

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**65 YAŞ VE ÜZERİ İLE 65 YAŞ ALTI EVRE IIIB-IV
KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARDA KOMORBİD FAKTÖRLERİN
SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.M.MUSTAFA DEMİRPENÇE

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İLHAN ÖZTOP**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2009

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERİ	7
2.1. Epidemiyoloji.....	7
2.2. Risk Faktörleri	7
Sigara	8
Genetik Yatkınlık.....	10
Mesleki Karsinogenler	10
Hava Kirliliği.....	10
Yaş.....	10
Diyet	11
2.3. Histopatoloji	11
2.4. Akciğer Kanserinin Klinik Özellikleri	13
2.4.1 Tümörün Büyümesine Bağlı Semptom ve Bulgular.....	14
2.4.2 Tümörün İntratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular.....	15
2.4.3 Tümörün Extratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular.....	16
2.4. Tümöre Bağlı Paraneoplastik Sendrom.....	17
2.4.4.a. Endokrin Paraneoplastik Sendromlar.....	17
2.4.4.b. İskelet Sistemi İlgili Paraneoplastik Sendromlar.....	17
2.4.4.c Nörolojik Paraneoplastik Sendrom.....	18
2.5 Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme.....	18
2.5.1. Radyolojik değerlendirme.....	18
2.5.1.a Hiler Mediastinal Lenf Bezleri.....	20
2.5.1.b Mediastinal İnvazyon.....	20
2.5.1 c Göğüs Duvarı İnvazyonu.....	21
2.5.1.d Plevral Tutulum.....	21
2.5.1.e Uzak metastazlar.....	22
2.5.2. Pozitron Emisyon Tomografisi.....	22
2.5.3 Laboratuvar Testleri.....	23

2.5.4	Girişimsel Yöntemler.....	23
2.5.4.a.	Bronkoskopi.....	23
2.5.4.b	Santral Lezyonlarda Bronkoskopik Teknikler.....	23
2.5.4.c	Periferik Lezyonlarda Bronkoskopik Teknikler.....	24
2.5.4.d	Transtorasik İnce İğne Aspirasyon.....	24
2.6.5	Evreleme.....	25
2.6.5.a	Uzak Metastaz Araştırma	27
2.6.5.b	Adrenal Bez Metastazı.....	27
2.6.5.c	Karaciğer Metastazı.....	28
2.6.5.d	Beyin Metastazı.....	28
2.6.5.e	Kemik Metastazı.....	29
2.6.7	Tedavi	30
2.6.7.a	EvreIA-IB ‘de Tedavi.....	30
2.6.7.b	EvreIIA-IIB’ de Tedavi.....	30
2.6.7.c	Evre IIIA ‘ da Tedavi.....	30
2.6.7.d	Evre IIIB ‘ de Tedavi	31
2.6.7.e	EvreIV ‘ de Tedavi.....	32
2.6.7.f	Yaşlı Hastalarda Tedavi.....	32
3.	PROGNOSTİK FAKTÖRLER	33
4.	KOMORBİDİTE DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	35
5.	CHARLSON KOMORBİDİTE SINIFLAMASI.....	36
6.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	37
4.1.	Hastalar ve Tanı Yöntemleri.....	37
4.2.	İstatistiksel Analiz.....	38
4.3.	Charlson Komorbite Sınıflaması ve Skorları.....	39
4.4.	Charlson Komorbite Sınıflaması ve Değerlendirme.....	40
4.5.	ECOG Performans Sınıflaması.....	41
7.	SONUÇLAR.....	42
8.	TARTIŞMA	62
9.	KAYNAKLAR.....	68

TABLO LİSTESİ

Tablo:1 Akciğer Kanseri Etiolojisinde Mesleki Karsinojenler.....	11
Tablo:2 Akciğerin Kanserinin Histopatolojik Sınıflamasına Göre Dünyada ve Ülkemizdeki Dağılım Oranları.....	13
Tablo:3 Akciğer Kanserinin Genel Histopatolojik Sınıflaması.....	14
Tablo:4 Akciğer Kanserinde Semptom ve Bulgular	15
Tablo:5 Akciğer Kanserinde Uzak Metastaz Yerine Göre Dağılım Oranları.....	17
Tablo:6 Akciğer Kanserinde TNM Evrelemesi.....	27
Tablo:7 Kanser Hastalarında Kullanılan Komorbid Faktörler.....	36
Tablo:8 Akciğer Kanserinde Kullanılan Tanı Yöntemleri.....	39
Tablo:9 Charlson Komorbidit Faktörler ve Puanlama	40
Tablo:10 Charlson Komorbidit Faktörlerin Değerlendirilmesi.....	41
Tablo:11 ECOG Performans Skalası.....	42
Tablo:12 Demografik Veriler.....	47
Tablo:13 Charlson Komorbidit Faktörlere Göre Median Sağ Kalım Süresi, Progresyonsuz Sağ Kalım Süresi , 1, 2 Ve 3 Yıllık Sağ Kalım Oranları	48
Tablo:14 Tüm Hasta Grubunda Kemoterapi Sırasında Ve Sonrasında Gelişen Hematolojik Ve Nonhematolojik Toksisitelerin (WHO Göre) Dağılımı	59
Tablo:15 Tüm Hasta Grubunda Toksisitelerin (WHO'a göre) 65 Yaş Ve Üzeri Hastalar İle 65 Yaş Altı Hastalardaki Dağılımı.....	60
Tablo 16: Tüm Hasta Grubunda Toksisitelerin (WHO'a göre) Charlson Gruplarına Göre Dağılımı	61
Tablo:17 Tüm Hasta Grubumuza Verilen Kemoterapi Tedavilerinin Sınıflandırılması	62

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil:1 Tüm Hasta Grubunda Progresyonsuz Sağkalım Sürelerinin 65 Yaş Ve Üstü İle 65 Yaş Altı Hastalarda Karşılaştırılması	50
Şekil:2 Tüm Hasta Grubunda Sağ Kalım Sürelerinin 65 Yaş Ve Üstü İle 65 Yaş Altı Hastalarda Karşılaştırılması	51
Şekil:3 Charlson-0 Olan Grupta 65 Yaş Ve Üstü İle 65 Yaş Altı Hastalarda Sağ Kalım Süresinin Karşılaştırılması.....	52
Şekil:4 Charlson-1 Olan Grupta 65 Yaş Ve Üstü İle 65 Yaş Altı Hastalarda Sağ Kalım Süresinin Karşılaştırılması	53
Şekil:5 Charlson-2 Olan Grupta 65 Yaş Ve Üstü İle 65 Yaş Altı Hastalarda Sağ Kalım Süresinin Karşılaştırılması.....	54
Şekil:6 Charlson-3 Olan Grupta 65 Yaş Ve Üstü İle 65 Yaş Altı Hastalarda Sağ Kalım Süresinin Karşılaştırılması	55
Şekil:7 ECOG Performans Durumuna Göre 0-1-2-3 Grublar Arasında Sağ Kalım Süresinin Karşılaştırılması	56
Şekil:8 Hipertansiyonu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında Sağ Kalım Süresinin Karşılaştırılması	57

GRAFİKLER

Grafik:1 Tüm Hasta Grubunda Komorbid Faktörlerin Görülme Oranları.	49
Grafik:2 65 Yaş Ve Üzeri İle 65 Yaş Altındaki Hasta Grublarında Komorbid Faktörlerin Görülme Oranları	50
Grafik3 Tüm Hasta Grubunda Tanı anında Performans Durumun Oranları.....	57

KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
AJCC:American Joint Committee on Cancer
AK:Adenokarsinom
ALL:Akut Lenfoblastik Lösemi
ALT:Alanin Transferaz
ALP:Alkalen Fosfataz
AML:Akut Myeloid Lösemi
AST:Aspartat Transferaz
BAL:Bronkoalveoler Lavaj
BL:Bronş Lavajı
BF:Bronşiyal Fırçalama
BK:Büyük Hücreli Akciğer Kanseri
BT:Bilgisayarlı Tomografi
BY:Bronşiyal Yıkama
C-11:Karbon-11
CCI:Charlson Komorbidite indexi
CEA: Karsinoembriyonik antijen
CIRS:Cumulative Illness Rating Scale
CYP1A1: Sitokrom P450 1A1
DNA:Deoksiribonükleik asit
DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü
ECOG:Eastern Cooperative oncology grup
ETS:Enviromental tobacco smoke
FDG:Florodeoksiglukoz
GGT:Gama Glutamil Transferaz
GRPR:Gastrin salıverici peptid reseptörü
GSTM-1:Glutathione S-transferase Mu 1
HL: Hodgkin Lenfoma
HCG:Human Chorionic Gonadotropin
ICED: Index of Coexistent Disease
UICC: International Union Against Cancer
F-18: Flor-18

KHAK:Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHOAK:Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri
KLL:Kronik Lenfositik Lösemi
KML:Kronik Monositer Lösemi
KOAH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPD:Karnofsky Performans Durumu
KT:Kemoterapi
LDH:Laktat Dehidrogenaz
LEMS:Lambert - Eaton sendromu (LEMS)
MPO:Myeloperoksidaz
MRG:Magnetik Rezonans Görüntüleme
N-13:Azot-13
NCCN:National Comprehensive Cancer Network
NHL:Nonhodgkin Lenfoma
NQO1:NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase 1
O-15:Oksijen 15
P-TBİA:Periferik Transbronşial İğne Aspirasyon
PPAR:Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PET:Pozitron Emisyon Tomografisi
PV:Polisitemi Vera
RA:Romatoid Artrit
RT:Radyoterapi
SHK:Squamos Hücreli Akciğer Kanseri
SLE:Sistemik Lupus Eritematozus
SPN:Solid Pulmoner Nodül
TBB:Transbronşial Biyopsi
USG:Ultrasonografi
WHO:World Healty Organization

TEŞEKKÜR

Tezimin tamamlanması ve sonlanması asistanlık süremi bitişinde yaklaştığını işaret ediyor sanırım. Her ne kadar çok güzel geçen asistanlık yıllarımın geride kalışı daha güzel olmasını umduğum uzmanlık yıllarımın başlangıcı olsa da tezimi tamamlamak asistanlığımın en zor işlerimden biri oldu.

Tezimin hazırlanması dâhil olmak üzere tüm asistanlığım boyunca gösterdiği destek, bilgi, emek ve katkılarından dolayı Doç.Dr. İlhan Öztop 'a

*Tezimin hazırlanmasında yardım, destek ve önerilerinden dolayı Uzm.Dr.Tuğba Yavuzşen ' e
Tezimin istatistiksel analizlerindeki yardımlarından dolayı Doç.Dr. Hülya Ellidokuz'a*

*Bizlere Tıbbi Onkolojiyi sevdiren, bilgi ve tecrübesiyle kolaylaştıran Prof.Dr. Uğur Yılmaz'a
Asistanlık hayatım boyunca bana sağladıkları destek ve yardımlarından dolayı Prof.Dr. İlkay Şimşek ve Prof.Dr. Hale Akpınar'a*

Asistanlığım boyunca yardım, anlayış ve samimiyetlerinden dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli tüm hemşire, sekreter ve personel çalışma arkadaşlarıma

Tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı arşiv sorumlusu Obelya Babacan 'a

Bazıları şu anda uzman olan çok şey paylaştığım ve daima dostluklarından destek ve güç aldığım tüm asistan arkadaşlarıma

Özellikle asistan temsilcisi olduğum dönemde ve tüm asistanlık hayatım boyunca her zaman dostluklarını ve desteklerini yanımda hissettiğim Uzm.Dr.Göksel Bengi, Uzm.Dr.Emre Gerçeker ve Dr.Muhittin Yalçın 'a

Asistanlık hayatımın bana verdiği en güzel hediye olan Dr. Nur Acar'a

Ve bugün burada var olmamın sebebi olan ve asistanlık hayatımda da çok uzaklarda olsalar da varlıkları ile bana güven veren, yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili annem ve babam Necibe ve Bilal Demirpençe' ye

TEŞEKKÜR EDERİM

Dr.M.Mustafa Demirpençe

ÖZET

65 YAŞ VE ÜZERİ İLE 65 YAŞ ALTI EVRE IIIB VE IV KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA KOMORBİD FAKTÖRLERİN SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.M.Mustafa Demirpençe

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Inciraltı /İZMİR 35340

[E.Mail:dr.mustafa.demirpençe@gmail.com](mailto:dr.mustafa.demirpençe@gmail.com)

Amaç

Altmış beş yaş ve üstü ile 65 yaş altı evre IIIB-IV Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri (KHOAK) olan hastalarda yaş ve komorbid faktörlerin sağkalım üzerine olan etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 1998 ile Nisan 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından takip ve tedavi edilen, histopatolojik olarak KHOAK tanısı almış, evre IIIB ve IV olan toplam 221 hasta çalışmaya alındı. Hastalar tüm grup, 65 yaş ve üstü ve 65 yaş altı olarak gruplara ayrıldı. Hastaların komorbidite durumu Charlson Komorbidite Indexine göre değerlendirildi. Buna göre hastaların aldığı puanlar 0 (Hiç komorbiditesi olmayan) ile 10 (En fazla komorbiditesi olan) arasında değerlendirildi. Ayrıca analiz için hastalar charlson skorlarına göre 0, 1-2, 3-4, ile 5 ve üzeri olarak 4 grupta değerlendirildi. Elde edilen parametrelerin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 11.0 for Windows ile yapıldı. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile oluşturuldu.

Sonuçlar

Toplam 221 hastanın 86 (%39) 'sı 65 yaş ve üzeri iken 135 (%61) 'i 65 yaş altında idi. 65 yaş ve üzeri hasta grubunda kronik akciğer hastalığı (%38.4), koroner kalp hastalığı (% 24.4) , diyabet (% 23.3) şeklinde komorbiditeler daha sık izlenirken, 65 yaş altında ise kronik akciğer hastalığı (% 26.7) , diyabet (% 17.8) ve kronik böbrek hastalığı (% 9.6) şeklindeki komorbiditeler daha fazla gözlendi. 65 yaş ve üzeri hasta grubunda Charlson-0 12(%14) hasta, Charlson-1 51(%59.3) hasta, Charlson-2

10(%11.6) hasta Charlson-3 13(%15.1) hasta; 65 yaş altı hasta grubunda ise Charlson-0 50(%37.3) hasta, Charlson-1 62(%45.9) hasta, Charlson-2 17(%12.6) hasta ve Charlson-3 6(%4.4) hasta idi.

Sistemik kemoterapi bakımından değerlendirildiğinde 65 yaş ve üzeri 86 hastanın 78 (%90.6)'ne, 65 yaş altındaki 135 hastanın 121 (%.80.6)'ne sistemik kemoterapi uygulanmış olup, her iki grupta da gemsitabin+platinyum kombinasyonunun en sık uygulanan rejim olduğu gözlemlendi. Toksisitelerin dağılımı değerlendirildiğinde derece 3-4 hematolojik ve non-hematolojik toksisite 65 yaş ve üzeri hasta grubunda sırasıyla % 33.3 ve %33.3 oranında izlenirken, 65 yaş altındaki hastalarda ise sırasıyla %20.5 ve %33.3 olduğu saptandı.

Tüm hasta grubunda median progresyonsuz sağkalım 9.1 ay iken, median sağkalım 17 ay, 1, 2 ve 3-yıllık sağkalım oranları sırasıyla %61.3, %31.7 ve %20.2 iken; bu oranların 65 yaş ve üzeri hasta grubunda ve 65 yaş altındaki hastalardaki dağılımları ise sırasıyla şu şekildeydi: 9,7 Ay, 15 ay, %57.2, %22,2, %12,7 ve 8,57 ay, 18 Ay, %62.9, %37.8 ,%25.3 idi. Sağkalım parametreleri Charlson gruplarına göre değerlendirildiğinde Charlson grup 0, 1, 2 ve 3'teki hastaların 65 yaş ve üzeri ve 65 yaş altı gruplardaki median sağkalım oranları sırasıyla şu şekildeydi: (44 ay, 16 ay, 10 ay, 10 ay ve 19 ay, 18 ay, 11 ay, 11 ay). 65 yaş ve üstü hastalar ile 65 yaş altı hastalar arasında komorbid faktörlerin sağkalım üzerine etkisi bakımından anlamlı fark bulunmadı.

Yorum

Evre IIIB ve IV olan KHOAK hastalarda yaş arttıkça komorbid faktörlerin sıklığının arttığı ve buna paralel olarak tedavi toksisitelerinin artma eğilimi gösterdiği ancak yaş bakımından sağ kalımda anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Charlson komorbidite skorları yüksek olanlarda sağkalımın kısa olması bu hastalara daha titizlikle yaklaşılmasını gerektirmektedir.

Anahtar Sözcükler:Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri, Charlson komorbidite index,

SUMMARY

THE COMPARISON OF THE EFFECTS OF COMORBIDITY FACTORS ON SURVIVAL IN STAGE III B AND STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS AGED 65 YEARS AND OVER OR UNDER 65 YEARS

Dr.M.Mustafa Demirpençe

Dokuz Eylül University Hospital Department of Internal Medicine İnciraltı / İZMİR 35340

[E.Mail:dr.mustafa.demirpençe@gmail.com](mailto:dr.mustafa.demirpençe@gmail.com)

OBJECTIVE

The aim of the study is the comparison of the effects of comorbidity factors on survival in stage IIIB and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLL) patients aged 65 years and older or under 65 years.

MATERIAL AND METHOD

A total of 221 patients who were diagnosed histopathologically NSCLL as stage III B and and stage IV and received therapy and followed between May 1998 to April 2009 in Medical Oncology Department of Dokuz Eylül University School of Medicine. Patients were grouped as 65 years and older and under 65 years. The comorbidity situation of patients were evaluated by Charlson Comorbidity Index. The points of patients were evaluated between 0 (No commorbidity) to 10 (maximum comorbidity). The patients were also grouped for analysis as 0, 1-2, 3-4 and 5 or more by Charlson scores. The statistical evaluations of the results were made by SPSS 11.0 for Windows. Kaplan-Meier method was used to produce survival curves.

RESULTS

Eightysix (% 39) of 221 patients were 65 years and older and 135 (% 61) of 221 patients were under 65 years. In the group of patients of 65 years and older, comorbidities as chronic lung disease (% 38.4), coronary artery disease (% 24.4) and diabetes (%23.3) were seen more frequently and for 65 years under, chronic lung disease (% 26.7), diabetes (% 17.8) and

chronic renal disease (%9.6) were the most frequently seen complications. In the group of 65 years and older, there were 12 patients in Charlson-0 (%.14), 51 patients in Charlson-1 (%59.3), 10 patients in Charlson-2 (%11.6), 13 patients in Charlson-3 (%15.1) and in the group of under 65 years, there were 50 patients in Charlson-0 (%37.3), 62 patients in Charlson-1 (%45.9), 17 patients in Charlson-2 (%12.6) and 6 patients in Charlson-3 (%4.4).

In 65 years and older group, 78 of 86 patients (% 90.8) and in under 65 years group 121 of 135 patients were received systemic chemotherapy; in both groups, we observed that, combination of gemcitabine plus platinum was the most chosen regimen. Evaluation of toxicities revealed that grade 3-4 hematologic and non-hematologic toxicities were seen respectively as % 33.3 and % 33.3 in the group of 65 years and older; under 65 years they were seen as % 20.5 and % 33.3 respectively.

In all patients, median progression free survival was 9.1 month, median survival was 17 months and 1,2 and 3 year survival rates were % 61.3, % 31.7 and % 20.2 respectively. In patients aged 65 years and older, median progression free survival was 9,7 month, median survival was 15 month and 1,2 and 3 year survival rates these parameters were (% 57.2), (% 22.2), (% 12,7) respectively and in group under 65 years, 8,57 month, 18 month (% 62.9), (% 37.8), (% 25.3) respectively. Survival parameters that were evaluated for Charlson index revealed that, in group 65 years and older, median survival in Charlson group 0, 1, 2 and 3 were 44 months, 16 months, 10 months and 10 months respectively and in group under 65 years, median survival in Charlson group 0, 1, 2 and 3 were 19 months, 18 months, 11 months and 11 months respectively. There were not any significance for the effect of comorbidity factors on survival between two groups.

CONCLUSION

In stage IIIB and stage IV NSCLL patients, as age increases, comorbidity factors and (in paralel) therapy-related toxicity increases; median survival of the patients are affected negatively and there were not any difference for overall survival related to age. Because the patients with high charlson comorbidity score have shorter survival, we have to evaluate these patients carefully.

Key Words: Non-Small Cell Lung Cancer, Charlson Comorbidity Index.

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen ve ölümcül seyreden bir kanser türüdür. Akciğer kanseri halen tüm dünyada kanserler arasında %12.8 oranında görülürken, tüm kanser ölümlerinin %17.8'ini oluşturmaktadır [1]. Akciğer kanseri her iki cinste de kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Akciğer kanseri insidansı gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımı ve çevresel etkenlere paralel olarak artmaktadır.

Akciğer kanserinin yaklaşık %15 kadarını küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) oluştururken, geri kalan %85' lik kısmını küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) oluşturmaktadır. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserli olgularda ilk tedavi seçeneği cerrahi olmakla beraber olguların çoğu tanı aldıklarında ileri evrededir ve operasyon şansı kalmamaktadır. Beş yıllık yaşam oranı yaklaşık % 10 dolayında olup, genellikle bu grupta yer alan hastalar erken dönemde opere edilmiş olanlardır. Hastaların çoğunluğunun yer aldığı ileri evrede ise kür şansı bulunmamakta, kemoterapi ve radyoterapi uygulanmasıyla sınırlı oranda gelişme sağlanmasına rağmen hastalar uzun süre yaşayamamakta ve metastatik hastalığa bağlı nedenlerle yaşamlarını kaybetmektedirler [2]. İleri evre hastalıkta hastalığın yaygınlık derecesi, performans durumu, kilo kaybı ve cinsiyet sağkalım üzerine etkili başlıca prognostik faktörler olarak tanımlanmaktadır.

Akciğer kanseri yaşlılarda daha sık görülen ve sigara ile yakın ilişkisi olan bir malignitedir. Bu nedenle, yaşlı popülasyonda ve sigara içenlerde görülen komorbiditeler sıklıkla akciğer kanserine eşlik etmektedir. Bu durum tedavi seçeneklerini azaltmakta ve bazı durumlarda tedavi doz ve sürelerinde değişiklik yapılmasını gerektirmektedir. Literatürde akciğer kanseri ile komorbidite ilişkisini araştıran çalışmaların az sayıda olduğu dikkati çekmektedir [3],[4],[5]. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda genellikle, akciğer kanserinin kötü prognozu göz önünde tutularak, komorbiditesi olan hastalar çalışma dışı tutulmuşlar ve komorbiditenin sağkalım üzerine olan etkisi tam olarak değerlendirilememiştir.

Kanserli hastalarda en sık kullanılan komorbidite değerlendirme metodları arasında Charlson Comorbidity Index (Charlson) [6], the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [7], the Index of Coexistent Disease (ICED) [8], [9] ve Kaplan-Feinstein [10] komorbidite indexi bildirilmektedir. Bunlardan Charlson Comorbidity Index 1987'de Charlson tarafından dizayn edilmiş olan bir komorbidite değerlendirme yöntemi olup, İç hastalıkları servisinde yatan hastaların verileri kullanılarak ve değişik komorbidite faktörlerinin 1 yıllık mortaliteye olan

etkisi analiz edilerek hazırlanan ve 18 komorbid faktörün ölümdede göreceli risk olarak kabul edildiği bir yöntemdir. Daha sonraki yıllarda başka komorbidite indeksleri de oluşturulmuştur [11]. Yapılan çalışmalarda Charlson komorbidite indexinin özellikle yaşlı hasta grubunda ve beklenen yaşam süresi 1 yıldan kısa olan hastalarda diğer yöntemlere göre daha güvenilir olduğu rapor edilmektedir [12].

