

## Kırıkkale ilinde küçük hücre dışı akciğer kanseri tanılı hastaların retrospektif değerlendirilmesi

### *Retrospective evaluation of non-small cell lung cancer patients in Kırıkkale*

Murat Doğan<sup>1</sup>, Selim Yalçın<sup>2</sup>, Şeyma Üneşi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 22.08.2017

Kabul Tarihi: 20.10.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdersisi.335600

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada kliniğimizde izlenen küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının klinik ve epidemiyolojik özellikleri, tedavileri, ortalama sağ kalımı, sağ kalımı etkileyen faktörleri saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif dizayndaki bu çalışmaya Kırıkkale Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji polikliniğine Ocak 2012-Mayıs 2016 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran 92 küçük hücre dışı akciğer kanseri hastası dahil edildi.

**Bulgular:** Hastaların 81'i erkek (%88), 11'i kadın (%12), yaş ortalaması 65.3±8.99 idi (min:41, max:94). Olguların %86,6 'i aktif sigara içicisiydi. Hastaların %94,5'inin başvuru sırasında ECOG performans durumları 0 veya 1'di. Histolojik alt gruplara göre hastaların 47 (%51,1)'i adenokarsinom, 39 (%42,4)'ü skuamöz hücreli karsinom ve 6 (%6,5)'u diğer KHDAK' idi. Tümör tipleri ile lenfovasküler invazyon varlığı karşılaştırıldığında adenokarsinomların %62,5'inde (n=5), skuamöz hücreli karsinomların %37,5'inde (n=3) lenfovasküler invazyonun olduğu görülmüştür. Olguların %29,6'sında (n=8) lenfovasküler invazyon varken %70,4'ünde (n=19) olmadığı görüldü. Lenfovasküler invazyon, ECOG performans durumu ve kanser evresi sağ kalım üzerinde etkili bulunurken, yaş, cinsiyet, komorbiditeler, sigara kullanımı, kanser tipi, kemoterapi ve beyin metastazları sağ kalım üzerinde etkili değildi. Erkekler için ortalama sağ kalım 23,4 ay, kadınlar için ise 18,1 aydı (p:0.633).

**Sonuç:** Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarının klinik, histolojik, sağ kalım özellikleri ve sağ kalım üzerinde etkili olan faktörler değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücre dışı, akciğer kanseri, sağ kalım, histolojik tip, ECOG

## Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to determine the clinical and epidemiological features of lung cancer patients, treatment modalities, survival and factors affecting survival in the patients who were followed up at our clinic retrospectively.

**Material and Method:** Ninety two non-small cell lung cancer patients who were referred to Kırıkkale Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology Clinic between January 2012-May 2016 were included in the study.

**Results:** 81 patients were male (88%) and 11 females (12%), that mean age was 65,3±8,99 years. 86.6% of the patients are actively smokers. At the time of diagnosis 94.5% of patients were ECOG 0-1 performance status. For histopathologic subgroups, 47 (51.1%) adenocarcinoma, 39 (42.4%) were squamous cell carcinoma, 6 (6.5%) other NSCLC subtypes. The presence of lymphovascular invasion is compared with tumor types, lymphovascular invasion have observed in 62.5% (n=5) of adenocarcinoma, 37.5% (n=3) of squamous cell carcinoma. In the 29.6% (n=8) of the cases, there was lymphovascular invasion but the lymphovascular invasion have not observed in the majority of the patients (%70.4, n=19). Median survival was 23.4 months in males, 18.1 months in women (p= 0.63). The survival was effected by lymphovascular invasion, ECOG performance status and cancer stage but not by age, sex, co-morbidity, smoking, cancer type, treating with chemotherapy, existing brain metastasis.

**Conclusions:** In conclusion, our study evaluates clinical, histologic, survival features and factors affecting survival in non-small cell lung cancer patients who were followed up at our clinic.

**Keywords:** Non-small cell, lung cancer, survival, histologic subtypes, ECOG

## Giriş

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir [1]. Tüm dünyada erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni de akciğer kanseridir. Kadınlarda ise akciğer kanseri dördüncü sıklıkta görülmekte iken kansere bağlı ölümlerin meme kanserinden sonra ikinci en sık nedenidir [2]. Ülkemizde Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında akciğer kanserli hastaların tanı anında % 86,7'si evre III ve IV hastalık ile tanı aldıkları rapor edilmiştir. Akciğer kanserleri küçük hücreli akciğer kanseri ve Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere ikiye ayrılır. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 80'ini KHDAK oluşturmaktadır [3]. KHDAK başlıca skuamöz, epidermoid, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomu kapsar [4]. Dünya sağlık örgütünün 2004 yılında patolojik tanı yöntem ve kriterlere bağlı olarak sınıflandırma yapmıştır. Patoloji, akciğer kanserinin sınıflandırılmasını, invazyon derinliğini ve cerrahi sınırı belirler. Aynı zamanda akciğer kanseri tedavisinde kullanılan EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlılığı veya direncinin varlığının saptanmasını sağlar [5].

