

T1219

I. C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
MEDİKAL ONKOLOJİ BİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE TEDAVİYE
KADAR OLAN SÜRENİN SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİSİ. TEK
MERKEZLİ RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

(Medikal Onkoloji Uzmanlık Tezi)

T1219 / 1-1

Dr. Hakan Ş. BOZCUK

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Burhan Savaş

(Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir)

ANTALYA, 1999

TEŐEKKÜR

YetiŐmem ve eğitimimdeki katkıları nedeniyle baŐta anabilim dalı baŐkanımız sayın Prof Dr
GülŐen Yakupoğlu olmak üzere tüm hocalarıma, destek ve yardımları için tez danıŐmanım
sayın Yrd Doç Dr Burhan Savaş'a ve istatistik analiz ile ilgili yönlendirmeleri için sayın
Prof.Dr Levent Ündar'a ve öğrettikleri herŐey için tüm iÇ arkadaşlarıma teŐekkür ederim

Dr Hakan Ő. Bozcuk

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER	6
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER KANSERDE TEDAVİ GECİKMESİ - SAĞ KALIM İLİŞKİSİ	
HASTALAR VE METOD	8
HASTALAR METOD İSTATİSTİK ANALİZ	
SONUÇLAR	12
TABLO VE ŞEKİLLER	15
TARTIŞMA	21
ÖZET	24
KAYNAKLAR	26

GİRİŞ VE AMAC

Kanserde erken teşhis ve tedavinin kür şansını arttırdığına inanılır. Serviks ve meme kanseri gibi bazı kanserlerde bu doğru olmakla birlikte, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) gibi diğer bazı kanser türleri için direkt kanıt bulunmamaktadır¹.

Bu çalışma İngiltere'de yapılmıştır. Bu ülkede, kanser sağ kalımı bazı diğer Avrupa ülkelerine göre daha düşüktür. Daha az kemoterapi kullanımı gibi bazı faktörler bundan sorumlu tutulabilir, ancak tedavi gecikmelerinin bunun diğer bir nedeni olup olamayacağı konusu çok tartışmalıdır². Örneğin meme kanserinde çok kısa zaman önce yayınlanan iki çalışma birbirine zıt sonuçlara varmaktadır; Sainsbury ve arkadaşları tedavi gecikmelerinin sağ kalımı azaltmadığını söylerken, Richards ve arkadaşları tedavi gecikmesinin daha kısa sağ kalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir^{3,4}.

KHDAK en kötü prognozlu kanserlerdendir, İngiltere'de de, diğer ülkelerde olduğu gibi, ortalama sağ kalım 6 aydan azdır⁵. Literatürde çok çeşitli çalışmalar KHDAK'daki prognostik faktörleri araştırmıştır. Performans statüsü, serumda albumin, serumda Laktat Dehidrogenaz (LDH), cinsiyet, BUN, hastalık evresi, lökositöz, lenfositöz, sınırlı hastalık varlığı, ve patolojik grade sağ kalıma etkili olduğu öne sürülen klinikopatolojik faktörlerdendir⁶⁻¹². Ancak, KHDAK'da tedavi gecikmesinin sağ kalım üzerine etkisini multivariate metodoloji ile sorgulayan bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır. İşte bu çalışmanın bir amacı da bu eksiği gidermektir.

Kanser biyolojisine göre tedavi gecikmesi sağ kalımı kötü olarak etkileyeceğinden, kanser hastalarında tedavi gecikmesini azaltmak, diğer gelişmiş ülkelerde olduğu gibi İngiltere’de de öncelikli bir hedef durumuna gelmektedir. Bu nedenle Joint Council for Clinical Oncology¹³ ve British Thorasic Society¹ tarafından kaleme alınan iki değişik raporda akciğer kanseri tedavisi ile ilgili olarak bekleme zamanlarına dair hedefler belirtilmekte ve önerilmektedir. Sonuçta, İngiltere’de, önümüzdeki yıldan itibaren kanunlarda yapılacak bir değişiklikle kanser düşündüren semptomu olan her hastada ilk değerlendirmeden sonraki iki hafta içinde tedaviye başlanılacaktır. Konunun popülaritesi ve önemi, hem hasta sağlığı hem de ekonomik olarak, herkes için ortadadır. Buradan yola çıkarak, bu çalışmada tedaviye kadar geçen zamanın KHDAK’da sağ kalımı bağımsız olarak etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Ek olarak, İngiltere’de büyük bir referans hastanesinde, KHDAK’da önerilen tedavi bekleme zamanı hedeflerine pratikte ne ölçüde uyulabildiği sorgulanmıştır.

GENEL BİLGİLER

A - KHDAK'DA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

KHDAK'da önemi kabul edilen klinik ve patolojik prognostik faktörler erken ve geç evreler için şöyledir:

Erken Evre (Evre: 1,2 ve opere edilebilir 3): Tümör boyutu (büyük tümör kötü), lenf nodu yayılımı (yayılım kötü)¹⁴, patoloji (büyük hücreli tip kötü)¹⁵.

İleri Evre (Evre : opere edilemeyen 3 ve 4): Evre (4 kötü)¹², performans statüsü (performans düşük kötü)^{6,7}, cinsiyet (erkek kötü)^{16,17}, serum LDH (yüksek kötü)^{8,9}, yaş (70'den küçük kötü), serum kalsiyum seviyesi (hiperkalsemi kötü), Hemogloblin(Hb) düzeyi (Hb<11 g/dl kötü)¹⁸, metastaz lokalizasyonu (karaciğer ve kemik kötü)⁹, cisplatinli tedaviye yanıt (yanıt yokluğu kötü)¹⁷

Yeni Prognostik Faktörler: Ploidy (anoploid kötü)¹⁹, epidermal büyüme faktörü (Growth Factor) reseptörleri (yokluğu kötü)²⁰, kan grubu antijenleri (kan grubu A veya AB olanlarda A grubu antijeninin tümörde bulunmaması kötü)²¹, Nöroendokrin belirteçler²² (Chromogranin, L-Dopa Carboxylase, dense core granülleri, Neuron Specific Enolase ve Leu-7: varlıkları kötü) ve genetik belirteçler (K-ras: varlığı kötü, kromozomal delesyon: prognostik önemi henüz belli değil^{23,24}), diğerleri (tümör çiftlenme zamanı (tumor doubling time): kısa kötü, vasküler ve lenfatik invazyon, anjiogenez: varlıkları kötü)

Yukarıda adı geçen faktörlerin bir kısmı bağımsız, bir kısmı ise bağımlı prognostik faktörlerdir.