Bu çalışmada evre IIIB-IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda 65 yaş ve üzeri ile 65 yaş altı hasta gruplarında komorbid faktörlerin sağkalım üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

AKCİĞER KANSERİ

EPİDEMİYOLOJİ:

Akciğer kanseri, bütün dünyada kanserle ilişkili ölümlerin en başta gelen nedenidir. Dünyada her yıl 1,2 milyon yeni akciğer kanseri olgusu bildirilmektedir [1]. Kadınlarda meme kanseri, erkeklerde ise prostat kanseri en sık görülen kanser türleridir. Akciğer kanseri ise her iki cinste de kanserden ölümlerin başta gelen nedenidir. Ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser tipi olup, kadınlarda sıklık açısından 7. sıradadır [13]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı' nın tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanser insidansı 11.5/100.000 'dir. Sağlık Bakanlığının şimdiye kadar kuşkuyla bakılan verilerine karşılık, 2001 yılında İzmir ölçeğinde ilk defa topluma dayalı baz alınarak hesaplanan yaşa-standardize insidans, erkeklerde 61,6/100,000, kadınlarda 5,1/100,000' dir [13]. Akciğer kanseri, kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin % 31'i akciğer kanserine bağlıdır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin % 25'inden akciğer kanseri sorumludur. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin oranı kolon, meme ve prostat kanserine bağlı ölümlerin toplamından daha fazladır [14].

Günümüzde yeni gelişen tanısal metotlara, ilerlemiş cerrahi tekniklere ve cerrahi dışı tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, genel olarak akciğer kanserinin 5 yıllık kümülatif sağkalımı hala %10 'dür . Hastaların yarısından fazlası tanı konulduğunda ileri evrededir ve kür olasılığı yoktur. Beş yıllık yaşam yaklaşık % 10' dür ve genellikle bu grupta yer alan hastalar erken dönemde opere edilmiş olanlardır. Hastaların çoğu kemoterapi ve radyoterapi uygulanmasına rağmen uzun süre yaşayamamakta ve metastatik hastalığa bağlı nedenlerle yaşamlarını kaybetmektedirler [15].

RİSK FAKTÖRLERİ

Akciğer kanseri, etiolojisinde çok sayıda faktörün rol oynadığı bir hastalıktır. Sigara, hava kirliliği gibi çevresel faktörler, mesleki karsinojenler, diyet, viral enfeksiyonlar,

geçirilmiş akciğer hastalıkları, genetik ve immünolojik faktörler başlıca etiyolojik faktörlerdir [16].

Sigara akciğer kanseri gelişiminden sorumlu tutulan en önemli faktördür. Hastaların % 85-94'ünde kanser gelişiminden sigara sorumludur. Sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişme riski 24–36 kat daha fazladır [16],[17]. Akciğer kanseri olgularının % 80-90'ın da sigara içme öyküsü bulunmakla birlikte, sigara içenlerin sadece % 10-15'inde akciğer kanseri gelişmektedir. Bu farklılığın genetik yatkınlık ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [18].

Pek çok çalışmada kadınların sigara içindeki karsinojenlere, erkeklerden daha duyarlı oldukları gösterilmiştir. Akciğer kanseri olan kadınlar genellikle, ortalamadan daha az sigara içen, daha genç ve çoğu zaman da sıklıkla hiç sigara içmemiş kişilerdir [19],[20],[21]. Bu durum, akciğer kanserlerinde hormonal etkilerin lehinde belirtilerden biridir. Yakın zamanda bildirilen bir çalışmada, X kromozomunda lokalize bulunan 'Gastrin saliverici peptid reseptörü (GRPR)' nün, bronşiyal hücrelerde proliferatif yanıtı aracılık ettiği bildirilmektedir [19].

Erken evrede tanı konmuş ve sigara içmeyen olguların sağkalım süresinin, sigara içenlerden daha uzun olduğu bildirilmektedir. 20 paket/yıl veya daha fazla sigara içenlerde sağkalımın daha düşük olduğu ve sigaranın sadece kanser gelişimine değil, kanserin prognozuna da etkili olduğu bildirilmektedir [20]. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme yoğunluğu ve süresi riski artıran faktörlerdir. Ancak, sigara miktarından ziyade sigara içme süresinin önemli olduğunu bildiren ve sigara ile sağkalım arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır [22],[23],[24]. Sigara içindeki tütünün tipi ve kimyasal bileşenleri coğrafik olarak ve zaman içinde değişiklikler göstermektedir. Filtreli sigaralara geçiş, sigaranın inhalasyonunun derinliğini değiştirmiştir. Filtresiz sigaraların inhale edilirken daha yüzeysel inhale edildiği ve tütün içindeki kimyasal bileşiklerin santral olarak bronşlarda tutulduğu ve daha çok SHK(Squamos Hücreli Akciğer Kanseri)'e neden olduğu bilinmektedir. Filtreli sigaralar ise daha derine inhale edilerek kimyasal karsinojenlerin daha periferde depolanmasına ve daha çok AK(Adenokarsinom) 'a neden olmaktadır [22],[23],[24],[25],[26]. Sigara ile ilişkili olarak en sık görülen SHK dur.SHK'nın %90'ı sigara ile ilişkili bulunmuştur. KHK(Küçük hücreli karsinom)'nın da önemli bir kısmı sigaraya bağlı iken AK'da %40 olarak saptanmıştır (23). AK, erkeklerden daha çok kadınlarda ve özellikle de sigara içmeyen genç kadınlarda görülmektedir [21], [19], [20], [25].

Sigara yakıldığında tütünle birlikte kağıdın da yanma ürünleri inhale edilir. İçe çekme sırasında (ana duman) sıcaklık 950 C'ye kadar çıkar. Nefes aralarındaki beklemede ise daha düşük ısı (yan duman) 350 C civarındadır. Sigara dumanında 4000 den fazla kimyasal ve partikül mevcuttur. Bunlar içinde radon, bizmut, polonyum gibi radyoaktif maddeler ve nikotin ve su uzaklaştıktan sonra kalan madde yani "tar" veya "katran" bulunmaktadır . Puro ve pipo içenlerde de akciğer kanseri riski artmaktadır, ancak bu risk sigara içenlerden daha azdır. Bu durum, gün içinde içilen puro veya pipo sıklığının ve inhale edilen dumanın derinliğinin, sigara ile karşılaştırıldığında daha düşük olması ile açıklanmaktadır [27].

Pasif sigara içiciliği ya da çevresel tütün dumanı (environmental tobacco smoke, ETS) ilk olarak 1982' de Japon araştırmacı Hirayama tarafından rapor edilmiştir. 1992 yılında ETS, ABD'de sınıf A karsinojen olarak kabul edilmiştir (US Environmental Protection Agency). ABD'de pasif içiciliğe bağlı akciğer kanserinden ölümlerin yılda 3000 civarında olduğu tahmin dilmektedir. Sigara içmediği halde çevresel sigara dumanına maruz kalan kişilerde, akciğer kanseri gelişme riski, çevresel sigara dumanına maruz kalmayan diğer sigara içmeyenlere göre % 30 daha fazladır [27].

Sigaranın bırakılması ile akciğer kanseri riski ve buna bağlı ölüm riski azalmaktadır. Ancak gün içinde içilen sigara miktarı ve sigara kullanma süresi yine de önemlidir. Riskteki azalma özellikle sigarayı bıraktıktan 5 yıl sonra ve genç yaşlarda sigarayı bırakanlarda belirgindir. Kırk yıldan fazla sigara içen kişilerde sigaranın bırakılması sonrası akciğer kanseri gelişme riski, hiç sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında yine de yüksek bulunmuştur [27].

Akciğer kanserinin gelişiminde; etnik farklılıklar, coğrafik özellikler, beslenme alışkanlıkları, diyet, yüksek doz radyasyon, X ışınları ve genetik özellikler diğer risk faktörleridir ve bunların özellikle sigara içenlerde riski sinerjistik olarak daha da arttırdığı bilinmektedir [27].

Akciğer kanseri genlerinin yüksek penetrans ve düşük frekanslı geçişle ilişkili olduğu ve nadiren ailesel akciğer kanserinin görülebildiği bildirilmektedir. Karsinojenlerin metabolizmasından veya DNA tamirinden sorumlu olan ve düşük penetranslı ve yüksek frekanslı geçiş gösteren genler (CYP1A1, GSTM1, MPO, NQO1) duyarlılaştırıcı faktör gibi rol oynayan polimorfizm gösterirler. [18],[28].

Çeşitli organik ve inorganik maddeler ile temasın akciğer kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir [27] (Tablo:1). Bu mesleki karsinojenler arasında, arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, kadmiyum, krom, mustard gazlar, klorometil eter ve klorometil metil eter, radyasyon, vinil klorid, demir-çelik, asbest, berilyum, silika, formaldehid sayılabilir. Çevresel aktörlerden radon gazı ile uzun süre temas ve radon gazı ile sigara birlikteliğinde kanser riski artmaktadır. Özellikle kazı yapan metro ve tünel işçilerinde radon gazı önemli bir risk faktörüdür ve akciğer kanserlerinin % 10 'undan sorumludur [27].

TABLO :1 Akciğer Kanseri Etiolojisinde Mesleki Karsinojenler

BİLİNEN KARSİNOJENLER	OLASI KARSİNOJENLER
Arsenik	Akrilonitril
Asbest	Berilyum
Bis Eter (klorometil)	Kadmiyum
Nikel ve Nikel Bileşikleri	Formaldehit
Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar	Alüminyum
Radyasyon	Asetaldehit
Krom	
Vinilklorid	

Asbestin iki ana grubu vardır; serpantin ve amfibol. Serpantin grubu lifler kıvrımlıdır ve en sık bilinen örneği beyaz asbesttir (krizotil asbest), amfibol grubundaki lifler ise düzdür. Amfibol grubunda 5 tür asbest vardır; krokidolit (mavi asbest), amozit (kahverengi asbest), aktinolit, tremolit, antofilit. Amfibol grubu liflerin fiziksel özelliklerinin ve dokularda uzun süre değişmeden kalabilmesinin toksite artışında önemli olduğu kabul edilmektedir. Asbestin kanserojen etkisi, sigara ile birleştiğinde 91 kat artar .

Hava kirliliğinin kanser gelişimi riskindeki önemi tartışmalıdır. Bununla birlikte yoğun çevre kirliliği akciğer kanseri mortalite istatistiklerine yansımaktadır. Nitekim kentlerde, kırsal kesimde oturanlara göre akciğer kanseri gelişimi 1.26–2.33 kat daha fazladır.

Hastaların çoğu 50-70 yaş grubundadır. Erkeklerde daha sık görülmektedir, ancak son yıllarda insidensi kadınlarda erkeklere göre daha hızlı artış göstermektedir . Yaş, kanser

riskleri arasında majör belirleyicilerden biridir. Akciğer kanserli hastalarla ilgili bir kohort çalışmasında 60-69 yaşları arasında insidansın arttığı bildirilmektedir [19].

Mesleki gelir ve eğitime göre belirlenen düşük ve yüksek sosyal sınıflar arasında mortalitede 2 kat fark görülmüştür. Eğitim düzeyi düşük olanlarda sigara içme prevalansı ve zararı artmaktadır. Sosyoekonomik düzey sağlık hizmetlerine ulaşımı, kaliteyi ve kullanımı etkilemektedir [29].

Taze meyve, sebze ve karotenoid tüketiminin, tüm histolojik tipler için sigara içenlerde ve bırakanlarda kanser riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Daha yüksek seviyedeki tüketimle daha düşük seviye karşılaştırıldığında, sigara içimi, yaş, cinsiyet ve akciğer kanseri için diğer risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde %40-50 arasında risk azalması söz konusudur. Özellikle β karoten olmak üzere en güçlü antioksidanlar karotenoidlerdir [30]. Retinoidlerin birçok çalışmada antikarsinojenik etkileri gösterilmiştir. Ayrıca vitamin A eksikliği solunum sistemi epitelinde skuamöz metaplaziye neden olmaktadır. Vitamin A'dan fakir diyetle beslenenlerde, vitamin A'dan zengin beslenenlere göre akciğer kanser riski 4.6 kat daha fazla bulunmuştur. Vitamin C ve selenyum eksikliği, siyah çay, kolesterol de sorumlu tutulmuştur. Sigara içen erkeklerde 5-8 yıl süre ile vitamin E ve beta karoten verilmesi insidansda azalmaya neden olmamaktadır .

Akciğerde skar gelişimine yol açabilen tüberküloz, interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi, pnömoni ve abse gibi hastalıklar akciğer kanseri gelişme riskini arttırmırlar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığında da bu risk yükselmektedir [16],[31], [32].

HİSTOPATOLOJİ

Yeni görüşlere göre tüm akciğer kanserleri tek bir (stemcell) hücreden oluşmakta, gen düzeyindeki değişikliklerle farklı tipler birbirine dönüşmektedir. Patolojik olarak akciğer kanserlerinde 4 ana grup bilinmektedir.SHK,AK,Büyük hücreli karsinom (BHK) ve (KHK). Hücre tipi hem tedavi ile, hem de prognoz ile çok ilişkilidir. KHK'lar diğer gruplar ile karşılaştırıldığında belirgin olarak farklı davrandıkları için, klinisyenler akciğer kanserlerini küçük hücreli (KHK) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri (KHOAK) olarak iki grupta sınıflandırmaktadırlar. Kore ve Çin gibi Asya ülkelerinde ve ülkemizde de en sık histolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur (%45.4). Adenokarsinom Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da en sık tiptir (Tablo:2) [33].

1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından akciğerin malign epitelyal tümörleri sınıflandırılmıştır [33]. Akciğer tümörlerinin genel olarak histolojik tiplerin sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (Tablo:3).

TABLO:2
Akciğerin Kanserinin Histopatolojik Sınıflamasına Göre Dünyada ve Ülkemizdeki Dağılım Oranları

<u>Hücre Tipi</u>	<u>Dünya- %Oran</u>	<u>Türkiye- %Oran</u>
_ Küçük Hücreli	19	20
_ Squamoz Hücreli	39	45
_ Adenokanser	27	20
_Büyük Hücreli	10	2
_Diğer	8	12

TABLO :3 Akciğer Kanserinin Genel Histopatolojik Sınıflaması

Akciğer Tümörlerinin Genel Olarak Histolojik Sınıflaması	
Skvamöz hücreli karsinom	Büyük hücreli (BH) karsinom
Papiller	BH Nöroendokrin karsinom
Berrak hücreli	BH Kombine nöroendokrin karsinom
Küçük hücreli	Bazaloid karsinom
Bazaloid	Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Küçük hücreli karsinom	Berrak hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom	Rabdoid fenotipinde BH karsinom
Adenokarsinom	Adenoskuamöz karsinom
Adenokarsinom, mikst subtip	Sarkomatoid karsinom
Asiner adenokarsinom	Pleomorfik karsinom
Papiller adenokarsinom	İğ hücreli karsinom
Bronkoalveoler karsinom	Dev hücreli karsinom
Müsinöz	Karsinosarkom
Nonmüsinöz	Pulmoner blastom
Mikst	Karsinoid tümör
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	Tipik karsinoid
Fetal	Atipik karsinoid
Kolloid	Tükruk bezi tipindeki karsinomlar
Müsinöz kistadenokarsinom	Mukoepidermoid karsinom
Taşlı yüzük adenokarsinom	Adenoidkistik karsinom
Berrak hücreli adenokarsinom	Epitelyal-miyoepitelyal karsinom

Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC. Pathology And Genetics Of Tumours Of The Lung, Pleura, Thymus And Heart. Volume 10, IARC Pres, 2004: 1-344

AKCİĞER KANSERİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2.4. Semptom ve Bulgular:

Akciğer kanserli hastaların % 90'ından fazlası başvuru sırasında yakınma tanımlar (Tablo:4) [34]. Bir çalışmada akciğer kanserli hastaların sadece % 6'sının yakınmasız olduğu, % 27'sinin primer tümör ile ilişkili yakınmalar, % 27'sinin iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik sistemik yakınmalar ve % 32'sinin ise metastaz düşündürülen yakınmalar tanımladığı rapor edilmiştir [34].

Tablo:4 Akciğer Kanserinde Semptom ve Bulgular

Semptom Ve Bulgular	Yaklaşık Olarak Görülme Sıklığı-%	Oluş Nedeni
Öksürük	75	Bronş Obstrüksiyonu, Dıştan Bası, İnfeksiyon
Kilo kaybı	68	İlerlemiş Kanser, Karaciğere Metastaz
Nefes Darlığı	58-60	Ana Bronş Obstrüksiyonu, Plevral Sıvı Birikimi, Diyafragma Paralizisi
Göğüs Ağrısı	45-49	Torakal Sinirlerin İnvazyonu, Basısı, Brakiyal Pleksus İnfiltrasyonu
Hemoptizi	29-35	Bronşların Tümörle Tutulumu
Kemik Ağrısı	25	Kemik Metastazı
Çomak Parmak	20	Osteoid Birikim Ve El Ve Ayak Parmak Kemikleri Periostalarında Kemik Oluşumu
Ateş	15-20	Obstrüktif Pnömoni, Karaciğer Metastazı, Bilinmeyen Nedenler
Kuvvetsizlik	10	Periferel Nöropati, Miyastenik Sendrom
Süperior Vena kava Sendromu	4	Vena Kava Süperiorun Tümör Veya Lenf Bezleriyle Bası Altında Olması
Disfaji	2	Özofagusu Baskı Veya İnfiltrasyon
Whezing , Stridor	2	Tümörün Trakea Veya Anabronşta Obstrüksiyon Yapması

Akciğer kanserli hastalarda saptanan yakınmalar ve bulgular 4 grupta toplanmaktadır. [34]

2.4.1) Primer Tümörün Büyümesine Bağlı Semptom ve Bulgular

Öksürük; özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastladığımız bir semptomdur. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya kanlı balgam ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir [35]. Hastayı hekime yönlendiren en dikkat çekici semptomlardan biri olan hemoptizi, göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir. Kırk yaşın üzerindeki hemoptizi semptomu varlığı durumunda olgular akciğer radyografisi ve fiberoptik bronkoskopi ile

araştırılmalıdır. Endobronşiyal tümörün major atelektaziye neden olması, kitlenin büyüyerek yer kaplaması veya büyük hava yollarına, ana damarlara ya da kalbe bası yapması, artan plevral–perikardiyal sıvı nefes darlığını ortaya çıkarabilir veya var olan nefes darlığını arttırabilir. Hava yollarına bası veya tıkanıklık sonucunda inspiratuvar zorluk ve stridor, lokalize ronküs, segmental amfizem, tekrarlayan veya rezolüsyonu gecikmiş pnömoniler meydana gelebilir. Pnömoni döneminde tabloya ateş eklenebilir. Neoplastik kitlenin nekrozu sonucu gelişen abse de ateşten sorumlu olabilir [35] .

2.4.2) Akciğer Kanserinin İntratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt genişleme ya da lenfatikler yoluyla sinir, organ, diafragma ve göğüs duvarı tutulumuna, bu da çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır. Süperior sulkus tümörü, üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakial pleksusa yakın yerleşir. Omuz ağrısı, ulnar sinirin koldaki dağılımı boyunca ağrı ve kas atrofisi, radyolojik olarak birinci ve ikinci kosta destrüksiyonu görülmektedir. Ağrı nedeniyle uzun süre ortopedi, fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniklerinde takip ve tedavi edilen olgular vardır. Fizik muayenede kolun abdüksiyonu ile ağrının ortaya çıkması, kas güçsüzlüğü, el kaslarında atrofi ve triseps refleksinin kaybı uyarıcı olmalıdır. Özellikle apex tümörlerinde görülen sempatik sinir hasarına bağlı olarak tek taraflı enoftalmi, pitozis, myozis ve aynı taraf yüz ve üst ekstremitede anhidrozis Horner sendromu olarak bilinmektedir.

Süperior vena kava obstrüksiyonu, primer tümör sağ tarafta ise daha sıktır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (özellikle skuamöz hücreli) obstrüksiyon yavaş geliştiği için fizik muayenede saptanabilen kollateral venöz genişlemeler oluşur. Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremiteler ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik edebilir [35].

Rekürren laringeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı, genellikle sol üst lob tümörlerinde daha sık görülür. Frenik sinir felcinde, tutulan hemidiyafragmada yükseklik ve paradoksal hareket gözlenebilir. Bu sinirlerin tutulumu nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunabilir. Göğüs duvarı tutulumunda, genellikle künt, gelip geçici, sızlayıcı tarzda, dakikalardan saatlere kadar sürebilen, tümör ile aynı tarafta ya da orta hatta lokalize ağrı ortaya çıkar. Plevral sıvı birikimi, göğüs ağrısı ve nefes darlığı yakınmalarına neden olabilir. Oluş mekanizması ne olursa olsun sitolojik incelemede malign hücreler saptanmasa bile

plevral sıvı birikimi kötü prognoza işaretler. Plevral sıvı genellikle hemorajiktir. Primer akciğer kanserlerinde perikard ve miyokardın tutulumu nedeniyle ani başlangıçlı aritmi, kalp yetmezliği, kalp tamponadı veya akciğer radyografisinde kalp boyutlarında artış (semptomlu ya da semptomsuz) ortaya çıkabilir. Posterior mediastendeki büyümüş lenf bezlerinin özofagusu etkilemesi ya da özofagus duvarının tümörle invazyonu sonucu disfaji görülebilir [35].

2.4.3) Akciğer Kanserinin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular

Otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda % 54, adenokarsinomda % 82, büyük hücreli karsinomda % 86'dır. Hasta hekime başvurduğu sırada olguların çoğunda elimizdeki evreleme yöntemleri ile saptanamasa bile toraks dışına yayılım vardır. Bazı durumlarda ise, ekstratorasik metastazlara ait semptomlar klinik görünümüne hakim olabilirler. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve sıklığı Tablo:5 'de gösterilmiştir [35].

Tablo:5 Akciğer Kanserinde Uzak Metastaz Yerine Göre Dağılım Oranları

TUTULAN BÖLGE	SIKLIK %
Santral Sinir Sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, Perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal Sistem	12
Plevra	8-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri, Yumuşak Doku	1-3

2.4)Paraneoplastik Sendromlar

Çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde olmak üzere diğer akciğer kanseri tiplerinde de görülebilir. Sıklıkla tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen, kansere bağlı olarak gelişen bir grup semptom ve bulgudan oluşmaktadır Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immün kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşurlar. Paraneoplastik sendromların tanınması altta yatan akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir .

2.4.a) Endokrin Paraneoplastik Sendromlar:

Hiperkalsemi insidansı akciğer kanserli hastalarda % 2-12 arasındadır. Belirtileri; mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, dehidretasyon, poliüri, konfüzyon ve irritabilitedir. hiperkalsemiyle en sık ilişkili olan epidermoid kanserdir. Hiperkalsemi olan akciğer kanserli hastalarda paratiroid hormona benzer aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Kemik rezorpsiyonunun artmasıyla açıklanan hiperkalsemi akciğer kanser hücrelerinden salınan paratiroid benzeri proteine dayandırılmıştır. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımının da akciğer kanserli hastalarda görülme sıklığı yüksektir, ancak sadece % 1–5 hasta semptomatik olup konfüzyon, açıklanamayan inme, bilinç kaybı ve koma görülebilir. Ektopik adrenokortikotrofik hormon üretimine bağlı olarak cushing sendromu görülebilir Bu durumlar daha çok küçük hücreli karsinomda görülür [36].

2.4.b) İskelet Sistemi ile ilgili Paraneoplastik Sendromlar

Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati sıklıkla epidermoid karsinom ve adenokarsinomla ilişkilidir. El bileği, diz ve topuk eklemlerinde simetrik poliartrit, uzun kemiklerde proliferatif periostit, el ve ayaklarda nörovasküler değişikliklerle karakterize hipertrofik pulmoner osteoartropati, çomak parmaktan daha az görülür. Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati gelişme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Geçmişte nörojenik, hormonal ve vasküler mekanizmalarla açıklanırken günümüzde vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) aşırı ekspresyonu nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir [36].