Bu çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2012-2016 yılları arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran KHDAK hastalarının dosyaları retrospektif olarak analiz edilmiştir. KHDAK hastalarında; hastaların demografik, klinik ve patolojik özelliklerini inceleyen yeterli çalışma mevcut olmadığından dolayı Kırıkkale toplumu düzeyinde bu çalışma planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde 2012-2016 yılları arasında izlenen KHDAK tanılı 92 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya KHDAK tanısı almış olanlar, hasta dosyalarında klinik ve patolojik özellikleri tam olanlar dahil edilirken, KHDAK tanısı olmayan, yetersiz evreleme tetkiki yapılmış olan ve klinik ve patolojik bilgileri eksik olan hastalar dahil edilmemiştir. Hastalara ait bilgiler hastanemiz elektronik dosya sisteminden retrospektif olarak elde edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalıkları, başvuru tarihi, radyolojik tetkikleri, tanı tarihi, akciğer kanserinin patolojik tipi, tanı anındaki evresi, başlanan tedavi, tedavi yöntemi, sağkalım bilgileri kayıt edildi. Performans durumunun değerlendirilmesinde Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skalası kullanıldı. Histopatolojik değerlendirmede hastalar skuamöz hücreli akciğer kanseri, akciğer adenokarsinomu, büyük hücreli akciğer kanseri ve diğer olarak gruplandırıldı.

Evrelemede hastaların tanı aldıkları dönemde tüm dünyada geçerli olan Akciğer Kanseri Uluslararası Evrelemesi (TNM Sınıflaması 7. Baskı) esas alınarak yapıldı. Sağkalım analizlerinde genel sağkalım oranı ilk tanı tarihinden ölüme ya da son izlem tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı ve ölüm tarihleri hastane otomasyon sistemi ve onkoloji hasta dosyaları yardımıyla elde edildi. İstatistiksel incelemelerde "SPSS 10.0 for Windows" programından yararlanıldı. İki grup ortalamaları "Student-t", oranları ise "ki-kare" testleri ile karşılaştırıldı.

Gruplar arasındaki bağıntı analizinde, parametrik değerler için "Pearson Product-Moment", medyanlar için "Mann-Whitney-U" ve "Kruskal-Wallis" testleri, bağıntı için ise "Spearman-R" testleri kullanıldı. Sağkalım analizleri "KaplanMeier Product-Limit" yöntemiyle hesaplandı. İki grup arasındaki sağkalım farkları Log-Rank testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde p değerinin 0.05 veya daha küçük olması anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

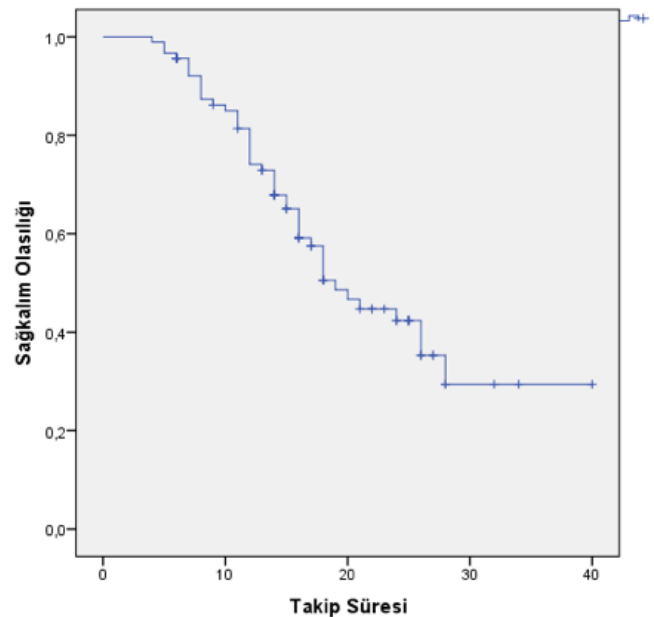
Çalışmaya Kırıkkale Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne 01.01.2012-01.05.2016 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran 92 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası dahil edildi. Hastaların %40,2'si (37) 2014 yılında, %29,3'ü (27) 2015 yılında, %13'ü (12) 2013 yılında, %8,7'si (8) 2016 yılında, %5,4'ü (5) 2012 yılında, %2,2'si (2) 2010 ve öncesi, %1,1'i ise (1) 2011 yılında tanı almıştır. Hastaların %88'i (81) erkek, %12'si (11) ise kadındır. Hastaların yaş ortalaması 65,3±8,99'dur (min:41, max:94). Erkeklerin yaş ortalaması 65,64±8,35, kadınların yaş ortalaması ise 62,82±13,05 dir. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların sosyodemografik özellikleri