B - KANSERDE TEDAVİ GECİKMESİ - SAĞ KALIM İLİŞKİSİ

Proliferasyon ve metastaz, maliyn transformasyon oluştuktan sonra zamana bağımlı olarak gelişen süreçlerdir²⁵ Çoğu kanser vakasında tanı esnasında metastaz mevcuttur²⁶. Dolayısı ile kür ve/veya uzun süreli sağkalım için erken tanı ve tedavinin gerekli olduğu varsayılır. Gerçekten de, meme ve serviks kanserlerinde bu varsayım doğrulanmış görünmektedir: bu kanserlerde tarama testleri ile daha erken dönemde saptanan tümörler nedeni ile mortalitede azalmalar görülmüştür. Örneğin mammografinin meme kanseri hastalarında mortaliteyi %26 azalttığı gösterilmiştir²⁷. Ancak, diğer maliniteler için geniş kabul görmüş tarama testleri yoktur. Benzer şekilde, bir çok kanser için semptomlar ortaya çıktıktan sonra (tarama ile asemptomatik olgular yakalanır) tedaviye kadar geçen sürenin sağ kalım üzerine etkisi de bilinmemektedir. Bu konuda yapılmış sınırlı sayıda araştırmada bu sürenin meme kanserindeki sağ kalıma etkisi üzerine çelişkili görüşler öne sürülmüştür: bu sürenin sağ kalımı etkilemediği de, azalttığı da öne sürülmüştür^{3 4}

Sonuç olarak, erken tedavinin, yani semptomlar ortaya çıktıktan sonra tedaviye kadar olan sürenin uzunluğunun bir çok kanser türünde olduğu gibi KHDAK'da da sağ kalım üzerine etkisi bilinmemektedir. KHDAK için tarama testi de mevcut olmadığından asemptomatik olgularda erken tanı da mümkün gözükmemektedir. Bu da genellikle geç evrede yakalayabildiğimiz bu hastalıkta tedaviye kadar olan sürenin prognostik önemini daha ön plana çıkartmaktadır.

HASTALAR VE METOD

A – HASTALAR

1.1. 1998 ve 31.12.1998 tarihleri arasında, Norfolk and Norwich Hospital'da (Norwich, İngiltere) yeni tanı konmuş 189 ardışık KHDAK hastasının tıbbi kayıtları ve dosyaları aynı kişi tarafından incelendi. Çalışmaya yukarıdaki tarihler arasında KHDAK patolojik tanısı alan tüm hastalar katıldı. Sadece klinik tanısı olup da medikal nedenlerle patolojik tanıya ulaşılamayan, çoğu acil şartlarda tedavi edilmiş az sayıda olgu da çalışmaya dahil edildi (n=19).

B – METOD

Hasta demografik verileri, tedavi bekleme zamanları ile ilgili tarihler ve tedavi öncesi klinikopatolojik parametreler hasta dosyalarından elde edildi. Gözlemler arası değişkenliği ortadan kaldırmak amacı ile tüm veriler tek bir doktor tarafından toplandı. Cerrahi uygulanmış hastalar için ise Göğüs cerrahisi ameliyathane kompiuterize veri tabanından da faydalanıldı.

Esas olarak tedaviye kadar olan zaman, ek olarak da onun bir anlamda parçaları olan, onu oluşturan diğer tedavi bekleme zamanları her hasta için aşağıdaki gibi tanımlandı ve hesaplandı. Sadece tedaviye kadar olan zamanın sağkalım üzerine etkisine bakıldı, diğer tedavi bekleme zamanlarının sağkalım ile ilişkisi irdelenmedi. Daha sonra bu zamanlar British Thoracic Society¹ ve Joint Council for Clinical Oncology'nin önerdiği hedefler ile karşılaştırıldı¹³. Bu hedefler tablo 2'de görülebilir.

Tedaviye kadar olan zaman: İlk doktora başvurudan tedaviye kadar olan süre.

Sevk zamanı: İlk doktora başvurudan adı geçen hastanedeki ilk randevuya kadar olan süre

Cerraha kadar olan zaman: İlk doktora başvurudan cerrahla olan ilk randevuya kadar olan süre

Cerrahiye kadar olan zaman: Cerrahi ile tedavi etmeye karar verilmesinden cerrahiye kadar olan süre.

Onkoloğa kadar olan zaman: Onkoloğa sevkten onkologla olan ilk randevuya kadar olan süre.

Kemoterapiye kadar olan zaman: Kemoterapi ile tedavi etmeye karar verilmesinden kemoterapiye kadar olan süre

Radyoterapiye kadar olan zaman: Radyoterapi ile tedavi etmeye karar verilmesinden radyoterapiye kadar olan süre.

Tedaviye kadar olan zamanın hem bir bütün olarak sağ kalım ile ilişkisine Cox modeli ile bakıldı, hem de tedavi gecikmesi olan ve olmıyan olgulardaki sağkalım hesaplanarak birbiriyle karşılaştırıldı. Tedavi gecikmesi, tedaviye kadar olan zamanın 8 haftadan daha uzun olması olarak tanımlandı. 8 hafta sınırı, yukarıdaki kurullarca tavsiye edilen hedefler doğrultusunda seçildi.

