

T1814



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DİŞİ
AKCİĞER KANSERİNDE KEMOTERAPİ ALTINDA
HALSİZLİĞİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER +

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berna DALMIŞ

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Hakan BOZCUK

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR;

Mezun olduğum tıp fakültesi de olan Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki ihtisas sürem boyunca, eğitimimde ve çalışma ortamımızda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gülşen Yakupoğlu başta olmak üzere, tez danışmanım ve tezimin istatistiksel analizlerinde yardımcı olan Doç. Dr. Hakan Bozcuk'a ayrıca Doç. Dr. İhsan Karadoğan, Doç. Dr. Burhan Savaş ve eğitimime katkıda bulunan diğer anabilim dalımız öğretim görevlisi hocalarıma, birlikte görev yaptığım uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Berna Dalmış
Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa No</u> |
|-----------------------------|-----------------|
| SİMGE VE KISALTMALAR | v |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vi |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | vii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1-3 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4-16 |
| 2.1. Akciğer Kanseri | 4 |
| 2.1.1 Sıklık | 4-5 |
| 2.1.2 Patogenez | 5 |
| 2.1.3 Patoloji | 6-7 |
| 2.1.4 Etiyoloji | 8-10 |
| 2.1.5 Evreleme ve Tedavi | 10-14 |
| 2.2 Hayat Kalite Ölçümleri | 14-16 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 17-18 |
| 3.1 Hasta Grupları | 17-18 |
| 3.2 İstatistiksel Yöntemler | 18 |
| 4. BULGULAR | 19-23 |
| 5. TARTIŞMA | 24-26 |
| SONUÇ | 27 |
| ÖZET | 28 |
| KAYNAKLAR | 29-34 |

SİMGE VE KISALTMALAR

| | |
|-------|--|
| Ark | Arkadaşları |
| AC Ca | Akciğer kanseri |
| DNA | Deoksiribonükleik asid |
| DSÖ | Dünya Sağlık Örgütü |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| KT | Kemoterapi |
| KHDAK | Küçük hücreli dışı akciğer kanseri |
| RT | Radyoterapi |
| SIYK | Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi |

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

- | | | |
|------------------|--|----|
| Şekil 4.1 | Karar ağacı genel modeli (ortalama ve SD değerleri) | 20 |
| Şekil 4.2 | Karar ağacı genel modeli dallanma noktaları | 22 |
| Şekil 4.3 | Model performansının değerlendirilmesi | 22 |
| Şekil 4.4 | Olguların ilgili karar ağacına metoduna göre sınıflandırılması | 23 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

| | | |
|-------------|---|----|
| Çizelge 2.1 | Akciğer kanserinde histopatolojik sınıflama | 7 |
| Çizelge 2.2 | Başlıca mesleki karsinojenler | 9 |
| Çizelge 2.3 | Akciğer kanserinde TNM sınıflandırması | 11 |
| Çizelge 2.4 | TNM sisteminde evreler | 12 |
| Çizelge 2.5 | EORTC-C30 anketinin içeriği | 15 |
| Çizelge 4.1 | Karakteristik özellikler | 21 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, yirminci yüzyılın başlarında nadir olmasına karşın, günümüzde önemli bir sağlık problemidir. Primer akciğer kanseri en sık görülen ve ölümcül seyreden kanser türüdür. AC Ca olan olguların ancak %13'ü 5 yıllık yaşam şansına sahiptir. Görülme sıklığı açısından erkeklerde birinci sırada, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Ancak son yıllarda kadınlarda da dramatik artışlar söz konusudur. Akciğer kanseri kadınlarda (%24), erkeklerde (%32) en önde gelen kanser ölüm nedeni olmuştur (1). 1997 yılında akciğer kanserinden ölenlerin meme, prostat ve kolon kanserinden ölenlerin toplamından daha fazla olduğu bildirilmektedir. Çok sağlıklı istatistiki veriler olmasa bile ülkemizde 1994 yılında genel kanser insidansı 33.1/100 000 'dir. Akciğer kanseri insidansı ise Türkiye genelinde 5.9 / 100 000 'dur (2).

Primer akciğer kanserlerinin % 70-80 'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. Tanı anında, KHDAK'nin %50'sini toraks dışında klinik olarak tanımlanabilmiş metastazlı olgular, %10-15'ini ise lokal ilerlemiş rezeksiyona uygun olmayan olgular oluşturmaktadır. Ancak, bunlar arasında tedavi ile uzun süreli yaşama şansına sahip olguların oranı tatmin edici değildir. Yeni kemoteropetik ilaçlara, cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere, histolojik sınıflamadaki ve evrelemedeki düzenlemelere rağmen son 20 yılda yaşam sürelerinde çok önemli düzelmeler olmamıştır. Bu olumsuz sonuçların nedenlerinden biriside, KHDAK'nin lokal yayılım ve uzak organ metastaz yapma potansiyelinin yüksek olmasıdır. Çoğu zaman da bu potansiyele sahip olguları önceden belirleyebilmek zordur (3,4).

Son yıllardaki tüm teknolojik ilerlemelere rağmen KHDAK'nin %44'ü bölgesel yayılmış (evre III), %32'si metastatik (evreIV) hastalık olarak tanı almaktadır. Metastatik KHDAK'li hastalarda medyan yaşam süresi 5-6 ay olup, sadece %10'unun 1 yıl hayatta kalması beklenir (5).

İlerlemiş evre KHDAK'inde kemoterapi uygulanması son zamanlara kadar mevcut kemoterapi ajanlarının sınırlı etkinliği nedeniyle tartışmalara neden olmuştur. Yapılan bazı meta-analizlerde KT ile destek tedavi karşılaştırılmış ve sonuçlar destek tedavi lehine çıkmıştır (6-8).

Son zamanlarda, uygulanan tedavilerin hastanın yaşam kalitesine etkilerini araştıran çalışmalar özel ilgi uyandırmaktadır. KT'nin çeşitli toksik etkilerinin hastanın konforunu en az düzeyde bozması istenir. Metastatik KHDAK 'de KT'nin semptomları iyileştirme etkisi bilinmektedir.

Hayat kalitesi ölçümleri kanserle ilgili klinik çalışmalarda giderek daha sık olarak kullanılmaktadır. Bu güne kadar genellikle uygulanan kanser tedavisinin hasta üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çok az sayıda yeni çalışmada KHDAK' de hayat kalitesinin prognostik önemi araştırılmıştır (9,10,11). Bunlardan iki tanesi (10,11) hayat kalitesi ölçümlerinin iyi olmasının iyi yönde prognostik öneme sahip olduğunu ileri sürerken diğeri (9) hayat kalitesi ölçümlerinin prognostik öneminin olmadığını belirtmiştir.

AC Ca'lı olgularda tedavinin etkinliği değerlendirilirken genellikle tümör yanıtı ve sağkalım kullanılmıştır. Ancak özellikle ileri evre yakalanan hastalarda sonuçlar yüz güldürücü olmamaktadır. Bu durumda yaşam kalitesinin sorgulanması tedavinin palyatif etkisini ya da tedavi ile ilişkili sorunları değerlendirmede ve klinik gidişe karar vermede önemli bir kriter haline gelmiştir. Pek çok akciğer kanserli olgu tüm tedavi seçeneklerine rağmen ne yazık ki kısa süre yaşamaktadır. Bu nedenle semptomların giderilmesi çok önemlidir. Özellikle yorgunluk ve halsizlik yaşam kalitesinin en belirleyici bulgularıdır (12).

İleri evre KHDAK'nde tedavinin amacı küratif değil palyatiftir. Bu nedenle sadece destek tedavi yapılarak palyasyon sağlanması görüşü de savunulmakta. Destek tedavi ile KT karşılaştırıldığında uzun dönemde sağkalımda çok anlamlı bir artış sağlanamamıştır (6-8). Tedavide önemli olan verilen KT'nin komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini bozmamak ve hastada palyasyonu sağlamaktır. Bu nedenle son zamanlarda yaşam kalitesi ile ilgili yeni çalışmalar yapılmaktadır. Yaşam kalitesini değerlendirmede halsizlik ve yorgunluk belirleyici bir faktör olarak

kabul edilmektedir (12). Bizde çalışmamızda ileri evre KHDAK olan ve KT alan olgularda halsizliği belirleyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1 Sıklık

Primer akciğer kanseri en sık görülen ve ölümcül seyreden kanser türüdür. AC Ca, A B D.'de erkek ve kadınlarda en başta gelen kanserden ölüm sebebi olup, kanser ile ilişkili ölümlerin %35'inden sorumludur. AC Ca olan olguların ancak % 13'ü 5 yıllık yaşam şansına sahiptir. Görülme sıklığı açısından erkeklerde birinci sırada, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Ancak erkekler kadar kadınlarda da AC Ca önemli sorundur ve kadınlarda son yıllarda dramatik artışlar söz konusudur. Çok sağlıklı istatistiki veriler olmasa bile ülkemizde 1994 yılında genel kanser insidansı 33.1/100 000 'dir. Akciğer kanseri insidansı ise Türkiye genelinde 5.9 / 100 000 'dir (2).