Hasta Özellikler	Frekans (n)	Yüzde (%)
Hasta sayısı	92	100
Ortanca yaş	65.3	(41-99)
Cinsiyet		
Kadın	11	12
Erkek	81	88
Sigara		
Hiç içmemiş	12	13,35
20 paket / yıldan az	4	4,35
20-39 paket / yıl	25	27,2
40-59 paket / yıl	48	52,2
>60 paket / yıl	3	3,3
Kronik Hastalıklar		
KOAH	30	32,6
HT	20	21,7
KAH	3	3,3
KAH ve HT	11	12
DM	10	10,9
Prostat hiperplazisi	8	8,7
DM ve HT	5	5,4

Hastaların %37'si (34) evre 4, %26,1'i (24) evre 3, %20,7'si (19) evre 2, %16,3'ü (15) ise evre 1 di. Hastaların %51,1'i (47) adeno ca, %42,4'ü (39) skuamöz hücreli kanser,

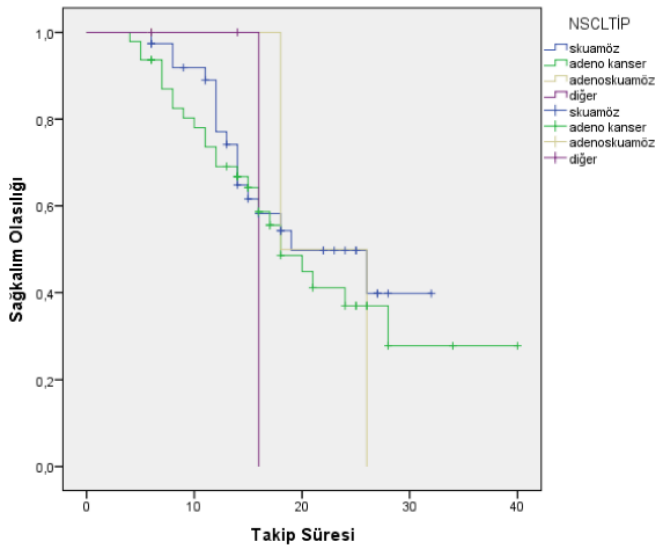
%3,3'ü (3) adenoskuamöz hücreli kanserdi. Hastaların başvuru sırasındaki performans değerlendirmesi ECOG sınıflamasına göre %65,2'sinin (60) 0, %29,3'ünün (27) 1, %3,3'ünün (3) 2, %2,2'sinin (2) 3 dü. Hastaların %96,7'si (89) radyoterapi tedavisi almamışken, %3,3'ü (3) ise radyoterapi almıştı. Hastaların %13'ü (12) hiç kemoterapi almamışken, %57,6'sı (53) 1. basamak, %21,7'si (20) 2.basamak, %7,6'sı (7) 3. basamak kemoterapi tedavisi almıştır. Hastalar standart platin temelli ikili kemoterapi almıştır. Hastaların %87'sinde (80) beyin metastazı yokken,%13'ünde (12) beyin metastazı vardı. Hastaların %29,3'ü (27) cerrahi operasyon geçirmişken, %70,7'si (65) cerrahi bir operasyon geçirmemişti. Cerrahi operasyon geçirenlerin %29,6'sında (8) lenfovasküler invazyon varken, %70,4'ünde (19) lenfovasküler invazyon yoktu. Lenfovasküler invazyonu olan ve olmayan hasta gruplarının akciğer kanseri evreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p:0,184). Lenfovasküler invazyonu olan hastaların %62,5'i (5) adenokanser iken, %37,5'i (3) skuamöz hücreli kanserdi. Lenfovasküler invazyonu olmayan hastaların %47,4'ü (9) adenokanser iken, %42,1'i (6) skuamöz hücreli kanser ve %5,3'ü (1) adenoskuamöz hücreli kanserdi. Lenfovasküler invazyonu olan ve olmayan hasta gruplarında kanser tipleri açısından bir fark tespit edilmedi (p:0,772). Çalışmamızdaki 92 hastanın %50'si (46) ölmüşken, %50'si (46) yaşıyordu. Ölen 46 hastanın tanı aldıktan sonraki ortalama yaşam süresi 13,62±5,81 idi. Çalışmamızdaki hastaların 6 aylık sağkalımı %95,6±%0,02, 12 aylık sağkalım %81,4±%0,42, 24 aylık sağkalım %42,4±%0,6 olarak bulundu (Şekil 1).