2.4.c) Nörolojik paraneoplastik sendromlar

Lambert - Eaton sendromu (LEMS), limbik ensefalopati, polinöropati, serebellar rejenerasyon, retinopati, opsoclonus-myoclonus ve otonomik nöropatiyi içerir. LEMS proksimal kaslarda kuvvet kaybına yol açan psödomyastenik sendromdur. Nörolojik paraneoplastik sendromlar, otoimmün mekanizmalarla gelişmektedir. Hemen hemen tüm nörolojik paraneoplastik sendromlar tip 1 antinöronal nükleer antikör varlığı ile ilişkilidir. Presnaptik nöronal kalsiyum kanallarının aktivitesinde antikörlerin neden olduğu bozulma, asetilkolin salınımını, dolayısıyla nöromüsküler iletileri engellemektedir [36].

AKCİĞER KANSERİNDE TANI VE EVRELEME

2.5.1. Radyolojik değerlendirme

Göğüs radyografisi akciğer kanserinin tanınmasında esas rolü oynamaktadır. Asemptomatik hastalarda anormal akciğer grafisi akciğer kanseri varlığını düşündüren ilk ipucu olmaktadır. Radyolojik görünüş değişken olabilir. Düşük bir farkla daha çok akciğer kanserleri sağ tarafta ve üst loblarda olma eğilimindedir. Santral yerleşim baskın olsada, santral veya periferik yerleşimli olabilir. Yaklaşık % 40 hastada santral tümörün neden olduğu havayolu obstrüksiyonuna ikincil atelektazi ve parankimal konsolidasyon görülebilir. Periferik tümörler klasik olarak soliter pulmoner nodül olarak görülsede kitle ya da buzlu cam şeklinde de görülebilir. Göğüs radyografisi akciğer kanserinin tanısında yardımcıdır ancak histolojik tipini belirlemede yardımcı değildir. Skuamoz hücreli karsinom % 39-45 oranla en yaygın görülen histolojik tiptir. Genel olarak santral yerleşimli olsa da periferik yerleşimde gösterebilmektedir. Adenokarsinom % 20-27 oranında görülmektedir. Genellikle periferik yerleşimlidir [36]. Skuamoz hücreli karsinomlar en fazla kavitasyon gösteren tümör tipini oluşturur. Kavitasyon en iyi bilgisayarlı tomografi ile gösterilebilir. Klasik olarak tümör kavitasyonları eksantrik yerleşimli, kalın ve düzensiz duvarlıdır. Duvar kalınlığı ortalama 8 mm kadardır, ancak 4 mm den ince duvarlı kavitelerde görülebilmektedir. Kavitelerde 15 mm'yi aşan duvar kalınlığı sıklıkla malign olarak kabul edilmelidir [37]. Akciğerde çapı 3 cm'ye kadar olan yuvarlak veya oval şekildeki dansitelere nodül; 3 cm'den büyük olanlara ise kitle adı verilir [37]. Soliter pulmoner nodüller (SPN)'in ayırıcı tanısına oldukça geniş grupta lezyonlar girmesine rağmen, özellikle 2 cm'den daha büyük nodüllerin çoğu malign karakterde olma eğilimindedir. Malign lezyona sahip hastalarda beş yıllık yaşam şansı nodülün çapı ile ters orantılı olarak azalmaktadır. Spiral BT, 1 cm'den küçük nodüllerin tespit edilmesinde konvansiyonel BT'den üstündür. Bir nodülün kanser yönünden kesin tanısı

sitolojik ya da histolojik yöntemlerle konulabilmekle birlikte şekil, kenar ve içyapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi ve büyüme hızı, boyutu gibi radyolojik özellikleri malign ve benign lezyon ayırımında yol gösterici olabilir. Pulmoner nodüllerin BT ile değerlendirilmesinde nodülün lokalizasyonu (parenkimal, fissüral veya plevral), dansitesi, kontrastla boyanma paterni ve morfolojisi mutlaka tanımlanmalıdır. Nodül dansitesinin ölçümü ayırıcı tanı açısından önemlidir. Diffüz kalsifikasyon veya nodülün 150 –200 HU üzerinde (yüksek dansiteli) olması benignite lehinedir. Çapı 1-3 cm arası, sferik, homojen soliter pulmoner nodüller ayırıcı tanı yönünden mutlaka dinamik spiral BT ile değerlendirilmelidir. Kontrastsız çekimin ardından nodülün olduğu alan kontrast madde verildikten sonra 1. 2. 3. ve 4. dakikalarda tekrar taranarak nodül dansite ölçümü esasına dayanan dinamik BT çalışmaları yapılmaktadır. Dansitede ortalama maksimum artış 10 HU'den az ise kuvvetle benign, 15 HU üzerinde artış kuvvetle malign lezyon lehine değerlendirilmektedir. Yapılan multisentrik dinamik BT çalışmasında sensitivite % 100, spesifisite % 50-77 arasında bulunmuştur. Saptanan nodülün kanser olma olasılığı çap ile orantılı olarak artmaktadır. Bir cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık % 15-20'si, 2 cm veya altındaki nodüllerin yaklaşık % 40-45'i kansere bağlı iken, 3 cm ve üstündeki nodüllerin ise % 80-95'i kansere bağlıdır [38]. Bu nedenle, 3 cm üzerindeki lezyonlar, varsa eski radyografilerle kıyaslanmalı, pnömoni düşünülüyorsa aksi ispatlanana kadar malign olarak yorumlanmalıdır. Yine büyüme hızı da nodülün değerlendirilmesinde önemli kriterlerden biridir. Tümörlerin hacminin ikiye katlanma zamanı sıklıkla 4,2 ile 7,3 ay arasındadır. Bir aydan kısa sürede ikiye katlanma süresi abse, pnömoni gibi benign nedenlerle olmaktadır. Onsekizaydan uzun sürede hacimde büyüme olmaması yine lezyonun çok yüksek olasılıkla benign olduğunu gösterir. Periferik karsinomların % 10-20'sinde kavitasyon gözlenir. Skuamöz hücreli karsinomlar en fazla kavitasyon gösteren tümör tipini oluşturur. Kalsifikasyonlar genelde granülom, hamartom gibi benign lezyonlarda görülmekle birlikte diffüz, santral, lameller ve popkorn kalsifikasyonlar sıklıkla benign, eksantrik, noktasal ve amorf kalsifikasyonlar akciğer kanserlerinde de görülebilir [39],[40]. Santral yerleşimli akciğer tümörleri sıklıkla segmental veya subsegmental bronşlardan köken alır ve bunların çoğu skuamöz veya küçük hücreli karsinomlardır. En belirgin radyolojik bulguları; lezyonun periferinde kollaps ve obstrüktif pnömoni ile tek başına ya da bu bulgularla birlikte olabilen hiler büyümedir. Hilusta vasküler genişlemeler akciğer grafilerinde ve daha nadiren de BT'de yanıtıcı olarak hiler kitle olarak yorumlanabildiği gibi tersine, hiler kitleler vasküler kaynaklı olarak yorumlanabilir. Böyle durumlarda ayırıcı tanıda kontrastlı, eğer mümkünse anjiyo protokolü ile çekilen spiral BT (anjiyo BT) kullanılır. Hava hapsi olması, santral yerleşimli

tümöre bağı olarak meydana gelen değişikliklerin daha nadir görülen formudur. Sübap mekanizması ile inspiryumda giren hava ekspiryumda çıkamaz ve hiperinflasyona neden olur. Akciğer grafilerinde bu bölge daha siyah olarak görülür. Çekilen ekspiryum grafisi ile lezyon tarafında hacimsel değişiklik olmazken, normal tarafta hacimsel azalma gözlenir [39],[40],[41].

Evrelemede en sık kullanılan görüntüleme yöntemi spiral BT'dir. Daha nadir olarak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) de kullanılmaktadır. Radyolojik olarak tümör saptanan olgularda evrelemede; primer tümör, hiler ve mediastinal lenf bezleri, mediastinal invazyon, göğüs duvarı invazyonu, plevral tutulum ve uzak metastazlar göz önünde bulundurulur . KHAK rutin evrelemesi göğüs ve abdomenin bilgisayarlı tomografisini, beyin ve kemik taramalarını kapsamaktadır .

2.5.1.a Hiler ve Mediastinal Lenf Bezleri:

Lenfadenopati değerlendirmesinde, BT'de genelde lenf bezi çapının 1 cm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir. Ancak küçük çaplı lenf bezleri metastatik olabileceği gibi, oldukça büyük çaplarda lenf bezleri benign olabilmektedir. Özellikle obstrüktif pnömoni ile birlikte olan primer tümörlerde patolojik boyuttaki mediastinal lenf bezlerinin reaktif olabileceği gözardı edilmemelidir. Lenf bezi için BT ile kalsifik olan lenf bezleri dışında, benign-malign ayrımı yapılamamaktadır. Kalsifik lenf bezleri (osteosarkom gibi metastazlar dışında) benign natürdedir [41].

2.5.1.b Mediastinal İnvazyon:

Konvansiyonel radyolojik yöntemlerle mediasten invazyon bulgularının ortaya çıkması için frenik sinir felci ya da özofagusta obstrüksiyon gibi ileri bulguların oluşması gereklidir. Oysa mediastene direkt uzanım, BT ve MRG ile daha kolay saptanabilmektedir. Mediastinal yayılımın en güvenilir bulgusu; bronşlar, büyük damarlar ya da özofagusun tümör dokusu tarafından sarıldığıının görülmesidir. Atelektazi ve sekonder pnömoni ile birlikte olan tümörlerde mediastenle ilişkinin mevcut olup olmadığını ayırdedebilmek zordur. BT ile mediasten invazyonu % 60 ile 90 arasında değişen oranlarda doğru sonuçla gösterilebilmektedir. BT'de mediastinal invazyon varlığı için kullanılacak kriterler şöyle özetlenebilir.

- Tümör ile mediasten arasında temasın 3 cm'den fazla olması veya tümörün 180 dereceden daha fazla mediastene dayanması,
- Kitle ile mediasten arasında yağ planlarının izlenememesi,
- Kitlenin mediastene doğru belirgin kitle etkisi oluşturması,
- Kitle komşuluğundaki perikard ve plevrada kalınlaşmanın mevcudiyeti,
- Kitlenin aortayı 90 dereceden fazla çevrelemesi.

Tanımlanan kriterlerin birden fazlasının mevcudiyetinde doğru tanı koyma oranı artmaktadır. [41].

2.5.1.c Göğüs Duvarı İnvazyonu:

Kemik destrüksiyonu olmadan BT ile göğüs duvarı invazyonunun varlığını doğru olarak söyleyebilmek güçtür. Göğüs duvarı invazyonunu düşündüren bulgular aşağıda belirtilmiştir

- Kitle ile plevra arası temasın 3 cm'den daha fazla olması,
- Tümör ile göğüs duvarı arasında geniş açı olması,
- Eşlik eden plevral kalınlaşma ve plevral çekinti olması.

Göğüs duvarının kavis yaptığı apeks ve diyafragma bölgelerinde, koronal ve sagittal düzlemde görüntüleme ve ince ekstraplevral yağ çizgisini daha iyi gösterme özelliklerinden ötürü MRG, konvansiyonel BT'den üstündür [42].

2.5.1.d Plevral Tutulum:

Hem periferik hem de santral yerleşimli tümörler plevraya yayılım gösterebilirler. Plevral kalınlaşma ve sıvı birikimi plevral tutulum açısından en önemli bulgulardır. Sadece plevral kalınlaşmanın mevcut olduğu durumlarda, birçok benign olayda da plevral kalınlaşma görüldüğü için, olayı invazyon olarak değerlendirmek zordur. Pariyetal plevra invazyonu ultrasonografiyle solunuma eşlik etmeyen ve hareketsiz lezyonun görülmesi ile tanınabileceği gibi yine spiral BT ile inspiryum ve ekspiryumda alınan kesitlerde, lezyonun hareketine bağlı hacim ve şekil değişiklikleri incelenerek de değerlendirilebilir. Son yöntem daha çok göğüs duvarı invazyonu için yapılmaktadır. Plevral sıvı birikimi en fazla adenokarsinomlarda görülmektedir. BT ve MRG ile plevral sıvının karakterizasyonunun yapılması mümkün değildir [42].

2.5.1.e Uzak Metastazlar:

Uzak metastazlar, evrelemede en önemli kriterlerden biri olup tümör varlığında belki de önce metastazların olup olmadığı saptanmalıdır. Primer tümör büyüklüğü ile metastaz arasında bir ilişki yoktur. Yani büyük kitlelerde metastaz görülmezken küçük kitlelerde yaygın metastazlar görülebilir. Hematojen metastazlar sık olup beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organ ve bölgelerdir, ancak vücudun her yerine metastaz olabilir [42].

2.5.2. Pozitron Emisyon Tomografisi:

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), *invivo* biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invazif olmayan bir yöntemdir. Bu yöntemle pozitron yayan “Cyclotron” ürünü Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C- 11), Oksijen-15 (O-15) ve Azot – 13 (N-13) gibi radyonüklidler kullanılarak görüntüler elde edilmektedir. PET’in onkoloji, nöropskiyatri ve kardiyoloji gibi alanlarda kullanılma endikasyonu bulunmaktadır. Onkolojide yaygın olarak çalışılan alanlardan biri de akciğer kanserleridir. Akciğer kanserlerinde gerek toraksın ve gerekse tüm vücudun tomografik görüntülenmesi yapılabilmektedir (85). Akciğer kanserlerinde çalışmalar daha çok KHDAK’da yoğunlaşmaktadır. En sık kullanılan radyofarmasötik, F-18 işaretli florodeoksiglikozdur (FDG). Ancak C-11 Methionin ile de yapılan çalışmalar bulunmaktadır. F-18 FDG, tümör hücrelerinde glükoz kullanımının görüntülenmesini sağlayan bir radyofarmasötiktir [43].

F-18 FDG ile yapılan çalışmalarda, PET’in KHDAK’nde kullanım endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır:

- Soliter pulmoner nodülün benign-malign olarak ayırıcı tanısı,
- Evreleme,
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi,
- Tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi,
- Prognostik bilgi elde edilmesi.

F-18 FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık % 96, özgüllük % 78-80, doğruluk % 91 olarak bildirilmektedir. Mediastinal ve hiler lenf nodlarının invazyonunun gösterilmesinde

genel olarak duyarlılık % 98, özgüllük % 92 olarak bildirilirken; BT' de normal büyüklükte lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 73 ve % 97, BT'de normalden büyük lenf nodu olanlarda bu değerler % 95 ve % 76 olarak rapor edilmektedir .

Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük % 93 ve % 98 gibi yüksek oranlardadır. Sürrenal bez metastazlarının saptanmasında ise % 96 ve % 99 değerleri bu yöntemin duyarlılık ve özgüllük değerleri olarak sunulmaktadır [43].

2.5.3. Laboratuvar Testleri :

Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkalen fosfataz, albumin, ALT, AST, GGT, total bilirübin, üre, kreatinin, LDH, Na, K, Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır. Diğer testlerin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur . Çok çeşitli moleküler ve biyolojik madde (CEA, sialik asit, β -HCG, nöron spesifik enolaz, pro-GRP gibi), akciğer kanserinin varlığı, evrelemesi ya da progresyonunu gösterebilmek amacıyla klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Günümüzde akciğer kanserlerini erken evrede saptayabilecek ya da hastalığın takibini etkileyebilecek özgül ve duyarlı bir tümör belirleyicisi ortaya konamamıştır ve rutin kullanımda önerilmemektedir [44].

2.5.4 Akciğer Kanseri Tanısında Girişimsel Yöntemler:

2.5.4.a Bronkoskopi:

Günümüzde rijid ve fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesi ile bazı tedavi uygulamalarında (brakiterapi, lazer tedavi ve endobronşiyal stent uygulaması vb.) kullanılmaktadır. Bugün için endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin doku tanısına ulaşmak için ana yöntemdir, ancak verimliliği tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Endobronşiyal tümör, bronşiyal lümeni kısmen veya tamamen tıkayan egzofitik kitle lezyonu şeklinde olabileceği gibi submukozal veya peribronşiyal hastalık şeklinde de olabilir. Periferik akciğer karsinomlarında endoskopik olarak bir bulgu tespit edilemeyebilir [45] .

2.5.4.b Santral Lezyonlarda Bronkoskopik Teknikler:

Santral yerleşimli tümörlerde bronş forseps biyopsisi ile histolojik tanı % 76–82 oranında bildirilirken, bronşiyal yıkama (BY) ve bronşiyal fırçalama (BF) örnekleri ile bu oran % 87'lere yükselmektedir. Santral lezyonlarda, 3–4 biyopsi örneğinin alınması yeterlidir

[45],[46]. Ana bronş ve trakeanın yan duvarlarında lokalize tümörlerde standart biyopsi forsepsleri yerine iğneli biyopsi forsepsleri tercih edilebilir. Santral endobronşiyal tümörlerde bronş forseps biyopsisi ile endobronşiyal iğne aspirasyonunun (EBİA) tanılabilirliği birbirine yakındır. Ancak, üzeri nekrotik materyal ile kaplı endobronşiyal egzofitik lezyonlarda, 21 veya 22 gauge sitolojik transbronşiyal aspirasyon iğneleri ile uygulanan EBİA, forseps biyopsi ile birlikte yapılmalıdır. Aşırı vasküler görünümlü tümörlerde hemoraji riski nedeniyle sadece EBİA kullanılabilir . Karsinomaların submukozal yayılım ve dıştan bası gösterdiği durumlarda transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) daha hassastır .

2.5.4.c) Periferik Lezyonlar İçin Bronkoskopik Teknikler:

Endoskopik olarak görülebilir lezyonun olmadığı durumlarda, fiberoptik bronkoskopi ile tanı daha zordur. Fluoroskopi rehberliğinde transbronşiyal biyopsi (TBB), bronşiyal fırçalama ve yıkama örnekleri ile periferik akciğer tümörlerinin % 40- 80'ine tanı konabilmektedir. Bronşiyal yıkamanın, diğer iki yönteme ilave edilmesi tanıya % 3 oranında katkıda bulunmaktadır [47].Bronkoalveolar lavaj (BAL)'ın, BF, TBB, P-TBİA'na eklenmesinin diyagnostik verime katkısı açık değildir. Bronkioloalveoler karsinom ya da lenfanjitis karsinomatozadan şüphelenildiğinde, kanama veya fluoroskopi imkanı olmaması nedeniyle BF, TBB, P-TBİA'nun yapılamadığı durumlarda BAL tercih edilebilir[47].

2.5.4.d Transtorasik iğne aspirasyonu:

Fluoroskopi, ultrasonografi ve BT eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde tanı oranı % 80 ile % 95'dir . Yanlış negatiflik veya yetersiz tanı oranı % 10 ile % 30 arasında değişebilir. Tekrarlanan girişimlerde ise tanı konma oranı % 35-65'dir [48],[49].

Tanı değerini etkileyen faktörler ise lezyonun lokalizasyonu, çapı, yapısı, patoloji uzmanının operasyon odasında olup olmaması ve iğnenin çapıdır. Transtorasik iğne aspirasyonunda BT rehberliğinin tercih edildiği durumlar; fluoroskopi ve ultrasonografi ile lokalize edilemeyen lezyonlar, hiler ve mediastinal kitleler, toraks çıkım sendromu, vena kava superior sendromlu olgular, oblik ve açılı uygulamalar, yaygın büllöz hastalıklardır [48],[49].

Transtorasik iğne aspirasyonunun endikasyonları:

- Soliter ve multipl pulmoner nodüller, konsolidasyon, kavite ve apse varlığı,
- Plevral lezyonlar,
- Mediastinal kitlelerin tanısı,
- Hilus, mediasten, göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen olguların evrelendirilmesi,

Transtorasik iğne aspirasyonu kısmi kontrendikasyonlara sahip bir yöntemdir. Kanama diyatezi, şiddetli pulmoner hipertansiyon, kist hidatik şüphesi, vasküler lezyonlar, yaygın amfizem, kontrol edilemeyen öksürük varlığı, kooperasyon bozukluğu, pnömonektomi varlığı başlıca kontrendikasyonlarıdır. Transtorasik iğne aspirasyonunun en sık rastlanan komplikasyonu pnömotoraks (% 25-42) olup % 5-12 oranında tüp torakostomi uygulaması gerektirir. Diğer komplikasyonları ise kendiliğinden iyileşen intraparankimal kanama, ağır hemoraji, hava embolisi ve iğnenin geçtiği bölgede tümör implantasyonudur [49].

EVRELEME

Akciğer kanserli hastaların prognoz özelliklerine göre gruplanması ve tedavilerinin planlanmasına duyulan ihtiyaç evreleme sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kez 1946'da Denoix tarafından önerilen TNM sistemi, 1966'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve 1973'de "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine uyarlanmıştır. Bu iki farklı yaklaşım 1986'da AJCC ve UICC'nin yıllık toplantılarında yeniden gözden geçirilip "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir. Bu evreleme sisteminde Evre I, II ve IIIA içindeki TNM alt gruplarının prognoz açısından oldukça heterojen olduğu gözlenmiştir. Evreleme sisteminin daha özgül hale getirilmesi amacıyla AJCC ve UICC'nin 1996 yıllık toplantılarında da onaylanan yeni bir düzenleme yapılmıştır [50], [51]. TNM evreleme sistemi, toplanan veriler eşliğinde Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği tarafından gözden geçirilmiş ve 2007 yılında tekrar yenilenmiştir. 7. TNM evreleme sistemi oluşturulmuştur (Tablo:6) [6], [52].

Tablo:6 Akciğer Kanserinde TNM Evrelemesi**Primer tumor (T)**

T1 – Tümörün en büyük çapı ≤ 3 cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör

T1a – Tumor çapı ≤ 2 cm

T1b - 2 cm < Tumor çapı < 3 cm

T2 Tümörün en büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 7 cm olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:

- Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık $2 \leq$ cm.
- Visseral plevra invazyonu.
- Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması. (Bu özelliklere sahip olan T2 tümörler, ≤ 5 cm ise T1a olarak değerlendirilir).

T2a - Tümörün en büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 5 cm.

T2b - Tümörün en büyük çapı > 5 cm ancak < 7 cm.

T3-Tümörün en büyük çapı > 7 cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dâhil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra , pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direk invazyon

T4 - Tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodülve nodüller bulunması.

N (Bölgesel lenf bezleri)

- N0 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 taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

M (Uzak metastaz):

M0 - M0 uzak metastaz yok.

M1 - Uzak metastaz var.

M1a - Karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör.

M1b - Uzak metastaz.

Evre IA:	T1a-T1b	N0	M0
Evre IB:	T2a	N0	M0
Evre IIA:	T1a-T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB:	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA:	T1a-T3	N2	M0
Evre IIIB:	T4	N2	M0
	T1a-T4	N3	M0
Evre IV:	(1-4) T	(0-3)N	M1a veya M1b

Adapted from: Goldstraw, P, Crowley, J, Chansky, K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groups in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007; 2.706.

2.6.5.a Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Uzak Metastaz Araştırma

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık 1/3'ü uzak metastaza bağlı semptomlar gösterir. Beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler ve kemik iliği, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler en sık metastaz görülen organ ve bölgeler olmakla birlikte, vücudun her yerine metastaz olabilir. Metastatik hastalığın araştırılması ayrıntılı öykü, fizik inceleme ile uygun laboratuvar testlerini gerektirir. Spesifik bulguların varlığı klinisyeni daha ileri testlerin yapılması konusunda yönlendirebilir. Belirgin kilo kaybı (% 10'dan fazla), ciddi anemi, ECOG performans durumunun 2 veya daha kötü olması gibi özgül olmayan bulgular da metastatik hastalık şüphesini uyandırmalıdır. İki metaanalizde yeni tanı almış akciğer kanserli olgularda klinik bulgular ile rutin beyin BT, abdominal BT ve kemik sintigrafisi sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da kapsamlı klinik değerlendirmenin negatif olduğu durumlarda ileri evreleme testlerinde metastatik hastalık bulma olasılığının düşük olduğu saptanmıştır. Pozitif klinik bulguların varlığı ise ileri incelemelerin yapılmasını gerektirmektedir. Birisi randomize kontrollü olan, iki yeni çalışmada ise, metastatik hastalığa ait semptom ya da bulgusu olmayan, yeni tanı almış KHDAK'li hastalarda metastaz araştırmasının rutin olarak yapılmasının birçok gereksiz torakotomiyi önleyebileceği saptanmıştır.