Pratik sebeplerden dolayı erken evre hastalıklı grubun evre 1 ve 2, ileri evre hastalıklı grubun ise evre 3 ve 4'deki hastalardan ibaret olduğu varsayıldı. İleri evreli hasta grubunda, tüm hastalar grubuna nazaran daha az yaşayan olgu olduğundan, diğer bir deyişle gözlenen ölüm oranı daha fazla olduğundan, sağ kalım analizinin bu grupta daha güvenilir ve açıklayıcı olduğu kabul edildi. Erken evre hastalıklı grupta izlem süresinin kısa oluşu ve sonuç olarak gözlenen ölüm oranının

azlığı nedeniyle, bu gruba sağ kalım analizi uygulanmadı. Neticede sağ kalım analizi tüm hastalar grubu ve ileri evreli hasta grubunda yapıldı.

C - İSTATİSTİK ANALİZ

-Genel: Çalışılan tedavi öncesi laboratuvar parametreleri (serumda albumin, serumda kalsiyum, serumda LDH, lenfosit sayısı ve hemoglobin(Hb)) arasındaki bivariante ilişkileri anlamak için Spearman Rank korelasyonunu kullandık. Bu parametreler anormal dağılımlı idiler.

Bu parametrelerin bazıları için önemli miktarda eksik veri mevcuttu; olguların albumin için %16, kalsiyum için %41, LDH için %76, lenfosit sayısı için %14, Hb için %13'ünde adı geçen parametreler bakılmamıştı veya tıbbi kayıtlarda mevcut değillerdi. Bu nedenle, bu parametreleri survival analizinde en iyi şekilde kullanmak amacı ile, hastalarımızda kalsiyum, albumin ve Hb'nin anlamlı biçimde korele olduğunu ve tek başlarına sağ kalımla ilişkili olduklarını da göz önünde bulundurarak, bu üç parametreyi içeren yeni bir kategorik değişken yarattık: laboratuvar anormalliği ("var, yok" değişkeni) Bu değişkene lenfosit sayısını hastalarımızda sağ kalımı etkilemediği ve LDH'ı da fazla miktarda eksik veri olduğu için dahil etmedik. Sonuç olarak laboratuvar anormalliğini kalsiyum>2.6 mmol/L(10.4 mg/dl) ve/veya albumin<3.5 g/dl ve/veya Hb<12 g/dl olarak tanımladık

-Sağ kalım(survival) analizi: sağ kalım, ilk tedavinin başlangıcından son izlem veya ölüm tarihine kadar olan zaman olarak hesaplandı. Aşağıdaki değişkenlerin hepsi önce ayrı ayrı Cox proportional Hazard modeline girildi²⁸: yaş, cinsiyet, TNM evresi (tüm hastalar için ordinal değişken, yalnızca

ileri evre hastaları için kategorik değişken (evre3 veya 4) olarak kullanıldı), patoloji (adenokarsinom, yassı hücreli karsinom, diğer), performans statüsü (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sınıflaması; ordinal değişken), laboratuvar anormalliği (var,yok), lenfosit sayısı (logaritmik transformasyon), metastaz lokalizasyonu (karaciğer ve/veya kemik metastazı, diğer uzak metastaz, uzak metastaz yok), sevk şekli (ilk doktordan göğüs hastalıklarına, başka bir departmana, diğer), tedaviye kadar olan zaman (gün olarak, logaritmik transformasyon), tedavi şekli (kemoterapi (evet,hayır), radyoterapi (evet,hayır), cerrahi (evet,hayır); bu 3 değişken univariate analize blok olarak sokuldular), kombine tedavi (evet,hayır)

Univariate testlerde $p < 0.10$ anlamlılık gösteren değişkenler daha sonra, olabilirlik oranına (Likelihood ratio) göre değerlendirme yapan ileri adımsal (Forward stepwise) seçilim sistemi kullanılarak Cox Proportional Hazard Modeline girildi. Univariate ve multivariate testler tüm hastalar ve ilerlemiş evre hastaları (evre 3 ve 4) için tekrarlandılar. Kaplan –Meier survival eğrileri çizildi ve gruplar arası sağ kalım farkı Log-rank testiyle karşılaştırıldı²⁹. Tüm anlamlılık testleri 2 kuyruklu p değerleri ile ifade edildiler. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Veri analizinde SPSS 8.0 (Statistical Package for Social Sciences, release 8 0) istatistik paketi kullanıldı.

SONUCLAR

A - TEMEL KARAKTERİSTİKLER

Adı geçen kurumda 1998 yılında 203 hasta KHDAK tanısı aldı. Bunlardan 14 tanesinin tıbbi kayıtlarına ulaşamadık. Bu 14 hastanın 6 sında ilerlemiş hastalık, 8 inde ise erken dönem hastalık mevcuttu. Bu olguları dışladıktan sonra çalışmamızda toplam 189 hasta incelendi.

Serimizdeki median yaş 70 idi %71 4 erkekdi. Hasta demografik verileri, tedavi öncesi laboratuvar değerleri ve tedavi faktörleri tablo 1'de görülmektedir. Yassı hücreli akciğer kanseri en sık görülen (%44 4) patolojik türdü. Hastalarımızın çoğu ECOG skalasında 2. gruptaydılar ve ilginç olarak presentasyon esnasında hiçbiri 4. grupta değildiler.

Tedavi bekleme zamanları hedeflerine uyuma ilişkin sonuçlar değişik zamanlar için pratikte oldukça farklılık göstermektedir. Örneğin tedaviye kadar olan zaman için bu %57 iken, onkologa kadar olan zaman için %83 uyumluluk söz konusudur. Median tedaviye kadar olan zaman 50 gündür. Ayrıntılar tablo 2'de sergilenmektedir.

B - TEDAVİ ÖNCESİ LABORATUAR DEĞERLERİNİN KORELASYONU

Çalışılan bazı parametreler için anlamlı korelasyonlar saptandı. Özellikle Hb ve albumin arasında kuvvetli bir korelasyon mevcuttu (Spearman's Rho=0.594, P<0.001). Benzer olarak Hb ve lenfosit sayıları, albumin ve kalsiyum, albumin ve lenfosit sayıları da korele idi. Korelasyon katsayıları ve diagramları şekil 1'de görülebilir.

