

Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularda Prognostik Faktörlerin İncelenmesi

Züleyha Çalikuşu¹, Hakan Sakallı², Bahattin Yılmaz², Hüseyin Mertsoylu², Zafer Akçalı², Özgür Özyılkan²

¹Acıbadem Adana Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Adana, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Adana, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu hastalarda tedavi öncesi prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Şubat 2004 - Aralık 2006 tarihleri arasında kliniğimize başvurmış evre IV küçük hücreli dışı, kemoterapi almış olan 73 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Performansı sıfır, 65 yaşından daha genç hastaların yaşam süreleri diğerlerine göre anlamlı olarak uzun bulunurken, histopatolojik alt grup, sigara içimi, kilo kaybı ve cinsiyet farkının yaşam süresi üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu ($p>0.05$). Metastaz varlığı ile sağkalım süresi karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. LDH seviyesi yüksek olanların yaşam süresinin daha kısa olduğu görüldü.

Sonuç: 65 yaştan genç olmak, performansın iyi olması, normal LDH düzeyi ile ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguların uzun yaşam süresinde önemli rol oynar.

Anahtar sözcükler: küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, prognoz

EVALUATION OF PROGNOSTIC FACTORS IN STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Purpose: In this study, we aimed to evaluate the effects of the prognostic factors on the survival rate of advanced stage non-small cell lung cancer cases.

Patients and Methods: In this study, we aimed to evaluate the effects of the prognostic factors on the survival rate of stage IV non-small cell lung cancer cases.

Results: Younger than 65 years old, with 0 performance patients surviving rates are significantly longer than others. On the other side that bien histopathological subgroup, smoking, weight loss or sexual differences had no affect on the survival rate ($p>0.05$). When we compare the presence of metastases and survival rate there was no significant differences. When LDH levels were high surviving rates were lower.

Conclusion: Normal LDH levels, good performance status and <65 age play important roles in longer survival with advanced non-small cell lung cancer cases.

Key words: non-small cell lung cancer, prognosis

Giriş

Akciğer kanseri, ABD'de ve tüm dünyada hem erkekler hem de kadınlar arasında kanser ölümlerinin en sık nedenidir (1,2). 1993-1994 Sağlık Bakanlığı Kanser kayıt verileri değerlendirildiğinde, 1994 yılında genel kanser insidansının 33.1/ 100 000 olduğu ve tüm kanserlerin %17,6' sını akciğer kanserinin oluşturduğu görülmektedir (3). Akciğer kanserli olguların yaklaşık %80'i küçük hücreli dışı akciğer

kanseridir (KHDAK). Sadece %10-15'i cerrahi için aday olup bunların ise yarısında lokal veya uzak nüks gözlenir.(4)

İleri evre KHDAK hastalarda mevcut tüm yeni tedavi modellerine karşın hastalığın kontrolü zordur (5). Kişisel ve tümör ile ilgili faktörler yaşam süresini tedaviden daha çok etkiler. KHDAK hastalarda, hastalığın yaygınlık derecesi, performans durumu, kilo kaybı, hastalığın evresi, cinsiyet ve serum LDH düzeyi bilinen başlıca prognostik faktörlerdir. Sağkalım oranları düşük olan bu hasta grubunda,

prognostik faktörlerin bilinmesi en iyi tedavi seçeneğinin belirlenmesinde ve hastaların daha iyi prognostik alt gruplara ayırmasına yardımcı olur (6).

Çalışmamızda, evre IV KHDAK hastalarda tedavi öncesi prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

