

T. C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERLİ BİR GRUP HASTADA
YAŞAM KALİTESİ
VE
SAĞKALIMIN ARAŞTIRILMASI**

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MERAL AKIN

(UZMANLIK TEZİ)

DR. TUĞBA GÖKTALAY

MANİSA - 2001

T. C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERLİ BİR GRUP HASTADA
YAŞAM KALİTESİ
VE
SAĞKALIMIN ARAŞTIRILMASI**

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MERAL AKIN

(UZMANLIK TEZİ)

DR. TUĞBA GÖKTALAY

MANİSA - 2001

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana her zaman örnek olup bilgi ve becerilerimi arttırmamda büyük katkıları olan değerli hocalarım;

Sayın Prof. Dr. Meral AKIN' a,

Sayın Doç. Dr. Arzu YORGANCIOĞLU' na,

Sayın Doç. Dr. Pınar ÇELİK' e,

Yaptığım rotasyonlar sırasında bilgi ve desteklerini benden esirgemeyen;

Sayın Prof. Dr. Bülent KILIÇÇIOĞLU,

Sayın Prof. Dr. Beril ÖZBAKKALOĞLU, Sayın Doç. Dr. Ayşe ARISOY,

Sayın Doç. Dr. Cihan GÖKTAN,

Sayın Doç. Dr. Talat TAVLI ve Sayın Doç. Dr. Rıfat ÖZACAR' a,

Aramıza katıldığı günden beri yardım ve desteğini esirgemeyen;

Sayın Uzm. Dr. Ayşın ŞAKAR' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan ve bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan sevgili arkadaşlarım;

Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe ORMAN, Sayın Uzm. Dr. Fatma TOPÇU,

Sayın Uzm. Dr. Tülay KESKİN, Sayın Uzm. Dr. Deniz ESEN,

Sayın Dr. Çetin YILDIRIM ve Sayın Dr. Lale DAĞYILDIZI ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanmasında katkıları bulunan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan;

Sayın Doç. Dr. Ömer AYDEMİR ve Sayın Doç. Dr. Erhan ESER' e,

Eğitimim boyunca bana her zaman destek olan sevgili eşim;

Sayın Dr. Kayhan GÖKTALAY' a,

Her zaman yanımda olan ve beni her zaman destekleyen sevgili anneme, babama ve kardeşime,

Hastanemizin tüm hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Dr. Tuğba GÖKTALAY

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	1
İÇİNDEKİLER.....	2
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
II. GENEL BİLGİLER.....	5
A. AKCİĞER KANSERİ.....	5
A.1. EPİDEMIYOLOJİ.....	5
A.2. PATOGENEZ.....	7
A.3. SINIFLAMA VE PATOLOJİK ÖZELLİKLER.....	8
A.4. KLİNİK BULGULAR.....	11
A.5. TANI.....	13
A.6. EVRELEME.....	17
A.6.a. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE EVRELEME..	17
A.6.b. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLERİNDE EVRELEME.....	20
A.7. TEDAVİ.....	21
A.8. PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	24
A.9. YAŞAM KALİTESİ.....	26
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
IV. BULGULAR.....	34
V. TARTIŞMA.....	54
VI. SONUÇ.....	72
VII. ÖZET.....	74
VIII. KAYNAKLAR.....	75
KISA FORM-36.....	89
HAD ÖLÇEĞİ.....	91

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanserleri günümüzün önemli sağlık sorunlarından birisidir. Halen erkeklerde prostat, kadınlarda ise meme kanserlerinden sonra ikinci sıklıkta görülür. Genel ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır ve tüm kanser ölümlerinin %28' ini oluşturur. Erkeklerde daha fazla görülmekle birlikte, kadınlarda da sigara kullanımının artması ile sıklığı artmıştır. En önemli etyolojik faktör sigaradır.

Türkiye'de sağlıklı istatistiksel veriler olmamakla birlikte Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre akciğer kanserleri 1994 yılında tüm kanserler içinde %17.6 oranıyla birinci sırada yer alırken, kanserler arasında erkeklerde %26.3 ile birinci, kadınlarda %4.5 ile sekizinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde 1994 yılında bölgelere göre yapılan değerlendirmede %11.7-41.0 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de genel kanser insidansı 33.1/100.000' dir. Akciğer kanseri insidansı Türkiye genelinde 5.9/100.000, erkeklerde 10.4/100.000 ve kadınlarda 1.1/100.000' dir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde insidans 60.2/100.000' dir. Son 15 yıl içinde ABD'de akciğer kanseri insidansı %51, mortalitesi %57 artış göstermiştir. 2000 yılında dünyada 2.000.000 yeni akciğer kanseri olgusu beklenmektedir.

Akciğer kanserlerinin bu kadar fazla görülmesi ve insan yaşamını olumsuz yönde etkilemesi yaşam kalitesi yönünden kaygılar doğurmaktadır. Fiziksel hastalıkların değerlendirilmesinde fiziksel parametrelerin yanında psikososyal boyut da önem kazanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü sağlığı fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak iyi olma hali şeklinde tanımlamıştır. Bireyin, yaşamında kendisi için önemli olan alanlarda doyum ve mutluluğu, yaşam kalitesi olarak değerlendirilmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde son zamanlarda fiziksel hastalıkların değerlendirilmesinde yaşam kalitesi ölçütleri de ele alınmaya başlamıştır. Yaşam kalitesi ölçümlerine gerek duyulmasının nedeni hastanın durumunun değerlendirilmesi yanı sıra palyatif amaçla uygulanan tedavinin yarar-zarar dengelerini sağlıklı bir şekilde oluşturmaktır. Yaşam kalitesi ölçümleri ile aynı zamanda sağkalım süresinde önemli bir değişiklik oluşturmayan farklı

tedavi protokolleri karşılaştırılmaktadır. Dünyada akciğer kanserinden ölüm oranları, survi ve yaşam kalitesi yönünden bazı çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde takip ettiğimiz akciğer kanserli vakaları cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, başvuru yakınması, radyografi bulguları, kanser türü ve tip tayini, evre, tanı koyma yöntemi, serum laktik asit dehidrogenaz (LDH) ve karsinoembriyogenik antijen (CEA) düzeyi, tedavi ve yan etkileri, tedaviye yanıt yönünden değerlendirmenin yanısıra, yaşam kalitesi ve surviyi incelemektir.

II. GENEL BİLGİLER

A. AKCİĞER KANSERİ

A.1. EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanserleri günümüzün önemli sağlık sorunlarından birisidir. ABD'nde 1987' de erkeklerde mortalite 75/100.000, kadınlarda ise 25/100.000 olarak bildirilmiştir. 1930' larda kadınlarda akciğer kanseri mortalitesi meme kanseri mortalitesinin altında iken giderek artan bir oranda 1988' de akciğer kanseri mortalitesi meme kanseri mortalitesini geçmiştir. 1974-1991' de ABD' de insidans 60.2/100.000 olarak bildirilmiştir. ABD' de 1994 yılında toplam 170.000 yeni kanser olgusu saptanmış olup, bunun 100.000' i erkek, 70.000' i kadındır. Aynı yıl içinde 153.000 akciğer kanseri ölümü görülmüştür. Son 15 yıl içinde ABD' de akciğer kanseri insidansı %51, mortalitesi %57 artış göstermiştir. Aynı dönemde kadınlarda ölüm hızı %144 artmıştır (1).

Türkiye' de insidans ve mortalite hakkında kesin veriler bulunmamaktadır. 1970' li yıllarda nedeni bilinen ölümler arasında 4. sırada iken, günümüzde kalp-damar hastalıklarından sonra 2. sıraya yükselmiştir (2). Her 10 ölümden birinde neden kanserdir. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi (SBKSD)' nin 1997 yılında yayınlanan raporunda akciğer kanserleri tüm kanserler içinde %17.6 oranıyla birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde %26.3 oranı ile birinci, kadınlarda %4.5 ile sekizinci sıradadır. Bölgelere göre ise (1994) Akdeniz bölgesinde %41.0, Ege bölgesinde %39.5, İç Anadolu bölgesinde %38.4, Karadeniz bölgesinde %28.5, Marmara bölgesinde %28.4, Güneydoğu Anadolu bölgesinde %17.7, Doğu Anadolu bölgesinde %11.7 oranındadır. Türkiye'de 1994 yılında SBKSD raporuna göre genel kanser insidansı 33.1/100.000' dir. Akciğer kanseri insidansı Türkiye genelinde 5.9/100.000, erkeklerde 10.4/100.000 ve kadınlarda 1.1/100.000' dir. Ancak veriler kesin değildir (1).

A.1.a Risk Faktörleri (3, 4, 5, 6, 7)

A. Sigara (%94)

B. Diğerleri (%6)

- Yaş: En sık 50-70 yaşları arasında görülür (%95) (3).
- Irk: Zencilerde daha fazla görülmektedir.
- Mesleki etkenler (Asbest): Gemi yapımı, yapı malzemesi, çanak-çömlek yapımı, boya-badana gibi alanlarda çalışanlar risk altındadır.
- Radyasyon: Uranyum parçalanma ürünleri ve radon risklidir.
- Geçirilmiş akciğer hastalıkları: Tüberküloz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer infarktüsü, silikozis, fibrozis alanları.
- Viral enfeksiyonlar.
- Diyet: A vitamininden eksik diyet kansere neden olmaktadır.
- Genetik: P-450 sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz (AHH) enziminin yüksek aktivite gösterdiği kişilerde, akciğer kanseri riski sekiz kat artar (6).

Sigara

En önemli risk faktörüdür. Partikül ve gaz fazından oluşan sigarada 6.000'den fazla kanserojen madde bulunmaktadır. Günde bir paketten fazla, 20 yıl veya daha uzun süre sigara içenlerde akciğer kanseri riski sigara içmeyenlere göre 20-25 kat daha fazladır ve tiryakilerde mortalite 10-15 kat artar . Sigara sayısı ve içim süresi arttıkça risk artmaktadır (3, 8) ve yaşam süresi azalmaktadır (9). Sigara bırakıldıktan sonra 5. yıldan itibaren risk azalmaktadır (4). Pasif sigara içimi de akciğer kanserine neden olmaktadır (%17) (5). Sigaralardaki katran ve nikotin oranlarının düşürülmesine karşın kanser riski çok az düşmektedir. Skuamöz hücreli kanserlerin %90' ı, küçük hücreli kanserlerin önemli bir bölümü sigara ile ilişkili iken adeno kanserlerde bu oran %40' dır (1). Gelişmiş ülkelerde sigara karşıtı kampanyalarla sigara tüketimi %25-30 oranında azalırken, ülkemizde %13.7 oranında artış izlenmektedir. Ülkemizde kadınlarda sigara içimi belirgin şekilde artış göstermekte, bu da kadınlarda artan akciğer kanseri insidansını açıklamaktadır. Sigara tiryakilerinde periyodik sağlık

kontrolleri ve erken tanı olanağı sağlayan yeni tekniklerin geliştirilmesi ile mortalite azaltılabilir, ama sigaradan vazgeçilmediği sürece insidansdaki artış devam edecektir.

A.2. PATOGENEZ

Akciğer kanseri mortalitesi sigara içimi ile doza bağlı olarak değişen bir ilişki gösterir. Bu ilişki özellikle skuamöz hücreli kanser ve küçük hücreli kanserlerde belirgindir. Sigara içiminin solunum yolu epitelinde kalıcı genetik harabiyete neden olduğu kanıtlanmıştır (10). Kanser gelişiminde bronş epitelinde skuamöz metaplazi, displazi, karsinoma in situ ve en son invaziv karsinom histolojisi görülür (11).

Kanser gelişimi, bir dizi bağımsız moleküler olaydan oluşan karmaşık bir süreçtir. Hücreyi kanserleşmeye götüren hasarın temelinde hücre çoğalmasını kontrol eden genlerdeki değişiklik yatar. Moleküler incelemeler akciğer kanseri hücrelerinde resesif onkojenlerde baskın olmak üzere bir takım genetik lezyonların oluştuğunu göstermiştir. Mutasyon iki ana gen sınıfını hedef alır: dominant onkojenler (hücre çoğalmasını uyarıcı genler) ve resesif onkojenler (tümör baskılayıcı genler). Bu mutasyonların çoğu hem KHAK hem de KHDAK' de bulunabilir. Protoonkojenler pozitif büyüme düzenleyicileri olarak bilinirler ve aktivasyonu fonksiyonlarda artışa veya dominant etkiye neden olur. Resesif onkojenler negatif büyüme düzenleyicileri olup fonksiyonları kaybolduğunda malign değişikliklere yol açarlar (12).

