT 1: Tedavi öncesine ait trombositi değerleri, PLT 2: 6 hafta sonrasına ait trombositi değerleri gösterilmiştir.



Şekil 2. HGB 1: Tedavi öncesine ait hemoglobin değerleri, HCT 1: Tedavi öncesine ait hematokrit değerleri, RBC 1: Tedavi öncesine ait eritrositi değerleri, HGB 2: 6 hafta sonrasına ait hemoglobin değerleri, HCT 2: 6 hafta sonrasına ait hematokrit değerleri, RBC 2: 6 hafta sonrasına ait eritrositi değerleri gösterilmiştir.



Şekil 3. WBC 1: Tedavi öncesine ait lökosit değerleri; WBC 2: 6 hafta sonrasına ait lökosit değerleri gösterilmiştir.

İyonize radyasyon uygulaması hematopoetik sistem üzerinde baskılayıcı etkiye sahiptir.^[4] Yang ve ark. tarafından lökosit sayısında azalmanın en fazla RT'nin ilk haftasında saptandığı, daha sonraki haftalarda ise %3 düzeyinde bir azalmanın olduğunu belirtilmektedir.^[5] Yapılan birçok çalışmada^[6] lökosit sayısındaki en fazla azalmanın %14 ile ilk haftada görüldüğü ve özellikle de lenfosit sayısında azalma olduğunu tespit edilmiştir.^[7,8] Bizim çalışmamızda da RT ile eş zamanlı KT uygulanan hastalarla (WBC: $6.9 \pm 3.8 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$) ve platin bazlı KT alan hastaların (WBC: $5.3 \pm 1.8 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ tedavi sonrasında lökosit sayısında genellikle azalma görülmüşse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Radyoterapi uygulanan akciğer kanserli hastalarda eritrosit sayısındaki baskılanmanın daha az olduğu belirtilmekte ve sağlam böbrek fonksiyonları ile eritropoezin azalan eritrosit sayısını sürekli kompanse ettiği bildirilmektedir.^[9,10] Yang ve ark. tarafından parsiyel RT uygulanmasında aneminin önemli bir sorun teşkil etmediği belirtilmektedir.^[5] Çalışmamıza sadece RT alan hastalar dahil edilmediğinden oluşabilecek anemi hakkında bilgi verilememiş, daha sonra bu konuda kapsamlı bir çalışma planlanmıştır.

Albain ve ark. tarafından bildirilen "The Southwest Oncology Group (SWOG)" tarafından yapılmış olan 2531 adet sisplatin bazlı KT alan hastalar 3 prognostik alt gruba ayrılmıştır. En önemli olum-

lu prognostik faktörler olarak iyi performans durumu, hemoglobin düzeyinin 11 g/dL 'nin ve yaşın 47'nin üzerinde olması olarak bildirilmiştir.^[11] Bizim hasta grubumuzda yaş ortalaması 57 ve hemoglobin düzeyi 11 g/dL 'nin üzerindedir. Bildirilen prognostik faktörler ile (yaş ve hemoglobin düzeyi) hematolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Hematolojik parametrelerle ilgili olarak hemoglobin düşüklüğü, lökositoz ve trombositoz ile kötü sağkalım arasında ilişki olduğu, ancak trombositozla tromboemboli insidansının artmadığı bildirilmektedir.^[12-15] Elli bir hastanın yıllık takibi esnasında 4 tanesi kaybedilmiştir. Sağ kalan 47 hasta ile yapılan Kaplan-Meier sağkalım analizinde hematolojik parametrelerle sağkalım arasında ilişki gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Toplam 47 hastanın izlem süresi 11.0 ay, minimum izlem süresi 0.00 ay ve maksimum izlem süresi 23.0 aydır. Medyan süreleri hesaplanamamıştır. Çünkü bu hasta gruplarımızda ölen yoktur.