Gelişmiş ülkelerde önceleri kanserden ölümlerin %34'ünden AC Ca sorumlu iken, günümüzde %28'inden sorumludur. Bu azalmaların nedeni gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri gelişiminde tek sorumlu gösterilen sigaranın içiminde, tüketiminde belirgin azalmalar ve içeriğinde yapılan değişikliklerdir. Gelişmekte olan ülkelerde ise hem erkeklerde hem de kadınlarda tüm kanser ölümleri içinde önemli yerini korumakta ve belirgin artmaktadır. Hem insidans, hem mortalitedeki artışlardan sigara üretim ve tüketimindeki artma, sanayileşme ile artan çevre kirliliği, göç olayı, kentleşme, genetik faktörler ve mesleki faktörler en çok sorumlu tutulmaktadır.

Ülkemizdeki yüksek sigara içme oranı dikkate alındığında (erkeklerde %63, kadınlarda %24) AC Ca tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen organ kanserlerindedir. Ülkemizdeki durum ile ilgili Toraks Derneğimiz akciğer ve plevra maligniteleri çalışma kolu tarafından 1994-1998 yıllarını kapsayan bir çok merkezli (16 merkez) retrospektif bir çalışma yapılmış, klinik verilere dayalı bu çalışmada 11.849 akciğer kanserli olgu değerlendirilmiştir, %90.4'ü erkek ve %9.6'sı kadın (e/k=10/1) olguyu kapsayan çalışmada %77.2 sigara içme

sıklığı, %85 45 yaş ve üstü, %15 45 yaş ve altı olgu belirlenmiş ve en sık histolojik tip olarak (%40) skuamöz hücreli, %86 olgu ileri evre (evre-IV) bulunmuştur (13,14).

2.1.2 Patogenez

Tüm malign tümörler germinatif hücrelerden oluşmaktadır. AC Ca'da bu hücreler: bronş mukozasında bazal tabaka hücreleri, alveollerde tip 2 alveol hücreleri ve plevra endotelinde mezotel hücreleridir Epidermoid (skuamöz hücreli) karsinomlar bronş epitelini bazal membranına paralel yer alan bazal hücrelerden, küçük hücreli kanserler, bronş mukozasında yer alan muhtemelen nöroektodermal orijinli Kulchitsky tipi granüler bazal hücrelerden köken alırlar. Adeno kanserler bronş epitelinin müsin salgılayan bezlerinden veya daha nadiren bronkoalveoler epitelden köken alırlar.

Solunum yolları mukozası sigara dumanı gibi karsinojen etkenlerle uzun süre karşılaşırse epitelyal değişiklikler meydana gelir. Karsinojenlerin penetrasyonu ve hücre içi yerleşimleri sonucu, bazal hücrelerde hiperplazi gelişir. Hücre sayısı aşırı artar. Karsinojenler hücre içinde protein, lipid gibi bir çok moleküle ve DNA'ya bağlanır. Kronik karsinojen teması ile genetik materyalde hasar oluşur. Bu hasar hücre çoğalması yapan genlerin (dominant onkogenler) myc, ras gibi aktivasyonu ve hücre büyümesini baskılayan genlerin (tümör supresör) rb, p-53 gibi inaktivasyonu sonucu oluşmaktadır. Son yıllardaki çalışmalar bunlara yönelik moleküler biyoloji alanındadır (15,16).

Bazal tabakalarda yığılma ve yapısal bütünlük kaybı görülür. Kolumnar hücreler ile mukus salgılayan goblet hücrelerin yerini yassı, keratinize skuamöz hücreleri alır (skuamöz metaplazi) Tümör sadece epitel içinde sınırlı ise intraepitelyal karsinom (carcinoma insitu)'dan söz edilir. Normalde bazal membran ince ve iyi sınırlıdır. Epitel anormal ve bazal membran net değil veya parçalanmış ise invaziv kanserden söz edilir (17).

2.1.3 Patoloji

Yeni görüşlere göre tüm akciğer kanserleri tek bir (kök hücre) hücreden oluşmakta, gen düzeyindeki değişikliklerle farklı tipler birbirine dönüşmektedir. Patolojik olarak akciğer kanserlerinde 4 ana grup bilinmektedir. Skuamöz hücreli karsinom, adeno-karsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom. Hücre tipi hem tedavi ile, hem de prognoz ile çok ilişkilidir. Küçük hücreli karsinom diğer gruplar ile karşılaştırıldığında belirgin olarak farklı davrandıkları için, klinisyenler akciğer kanserlerini küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri olarak iki grupta sınıflandırmaktadırlar (17).

Histolojik klasifikasyon ışık mikroskopik kriterlere göre yapılır. En iyi diferansiye tümör alanı ile isimlendirilip en kötü diferansiye alan gözönüne alınarak Grade'lendirilir.

Primer tümörlerin %95'ini adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve bunların kombinasyonları oluşturur. Bir tümörün kombine tümör olarak isimlendirilmesi için minör komponentin %10'dan az olmaması gerekir. Evreleme, hücre tipi ile kıyaslandığında daha anlamlı bir prognostik belirleyicidir.

1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından akciğerin malign epitelyal tümörleri yeniden sınıflandırılmıştır. Bugün için en fazla kabul gören akciğer kanserleri patolojik sınıflaması Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1 Akciğer kanserinde histopatolojik sınıflama
(DSÖ/IASLC1999)

Malign epiteliyal tümörler
Skvamöz hücreli karsinom

Papiller
Şeffaf hücreli
Küçük hücreli
Bazaloid

Küçük hücreli karsinom

Kombine küçük hücreli

Adenokarsinom

Asiner
Papiller
Bronşiyoloalveoler
Nonmüsinöz (Clara hücreli/tip 2 pnömosit tip)
Müsinöz (goblet hücreli tip)
Mikst (müsinöz ve nonmüsinöz)
Solid (müsinöz formasyonlu)
Mikst
Diğer

İyi diferansiye fetal adenokarsinom

Müsinöz (kolloid)

Müsinöz kistik

Şeffaf hücreli (clear cell)

Taşlı yüzük hücreli

Büyük hücreli karsinom

Nöroendokrin karsinom

Bazaloid

Lenfoepiteliyoma benzeri karsinom

Şeffaf hücreli

Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli karsinom

Adenoskvamöz karsinom

Pleomorfik, sarkomatoid karsinomlar

Spindl veya dev hücreli

Pleomorfik

Spindl hücreli

Dev hücreli

Karsinosarkom

Pulmoner blastom

Karsinoid tümör

Tipik/atipik

Tükrük bezi tipi

Mukoepidermoid

Adenoid kistik

Diğerleri

2.1.4 Etiyoloji

AC Ca'nın en sık görülen nedeni sigaradır. Sigaranın AC Ca'dan ölümlerin %80'ninden, tüm kanserden ölümlerin ise %30-40'ından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde AC Ca'dan ölümlerin erkeklerde %92-94'ünün, kadınlarda ise %78-80'inin sigaraya bağlı olduğu bildirilmiştir. Ülkelerin tükettikleri sigara miktarı ile AC Ca mortalitesi arasında lineer bir korelasyon vardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda akciğer kanserli kadınların %17'sinin, erkeklerin ise %94'ünün sigara içtikleri bildirilmiştir (13). Sigara içen bireylerde AC Ca gelişme olasılığı içmeyenlere göre 13 kez fazladır. AC Ca gelişme riski sigarayı bırakmayı takiben 10-20 yıl içinde hiç içmeyenlerin düzeyine yaklaşmaktadır. Risk içilen yıl, günde içilen sigara sayısı, erken başlama yaşı, derin inhalasyon ve kesilen süre azlığı ile artar.

AC Ca tüm histolojik tiplerinin insidansı sigara içimi ile artmaktadır. Sigara içimine bağlı en çok görülen tipler skuamöz ve küçük hücreli kanserlerdir. Sigara içmeyenlerde bu tipler nadir olup, adenokanserler daha fazladır (14).