2.6.5.b Adrenal bez metastazı:

Adrenal bez metastazlarının çoğu semptomsuz olmaları nedeniyle toraks BT adrenal bezleri de kapsayacak şekilde çekilmelidir. Genel populasyonda adrenal adenomlar % 2-10 oranında görülür ve tipik olarak homojen, iyi sınırlı, çapı 3 cm'den küçük lezyonlardır. BT'de yağ içeriğine (<-10 HU) bağlı olarak düşük atenüasyonları ile tanınabilirler. Magnetik rezonans görüntüleme ve PET tekniğindeki yeni gelişmeler ile adrenal adenomların metastazlardan ayrımı perkütan biyopsiye gerek kalmadan sağlanabilmektedir. Ancak BT veya MRG'da yağ içermeyen kuşkulu adrenal kitlelerde BT veya USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmalıdır. Preoperatif KHOAK'li hastalarda yapılan bir çalışmada genişlemiş adrenal bezlerin metastatik hastalıktan çok adenoma bağlı olduğu gösterilmiştir. Akciğer kanserinin tüm evre ve hücre tiplerini içeren 1000'den fazla hastadan oluşan bir meta-analizde metastaz sıklığı (% 6,9) adenomlardan (% 2,1) daha fazla bulunmuştur. BT'de adrenal bezlerin dahil edilmesi minimum ekstra zaman, BT kesiti ve radyasyon dozu gerektirmekte olup, kontrast madde uygulaması gerekmemektedir [53].

2.6.5.c.Karaciğer metastazı:

Akciğer kanserlerinde karaciğer metastazları genellikle hastalığın ilerlemiş dönemlerinde ve % 1–35 oranında görülür. Semptom ve bulguları iştahsızlık, epigastrik ağrı, sertleşmiş ve sıklıkla nodüler yüzeye sahip karaciğer büyümesidir. Sarılık ve asit daha az sıklıkta görülür. Karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALP ve LDH) genellikle ileri dönemlerde artar. Toraks BT çekilirken adrenal bezlere kadar kesit alındığında karaciğer de kısmen taranmaktadır. Eğer toraks BT karaciğer ve adrenal bezleri tam olarak kapsamıyorsa, üst batin BT ya da USG çekilmelidir. Çoğu karaciğer lezyonları benignidir (kist, hemanjiom gibi) ve bu lezyonların metastatik tümörden ayırt edilmesinde kontrast madde kullanımı gerekmektedir. Standart kontrastlı BT daha fazla tarama zamanı ve daha çok radyasyon dozu gerektirdiğinden, klinik değerlendirme negatif ise önerilmemektedir. Bununla birlikte helikal ya da spiral BT toraks ve tüm karaciğerin daha kısa tarama süresinde değerlendirilmesini sağlar. Bir seride klinik bulgu ve semptomu olmayan KHOAK olgularının %3'ünde BT'de karaciğer metastazı saptanmıştır. Diffüz 'izodens' metastatik tutulumda BT yalancı negatif olabilir. Bu olgularda USG ve MRG yardımcı olmaktadır. Metastatik hastalık şüphesi olan karaciğer lezyonlarında klinik endikasyon varsa perkütan biyopsi önerilmektedir [52].

2.6.5.d. Beyin Metastazı:

Tanı aşamasında akciğer kanserli olguların % 10'unda santral sinir sistemi metastazları bulunmaktadır ve % 15-20'lik diğer bir grupta da hastalık seyri sırasında gelişmektedir. Beyin metastazları sıklıkla kafatası, leptomeninksler ve beyin parenkiminde görülür. Batı ülkelerinde popülasyondaki sıklığından dolayı akciğer kanserleri, beyin parenkiminde yer alan kitlelerin % 40-60'a varan oranlarıyla en sık karşılaşılan primer tümör odağıdır. Beyin parenkim metastazlarının yaklaşık % 80-85'i supratentorial bölgede, sıklıkla da frontal loblarda görülmektedir. Serebellar metastazlar ise olguların % 10-15'inde saptanmaktadır. Beyin metastazı saptanan akciğer kanseri olgularının çoğunluğu küçük hücreli karsinom olup bunu büyük hücreli karsinom, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom izler. Beyin metastazları en sık radyolojik olarak apikal ve periferik yerleşimli kanserlerde saptanır. Santral sinir sistemi metastazlarından kaynaklanan semptomlar ve bulgular; baş ağrısı, bulantı, kusma, mental durumda bozulma, halsizlik, jeneralize epilepsi ve genel düşkünlük halidir . Daha az sıklıkla tek taraflı hemiparezi gibi fokal nörolojik bulgular, fokal epilepsi, kraniyal sinir patolojileri, serebellar fonksiyonlarda bozulma veya afazi saptanır. Belirgin nörolojik bulgulara rağmen BT'nin normal olduğu durumlarda kontrastlı MRG en duyarlı

yöntemdir. Beyin MRG özellikle gadolinium kontrast infüzyonu ile çekildiğinde, küçük metastatik lezyonları göstermede BT'den daha hassastır. Spinal kord basısı bulguları olan hastalarda direkt grafi çekilmeli, buradaki bulgulara ve lokalizasyona göre MRG tercih edilecek yöntem olmalıdır. “National Comprehensive Cancer Network” ün (NCCN) algoritminde kombine tedavilerin gündeme geldiği lokal ileri hastalarda asemptomatik olsa da (özellikle N2 olmak üzere Evre III'de) rutin kraniyal MRG ve kemik sintigrafisi çekilmesi önerilmektedir.

2.6.5.c.Kemik Metastazı:

Akciğer kanserlerinde, otopsi serilerinde kemik metastazı % 25'tir. Kemik metastazlarının % 80'inden fazlası aksiyal iskelettedir. Vertebralar, pelvis, kostalar ve femur en sık tutulan kemiklerdir. Kemik metastazları akciğer kanserinin ilk bulgusu olabilir. Kemik invazyonu ile ağrı arasındaki ilişki belirsizdir. Birden fazla kemik lezyonu bulunan olgularda ağrı bulunmayabilir, aksine radyolojik yöntemlerle metastaz saptanmayan olgularda ciddi ağrı bulunabilir. Akciğer kanserleri solid tümörlere bağlı kemik metastazları sonucu oluşan kırıkların %10'undan sorumludur. Ek olarak metastaz odağı saptanmayan nonspesifik metastatik hastalık bulgusu olanlarda da kemik sintigrafisi çekilebilir. Sintigrafide birden fazla metastaz ile uyumlu belirgin aktivite artışı saptanırsa, daha ileri bir inceleme yapılmasına gerek kalmaz. İzole ve kuşkulu alanlar direkt grafiler ile doğrulanmalıdır. MRG, sintigrafinin pozitif, direkt grafilerin negatif olduğu olgularda metastazları ortaya koyabilmektedir. MRG ile malign lezyonları enfeksiyon, osteoporotik vertebra kollapsı, dejeneratif kemik değişiklikleri gibi benign olaylardan ayırd etmek mümkündür.

Yapılan çalışmalarda sintigrafinin negatif olduğu durumlarda bile MRG ile vertebra metastazları saptanabilmektedir. Kesin tanıyı koymak için biyopsiye nadiren ihtiyaç duyulur. Yeni tanı almış KHDAK'li hastalarda negatif klinik değerlendirme durumunda metastatik hastalık bulunma olasılığı düşüktür ve ileri inceleme gerekmemektedir. Fakat klinik değerlendirmede anormal bulgular saptanırsa ileri inceleme gereklidir. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan PET kemik sintigrafisine tercih edilmeye başlanmıştır. PET ile gösterilemeyen semptomatik kemik ağrısı varsa kemik sintigrafisi yapılması çeşitli rehberler tarafından da önerilmektedir. Akciğer kanserli 53 hastada yapılan nonrandomize bir çalışmada PET incelemesinin kemik sintigrafisine üstün olduğu bulunmuştur. PET ile yanlış negatif sonuç yok iken, kemik sintigrafisinde 6 olguda yanlış negatiflik ortaya çıkmıştır. Cerrahi olarak rezeke edilebilecek bir akciğer kanseri varlığında kemik sintigrafisi veya PET ile bulunan

kemik lezyonların histolojik veya diğer radyolojik incelemelerle (Direkt grafi, BT, MRG gibi) doğrulanması gerekir [54], [55].

AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİSİ

2.6.7.a.EVRE IA-IB'de Tedavi:

Evre IA ve IB tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile tam rezeksiyonudur. Tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomidir, gerekirse daha geniş rezeksiyon yapılabilir. Pulmoner rezervi sınırlı olgularda, segmentektomi, wedge rezeksiyon düşünülebilir. ostoperatif torasik RT veya sistemik KT'nin yaşam süresini uzattığı gösterilememiştir. Bu amaçla tam olarak rezeke edilmiş evre I hastalıkta postoperatif torasik RT veya sistemik KT önerilmez. Tam olmayan rezeksiyonda (cerrahi sınır pozitifliğinde), olgunun kardiyopulmoner rezervleri uygunsa tamamlayıcı cerrahi, uygun değilse RT uygulanır. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanır [50].

2.6.7.b.EVRE IIA-IIB'de Tedavi:

Evre IIA (N1) ve IIB (N1) tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün tam rezeksiyonudur. Operasyon, tam rezeksiyonu sağlayacak şekilde planlanmalı, uygun olgularda akciğer parankimini koruyucu rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Opere olmuş KHDAK'da adjuvant kemoterapi son yıllarda üzerinde en çok durulan konuların başında gelir. 1995 yılında yapılan meta-analizde eski rejimler ve konvansiyonel sisplatin kombinasyonları değerlendirmeye alınmış ancak sağkalım üzerinde istatistiksel bir fark bulunmamıştır. NİTA çalışmasında ise evre IB - IIIA olgularda adjuvant olarak yine 4 kür sisplatin-vinorelbin uygulanmış ve hem 5 hem de 7 yıllık sağkalımlarda KT lehine istatistiksel olarak anlamlı avantaj saptanmıştır [50].

2.6.7.c.EVRE IIIA'da Tedavi:

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, pariyetal perikard, mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Tam rezeke edilen olgularda rutin olarak postoperatif torasik RT

uygulanmasının sağ kalımı uzattığına dair kanıt olmamakla beraber, lokal nüksü azalttığı bildirilmiştir. Preoperatif mediasten değerlendirmesi (BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET) ve torakotomi anında yapılan “frozen” çalışmalarında N2 saptanmayan olgularda; primer tümörün rezeksiyonu ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile operasyon tamamlanır. Tam rezeke edilen ve N2 saptanmayan olgularda postoperatif torasik RT programına gerek yoktur. N2 olgularda neoadjuvan kemoterapi ya da neoadjuvan kemoradyoterapi üzerinde son 10 yıldır yoğun bir tartışma mevcuttur. Bu konuda az sayıda faz III olmak üzere pek çok çalışma yayınlanmıştır ya da halen yürümektedir. Pass, Roth ve Rosel tarafından yapılan, az sayıda olgu içeren ve metodolojik açıdan da sorgulanabilen ilk çalışmalarda, neoadjuvan KT ile belirgin sağkalım avantajı sağlandığı bildirilmiştir. Çalışma dizaynı açısından çok daha iyi olan Depierre'nun çalışmasında evre IIIA'da neoadjuvant kemoterapi ile sağkalım avantajı sağlanamamıştır. Çok önemli iki çalışmadan biri olan Intergrup çalışmasında neoadjuvan kemoradyoterapi ile neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi karşılaştırılmıştır. Üç yıllık sağkalımda 2 grup arasında anlamlı bir fark gözlenmez iken, hastaliksız sağkalım neoadjuvant grup lehine sonuçlanmıştır [50].

2.6.7.d.EVRE IIIB'de Tedavi:

Rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 olgularda (süperior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arterin minimal tutulduğu seçilmiş olgular) 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT'si uygulandıktan sonra, primer tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi yönünden tekrar değerlendirilir. Stabil ya da progresyon varsa, radikal torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi programına alınır. Cerrahi için uygun olmayan ve performans durumu ECOG 0-1, Evre IIIB olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. KT + RT kombine modellerde sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri kullanılmalıdır. Ardışık kemoradyoterapi uygulamasında önce 2-3 kür sisplatin bazlı KT verilmekte, daha sonra radikal torasik RT uygulanmaktadır. Randomize çalışmalarda bu yaklaşımın tek başına RT'ye göre sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulamasında ise KT ile RT'ye aynı zamanda başlanılmaktadır. Kemoterapi günlük, haftalık ya da 3 haftalık periyodlarla uygulanmaktadır. Hem RT'nin lokal kontrol, hem de KT'nin sistemik etkinliğinden eşzamanlı olarak yararlanan bu uygulama şekli ile randomize çalışmalarda tek başına RT'ye oranla anlamlı oranda sağkalım avantajı elde edildiği gösterilmiştir. Eş zamanlı uygulama ardışık uygulamaya göre sağkalım avantajı daha fazla olmasına karşın, daha toksik bir uygulama şeklidir. Bu nedenle seçilmiş hastalarda

ve gerektiğinde yatak desteği ve iyi bakım koşulları sağlanabilecek merkezlerde tercih edilmelidir [50].

2.6.7.e.EVRE IV’deTedavi:

Evre IV KHDAK’de mevcut tedavi olanaklarının hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. Temel tedavi yaklaşımı sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisidir. Ancak KT uygulamasında amaç semptom kontrolü ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda uzama elde etmeye yöneliktir. Randomize kontrollü çalışmalarda seçilmiş olgularda (PS; ECOG 0-1 olan, son 3 ayda % 5, son 6 ayda % 10’dan daha az kilo kaybı olan olgular) sisplatin bazlı sistemik KT’nin en iyi destek bakıma göre sınırlı, fakat anlamlı düzeyde sağkalım avantajı ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağladığı gösterilmiştir . Performans durumu ECOG 2 olan olgularda sisplatin bazlı kombinasyonların destek tedavisine göre üstünlük sağlamadığı yönünde yayınlar vardır. Yaşı 70 üzerinde seçilmiş olgularda tek ajanlı kemoterapinin, destek tedaviye üstün olduğu yönünde çalışmalar da vardır. Evre IV hastada kombine KT verilecekse tedavi hastanın performans durumunun iyi olduğu sırada verilmelidir. Karnofsky performansı 60’dan yüksek, ECOG 0 – 1 olan, kemik iliği ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda 2 kür KT yapılır ve değerlendirilir. Objektif yanıt alman (tam veya kısmi yanıt) ya da yaşam kalitesi bozulmayan stabil hastalıkta 2 kür daha KT verilir, Ancak her KT sonrası tümör boyutu küçülen olgularda tedavi 6 küre tamamlanabilir. Semptom oluşturan primer tümöre (göğüs ağrısı, disfaji, nefes darlığı, hemoptizi gibi) palyatif RT uygulanabilir. Performans durumu 0–2 olan seçilmiş olgularda ikincil seri KT düşünülebilir [50].

2.6.7.f.YAŞLI KHDAK’LI HASTALARDA TEDAVİ:

Her ne kadar 70 yaş sınır kabul edilse de, yaşlı hastanın doğru tanımı bilinmemektedir. Kronolojik yaştan ziyade kişinin biyolojik yaşı önemlidir. Sadece yaş, tedaviye tolerabilite veya sonuç hakkında oldukça belirsiz bir prognostik kriterdir. Hastanın performans durumu ve eşlik eden hastalıkları daha önemlidir. Erken evre KHDAK’de (Evre I-II) cerrahi, yaşlılarda da bir tedavi seçeneğidir. Performans durumu iyi, yeterli kardiyak ve pulmoner kapasitesi olan yaşlılarda standart cerrahi tedavi yaklaşımı uygundur. Sağ pnömonektomide, peroperatuvar mortalite oranları yüksek olduğu için hastalar dikkatle seçilmelidir. Eğer hastalar cerrahi tedaviyi kabul etmiyor ya da kardiyak / pulmoner kapasite düşüklüğü nedeniyle opere edilemiyorsa torasik RT alternatif bir tedavi yöntemi olabilir.

Erken evre KHOAK’de radyoterapiye kemoterapi eklenmesinin yararlı olabileceği konusunda veri yoktur. Ayrıca, bu hasta grubunda radyoterapi ile sınırlı cerrahi rezeksiyon etkinliğini karşılaştıran randomize veri de yoktur [56].

Genel olarak, metastatik KHOAK’de sistemik kemoterapi, sadece destek tedavisine göre yaşam süresi ve kalitesi açısından üstündür. Sistemik kemoterapi ile elde edilen bu üstünlük platin bazlı kemoterapi kombinasyonları ile sağlanmıştır. Bu strateji, iyi böbrek fonksiyonlarına sahip yaşlı hastalar için de geçerli olabilir. Ancak, yaşlı hastaların önemli bir kısmı platin bazlı tedavilere uygun değildir. Bu durumda üçüncü kuşak kemoterapötiklerin tek ajan olarak kullanılması en iyi alternatiftir. Palyatif RT, semptomatik, metastatik KHDAK’li yaşlı hastaların tedavisinde önemli bir role sahiptir [56].

3.PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Yapılan çalışmalar sonucunda, klinik veriler ve histolojik incelemelerden KHDAK için prognostik önemi olabilecek birçok faktör tanımlanmıştır. Son zamanlarda onkogenler ve antionkogenler, tümör belirteçleri, tümör büyüme kinetikleri, tedaviye yanıt belirteçleri gibi yeni prognostik faktörler üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. K ras onkogenlerin ve diğer biyolojik belirteçlerin aktivasyonu ve tümör supresor gen (p53) mutasyonları gibi yeni biyolojik prognostik faktörlerin kötü prognozu öngörmekte önemli değeri olabilir [57], [58].

Tümöre bağlı semptomlardan olan kötü performans durumu, anemi ve % 10’dan fazla kilo kaybı, ileri dönem hastalık için kötü prognozu belirleyen faktörlerdir. Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri evre hastalarda, kemoterapi ve radyoterapi ile kombine model tedavi uygulaması sadece radyoterapi uygulamasına göre yaşam süresini uzatabilir. Tanı anında iyi performans durumuna [Karnofsky performans durumu (KPD) > %70, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 veya 1] sahip hastalar bu tedavi modeli için oldukça uygundur. İyi performans durumuna sahip olan evre IV hastalar ise performansı düşük hastalara göre, palyatif kemoterapi ile daha yüksek objektif yanıt sağlama, daha az tedaviye bağlı toksisite ve daha iyi yaşam süresi şansına sahiptir. Performans durumu iyi olmayan hastalarda aşırı toksisite ve yaşam süresini kısaltıcı etki nedeniyle kemoterapi uygun bir seçenek olarak görülmemektedir.

800 ileri evre KHOAK'li olguda yapılan bir analizde, performans durumu 0–1 olanlarda kemoterapi ile yaşam süresinin arttığını, performans durumu 2 olanlarda yaşam süresinin değişmediğini, ancak ilk 6 ayda hayat kalitesinin düzeldiği gösterilmiştir. Tanıdan önceki dönemde belirgin kilo kaybı da, akciğer kanserinde sonuç hakkında bilgi verebilen güçlü bir göstergedir . Kilo kaybı ve performans durumu birbirlerini etkileyen iki faktör olup, genellikle performans durumu iyi olan (ECOG 0–1) hastalarda kilo kaybı öyküsü yoktur [59],[60].

KHOAK'nin evresi veya hastalığın yaygınlığı, tedaviye yanıtı belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Metastazın bulunmadığı evre III olgular, metastatik hastalıklı olgulardan hemen hemen 2 kat fazla yaşam süresine sahiptirler [61]. Kemik, karaciğer, kemik iliği, beyin gibi metastaz bölgelerinin tedaviye yanıt verme şansı diğer metastaz bölgelerine göre daha azdır. Birden fazla organda metastaz olması da kötü prognozun göstergesidir [60],[62],[63].Kemik ve karaciğer metastazı her zaman kötü prognozla birlikte olmamasına rağmen bazı çalışmalarda beyin metastazı kötü prognostik parametre olarak değerlendirilmiştir. Soliter beyin metastazı, multiple metastazdan daha iyi prognoza sahiptir. Beyin metastazının boyutunun 3 cm'den küçük olması veya hastanın asemptomatik olması daha iyi yaşam süresini gösterebilir. Diğer organ metastazları olmayan soliter beyin metastazlı hastalarda, metastazın primer tümörün rezeksiyonundan 12 ay veya daha fazla süre geçtikten sonra ortaya çıkmış olması ve primer tümörün lobektomi ile tedavi edilmiş olması uzun süreli yaşamın bir göstergesidir [64]. Az sayıda çalışmada cilt altı metastazlar, kol-omuz ağrısı ve kemik iliği infiltrasyonlarının prognozunu iyi olmadığı belirtilmiştir [60], [65].

Yaş tek başına prognostik faktör değildir, diğer faktörler ile birlikte değerlendirilmelidir. Performansı ve kardiyopulmoner fonksiyonları iyi olan yaşlı hastalarda prognoz genç hastaların prognozuna benzer. 70–75 yaş üstünde ilaç toksisitesi yaşam kalitesini bozduğundan genellikle kemoterapi (KT) uygulanmamaktadır. Yaş, radyoterapi (RT) için bir prognostik faktör değildir [56].

4.KOMORBİDİTE DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.

Son yıllarda kanser insidansı hızla artmaktadır. gelişmiş ülkelerde 65 yaşın üzerindeki ölümlerin %60'ı kansere bağlı ölümlerdir [2]. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki yaşla beraber komorbid hastalıkların sıklığı artmaktadır. Akciğer kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda komorbid hastalıklar sıklıkla dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Bazı puanlama sistemleri ile bu sorun aşılmaya çalışılmış. Puanlama sistemlerinde çeşitli farklılıklar mevcuttur. Sistemler oluşturulurken epidemiyolojik çalışmalardan, servislerde ve yoğun bakımda izlenen hastaların takiplerinden, malignite hastalarının kayıtlarından faydalanılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda onkologlar tarafından 4 komorbidite indeksinin geçerliliği doğrulanmıştır [7]. Komorbidite indeksleri seçerken önemli olan komorbid faktörlerin veri tabanlarının güvenilirliği önemlidir. Komorbid faktörlerden charlson komorbidite indexi 2 farklı grup içerir. Kaplan-Feinstein ve Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) organ veya organ sistemi ile ilgili komorbid durumları içerir. Hastalık veya aynı hastalığın şiddetine göre farklı değerlendirildiği Index of Coexistent Disease (ICED) diğer komorbidite index scorudur. İndeksler Tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo: 7 Kanser Hastalarında Kullanılan Komorbid Faktörler

KOMORBİD İNDEKSLER	Kategori	Sınıflama	Nasıl oluşturuldu	İnter-rater Güvenilirlik	Test+retest Güvenilirlik
Charlson [6]	Ağırlıklı ortalama	18 faktör 1 ile 6 puan arasında toplam :0-30	Dahiliye servisinde 1 yıl boyunca ölen hastalar kullanılarak Charlson gibi	0.159±0.945	0.86±0.92
Charlson /Yaş	Birleşik	50 yaş üstü her dekada 1 puan			
Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) [7]	Ağırlıklı ortalama	13 veya 14 faktör 0-4 puan arasında toplam0-52 veya56*	Uzmanlar tarafından tahmini olarak	0.76±0.91**	0.95c**
Index of Coexistent Disease (ICED) [8],[9].	Birleşik	14 faktör hastalıkların şiddetine göre ve 12 faktör fonksiyonel durum şiddetine göre 0 ile4 puan arasında Toplam:0-30	Meme kanseri olan hastalarda 2yıl sonra tahmini olarak	0.57±0.71	0.93
Kaplan+Feinstein [10].	Ağırlıklı ortalama	Hareket bozukluklarının ve alkol kullanımında olduğu 12 hastalık 0-3 puan arasında Toplam:30	Diabeti olan hastalarda yaşam süresine etkili olan hastalıklar	0.82	-

*Alternatif puanlama stratejileri kullanılabilir. ** Toplam puan

5.CHARLSON KOMORBİDİTE SINIFLAMASI

Charlson komorbidite indexi çok yaygın kullanılan bir sistemdir. Mary Charlson ve arkadaşları tarafından 1987 de tanımlanmıştır. İç hastalıkları servisinde 1yıl boyunca yatan hastalar incelenmiş. ve 18 komorbid faktörün olduğu bir liste oluşturulmuştur. listede yer alan komorbid faktörler belirlenirken göreceli riski 1.2 üzerinde olan komorbid faktörler değerlendirmeye alınmış ve $1.2 \leq$ göreceli risk <1.5 ise 1 puan, $1.5 \leq$ göreceli risk <2.5 arasında ise 2 puan, $2.5 \leq$ göreceli risk <3.5 arasında ise 3 puan, ve $3.5 \leq$ göreceli riskler 6 puan olarak değerlendirilmiştir. Belirlenen komorbid faktörler ve verilen puanlar tablo:9 da gösterilmiştir. Meme kanserinden omurilik cerrahisine kadar pek çok durumda, Birkaç haftadan 10 yıla kadar olan sürenin üzerinde mortalite riskini öngörmeye geçerliliği vardır. Aynı zamanda postoperatif komplikasyonlar, hastanede kalış süresi ve bakım evine taburcu edilmek gibi durumlarla da ilişkilidir. Progresyonsuz bağımsız sağkalımla da ilişkisi olduğu yaşlı hastalarda onaylanmıştır. Mortalite öngörme performansı CIRS(The Cumulative Illness Rating Scale) ile Kaplan Feinstein indexleri arasındadır. Onkolojideki potansiyel sınırlamalar indeksin kanser hastalarının tedavisinin düzenlenmesiyle ilgili olabilecek, malignansi dışı hemotopoetik hastalıklar, polinöropati ve hafif-orta böbrek disfonksiyonu gibi birkaç komorbiditeyi dışlamasıdır [6].