**Şekil 1.** Tüm olgulara ilişkin genel sağkalım eğrisi

Skuamöz hücreli kanser olan 38 hastanın %55,3 'ü (21) ,adenokanser olan 47 hastanın %46,8'i (22), adenoskuamöz hücreli kanser olan 3 hastanın %33,3'ü (1) yaşamaktadır.

Skuamöz hücreli kanser için beklenen 6 aylık sağkalım %97,4±%0,2; 12 aylık sağkalım %88,9±%0,5; 24 aylık sağkalım ise %49,8±%0,9 du. Adenokanser için beklenen 6 aylık sağkalım %97,9±%0,2; 12 aylık sağkalım %69,1±%0,6; 24 aylık sağkalım ise %37±%0,8'di. Ortanca sağkalım skuamöz hücreli kanserde 19 ay, adenokanserde 18 ay; adenoskuamöz hücreli kanserde 18 aydı. Kanser tipine göre sağkalım süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 2) (p:0,90).



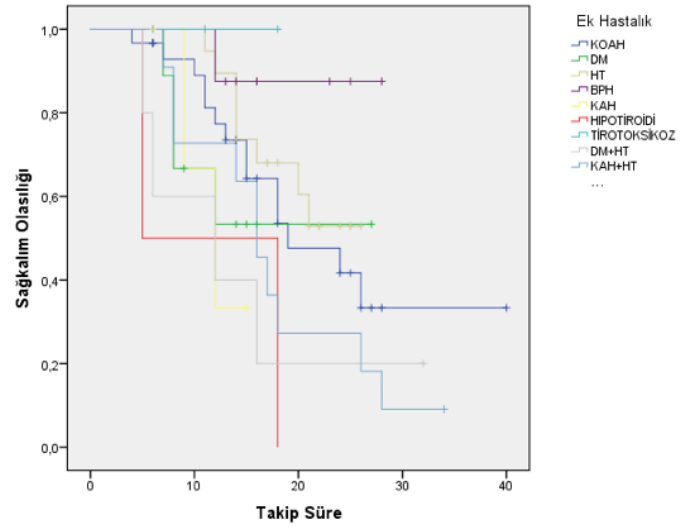
Şekil 2. Kanser türüne göre genel sağkalım eğrisi

Çalışmamızda hastaların evrelerine göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında genel sağ kalım evre 1 hastalar için 28,5 ay, evre 2 hastalar için 23 ay, evre 3 hastalar için 19 ay, evre 4 hastalar için 18,8 ay bulunmuştur (p=0,04). Çalışmamızda sigara kullanımına göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında korelasyon görülmemiştir (p=0,482 r=0,075).

ECOG 0 olan 59 hastanın %55,9 'u (33) , ECOG 1 olan 27 hastanın %40,7'si (11), ECOG 2 olan 3 hastanın %66,7'si (2) yaşamaktadır. ECOG 3 olan 2 hasta da ölmüştür. ECOG 0 olan hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %98,3±%0,1; 12 aylık sağkalım %76±%0,5; 24 aylık sağkalım ise %45±%0,7 du. ECOG 1 olan hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %92,6±%0,5; 12 aylık sağkalım %77,2±%0,8; 24 aylık sağkalım ise %37,7±%11'di. ECOG 2 olan hastalar için 12 aylık sağkalım %50±35'di. ECOG 3 olan hastalar için 12 aylık sağkalım %0'dı. Ortanca sağkalım ECOG 0 olanlarda 20 ay, ECOG 1 olanlarda 19 ay, ECOG 2 olanlarda 12 ay, ECOG 3 olanlarda 5 aydı (p:0,016).

Çalışmamıza katılan hastaların %32,6'sında (30) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), %21,7'sinde (20) hipertansiyon, %12'sinde (11) koroner arter hastalığı ve hipertansiyon, %10,9'unda (10) diyabet, %8,7'sinde (8) benign prostat hiperplazisi, %5,4'ünde (5) diyabet ve hipertansiyon, %3,3'ünde (3) koroner arter hastalığı, %2,2'sinde (2) hipotiroidi ve %2,2'sinde (2) tirotoksikoz bulunmaktaydı.