Pasif olarak sigara içenlerde de akciğer kanseri gelişme riski artmaktadır. Her yıl ABD'de 500-5000 akciğer kanseri ölümünden pasif içim sorumludur. Çocuklarda, sigara içmeyen ev halkında risk 1.41-1.87 arasındadır (18).

Belirli mesleklerde (gemi yapımı, yapı malzemeleri, çanak, çömlek, matbaa) akciğer kanseri daha sık görülmektedir. Başlıca mesleki karsinojenler çizelge 2.2' de gösterilmiştir.

Radon A.B.D.'inde AC Ca'nın ikinci en sık nedenidir ve her yıl 5000-150000 akciğer kanseri ölümünden sorumludur. Toprakta doğal olarak bulunan radon solunum sistemine inhale edildiğinde ve pulmoner epitel veya diğer hücreler ile doğrudan etkileşerek kansere neden olur. Üst sınır 4 pCi/L olup 8 pCi/L'nin üstüne çıktığında kanser riski artmaktadır. Sigara ile radonun etkileşimi sinerjiktir (19)

Çizelge 2.2. Başlıca mesleki karsinojenler

| | | |
|----------------------------------|--|----------|
| Asbest | | |
| Arsenik | | |
| Alüminyum | | |
| Bis-klorometil eter (BKME) | | |
| Krom | | |
| Hidrokarbonlar (polisiklik | | aromatik |
| hidrokarbonlar-PAH) Mustard gazı | | |
| Nikel | | |
| Radyasyon | | |
| Radon | | |
| Vinil klorid | | |

Çevre Kirliliği hava kirliliğinin kanser gelişme riskindeki önemi tartışmalıdır. Yoğun çevre kirliliği AC Ca mortalite istatistiklerine yansımaktadır. Nitekim kentlerde kırsal kesimde oturanlara göre risk 1.26-2.33 kat daha fazladır.

Lokalize akciğer skar alanlarında ve diffüz akciğer fibrozisi olan hastalarda AC Ca geliştiği bildirilmiştir. Ancak patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Skar alanlarında yüksek adenokarsinom insidansı bildirilmiştir.

AC Ca riski ile ilişkili 2 kalıtsal faktör: Aril Hidrokarbon hidroksilaz (AHH) sistemi ve Debrisokin metabolik fenotipidir. Her ikisi de sitokrom p450 sisteminin parçalarıdır. AHH enzim sistemleri polisiklik aromatik hidrokarbonları ve ari-laminleri güçlü karsinojenlere aktive edebilir. Ayrıca glutatyon S transferaz (GST-M 1) ve N-asetil tranferaz (NAT), NNK (CYPZD 6) tütüne spesifik karsinojenler son yıllarda üzerinde durulan önemli maddelerdir.

Son yıllarda proto-onkogen olarak adlandırılan normal ve genellikle hücrenin bölünmesi ile ilgili işlevlerde rol alan genlerin çevresel etkenlerle

onkogen haline geçerek karsinogeneziste birçok gelişmelere yol açtıkları anlaşılmıştır. Akciğer kanseri ile ilgili aktive onkogenlerin 6 ailesi vardır: En önemlileri ras (H-ras, K-ras, N-ras) ve myc (N-myc, C-myc, L-myc)'dir. İnsan kanserlerinde en sık bulunan tümör supresör geni 17. kromozomda bulunan p53 ve 13. kromozom'daki rb genidir. Hücre siklusu boyunca progresyonu bloke edip, büyümeyi kontrol eder. p53 mutasyonları büyümeyi hızlandırır. Tüm AC Ca'lı hastaların yarısında bu mutasyonlar izlenmektedir (15,16).

Birçok epidemiyolojik çalışmada diyetle sebze alımının akciğer ve diğer kanser risklerini orta derecede düşürdüğü gösterilmiştir. A vitamininden fakir diyetle beslenenlerde, A vitamininden zengin beslenenlere göre akciğer kanser riski 4.6 kat daha fazla bulunmuştur. Sigara içen erkeklerde 5-8 yıl süre ile E vitamini ve β -karoten verilmesi insidansta azalmaya neden olmamaktadır (20).

2.1.4 Evreleme ve Tedavi

Analitik, terapötik ve prognostik amaçlarla bir hastalığın benzer seviyelerindeki hastaları gruplandırmak için bir kişideki hastalığın yaygınlığının belirlenmesi olarak tanımlanmaktadır (21). Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktör tümörün evresi olup, ikinci sırada histopatolojik hücre tipi gelmektedir (22,23). AC Ca'nın evrelendirilmesinde kullanılan TNM (T: primer tümör; N: bölgesel lenf bezleri; M: uzak metastaz) evreleme sistemi tanı esnasında hastalığın anatomik yaygınlığını gösteren önemli bir rehber olup, primer akciğer malignitesi olan tüm hastalara uygulanabilmektedir (21,24,25). Evreleme sistemi ile oluşan standardizasyon; tedavi yaklaşımına, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine, prognoza ve hastaneler arasında veri transferine faydalı olmaktadır (25). TNM evreleme sistemi sayesinde akciğer kanserli hastaları değerlendirme konusunda son 10 yıl içinde ortak bir dil oluşturulmuştur (26). "Uluslar arası Evreleme Sistemi" olarak adlandırılan TNM sistemi evrensel bir sistem olarak kabul edildi (21).

Çizelge 2.3 Akciğer kanserinde TNM sınıflandırması (26)

| Primer Tümör (T) | |
|-------------------------------|--|
| Tx | Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi. |
| T0 | Primer tümör belirtisi yok. |
| Tis | Karsinoma in situ |
| T1 | Tümörün en geniş çapı < 3 cm., akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör |
| T2 | Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması: En geniş çapı > 3 cm Ana bronş invaze, ancak karinaya uzaklık < 2cm, Viseral plevra invazyonu. Hiler bölgeye ulaşan, ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni. |
| T3 | Tümör herhangi bir büyüklükte olup, göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direk invazyon göstermesi; veya karinaya 2 cm. 'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör. |
| T4 | Tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör**; veya tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodul veya nodülleri. |
| Bölgesel Lenf Bezi (N) | |
| NX | Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi. |
| NO | Bölgesel lenf bezi metastazı yok. |
| N1 | Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direk yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması. |
| N2 | Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz. |
| N3 | Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı tarafsupraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı. |
| Uzak Metastaz (M) | |
| MX | Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi. |
| MO | Uzak metastaz yok |
| M1 | Uzak metastaz var*** Tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri |

Çizelge 2.4 TNM sisteminde evreler

| Evre | TNM Alt gurubu |
|-----------------------|--------------------------|
| Occult karsinom | TXNOMO |
| 0 (Karsinoma in situ) | Tis NOMO |
| IA | T1N0M0 |
| IB | T2N0M0 |
| IIA | T1N1M0 |
| IIB | T2N1M0 |
| | T3N0M0 |
| IHA | T3N1M0 |
| | T1N2M0 |
| | T2N2M0 |
| | T3N2M0 |
| IIIB | T4N0M0 |
| | T4N1M0 |
| | T4N2M0 |
| | T1N3M0 |
| | T2N3M0 |
| | T3N3M0 |
| | T4N3M0 |
| IV | Herhangi T Herhangi N M1 |

T ve N kriterleri ne olursa olsun, yapılan değerlendirme sonucunda M1 saptanan hastalar Evre IV olarak değerlendirilmektedir. Bu hastalar genellikle unrezektabl olarak kabul edilmekte ve sıklıkla kemoterapi ve/veya palyatif radyoterapi tedavisi yapılmaktadır. Bu hastaların 5 yıllık yaşam süresi genellikle % 5'den azdır (21,22).

Tanı anında, KHDAK'nin %50'sini toraks dışında klinik olarak tanımlanabilmiş metastazlı olgular, %10-15'ini ise lokal ilerlemiş rezeksiyona uygun olmayan olgular oluşturur. Bunlar da tedavi ile uzun süreli yaşama şansına sahip olguların oranı tatmin edici değildir. Yeni kemoteropetik ilaçlara, cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere, histolojik sınıflamadaki ve evrelemedeki düzenlemelere rağmen son 20 yılda yaşam sürelerinde çok önemli düzeltilmeler olmamıştır. Bu hastaların 5 yıllık yaşam süresi genellikle % 5'den azdır (21) Bu olumsuz sonuçların nedenlerinden biriside, KHDAK'nin lokal yayılım ve uzak organ metastazı yapma

potansiyelinin yüksek olmasıdır. Çoğu zaman da bu potansiyele sahip olguları önceden belirleyebilmek zordur (3,4)

Son yıllardaki tüm teknolojik ilerlemelere rağmen küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin (KHDAK) %32'si metastatik (evre IV) hastalık olarak tanı almaktadır. Metastatik KHDAK'li hastalarda medyan yaşam süresi 5-6 ay olup, sadece %10'unun 1 yıl hayatta kalması beklenir (5).