Charlson iyi bir güvenilirliğine sahiptir. Charlson'un doldurulması çok kolaydır. Sık kullanan biri için değerlendirme kriterlerinin ezberlenmesi oldukça kolaydır. Her indeks için uzman görüşü aranmış. İndeks tanımını araştıran ortak bir plan, klinik deneyim, kullanım kolaylığı, çapraz uyumluluk, bilgi korunumu takip edilmiştir. Dört sık kullanılan index belirlenmiştir. Charlson Comorbidity Index (Charlson), (CIRS), The Index of Coexistent Disease (ICED) [8], [9] ,and the Kaplan-Feinstein index [10]. Charlson en sık kullanılanıdır, oysa ilk ikisinin performansı en iyi tanımlanandır. Çoğu çalışma retrospektiftir, sonuç ve derecelendirme esas olarak mortalite üzerine odaklanır. (Şekil:1 Tablo:10)

Bütün indexlerin kullanımı kolaydır ve doldurulması maximum 10 dakika gerektirir. Inter-rater and test±retest güvenilirliği genellikle iyidir [66], [67].

Charlson komorbidite indexi yaşlı ve 1 yıllık mortalitesi yüksek olan durumlarda diğerlerine göre daha güvenilirdir [7].

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mayıs 1998 ile – Nisan 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen, histopatolojik olarak Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tanısı konulan evre IIIB-IV, toplam 221 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma kriterleri; KHDAK tanısı olan hastaların takip ve tedavilerinin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılmış olması, retrospektif olarak verilerin değerlendirilebilir olması, hasta ve/veya hasta yakınlarına ulaşılarak sağkalım ve son klinik durumu hakkında yeterli bilgi alınan hastalar olarak alınmıştır.

Tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, tanı tarihi, tanı şekli (Tablo:8), histolojik tipi, evresi, performans durumu (ECOG Eastern Cooperative Oncology Group tanımlamasına göre) (Tablo:11), cerrahi tedavi, radyoterapi, hastanın kaç sıra kemoterapi aldığı, kemoterapi rejimlerinin tipleri, kür sayısı, son kürün uygulama tarihleri kaydedildi.

Hastalara uygulanan tedavilerin etkinlikleri yanıt oranı ve sağkalım parametreleriyle değerlendirildi. Yanıt değerlendirmesi WHO (World Health Organization) tarafından tanımlanan yanıt değerlendirme kriterlerine, toksisite değerlendirmesi ise yine WHO tarafından tanımlanan toksisite değerlendirme kriterlerine göre yapıldı. Sağkalım analizlerinde progresyonsuz sağ kalım olarak tanı anından itibaren progresyon gözleninceye kadar geçen süre, genel sağkalım olarak da tanı anından itibaren hastanın ölümüne kadar geçen süre alındı.

Hastaların komorbiditeleri de Charlson Komorbidite İndeks'ine (Charlson Comorbidity Index - CCI) [6] göre değerlendirildi (Tablo 9-10). Komorbid faktörlerin değerlendirilmesi sonrasında puanlama Charlson skorlamasına göre yapıldı. Buna göre hastaların aldığı puanlar 0 (Hiç komorbiditesi olmayan) ile 31 (En fazla komorbiditesi olan) arasında yer almaktadır. Ayrıca analiz için hastalar skorlarına göre 0 olanlar Charlson-0, 1–2 olanlar Charlson-1, 3–4 olanlar Charlson-2 ve 5 ve üzeri olanlar Charlson-3 olarak 4 grupta değerlendirildi.

Değerlendirme için hastalar 65 yaş ve üstü ile 65 yaşın altındakiler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yukarıda tanımlanan parametreler ile ilgili iki grubun karşılaştırmaları yapılarak değerlendirildi.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu'ndan onay alındı.

İstatiksel Analizler:

Elde edilen parametrelerin istatiksel değerlendirmeleri. ‘‘SPSS 11,0 for Window’’ ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede sürekli değişkenlere ilişkin değerler ortalama \pm standart sapma; nitelik değişkenlere ilişkin değerler yüzde olarak verildi. Tüm sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerine ait zaman sağkalım eğrileri, Kaplan. Meier yöntemi ile oluşturuldu. Sağkalımlar arasındaki farklar log rank testi ile değerlendirildi, $p < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında bağımsız karşılaştırmalar kruskal-Wallis Test; independent samples (t-testi) ve Chi-square (ki-kare) test yöntemleri ile yapıldı. $p < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo:8:Tanı İçin Kullanılan Yöntemler

1)FOB (Fiberoptik Bronkoskopi)

(Biyopsi, bronkoalveolar lavaj, bronş lavajı, bronş fırçalama)

2)Trans-Torasik-İnce İğne Biyopsi

3) Cerrahi

(Pnömenektomi – Segmentektomi- Lobektomi)

4)Plevra

Sıvı Sitoloji - Biyopsi

5)Metastaz Biyopsi

6)Diğer Nedenler: Kemik Biyopsi, Karaciğer Biyopsi Plevra Sitoloji;Kitle Biyopsi, vs

Tablo 9: Charlson Komorbidite Faktörler ve Puanlama

Komorbiditeler	Puanlar
Koroner Kalp Hastalığı	1
Konjestif Kalp Yetmezliği	1
Periferel Vasküler Hastalık	1
Serebrovasküler Hastalık	1
Demans	1
Kronik Akciğer Hastalığı	1
Yumuşak Doku Hastalığı	1
Peptik Ülser Hastalığı	1
Hafif Karaciğer Hastalığı	1
Diyabet	1
Son Organ Hasarı Eşlik Ettiği Diyabet	2
Hemipleji	2
Orta ve Ciddi Böbrek Hastalığı	2
Herhangi Tümör	2
Lösemi	2
Lenfoma	2
Orta veya Ciddi Karaciğer Hastalığı	3
AIDS	6

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40(5):373–383.

Tablo:10: Charlson Komorbidite ve Faktörlerin Değerlendirilmesi

Koroner Kalp Hastalığı	Belgelenmiş.koroner kalp hastalığı ,; miyokart infarktüsü öyküsü
Konjestif Kalp Yetmezliği :	Spesifik tedavi altında semptomatik kalp yetmezliği
Periferel Vasküler Hastalık:	Aralıklı kladyasyon;periferel bypass grefti,akut arteriel yetmezlik;6cm≤ anevrizma
Serebrovasküler Hastalık	Geçici iskemik atak;serebro vasküler hastalık;
Demans	Kronik kognitif değişiklik
Kronik Akciğer Hastalığı	KOAH;astım; ilişkili semptomatik nefes darlığı
Bağ Dokusu Hastalığı	SLE, RA, polimiyozit, mix bağ dokusu hastalığı, polimyaljia romatika
Peptik Ülser Hastalığı	Peptik Ülser sebebi ile tedavi gereksinimi olan hasta
Hafif Karaciğer Hastalığı	Portal hipertansiyon olmadan siroz kronik hepatit, 2.derece≤Yağlı Karaciğer
Diyabet (komplikasyonsuz)	Tedavi altında diyabet
Son Organ Hasarı eşlik ettiği Diyabet	Retinopati, Nefropati, Nöropati
Hemipleji (veya parapleji)	Hemipleji veya parapleji
Orta ve Ciddi Böbrek Hastalığı	Kreatin klerensi ≤60 ml/dk
Lösemi	KML, KLL, AML, PV, ALL
Lenfoma, MM	NHL, HL, Waldenström ,Multipl Myelom
Orta veya Ciddi Karaciğer Hastalığı	Portal hipertansiyon, özofagusta varis öyküsü
İkincil Metastatik Solid Tümör	Açıklanamayan non melonositik deri kanserive insituservikal karsinom dışında diğer solid kanserler
AIDS	AIDS

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40(5):373–383.

Tablo 11:ECOG Performans Skalası**ECOG Performans Skalası.**

0 Kısıntısız tüm normal aktiviteleri yerine getirir

1 Fiziksel güç gerektiren aktiviteler sınırlıdır fakat yürüyebilir ve günlük aktivitelerini yapabilir.

2 Yürüyebilir, kendine bakabilir, herhangi bir iş yapamaz, uyanıklık zamanının % 50'sini ayakta geçirir.

3 Kişisel bakımını kısıtlı olarak yapabilir, uyanıklık zamanının % 50'sinden fazlasını yatağa ve sandalyeye bağımlı olarak geçirir

4 Kişisel bakımını yapamaz, yatağa ve sandalyeye bağımlıdır.

5)Ölüm

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. (1982). "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group". Am. J. Clin. Oncol. 5 (6): 649–55

SONUÇLAR

Hasta özellikleri:

Çalışmaya alınan toplam 221 hastanın 199 (%90)'u erkek, 22 (%10)'si kadın olup, ortalama yaş 61.23 (40–82) idi. Hastaların 135 (%61)'i 65 yaş altında iken, 86 (%39)'sı 65 yaş ve üzerinde idi. Bunlardan 65 yaş ve üstü olan 86 hastanın 79 (%91,9)'u erkek, 7 (%8.1)'si kadın iken; 65 yaş altındaki 135 hastanın 120 (%88,9)'si erkek, 15 (%11,1)'i de kadın idi. Sigara içme oranı tüm hasta grubunda % 90.5 oranında iken, cinsiyet göz önüne alındığında erkeklerde daha fazla olduğu gözlemlendi (%95 vs %47). Performans durumu 0 olan 143 (%64,7) hasta; 1 olan 51 (%23.1) hasta, 2 olan 13 (%5,9) hasta ve 3 olan 14 (%6.3) hasta idi. Hastaların 126 (%57,9)'sı evre IV, 95 (%42.1)'i de evre IIIB hastalardan oluşmaktaydı. En sık izlenen histolojik tip skuamöz hücreli karsinom olup (89 hasta, %40,3), bunu adenokarsinom (75 hasta, %34,0) ve adenoskuamöz hücreli karsinom (48 hasta, %21,7) takip etmekteydi. Çalışmaya alınan hastalarla ilgili demografik veriler Tablo 12'de gösterilmiştir.

Komorbiditeler ve CCI:

Tüm hasta grubuna ait komorbiditelerin görülme sıklığı ve dağılımı grafik:2'de, 65 yaş ve üzeri olan hastalarla 65 yaş altındaki hastalarda izlenen komorbiditelerin dağılımı ise grafik:3'de gösterilmiştir. Buna göre tüm hasta grubunda en sık izlenen komorbiditeler kronik akciğer hastalığı (% 31.2), diyabet (%19.9), ve koroner kalp hastalığı (%14.9) iken, 65 yaş ve üzeri hasta grubunda kronik akciğer hastalığı (%38.4), koroner kalp hastalığı (% 24.4) ve diyabet (% 23.3) şeklinde komorbiditeler daha sık izlenmiş, 65 yaş altında ise kronik akciğer hastalığı (% 26.7), diyabet (% 17.8) ve kronik böbrek hastalığı (% 9.6) şeklindeki komorbiditelerin daha fazla görüldüğü dikkati çekmiştir.

Hastaların Charlson skorlarına göre gruplandırılması sonucunda değerlendirme yapıldığında Charlson 0, 1, 2 ve 3 gruplarında yer alan hastaların dağılımı sırasıyla şu şekildedir: tüm hasta grubunda Charlson-0 62 (%28.2) hasta, Charlson-1 113 (%51.1) hasta, Charlson-2 27 (% 12.2) hasta, Charlson-3 19 (% 8.5) hasta; 65 yaş ve üzeri hasta grubunda Charlson-0 12 (%5.4) hasta, Charlson-1 51(% 23), Charlson-2 10 (% 4.5) hasta, Charlson-3 13 (%5.8) hasta; 65 yaş altı

hasta grubunda Charlson-0 50 (%22.6) hasta, Charlson-1 62 (%28) hasta, Charlson-2 17 (%7.6) hasta ve Charlson-3 13 (%5,8) hasta (Tablo 13).

Charlson Comorbidity Indeks içinde yer almamakla birlikte yaşlı hasta grubunda sık izlenen bir komorbidite olan hipertansiyon da ayrıca değerlendirilmiş ve tüm hasta grubunda %23.5 sıklıkta izlenirken, 65 yaş ve üzeri hastalarda %31.4 oranında, 65 yaş altındaki hastalarda ise %18.5 oranında izlendiği saptanmıştır.(Tablo:13)

Tedaviler:

Tüm hasta grubunun %67.4' ne radyoterapi uygulanmış olup, bunların %28.9' unu evre IIIB hastalar için uygulanmış olan radikal radyoterapi oluştururken, geri kalan %37.5'ünü çoğunluğunu evre IV hastaların oluşturduğu hastalarda uygulanan palyatif amaçlı radyoterapi oluşturmaktaydı.

Tüm hasta grubunun %90' nına sistemik kemoterapi uygulanmış olup, 199 (%90) hastaya bir sıra, 103 (%46.6) hastaya iki sıra ve 24 (%10.8) hastaya da üç ve daha fazla sıra kemoterapi uygulanmıştı. Hastaların aldığı ortalama kemoterapi kür sayısı 3.6 idi. İlk sıra tedavi olarak en sık uygulanan kemoterapi rejimi cisplatin/gemsitabin kombinasyonu (%54.6) iken, ikinci sıra tedavide monoterapi olarak dosetaksel (%43.2) idi (Tablo:17).

Kemoterapi uygulamalarının 65 yaş ve üzeri ile 65 yaş altındaki hastalardaki dağılımına bakıldığında, 65 yaş ve üzeri 86 hastanın 78 (%90.6)'ine sistemik kemoterapi uygulanmış olup, 78 (%90.6) hastaya bir sıra, 37 (%43) hastaya iki sıra ve 7 (%.8) hastaya da üç ve daha fazla sıra kemoterapi uygulanmıştı. Hastaların aldığı ortalama kemoterapi kür sayısı 3.4 idi. Bu yaş grubunda ilk sıra tedavi olarak en sık uygulanan kemoterapi rejimi platin/gemsitabin kombinasyonu iken ikinci sıra tedavide monoterapi olarak dosetaksel ve vinerabin takip etmekteydi. Altmış beş yaş altındaki 135 hastanın 121 (%.80.6)'ne sistemik kemoterapi uygulanmış olup, 121 (%80.6) hastaya bir sıra, 66 (%.54.5) hastaya iki sıra ve 17 (%14) hastaya da üç ve daha fazla sıra kemoterapi uygulanmıştı. Hastaların aldığı ortalama kemoterapi kür sayısı 3.7 idi. Bu yaş grubunda da ilk sıra tedavide en sık uygulanan kemoterapi rejimi cisplatin/gemsitabin kombinasyonu iken ikinci sıra tedavide monoterapi olarak dosetaksel ve vinerabin takip etmekteydi.

Altmış beş yaş altındaki hastalarda 65 yaş ve üzeri hastalara göre platin temelli ikili kombinasyon rejimleri daha yaygın kullanılırken (123 hasta, %54.6 platin

gemsitabine ve 55 hasta, %24.9 platinli diğer kombinasyon rejimleri), 65 yaş ve üzeri hastalarda ise monoterapilerin daha fazla tercih edildiği gözlemlendi (12 hasta, %.14 vineralbine, 3 hasta, %.3.5 diğer)

Toksisite:

Kemoterapi uygulaması sırasında izlenen derece 3-4 toksisiteler değerlendirildiğinde, tüm hasta grubunda 1.sıra kemoterapiden sonra izlenen derece 3-4 hematolojik ve non-hematolojik toksisite oranlarının %27,9 ve %30,1 iken, 2.sıra kemoterapiden sonra 3-4 hematolojik ve non-hematolojik toksisite oranlarının %20,8 ve %13,1 olarak gözlemlendi. (tablo:14). Toksisitelerin 65 yaş ve üzeri ile 65 yaş altındaki hastalardaki 1.sıra kemoterapiden sonra dağılımına bakıldığında, 65 yaş ve üzeri hasta grubunda en sık izlenen derece 3-4 hematolojik ve non-hematolojik toksisite sırasıyla , % 21.8 ve %19.7 olduğu; 65 yaş ve altındaki hastalarda ise en sık izlenen derece 3-4 hematolojik ve non-hematolojik toksisitenin sırasıyla %30.8 ve%19.7 olduğu saptandı. 2.sıra kemoterapiden sonra 65 yaş ve üzeri hasta grubunda en sık izlenen derece 3-4 hematolojik ve non-hematolojik toksisitenin sırasıyla , % 27 ve %15,6 olduğu; 65 yaş ve altındaki hastalarda ise en sık izlenen derece 3-4 hematolojik ve non-hematolojik toksisitenin sırasıyla %18.7 ve%11.6 olduğu saptandı (Tablo:15). Hematolojik toksisite içinde lökosit (%17.4) ve hemoglobin düşüklüğü (%8,8) daha ağırlıkta iken, non-hematolojik toksisite içinde ise bulantı-kusma (%5.9) ve ağrının (%15.4) daha fazla gözlemlendiği dikkati çekti.

Derece 3-4 toksisitelerin Charlson gruplarına göre dağılımına bakıldığında ise Charlson grup 2-3 olanlarda, grup 0-1 olanlara göre daha fazla toksisitenin izlendiği saptandı (Sırasıyla hematolojik toksisite %31 vs %29; non-hematolojik toksisite %40 vs %21) (Tablo:16).

Charlson gruplarındaki hastalar kendi içinde 65 yaş ve üzeri hastalarla 65 yaş altı hastalar olmak üzere iki kategoride toksisite bakımından değerlendirildi. Buna göre Charlson grup 2-3 olan hastalardan 65 yaş ve üzeri olanlarda 65 yaş altı olanlara göre daha fazla derece 3-4 hematolojik ve non-hematolojik toksisitenin gözlemlendiği dikkati çekti (sırasıyla hematolojik toksisite %23.8 vs %18.7 ve non-hematolojik toksisite % 18.7 vs %12.5). Ancak Charlson 0-1 olanlarda ise toksisite dağılımı benzerdi.

Sağkalım:

Tüm hasta grubunun median progresyonsuz sağkalım süresi 9.1 ay, median sağkalım süresi 17 ay iken 1, 2 ve 3-yıllık sağkalım oranları sırasıyla %61.3, %31.7 ve %20.2 iken; bu oranların 65 yaş ve üzeri hasta grubunda ve 65 yaş altındaki hastalardaki dağılımları ise sırasıyla şu şekildeydi: 9,7 Ay, 15 ay, %57.2, %22.2, %12.7 ve 8,6 ay, 18 Ay, %62.9, %37,8 ,%25.3 idi (Tablo:13). Altmış beş yaş ve üzeri hasta grubu ile 65 yaş altı hasta grubu arasında bu sağkalım parametreleri bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. (p:0,0641) (şekil:3). Evre IIIB olan hastalarda median sağkalım 18 ay iken 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %72.9, %45.5 ve %32,6; evre IV hastalarda ise median sağkalım 11 ay iken, 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %53.5 ,%21.7, %5.4 idi. Performans durumuna göre sağkalım değerlendirildiğinde performans durumu 0, 1, 2 ve 3 olanlarda median sağkalım sırasıyla 19 ay, 15 ay, 14 ay ve 1 ay idi (şekil:8 -Grafik 3). Cinsiyete göre sağkalım değerlendirildiğinde her iki cins arasında anlamlı fark bulunmazken, sigara içme durumu bakımından değerlendirildiğinde sigara içenlerde içmeyenlere göre sağkalımın daha kısa olduğu gözlemlendi (median sağkalım 16 ay vs 24 Ay) Buna paralel olarak karşılaştırmalı analizde sigara içenlerde daha fazla ölüm gözlemlendi (p:0,027).

Charlson gruplarının sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde tüm grupta Charlson grup sıfırdan 3'e gidildikçe sağkalımın daha kısaldığı dikkati çaktı (Median sağkalım Charlson 0, 1, 2 ve 3'te sırasıyla 19 ay, 17 ay, 11 ay ve 11 ay). Bu durum hem tüm grupta hem de 65 yaş ve üzeri hastalarla 65 yaş altı hastalarda gözlemlendi (Tablo 13).

Charlson gruplarındaki hastalar kendi içinde 65 yaş ve üzeri hastalarla 65 yaş altı hastalar olmak üzere iki kategoride sağkalım bakımından değerlendirildi. Buna göre Charlson grup 0, 1, 2 ve 3'teki hastaların 65 yaş ve üzeri ve 65 yaş altı gruplardaki median sağkalım oranları sırasıyla şu şekildeydi: (44 ay, 16 ay, 10 ay, 10 ay ve 19 ay, 18 ay, 11 ay, 11 ay) (p:0,1337) (Tablo 13).

Ayrıca hipertansiyonun sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde hipertansiyonu olanlarda olmayanlarda göre sağkalımın daha kısa olduğu gözlemlendi (sırasıyla median sağkalım, 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım: 17 ay, %66, %34,7, %23,9 ve 11ay, %45,4, %22,1, %7) (p=0,0398) (Tablo 13) (Şekil 9).