C - SAĞ KALIM ANALİZİ

Tüm hastalar için median sağ kalım 147 gün, sadece ileri evredeki hastalar için ise 141 gündü. Analiz esnasında tüm hastalar için 119 ölüm olmuştu, %37 hasta yaşıyordu, ileri evreli hastalar grubunda (evre3 ve 4)107 ölüm vardı ve %25.2 yaşamaktaydı. Erken evredeki hastalarda ise (evre1 ve 2) 12 ölüm vardı ve %73.9 halen sağdı.

Univariate ve multivariate sağ kalım analizinin sonuçları tablo 3'de verilmiştir. Tüm hastalar için univariate sağ kalım analizinde evre, performans statüsü, kilo kaybı, laboratuvar anormalliği, kemik ve/veya karaciğer metastazı, başka uzak metastaz varlığı, ilk doktordan göğüs kliniğine sevk edilmiş olma, tedaviye kadar olan zaman (logaritmik transformasyon), kemoterapi ile tedavi, radyoterapi ile tedavi, cerrahi ile tedavi ve kombine tedavi kullanımı 0.10'dan düşük bir p değerine sahiptiler

Tüm hastalar için multivariate survival analizinde ise şu 4 faktör ileri adimsal metod ile seçildiler: evre, laboratuvar anormalliği, kemik ve/veya karaciğer metastazı ve kombine tedavi kullanımı. Çok benzer bir biçimde, ileri evreli hasta altgrubunda da, evre dışında kalan diğer üç faktör istatistiksel olarak anlamlıydı: laboratuvar anormalliği, kemik ve/veya karaciğer metastazı ve kombine tedavi kullanımı. Median sağ kalım zamanları ve Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri şekil 2'de görülebilir.

Univariate analizlerde, ileri evreli hasta altgrubunda tedavi gecikmesi olan olgular 147 gün, olmıyanlar ise 126 gün yaşamışlardı, arada istatistiki fark yoktu($p=0.501$)(şekil2f). Benzer şekilde, ileri evreli hasta altgrubunda, bir bütün olarak tedaviye kadar geçen süre Cox modelinde sağ kalım

ile ilişkisizdi ($p=0.154$), tüm hastalar grubu için ise düz bir ilişki saptandı; tedavisine kadar daha uzun süre geçen olgular daha uzun yaşamaktaydı ($p=0.035$). Bu ilişki multivariate analizde kayboldu ($p=0.679$) (tablo 3).

TABLO VE SEKİLLER

- 1 TABLO 1 Hasta ve tedavi özellikleri
- 2 TABLO 2. Tedavi bekleme zamanları
3. TABLO 3. Sağ kalım analizi
4. SEKIL 1. Tedavi öncesi laboratuvar değişkenlerinin korelasyonu
5. SEKIL 2. Kaplan- Meier sağ kalım eğrileri

TABLO 1: HASTA VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

Değişkenler	25.persentil	50.persentil	75.persentil	Ortalama (min,max)	Olgu sayısı,no(%)
Hastalar					189 (-)
Yaş	60	70	76	68	
Evre					
1					23 (12.2)
2					23 (12.2)
3					84 (44.4)
4					59 (31.2)
Cinsiyet					
Erkek					135 (71.4)
Kadin					54 (28.6)
LDH^a (U/L)	493	631	912	776 (383, 2109)	
Kalsiyum^b (mmol/L)	2.23	2.31	2.40	2.36 (1.83, 3.39)	
Hemoglobin^c (g/dl)	11.4	12.4	13.6	12.37 (6.70, 16.10)	
Lenfosit sayısı^d (mm³'de)	1.10	1.43	1.92	1.60 (0.50, 5.06)	
Albumin^e (g/dl)	3.3	3.7	4.0	3.6 (2.1, 4.8)	
Lab.anormalliği^{f,*}					
Evet					80 (47.9)
Hayır					87(52.1)
Patoloji					
Yassı hücreli					84 (44.4)
Adenokarsinom					47 (24.9)
Diğer,bilinmeyen					58 (30.7)
Performans Statusu (ECOG)					
0					7 (3.8)
1					65 (34.9)
2					95 (51.1)
3					19 (10.2)
Kilo kaybı^{**}					
Evet					50 (26.5)
Hayır					139 (73.5)
Metastaz yeri					
Kemik ve/veya karaciger					25 (13.2)
Diğer uzak metastaz					35 (18.5)
Uzak metastaz yok					129 (68.3)
Sevk şekli					
İlk doktordan göğüs hst'na					84 (45.4)
İlk doktordan başka bölüme					26 (14.1)
Diğer					75 (40.5)
Tedavi					
Kemoterapi					12(6.3)
Radyoterapi					106(56.1)
Cerrahi					40(21.2)
Radyoterapi+cerrahi					2(1.1)
Radyoterapi+kemoterapi					15(7.9)
Sadece destek tedavisi					14(7.4)
Radyoterapi					
Radikal					12 (9.8)
Palyatif					111 (90.2)
Cerrahi					
Lobektomi					32 (41.6)
Pneumektomi					10 (13.0)
Tanısız yaklaşım					35 (45.4)
kombine tedavi					
Evet ^{***}					17 (9.0)
Hayır					172 (91.0)

Geçerli olgu sayısı; ^a:46, ^b:111, ^c:165, ^d:163, ^e:158, ^f:167

*; Lab. anormalliği: kalsiyum > 2.6mmol/L ve/veya Hb < 12 g/dl ve/veya albumin < 3.5 g/dl.

**; Hasta tarafından rapor edilen herhangi bir kilo kaybı

***; 2/17 olgu radyoterapi+cerrahi, 15/17 olgu radyoterapi+kemoterapi

TABLO 2: TEDAVİ BEKLEME ZAMANLARI (gün)











Zamanlar	25.persentil	50.persentil	75.persentil	Minimum, Maksimum	Ortalama	n	Alfa kalan yüzde (standartlara uyum)
Tedaviye kadar olan zaman	25	50	83	1, 732	64	178	8 hafta: 57
Sevk zamanı	6	11	18	0, 80	16	103	- *
Cerraha kadar olan zaman	24	51	81	3, 214	60	40	- *
Cerrahiye kadar olan zaman	6	18	27	0, 70	19	46	4 hafta: 80
Onkologa kadar olan zaman	5	7	13	0, 193	27	86	2 hafta: 83
Kemoterapiye kadar olan zaman	7	11	19	3, 71	17	25	2 hafta :64
Radyoterapiye kadar olan zaman	6	13	22	0,111	17	126	2 hafta (paliatif RT): 62.2 4 hafta (radikal RT) :41.7

*Belirli bir standartla karşılaştırılmamıştır.