Son yıllara kadar ileri evre KHOAK'de etkili olduğu gösterilen birkaç kemoterapi ajanı mevcuttu. Birinci kuşak olan bu kemoterapi ajanları: Cisplatin, ifosfamide, vinblastine, vindesine, mitomycin ve kısmen etoposide'dir (27). Ancak son 7 yıllık sürede, birkaç yeni ajanın daha KHDAK umut verici aktivitesi gösterildi (28). Bu ikinci kuşak ajanlar: Vinorelbin, paklitaksel, dozetaksel, gemitabin, topotekan/irinotekan, edatreksate'dir.

İleri evre KHDAK'li hastaların hemen hepsi ilk basamak tedavi sonrasında bir dönemde progresyon göstermektedir. Bu grupta performansı iyi olan hastalara ikinci basamak tedavi seçeneği önerilmektedir. Bu amaçla en fazla kullanılan ajan docetaxel ve gemcitabine olmuştur.

Genel olarak ileri evre KHDAK'de KT sağkalımı marjinal olarak uzatmakta (29) ve yaşam kalitesini arttırmaktadır (30). Ancak hangi hastaların KT ile daha iyi bir yaşam kalitesine kavuşacağı ve özellikle yaşam kalitesinin bileşenlerinin hangi hastalarda KT ile en olumlu etkilenebileceği literatürde net olarak tanımlanmamıştır.

Son zamanlarda, uygulanan tedavilerin hastanın yaşam kalitesine etkilerini araştıran çalışmalar özel ilgi uyandırmaktadır. KT'nin çeşitli toksik etkilerinin hastanın konforunu en az düzeyde bozması istenir. Metastatik KHDAK KT'nin semptomları iyileştirme etkisi bilinmektedir. Palyasyonun yanı sıra önemli ölçüde sağkalıma etkili ve yaşam kalitesini bozmayacak kombinasyon gelecekte "en iyi" kombinasyon olacaktır. İlerlemiş KHDAK tedavisinde tek ajan kullanımını kombine kemoterapi uygulaması ile karşılaştıran çalışmalar, kombine KT'nin yüksek yanıt oranları vermesine rağmen medyan ya da uzun süreli sağkalımda büyük farklılık

sağlamadığını göstermektedir. Öte yandan kombine KT rejimleri daha fazla toksik etkiye sahiptir. Bu nedenle kombine KT rejimlerinin yararlılığı, yaşam kalitesine etkileri ve maliyetleri sürekli tartışma konusu olmuştur. Kombine KT ile sağkalım da kazanımın az olmasına rağmen ASCO tarafından cisplatinli kombine rejimlerin uygulanması önerilmektedir (31). Tek ajanla tedavi cisplatinli kombinasyonları tolere edemeyen ancak tedavi olmak isteyen hastalarda uygulanmalıdır.

İleri evre KHDAK olan hastalar genellikle anrezektabl olarak kabul edilmekle birlikte; rezektabl akciğer karsinomu ve rezektabl beyin metastazı bulunan hastalarda yapılan cerrahi tedaviler, cerrahi müdahale uygulanmayan hastalara kıyasla daha uzun bir yaşam süresi ve daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamaktadır. Tüm kanserlerde, prognostik faktörler sonucu önceden tahmin etmede önemlidir.

Yapılan çalışmalar sonucunda, klinik veriler ve histolojik incelemelerden KHDAK için prognostik önemi olabilecek bir çok faktör tanımlanmıştır (3). Son zamanlarda da onkogenler ve antionkogenler, tümör belirteçleri, tümör büyüme kinetikleri, tedaviye yanıtı belirleyebilenler gibi yeni prognostik faktörler üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Akciğer kanserinde sayıları 100' leri aşan prognostik faktörler vardır (32).

2.2 Hayat Kalitesi Ölçümleri

Yaşam kalitesini değerlendirilmek için kullanılan araç ve teknikler,yanıtlayana (hasta, hasta yakını veya klinisyen), değerlendirme ortamına, kullanılan anketin tipine (kısa form, hastanın kendi doldurduğu form, görüşme, klinik tabanlı izleme, telefonla, posta ile) ve genel değerlendirme yaklaşımına göre değişmektedir. Genel yaşam değerlendirme anketleri, hastalıklara ve hasta gruplarına özgül olmayıp geniş popülasyonlarda, genel sağlık araştırmalarında kullanılırlar (32). Klinik araştırmalarda kullanılan Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi-SIYK (Health oriented QOL veya Health related QOL) anketleridir (33) European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)'nin Yaşam Kalitesi Çalışma Grubunun geliştirdiği EORCT-QLQ C30 ve EORCT-QLQ LC 13 anketleri akciğer kanseri araştırmalarda en sık

kullanılan anketlerdir. EORTC anketlerinin temel özellikleri; geniş örneklerde geçerlilik, güvenilirlik, genellenebilirlik ve kültürler arası uyum çalışmaları ile uluslararası araştırma protokollerinde kullanıma hâirilmiş olmaları ve araştırmalarla sürekli gözden geçirilmeleridir (34-36). EORTC anketleri, kansere özel, hastalar tarafından doldurulan yapısal olarak çok yönlü anketlerdir. EORTC QLQ C30 (ana anket) ile fiziksel belirtiler, fiziksel ve rol işlevleri, psikolojik işlevler ve sosyal işlevler olmak üzere 4 ana yaşam alanı konusunda bilgi toplanmaktadır. Otuz sorudan oluşan ana ankette (Core questionnaire-C30) işlevsel durum, toplam sağlık durumu ve belirti ölçeği bulunmakta, kanser hastalarının genel olarak sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi sorgulanmaktadır (34,35)

Çizelge 2.5 EORTC-C30 anketinin içeriği (37)

| Yaşam Kalitesi Alan | QLQ-C30 |
|-----------------------------------|-------------|
| İşlevsel skalalar/maddeler | Soru sayısı |
| Fizik | 5 |
| Rol | 2 |
| Duygusal | 4 |
| Bilişsel | 2 |
| Sosyal | 2 |
| Toplam Yaşam Kalitesi | 2 |
| Belirti Skalası | |
| Halsizlik | 3 |
| Bulantı ve Kusma | 2 |
| Ağrı | 2 |
| Nefes darlığı | 1 |
| Uyku bozukluğu | 1 |
| iştah kaybı | 1 |
| Kabızlık | 1 |
| Diare | 1 |
| Maddi etkilenme | 1 |
| Toplam | 30 |

Akciger kanserlerinde kullanılan her iki ankette Likert yanıt kullanılarak ve 100 puan üzerinden dönüşüm yapılarak değerlendirme yapılmaktadır. İşlevsel ve toplam yaşam kalitesi için yüksek puanlar olumlu iken belirtiler için yüksek puanlar olumsuz anlam taşımaktadır (34,37)

Hayat kalitesi ölçümleri kanserle ilgili klinik çalışmalarda giderek daha sık olarak kullanılmaktadır. Bu güne kadar genellikle uygulanan kanser tedavisinin hasta üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çok az sayıda yeni çalışmada KHDAK' de hayat kalitesinin prognostik önemi araştırılmıştır (9,10,11) Bunlardan iki tanesi (10,11) hayat kalitesi ölçümlerinin iyi olmasının iyi yönde prognostik öneme sahip olduğunu ileri sürerken diğeri (7) hayat kalitesi ölçümlerinin prognostik öneminin olmadığını belirtmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Hasta Grupları

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji kliniğine Mayıs 2001 – Mayıs 2003 tarihleri arasında başvuran ileri evre küçük hücreli dışı AC Ca olan 50 hasta çalışmaya alındı. Bunlar tanı anında ileri evre veya daha önceden erken evre olarak tanı konup çeşitli tedaviler altında progrese olarak ileri evre olan hastalardır. Hastalar önceden KT, RT yada cerrahi tedavi olmuş olabilirler.

Küçük hücreli AC Ca olan, Evre I,II, IIIA olanlar, beraberinde başka malignitesini olanlar, performansı 4 olanlar, ciddi veya kontrolsüz komorbid hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınmak için uygun kriterleri taşıyan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alındıktan sonra çalışma grubuna dahil edildi.

Hastaların performans değerlendirilmesinde Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) kullanıldı.