Tablo:12 Demografik Veriler	N	%
Yaş		
En düşük yaş	40	
En yüksek yaş	82	
Ortalama yaş	61,23	
Cinsiyet		
Erkek	199	90
Kadın	22	10
Sigara		
İçmiş	200	90,5
İçmemiş	21	9,5
Sigara İçmiş		
Erkek	190	95
Kadın	10	47
Sigara İçmiş		
En kısa süre /paket yıl	10	
En uzun süre /paket yıl	160	
Ortalama süre /paket yıl	57,4	
65 yaş ve üstü		
Erkek	79	91,9
Kadın	7	8,1
65 yaş altı		
Erkek	120	88,9
Kadın	15	11,1
Tanı Şekli		
FOB	102	49,3
Cerrahi	44	20
TTiiBx	41	18,6
LAP.Bx	10	4,5
Plevra.Bx	6	2,7
Diğer*	10	4,5
Histoloji		
Adenokarsinom	75	34
Squamoz	89	40,3
Adenosquamoz	48	21,7
Büyük hücreli adeno..	8	3,2
Bronkoalveolar adeno..	1	0,8
Evre		
Evre IIIB	95	42,1
Evre IV	126	57,9
1 uzak organ metastazı	91	41,6
2 ≤ uzak organ metastazı	35	16,3
Metastaz yeri		
Kemik	55	42
Beyin	26	20
Sürrenal	25	19
Karaciğer	24	18
Diğer **	11	8

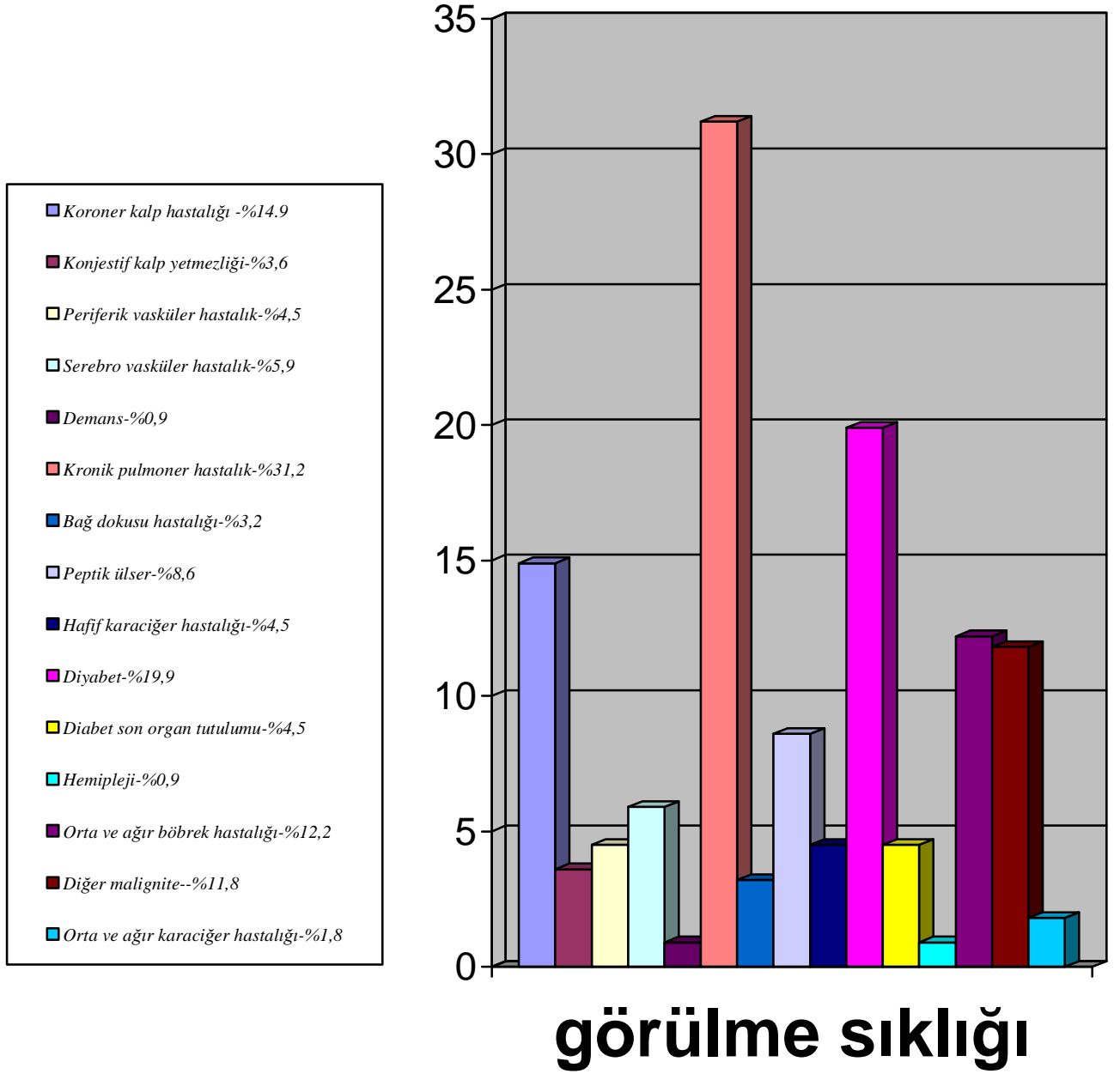
Diğer *// bx:biyopsi
<<kemik bx karaciğer
bx .plevra sitoloji:kitle
bx:kemik bx.öksürükle
gelen parça>>

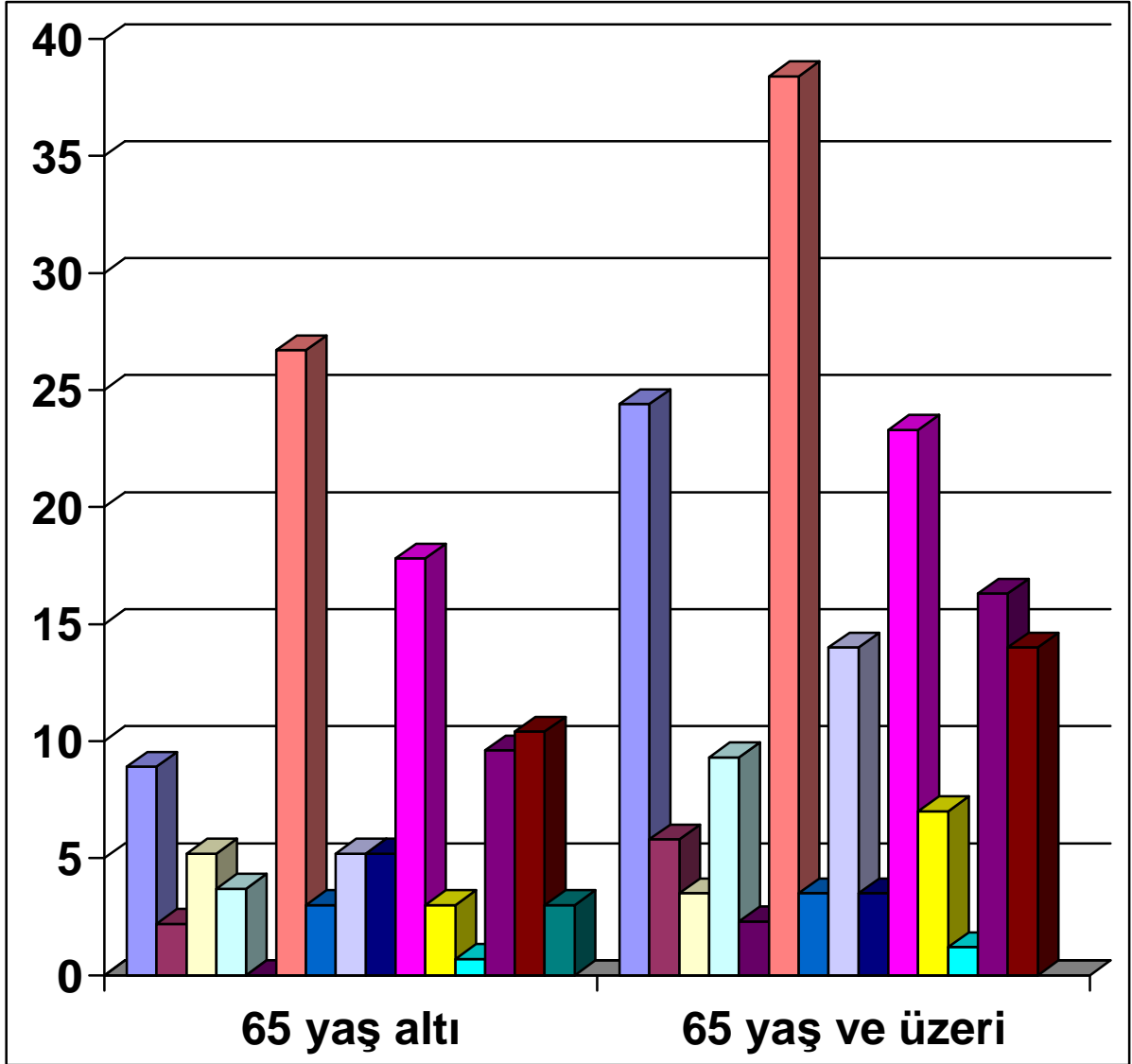
Diğer:** <<pankreas;
kord vokal; timus;
duodenyum;bas
boyun>>

TABLO:13 Sağ Kalım Tablosu	<u>N (%)</u>	Ay /Median Progresyonsuz Sağkalım Tarihi	Ay /Median Sağkalım Tarihi	1 yıllık Sağkalım oranı %	2 yıllık Sağkalım oranı%	3 yıllık Sağkalım oranı%
<u>Tüm Hasta Grubu</u>	221(100)	9.1	17	61.3	31.7	20.2
<u>Charlson 0</u>	62 (28.2)	7.4	19	66.2	44.6	38.2
<u>Charlson 1</u>	113 (51.1)	11.2	17	64.9	32.3	14.7
<u>Charlson 2</u>	27 (12.2)	6.6	11	47.8	20.8	13.4
<u>Charlson 3</u>	19 (8.5)	7.47	11	45	12	0
<65 yaş	135 (61)	8.57	18	62.9	37.8	25.3
<u>Charlson 0</u>	50 (22.6)	7.47	19	66	41.7	33.42
<u>Charlson 1</u>	62 (28)	9.2	18	67	41.7	23.8
<u>Charlson 2</u>	17 (7.6)	6.6	11	49.3	21.9	10.9
<u>Charlson 3</u>	6 (2.7)	7.47	11	26.6	0	0
≥65 yaş	86 (39)	9.7	15	57.2	22.2	12.7
<u>Charlson 0</u>	12 (5.4)	6.57	44	58.3	29.1	29.1
<u>Charlson 1</u>	51 (23)	13.5	16	63.1	23.1	5
<u>Charlson 2</u>	10 (4.5)	5.5	10	35	17	0
<u>Charlson 3</u>	13 (5.8)	7.1	10	38.9	0	0
Evre IIB	93 (42.1)	11.7	18	72.9	45.5	32.6
Evre IV	128 (57.9)	6.57	11	53.5	21.7	5.4
<u>Hipertansiyon var</u>	52 (23.5)	6.57	11	45.4	22.1	7
<u>Hipertansiyon yok</u>	169(66.5)	9.7	17	66	34.7	23.9

Grafik.1: Tüm hasta grubunda komorbid faktörlerin görülme oranı

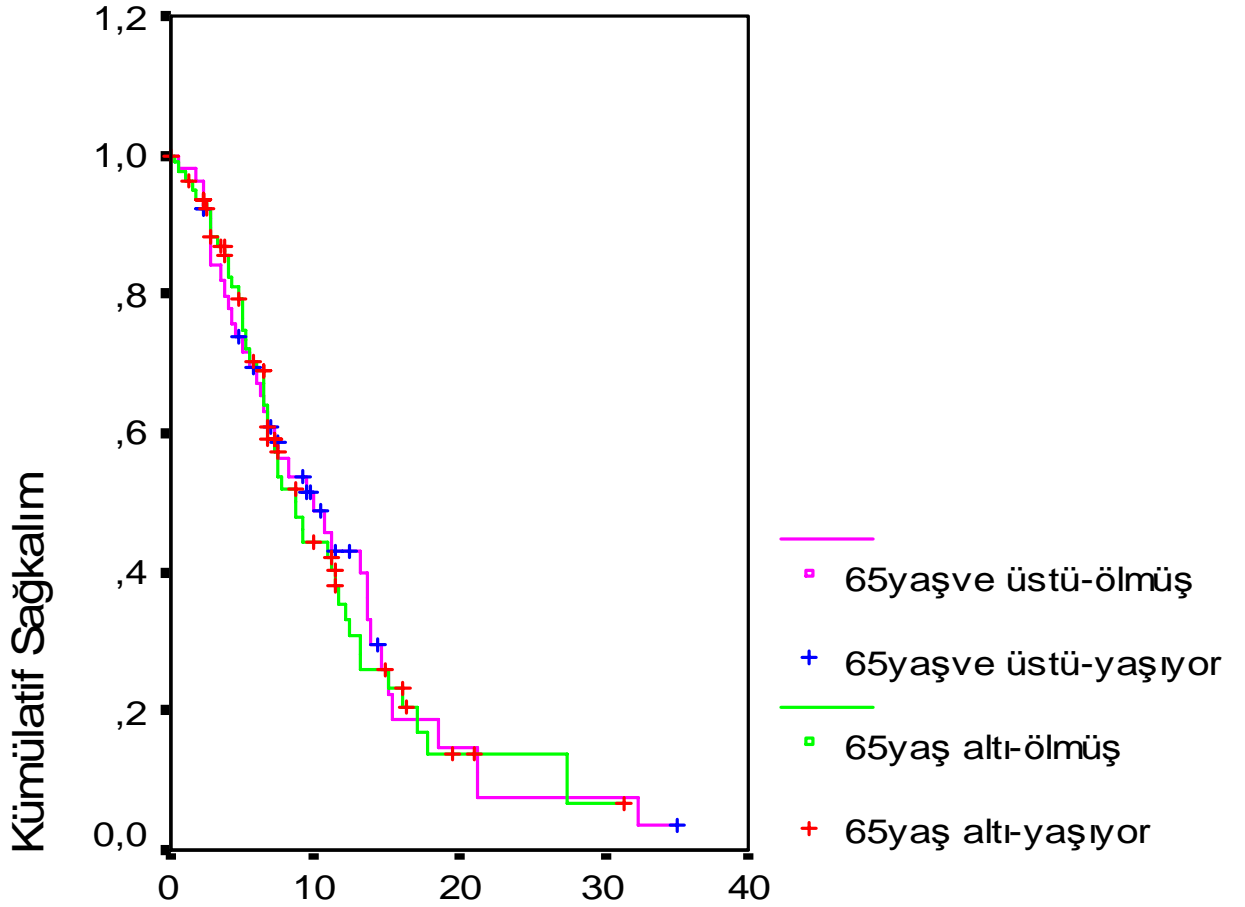
Grafik:1



Grafik:2 65 yaş ve üzeri ile 65 yaş altında komorbid faktörlerin görülme oranı**Grafik:2**

- | | |
|---|--|
| ■ Koroner kalp hastalığı-%8.9-%24.4 | ■ Konjestif kalp yetmezliği-%2.2-%5,8 |
| ■ Periferik vasküler hastalık-%5.2-%3.5 | ■ Serebro vasküler hastalık-%3.7-%9.3 |
| ■ Demans-%0-%2,3 | ■ Kronik pulmoner hastalık-%26.7-%38.4 |
| ■ Bağ dokusu hastalığı-%3-%3,5 | ■ Peptik ülser-%5.2-%14 |
| ■ Hafif karaciğer hastalığı%5.2-%3.5 | ■ Diabet-%17.8-%23.3 |
| ■ Diabet son organ tutulumu-%3-%7 | ■ Hemipleji-%0.7-%1.2 |
| ■ Kronik böbrek yetmezliği-%9.6-%16.3 | ■ Diğer malignite-%10.4-%14 |
| ■ Orta-ağır karaciğer hastalığı-%3-%0 | |

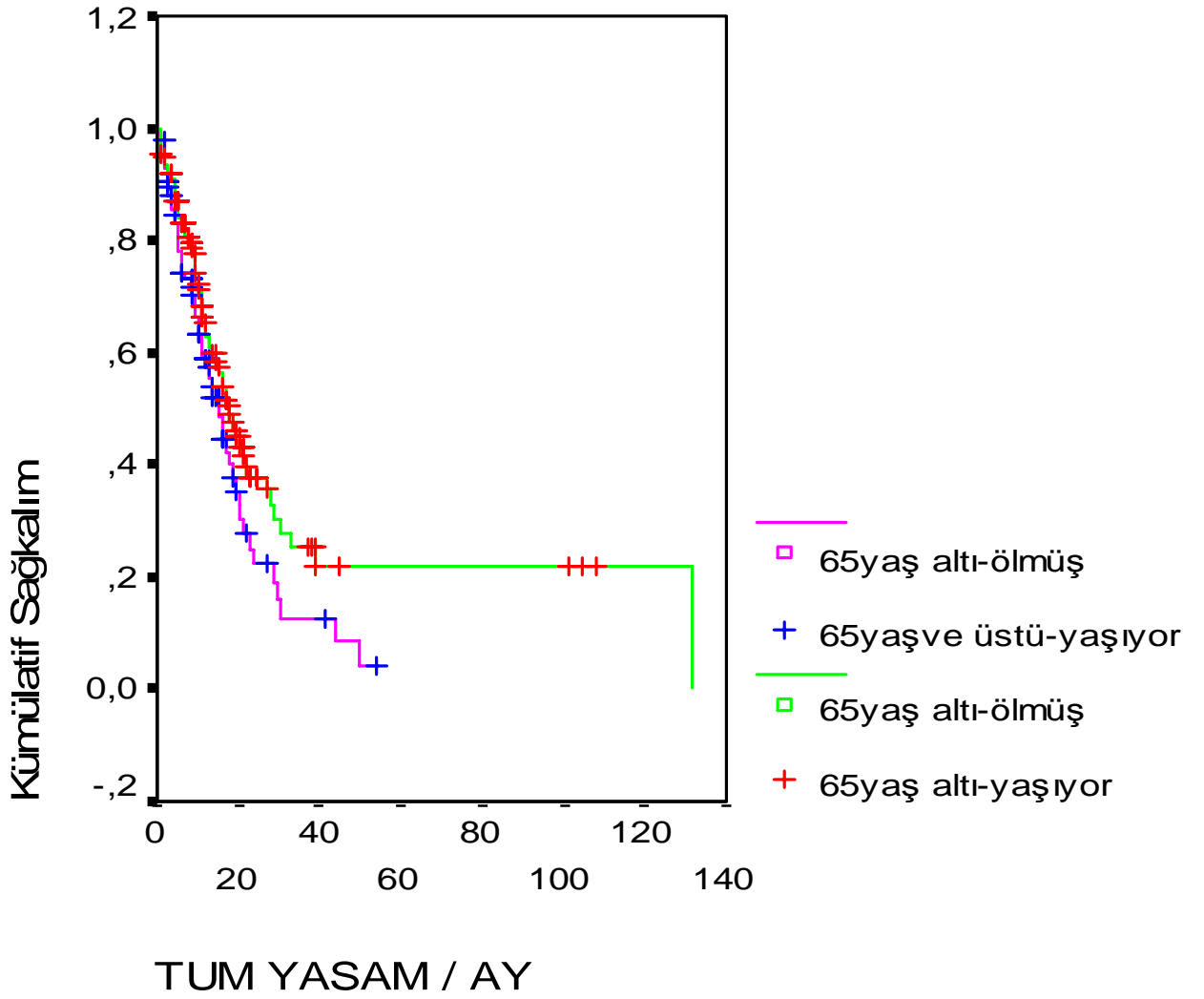
Sekil:1
Tüm hasta Grubunda Progresyonsuz Sağkalım Süreleri



PROGRESYONSUZ SAĞKALIM SÜRESİ / AY

p:0,8579

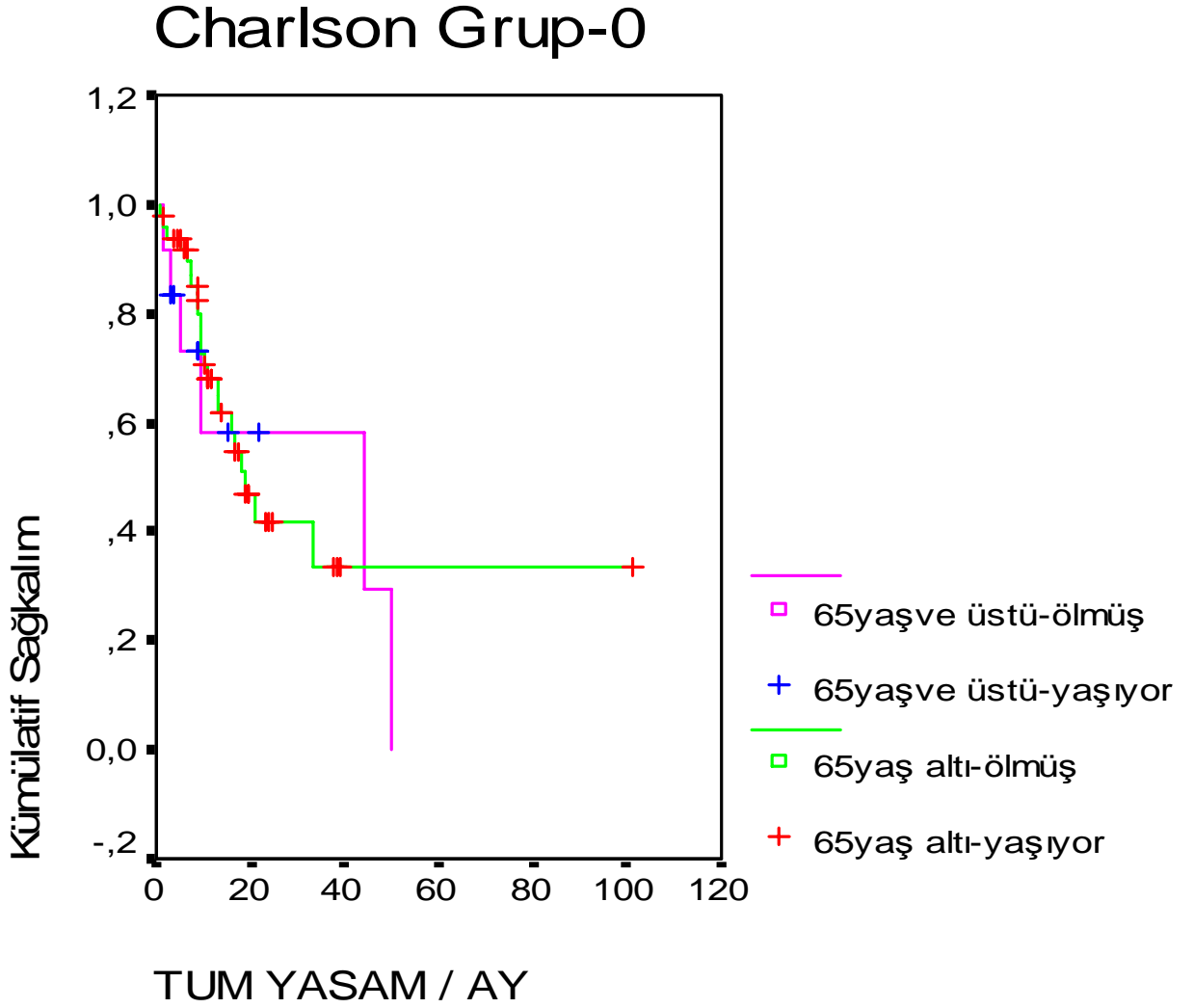
Sekil:2
Tüm Hasta Grubunda 65 Yaş Ve Üstü Hastalar İle
65 Yaş Altı Hastalarda Genel Sağkalım