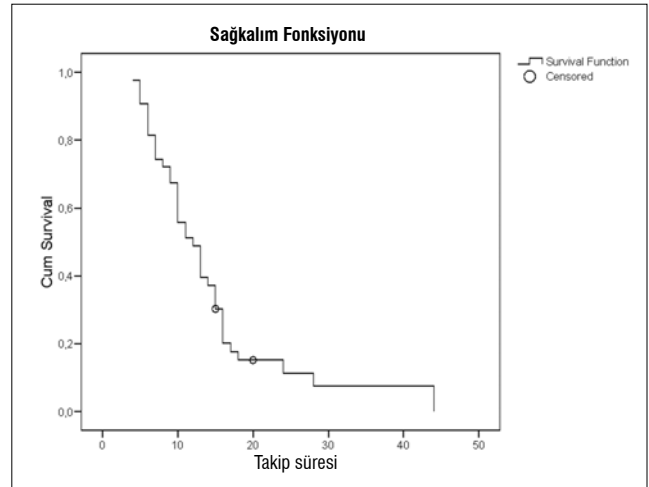
Hastalar ve yöntem

Çalışmamız, Şubat 2004 - Aralık 2006 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvurmış evre IV küçük hücreli dışı, kemoterapi almış olan 73 hastanın dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Hastaların sağkalım süresi, tanı aldığı tarihten, telefonla yakınlarından öğrenilen ölüm tarihi veya kliniğimize en son geliş tarihi arasında geçen süre olarak tanımlandı. Hastalarda prognozu etkileyen histopatolojik, klinik ve tedavi parametreleri araştırıldı. Bu parametreler yaş, cinsiyet, tanı anındaki uzak metastaz varlığı, LDH, tedavi cevabı, sigara içimi, performans, anemi, lökositöz, kilo kaybıydı. Anemi tanımı için kadınlarda 12gr/dl, erkekler için 13gr/dl altındaki hemoglobin değeri, lökositöz için ise 10.000/dl üzeri değerler alındı. Kilo kaybı tanımı için, son altı ayda %10'dan fazla kilo kaybı kriteri arandı. Hastaların evresi TNM sistemi kullanılarak, performansları ise ECOG performans skolası ile değerlendirildi (7).

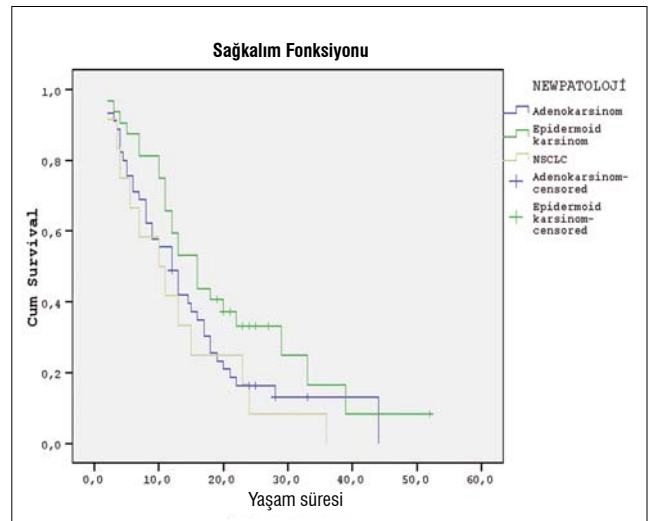
61 hastaya Gemsitabin 1250 mg/m² 1 ve 8. gün, cisplatin 75 mg/m² 8. gün, 12 hastaya vinorelbine 25 mg/m² 1 ve 8. gün cisplatin 75 mg/m² 1. gün 21 günde bir uygulandı. 20 hastaya palyatif radyoterapi uygulandı. 12 beyin metastazlı hastaya ve 8 kemik metastazlı hastaya ilk kemoterapi öncesinde palyatif radyoterapi uygulandı.

İstatiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel inceleme için SPSS (Statistical Package for social Sciences) versiyon 15 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler verildikten sonra yaşam eğrileri Kaplan Meier yöntemi ile çizildi. Değişkenlere göre yaşam eğrileri arasındaki farklılıklar Log-rank istatistiği kullanılarak test edildi. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerin araştırılmasında ki-kare test istatistikleri kullanıldı. Histoloji, ve hastalık evresinin aynı anda yaşam olasılıkları üzerine etkileri Cox-Regresyon modeli kullanılarak araştırıldı. Olasılık katsayısı p=0,05 veya p < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 1. Tüm hastaların sağkalım eğrisi.



Şekil 2. Kanser hücre tiplerine göre sağkalım eğrisi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastalar 35-78 yaşları arasında, ortalama 61 yaşında idi. 73 hastanın 69'u (%94,5) erkek, 4'ü (%5,5) kadındı. Hastaların KHDAK hücre tiplerine göre dağılımında; 27 (%37) hasta adenokarsinom, 34 (%46,5) hasta epidermoid karsinom, 12 (%16,5) hasta diğer tiplerdi. Hastaların ortalama izlem süresi 13 ay (2-44 ay) idi.

Klinik izlemi yapılan 73 hastanın sağkalım süreleri Kaplan-Meier analizine göre değerlendirildiğinde sağkalım süresi ortalama 13 ay, %95 CI (11,3-14,6) olarak bulundu (Şekil 1).