ECOG 0: asemptomatik, normal aktivite

ECOG 1: semptomatik ama günlük aktivitesini etkilemiyor

ECOG 2: semptomatik, günün % 50'den azını yatakta geçiriyor

ECOG 3: semptomatik, günün % 50'den fazlasını yatakta geçiriyor

ECOG 4: günün tamamının yatakta geçiriyor

Hastaların yaşam kaliteleri değerlendirmede European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)'nin Yaşam Kalite Grubunun geliştirdiği EORTC- QLQ C30 anketi kullanıldı. Hastalar bu anketi KT öncesi, 1.kürden 1 hafta sonra ve 3. kürden hemen önce olmak üzere 3 kez doldurdular.

Hastalar 2 kür kemoterapi aldıktan sonra takip edildi. Takipde yaşam kalitesi ve halsizlik değerlendirildi. Bu değerlendirmeler 1. kür KT öncesi, 1.kürden KT'den 1 hafta sonra ve 3. kür KT'den hemen önce olmak üzere 3 kez yapıldı.

3.2.4. İstatistiksel Yöntemler

EORTC QLQ-C30 anketinde yer alan sorulara verilen cevaplarla ilgili EORTC-QLQ-C30 skorlarına el kitabı kullanılarak lineer olarak transforme

edildiler. KT öncesi ve 2. kür sonrası halsizliğe dair yaşam kalitesi farklarının miktarını belirlemede " recursive partitioning analysis; karar ağacı" regresyon modeli kullanıldı. Ortaya çıkan regresyon ağacının daha iyi değerlendirilebilmesi için ilgili ek raporlar (leaf report) 'da sunuldu. Ek olarak demografik veriler ve tedavi öncesi ve sonrası halsizlik skor değerleri uygun özet istatistikleri ile sunuldu. Analizde bir SAS alt ürün paket programı olan JUMP programı (JMP 5.0 1a) ve SPSS 13.0 for MS Windows" programı kullanıldı.

4. BULGULAR

İleri evre küçük hücreli dışı AC Ca olan 50 hasta değerlendirildi. Hastaların 4 (%8)'ü kadın, 46 (%92)'sı erkek ve ortalama yaşları 55.9 ± 10.1 olarak bulundu. Hastalar arasında yaş dağılımı yapıldığında 50 yaş altında 13 (%26), 50-60 yaş aralığında 20 (%40) ve 60 yaş üstünde 17 (%34) kişi saptandı. Bu hastaların 45'i (%90) tanı anında ileri evre ve 5 (%10) hasta ise daha sonraki takipte progrese olan hastalardı. ECOG'a göre performansı 1 olan 27 (%54) ve 2 olan 23 (%46) hasta bulundu. 8 hastada (%16) komorbid hastalığı bulunmaktaydı. 2 hastanın HT ve Tip II DM, 3 hastanın Tip II DM, 3 hastanın HT vardı. Histopatolojik olarak hastalar üç gruba ayrıldı. 20 hastada (%40) adenokarsinom, 18 hastada (%36) skuamöz hücreli karsinom, 12 hastada (%24) diğer KHDAK tipleri bulunmaktaydı. Önceden aldıkları tedavilere bakıldığında RT alan 32 (%64), almayan 18 (%32), KT alan 13 (%26), almayan 37 (%74), cerrahi olan 12 (%24), olmayan 38 (%76) hasta bulunmaktaydı. Hayat kalitesi ölçüm skoru 50 veya altında olan 29 (%58), 50'nin üzerinde olan 21 (%42) hasta saptandı. Hastaların 10'u (%20) evre IIIB, 40'ı (%80) evre IV olarak saptandı. (Çizelge 4.1)

50 hastalık çalışma grubumuzda ortalama halsizlik skoru farkı $9,7 \pm 26,7$ olarak tespit edildi. KT almakta olan bu hastalarda yaş, ECOG performans statusu, komorbid hastalık, histopatolojik tanı, global hayat kalite skorları (tedavi öncesi QOL skorları), önceden KT ve RT alma öyküsü ve cerrahi uygulanıp uygulanmadığı gibi faktörlerin halsizlik skoru farkları (tedavi öncesi ve sonrası halsizlik skoru farkı şöyle idi; tedavi öncesi $31,3 \pm 22,9$ tedavi sonrası: $38,2 \pm 24,9$) ile ilişkisi incelendi. Grupdaki cinsiyet dağılımı çok az miktarda kadın olduğu için (n=4) bir değişken olarak analize sokulmadı.

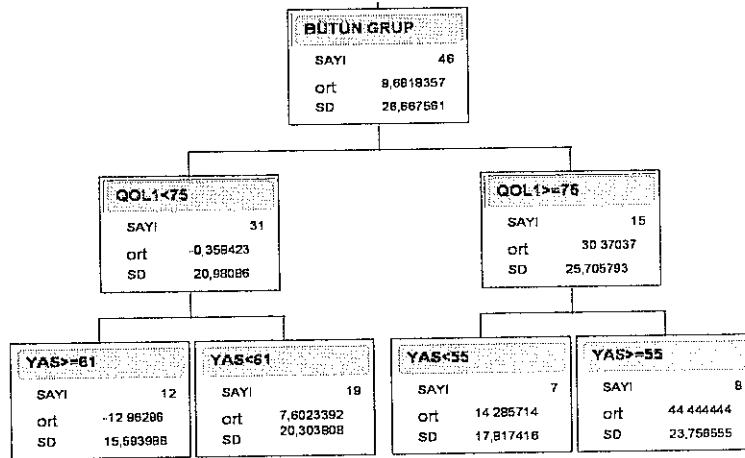
Halsizlik skorunu birinci etkileyen faktör olarak başlangıçtaki global QOL skoru olarak belirledik. Bu karar ağacındaki ilk dallanma noktası idi. QOL <75 olanlarda KT sonrası halsizlik farkı skoru (ort -0,35),

QOL ≥ 75 olan gruba göre (ort. 30,37) daha düşük olarak saptandı. Yani, KT öncesi global hayat kalite skoru yüksek olanlarda, KT sonrası halsizlik skorunda kötüleşme olmakta idi.

Halsizlik skorunu etkileyen ikinci en önemli faktör ise yaş olarak saptandı. QOL ≥ 75 olup yaşı 55'in altında olan grupta halsizlik fark skoru (ort. 14,29) du. QOL ≥ 75 olup yaşı 55'in üzerinde olan grupta ise halsizlik fark skoru (ort. 44,44) olarak tespit edildi. QOL < 75 olup yaşı 61'in altında olan grubun fark skoru (7,6), yaşı 61'in üzerinde olan gruba göre KT sonrası halsizlik fark skoru (-12,96) daha yüksek olarak bulundu. Yani, KT öncesi hayat kalite skoru düşük olup yaşı 61'den küçük olan grupta, KT sonrası halsizlikteki artış daha belirgindi. Şekil 4.1 ve şekil 4.2

Ancak ECOG performans statusu, komorbid hastalık, histopatolojik tanı, önceden KT, RT alma öyküsü ve cerrahi uygulanıp uygulanmadığı gibi faktörlerin kemoterapi alan hastada halsizlik skoru ile ilişkisinin bulunmadığı karar ağacı regresyon metodu yolu ile gösterildi.

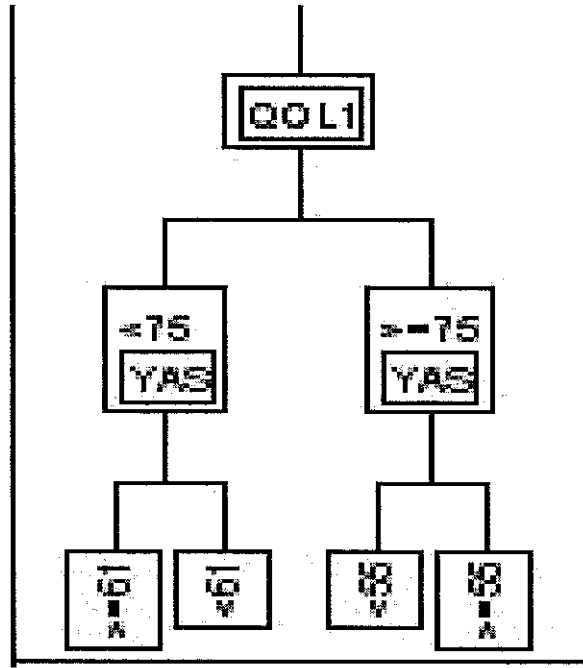
Şekil 4.1 Karar ağacı genel modeli (ortalama ve SD değerleri; ortalama halsizlik skor farkını göstermektedir)