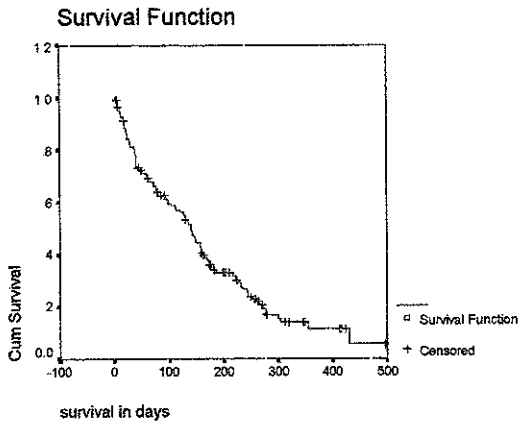
TABLO 3: SAG KALIM ANALIZI

Degisken	UNIVARIATE ANALIZ					MULTIVARIATE ANALIZ						
	Tum evreler					Tum evreler						
	P value	RR	95%CI	P value	RR	95%CI	P value	RR	95%CI	P value	RR	95%CI
Yas	0.161	1.01	0.99-1.03	0.756	1	0.98-1.02	0.001	10.44	1.66	1.22-2.25	0.088	
Evre*	<0.001	1.71	1.33-2.19									
Evre												
Evre 4					1	0.39-0.84						
Evre 3					0.57	0.61-1.40						
Cinsiyet												
Erkek	0.278	1	0.54-1.19	0.710	0.92	0.75-1.78						
Kadin												
Patoloji 1												
Yassi hucreli	0.918	1	0.71-1.47	0.520	1.15	0.71-1.99						
Diger												
Patoloji 2												
Adenokarsinom	0.666	1	0.71-1.70	0.508	1.19	0.96-1.72						
Diger	0.002	1.56	1.18-2.05	0.098	1.28	0.36-0.81						
Performans statüsü(ECOG)*												
Kilo kaybı												
Evet	<0.001	0.48	0.33-0.71	0.003	0.54	0.26-0.61						
Hayir												
Labdumny(lab. anormalitesi)**												
Evet	<0.001	0.36	0.27-0.54	<0.001	0.40	0.21-1.94						
Hayir	0.200	0.48	0.16-1.47	0.429	0.64	0.27-0.72						
Log.jerfosit sayisi												
Metastaz yeri 1	<0.001	0.40	0.25-0.64	0.001	0.44	0.43-1.09						
Kemik ve/veya karaciger												
Diger	0.029	0.61	0.39-0.95	0.108	0.69	1.02-2.40						
Metastaz yeri 2												
Diger uzak metastaz	0.013	1.68	1.11-2.53	0.039	1.57	0.52-1.57						
Uzak metastaz yok												
Sevk sekli 1												
Ilk doktordan gugus hastaliklanina	0.243	0.74	0.44-1.23	0.714	0.90	0.42-1.15						
Diger	0.035	0.60	0.38-0.97	0.154	0.69	1.70-5.54						
Route of referral 2												
Ilk doktordan diger bolumlere	<0.001	3.21	1.78-5.78	<0.001	3.07	1.58-4.49						
Diger												
Log.tedaviye kadar olan zaman												
Tedavi kategorisi 1	0.002	2.35	1.39-3.98	<0.001	2.66	0.96-4.71						
Kenoterapi												
Kenoterapi yok	<0.001	5.08	2.36-10.93	0.062	2.13	1.73-7.44						
Tedavi kategorisi 2												
Radyoterapi												
Radyoterapi yok	0.002	3.20	1.55-6.61	0.001	3.59	0.24-0.58						
Tedavi kategorisi 3												
Cerrahi	<0.001	1	0.96-4.71	0.780	1	0.18-0.53						
Cerrahi yok												
Kombine tedavi												
Evet	<0.001	1	1.73-7.44	0.001	1	0.24-0.58						
Hayir												

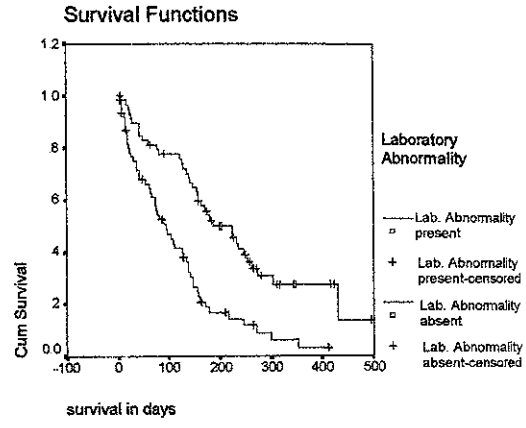
ŞEKİL 1: TEDAVİ ÖNCESİ LABORATUAR DEĞİŞKENLERİNİN KORELASYONU

Alb				
Rho: 0.216 P=0.024 N=109	kalsiyum			
Rho: 0.168 P=0.036 N=156	Rho: 0.40 P=0.679 N=108	Lenfosit sayısı		
Rho: 0.594 P<0.001 N=156	Rho: 0.024 P=0.805 N=110	Rho: 0.211 P=0.007 N=163	hemoglobin	
Rho: 0.103 P=0.496 N=46	Rho: 0.103 P=0.533 N=39	Rho: 0.053 P=0.727 N=46	Rho: 0.035 P=0.816 N=46	LDH