Çalışmamızda hastaların ek hastalık durumlarına göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 3) (p:0,079).



Şekil 3. Ek hastalık durumuna göre sağkalım süreleri

Lenfovasküler tutulumu olmayan hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %98,3±%0,6, 12 aylık sağkalım %87,5±%0,8 dir. Lenfovasküler tutulumu olan hastalar için beklenen 24 aylık sağkalım %64,3±%2'di. Ortanca sağkalım lenfovasküler tutulumu olmayan hastalarda 29,2 ay; lenfovasküler tutulumu olanlarda ise 24,1 aydı (p:0,009).

Beyin metastazı olmayan hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %96,2±%0,2; 12 aylık sağkalım %72,5±%0,5; 24 aylık sağkalım ise %48,2±%0,6 idi. Beyin metastazı olan hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %91,7±%0,8 iken 24 aylık sağkalım ise %18,7±%11'di. Beyin metastazı olmayan hastalar için ortalama sağkalım 25,2 ay ve beyin metastazı olanlar için ise 17,5 aydı (p:0,088).

Kemoterapi almayan hastalar için beklenen 6 aylık sağkalım %91,7±%0,8; 12 aylık sağkalım %64,2±%14; 24 aylık sağkalım ise %34,4±%15 di. 1. basamak kemoterapi alan hastalar için beklen 6 aylık sağkalım %94,2±%0,3; 12 aylık sağkalım %67,9±%0,6; 24 aylık sağkalım ise

%38,5±%0,9'du. 2. basamak kemoterapi alan hastalar için 12 aylık sağkalım %95±%0,4; 24 aylık sağkalım ise %53,3±%12'di. 3. basamak kemoterapi alan hastalar için beklenen 12 aylık sağkalım %71,4±%17; 24 aylık sağkalım ise %53,6±%20'di. Kemoterapi almayan hastalar için beklenen ortanca sağkalım 20,6 ay; 1. basamak kemoterapi alan hastalar için 18,2 ay; 2. basamak kemoterapi alan hastalar için 23,4 ay; 3. basamak kemoterapi alan hastalar için ise 24,8 aydı (p.0,453).

40-55 yaş arası hastalar için beklenen ortanca yaşam süresi 23,5 ay, 56-60 yaş arası hastalar için beklenen ortanca yaşam süresi 16,1 ay, 61-75 yaş arası için beklenen ortanca yaşam süresi 24 ay, 76-90 yaş için beklenen ortanca yaşam süresi ise 15,4 ay olarak bulundu (p:0,076).

### Tartışma

Akciğer kanseri toplumda yaygın görülen önemli mortalite ve morbiditelere yol açan bir halk sağlığını sorundur. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturan KHDAK alanında medikal teknoloji ve tedavi modalitelerinde yaşanan gelişmeler her ne kadar yüz güldürücü olsa da hastalık neden olduğu sağlık problemleri ve mortalite oranıyla önemini korumaktadır ve hala her iki cinsiyet için en ölümcül kanser tipi olmaya devam etmektedir [6].

KHDAK hakkında mortalite veya sağ kalım verilerinin bilinmesi hastalık hakkındaki verilerimizi güncelleyecek ve önemli bir halk sağlığı sorunu olmasını vurgulayacaktır, bununla birlikte sağ kalım ve mortaliteyle ilişkilendirilen nedenlerin tedavi hedefi içerisine alınmasını sağlayacaktır. Çalışmamızda bu nedenle KHDAK tanısı almış hastalarda sağ kalım oranları ve mortaliteyle ilişkili muhtemel nedenler incelenmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda yer alan hasta örneğinde erkek hakimiyeti mevcuttu. Literatürde yer alan çalışmalar da bu yöndeydi. Yakın bir zamanda yapılan KHDAK hastalarının sağ kalımını inceleyen bir çalışmada 39 hastanın %89,7'sinin erkek, %10,3'ünün kadın olduğu bildirilmiştir [7]. Çalışmamızda bulunan oranlar bu çalışma sonuçlarıyla benzerdi (%88 erkek, %12 kadın). Bununla birlikte KHDAK hastalarında cinsiyet dağılımının birbirine yakın olduğu çalışmalar da mevcuttur. 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada 2139 KHDAK vakası değerlendirilmiş, erkek ve kadın oranı sırasıyla %51,6 ve %48,4 ifade edilmiştir [9]. Hastaların yaşadığı coğrafyalar, uluslar arası düzeyde akciğer kanserlerini önleme programlarının değişkenlik göstermesi, akciğer

kanserleri için risk faktörlerinin bölgelere göre sıklık ve sayı açısından değişiklik göstermesi bu oranlar da etkili muhtemel faktörlerdendir.