Çalışma grubumuza ait hastaların 8'i KHAK ve 43'ü KHDAK'dir. Her iki gruba ait hastaların tedavi öncesi WBC ($p < 0.02$), HGB ($p < 0.002$) ve HCT ($p < 0.03$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tedavi öncesi WBC, HGB ve HCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmasının KHAK ve KHDAK'nin histolojik alt tiplerinin farklı olmasından ileri geldiğini düşünmekteyiz. Çünkü teda-

vi öncesinde, farklı biyolojik özelliklere sahip, moleküler ve hücreyel orijinleri, hatta tedavileri farklı olan iki tümör grubu olan KHAK ve KHDAK'da hematolojik parametreler arasında medyan, standart sapma ve ortalama değerlerine bakıldığında farklılık gözlenmiştir (Tablo 1, 2). Çünkü KHAK ve KHDAK farklı biyolojik özelliklere sahip, moleküler ve hücreyel orijinleri, hatta tedavileri farklı olan iki tümör grubudur. Her iki gruba ait hastaların tedavi sonunda (RT + KT ve platin bazlı KT uygulanan hastalarda) lökosit sayılarında genellikle azalma görülmüşse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Akciğer kanserinin KHAK ve KHDAK olmak üzere her iki tipinde de tedavinin hematolojik parametreler üzerine etkisi görülmemektedir. Hematolojik parametreler tedavinin radyoterapi başlangıcından 2 hafta sonra alınmış olsaydı belki istatistiksel anlamlılık bulunabilirdi. Bu düşünce yeni bir araştırma konusu olarak incelenebilir.

Literatüre bakıldığında akciğer kanserinde WBC, HGB ve HCT değerlerinin bildirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple çalışmamız Türk hasta grubunda hem akciğer kanserinin tipleri, hem de uygulanan tedavi tiplerinin farklılığı dolayısıyla klinisyenlere ön bilgi vermesi açısından yararlı bir araştırma olarak düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Topuz E, Aydın A. Akciğer kanseri. In: Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN, editors. Klinik onkoloji. İstanbul: İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 2000. p. 82-9.
2. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 5th ed. Philadelphia Lippincott-Raven; 1997. p. 127-37.
3. Darendeliler E. Akciğer kanserinde radyoterapi. In: Topuz E, editor. Akciğer kanseri. İstanbul: İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 1995, p. 91-102.
4. Hoffman R. Hematology: Basic principles and practice. New York. Churchill Livingstone; 1995. p. 301-3.
5. Yang FE, Vaida F, Ignacio L, Houghton A, Nautyal J, Halpern H, et al. Analysis of weekly complete blood counts in patients receiving standard fractionated partial body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(3):617-17.
6. Zachariah B, Jacob SS, Gwede C, Cantor A, Patil J, Casey L, et al. Effect of fractionated regional external beam radiotherapy on peripheral blood cell count. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(2):465-72.
7. Plowman PN. The effects of conventionally fractionated, extended portal radiotherapy on the human peripheral blood count. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(6):829-39.
8. Bertho JM, Frick J, Demarquay C, Lauby A, Mathieu E, Dudoignon N, et al. Re-injection of ex vivo-expanded primate bone marrow mononuclear cells strongly reduces radiation-induced aplasia. *J Hematother Stem Cell Res* 2002;11(3):549-64.
9. Kreja L, Weinsheimer W, Selig C, Nothdurft W. Effects of total-body irradiation on bone marrow erythroid burst-forming units (BFU-E) and hemopoietic regeneration in dogs. *Radiat Res* 1993;135(3):315-9.
10. Hager ED, Dziambor H, Winkler P, Höhmann D, Macholdt K. Effects of lithium carbonate on hematopoietic cells in patients with persistent neutropenia following chemotherapy or radiotherapy. *J Trace Elem Med Biol* 2002;16(2):91-7.
11. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1618-26.
12. Wigren T, Oksanen H, Kellokumpu-Lehtinen P. A practical prognostic index for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123(5):259-66.
13. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18(1):187-201.
14. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1221-30.
15. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9(9):1826-30.