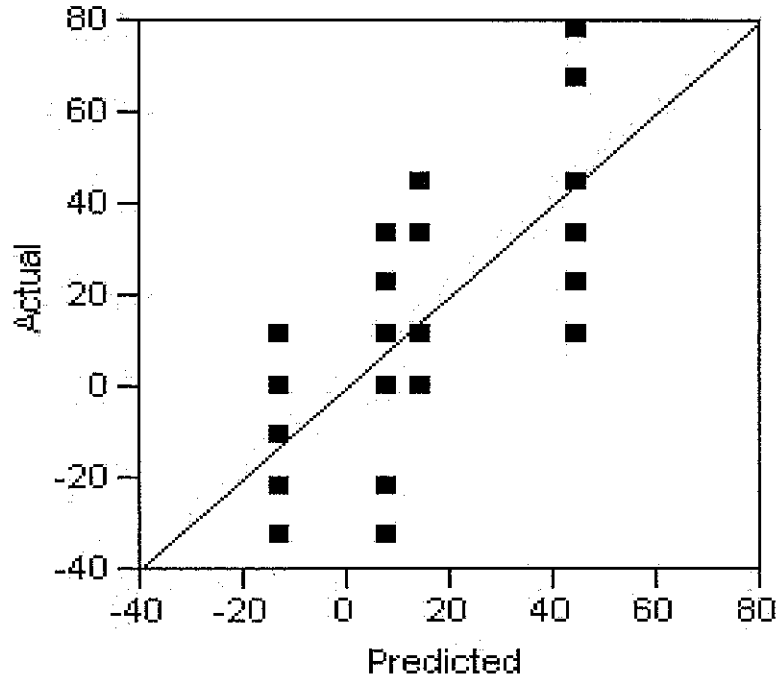
Çizelge 4.1. Karakteristik özellikler

| Karakteristik özellikler | | n(%) |
|--------------------------|--------------------------|---------|
| Yaş kategorisi | <50 | 13 (26) |
| | 50-60 | 20 (40) |
| | >60 | 17 (34) |
| Cinsiyet | Female | 4 (8) |
| | Male | 46 (92) |
| ECOG performans durumu | 1 | 27 (54) |
| | 2 | 23 (46) |
| Komorbidite | var | 41 (82) |
| | yok | 9 (18) |
| Başlangıç yaşam kalitesi | QOL-C30≤50 | 29 (58) |
| | QOL-C30>50 | 21 (42) |
| Kemoterapi hikayesi | Var | 37 (74) |
| | Yok | 13 (26) |
| Cerrahi hikayesi | Var | 13 (26) |
| | Yok | 37 (74) |
| RT hikayesi | Var | 32(64) |
| | Yok | 18(36) |
| Histopatoloji | Adenokarsinom | 20 (40) |
| | Skuamoz hücreli karsinom | 18 (36) |
| | Diğer | 12 (24) |
| Evre | IIIB | 10(20) |
| | IV | 40(80) |

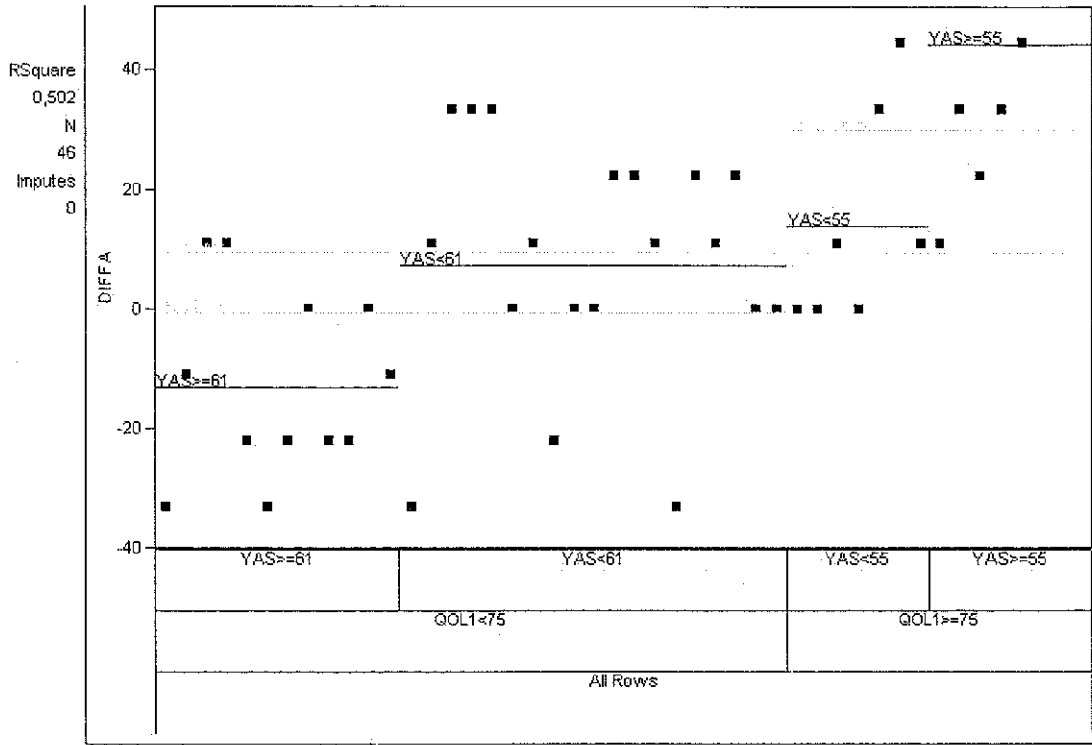
Şekil 4.2 Karar ağacı genel modeli dallanma noktaları



Şekil 4.3 Model performansının değerlendirilmesi



Şekil 4.4 Olguların ilgili karar ağacına metoduna göre sınıflandırılması



5. TARTIŞMA

KHDAK olan hastaların %50'sinde tanı anında toraks dışında klinik olarak tanımlanmış metastazı bulunmaktadır. Bu hastaların 5 yıllık yaşam süresi genellikle % 5'den azdır (1,2) Metastatik KHDAK'li hastalarda medyan yaşam süresi 5-6 ay olup, sadece %10'unun 1 yıl hayatta kalması beklenir (3).

İleri evre AC Ca'da tedavinin palyatif etkisini ya da tedavi ile ilişkili sorunları değerlendirmede ve klinik gidişe karar vermede yaşam kalite ölçütü önemli bir kriter haline gelmiştir. Özellikle halsizlik ve yorgunluk yaşam kalitesinin en belirleyici bulgularındandır (12). Bizde çalışmamızda halsizliği etkileyen en önemli birinci faktör olarak QOL ve ikinci faktör olarak da yaşı saptadık. Başlangıçta yaşam kalite ölçütü düşük (< 75) ve yaş ≥ 61 olan grup halsizlikteki en büyük düzelme olan grup olarak saptadık. Biz bu grup hastalarda başta palye edilecek semptomların daha yaygın olduğunu ve KT'nin antitümöral etkileri ile halsizlik semptomunda iyileşmenin daha fazla olabileceğini düşündük. Yani KT alan hastalarda yaşam kalite ölçütü ve yaşı, halsizlik semptomundaki değişimi belirleyen en önemli iki faktör olarak saptadık. Ancak daha önce yapılmış çalışmalarda prognostik faktör olarak kabul edilen ECOG ve histopatolojik tipin halsizlik üzerine bir etkisinin olmadığı bizim hastalarımız için gösterildi.

Bu iki faktörün, yaşam kalite ölçütü olan halsizliğe etkisi; bizce ilk kez tanımlanmıştır ve bundan sonra klinik hasta değerlendirilmesi, tedavi seçimi gibi konularda bu ışık tutucu olacaktır. Literatürde, KT'nin yaşam kalitesinin iyileşmesi dışında klinik faydalarına daha önce değinilmiştir.