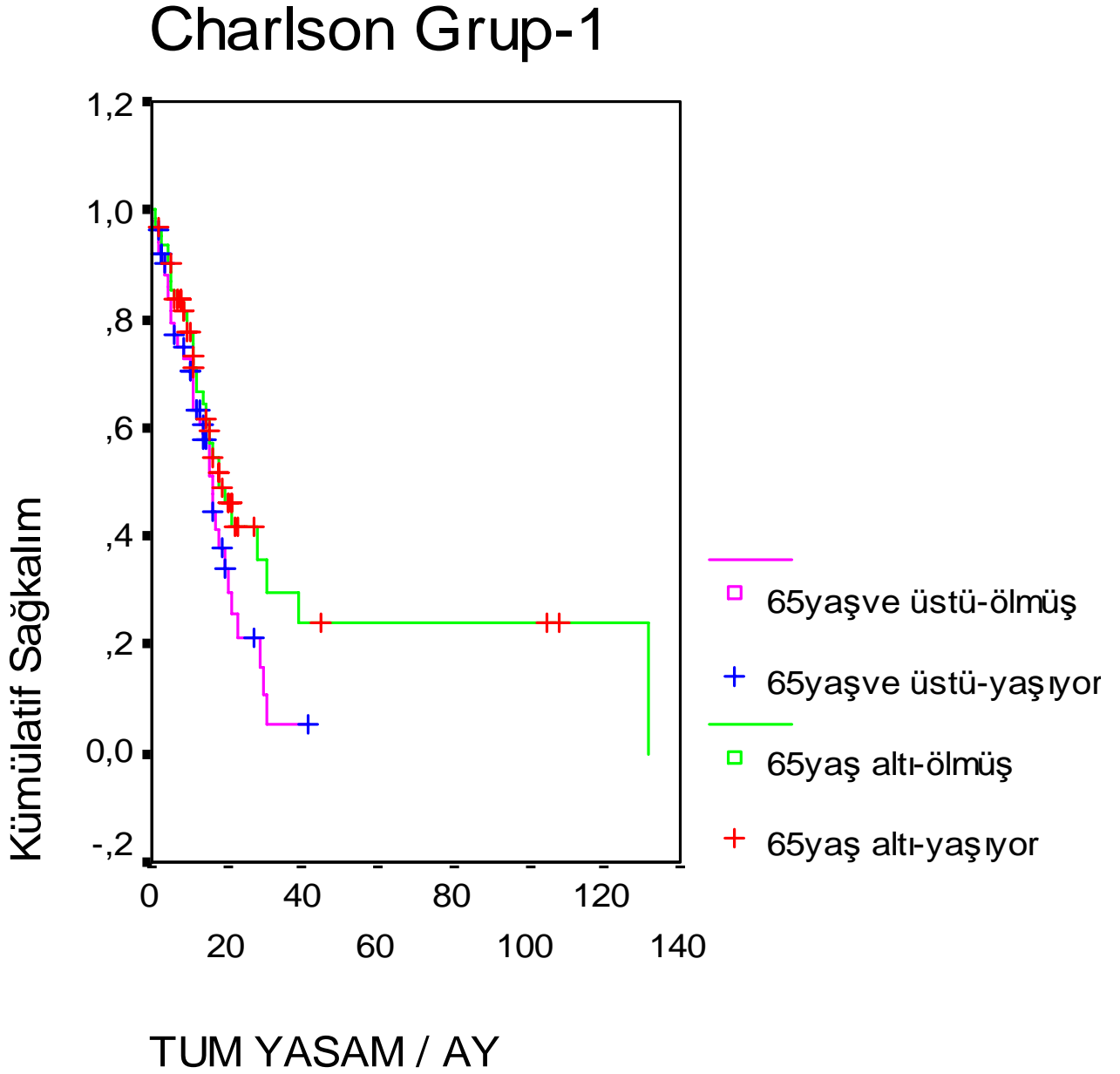
p:0,0641

Sekil 3:

Tüm Hasta Grubunda Charlson Grup -0 Olanlarda
65 Yaş Ve Üstü Hastalar İle 65 Yaş Altı Hastalarda Sağkalım

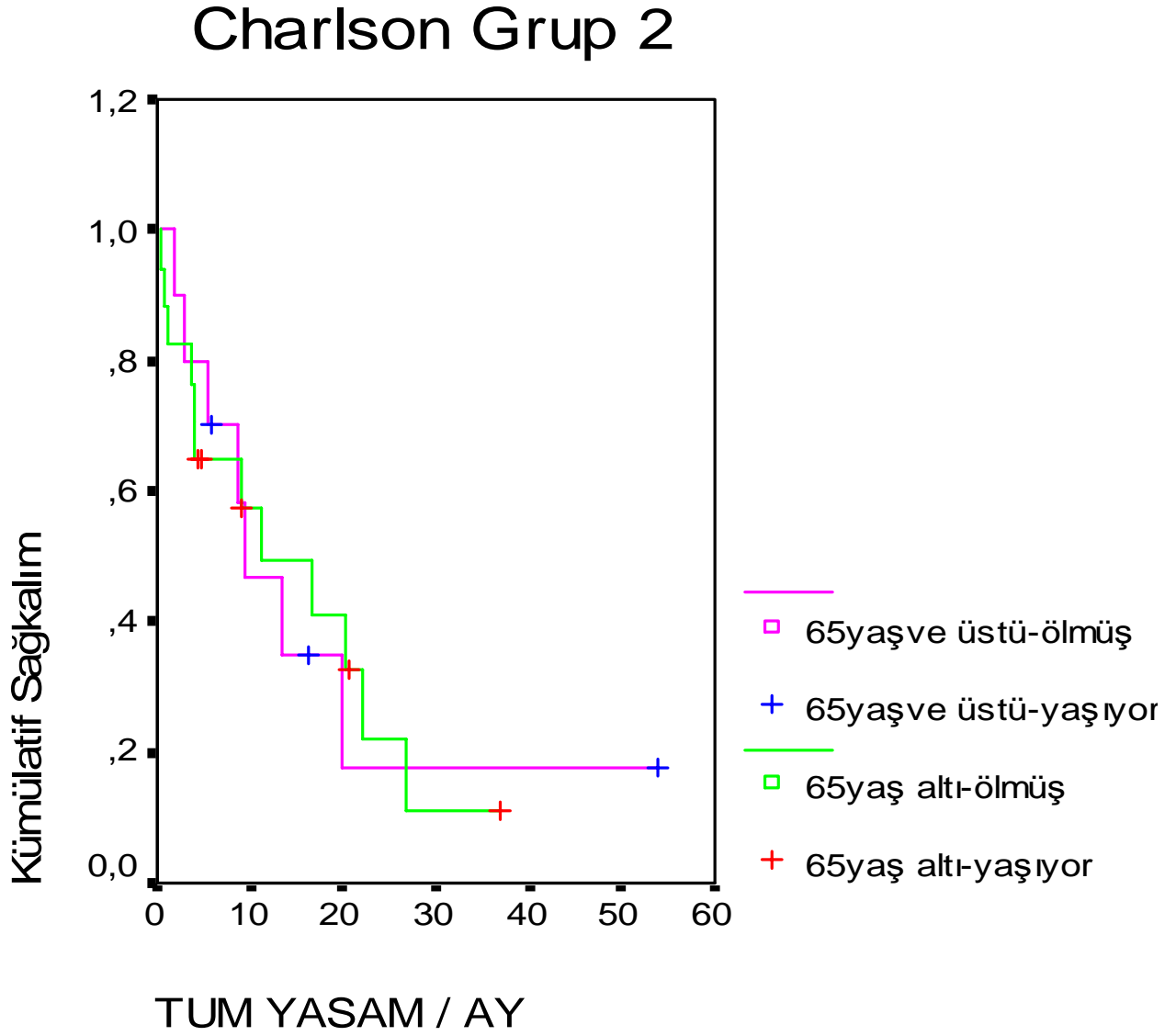


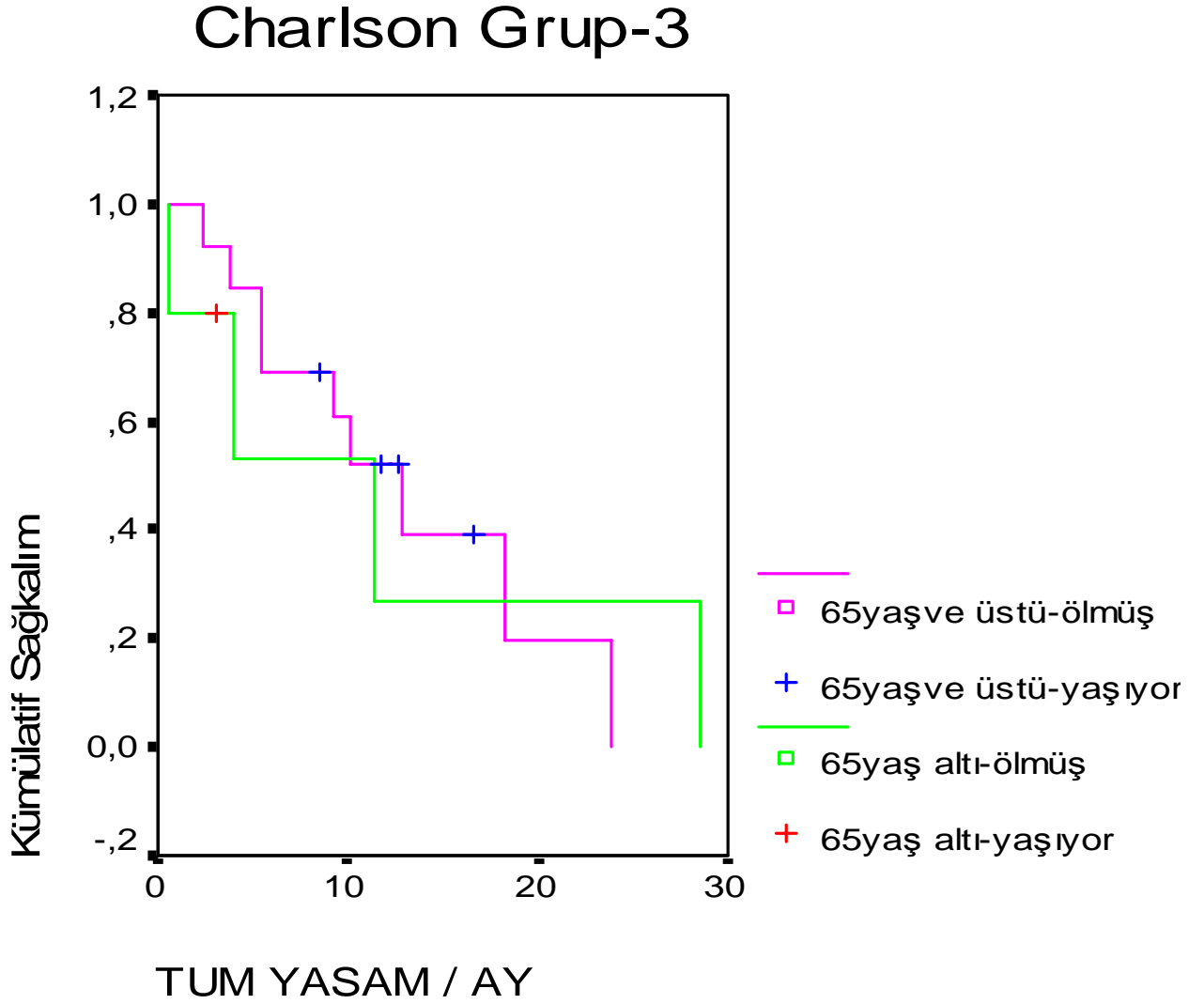
Sekil:4
Tüm Hasta Grubunda Charlson Grup -1 Olan
65 Yaş Ve Üstü Hastalar İle 65 Yaş Altı Hastalarda Sağkalım



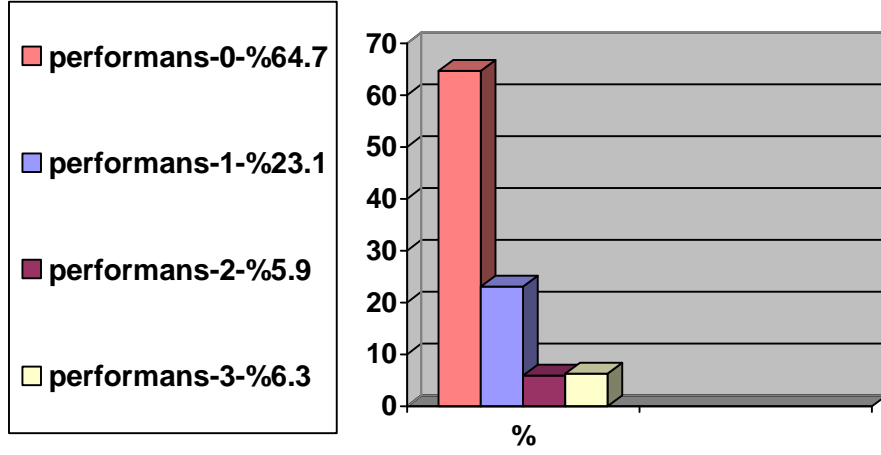
Sekil:5

**Tüm Hasta Grubunda Charlson Grup -2 Olan
65 Yaş Ve Üstü Hastalar İle 65 Yaş Altı Hastalarda Sağkalım**

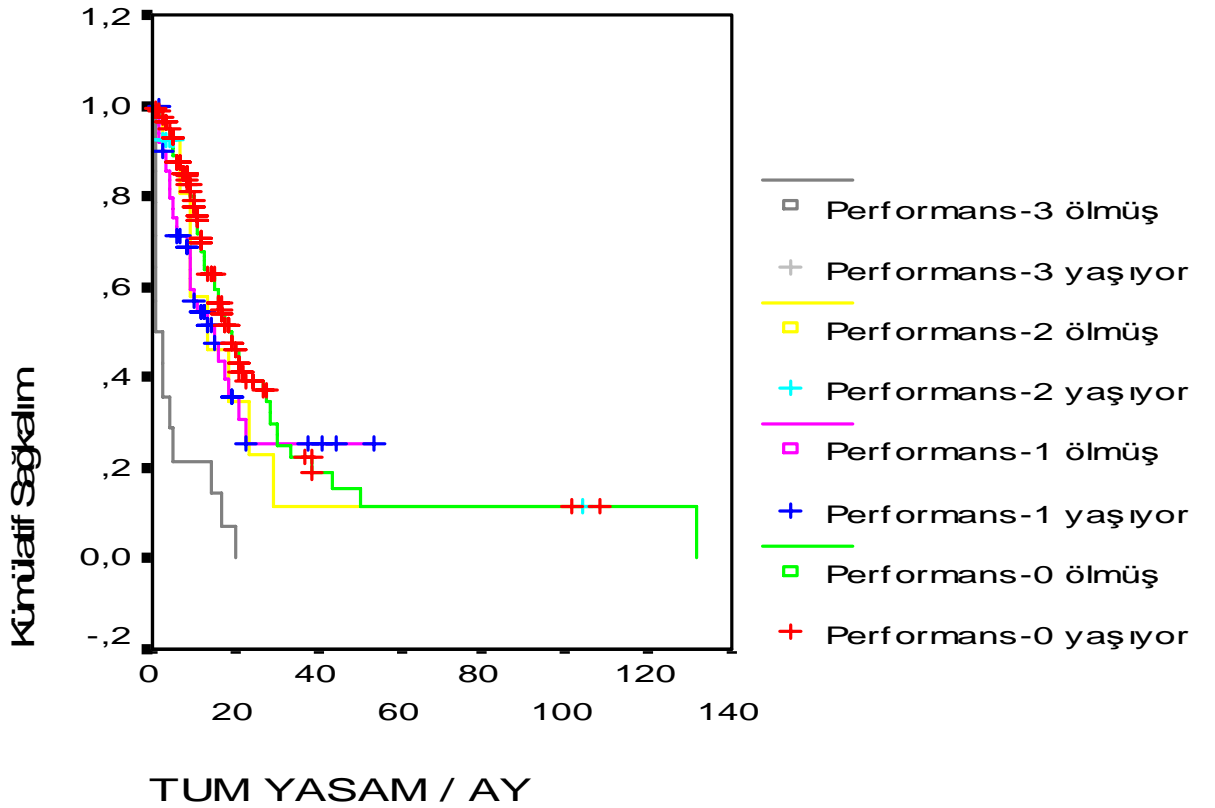


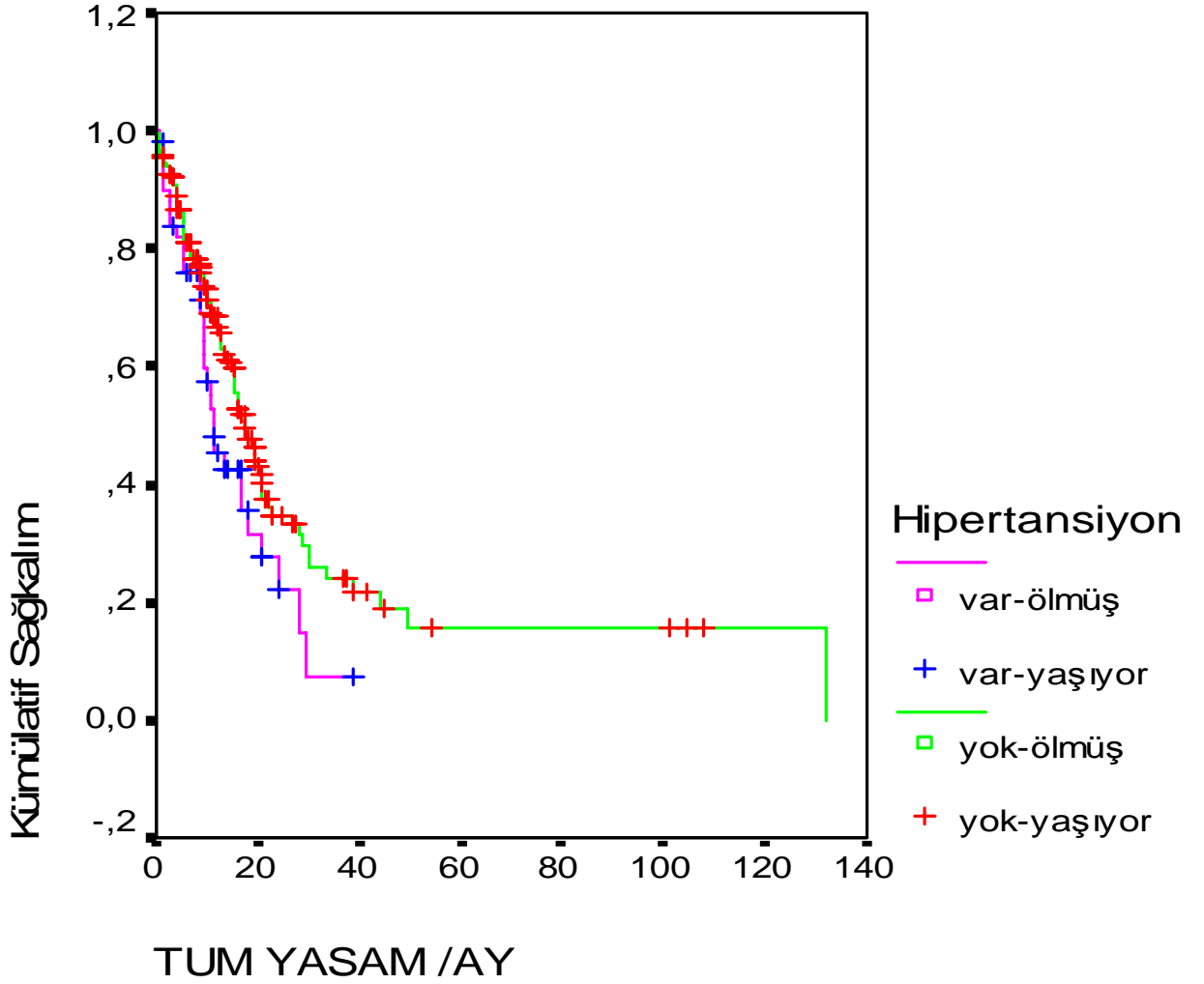
Sekil:6**Tüm Hasta Grubunda Charlson Grup -3 Olan
65 Yaş Ve Üstü Hastalar İle 65 Yaş Altı Hastalarda Sağkalım**

Grafik3
Tüm Hasta Grubunda Performans Durumuna Göre Sağkalım



Sekil 7: Tüm Hasta Grubunda Performans Durumuna Göre Sağkalım



Sekil-8Tüm Hasta Grubunda Hipertansiyon Durumuna Göre Sağkalım

p:0,0398

Tablo:14

Tüm hasta grubunda kemoterapi ile ilişkili gözlenen hematolojik ve nonhematolojik toksisitelerin (WHO göre) dağılımı

Tablo :14	Hematolojik -%	Nonhematolojik -%
1.Sıra Kemoterapi(N:193)		
Grade-0	20.2	22.4
Grade-1	30.1	34.4
Grade-2	19.2	23.4
Grade-3	13	13
Grade-4	14.9	17.1
2.Sıra Kemoterapi(N:101)		
Grade-0	20.8	25
Grade-1	43.6	26.1
Grade-2	13.9	35.9
Grade-3	11.9	10.9
Grade-4	9.9	2.2
3.Sıra Kemoterapi(N:20)		
Grade-0	15	26.5
Grade-1	55	26.5
Grade-2	10	17.6
Grade-3	15	29.4
Grade-4	5	0

Tablo:15
Tüm Hasta Grubunda Toksisitelerin 65 Yaş Ve Üzeri Hastalar İle 65 Yaş Altı
Hastalardaki Dağılımı

Tablo :15	≥65 yaş	<65 yaş	≥65 yaş	<65 yaş
	Hematolojik	Hematolojik	Nonhematolojik	Nonhematolojik
1.Sıra Kemoterapi	N:76	N:117	N:76	N:117
Grade-0	% 21	% 19.7	% 18.4	% 25.6
Grade-1	% 30.3	% 29.9	% 36.8	% 32.5
Grade-2	% 19.7	% 19.7	% 25	% 22
Grade-3	% 11.8	% 10.3	% 11.8	%13.7
Grade-4	% 10.0	% 20.5	% 7.9	%6
2.Sıra Kemoterapi	N:37	N:64	N:37	N:64
Grade-0	% 18.9	% 21.9	% 18.8	% 28.3
Grade-1	% 37.8	% 46.9	% 25	% 26.7
Grade-2	% 16.2	% 12.5	% 40.6	% 33.3
Grade-3	% 13.5	% 10.9	% 15.6	% 8.3
Grade-4	% 13.5	% 7.8	%0	% 3.3
3.Sıra Kemoterapi	N:6	N:14	N:6	N:14
Grade-0	% 16.7	% 14.3	% 16.7	% 8.3
Grade-1	% 33.3	% 64.3	% 33.3	% 41.7
Grade-2	% 16.7	% 7.1	% 16.7	% 16.7
Grade-3	% 33.3	% 7.1	% 33.3	% 33.3
Grade-4	%0	% 7.1	%0	%0

Tablo:16**Tüm Hasta Grubunda Toksisitelerin Charlson Gruplarına Göre Dağılımı**

Tablo :16	Charlson 0 ve 1. Grub	Charlson 2 ve 3. Grub	Charlson 0 ve 1. Grub	Charlson 2 ve 3. Grub
	Hematolojik	Hematolojik	Nonhematolojik	Nonhematolojik
1.Sıra	157	36	157	36
Kemoterapi:				
Grade-0	% 21.5	% 16	% 24	% 25
Grade-1	% 28	% 38	% 31	% 25
Grade-2	% 21.5	% 14	% 24	% 11
Grade-3	% 12	% 14	% 14	% 16
Grade-4	% 17	% 17	% 7	% 24
2.Sıra	80	21	80	21
Kemoterapi:				
Grade-0	% 22.5	% 14	% 27.5	% 23
Grade-1	% 41	% 33	% 27.5	% 23
Grade-2	% 14	% 14	% 33.7	% 28
Grade-3	% 12.5	% 19	% 8	% 14
Grade-4	% 10	% 19	% 3	% 9
3.Sıra	N:19	N:1	N:19	N:1
Kemoterapi:				
Grade-0	% 15	0	% 21	0
Grade-1	% 55	% 100	% 32	% 100
Grade-2	% 10	0	% 21	0
Grade-3	% 15	0	% 26	0
Grade-4	% 5	0	0	0

Tablo:17
Tüm Hasta Grubuna Uygulanan Kemoterapi Rejimleri

Kemoterapi Rejimleri	Hasta sayısı (N:221)	%
1.Sıra Kemoterapi Rejimleri		
N:199		
Almamış	22	10
Etoposit+Platin	26	11.8
Platin +Gemsitabin	123	54.6
Vinalbin	12	5.4
Vinalbin +Platin	16	7.2
Dosetaksiel	4	1.8
Dosetaksiel +Platin	13	5.9
Diğer	8	3.7
2.Sıra Kemoterapi Rejimleri		
N:103		
Etoposit +Platin	4	3.5
Gemsitabine	16	14.3
Platin +Gemsitabin	9	8.1
Gemsitabin + Vinorelbin	1	1
Gemsitabin + Dosetaksiel	5	4.5
Vinalbin +Platin	5	4.5
Vinalbin	6	5.3
Dosetaksiel	48	43.2
Dosetaksiel +Platin	9	8.1
3.Sıra Kemoterapi Rejimleri		
N:24		
Erlotinib	3	12.5
Gemsitabine	2	8.3
Platin +Gemsitabin	2	8.3
Gemsitabin + Vinalbin	3	12.5
Gemsitabin + Dosetaksiel	2	8.3
Vinalbin	2	8.3
Dosetaksiel	10	42

TARTIŞMA

Çalışmamızda 65 yaş ve üzeri hastaların % 86'sinde en az bir komorbid faktör görülürken 65 yaş altındaki hastalarda bu oranın %62 olduğu saptandı.Çalışmamızda hem 65 yaş ve üzeri hastalarda hem de 65 yaş altı hastalarda charlson grubları arttıkça tedavi toksisitesinin arttığı ve sağkalımın kısaldığı gözlemlendi.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri daha çok ileri yaşta gözlenen bir kanser türüdür. Birim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %98 'i evre IA-III A olan 433 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasının %79 erkek %21'si kadın iken hastalar yaş gruplarına göre sınıflandırıldıklarında hastaların %72 i 70 yaş ve üzerinde %28'inin de 70 yaş altında olduğu bildirilmiştir. Hastaların histopatolojik sınıflamasında da squamoz hücreli oranı %50 iken adenokarsinom oranı %33 büyük hücreli karsinom oranı %13 olarak belirtilmiştir [3].

Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ECOG 1–2 performansında 42 evreIIIB ve IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta değerlendirilmiş. Histopatolojilerine göre squamoz hücreli olanlar %26.8, adenokarsinom %19 iken adenosquamoz %53.6 olarak saptanmış. Evre IIIB hastalarda ortalama yaşam süresi 14,0±2.23 ay, 1 yıllık yaşam oranı %54.2, evre IV hastalarda ortalama yaşam süresi 10,0±0,67 ay, 1 yıllık yaşam oranı %29.4 saptanmıştır .

Çalışmamızdaki hastalar histopatolojik özelliklerine göre değerlendirildiğinde adenokarsinom %34, squamoz hücreli 40.3, adenosquamoz %21.7.ve büyük hücreli %3.2 idi.

Yapılan çalışmalarda, sigara içmeyen küçük hücreli akciğer kanserli olguların daha iyi kemoterapi cevap verdikleri ve daha uzun yaşadıkları bulunmuş ve bu durumu sigara içmeyenlerin tumor klonlarında daha az defekt ve mutasyon oluşuna bağlamışlardır. Sigara içmeyenlerdeki uzun yaşam süresinin bir nedenini ise daha az komorbid hastalığın olması ve akciğer fonksiyonlarının korunmasıdır [20]. Bazı çalışmalarda ise farklı olarak sigara içen ve

ıçmeyen grup arasında sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır [68], [69], [70], [62].

B.Colinet ve arkadaşları 735 KHKDAK olan hastada sigara ıçme durumuna göre yapılan ortalama sağ kalım süresinde sigara ıçen hastalarda ortalama sağ kalım düşük olarak saptanmış. Evreye göre ise ileri evre hastalarda ortalama sağ kalım süresi erken evre olgulara göre daha düşük olduğu gösterilmiş. Hastalarda adeno karsinom ile adeno karsinom dışındaki histolojik alt tiplerde ortalama sağ kalım üzerine anlamlı bir etkisi gözlenmezken tanı anında %5 den fazla kilo kaybı olan grupta olmayanlara göre ve sigara ıçen grupta ıçmeyenlere göre sağ kalım süresinin daha kısa olduğunu göstermişler .

Çalışmamızdaki veriler ile literatür verileri benzerdir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tanı konulduğunda hastaların çoğu ileri evrededir. Sigara ile yüksek oranda ilişkilidir. Akciğer Kanseri erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık olarak belirgin olarak daha fazla görölmektedir. Histopatolojik olarak squamoz hücreli akciğer kanseri daha sık gözlenmektedir.

Çalışmamızda sigara ıçen hastalarda sağ kalım süresinin sigara ıçmeyen hastalara göre daha düşük olduğunu; ama sigara ıçen hastalarda günlük sigara tüketimi daha fazla olan grupta ölüm oranı daha yüksek oranda olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilememiştir.

Akciğer kanseri daha çok ileri yaşta görölen bir kanser olması nedeni ile çoğunlukla değişik komorbid faktörler hastalığa eşlik etmektedir. D.Moro-Sibilot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda cerrahi sonrası evre I ve II olan 588 hasta alınmış. Hastalarda komorbid faktör sıklık sırasına göre kronik akciğer hastalığı % 15.3 periferik damar hastalığı%13.4, koroner kalp hastalığı %12.7, peptik ülser % 10.7, diyabet %6.3 olarak saptanmış [71].

Janssen-Heijnen ve arkadaşları tarafından 3864 akciğer kanserli hasta nüfus kayıt-Kapsamlı Kanser Merkezi Eindhoven kayıt defterini temel alan bir dizi rapor hazırlanmış. Akciğer kanserli hastalara en sık eşlik eden komorbid hastalıkları, sırasıyla kardiyovasküler hastalıklar (% 23), KOAH (% 22) ve diğer kanserler (% 15) olarak göstermişlerdir [4].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada; Birim ve arkadaşları %97 'ü evre 1 olan %3 ü evre IIIB-IV olan 205 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında komorbid faktörleri sıklık sırasına göre kronik akciğer hastalığı (%37.1), periferik vasküler hastalık (%25.9), koroner kalp hastalığı (%22.9) olduğunu bildirmişlerdir. Sağ kalım sürelerinde hastanın charlson grubu yükseldikçe sağ kalım süresinin düştüğü gösterilmiştir [72].

Battafarano ve Arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada evre I KHDAK 'li 451 olguda hastaların %76'sında en az 1 komorbid faktör gösterilmiştir [80].

Bizim Çalışmamızda en az 1 komorbid faktör olanların oranı %71.8 idi. Özellikle sigara ilişkili komorbid faktörler daha sık saptandı. En sık gözlenen komorbid faktörler sırasıyla kronik akciğer hastalığı (% 31.2), diyabet (%19.9), ve koroner kalp hastalığı (%14.9) idi. Literatür verileri ile oranlarımız diyabet dışında benzer idi. Bizim çalışmamızda diyabet görülme oranı hem daha önceki benzer çalışmalarda hem de genel toplum prevalansına göre yüksek olarak bulundu. Literatürde Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri olan olan olgularda yapılan çalışmalarda PPAR (Peroxisome proliferator activated receptor) reseptörleri ve insülin direnci ile akciğer kanseri ilişkisini gösteren çalışmalar sürmektedir [73].

İleri yaş ile birlikte başta böbrek, karaciğer ve kemik iliği olmak üzere pek çok organ ve sistem yaş ile ilişkili olarak fonksiyonlarında azalma olmaktadır. Glomerül filtrasyon hızı veya kreatinin klerensi ile hesaplanan böbrek fonksiyonları yaş ile azalmaktadır ki bu durum kemoterapide kullanılan çeşitli sitotoksik ajanların yan etkilerini arttırmaktadır [74]. Bütün bu nedenlerle ileri yaş hastalarda çoğunlukla monoterapi şeklinde tedavi verilme eğilimi gözlenmektedir. Bazı yeni çalışmalarda yaşlı hastalarda tek ajan tedaviler ile özel destek tedavileri karşılaştırılmıştır. Haftalık verilen vinorelbine'in yaşlı hastalarda özel destek tedavilerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir [74]. Dosetaksel veya paklitaksel 'in tek başına kullanımında özel destek tedavilerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir [74]. Gemcitabine ile yapılan çalışmada sağkalımda üstünlük gösterilmezken yaşam kalitesinde belirgin bir düzelme ve palyatif radyoterapi ihtiyacında azalma saptanmıştır [74].

Shinzoh Kudoh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri yaş hasta grubunu içeren diğer bir randomize faz III çalışmada da dosetaksel ve vinorelbin birebir karşılaştırılmıştır ve

benzer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak, dosetaksel tedavisi alan hastaların 1 ve 2 yıllık sağkalım oranlarının (%58,6 - %36,7) ve hastalığa bağlı semptomlardaki iyileşme açısından, vinorelbin den üstün olduğu bildirilmiştir [75].

İleri evre ve yaşlı akciğer kanserleri olan hastalarda kombine tedaviler tek ajan tedavilerle karşılaştırıldığında etkinlik artmış ancak etkinlikle beraber toksisitede artış gözlenmiştir. Meta analizler ile kombine tedavilerde cevap oranlarının arttığı, 6 ve 12 aylık sağkalımların uzadığı gösterilmiştir. Ancak kombine tedavilerde toksisite de artmaktadır [74].

Çalışmamızda 65 yaş ve üstü hasta grubunda 65 yaş altındaki hasta grubuna göre tek ajan tedavi kullanımı daha ön plandadır. İleri yaşla beraber ve sigara içme oranında yüksek olduğu için komorbid faktörlerin sıklığı da ve tedaviye bağlı toksisite sıklığı da artmaktadır. İleri yaş hasta grubunda komorbid faktörleri yüksek olan hastalarda tek ajan tedaviler daha öncelikli tercih edilmesinde yarar görünmektedir.

Literatürde hastaların komorbidite durumlarına göre sağkalım sürelerinin farklı seyrettiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan Chien-Ying Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserli evre 1 olgular cerrahi sonrasında 5 yıl boyunca takip edilmiş hastalardan charlson komorbidite indexi(CCI) ≥ 2 olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım süresinin CCI < 2 olan hastalardan daha düşük olduğu gösterilmiştir [76].

D. Moro-Sibilot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar Charlson komorbidite indexi kullanılmış. Hastalar charlson skoru 0 %47.1, 1-2 olan %43.7, 3-4 olan %8.3 ve $5 \leq$ %0,8 olarak saptanmış. Hastalarda izlenen komorbid faktörlerden sıklık sırasına göre kronik akciğer hastalığı %15.3, periferik damar hastalığı %13.4, koroner kalp hastalığı %12.7, peptik ülser %10.7, ve diyabet %6.3 olarak saptanmış. Hastalar arasında charlson grubları karşılaştırılmış,. Charlson skoru yüksek olan hastalarda sağ kalım süresinin daha düşük olduğu gösterilmiştir [71].

Fırat ve arkadaşlarının yaptığı komorbidite ve Karnofsky performans skorları prognostik faktör olarak evreIIIA veIIIB tanısı olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalar değerlendirilmiş. Karnofsky performansı durumunun ve komorbidite skorlarının yaşam süresi üzerinde etkili olduğu gösterilmiş. Çalışmada evreIIIA nın prognoz ve sağ kalım süresinin evre IIIB den daha iyi olduğu gösterilmiştir [77].

Birim ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada %98 'i evre1A-III A olan 433 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasının komorbidite indexi charlson sınıflamasına göre 0, 1-2, 3-4, ≥ 5 , olan 4 gruba ayrılmış. Charlson-0: %22, Charlson 1-2 : %55, Charlson 3-4: %22, charlson ≥ 5 : %2 olarak saptanmış. Hastalarda komorbid faktörler sıklık sırasına göre kronik akciğer hastalığı %29 koroner arter hastalığı %21, periferik vasküler hastalık %20 olarak gösterilmiş. Hastalarda sağ kalım süresi üzerinde cinsiyet ve histopatolojik tip ile anlamlı sonuçlar bulunmaz iken 70 yaşın üzerindeki hasta grubunda sağ kalım süresinin daha düşük olduğu gözlenmiş. Hastalarda charlson grup 1-2 ve Charlson grup ≥ 3 olan hasta grubu ile yapılan sağ kalım analizinde Charlson grup ≥ 3 olan grupta sağ kalım süresinin daha düşük olduğu gösterilmiş [78].

Chien-Ying Wang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada Charlson komorbidite indexi and Kaplan—Feinstein indeks'ini (134) kullanarak charlson gruplarını 0; 1; ≥ 2 olarak sınıflandırmışlar. Kaplan—Feinstein index i ise 0;1; 2; 3 olarak gruplandırıp 5 yıllık sağ kalım süreleri değerlendirmişler. Charlson komorbidite indexindeki hastalarda CCI skoru artışının 5 yıllık sağ kalımı etkilemesine rağmen Kaplan—Feinstein index skor düzeyi arttıkça sonuçlarında 5 yıllık sağ kalım sonuçları üzerinde etkisi anlamlı bulunmamış [70].

B.Colinet ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çoğunluğunu evre IIIB-IV (%70) hastaların oluşturduğu 735 KHDAK'li hastanın 70 yaş ve altı hasta grubu 70 yaş üstü hastalarda yaptıkları sağ kalım süresinde hastalarda 70 yaş üstü hastalarda 70 yaş altındaki hastalara göre ve erkeklerde sağ kalım süresinin kadınlardaki sağ kalım süresine göre daha düşük olduğu gösterilmiş [79]. B.Colinet ve arkadaşları hasta grubunda komorbid faktörlerden en sık görülenler sırasıyla solunum yolu hastalıkları %44, kardiyovasküler hastalıklar %36, diğer malignite %12, diyabet %9, ve alkol kullanımı %15 olarak bulunmuş. Komorbid faktörlerden kardiyovasküler hastalık, diğer maligniteler, diyabet, alkol kullanımı ortalama sağ kalım süresi üzerinde etkili bulunmazken kronik akciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama sağkalım süresinin düşük olduğu bulunmuş. Hastalar ECOG performans skalasına göre ≥ 2 ve < 2 olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi perfonmansı ≥ 2 olan grupta daha düşük olarak saptanmış [79].

Çalışmamızda 65 yaş ve üzerindeki hastalar ile 65 yaş altındaki hastalarda charlson grupları arttıkça ortalama 1-2 ve 3 yıllık sağ kalım süreleri azalmasına rağmen

istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatürdeki benzer çalışmalarda komorbid faktörler arttıkça hastaların sağkalım süresinde kısalma ve istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmiştir. Ancak bu çalışmalarda seçilen hasta grupları yüksek oranda evre IA-III A hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların tamamının evre IIIB ve IV olması ortalama yaşam beklentisinin 8 ay ile 16 ay arasında olması ve hasta sayımızın 221 olması komorbid faktörlerin genel olarak sağkalım süresi üzerinde etkinliğini istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına sebep olabilir. Çalışmamızda CCİ kriterlerinde olmayan hipertansiyon ile ilgili olarak yapılan değerlendirmede hipertansiyonu olanlarda sağ kalım daha düşük bulunmuştur. Literatürde hipertansiyonu olan KHD AK olgularda sağ kalımın daha kısa olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır [8], [9], [10]. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak akciğer kanserli hastalarda değişik komorbiditeler sıklıkla hastalığa eşlik etmektedir. Komorbidite varlığı hastalarda sağ kalım süresini etkilemekte ve tedaviye bağlı toksisite riskini artırmaktadır. Bu durum ileri yaş hastalarda tedavi planlanmasında komorbid faktörlerin göz önünde bulundurulması gerektiğini, tedavi seçeneği olarak ta monoterapilerle birlikte destek tedavilerinde iyi planlanması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Komorbidite skorlarındaki artışın hem tedavi toksisitesini hemde sağ kalımı olumsuz etkilemesi nedeniyle gerek 65 yaş ve üzeri hastalarda gerekse 65 yaş altı hastalarda bulgular komorbid faktörlerin dikkate alınması ve komorbiditelerine göre hastalara yaklaşımda bulunulmasında yarar bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Chan, S.K., W.J. Gullick, and M.E. Hill, Mutations of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer -- search and destroy. *Eur J Cancer*, 2006. 42(1): p. 17-23.
2. Fried, L.P., et al., Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study. *J Clin Epidemiol*, 1999. 52(1): p. 27-37.
3. Janssen-Heijnen, M.L., et al., Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*, 2004. 59(7): p. 602-7.
4. Janssen-Heijnen, M.L., et al., Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer*, 1998. 21(2): p. 105-13.
5. Tammemagi, C.M., et al., Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer*, 2003. 103(6): p. 792-802.
6. Charlson, M.E., et al., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. 40(5): p. 373-83.
7. Extermann, M., et al., Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*, 1998. 16(4): p. 1582-7.
8. Greenfield, S., et al., Patterns of care related to age of breast cancer patients. *JAMA*, 1987. 257(20): p. 2766-70.
9. Imamura, K., et al., Reliability of a comorbidity measure: the Index of Co-Existent Disease (ICED). *J Clin Epidemiol*, 1997. 50(9): p. 1011-6.

10. Kaplan, M.H. and A.R. Feinstein, The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*, 1974. 27(7-8): p. 387-404.
11. Linn, B.S., M.W. Linn, and L. Gurel, Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*, 1968. 16(5): p. 622-6.
12. Rochon, P.A., et al., Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care*, 1996. 34(11): p. 1093-101.
13. Fidaner, C., S.Y. Eser, and D.M. Parkin, Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*, 2001. 37(1): p. 83-92.
14. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2002. 52(1): p. 23-47.
15. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*, 2006. 56(2): p. 106-30.
16. Alberg, A.J. and J.M. Samet, Epidemiology of lung cancer. *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 21S-49S.
17. Loeb, L.A., et al., Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res*, 1984. 44(12 Pt 1): p. 5940-58.
18. Kopper, L. and J. Timar, Genomics of lung cancer may change diagnosis, prognosis and therapy. *Pathol Oncol Res*, 2005. 11(1): p. 5-10.
19. Radzikowska, E., P. Glaz, and K. Roszkowski, Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol*, 2002. 13(7): p. 1087-93.
20. Bryant, A. and R.J. Cerfolio, Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest*, 2007. 132(1): p. 185-92.
21. Pirozynski, M., 100 years of lung cancer. *Respir Med*, 2006. 100(12): p. 2073-84.

22. Chatkin, J.M., et al., Is there a gender difference in non-small cell lung cancer survival? *Gen Med*, 2004. 1(1): p. 41-7.
23. Zang, E.A. and E.L. Wynder, Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88(3-4): p. 183-92.
24. Brownson, R.C., et al., Lung cancer in nonsmoking women. Histology and survival patterns. *Cancer*, 1995. 75(1): p. 29-33.
25. Devesa, S.S., et al., International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*, 2005. 117(2): p. 294-9.
26. Wynder, E.L. and D. Hoffmann, Re: Cigarette smoking and the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1998. 90(19): p. 1486-8.
27. Alberg, A.J., J.G. Ford, and J.M. Samet, Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007. 132(3 Suppl): p. 29S-55S.
28. Schwartz, A.G., Genetic predisposition to lung cancer. *Chest*, 2004. 125(5 Suppl): p. 86S-9S.
29. Warner, K.E., Smoking and health: a 25-year perspective. *Am J Public Health*, 1989. 79(2): p. 141-3.
30. Samet, J.M. and A.V. Nero, Jr., Indoor radon and lung cancer. *N Engl J Med*, 1989. 320(9): p. 591-4.
31. Kreuzer, M., et al., Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *Int J Cancer*, 2002. 100(6): p. 706-13.

32. Osann, K.E., Lung cancer in women: the importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. *Cancer Res*, 1991. 51(18): p. 4893-7.
33. Yesner, R., Pathogenesis and pathology. *Clin Chest Med*, 1993. 14(1): p. 17-30.
34. Beckles, M.A., et al., Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*, 2003. 123(1 Suppl): p. 97S-104S.
35. Collins, L.G., et al., Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 2007. 75(1): p. 56-63.
36. Spiro, S.G., M.K. Gould, and G.L. Colice, Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007. 132(3 Suppl): p. 149S-160S.
37. McLoud, T.C., Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*, 2002. 23(1): p. 123-36.
38. Mack, M.J., et al., Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg*, 1993. 56(4): p. 825-30; discussion 830-2.
39. Swensen, S.J., et al., Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc*, 1999. 74(4): p. 319-29.
40. Midthun, D.E., S.J. Swensen, and J.R. Jett, Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc*, 1993. 68(4): p. 378-85.
41. Swensen, S.J., et al., Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*, 2000. 214(1): p. 73-80.
42. Ceugnart, L. and S. Taieb, [Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy]. *Cancer Radiother*, 2005. 9(4): p. 223-9.

43. Dwamena, B.A., et al., Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*, 1999. 213(2): p. 530-6.
44. Ferrigno, D., G. Buccheri, and A. Biggi, Serum tumour markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. *Eur Respir J*, 1994. 7(1): p. 186-97.
45. Popovich, J., Jr., et al., Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. A comparison of central versus peripheral carcinoma. *Am Rev Respir Dis*, 1982. 125(5): p. 521-3.
46. Shure, D. and R.W. Astarita, Bronchogenic carcinoma presenting as an endobronchial mass. *Chest*, 1983. 83(6): p. 865-7.
47. Mazzone, P., et al., Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*, 2002. 23(1): p. 137-58, ix.
48. Hirose, T., et al., Computed tomographic fluoroscopy-guided transthoracic needle biopsy for diagnosis of pulmonary nodules. *Jpn J Clin Oncol*, 2000. 30(6): p. 259-62.
49. Dahlstrom, J.E., G.M. Langdale-Smith, and D.T. James, Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology*, 2001. 33(1): p. 13-6.
50. Mountain, C.F., Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*, 1997. 111(6): p. 1710-7.
51. D'Addario, G. and E. Felip, Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2008. 19 Suppl 2: p. ii39-40.
52. Parkin, D.M., P. Pisani, and J. Ferlay, Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 1999. 49(1): p. 33-64, 1.

53. Silvestri, G.A., B. Littenberg, and G.L. Colice, The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 152(1): p. 225-30.
54. Antoch, G., et al., Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology*, 2003. 229(2): p. 526-33.
55. Cerfolio, R.J., et al., The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2004. 78(3): p. 1017-23; discussion 1017-23.
56. Naruke, T., et al., Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg*, 2001. 71(6): p. 1759-64.
57. Horio, Y., et al., Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resected non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 1993. 53(1): p. 1-4.
58. Slebos, R.J., et al., K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*, 1990. 323(9): p. 561-5.
59. Scott, C.L., J.R. Zalcberg, and L.B. Irving, Treatment principles in advanced non-small-cell lung cancer. *Aust N Z J Surg*, 1996. 66(10): p. 688-93.
60. Thatcher, N., et al., Chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*, 1995. 6 Suppl 1: p. 83-94; discussion 94-5.
61. Donnadieu, N., M. Paesmans, and J.P. Sculier, [Chemotherapy of non-small cell bronchial cancers. Meta-analysis of the literature as a function of the extent of the disease]. *Rev Mal Respir*, 1991. 8(2): p. 197-204.
62. Albain, K.S., et al., Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol*, 1991. 9(9): p. 1618-26.

63. Shepherd, F.A., Treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 1994. 21(4 Suppl 7): p. 7-18.
64. Saitoh, Y., et al., Prognostic factors in surgical treatment of solitary brain metastasis after resection of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 1999. 24(2): p. 99-106.
65. Finkelstein, D.M., D.S. Ettinger, and J.C. Ruckdeschel, Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 1986. 4(5): p. 702-9.
66. Chin, M.H. and L. Goldman, Gender differences in 1-year survival and quality of life among patients admitted with congestive heart failure. *Med Care*, 1998. 36(7): p. 1033-46.
67. Skiest, D.J., et al., The importance of comorbidity in HIV-infected patients over 55: a retrospective case-control study. *Am J Med*, 1996. 101(6): p. 605-11.
68. Okamoto, T., et al., Long-term survivors in stage IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2005. 47(1): p. 85-91.
69. Sugiura, S., et al., Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 1997. 3(1): p. 47-50.
70. Wigren, T., H. Oksanen, and P. Kellokumpu-Lehtinen, A practical prognostic index for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1997. 123(5): p. 259-66.
71. Moro-Sibilot, D., et al., Comorbidities and Charlson score in resected stage I nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*, 2005. 26(3): p. 480-6.
72. Birim, O., et al., Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003. 23(1): p. 30-4.

73. Li, M., et al., Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by troglitazone (TGZ) inhibits human lung cell growth. *J Cell Biochem*, 2005. 96(4): p. 760-74.
74. Weinmann, M., et al., Treatment of lung cancer in elderly part II: small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2003. 40(1): p. 1-16.
75. Kudoh, S., et al., Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol*, 2006. 24(22): p. 3657-63.
76. Wang, C.Y., et al., Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan-Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007. 32(6): p. 877-81.
77. Firat, S., et al., Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52(4): p. 1047-57.
78. Birim, O., et al., Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2005. 79(1): p. 375-82.
79. Jacot, W., et al., Quality of life and comorbidity score as prognostic determinants in non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*, 2008. 19(8): p. 1458-64.
80. PP, et al. Prevalence of comorbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment:A population-based study. *Lung Cancer* 21: 105-113, 1998.