Epitelyal tümörlerde genetik materyalin kaybı sık görülür. Bu olay rastgele veya sigara gibi kanserojen etkilerle ortaya çıkabilir. Onkojen ve antionkojenler tümör oluşumunda etkilidir. Akciğer kanserinde ras, myc ve neu grubu onkojenlerin prognostik etkileri vardır. 3p kromozomu, Rb ve p53 gibi tümör baskılayıcıları da tümör patogenezinde önemlidir (8, 13, 14).

A.3. SINIFLAMA VE PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün 1981 yılında yayınladığı sınıflamaya göre akciğer kanserleri sekiz ana grupta incelenir. Akciğer kanserlerinin %90-95' ini ilk dört tip oluşturmaktadır. Bu dört tipin insidansı ülkeye göre ve zaman içinde değişiklik göstermektedir. Birçok Avrupa ülkesinde ilk dört tipin görülme sıklığı; skuamöz hücreli karsinom için %40, adenokarsinom için %25, küçük hücreli karsinom için %25, büyük hücreli karsinom için %10 olarak bildirilmektedir. Buna karşın ABD ve Japonya' da adenokarsinom insidansı skuamöz hücreli karsinomu geçmiştir (15, 16).

Histopatolojik kriterler ile 4 ana tipin tanısı konusunda patologlar arasında %30-40' a varan farklılıklar bildirilmektedir. Alt tiplerin belirlenmesinde bu farklılık daha da artmaktadır. Patologlar arası tanısal farklılığı azaltmak için çoğu araştırmacı DSÖ sınıflamasını basitleştirme eğilimindedir. Bunun için modifiye sınıflandırma kullanılabilir (16).

A.3.a. Modifiye Sınıflandırma

1. Skuamöz hücreli karsinom

2. Küçük hücreli karsinom

Alt tip:

a) Klasik küçük hücreli karsinom (yulaf hücreli ve "Intermediate" hücreli)

b) Küçük hücreli-büyük hücreli karsinom

c) Kombine küçük hücreli karsinom (skuamöz ya da adenokarsinom komponenti içeren)

3. Adenokarsinom

Alt tip:

Bronşioalveolar karsinom

4. Büyük hücreli karsinom

5. Adenoskuamöz karsinom

Akciğer kanserlerinin histopatolojik tanısında karışıklığa yol açabilen bir özellik karsinomların önemli bir kısmının heterojen yapıda olmasıdır. Bir tümörde

birden fazla histolojik tip bulunabilir. Bu gibi durumlarda önemli olan küçük hücreli karsinom komponentinin tanımlanmasıdır. Böyle tümörlere klinik olarak küçük hücreli karsinom gibi yaklaşılması önerilmektedir (16). Ultrastrüktürel ve immunohistokimyasal özellikler veya tümör belirleyicileri tanıda yardımcı olabilir.

1960' ların ortalarında alfa fetoprotein (AFP) ve karsinoembriyogenik antijen(CEA)' in keşfi ile tümör belirleyicileri gündeme girmiştir. Akciğer kanserlerinde bir çok tümör belirleyicisi çalışılmıştır ama hiçbirinin sensitivitesi ve spesifitesi yeterli değildir. Yine de bazıları hastalığın seyri ve prognozunu değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Akciğer kanserlerinde tümör belirleyicileri üç grupta incelenir (17):

1. Tanısal grup: Keratin (AE1/AE3), CEA, Cg A, NSE, Leu-7, LCA, CC10, SPA ve vimentin
2. Prognostik grup: PCNA, Ki-67, ras, her2/neu, p53, myc ve vimentin
3. Deneysel grup: c-jun, mdm-1, raf, rb, CC10, SPA, myc ve vimentin

Kötü diferansiye karsinomlarda sıklıkla nöroendokrin özellikler ortaya çıktığından tümör belirleyicileri yararlıdır (13, 14).

A.3.b. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinomların %90' ı lob, segment veya subsegment bronşlarından köken alır. Genellikle santral yerleşimlidir (17, 18, 19). Çoğunlukla fragil, gri-beyaz veya sarımsı renkte endobronşiyal tümörler oluştururlar. Bronşun tam tıkanması sonucunda tıkanma distalinde oluşan obstrüktif veya organize pnömoniye bağlı olarak radyolojik görünüm tümörün kendisinden daha büyüktür. Tümörün santral kısmının nekrozu kaviteye neden olur (19, 20). Tümör hücreleri gruplar halinde veya pseudoduktal paternde yerleşmiştir, çok katlıdır, tipik olarak hücreler arası köprü ve belirgin keratinizasyon oluştururlar. Keratin oluşumunun derecesine göre iyi, orta ve kötü diferansiye olarak gruplandırılırlar (17).

A.3.c. Küçük Hücreli Karsinom

Küçük hücreli karsinomlar sigara dumanı, radyasyon ve bisklorometil eter gibi çevresel karsinojenlerle yakından ilişkilidir. Kronik mukozal irritasyona bağlı olarak özellikle bronş bifürkasyonlarında görülür. Kulchitsky hücrelerinden köken

aldığı düşünölmektedir (15). Ayırt edici morfolojik özelliği nükleus kromatininin yapısıdır. Genellikle bronşu çepeçevre sararak bronş stenozuna ve submukozal periferik yayılıma neden olur (16, 19). Kesit yüzeyinin makroskopik görünümü gri-beyaz renklidir, kanama ve nekroz alanları içerir. Yumuşak kıvamlıdır, çevre dokulardan kolayca ayrılabilir. Skuamöz hücreli karsinomlardan farklı olarak santral erime ve kavitasyon nadirdir. Sıklıkla çevresindeki damarsal yapılara baskı ve invazyon yapar. Endoskopik biyopsilerdeki ezilme artefaktı küçük hücreli karsinomu düşöndüren bir bulgudur. Ama iyi korunmuş tümör hücrelerini görmedikçe küçük hücreli karsinom tanısı konulması sakıncalıdır. Nekroz genellikle görülür ve yaygın olabilir.

A.3.d. Adenokarsinom

Adenokarsinom olgularının %40' ı sigara ile ilişkilidir. En belirgin histolojik özelliği bez yapısı oluşturabilmesi ve müsin salgılayabilmesidir (20). Sıklıkla periferik yerleşir ve 3 mm' den küçük bronşlardan köken alır. Kesit yüzeyinde beyaz-gri renkli kapsölsüz, yuvarlak bir nodül görünümündedir, çevresindeki parankime invaze olur, merkezinde yıldızsı bir skar görünümü mevcuttur. Nekroz ve kavite oluşumu nadirdir (16). Histolojik olarak papiller komponent içeren veya içermeyen, asiner veya glandüler yapıdadır (17). Sitolojik özelliklerine ve yapısal detaylarına göre iyi, orta ve kötü diferansiye olarak sınıflandırılır. Soliter ya da multifokal olabilen bronşiolalveoler karsinomlar morfolojik özellikleri yanısıra klinik seyir ve davranışlarındaki farklılıklar nedeni ile adenokarsinomların alt tipi olarak korunmuşlardır. Adenokarsinom ve bronşiolalveolar karsinomları akciğere metastaz yapmış olan over, tiroid, meme, kolon ve pankreas gibi organların adenokarsinomlarından morfolojik olarak ayırdetmek güç olabilir ve özellikle kadınlarda metastaz olasılığının klinik olarak araştırılması gerekir.

A.3.e. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom primer akciğer tümörlerinin en az %10' unu oluşturur. Yetişkinlerde daha sık görülmetedir. Mikroskopi bulguları kötü diferansiye olan pekçok tümörle benzerlik gösterebilir. Hematoksilen-eosin ve müsin boyaları ile glandüler ve skuamöz diferansiyasyonu olmayan, total diferansiyasyon kaybı gösteren tümörlerdir (13).

A.3.f. Nöroendokrin Karsinomlar

Akciğer karsinomları patolojisinde yer alan nöroendokrin tümörler kavramı ve bunların sınıflandırılmasında bazı değişiklikler olmuştur. Akciğer karsinomlarının %2-3 kadarını oluşturan karsinoid tümör önceleri bronş adenomu olarak sınıflandırılırken, günümüzde düşük dereceli karsinom olarak kabul edilmektedir. Ayırım ışık mikroskopu ve/veya elektron mikroskopu ve immunohistokimya ile yapılmaktadır. Nöroendokrin tümörlerin sınıflaması şöyledir (16):

1. Karsinoid tümör
2. Atipik karsinoid tümör
3. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
4. Küçük hücreli karsinom
5. Nöroendokrin ayrılaşmanın gösterildiği küçük hücreli dışı karsinomlar

A.4. KLİNİK BULGULAR

Akciğer kanserlerinde belirti ve bulgular primer tümörün büyümesine, mediasten invazyonuna, başka organ ve dokulara metastazına ve paraneoplastik sendromlara bağlı olarak oluşabilir. Başlangıç belirtisi olarak en sık öksürük, kilo kaybı, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi görülür (21). Öksürük; bronşa dıştan basıya, endobronşiyal kitlenin yabancı cisim etkisine ve bronş mukozasının invazyonuna bağlı olabilir (22). Büyük bronşların veya trakeanın tümörle tıkanması, tümörün aşırı büyümesi sonucunda akciğer fonksiyonlarının bozulması, aşırı plevral effüzyon ve lenfanjitis karsinomatoza, tümör mikroembolizmi, pnömotoraks nefes darlığına neden olur (22). Hemoptizilerin %20' si akciğer kanserine bağlı olarak gelişir. Balgama çizgi şeklinde bulaşmadan, massif kanamalara kadar değişik şekilde olabilir (21).

Fizik bakıda tümüyle normal bulgular görülebilir. Periferik lenfadenopati, Horner sendromu ve vena kava superior sendromu bulguları, lokalize ronküs, hepatomegali, periferik nöropati ve fokal nörolojik patolojiler saptanabilir. Akciğer kanserlerinde başlangıç semptomlarının sıklığı ve olası nedenleri Tablo l'de özetlenmiştir (21).

Tablo I. Akciğer Kanserlerinin Başlangıç Semptomlarının Sıklığı ve Olası Nedenleri

Bulgular	Sıklık (%)	Olası Neden
Öksürük	75	Havayollarının obstrüksiyonu, kompresyonu, tümörle infiltrasyonu veya enfeksiyonu
Kilo kaybı	68	İlerlemiş kanser, KC metastazı
Dispne	58-60	Büyük havayolu obstrüksiyonu, plevral effüzyon, diyafragma paralizisi
Göğüs ağrısı	45-49	Torasik sinirlerin invazyon ve kompresyonu, brakial pleksus infiltrasyonu
Hemoptizi	29-35	Havayollarının tümörle infiltrasyonu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazları
Parmaklarda çomaklaşma, Hipertrofik Pulmoner Osteoartropati	20	El ve ayak parmaklarının periostlarının iç kısmı boyunca yeni kemik oluşumları ve osteoid depolanması
Ateş	15-20	Obstrüktif pnömoni, karaciğer metastazları, bilinmeyen orjin
Ses kısıklığı	5-18	Rekürren laringeal sinir tutulumu
Kuvvetsizlik	10	Periferik nöropati, myastenik sendrom
Vena cava superior sendromu	4	Vena cava superiorun neoplastik obstrüksiyonu
Disfaji	2	Özofagus kompresyonu veya infiltrasyonu
Hırıltılı solunum, stridor	2	Tümör kitlesi ile trakea veya ana bronş obstrüksiyonu

A.5. TANI

A.5.a. Radyolojik Yöntemler

Tanıda kullanılan yöntemlerin başında radyolojik incelemeler gelir. Radyolojik incelemeler tanının yanısıra operabilitenin değerlendirilmesi ve hastaların izlenmesinde de önemlidir. Posteroanterior (PA) radyogramlarda en sık nodül veya kitle, daha sonra konsolidasyon, atelektazi, sekonder pnömoni, çek-valv tipi obstrüksiyona bağlı hava hapsi, infiltrasyonlar, kavite, plevral sıvı ve kalınlaşma ve kemik destrüksiyonu görülebilir (23, 24). Yan grafi de lezyonun yerini göstermede yardımcı olabilir. Ancak konvansiyonel grafilerle %19-90' lık hata oranı bildirilmektedir (25). Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT); lezyonun iç yapısını, kenar özelliklerini, çevre dokularla ilişkilerini, plevral sıvıyı, kalsifikasyon ve kavite varlığını daha net gösterebildiği gibi mediastinal ve periferik lenf bezi büyümeleri ile organ metastazlarını ortaya çıkarmada da yardımcı olur (24). Konvansiyonel akciğer tomografisi özellikle ana bronşlar ve karinada yerleşen tümörleri göstermede faydalıdır. Toraks manyetik rezonans görüntüleme (MRG) seçilmiş olgularda özellikle evrelendirme amacı ile kullanılır. Mediastinal yağ dokusu ve damarsal yapılara invazyonu değerlendirmede ya da hiler vasküler yapılarla lenfadenopati ayrımında fayda sağlar (19). Pancoast tümörlerinde koronal ve sagittal planda kesit elde edildiği için toraks manyetik rezonans görüntülemesi veya spiral akciğer tomografisi apikal tümörün invazyonunu daha iyi gösterir. Batın ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografisi, kemik sintigrafisi ve beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) ile olası metastatik odaklar taranır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı beyin tomografisi semptom olduğunda önerilmektedir (26). Küçük hücreli akciğer kanserlerinde (KHAK) beyin metastazı genellikle vardır veya ileride ortaya çıkar; bu nedenle bu hastalarda beyin BT veya MRG önerilmektedir (19, 27). Beyin metastazlarının izleminde bilgisayarlı beyin tomografisi, sürrenal bez ve karaciğer metastazlarının izleminde batın ultrasonografisi önerilmektedir (28).