Çalışmamızda incelenen hastaların yaş ortalaması yüksekti (65,3±8,99). Benzer şekilde 2139 KHDAK vakası değerlendirildiği bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 61,8 [9]. Çalışmamızın sonuçları literatürü destekler nitelikte olup KHDAK'ın daha ileri yaşta görülme eğiliminde olduğuna işaret etmektedir. Mortalitesi yüksek olan KHDAK sıklıkla ileri evrede saptanabilmektedir, bu nedenle hastalığın toplum sağlığı açısından önemi devam etmekte ve erken tanı için yoğun uğraşı sarf edilmekte, mevcut tedaviler sağ kalım sürelerini iyileştirmek ve palyatif bakıma odaklanmaktadır. Çalışmamızda hastaların %37'si evre IV, %26,1'i evre III, %20,7'si evre II, %16,3'ü ise evre I bulunmuştur. Hastaların önemli bir kısmının Evre III ve IV bulunduğu çalışmamızın sonuçları diğer çalışma sonuçlarına benzerlik göstermekteydi. Uzak doğuda yapılan bir çalışmada 516 KHDAK hastanın %48,4'ü erken evreyken (evre I-II) %51,6'sı geç evre olduğu bildirilmiştir [9]. Chen ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada, yeni tanı koyulmuş 126 KHDAK hastasının hemen hemen hepsinin ileri evrede (%36,5 evre IIIB, %63,5 evre IV) olduğu belirtilmiştir [10]. Bu bulgular birlikte ele alındığında hastalığın geç tanı aldığını, mevcut tedavi hedeflerinin hastalığın kendisini olduğu kadar önleyici tedbirleri de içermesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda histopatolojik değerlendirmede adenokarsinom (%51,1) sıklığı daha belirgindi, bunu skuamöz hücreli karsinom (%42,4) ve adenoskuamöz hücreli karsinom (%3,3) izlemektedir. Yapılan çalışmalarda da adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom histolojik tipleri ön plandaydı. [7-9]. 126 vakanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise %54,8 skuamöz tip, %45,2'si adenokarsinom tip tespit edilmiştir [10]. Daha farklı oranların bildirildiği çalışmalar da mevcuttur. 100 metastatik KHDAK hastasının incelendiği bir çalışmada, hastaların %81 adenokarsinom, %16'sı epidermoid karsinom histolojik tanısını almıştır [12]. Bu oranların farklılaşmasındaki muhtemel nedenlerin başında dahil edilen hasta sayısı ve bazı çalışmalarda sadece metastatik vakaların dahil edilmesi gelmektedir. Buna rağmen çalışmamızda bulunan histolojik tip dağılımları literatürü destekler niteliktedir.

Sağ kalım üzerinde belirgin etkisi olduğu bildirilen, kanser tedavisindeki gelişmelere rağmen beyin metastazı

durumunda median sağ kalım 4-6 ay olarak ifade edilmiştir [13]. Beyin metastazı oranı literatürde %3,3-26,2 arasında bildirilmiştir [14,15]. Çalışmamızda beyin metastaz oranı %13 bulunmuş olup literatür verileriyle paraleldi ancak çalışmamızda beyin metastazı olanlarla olmayanlar arasında sağ kalım açısından farklılık tespit edilememiştir ( $p=0.088$ ). Beyin metastaz oranının kısmen düşük olması, çalışma örnekleminin sınırlı olması bu ilişkinin görülmesini gizlemiş olabilir. Diğer taraftan beyin metastaz oranının daha yüksek (%48) bildirildiği çalışmalar da mevcuttur [16]. Bu oranın çalışmalar arasında farklılık göstermesinde ülkelerin gelişmişlik düzeyinin ve bunun hastalardaki geç tanıya neden olması ihmal edilemeyecek bir gerçektir, bununla birlikte metastazların değerlendirilme yöntemi de bulunan oranlarda etkili olabilir.