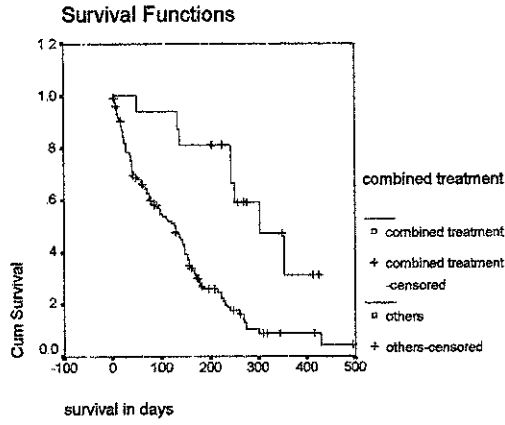
ŞEKİL 2: KAPLAN-MEIER SAĞ KALIM EĞRİLERİ



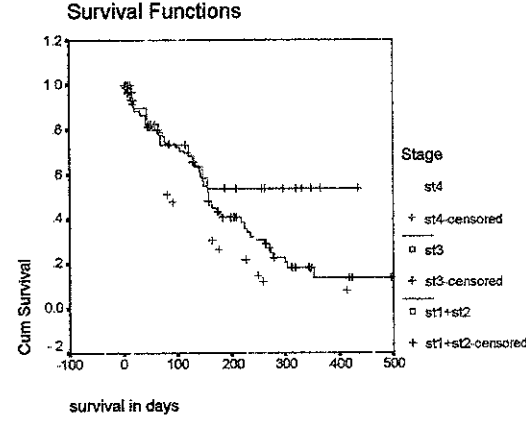
2a. Median sağ kalım: 141 gün
(evre 3 ve 4; ileri evreler)



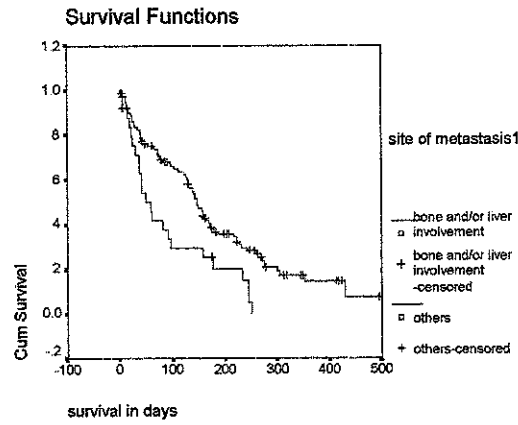
2d. Median sağ kalım: 187 ve 95 gün
 $P < 0.001$ (evre3 ve 4; ileri evreler)



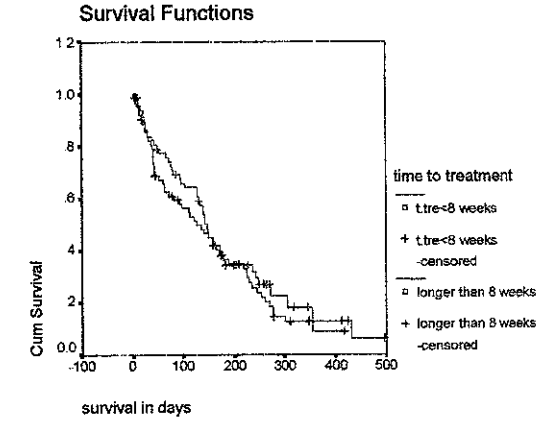
2b. Median sağ kalım: 305 ve 128 günler
 $P < 0.001$ (evre 3 ve 4; ileri evreler)



2e. Median sağ kalım: ulaşılmamış ve 181 ve 158 gün
 $P < 0.001$ (Evre 1,2,3,4: tüm evreler)



2c. Median sağ kalım: 148 ve 60 gün
 $P = 0.002$ (evre 3 ve 4; ileri evreler)



2f. Median sağ kalım: 147 ve 126 gün
 $P = 0.501$ (evre 3 ve 4; ileri evreler)

Bağımsız prognostik faktörlerin ileri evrelerde sağ kalım üzerine etkisi (n=143):

2a: Tüm ileri evre hastalar, **2b:** Kombine tedavi uygulanımı, **2c:** Metastaz lokalizasyonu, **2d:** Laboratuvar anormalliği

2e: Hastalık evresinin sağ kalıma etkisi (tüm evreler, n=189),

2f: Tedaviye kadar olan zamanın ileri evrelerde sağ kalım üzerine etkisi (n=143)

TARTISMA

Çalışmamızdaki multivariate analiz sonuçları tedaviye kadar olan zamanın KHDAK'da sağ kalım ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Ancak, univariate sağ kalım analiz sonuçlarına göre ise tedaviye kadar olan zaman ile sağ kalım arasında, tüm hastalar için, düz bir ilişki mevcuttur. Yani daha uzun sürede tedaviye başlanan hastalar (tedavinin göreceli olarak geciktiği hastalar) daha uzun yaşamaktadırlar. Bu çalışma başında beklemediğimiz bir sonuçtur. Bu da, kanımızca, biyolojik olarak daha az agresif tümörlü hastalarda daha geç tedaviye başlanması ve ancak bu hastaların daha uzun yaşaması ile açıklanabilir. Anlamli olabilecek diğer hasta ve tedavi faktörlerinin de dikkate alınması ile, univariate analizde ortaya çıkan bu tedaviye kadar olan zaman-sağ kalım ilişkisi, multivariate analizde kaybolmaktadır.