Akciğer kanserlerinin tanı, evrelendirme ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi ile operabl akciğer kanserlerinde operasyon sonrası tahmini akciğer fonksiyonlarını belirlemede nükleer tıp teknikleri de kullanılabilir. Bu amaçla Single Photon Emission Tomography (SPECT), Positron Emission Tomography (PET), kantitatif akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi kullanılan yöntemler arasındadır (29). PET 1cm'e kadar küçük pulmoner lezyonların benign-malign ayrımını yapabilir (19, 30, 31). 2-(¹⁸F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) ile PET' nin KHDAK' li hastalarda torasik lenf nodlarını değerlendirmede tomografiden daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir. FDG-PET nodal durumu belirlemek için kullanılabilir (32, 33).

A.5.b. Balgam Sitolojisi

Tümörün histolojik tipinin belirlenmesi için öncelikle balgam sitolojisi incelenmelidir. Nitelikli balgam örneklerinin üç kez incelenmesinde %80' in üzerinde olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Balgama malign hücre ekfoliyasyonu en çok yassı hücreli kanserde daha sonra küçük hücreli kanserde ve büyük hücreli kanserde olur. Adenokarsinomlar submukozal yayıldıkları için balgamda nadiren saptanırlar.

A.5.c. Bronkoskopi

Akciğer kanseri şüphesinde başvuru başlıca tanı yöntemi bronkoskopedir. Akciğer kanseri tanısı, evreleme ve tedavi seçiminde kullanılmaktadır (34, 35, 36). Bronkoskopi endobronşiyal tümörlerin ve bunlara bağlı indirekt bulguların incelenmesine olanak tanır. Endobronşiyal tümörün karınaya 2cm' den uzak olması tümörün T2 olduğunu belirtirken 2cm' den yakın ancak karına tutulumunun olmaması T3 hastalığı, trakea yada karına tutulumu da T4 hastalığı belirler ve tedavi seçiminde yol gösterir (37). Bronkoskopi santral trakeobronşiyal lümenin incelenmesi ve biyopsi için ilk seçenektir (38). Fiberoptik bronkoskop altıncı bronş dallanmasına kadar ulaşabilmektedir. Fiberoptik bronkoskobinin komplikasyon oranı %0.12, mortalitesi %0.04' tür (39). Santral endobronşiyal lezyonların tanısında yüksek tanı oranı sağlar. Rijit bronkoskopi daha çok üst havayolu darlıklarında, kanamalı lezyonlarda, endobronşiyal lazer ve stent tedavilerinde kullanılır. Akciğer kanserlerinin %70' i

bronkoskobik olarak görülebilir. Forseps biyopsinin santral tümörlerdeki tanısal verimliliği %55-85 olarak bildirilmiştir. Bronş aspirasyonunun santral tümörlerdeki verimliliği %62-79, fırçalamanın %58-82 olarak bildirilmiştir (40). Biyopsi, bronş aspirasyonu ve fırçalamanın birlikte yapılması tanısal verimliliği arttırmaktadır (36). Aynı zamanda bu yöntemlere endobronşiyal biyopsinin eklenmesi tanıyı artırır (41, 42). Periferik lezyonlar için fiberoptik bronkoskopi lezyon 2cm' den küçük ise %28-30, 2cm' den büyük ise %64 tanıda yarar sağlar, eğer lezyon 4 cm'den büyük ise tanı oranı %80' e çıkar (40, 43). Bronkoskopik bulgular evrelendirmede de önemli rol oynar. Trakea ve bronşlara dıştan bası varlığında, submukozal lezyonların varlığında ve karina genişlemelerinde endobronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsileri ile kitleden veya lenf bezinden materyal alınabilir (44). Çapı 2cm' den büyük periferik yerleşimli tümörlerde, bronşiyoloalveoler kanserde ve lenfanjitis karsinomatozda transbronşiyal forseps biyopsi, bronkoalveolar lavaj ve transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal verimliliği yüksektir (34). Ayrıca bronkoalveolar lavajda tümör belirleyicileri de incelenebilir (40).

A.5.d. Transtorasik aspirasyon ve biyopsiler

Bronkoskopiyle görülemeyen periferik lezyonların tanısında transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi ve kesici iğne biyopsisi kullanılabilir. İnce iğne aspirasyonuna kesici biyopsinin eklenmesi tanıyı arttırmaktadır (45). Floroskopi yada BT eşliğinde transtorasik iğne aspirasyonu ile tanı oranı %80-95' dir (43). Perkütan iğne biyopsilerinin duyarlılığı küçük lezyonlarda bile %90' a ulaşmaktadır. Plevral sıvı sitolojisinin tanı değeri %50-60, plevral biyopsinin ise %40-70 arasındadır. Büyük invaziv tümörlerde tanı oranı artar (35).

A.5.e. Cerrahi Yöntemler

Mediastinoskopi, mediastinostomi ve torakotomi gibi cerrahi tanı ve evreleme yöntemleri de zorunlu durumlarda yapılabilir.

Bronkoskopik biyopsi ile tanı konulamayan küçük pulmoner nodüllerde video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) biyopsisi akciğer kanserini erken evrede saptamak için hem tanı metodu olarak, hem de tedavi amaçlı kullanılabilir (38, 46).

A.5.f. Laboratuvar Yöntemleri

Erken tanı için tümör belirleyicileri kullanılmakla birlikte hali hazırda sensitivitesi ve spesifitesi yüksek tümör belirleyicisi yoktur (47). Ancak klinikte tedavinin etkinliğini tayin etmede, hastalığın seyrini takip etmede, tümör ayırıcı tanısında ve erken tanıda, prognozu belirlemede tümör belirleyicileri kullanılmaktadır (48). Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (PCR) bazlı ve immunohistokimyasal çalışmalar mevcuttur (49, 50, 51).

A.6. EVRELEME

A.6.a. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE EVRELEME

Akciğer kanserleri hastaları prognozlarına göre gruplayıp, tedavi uygulama gereksinimi evrelemeyi doĐurmuŐtur. İlk kez 1946' da Denoix tarafından önerilen Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi 1966' da "International Union Against Cancer" (UICC) ve 1973' de "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine uygulanmıŐtır. 1986' da bu iki farklı yaklaşım "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiŐtir. Daha sonra AJCC ve UICC' nin 1996 yılı yıllık toplantılarında yeniden gözden geçirilerek düzenleme yapılmıŐtır. TNM sınıflaması aŐaĐıda görölmektedir (52, 53).

TNM SINIFLAMASI

PRİMER TÜMÖR (T)

Tx: Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

T0: Primer tümör belirtisi yok

Tis: Karsinoma in situ

T1: En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevirili, bronkoskopik olarak lob bronŐundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör (örneğin: ana bronŐda olmayan)*.

T2: Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birisine sahip olması:

■ En geniş çapı > 3 cm,

■ Ana bronşa invaze ancak ana karinaya uzaklık ≥ 2 cm,

■ Visseral plevra invazyonu,

■ Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni.

T3: Tümörün her hangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya karinaya 2 cm' den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.

T4: Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör**;

veya tümörle aynı lob içindeki satellit tümör nodül ve nodüllerinin varlığı.

BÖLGESEL LENF NODU (N)

Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf suprakalvikular veya skalen lenf bezi metastazı.

UZAK METASTAZ (M)

Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.***

*: Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör de T1 grubuna girer.

** : Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral effüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta da T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir.

***: Tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır.

1996 yılında önerilen TNM evrelendirme sistemi tablo II' de görülmektedir.

Tablo II. TNM'YE GÖRE EVRELEME:

	TxN0M0*
EVRE 0	TisN0M0
EVRE IA	T1N0M0
EVRE IB	T2N0M0
EVRE IIA	T1N1M0
EVRE IIB	T2N1M0
	T3N0M0
EVRE IIIA	T3N1M0
	T1N2M0
	T2N2M0
	T3N2M0
EVRE IIIB**	T4N0M0
	T4N1M0
	T4N2M0
	T1N3M0
	T2N3M0
	T3N3M0
	T4N3M0
EVRE IV***	Herhangi bir T-N,M1

* Gizli karsinom için evreleme yapılmaz, TxN0M0 olarak tarif edilir.

** T4 içine tümörle aynı lob içindeki satellit tümör nodülü dahil edilmiştir.

*** Tümör lobu dışındaki nodüller M1 olarak sınıflandırılır.

A.6.b. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLERİNDE EVRELEME

AJCC ve UICC' nin 1996' da yaptığı son düzenleme ile küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda da TNM evreleme sisteminin kullanılması önerilmiştir. Ancak pratik uygulamada "Veterans Administration Lung Cancer Group" (VALG) tarafından önerilen sınırlı ve yaygın hastalıktan oluşan ikili sistem daha çok kullanılmıştır. 1989' da "International Association for the Study Lung Cancer" (IASLC) bu sistemi tekrar düzenlemiştir. Evre I, II ve III' ü sınırlı, Evre IV' ü yaygın hastalık olarak değerlendirmek mümkündür. Bu evreleme sistemi tablo III' de görülmektedir (52).

Tablo III. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLERİNDE EVRELEME

Sınırlı Hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı tümör; aynı ya da karşı tarafa hiler, mediastinal ve suprakalvikular lenf bezi metastazı; aynı taraf malign plevral effüzyon.

(TNM'ye göre Evre I, II, III)

Yaygın Hastalık: Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör.

(TNM'ye göre Evre IV)

A.7. TEDAVİ

En etkin tedavi yöntemi cerrahi tedavi olmakla beraber vakaların çoğunda yapılamamaktadır. Akciğer kanserlerinin tedavisinde hastanın durumuna ve evresine göre farklılıklar vardır.

Cerrahi rezeksiyonla tedavi edilen hastalar için 5 yıllık kümülatif survi 1960' da %23 iken, 1990' da %54 olarak bildirilmiştir ve 1994' de operatif mortalite %1 olarak verilmiştir (54). Rezeksiyon lokalize hastalıkta en iyi tedavi seçeneği olmakla birlikte hastaların %70' i ilerlemiş hastalığa sahiptir. Cerrahi tedavi evre I ve II' de planlanan, rezeksiyonu tolere edebilecek fizyolojik kapasiteye sahip hastalar için tercih edilen yöntemdir. Bunun dışında N2 nodal tutulumlu küçük bir grup evre IIIA hastalığa sahip ve trakeal yada karinal tutulumlu evre IIIB hastalığa sahip hastalara yapılabilir. Ayrıca soliter beyin metastazı gibi uzak organ tutulumu olan evre IV hastalıklı hastalara da cerrahi tedavi planlanabilir (55).

Evre I' de (T1-2N0M0) standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. 5 yıllık survi oranları T1N0M0 için %75-80 olarak bildirilmiştir (56). Tam olarak rezeke edilemeyen olgularda operasyon sonrası radyoterapi uygulanır. Tam rezeksiyon yapılan olgular takip edilir. Bu evrede adjuvan kemoterapi standart değildir (57).

Evre II (T1-2N1M0) olgularda da mediastinal lenfadenektomi ile birlikte tam rezeksiyon en iyi tedavidir (56). Adjuvan radyoterapinin sağ kalıma etkisi gösterilememiştir, ancak hastaliksız yaşam süresini arttırması ve lokal nüksü önlemesi nedeni ile eklenebilir (58). Bu evrede adjuvan kemoterapi standart değildir, ancak ölüm riskini hafif oranda azaltabilir (56, 57). Adjuvant kemoterapinin rolünü araştıran çalışma sayısı az olup genelde hasta sayıları da azdır (58).

Evre I veya II olarak opere edilip postoperatif T4 yada N2 çıkan olgularda lokal nüksün yüksek olması nedeni ile postoperatif radyoterapi adjuvan olarak uygulanır. Radyoterapiye kemoterapinin eklenmesinin sağkalıma etkisi gösterilemediği için önerilmemektedir.