İlerlemiş evre KHDAK'inde kemoterapi uygulanması son zamanlara kadar mevcut kemoterapi ajanlarının sınırlı etkinliği nedeniyle tartışmalara neden olmuştur. Bu hastalara kemoterapi (KT) yerine destek tedavi uygulanması gerektiği ileri sürülmüştür. Bununla ilgili olarak sekiz karşılaştırmalı çalışmada 800'ün üzerinde hastada kombine kemoterapiler, destek tedavi ile karşılaştırılmıştır(38-45). Dört çalışma istatistiksel olarak kombine kemoterapinin sağkalım süresini uzattığını göstermiştir. Örneğin;

Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü'nün bir çalışmasında 150 hasta PVd (cisplatin-vinde-sine), CAP (cyclophosphamide-doxorubicin~cisplatin) ve BSC (destek tedavi) gruplarına ayrılmıştır (43). Medyan yaşam süreleri PVd kolunda 23.6, CAP'da 24.7, BSC'de ise 17 hafta olarak belirtilmiş, farkın istatistiksel önemi olduğu gösterilmiştir. Ancak daha geniş bir hasta grubunda PVd ile daha az sağ kalım süresi sağlanmıştır (44)

Kemoterapiyi destek tedavi ile karşılaştıran 3 meta-analizin sonuçları da yayınlanmıştır (6-8). İlk meta-analizde 706 hastayı içeren 7 çalışma incelenmiş (6). Burada KT ile 3 ve 6 aylık mortalite oranlarında önemli oranda azalma olduğu, ancak bu azalmanın 9, 12 ve 18 aylık mortalitelerde saptanmadığı bildirilmiştir. Diğer bir meta-analizde 635 hasta içeren 6 çalışma değerlendirilmiştir (7). Bu analizde kemoterapinin 1 yıllık ölüm olasılığını %24 azalttığı tespit edilmiştir. Yine ilk 6 ayda risk azalması istatistiksel anlamlılık gösterirken, daha uzun sürelerde bu farkın kaybolduğu, KT ile sağkalım kazanımının 6 hafta olduğu bildirilmiştir.

Kemoterapi, destek tedaviyle karşılaştırıldığında, evre IV olgularda medyan sağkalımı hafifçe artırır, ancak bu etki küratif değildir. Yayınlanan meta-analizlerde evre IV olgularda cisplatin içeren kemoterapi kombinasyonları ile medyan sağkalımda 6-8 haftalık düzelme sağlandığı ve bir yıllık sağkalımın %15'den %25'e çıktığı gösterilmiştir (46-48). Bir çalışmada kemoterapiye yanıt veren olgularda yaşam kalitesinin stabil kaldığı gözlenmiştir (49). Gralla ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli randomize çalışmada yaşam kalitesinin hem tümör yanıtı, hem de sağkalımda önemli bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (50). Bu çalışmalar göstermektedir ki, kemoterapi öncesi yapılan yaşam kalitesi anketi tümör yanıtı ve sağkalım tahmininde performans durumu, yaş ve cinsiyetten çok daha fazla katkıda bulunmaktadır.

İyi performans durumuna sahip olan evre IV olgularda daha yüksek objektif yanıt sağlama, daha az tedaviye bağlı toksisite ve daha iyi yaşam süresi sağlama şansına sahiptirler. Performans durumu iyi olmayan olgularda aşırı toksisite ve yaşam süresini kısaltıcı etki nedeniyle kemoterapi uygulanmamalıdır. Cullen ve Birmingham'ın 800 ileri evre

KHOAK'li olguda yaptıkları analizde, performans durumu 0-1 olanlarda kemoterapi ile yaşam süresinin arttığını, performans durumu 2 olanlarda ise yaşam süresinin değişmediğini ancak ilk 6 ayda hayat kalitesinin düzeldiğini bulmuşlardır (51).

Yaş, ileri evre KHOAK'li olgularda sürpriz olarak önemli bir prognostik faktör değildir. Albain ve arkadaşlarının (52) yaptıkları çalışmada ve konu ile ilgili diğer çalışmalarda (53,54,55) 70 yaş ve üzeri hastaların daha uzun yaşam süresine sahip oldukları saptanmıştır. Bir grup çalışmada ise 70 yaş ve üzeri hastaların daha kısa yaşam süresine sahip oldukları saptanmıştır (56-59). Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında ise tek değişken analizde 60 yaş altında olmak iyi prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (60).

Bu bulgular ışığında KT'nin hangi hastalarda yaşam kalitesini arttırabileceği noktasında etkisini göstermiş olduğumuz iki faktörün (başlangıç genel yaşam kalitesi ve yaş) hastaların tedaviden göreceği faydayı önceden belirlemede katkısı olacağını düşündük.

SONUÇ

AC Ca olgularda tedavinin etkinliği değerlendirilirken genellikle tümör yanıtı ve sağkalım kullanılmıştır. Ancak özellikle ileri evre AC Ca olan hastalarda sonuçlar yüz güldürücü olmamaktadır. Bu durumda yaşam kalitesinin sorgulanması tedavinin palyatif etkisini ya da tedavi ile ilişkili sorunları değerlendirmede ve klinik gidişe karar vermede önemli bir kriter haline gelmiştir.

Yaşam kalitesini değerlendirmede halsizlik ve yorgunluk belirleyici bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bizde çalışmamızda ileri evre KHDAK olan ve KT alan olgularda halsizliği belirleyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

İleri evre AC Ca'da tedavinin palyatif etkisini ya da tedavi ile ilişkili sorunları değerlendirmede ve klinik gidişe karar vermede yaşam kalite ölçütü önemli bir kriter haline gelmiştir. Özellikle yorgunluk ve halsizlik yaşam kalitesinin en belirleyici bulgularıdır (12). Bizde çalışmamızda halsizliği etkileyen en önemli birinci faktör olarak QOL ve ikinci faktör olarak da yaşı saptadık. KT öncesi global hayat kalite skoru yüksek ($QOL \geq 75$) olanlarda tedavi sonrası halsizlik skorunda kötüleşme olmaktaydı. Biz halsizlikteki en büyük düzelmeyi başlangıçda yaşam kalite ölçütü düşük (< 75) ve yaşı ≥ 61 olan grup olarak saptadık. Bu gruptaki hastaların tedavi öncesi dönemde semptomları fazla idi ve KT sonrası tedavinin antitümöral etkisi ile bu semptomlarda palyasyon sağlanmış oldu. Yani KT alan hastalarda tedavi öncesi genel yaşam kalite ölçütü ve yaşın halsizlik semptomundaki değişmeyi belirleyen en önemli iki faktör olarak saptadık. Ek olarak, daha önce yapılmış çalışmalarda prognostik faktör olarak kabul edilen ECOG ve histopatolojik tipin, beklenenin aksine halsizlik üzerine bir etkisinin olmadığını saptadık.

ÖZET

Primer akciğer kanseri en sık görülen ve ölümcül seyreden kanser türüdür. Akciğer kanseri kadınlarda (%24), erkeklerde (%32) en önde gelen kanser ölüm nedeni olmuştur (1). Primer akciğer kanserlerinin %70-80 'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. Tanı anında, KHDAK'nin %50'sini toraks dışında klinik olarak tanımlanabilmiş metastazlı olgular, %10-15'ini ise lokal ilerlemiş rezeksiyona uygun olmayan olgular oluşturmaktadır. İlerlemiş evre KHDAK'inde KT'nin amacı küratif değil palyatiftir. Yapılan bazı çalışmalarda KT ile destek tedavi karşılaştırılmış ve sonuçlar destek tedavi lehine çıkmıştır (6-8).

AC Ca olgularda tedavinin etkinliği değerlendirilirken genellikle tümör yanıtı ve sağkalım kullanılmıştır. Ancak özellikle ileri evre yakalanan hastalarda sonuçlar yüz güldürücü olmamaktadır. Bu durumda yaşam kalitesinin sorgulanması tedavinin palyatif etkisini ya da tedavi ile ilişkili sorunları değerlendirmede ve klinik gidişe karar vermede önemli bir kriter haline gelmiştir. Özellikle yorgunluk ve halsizlik yaşam kalitesinin en belirleyici bulgularıdır(12).

Bizde çalışmamızda ileri evre KHDAK olan ve KT alan olgularda halsizliği belirleyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Sonuç olarak, ileri evre KHDAK olan ve KT alan hastalarda hastalarda yaşam kalite ölçütü ve yaş halsizliği belirleyen en önemli iki faktör olarak saptadık. Beklenenin aksine ECOG'un halsizlik üzerine belirleyici bir etkisinin olmadığını gösterdik.