Kanser hücre tipleri ile sağkalım süreleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde ortalama sağkalım süreleri; adenokarsinom için 12 ay %95 CI (9-15), epidermoid karsinom için 16 ay %95 CI (12-20), diğer hastalar için

10 ay %95 CI (3-16) tüm hastalar için ise 13 ay %95 CI (11-14) olarak bulundu. Epidermoid kanserli hastalar en uzun yaşayan hasta grubunu, diğer hastalar ise en az yaşayan hasta grubunu oluşturmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 2).

Hastaların yaş, cinsiyet, performans, histoloji, kilo kaybı ve sigara alışkanlığının yaşam süresi üzerine etkisi Tablo 1'de gösterilmiştir. Performansı sıfır, 65 yaşından daha genç hastaların yaşam süreleri diğerlerine göre anlamlı olarak uzun bulunurken, histopatolojik alt grup, sigara içimi, kilo kaybı ve cinsiyet farkının yaşam süresi üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu ($p>0.05$).

Metastaz varlığı ile sağkalım süresi karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Metastaz yerleri ve metastaz sayısı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi. Hastalara uygulanan kemoterapi protokolleri ve sağkalım süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Tedavi cevapları ile sağkalım karşılaştırıldığında, tedavi yanıtı olan grubun (parsiyel, komplet ve stabil) tedavi yanıtı olmayan (progresyon) gruba göre daha uzun yaşam süresine sahip olduğu görüldü (Tablo 2).

Cox regresyon analizi yapıldığında ise iyi performans ($p=0.007$) ve LDH yüksekliği ($p=0.01$) bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Hematolojik ve biyokimyasal değerler incelendiğinde anemi ve lökositozun, yaşam süresi üzerine etkisi bulunmazken yüksek LDH seviyesi olanların olmayanlara göre yaşam süresinin daha kısa olduğu görüldü. Kanser hücre tiplerinin hastaların ölüm riskini etkilemediği gözlemlendi ($p=0,29$).

Tartışma

İleri evre KHDak'de, kemoterapi ve radyoterapi kombine tedavilerinin iyi yanıtlarına rağmen olguların ancak %30-35'inde 12 aylık yaşam süresi bulunmuştur (1,8,9).

İleri evre KHDak de sağkalımı etkileyen prognostik faktörler çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Gadgeel ve arkadaşları 50 yaş altı ve üstündeki hastaların sağkalımı ve hastalığın seyrini incelediler ve genç hastaların, yaşlı hastalardan evreye özgü olarak daha iyi prognozlu olduğunu gösterdiler. Wigren ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 65 yaşından genç hastaların iki yıllık yaşam şansının 65 yaşından daha yaşlı olgulara göre daha fazla olduğunu görmüşlerdir. Mevcut diğer hastalıklar nedeniyle ileri yaş grubunda tedavi komplikasyonları ile karşılaşılan hastaların çok azı uzun süre yaşar (6). Albain ve

Tablo 1. Yaşam süresini etkileyen demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		<i>Olgu Sayısı (n)</i>	<i>Ortanca yaşam süresi (ay)</i>	<i>p</i>
Yaş	<65	19	13	0.001*
	≥65	52	8	
Cinsiyet	Erkek	69	13	0.7
	Kadın	4	12	
PS	0	29	13	0.004*
	1	32	8	
	2	10	7	
Histolojik tip	Adenokarsinom	27	12	0.5
	Epidermoid karsinom	34	16	
	Diğer	12	10	
Kilo kaybı	Yok	24	12	0.07
	Var	47	11	
Sigara	İçen	59	11	0.06
	İçmeyen	12	12	
Metastaz	Yok	32	12	0,07
	Var	39	7	

arkadaşları ise yaşlı hastaların (>70) prognozunun diğer gruba göre daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (10). Çalışmamızda genç hastaların (<65) yaşam süresi diğer yaş gruplarından daha uzundu ($p=0.001$).

Mandrekar ve arkadaşları kötü performans skorunun, beyaz küre yüksekliğinin ve aneminin ileri evre KHDak hastalığında sağkalım üzerine olumsuz etki yaptığını belirtmişlerdir. LDH seviyesinin yaşam süresini etkilemediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bununla beraber birkaç çalışmada LDH seviyesinin bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuşlardır (11,12). Yüksek beyaz küre sayısının, tümör hücrelerinden salgılanan tanımlanmamış sitokin, kemokinlerin dolaşıma verilmesi ile sağkalım üzerine olumsuz etki yaptığı düşünülmektedir (12,13). Çalışmamızda performans skoru sıfır olan hastalarda ($p=0.004$) daha uzun sağkalım süresi bulunmakla beraber yüksek beyaz küre sayısının, aneminin sağ kalım üzerine anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür. LDH yüksekliği ise çalışmamızda yaşam süresini olumsuz etkilemektedir ($p=0.0036$).