T3N0M0 olgular için superior sulkus tümörlerinde klinik olarak rezektabl kabul edilen olgulara preoperatif radyoterapi sonrası cerrahi tedavi uygulanır

(59). Rezektabl olmayan olgulara eş zamanlı kemo-radyoterapi uygulandıktan sonra rezektabl hale gelirse cerrahi tedavi yapılabilir. Minimal lokal invazyonlu superior sulkus tümörleri doğrudan cerrahi tedaviye alınabilir. Bu olgulara postoperatif radyoterapi uygulanabilmektedir. Bu hastalarda uzun süreli sağ kalım için kombine tedavi önerilmiştir (60).

Göğüs duvarı, mediastinal plevra ve ana bronş invazyonu olan olgular doğrudan cerrahi tedaviye verilir ve postoperatif radyoterapi uygulanır. Tam rezeke edilebilen vakalarda anlamlı survi elde edilebilir (54).

Evre IIIA T3N1M0 olgular için evre II' deki uygulamalar geçerlidir. T1-3N2M0 olgularda küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı kesin olan, aynı taraf nodal tutulumu olan ve cerrahın opere edebileceğini düşündüğü durumda olan vakalara cerrahi tedavi uygulanabilir ve neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi eklenebilir (54, 61, 62). Medikal olarak operabilitesi olmayan veya cerrahi rezeksiyonu reddeden hastalarda radyoterapi alternatif olabilir (63). Lokal olarak ilerlemiş rezektabilite olanağı olmayan hastalarda kemoradyoterapinin tek başına radyoterapiye üstün olduğu bildirilmiştir (26, 63, 64). Radyoterapi ile kombine edilen yeni ilaç rejimlerinin KHDAK' li hastaların survisinde iyileşme yaptığı bildirilmiştir (65). Evre IIIA olgular için indüksiyon kemoterapisinin surviye ve hastalığın kontrolüne faydaları bildirilmiş olmakla birlikte henüz standart tedavi değildir. Halen hangi rejimin daha iyi olduğu açık değildir (57).

Evre IIIB olup da rezektabilite potansiyeli olan T4N0-1M0 olgular neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası yeniden değerlendirilip yapılabilirse cerrahi tedavi ve ardından kemoterapi ve radyoterapi uygulaması yapılabilir. Yanıt yok ise radyoterapi ile devam edilebilir. Cerrahiye uygun olmayan vakalara radyoterapiye kemoterapi eklenebilir (26). Aynı lobda satellit lezyon nedeni ile T4 olarak değerlendirilip de N0-1 olan olgulara cerrahi tedavi ve ardından kemoterapi yapılabilir. T4N2-3M0 yada T1-4N3M0 olan olgulara standart tedavi yaklaşımı radyoterapi iken son yıllarda neoadjuvan kemoterapi eklenmesi yada eşzamanlı kemoradyoterapinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir.

Evre IV uzak metastazlı hastalarda kemoterapinin sağkalıma katkısı sınırlıdır. Performans durumu iyi olan hastalarda palyatif yaklaşım yanında kemoterapi yapılabilir (26). Soliter beyin metastazlı olgularda lezyon cerrahi

tedaviye uygunsu çıkarılır ve ardından kranial radyoterapi yapılır. KHDAK' li hastalar için profilaktik kranial ışınlamanın santral sinir sistemi relapsını azaltacağına dair veriler vardır (58). Akciğerdeki primer lezyon ise TNM sistemine uygun olarak tedavi edilir. T1-2N0-1 olgulara rezeksiyon önerilmektedir. Primer tümör evrelemesi T1-2N0-1 ve bir adet rezektabl sürrenal bez metastazı olan olgularda her iki bölgeye cerrahi tedavi düşünülebilir. Bilateral soliter akciğer kanserli olgularda ise eğer mediastende metastatik lenf bezi yoksa iki primer tümör gibi düşünülüp hasta operasyona verilir.

Cerrahi rezeksiyon sonrası lokal olarak yineleyen hastalarda rezeksiyona uygun ise rezeksiyon pnömonektomiye tamamlanır. Cerrahi yapılamıyor ve Karnofsky performans durumu %60 ve üzerinde olanlara sistemik kemoterapi ve/veya radyoterapi, %60' ın altında olanlara destek tedavisi yapılır. Kemoterapi sırasında veya sonrasında hastalık yineleyecek olursa uygun vakalara ikinci seri kemoterapi uygulanır. Uygun olmayan hastalar destek tedavisi ile izlenir.

Küçük hücreli akciğer kanserli hastalar için halen en geçerli tedavi radyoterapi ile birlikte veya radyoterapi olmadan kemoterapidir (66). Yapılan çalışmalar çok ajanlı rejimlerin tek ajanlı rejimlerden daha etkin olduğunu kanıtlamıştır (66, 67). Hatta başlangıç kemoterapisinin yüksek dozda verilmesinin yaşam süresini uzattığı belirtilmiştir (68). Cisplatin ve Etoposide kombinasyonu çoğu hasta için tercih edilen başlangıç tedavisidir (66). Taxane grubu, vinorelbine, camptothecin türevleri, gemcitabine gibi yeni kemoterapötik ajanların KHAK' li hastalarda etkili olduğu belirtilmektedir (67, 69). Küçük hücreli akciğer kanseri, çok az yakalanabilmekle birlikte, Evre I (T1-2N0M0 sınırlı evre) ise cerrahi tedavi sonrası sistemik kemoterapi ve radyoterapi uygulanması önerilir. Bu grup hastalarda survi uzun olduğu için profilaktik kranial radyoterapi önerilmektedir. Evre II ve III (sınırlı evre) olan hastalarda kemoterapi ile iyi sonuçlar alınmıştır. Torasik radyoterapinin eklenmesi lokal nüksü azaltırken sağkalım süresini de uzatmaktadır. Eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanması yanıt oranları ve süresini uzatmaktadır (67). Yaygın hastalıkta ise temel tedavi yöntemi kemoterapidir.

Son zamanlarda endoskopik tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir. Endoskopik fotodinamik tedavi ile kombine edilen Nd YAG laser ve brakiterapi uygulamasının inoperabl endobronşiyal tümürlü hastalarda etkili palyasyon

sağlayabileceği bildirilmiştir (70, 71). Hatta Evre I KHDAK' li hastalarda wedge rezeksiyon sonrası intraoperatif brakiterapi önerilmiştir (72). İnoperabl KHDAK' li hastalarda intraluminal tümörün küçültülmesinde bronkoskopik elektrokoterin ucuz ve etkin bir yöntem olduğu bilinmektedir (73).

Tedavi sonrası yapılan izlemin daha sık ve ileri incelemelerle olmasının sağkalım ve tedavi stratejisi üzerine belirgin etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Semptomatik olgularda izlem sıklığı artırılabilir ve daha ileri incelemeler yapılabilir.

A.8. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanselerinde Prognostik Faktörler (53. 74):

I. Hastaya ait klinik faktörler:

a. Yaş: Cerrahi tedavi planlanan olgularda tek başına prognostik faktör değildir. Diğer faktörlerle birlikte değerlendirilmelidir. Radyoterapi için prognostik faktör değil iken kemoterapi için prognostik faktördür. 70-75 yaşındaki hastalarda genellikle ilaç toksisitesi nedeni ile kemoterapi verilmez.

b. Performans durumu: Karnofsky indeksi >70 veya ECOG performans skoru 0-2 ise prognoz daha iyidir.

c. Cinsiyet: Kemoterapi ve radyoterapi hastaları arasında kadınlarda prognoz daha iyi bulunmuştur.

d. Kilo kaybı: Son altı ayda %5-10' dan fazla kilo kaybı kötü prognoz işaretidir.

II. Histopatoloji:

a. Hücre tipi: N0 olgularda prognostik özellik değildir. Ancak N1-2 olgularda skuamöz hücreli karsinomda prognoz daha iyidir.

b. Diferansiyasyon: Cerrahi tedavi yapılan vakalarda iyi diferansiye olanlarda prognoz daha iyi olduğu belirtilmekle birlikte prognostik faktör olmadığı da söylenmektedir.

III. Laboratuvar bulguları:

Serum LDH, ALP, kalsiyum seviyeleri yüksek olan hastalarda ve hemoglobin < 11 g/dl olanlarda prognoz daha kötüdür.

IV. Genetik faktörler:

a. DNA içeriği: Epidermoid karsinomlarda DNA içeri diploid olanlarda prognoz daha iyidir.

b. Onkojenler ve büyüme faktörleri: En sık K ras onkojeni görülür. L-myc varsa prognoz kötüdür. Epidermal growth faktör ve transforming growth factor- α ve bunların hücre yüzey reseptörleri olan erb1 ve erb2 pozitif olanlarda prognoz kötüdür.

c. Tümör baskılayıcı genler: Retinoblastom gen delesyonu, p53 gen mutasyonu, kromozom 3p delesyonu kötü prognozu gösterir.

V. Evre:

T büyüdükçe prognoz kötüleşir. Plevral lavaj sitolojisi pozitifliği, satellit nodüllerin varlığı prognozu kötüleştirir. Tek N1 nod tutulumunda prognoz multipl tutulumla göre daha iyidir. N2 olgularda prognoz kötüdür ama BTde olmayıp da torakotomide N2 saptanan olgularda prognoz daha iyidir. Metastaz varlığı kötü prognostik faktördür ve metastazlı bölge sayısı arttıkça prognoz kötüleşir. Beyin metastazı karaciğer ve kemik metastazına göre daha kötü prognostik faktördür.

Doubling time hızlı olan tümörlerde prognozun kötü olduğu kabul edilir. Bunların dışında P185^{neu}, Nükleer DNA Bileşeni (NDC) gibi yeni prognostik faktör belirleme çalışmaları vardır (75, 76).

Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde Prognostik Faktörler (53. 74):

I. Hastaya ait faktörler: Performans durumunun iyi olması, kadın hasta, genç hasta (<70 yaş), kilo kaybının olmaması veya %5' den az olması iyi prognostik faktörlerdir.

II. Tümörle ilgili faktörler: Sınırlı evre hastalık, mediastinal veya supraklaviküler lenf bezi tutulumu olmaması ve plevral sıvı olmaması iyi

prognostik faktörler iken yaygın evre hastalık ve karaciğer ve beyin metastazının varlığı kötü prognostik faktörlerdir.

III. Serum ve kan testleri: LDH ve alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği, sodyum düşüklüğü, karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik ile albumin ve Hb düşüklüğü kötü prognostik faktörlerdir.

IV. Tümör belirleyicileri: Nöron spesifik enolaz yüksekliği kötü prognostik faktördür.

A.9. YAŞAM KALİTESİ

Fiziksel hastalıkların değerlendirilmesinde fiziksel parametrelerin yanında psikososyal boyut da önem kazanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü sağlığı fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak iyi olma hali şeklinde tanımlamıştır. Bireyin, yaşamında kendisi için önemli olan alanlarda doyum ve mutluluğu, yaşam kalitesi olarak değerlendirilmektedir (77). Bu açıdan değerlendirildiğinde son zamanlarda fiziksel hastalıkların değerlendirilmesinde yaşam kalitesi ölçütleri de ele alınmaya başlamıştır. Yaşam kalitesi ölçümlerine gerek duyulmasının nedeni hastanın durumunun değerlendirilmesi yanı sıra palyatif amaçla uygulanan tedavinin yarar-zarar dengelerini sağlıklı bir şekilde oluşturmaktır. Yaşam kalitesi ölçümleri ile aynı zamanda sağkalım süresinde önemli bir değişiklik oluşturmayan farklı tedavi protokolleri karşılaştırılmaktadır.

Semptom kontrolü akciğer kanseri tedavisinin önemli bir bölümüdür. Burada fiziksel etkenlerin yanı sıra psikososyal faktörler de önemlidir. Hastalığın semptomları ile psikososyal durumu arasında bir bağlantı mevcuttur (74).

Psikososyal açıdan yapılan analizlerde hastanın fiziksel, fonksiyonel ve psikososyal durumu tedavi yan etkisine bağlı komplikasyonlardan çok, hastalığa bağlı semptomlara paralellik göstermektedir.

Kemoterapi performans durumunu bozabilmektedir. Ama hastalar sağkalımda kalite ve survide küçük bir düzelme için buna istekli olabilirler.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini belirleyen alanlar ikiye ayrılmaktadır (77):

1. Sağlık durumu veya işlevlerin nesnelleştirilmesi
2. Daha öznel olan sağlık algılamaları.

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde sağlık durumu, sağlık algılaması, işlevsel durum, ruhsal durum, belirtiler ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi kavramları mevcuttur (77). Sağlık durumu bireyin göreceli iyilik veya hastalık hali olup, sağlık algılaması bireyin sağlık durumundan etkilenen öznel değerlendirmedir.