Dikkate alınması gerekli diğer bir önemli nokta ise yukarıdaki tedaviye kadar olan univariate zaman-sağ kalım ilişkisinin sadece tüm hastalar dikkate alındığında ortaya çıkması, ilerlemiş hastalık alt grubundaki hastalarda bu ilişkinin gözlenememesidir. Bu da endirekt bir biçimde bu univariate ilişkinin sadece erken hastalık dönemindeki hastalar için (Evre 1 ve 2) geçerli olduğunu düşündürür. Bu ise şöyle yorumlanabilir: Biyolojik olarak daha az agresif tümörlü hastalarda daha uzun dönemde tedaviye başlanmasına ek olarak, bu olgular daha erken evredeki hastalıkla hekime başvurumaktadırlar. Meme kanserli hastalarda yapılmış ve son zamanlarda yayınlanmış bir çalışmada da bu konuda aynı sonuca varılmıştır³

Daha az agresif tümöre sahip olgular daha erken evrede hekime başvurduklarından cerrahi tedavi bu hastalara daha fazla uygulanacaktır. Erken evredeki hastalar için cerrahi öncesi tetkiklerin uzunluğu ve ameliyat için bir bekleme süresinin olması, tersine ileri evredeki (ve bizce agresif

tümörlü) olgularda tedaviye genellikle daha acil koşullarda, çoğunlukla mediastinoskopi gibi cerrahi öncesi tetkiklere gerek duyulmadan, hatta bazı durumlarda doku tanısı bile olmadan başlanılabilmesi “Niçin daha az agresif tümörlü hastalarda tedavi gecikmesi vardır ve niçin bu hastalar daha uzun yaşamaktadır?” sorularını açıklayabilir

Bu çalışma aynı zamanda çalışmanın yapıldığı hastanede tedavi bekleme zamanı hedeflerine uyumun değişik bekleme zamanları için çok değişken olduğunu göstermektedir. Pratik olarak bu hedeflere tamamen ulaşmanın zorluğu ortadadır.

İleri evreli hastalarda 3 bağımsız prognostik faktör ortaya koyduk: laboratuvar anormalliği (hiperkalsemi ve/veya anemi ve/veya hipoalbuminemi varlığı), karaciğer ve/veya kemik metastazlarının varlığı ve kombine tedavi kullanımı idi (çoğunluğu kemoterapi ve palliyatif radyoterapi). Hipoalbuminemi³⁰, hiperkalsemi ve anemi¹⁸, karaciğer ve kemik metastazlarının varlığı ve cisplatin içeren kemoterapi kullanımı (kombine tedavi grubumuzdaki hastaların çoğunda kombine edilen tedavi modalitesi cisplatin içeren bir kemoterapi rejimidir) daha önce de sağ kalım belirleyicileri olarak ortaya konmuştur^{18, 31-33}. Bu anlamda bizim çalışmamız yeni bir prognostik faktör göstermemektedir. Ancak ilginç olarak tedaviye kadar geçen sürenin bağımsız ve anlamlı bir prognostik faktör olmadığını ortaya koymuştur. Dikkate değer bir diğer nokta da yaş ve cinsiyet gibi bazı “klasik” prognostik faktörlerin bizim çalışmamızda sağ kalımı etkilememeleridir.

Çalışmamızdaki potansiyel zayıflıklar nispeten küçük bir grup kullanılmış olması ve hastadan kaynaklanan tedavi gecikmesinin (semptom başlangıcından ilk hekime başvuruya kadar geçen süre) dikkate alınmaması olabilir. Ancak, hastadan kaynaklanan tedavi gecikmesinin ölçülmesinin

zorluğu ve subjektifliği iyi bilinmektedir³⁴ Bir diğer nokta ise belki de tümör biyolojik agresifliğinin göstergesi olabilecek bir parametrenin de bundan böyle benzer bir çalışmada hesaba katılmış olması gerekliliğinin ortaya çıkmasıdır. Ek olarak, erken evredeki hastaların sağ kalımlarını daha iyi değerlendirebilmek için, daha uzun bir izlem süresi fikir verici olacaktır.

Öte yandan kanımızca tek merkezli bir çalışma olması, ve hastaların aynı ekip tarafından tedavi edilmesi ve dolayısı ile hastaya yaklaşımda ortaya çıkabilecek heterojenitenin en azda olması, bir yıl süresince tüm yeni KHDAK hastalarının çalışmaya dahil edilmesi ve böylece seçim hatasının (selection bias) ortadan kaldırılması, birçok prognostik faktörün aynı anda incelenmesi ve KHDAK'da tedaviye kadar olan sürenin ilk defa bir prognostik faktör olarak sorgulanması kanımızca bu çalışmanın güçlü yönleridir.

Halen KHDAK'da sağ kalımı arttırmak için değişik komitelerce öneriler yapılmakta ve tedavi bekleme sürelerinin kısaltılmasına dair büyük çabalar gösterilmekte ve bu amaçla büyük paralar harcanmaktadır. Ancak, bu çalışma, çalışmanın yapıldığı referans hastahanesinde sağlığı sunandan kaynaklanan tedavi gecikmelerinin sağ kalımı, en azından ileri evrelerde, olumsuz etkilemediğini göstermektedir. Eğer bu bulgu daha büyük çalışmalarla da doğrulanırsa, hastalara tedaviye kadar geçen zamanla ilgili olarak güvence verilebilir ve finans kaynakları daha efektif bir biçimde KHDAK'da daha değişik tedavi elementlerine yönlendirilebilir.

ÖZET

-AMAÇ: KHDAK'da tedaviye kadar olan sürenin bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığını araştırmak. Bir referans hastahanesinde tedavi bekleme zamanlarını saptamak ve bunların kullarındaki hedeflerle uygunluğunu incelemek.

-HASTALAR VE METOD: Norfolk ve Norwich hastanesinde 1998 yılı içinde tanı konarak izlenen tüm KHDAK hastalarının (n=189) tıbbi kayıtları incelendi. Tedaviye kadar olan zamanın prognostik önemi diğer bazı klinikopatolojik ve tedaviye ilişkin faktörlerle birlikte, tüm hastalar (n=189) ve ileri evredeki hastalar (evre 3 ve 4, n=143) için retrospektif olarak, univariate ve multivariate sağkalım analizi ile incelendi.