Anahtar Kelimeler: KHDAK, Yaşam Kalitesi, Yorgunluk

KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S. Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin 1998; 48:6
2. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul E . Epidemiyoloji. In: Akkoçoğlu A; Öztürk C Akciğer kanseri, Multidisipliner Yaklaşım. Ankara : Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999:17
3. Fu X L, Zhu X z, Shi D R Study of prognostic predictors for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1999;23: 143
4. Shepherd FA. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. Have we reached a new plateau?. Semin Oncol 1999 ;26(1):
5. Christensen SE. Diagnosis and treatment of bilateral primary bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1971;61:50
6. Sauquet PJ, Chauvin F, Boissel J. Poly-chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Lancet 1993; 342:19
7. Grilli R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: How much benefit is enough? J Clin Oncol 1993;11:1866
8. Stewart LA, Pignon JP, Parmar MKB. A meta-analysis using individual patient data from randomized clinical trials of chemotherapy in non-small cell lung cancer : Survival in the supportive care setting. Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 13: 337
9. Herndon II JE, Fleishman S, Kornblith AB, Kosty M. Is Quality of life predictive of the survival of patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma ?. Cancer 1999;85(2) : 333
10. Kaasa S, Mastekaasa A, Lund E . Prognostic factors for patients with inoperable non-small cell lung cancer , limited disease . Radiother Oncol 1989,15 : 235
11. Ganz PA, Lee JJ, Siau J. Quality of life assessment, an independent prognosticvariable for survival in lung cancer Cancer 1991 ; 67 : 3131

12. Montazeri A, Gillis CR, McEwen J. Quality of Life in Patient With Lung Cancer : A Review of Literature From 1970 to 1995. Chest 1998; 193: 467.
13. Akkoçlu A, Öztürk C. Akciğer Kanseri, Multidisiplinli Yaklaşım. Toraks Kitapları No:1 Ankara, Bilimsel 1 Yayınevi 1999, 238
14. Barcan F, Tuncay E, Dişçi RD. 464 Akciğer kanserli hastada sigara içme alışkanlığının hücre tipine ve kanser yaşına etkisi. (Eds) Erkan F, Kılınçaslan Z, Tabak L, Orkardeşler S. No tobacco. İstanbul, Hürok Matbaası. 1992. 164-175.
15. Zandwijk NV, Vanit Peer LJ. The role of prognostic factors and oncogenes in the detection and management of non-small-cell lung cancer. Oncology 1998; 2 55
16. Graziano SL. Non-small cell lung cancer: clinical value of new biological predictors. Lung Cancer 1997 ; 17 (1): 37
17. Yesner R. Pathogenesis and pathology. Clin Chest med 1993; 14: 17-27
18. Tathcioglu T. Pasif içicilik. (Eds) Erkan F, Kılınçaslan Z, Tabak L, Orkardeşler S, No Tobacco. İstanbul, Hürok Matbaası, 1992, 52-69.
19. Kocabas A. Kanser ve Vitamin A. Sağlık Dergisi 1985; 59: 89-96.
20. Nesbitt JC, Moores DWO. Staging of lung cancer. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH. Thoracic Oncology, Philadelphia: WB Saunders Co, 1995: 84-103.
21. Patel AM, Dunn WF, Trastek VF: Staging systems of lung cancer. Mayo Clin Proc 1993; 68: 475-482.
22. Colby TV, Koss MN, Travis WD: Carcinoma of the lung: Clinical and radiographic aspects, spread, staging, management, and prognosis. In Tumors of the Lower Respiratory Tract 1995, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 107-134.
23. Lababede O, Moulay AM, Rice TW: TNM staging of lung cancer. A quick reference chart. Chest 1999, 115: 233-235.

24. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H, Nakayama H: Implications of staging in lung cancer. *Chest* 1997; 112: 242s-248s.
25. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
26. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of literature and statistical study. *Am J Cancer* 1953;365:373.
27. Lilenbaum RC, Green MR. Novel chemotherapeutic agents in the treatment of non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 65: 130.
28. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354.
29. Lorusso V, Carpagnano F, Frasci G. Phase I/II study of gemcitabine plus vinorelbine as first-line chemotherapy of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 405.
30. Mitsudomi T, Yatabe Y, Koshikawa T. Mutations of the P53 tumor suppressor gene as clonal marker for multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc I* 1997;114:354.
31. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non small cell lung cancer treated with combination therapy. *J Clin Oncol* 1986; 4 : 1604
32. Tesla MA, Simonson DC. Assessment of Quality of Life Outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 1996; 334: 835.
33. Fries JF, Singh G. The Hierarchy of Patient outcomes. *Quality of Life in Pharmacoeconomics in Clinical Trials: Second Edition*. Philadelphia Lippincott-Raven Publishers. 1996. p. 33.
34. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Sullivan E. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. EORTC Study Group on Quality of Life 1995; 5-11. Brussels. ISBN2-930064-05-6.

35. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 365.
36. Sprangers MAG, Cull A, Bjordal R. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Approach to Quality of Life Assessment: Guidelines for developing Questionnaire modules. *Quality of Life Research.* 1993; 2:287.
37. Aaronson NK, Cull AM, Kaasa S, Sprangers AG. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Modular Approach to Quality of Life Assessment in Oncology: An update. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. Second Edition.* Edited by B. Spilker. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia 1996; p. 179.
38. Cellerino R, Tummarello D, Guidi F. A randomized trial of alter; chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small cell lung *Clin Oncol* 1991; 9: 1453.
39. Cormier Y, Bergeron D, LaForge J. Benefit of polychemotherapy non-small cell bronhogenic carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 845.
40. Gauz PA, Figlin RA, Haskel CM. Supportive care versus suppor combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. Does] chemotherapy make a difference ? *Cancer* 1989; 63: 1271.
41. Kaasa A, Lund E, Thorod E. Symptomatic treatment versus c chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer extensive di 1991; 67: 2443.
42. Quoix E, Dieterman A, Charbonnean J Disseminated non-small cell I randomized trial of chemotherapy versus palliative care. *Lung Cancer* A181
43. Rapp E, Pater JL, Willan A. Chemotherapy can prolong survival with advaned non-small cell lung cancer. Report of a. Canadian mul ized trial *J Clin Oncol* 1988; 6: 644.

44. Woods RL, Williams CJ, Levi J. A randomized trial of cisplatin versus supportive care only in advanced non-small cell lung cancer 1990; 61: 608.
45. Carlei G, Carlei F, Cantone A. Cisplatin cyclophosphamide versus chemotherapy with supportive care versus supportive care alone of metastatic non-small cell lung cancer J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1000-1005.
46. Grilli R, Oxman AD, Jullian JA. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer; How much benefit is enough? J Clin Oncol 1993; 11: 1866.
47. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. BMJ 1995; 311: 899.
48. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta analysis. Lancet 1993; 342: 19.
49. Pujol JL, Monnier A, Berille J. Phase II study of nitrosourea fotemustine as single-drug chemotherapy in poor-prognosis non-small cell lung cancer. Br J Cancer 1994; 69:1136.
50. Gralla RJ, Hollen PJ, Eberley S. Quality of life score predicts both response and survival in patients receiving chemotherapy for non-small cell lung cancer [abstr]. Support Care Cancer 1995; 3:378.
51. Cullen MH, Birmingham LJ. Does performance status influence the benefit from chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer(NSCLC)? Lung Cancer 1999; 25(3): 230
52. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc M, Livingstone RB. Survival determinants in extensive stage non-small-cell lung cancer The Southwest Oncology Group Experience. J Clin Oncol 1991 ; 9: 1618
53. Moore DF , Lee JS. Staging and prognostic factors: non-small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT Lung

Cancer Principles and practice. Philadelphia : Lippincott-Raven,
1996: 481

54. Lanzotti VJ, Thomas DR , Boyle LE, Smith TL. Survival with inoperable lung cancer. An integration of prognostic variables based on simple criteria. Cancer 1977;39 : 303
55. Klastersky J , Sculier JP , Bureau G . Cisplatin versus cisplatin plus etoposide in the treatment of advanced non small cell lung cancer. J Clin Oncol 1989; 7 : 1087
56. O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristic in patients with advanced non small cell lung cancer treated with combination therapy. J Clin Oncol 1986; 4 : 1604
57. Miller TP, Chen TT, Coltman CA. Effect of alternating combination chemotherapy on survival of ambulatory patients with metastatic large cell and adenocarcinoma of the lung. A Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1986; 4: 502
58. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long term survivors in metastatic non small cell lung cancer : An Eastern Cooperativa Oncology Group Study J Clin Oncol 1986; 4 : 702
59. Luedke DW , Einhorn L , Omura GA. Randomised comparison of two combination regimens versus minimal chemotherapy in nonsmall cell lung cancer : A Southeastern Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol 1990; 8 : 886
60. Yilmaz U, Yalniz E , Utkaner G. Lokal ilerlemis, ve metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ifosfamid, vinblastin ve mitomisinin etkinligi. Tuberkuloz ve Toraks Dergisi 1998 ; 48(1) : 44

AKDENİZ UNIVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