İşlevsel durum bireyin günlük işlevlerini yerine getirmedeki yeterliliğidir. İşlevsel kapasite ve performans kavramlarını içerir. Ruhsal durum, uzun ve kısa süreli streslere verilen duygusal yanıttır. Belirtiler hastanın normal olmayan fiziksel, duygusal veya bilişsel durum algılamalarıdır.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi bireyin sağlığını etkileyen veya sağlığından etkilenen yaşam alanlarındaki doyum veya mutluluğudur.

Kanser araştırmalarında tedavinin başarısı ve sağkalıma ek olarak yaşam kalitesinin bileşenleri olan belirti durumu, fiziksel, duygusal, rol ve sosyal işlevlerinin de ölçülmesi gerekmektedir (77).

Yaşam kalitesi ölçümleri için geliştirilen farklı skalalar mevcuttur. Akciğer kanserleri için geliştirilen çok yönlü bir yaşam kalitesi anketi European Organisation for Research and Treatment of Cancer Specific Module (EORTC-QLQ-LC13)'dür (78). Bunun yanında Hastane Anksiyete Depresyon (HAD) ölçeği, MOS 36- Item Short Form Health Survey (MOS SF-36), Functional Living Index-Cancer (FLIC), Rotterdam Symptom Checklist (RSCL), Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G), EORTC Quality of Life Instrument (EORTC QLQ-C30) kullanılan diğer yaşam kalitesi ölçekleridir (79). EORTC-QLQ-LC 13, Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), Daily Diary Card yaşam kalitesi ölçümleri akciğer kanserine özel sağlıkla ilişkili anketlerdir (77). EORTC-QLQ-LC13 ile yapılan bir araştırmada, bu anketin akciğer kanserine bağlı semptomlar ile (ağrı hariç) kemoterapi/radyoterapiye bağlı yan etkilerin değerlendirilmesinde objektif klinik bulgular ile uyumu gösterilmiştir (79).

Türkiye' de güvenilirlik ve geçerliliği kanıtlanmış çok fazla yaşam kalitesi anketi yoktur. Bunlarda birisi olan Kısa Form-36 (KF-36) genel yaşam kalitesini değerlendirme ölçeğidir. 1992 yılında Rand Corporation tarafından geliştirilmiştir (80). Değişik hasta gruplarında kullanılmıştır. Ülkemizde kısa form-36' nın

Türkçe için geçerliliği ve güvenilirliği saptanmıştır (81). Kısa sürede doldurulabilmesi, sağlık durumundaki olumlu ve olumsuz yönleri değerlendirebilmesi, duyarlı olması KF-36' nın avantajlarıdır. KF-36 kanserli hastalarda; özellikle hastalığın daha az yeti yitimi yarattığı yayılımın sınırlı olduğu olgularda daha az başarılı iken, ilerlemiş ve son dönem hastalarında yeterlidir (80). Kendini değerlendirme ölçeği olup fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel nedenlere bağlı rol kısıtlamaları (4 madde) ve emosyonel nedenlere bağlı rol kısıtlamaları (3 madde), mental sağlık (5 madde), vitalite (enerji) (4 madde), ağrı (2 madde) ve sağlığın genel olarak algılanması (5 madde) konularını 8 alt ölçek halinde 36 soru ile incelemektedir (80, 81). Ayrıca son 12 aydaki sağlıktaki değişimi içeren bir madde vardır. Ölçek son dört haftayı göz önüne alarak değerlendirmektedir. Akut biçimini oluşturmak amacı ile son bir haftayı değerlendiren bir formu da oluşturulmuştur (80). Değerlendirme dördüncü ve beşinci maddeler dışında Likert tipi (dörtlü-altılı) yapılmaktadır. Dördüncü ve beşinci maddeler ise evet/hayır şeklinde yanıtlanmaktadır. Her bir alt grup ölçek için ayrı ayrı puanlama yapılmaktadır. Puanlar 0-100 arasında olup 100 en iyi sağlık puanını, 0 en kötü sağlık puanını göstermektedir. KF-36' nın alt ölçeklerinin puanlamasının düşük ve yüksek olmasının ne anlama geldiği tablo VII' de gösterilmektedir. KF-36 anketi, sayfa 89' da verilmiştir.

Tablo VII. KF-36' nın Alt Ölçeklerinin Puanlamasının Anlamı (80)

Ölçekler	Düşük Puan	Yüksek Puan
Fiziksel fonksiyon	Yıkama ve giyinme dahil tüm fiziksel etkinlikleri yerine getirmede kısıtlılık	En zor olanlar dahil tüm fiziksel etkinlikleri herhangi bir kısıtlama olmaksızın yerine getirebilme
Rol kısıtlılıkları-fiziksel	Fiziksel sağlığın bozulmasının sonucu olarak işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorunlar	Fiziksel sağlık olarak işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorun olmaması
Sosyal fonksiyon	Fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı olağan toplumsal etkinliklerde aşırı ve sık kesinti olması	Fiziksel ya da emosyonel sorunlara bağlı kesinti olmaksızın olağan toplumsal etkinlikleri yürütme
Ağrı	Ağrı şiddetli ve kısıtlayıcı	Ağrının olmaması ya da ağrıya bağlı kısıtlılık olmaması
Mental sağlık	Sürekli sinirlilik yada depresyon duyguları	Sürekli sakin, mutlu ve rahat hissetme
Rol kısıtlılıkları-emosyonel	Emosyonel sorunların sonucu işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorunlar	Emosyonel sorunlara bağlı işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorun olmaması
Vitalite	Sürekli yorgun ve bitkin hissetme	Sürekli canlı ve enerjik hissetme
Sağlığın genel algılanması	Sağlığının kötü olduğuna ve giderek kötüleşeceğine inanma	Sağlığının mükemmel olduğuna inanma

Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış bir diğer yaşam kalitesi ölçeği Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) ölçeğidir (82). Bedensel hastalıkla en çok birlikte bulunan psikiyatrik bozukluklar depresyon ve anksiyetedir ve çoğu zaman iki bozukluk birlikte bulunur (83, 84). Bedensel bozukluğa eşlik eden psikiyatrik bozukluğun hastalığın gidişini etkileyebilmesinden dolayı tanınması ve tedavi edilmesi önem taşımaktadır. HAD ölçeği 1983 yılında Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilip geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (85). Değişik hasta gruplarında kullanılmıştır. Anksiyete ve depresyon alt ölçeklerini içermektedir. Hastada anksiyete ve depresyon yönünden riski belirleyen, düzeyini ve şiddet değişimini ölçen kendini değerlendirme ölçeğidir. Fiziksel hastalığı olanlarda kullanılmaktadır. 14 soru içerir, bunlardan 7' si (tek sayılar)

anksiyeteyi, diğer 7' si ise (çift sayılar) depresyonu ölçmektedir. Yanıtlar dörtlü Likert biçiminde değerlendirilmektedir ve 0-3 arasında puanlanmaktadır (82). Ölçeğin amacı tanı koymak değil bedensel hastalığı olanlarda anksiyete ve depresyonu kısa sürede tarayarak risk grubunu belirlemektir. Varolan bedensel hastalığın ölçek sonuçlarına etkisinin minimal olması amaçlanmıştır. Bu nedenle hiçbir bedensel belirti içermemektedir. Burada da iki alt ölçek ayrı ayrı puanlanmaktadır. Puanlamada "0-1" arası hasta olmayan, "2" sınırdaki hasta, "3-4" belirgin hasta olarak kabul edilmiştir. Ölçekten elde edilen puanın bedensel hastalığın varlığından etkilenmediği gösterilmiştir (82). Türkiye'de anksiyete altölçeği için kesme puanı 10/11, depresyon altölçeği için kesme puanı 7/8 olarak bulunmuştur. Buna göre bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilirler (85). HAD ölçeği anketi sayfa 91' de verilmiştir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1999 - Haziran 2000 arasında Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği' nde akciğer kanseri tanısı almış 33 olgu klinik, radyolojik, patolojik ve laboratuvar değerleri açısından ve uygulanan tedavi yöntemleri ile bunların sağkalım ve yaşam kalitesine etkisi yönünden araştırıldı.

Toraks Derneği Malignite Grubu kanser tedavi protokolüne uygun olarak evre I ve II vakalar cerrahi açıdan değerlendirildi. Operasyonu kabul etmeyen yada medikal problemi olan hastalar alternatif tedavi yöntemleri ile tedavi edildi.

Evre IIIA olgular da cerrahi açıdan değerlendirildi. Cerrahi tedavi yapılamayan olgulara radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulandı.

Evre IIIB olgulara ise kemoterapi ve/veya radyoterapi planlandı.

Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularına ise kemoterapi ve/veya radyoterapi planlandı.

Küçük hücreli akciğer kanserlerine ise kemoterapi ve/veya radyoterapi yapıldı. Tedaviye alınacak olguların Karnofsky performans indeksinin 60 ve üzeri olmasına, eşlik eden malignite veya ciddi hastalığının bulunmamasına, evreleme incelemelerinin tamamlanmasına ve tedaviye uyum sorunu bulunmamasına bakıldı.

Bu kriterlere göre tedavi planlanan ancak sosyoekonomik durumun uygun olmaması veya hastanın istememesi nedeni ile tedavi programına alınamayan hastalara semptomatik tedavi uygulandı. Yanıt görülen olgularda tedaviye devam edilirken progresyon görülen olgularda tedavi kesildi yada alterne edildi. Tedaviye tam yanıt klinik olarak tespit edilen tümörün tedavi sonrası en az 4 hafta süre ile tamamen yok olması olarak, kısmi yanıt ölçülebilen tümöral oluşumlar için birbirine dik iki çapın toplamında tedavi sonrası %50' den fazla küçülme olması, yeni lezyonların ortaya çıkmaması olarak tanımlandı. Progresyon ise tedavi sonrası yeni lezyonların ortaya çıkması veya mevcut lezyon çapında %25 veya daha fazla artış olması olarak tanımlanırken stabil hastalık ölçülebilen lezyonda %50' den daha az küçülme veya %25' den daha az artış olması olarak tanımlandı.

Olguların yaşı, sigara kullanım öyküsü, serum CEA ve LDH düzeylerinin yanısıra dispne derecesi, öksürük varlığı değerlendirildi (Tablo IV). Hastaların ECOG (26, 86) ve Karnokfsky (22, 86) performans skoru değerlendirildi (TabloV, VI). Posteroanterior ve yan grafi, batin ultrasonografisi, toraks bilgisayarlı tomografisi ve bronkoskopi bulguları incelendi. Gereğinde beyin bilgisayarlı tomografisi ve toraks manyetik rezonans incelemesi yapıldı. Hastalar evrelendi ve tedavi protokolleri belirlendi. Hastalara hangi materyal ile tanı konduğu araştırıldı.

Tablo IV. American Thoracic Society (ATS) Dispne Skalası (87)

- 0: Düz yada hafif eğimli yolda hızlı yürüme ile nefes darlığı hissetmez.
- 1: Düz yada hafif eğimli yolda hızlı yürüme ile nefes darlığı hisseder.
- 2: Nefes darlığı nedeni ile düz yolda yaşlılarından daha yavaş yürür yada nefes almak için durur.
- 3: Yaklaşık 100 yard yürüme sonrası veya düz yolda birkaç dakika sonra nefes darlığı nedeni ile durur.
- 4: Evden çıkınca şiddetli nefes darlığı hisseder, giyinip soyunurken dahi nefes darlığı olur.

Tablo V. ECOG Performans Skalası (26, 86)

- 0: Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.
- 1: Tümör bulguları var ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor.
- 2: Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün %50'den fazlasını yatak dışında geçiriyor.
- 3: Ciddi derecede rahatsızlığı olup sınırlı bakımını yapabilir, günün %50'den fazlasını yatakta geçiriyor.
- 4: İleri derecede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor.

Tablo VI. Karnofsky Performans Skalası (22, 86)

- 100: Yakınması yok, hastalık bulgusu yok.
- 90: Hastalık semptom ve bulguları minimal. Normal aktivitesini yapabiliyor.
- 80: Hastalığa ait bazı semptom ve bulgular mevcut. Normal aktivitesine yakın.
- 70: Kendine bakabilir ancak aktif çalışamaz. Normal aktivitesi azalmış.
- 60: Arada yardım ihtiyacı olsa da kendine bakabilir.
- 50: İhtiyaçlarını yardımla ve medikal destekle karşılar.
- 40: Sürekli yardım ve bakım ihtiyacı vardır.
- 30: Ciddi düşkünlüğü ve hastane şartlarında yardım gereksinimi vardır.
- 20: Kesinlikle hastanede bulunması ve aktif destek verilmesi gerekir.
- 10: Ölüme çok yakındır.

Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için HAD ölçeği ve KF-36 anketleri başlangıçta ve 6 aylık aralar ile doldurtuldu.

Tanı tarihinden itibaren hastalar her 6 ayda bir değerlendirildi. Hastalara her değerlendirmede yaşam kalitesi anketleri doldurtuldu. Ayrıca hastalar yeni metastaz varlığı, performans durumları, hastalığın durumu açısından yeniden değerlendirildi.

Hastaların son sağlık durumları ve eğer yaşamıyorlarsa ölüm tarihleri hastane kayıtlarından ve telefonla ulaşılabilen hasta yakınlarından öğrenildi. Sağkalım süresi tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak ve ay cinsinden belirlendi.

Her parametre için sağkalım analizleri ve yaşam kalitesi belirlendi. Tedavinin sağkalım ve yaşam kalitesine etkisi incelendi. İstatistiksel incelemelerde Windows 95 için SPSS istatistik programından yararlanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan Meir yöntemiyle hesaplandı. Varyans analizlerinde Anova, Mann Withney U ve student t testleri kullanıldı. Tüm testlerde p değerinin 0.05 veya daha küçük olması anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

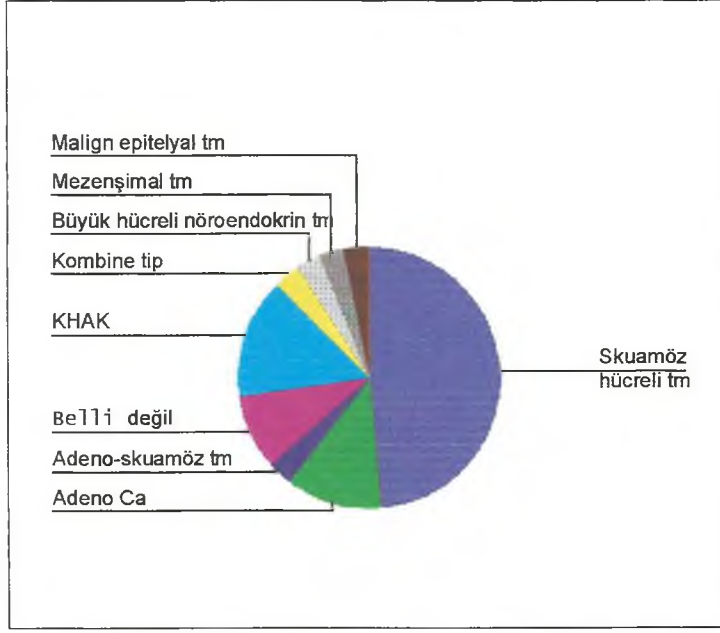
Çalışmaya alınan 33 olgunun 32' si (%97) erkek, 1' i (%3) kadın idi. Bunların 32' si (%97) sigara içici iken 1' i (%3) sigara kullanmıyordu. Ortalama sigara paket yılı $50,87 \pm 32,09$ paket yılı (0-150 paket yılı) idi. Hastaların yaş ortalaması 61.27 ± 9.87 (40-77 yaş) idi.

33 hastanın 26' sına (%78,8) küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konurken 5' ine (%15.2) küçük hücreli akciğer kanseri tanısı kondu. 2 (%6.1) hasta hızlı progresyon nedeni ile sitolojik tanı yapılamadan kaybedildi (Tablo VIII).

Tablo VIII. Hastaların Malignite Türü

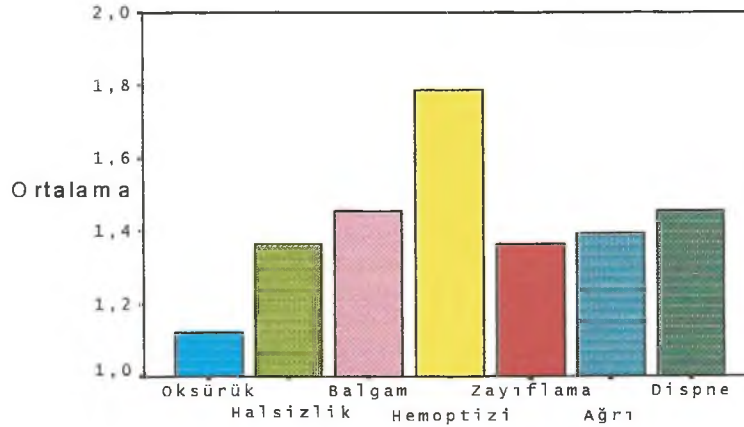
Tür	Hasta sayısı	Yüzde (%)
KHDAK	26	78,8
KHAK	5	15.2
Histolojik tanı almayan	2	6
Toplam	33	100

Bu hastaların 16' sı (%48.5) skuamöz hücreli karsinom, 4' ü (%12.1) adeno karsinom, 1' i (%3) adeno-skuamöz karsinom, 5' i (%15.2) küçük hücreli karsinom ve 1' er (%3) tanesi büyük hücreli nöroendokrin tümör, mezenşimal tip tümör, malign epitelyal tip tümör ve küçük hücre komponenti içeren skuamöz hücreli karsinomdu (Şekil I).

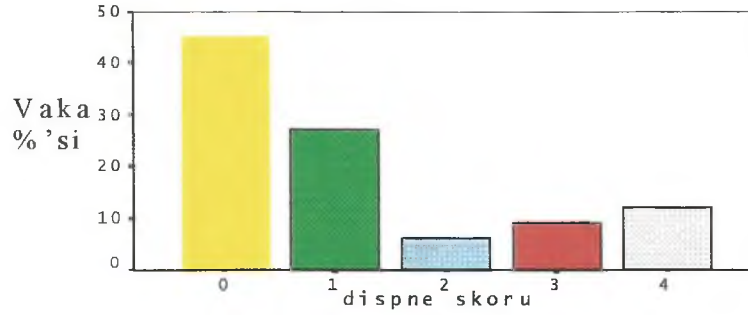


Şekil I. Hastaların Malignite Tipi

Hastaların başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde hastaların 29 (%87.9)' unda öksürük, 21 (%63.6)' inde halsizlik, 18 (%54.5)' inde balgam çıkarma, 7 (%21.2)' sinde kan tükürme, 21 (%63.6)' inde zayıflama, 20 (%60.6)' sinde ağrı ve 18 (%54.5)' inde nefes darlığı mevcuttu (Şekil II). Hastalara ATS dispne skoru uygulandığında 15 (%45.5) hastada nefes darlığı yok iken 9 (%27.3)' unda 1.derecede, 2 (%6.1)' sinde 2.derecede, 3 (%9.1)' ünde 3.derecede ve 4 (%12.1)' ünde 4.derecede nefes darlığı vardı (Şekil III).



Şekil II. Başvuru Semptomları



Şekil III. Dispne Skorları

Her hastanın başlangıçtaki hastalık durumu, hastalığın yaygınlığı TNM sınıflamasına göre yapıldı. Buna göre tümör büyüklüğü bakımından 1 (%3) hasta T1, 11 (%33.3) hasta T2 iken, 4 (%12.1)' ü T3 ve 17 (%51.5)' si T4 idi. Hastaların 11' i (%33.3) N0, 3' ü (%9.1) N1, 9' u (%27.3) N2, 10' u (%30.3) N3 nodal tutulumuna sahipti. Metastaz açısından değerlendirme yapıldığında hastaların 10' unda (%30.3) metastaz saptanırken, 23' ünde (%69.7) metastaz saptanmadı.

Buna göre evreleme yapıldığında küçük hücreli dışı akciğer maligniteli olanlar en çok evre IIIB (%39.2) ve evre IV (%32.1) hastalığa sahipken, küçük hücreli akciğer kanserli 5 hastanın 1' i sınırlı evre hastalığa sahipti (Tablo IX).

Tablo IX. Akciğer kanserli hastaların evrelere göre sınıflandırılması

Evre	Sıklık	Yüzde (%)
KHDAK		
IA	-	0
IB	2	7.1
IIA	-	0
IIB	2	7.1
IIIA	4	14.2
IIIB	11	39.2
IV	9	32.1
KHAK		
Sınırlı	1	20
Yaygın	4	80

28 (%84.8) hastanın PA akciğer grafisinde kitle lezyonu var iken, 2' sinde (%6.1) kitle ile birlikte litik lezyon, 1' inde (%3) kaviteli kitle vardı. 2 (%6.1) hastada kitle lezyonu yoktu. 14 (%42.4) hastanın PA akciğer grafisinde KOAH ile uyumlu radyolojik bulgular, 1 (%3) hastada atelektazi ve pnömoni bulgusu ve 6 (%18.2) hastada heterojen dansite artımı vardı.

Hastaların toraks BT'si evreleme yanında santral ve periferik kitle varlığı, postobstrüktif pnömoni ve atelektazi varlığı, büyük damar ve mediasten invazyonu, satellit lezyon ve plevral tutulum varlığı açılarından değerlendirildi.

Hastaların toraks BT bulguları tablo X' da özetlenmiştir. Plevral tutulumu olan 9 hastanın 4' ü plevral sıvı, 1' i plevral nodül ve 4' ü de plevral kalınlaşma şeklinde idi.

Başlangıçta evreleme için 31 (%93.9) hastaya batın ultrasonografisi yapıldı. Bunların sadece 1' inde sürrenal bez metastazı saptandı. 6 (%18.2) hastaya batın BT çekildi ve 1 hastada sürrenal bez metastazı doğrulandı, diğer hastalarda batın ultrasonografisinden ayrı olarak metastaz bulgusu saptanmadı.

1 hastaya toraks manyetik rezonans görüntülemesi yapıldı ve büyük damar-mediasten invazyonu doğrulandı.

Toplam 3 (%9.1) hastaya yumuşak doku ultrasonografisi yapıldı ve bunların 2'sinde yumuşak doku metastazı saptandı.

Tablo X. Hastaların Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

Toraks BT'deki özellik	Sıklık	Yüzde (%)
Kavitesiz santral kitle	25	75.7
Kaviteli santral kitle	3	9.1
Periferik kitle	4	12.1
Kitle lezyonu yok	1	3
Kısmi atelektazi	12	36.4
Postobstrüktif pnömoni	10	30.3
Büyük damar ve mediasten invazyonu	11	33.3
Aynı lopta satellit lezyon	2	6.1
Farklı lopta lezyon	2	6.1
Plevral tutulum	9	27.3
Perikardiyal sıvı	2	6.1
Trakeal tutulum	1	3
Vertebra invazyonu	1	3

Bilgisayarlı beyin tomografisi çekilen 4 hastanın 2' sinde beyin metastazı saptandı.

Tüm vücut kemik sintigrafisi çekilen 4 hastanın 2' sinde kemik metastazı saptandı.

Hastalar metastaz varlığı açısından değerlendirildiğinde 23 (%69.7) hastada metastaz olmadığı, 2 (%6.1) hastada beyin ve kemik metastazı olduğu ve 5 (%15.2) hastada akciğer metastazı olduğu saptandı. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda metastaz daha çok olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.53$). Metastazı olan 10 olgudan sadece 1' inde kan LDH düzeyi yüksek iken kan CEA düzeyi metastazı olan hastaların 6'sında yüksek bulundu. Ancak hem LDH, hem de CEA yüksekliğinin metastaz varlığı ile ilişkisi saptanmadı (sırası ile $p=0.39$, $p=0.42$). Yine CEA düzeyinin yüksek olmasının sürvi ile ilişkisi bulunmadı ($p=0.88$).

31 hastaya fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Bunların 16' sında (%51.6) endobronşiyal lezyon görüldü. Fiberoptik bronkoskopi yapılan hastaların aynı zamanda 29 (%93.5)' unda indirekt bronkoskopik tümör bulguları vardı.

31 hastanın tanısı sitolojik olarak konurken 2 hastanın tanısı radyolojik olarak kondu. 33 hastanın 19' unda (%57.6) balgam sitolojisi çalışıldı. Bronkoskopi yapılan 31 hastanın 24' ünden bronkoskopik biyopsi alınırken, 15' ine transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. 16 hastaya bronkoskopik fırçalama uygulandı. Hastaların tümünden bronş aspirasyon sıvısı alındı. 19 hastadan postbronkoskopik balgam alındı. Transtorasik biyopsi 7 hastaya uygulandı. Bunların 3' ünde trucut biyopsisi ile geri kalanlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı elde edildi. 1 hastaya açık akciğer biyopsisi ile tanı konurken 4 hastanın tanısı operasyon materyali ile doğrulandı. 2 hastaya tanı amaçlı periferik lenf bezi biyopsisi uygulandı. Hastaların tanı yöntemlerine göre sınıflanması tablo XI' de görülmektedir.