Çalışmamızda 92 hastada histolojik kanser tiplerine göre sağ kalım süreleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. 126 KHDAK hastasının değerlendirildiği bir çalışmada 12 aylık sağ kalım 5,4 ay bildirilmiştir [17]. Oldukça yakın bir zamanda yapılan kapsamlı bir çalışmada ise 1. yılda hesaplanan genel sağ kalım oranı %25,9, 5. yılda %3,5 belirtilmiştir. Sağlık teknolojilerinde yaşanan gelişmelere rağmen hastalığın sağ kalım oranları oldukça düşük düzeyde kalmaya devam etmektedir. Çalışmamızda sağ kalımı etkilemesi düşünülen yaş, cinsiyet, hastalık evresi, tümörün histolojik tipi, beyin metastazı, hastaların performans durumu gibi parametreler değerlendirilmiştir. Bunlar içerisinde yaş, cinsiyet, histolojik tip, kemoterapi kullanımı, sigara kullanımı, beyin metastazı ve eşlik eden hastalıklar ile sağ kalım üzerinde bir ilişki olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda sağ kalımla ilişkilendirilen faktörler içerisinde hastaların performans durumu (ECOG) ( $p=0,016$ ) ve hastalık evresi ( $p=0.04$ ) yer almaktaydı. Bu sonuçlarla çelişkili yayınlar da mevcuttur. Lin ve ark'ı tarafından 2015 yılında yapılan bir KHDAK çalışmasında 1998-2007 yılları arasında tanı almış 5054 hasta incelenmiş ve sağ kalımla ilişkili prognostik faktörler belirlenmiştir. Bu prognostik göstergeler içerisinde ise yaş, cinsiyet, tütün kullanımı, tümör evresi, histolojisi, cerrahi, kemoterapi, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve diyabetes mellitus yer almaktaydı [17]. Schild ve ark'ı yaş, tümör çapı, bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak metastazın, ECOG performans durumunun, sigara kullanımının sağ kalım üzerinde etkili prognostik faktörler olduğunu bildirmiştir [18]. Başka bir çalışmada ise cerrahi rezeksiyon ve sistemik

kemoterapinin sağ kalımı iyileştirdiği ifade edilirken yaş, erkek cinsiyet, tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazını, uzak metastaz ve skuamöz hücreli tipin sağ kalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Ülkemize yapılan bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde ECOG performans durumuyla sağ kalım arasında bir korelasyon bulunmuştur, bu çalışmada performans durumunun yanında kilo kaybı ve hastalık evresi de sağ kalımla ilişkilendirilmiştir [19].

Platin tabanlı kemoterapi ve taksanların KHDAK'ta sağ kalımı ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir [20]. Yine çalışmamızda en sık tercih edilen ajanlar içerisinde gemsitabin+sisplatin (%34,8), paklitaksel+karboplatin (%15,2) ve vinorelbin+sisplatin (%5,4) yer almaktaydı. Sistemik kemoterapi almayan ileri evre KHDAK hastalarında median sağ kalım 5-6 ay, 1 yıllık sağ kalım oranı ise %10'un altında bildirilmiştir [21]. Benzer oranlar başka çalışmalarda da bildirilmiştir [22]. Çalışmamızda da hastaların sadece 13'ü kemoterapi almamıştı, buna rağmen sistemik kemoterapi almanın sağ kalım üzerinde etkili olmadığı görüldü. Hasta sayısının sınırlı olması, kemoterapi almayan hastaların erken evrede olup başka tedavi modaliteleriyle tedavi edilmeleri sistemik kemoterapi ile sağ kalım arasındaki ilişkiyi maskeleyebilir. Muhtemelen çalışmamızın örneklem sayısının küçük olması ve retrospektif bir dizayna sahip olması bu ilişkilerin açığa çıkmasını baskılamıştır. Buna rağmen hastalık evresinin ve hastaların performans durumunun sağ kalımda güçlü bir belirleyici olduğunun altı çizilmiştir. Yeni kurulan bir onkoloji ünitesi olması ve Kırıkkale bölgesini yansıtmaması açısından önem kazanabilmektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. Birincisi retrospektif dizaynda olan bu çalışma retrospektif dizaynın tüm olası sınırlılıklarını içermektedir. İkincisi hasta popülasyonu 92 hastadan oluşmaktaydı ve bu sayı göreceli olarak düşüktü. Yapılacak olan prospektif dizayndaki daha büyük ölçekli çalışmalarla KHDAK hastalarının epidemiyolojik, klinik, histolojik ve sağ kalım verileri daha objektif bir şekilde belirlenebilir. Üçüncüsü, çalışmamızda çalışmanın dizaynının da bir yansıması olarak yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, yaşam kalitesi, uygulanan kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavi, depresyon ve eşikeden komorbid hastalıklar gibi sağ kalımı etkileyen faktörler üzerinde durulmamıştır. Hastalığın kendisi, uygulanan tedavilerin yan etkisi, komorbid hastalıklar ve kardiyovasküler olay gibi KHDAK hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörler üzerinde durulmamıştır. Yine hastaların kayıtları 4 yıl