Tablo 2. Tedavi cevabına göre yaşam süresinin karşılaştırılması

Tedavi yanıtı	Sağkalım (ay)	P
Komplet	20	0.0001*
Parsiyel	15	
Stabil	9	
Progresyon	4	

Performans durumu ve cinsiyetin önemli prognostik faktörler olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda cinsiyet ve sağkalım süresi değerlendirildiğinde erkek veya kadınların sağkalım sürelerinin grup ortalaması arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Ancak performansın önemli bir prognostik faktör olduğunu, performansı iyi olan hastaların sağkalımının uzun olduğunu saptadık. İleri evre KHDAK hastalarda, deri ve karaciğer metastazı, dörtten fazla metastaz varlığı negatif prognostik faktörler olarak görülürken, bir başka çalışmada ise beyin, kemik ve karaciğer metastazlarının yaşam süresi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (14,15). Bizim çalışmamızda metastaz varlığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Metastaz yerleri ve metastaz sayısı ile sağkalım süresi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. İleri evre KHDAK hastalarda kadın cinsiyetin

erkek cinsiyetle karşılaştırıldığında uzun sağ kalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğu yapılan bir çalışmada görülmüştür (16). Çalışmamızda kadın olgu sayısı, erkek olgulara göre az olmakla beraber cinsiyetin hastaların yaşam süreleri üzerine fark yaratmadığı görüldü ($p=0.7$). KHDAK hastaların alt grupları karşılaştırıldığında bronkoalveolar karsinomun en uzun sağ-kalım süresine sahip olduğu bunu sırası ile epidermoid hücreli, büyük hücreli adenokarsinomun izlediği görülmüştür (17). Osterlind ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hücre tipi ile sağkalım arasında bir ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızda da hücre tipleri ile sağkalım süreleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde epidermoid kanserli hastalar en uzun yaşayan hasta grubunu oluşturmalarına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Değişik kemoterapi protokollerinin sağkalıma etkisinin farklı olup olmadığı değerlendirildiğinde cisplatin içeren her iki protokol arasında sağkalım farkı saptanmadı. Sonuç olarak çalışmamızda, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde iyi performans statusunun, <65 yaşından genç olmanın ve LDH yüksekliğinin sağkalım üzerine bağımsız prognostik faktörler olduğu bulunmuştur. Bunun yanında lökositöz anemi, histolojik alt grup, sigara içimi, kilo kaybı ile sağkalım arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır.

Kaynaklar

- Okamoto T, Maruyama R, Shoji F, et al. Long-term survivors in stage IV non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2005;47:85-91.
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997;111:1710-7.
- Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul E ve ark. Akciğer Kanseri, Multidisipliner Yaklaşım. Ankara: Bilimse Tıp Yayınevi; 1999:17-22.
- Fu XL, Zhu XZ, Shi DR et al. Study of prognostic predictors for nonsmall cell lung cancer. Lung Cancer 1999;23:143-52.
- Wagner H Jr. Rational integration of radiation and chemotherapy in patients with unresectable stage IIIA or IIIB NSCLC. Result from Lung Cancer Study Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Radiation Therapy Oncology Group. Chest 1993;103:35-42.
- Wigren T. Confirmation of a prognostic index for patients with inoperable non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 1997;44:9-15.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-55.
- Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R; American College of Chest Physicians. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. Chest 2003;123:226S-243S.
- Sugiura S, Ando Y, Minami H, et al. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 1997;3:47-50.
- 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;9:1618-26.
- Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, et al. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer. Pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. Cancer 2006;107:781-92.
- Paesmans M, Sculier JP, Libert P, 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;13:1221-30.
- Songür N, Kuru B, Ok U. İleri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler. Toraks Dergisi 2005;6:91-7.
- Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? Ann Thorac Surg 1996;62:1614-6.
- Schuchert MJ, Luketich JD. Solitary sites of metastatic disease in non-small cell lung cancer. Curr Treat Options Oncol 2003;4:65-79.
- 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 chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 1992;30:1-6.
- Charloux A, Hedelin G, Dietemann A, et al. Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1997;17:123-34.