Tablo XI. Hastaların tanı yöntemlerine göre sınıflandırılması

Elde edilen materyaller	Kesin Tanı (%)	Malign Sitoloji (%)	Kuşkulu Sitoloji (%)	Benign Sitoloji (%)	Toplam
Balgam	4 (21.05)	2 (10.5)	1 (5.26)	12 (63.15)	19
Bronkoskopik Biyopsi	18 (75)	-	-	6 (25)	24
Transbronşiyal Biyopsi	1(6.6)	-	1 (6.6)	13 (86.6)	15
Bronşiyal Fırçalama	1 (6.25)	4 (25)	2 (12.5)	9 (56.25)	16
Bronş Aspirasyonu	3 (9.67)	5 (16.12)	7 (22.58)	16 (51.61)	31
Postbronkoskopik Balgam	-	2 (10.52)	6 (31.57)	11 (57.89)	19
Transtorasik Biyopsi	6 (85.71)	1 (14.28)	-	-	7
Açık AC Biyopsisi	1 (100)	-	-	-	1
Lenf Bezi Biyopsisi	2 (100)	-	-	-	2

Hastaların klinik performans durumu Karnofsky performans skalası ve ECOG performans skalası ile değerlendirildi. Hastaların Karnofsky performans skalası değerlendirmesinde %40 ile %100 arasında değerlerde olduğu saptandı (Tablo XII). Benzer şekilde hastaların ECOG performans skalası değerleri tablo XIII' de görülmektedir. Hastaların performans değerlendirmesinde kullanılan iki skala arasında farklılık olmadığı gözlemlendi.

Tablo XII. Hastaların Karnofsky Performans Skalasına Göre Değerlendirilmesi

Karnofsky Performans Değeri (% olarak)	Hasta sayısı	Yüzde (%)
40	1	3
50	2	6.1
60	6	18.2
70	9	27.3
80	8	24.2
90	4	12.1
100	3	9.1

Tablo XIII.Hastaların ECOG Performans Skalası Durumları

ECOG performans değeri	Hasta sayısı	Yüzde (%)
0	7	21.2
1	17	51.5
2	7	21.2
3	2	6.1
4	0	0

33 hastanın 28' ine tedavi uygulandı. En çok kemoradyoterapi (%36.4) uygulandı. Hastaların tedavi şekillerine göre sınıflanması tablo XIV' de görölmektedir.

Tablo XIV.Hastaların tedavi protokolüne göre sınıflandırılması

Uygulanan tedavi protokolü	Sıklık	Yüzde (%)
Kemoterapi	8	24.2
Radyoterapi	2	6.1
Kemoterapi + Radyoterapi	12	36.4
Cerrahi tedavi	3	9.1
Cerrahi tedavi + Kemoterapi	1	3
Cerrahi tedavi + Kemoterapi + Radyoterapi	2	6.1
Tedavi yapılmayan	5	15.1

Hastalar kemoterapi sonrası tedavi yan etkisi açısından bulantı-kusma varlığı, zayıflama ve saç dökülmesi varlığı, myelosupresyon gelişmesi açısından değerlendirildi. Sık görülen yan etkilerin dışında 2 hastada ototoksisite gelişti. Hastalarda gözlenen yan etki oranları tablo XV' de gösterilmiştir.

Tablo XV. Hastalarda Kemoterapi Sonrası Gelişen Yan Etki Oranları

	Bulantı- kusma	Zayıflama	Saç dökülmesi	Myelosup- resyon	Periferik nöropati
Toplam	17	10	15	10	3

Hastaların geliş yakınmalarının yaşam kalitesinde farklılık yaratıp yaratmadığı değerlendirildi. Halsizlik ile balgam varlığının ya da yokluğunun yaşam kalitesini etkilemediği saptandı. Yine hemoptizi varlığının ya da yokluğunun yaşam kalitesini anlamlı ölçüde etkilemediği saptandı.

Zayıflamanın KF-36' nın ağrı alt ölçeğini anlamlı olarak etkilediği saptandı (F=8.6, p=0.06). Aynı zamanda zayıflamanın KF-36' nın vitalite alt ölçeğini (F=6, p=0.02), genel sağlık alt ölçeğini (F=5.9, p=0.021) ve mental sağlık alt ölçeğini (F=5.9, p=0.021) anlamlı ölçüde değiştirdiği saptandı. Bunun dışında zayıflamanın HAD ölçeğine etkisi değerlendirildiğinde hem depresyon alt grubunda (F=5.9, p=0.02) hem de anksiyete alt grubunda (F=5.5, p=0.025) anlamlı değişiklik yaptığı saptandı.

Ağrının KF-36' nın ağrı alt ölçeğini (F=6.8, p=0.014), vitalite alt ölçeğini (F=7.6, p=0.01) anlamlı derecede etkilediği saptanırken, genel sağlık (F=3.1, p=0.8) ve mental sağlık (F=3.7, p=0.06) alt ölçeklerini de anlamlı olmasa da etkilediği saptandı. Ağrı varlığının HAD ölçeğinin depresyon alt ölçeğini anlamlı ölçüde etkilediği saptanırken (F=5.9, p=0.02) anksiyete alt ölçeğini de anlamlı düzeye ulaşmasa da etkilediği (F=3.4, p=0.07) görüldü.

Dispne varlığının yaşam kalitesi anketlerinde anlamlı değişiklik yapmadığı saptandı.

Tablo XVI. Semptomların başlangıçtaki yaşam kalitesi anketlerine etkisi

	Fizfonk	Ağrı	Vitalite	Gensağ	Sosfonk	Emorol	Mensağ	Fiz rol	Depr	Anks
Halsizlik	0.33	0.87	0.81	0.94	0.56	0.37	0.94	0.44	0.99	0.82
Balgam	0.37	0.44	0.90	0.20	0.49	0.76	0.12	0.55	0.72	0.55
Hemoptizi	0.60	0.55	0.97	0.30	0.20	0.64	0.43	0.39	0.57	0.44
Zayıflama	0.87	0.006*	0.02*	0.02*	0.14	0.37	0.02*	0.10	0.02*	0.02*
Ağrı	0.47	0.01*	0.01*	0.08	0.41	0.21	0.06	0.33	0.02*	0.07
Dipne	0.13	0.75	0.52	0.10	0.19	0.69	0.47	0.12	0.91	0.54

*: p<0.05, Fizfonk: Fiziksel fonksiyon, Gensağ: Genel sağlık, Sosfonk: Sosyal fonksiyon, Emorol: Emosyonel rol, Mensağ: Mental sağlık, Fiz rol: Fiziksel rol, Depr: Depresyon, Anks: Anksiyete

Dispne skoru ile yaşam kalitesinin korele olup olmadığı incelendiğinde dispne skorunun KF-36' nın fiziksel fonksiyon alt ölçeği ile anlamlı derecede korele olduğu saptandı (p=0.04). Ancak diğer alt ölçekler ve HAD ölçeği ile korelasyon saptanmadı.

Primer akciğer malignitesinin küçük hücreli dışı akciğer kanseri yada küçük hücreli akciğer kanseri olmasının yaşam kalitesini etkileyip etkilemediği incelendiğinde istatistiksel anlamlılık olmadığı saptanmadı.

Hastalarda ek olarak Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın varlığının yaşam kalitesine etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı, ancak KF-36' nın emosyonel rol alt ölçeğinin diğer alt ölçeklere göre daha çok etkilendiği görüldü (F=2.9, p=0.09).

Postobstrüktif pnömoni varlığının yaşam kalitesini etkilediği saptanmadı, ancak postobstrüktif pnömoninin KF-36' nın vitalite (F=3.5, p=0.07) ve genel sağlık (F=3, p=0.09) alt ölçeklerini diğer alt ölçeklere göre daha çok etkilediği görüldü. Yine atelettazinin yaşam kalitesi anketlerinde anlamlı farklılık yapmadığı saptandı.

Mediasten ve büyük damar tutulumu varlığının yaşam kalitesini anlamlı ölçüde etkilemediği bulundu. Plevral tutulumun da yaşam kalitesine etkisi yoktu. Plevral tutulum ile dispne skoru arasında korelasyon olup olmadığı incelendiğinde bu iki etken arasında korelasyon olmadığı görüldü.

Metastaz varlığının yaşam kalitesine etkisi incelendiğinde metastaz varlığının KF-36 anketinde istatistiksel bir anlamlılık yapmadığı bulundu. Ancak metastaz varlığının HAD ölçeğinin depresyon alt ölçeğini anlamlı olarak etkilediği saptandı (p=0.04).

Evre IA-III A hastalar ile Evre IIIB-IV hastalar gruplandırıldığında her iki grubun yaşam kalitesine etkisi karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel farklılık saptanmadı. Yani bizim hastalarımızda ileri evre hastalığa sahip olmak yaşam kalitesini anlamlı ölçüde değıştirmed i.

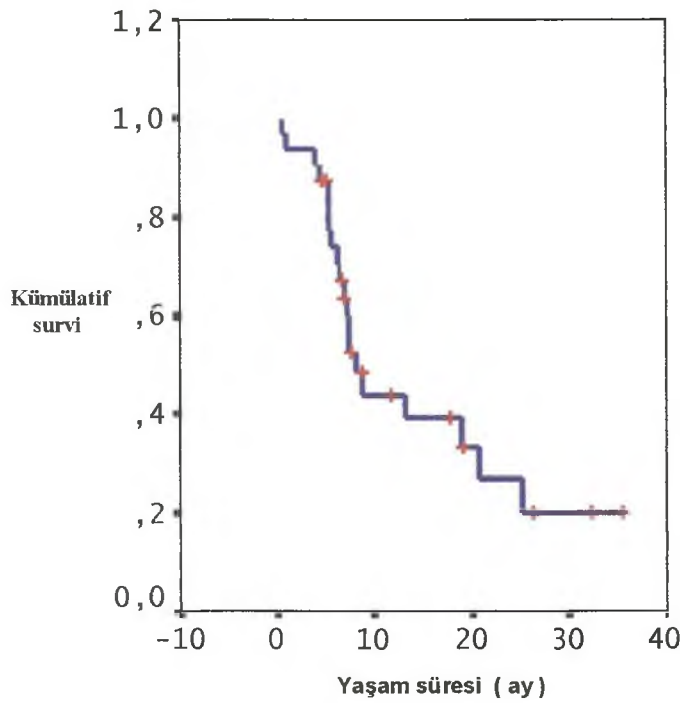
Evre III A ve IIIB hastalar arasında yaşam kalitesinde farklılık olup olmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak KF-36' nın mental sağlık alt ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte diğer alt ölçeklere göre daha anlamlı değ er elde edildi (p=0.08).

Tedavi sonrası progresyon gösteren hastalar ile progresyon göstermeyen hastalar arasında yaşam kalitesinde anlamlı farklılık vardı. Bu farklılık KF-36' nın fiziksel fonksiyon (p=0.004), ağrı (p=0.02), sosyal fonksiyon (p=0.001) alt ölçekleri ile HAD ölçeğinin depresyon (p=0.04) ve anksiyete (p=0.019) alt

ölçeklerinde meydana geldi. KF-36' nın mental sağlık alt ölçeğinde de anlamlı değerlere yakın farklılık vardı ($p=0.06$).

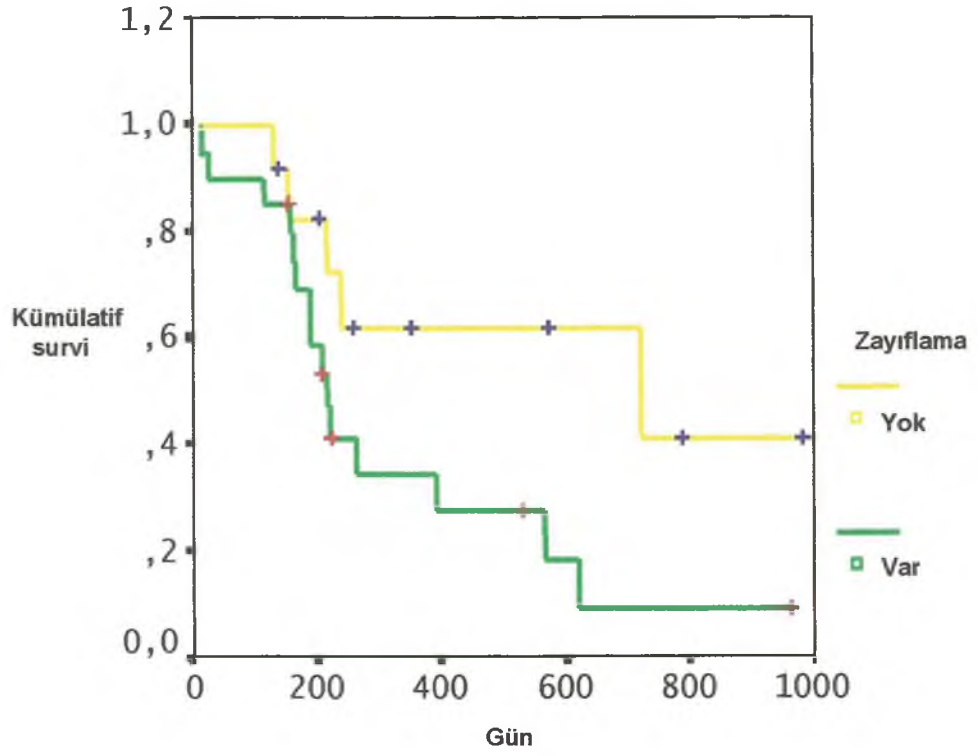
ECOG ve Karnofsky performans skalalarının yaşam kalitesi ile korelasyonu incelendiğinde her iki skalanın da KF-36' nın fizyolojik rol alt ölçeği ile korele olduğu bulundu (sırasıyla $p=0.016$, $p=0.05$)

Hastaların ortalama yaşam süresi 15.37 ay (0.37-35.47 ay) olarak bulundu. Hastaların aylık sağkalım süresi Şekil IV' de görülmektedir.