gibi kısmen kısa süreli bir zaman içerisinde incelenmiştir. Ancak literatürde 10 seneyi bulan hasta takip süreleri, 5-10 yıllık sağ kalım verileri ve oranları bildirilmiştir.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Spiro SG, Porter JC Lung cancer – Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1166–1196,2002.
2. Jemal A, Bray F et al. “Global cancer statistics.” *CA Cancer J Clin* 61: 69-90,2011.
3. Nacht M, Dracheva T, Gao Y, et al. Molecular characteristics of non-small cell lung cancer. *ProcNatl Acad Sci U S A*. 2001; 98: 15203-8.
4. Novaes FT, Cataneo DC. Lung cancer: histology, staging, treatment and survival. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 595-600.
5. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007; 2: 423-9.
6. Tu H, Heymach JV, Wen C-P, et al. Different dietary patterns and reduction of lung cancer risk: A large case-control study in the U.S. *Scientific Reports* 2016;6:26760. doi:10.1038/srep26760.
7. Chen J, Li W, Cui L, et al. Chemotherapeutic Response and Prognosis among Lung Cancer Patients with and without Depression. *Journal of Cancer*. 2015;6: 1121-1129. doi:10.7150/jca.11239.
8. Yin J, Li Y, Zhao H, et al. Copy number variation of MCL1 predicts overall survival of non-small cell lung cancer in a Southern Chinese population. *Cancer Medicine* May 2016;10.1002/cam4.774. doi:10.1002/cam4.774.
9. Lis CG, Patel K, Gupta D. The Relationship between Patient Satisfaction with Service Quality and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer – Is Self-Rated Health a Potential Confounder? de Mello RA, ed. *PLoS ONE*. 2015;10:e0134617.
10. Chaari A, Ben Nasr S, Labidi S, Afrit M, Boussen H. Metastatic non-small cell lung cancer: a Tunisian retrospective study about 100 cases. *Tunis Med*. 2015 May;93:294-6.
11. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D, Jain RK. The biology of brain metastases-translation to new therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:344–56. Epub 2011/04/14.
12. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, Rao A, Suh J, Roa W, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol*. 2003;21:2529–36. Epub 2003/06/28.
13. Tigin C, Kıyık M, Çıkrıkçıoğlu S, et al. The role of computed tomography in the detection of brain metastasis in non-small cell lung cancer. *Medical bulletin of Heybeliada* 2003; 9:16-8.
14. Li BT, Lou E, Hsu M, et al. Serum Biomarkers Associated with Clinical Outcomes Fail to Predict Brain Metastases in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancers. Dutt A, ed. *PLoS ONE*. 2016;11:e0146063. doi:10.1371/journal.pone.0146063.
15. Özgül A,Uysal A, Kadakal F,Altöparlak B, Cinemre H, Yılmaz V. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri beyin metastazı tanısında bilgisayarlı beyin tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme yönteminin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Derg* 2006;54.
16. Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke CI. Stage of lung cancer in relation to its size: part 2. Evidence. *Chest* 2005;127:1136–1139.
17. Nakayama H, Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H. Tokuyue K. High-dose conformal radiotherapy for patients with stage III non-small-cell lung carcinoma. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:645–50.
18. Rades D, Setter C, Dahl O, Schild SE, Noack F. Prognostic impact of erythropoietin expression and erythropoietin receptor expression on locoregional control and survival of patients irradiated for stage II/III non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:499–505.
19. Shen G, Bian G, Yu H, Gao M, Kang D, Hu S. Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol* 2014;2:146–50.
20. Owonikoko TK, Ragin C, Chen Z, Kim S, Behera M, Brandes JC, Saba NF, Pentz R, Ramalingam SS, Khuri FR. Real-world effectiveness of systemic agents approved for advanced nonsmall cell lung cancer: a SEER-Medicare analysis. *Oncologist* 2013;18:600–610.
21. Shen G, Bian G, Yu H, Gao M, Kang D, Hu S. Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol* 2014;2:146–50.
22. Ahn MJ, Lee J, Park YH et al. Korean ethnicity as compared with white ethnicity is an independent favorable prognostic factor for overall survival in non-small cell lung cancer before and after the oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor era. *J Thorac Oncol* 2010;5:1185–96

Sorumlu Yazar: Selim Yalçın, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Yenışehir Yahşıhan, Kırıkkale, Türkiye

E-mail: drselimyalcin@gmail.com