-BULGULAR: Median tedaviye kadar olan zaman 50 gündü (minimum:1, maksimum:732 gün). Hastaların %57'sinde tedaviye kadar olan zaman 8 haftadan kısa idi. Univariate analizde, tüm hastalar için, tedaviye kadar olan zaman sağ kalım ile düz olarak ilişkiliydi (p=0.035, RR=0.60, %95CI = 0.38-0.97), ancak ileri evredeki hastalar için arada anlamlı ilişki yoktu (p=0.154, RR = 0.69, %95CI=0.42-1.15). Cox proportional hazards regresyon modelinde, tüm hastalar için evre (p<0.001, RR=1.66, %95CI=1.22-2.25), laboratuvar anormalliğinin olmaması (normal kalsiyum veya Hb veya albümin seviyeleri; p<0.001, RR=0.40, %95CI=0.26-0.62), karaciğer ve/veya kemik metastazlarının olmaması (p=0.007, RR=0.44, %95CI=0.24-0.79) ve kombine olmayan tedavi uygulanması (p<0.001, RR=5.18, %95CI=2.31-11.62) bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu. İlerlemiş hastalık altgrubunda, benzer şekilde, laboratuvar anormalliğinin olmaması (p<0.001, RR=0.37, %95CI=0.24-0.58), karaciğer ve/veya kemik metastazlarının olmaması

($p < 0.001$, $RR = 0.30$, $\%95CI = 0.18-0.53$) ve kombine olmıyan tedavi uygulanımı ($p < 0.001$, $RR = 4.96$, $\%95CI = 2.21-11.12$) sağ kalımın bağımsız belirleyicileriydiler.

-SONUÇ: Çalışmamız göstermektedir ki KHDAK'da tedaviye kadar olan süre ve sağlığı sunandan kaynaklanan tedavi gecikmesi sağ kalımı etkilememektedir. KHDAK'li hastalarda sağ kalımı arttırmak için kaynakları hastadan kaynaklanan tedavi gecikmesini azaltmak ve tedavi ile ilgili diğer alanlara kaydırmak daha faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations to Respiratory Physicians for organising the care of patients with lung cancer. *Thorax* 1998;53(Suppl1):S1-8
2. Sikora K. Cancer survival in Britain. *BMJ* 1999;319:461-2
3. Sainsbury R, Johnston C, Haward B. Effect on survival of delays in referral of patients with breast cancer symptoms: a retrospective analysis. *Lancet* 1999;353:1132-35.
4. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, et al. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999;353:1119-26.
5. Joslin C, Rider L, eds. Cancer in Yorkshire. Cancer registry special report series No 1, Lung Cancer. Yorkshire Cancer Organisation, 1995.
6. Urata A. Prognostic factors in unresectable Lung Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988 Jul;15(7):2035-42
7. Benichou J, Fabre C, Chastang C, et al. Prognostic factors in operated non-small cell cancer of the lung. Study from a randomised therapeutic trial. *Rev Mal Respir* 1987;4(6):301-9
8. Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, et al. A prognostic factor risk index in advanced non small cell lung cancer treated with cisplatin containing combination therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30(1):1-6
9. Sculier JP, Paesmans M, Libert P et al. Long term survival after chemotherapy containing platinum derivatives in patients with advanced unresectable non small cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *Eur J Cancer* 1994;30A(9):1342-7

10. Ichinose Y, Hara N, Ohta M, et al. Is T factor of the TNM staging system a predominant prognostic factor in pathologic stage 1 non small cell lung cancer? A multivariate prognostic factor analysis of 151 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 Jul;106(1):90-4.
11. Paesmans M. Prognostic factors. *Rev Mal Respir* 1998 Jun;15(3 Bis) 420-7.
12. Wang D, Liao S, Gao Z. Multivariate analysis of prognostic factors in non small cell lung cancer. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 1997 Jul;77(7):497-500.
13. Joint Council for Clinical Oncology. Reducing delays in cancer treatment. Royal College of Physicians of London, 1993.
14. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89 (suppl):225.
15. Kayser K, Bulzebruk H, Probst G, et al. Retrospective and prospective tumor staging evaluating prognostic factors in operated bronchus carcinoma patients. *Cancer* 1987;59:355.
16. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long term survivors in metastatic non small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1986;4:702.
17. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment treatment characteristics in patients with advanced non small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol*;4:1604.
18. 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;9:1618.
19. Volm M, Hahn EW, Mattern J, et al. Five year follow-up study of independent clinical and flow cytometric prognostic factors for the survival of patients with non small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 1988;48:2923.

20. Lee JS, Ro JY, Sahin A, et al. Expression of epidermal growth factor receptor(EGRF) a favorable prognostic factor for surgically resected non small cell lung cancer(NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989;8:226
21. Lee JS, Ro JY, Sahin A, et al. Expression of blood group antigen A: a favorable prognostic factor in non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1084.
22. Gazdar AF, Isai CM, Park JG, et al. Relative chemosensitivity of non-small cell lung cancers (NSCLC) expressing neuroendocrine cell properties. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988;7:200
23. Rodenhuis S, Van de Wetering ML, Mooi WJ, et al. Mutational activation of the K-Ras oncogene: a possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987;317:929.
24. Sorensen JB, Skov BG, Hirsch FR, et al. Prognostic impact of neuron specific enolase and chromogranin in adenocarcinoma of the lung. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989;8:220.
25. Hart IR, Goode NT, Wilson RE. Molecular aspects of the metastatic cascade. *Biochim Biophys Acta* 1989;989:65.
26. Sugarbaker EV. Cancer metastasis: a product of tumour-host interactions. *Curr Probl Cancer* 1979;3:1.
27. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. *JAMA* 1995;273:149
28. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *JR Stat Soc B* 1972;34:187-200.
29. Kaplan EC, Meier P. Nonparametric estimator from incomplete observations in the survival curves. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-8 30 Philips A, Shaper AG, Whincup PH. Association

between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer and other causes. *Lancet* 1989;2:1434-6.

31. Souquet PJ, Chavin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a metaanalysis. *Lancet* 1993;342:19

32 Marino P, Pampallona S, Prestoni A, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non small cell lung cancer: results of a metaanalysis in the literature. *Chest* 1994;106:861

33. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in nonsmall cell lung cancer: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995;311:895.

34 Commentary Breast Cancer: delays, dilemmas and delusions. *Lancet* 1999;353:1112-3