Şekil IV.Hastaların aylık sağkalım eğrisi

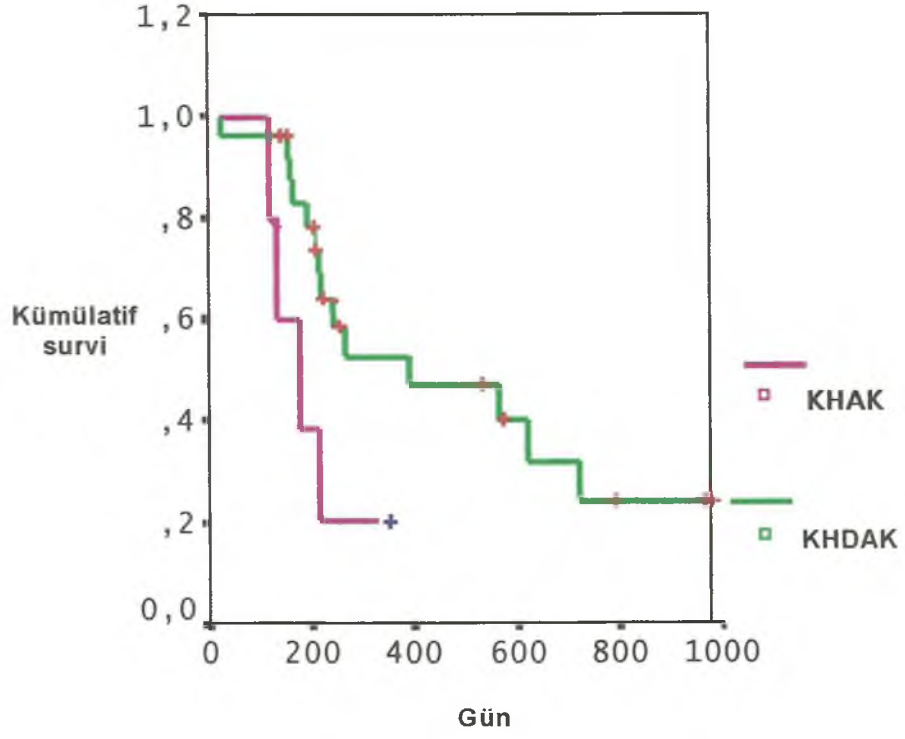
Yaşam kalitesini anlamlı ölçüde etkileyen zayıflama varlığının yaşam süresini etkileyip etkilemediği incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte etkilediği bulundu ($p=0.06$) (Şekil V). Ağrının da surviye etkisinin olmadığı saptandı ($p=0.39$).



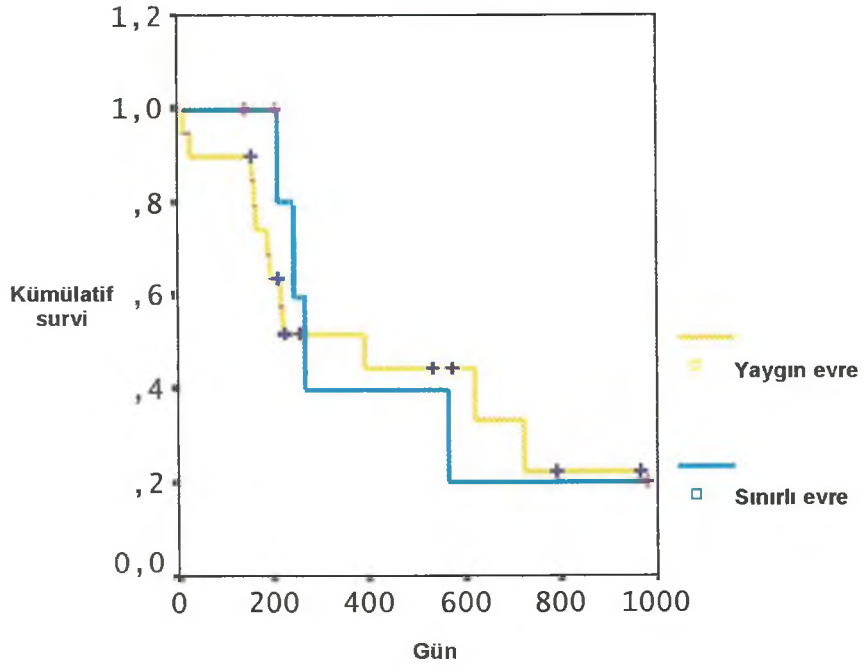
Şekil V. Zayıflamanın surviye etkisi

Akciğer malignitesinin küçük hücreli dışı veya küçük hücreli olmasının surviye etkisi incelendiğinde istatistiksel anlamlılık olmadığı görüldü ($p=0.659$) (Şekil VI).

Hastalık evresinin sınırlı (Evre 1A-3A) ya da yaygın (Evre 3B-4) olmasının yaşam süresini etkilemediği bulundu ($p=0.8212$). (Şekil VII)

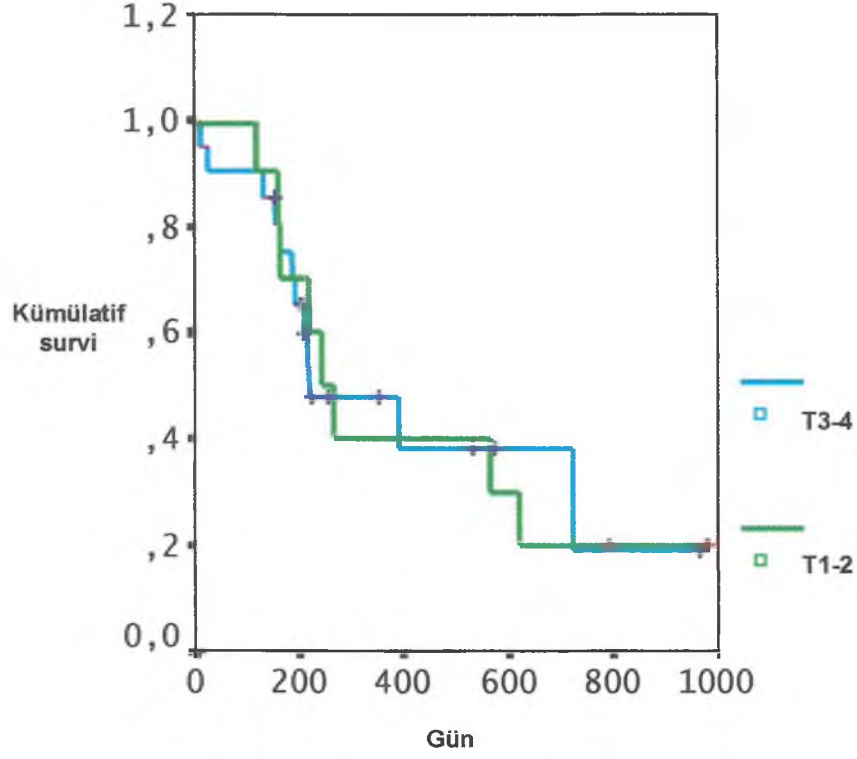


Şekil VI. Tm Histolojisinin Surviye Etkisi



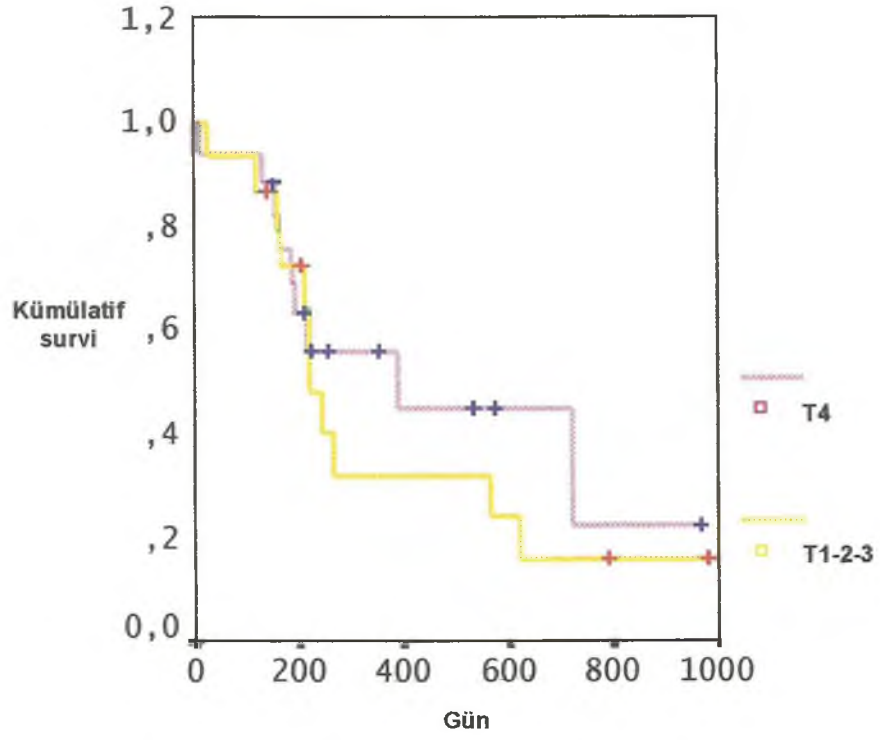
Şekil VII. Hastalık evresinin surviye etkisi

Hastalarımızda tümör boyutunun giderek büyümesinin surviyi etkilemediği bulundu. Bunun için T1-2 grubu T3-4 grubu ile karşılaştırıldı ($p=0.9797$) (Şekil VIII).



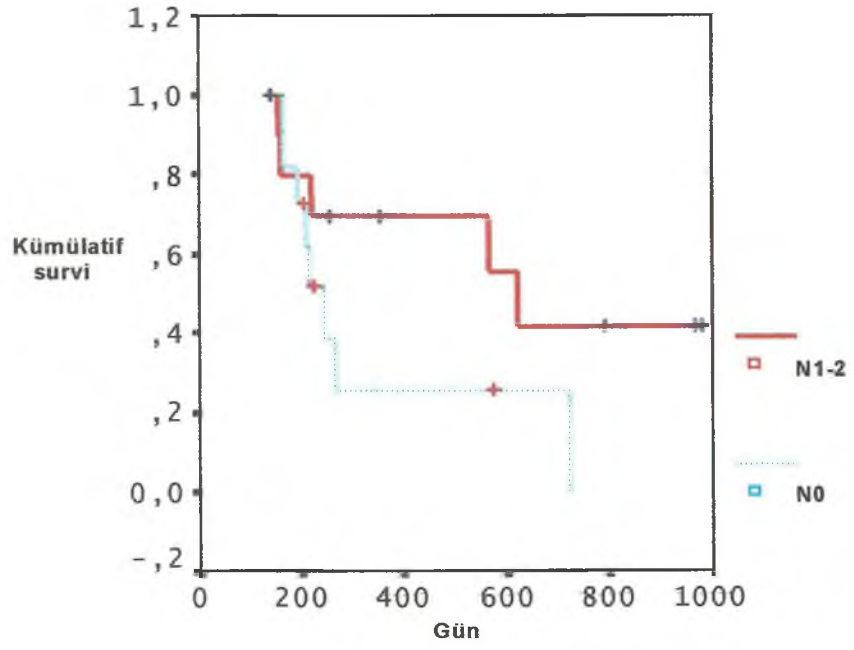
Şekil VIII. Tümör büyüklüğünün surviye etkisi

Tümör büyüklüğünün surviye etkisini incelemek için ayrıca T1-2-3 grubu T4 grubu ile karşılaştırıldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değer elde edilemedi ($p=0.5225$) (Şekil IX).

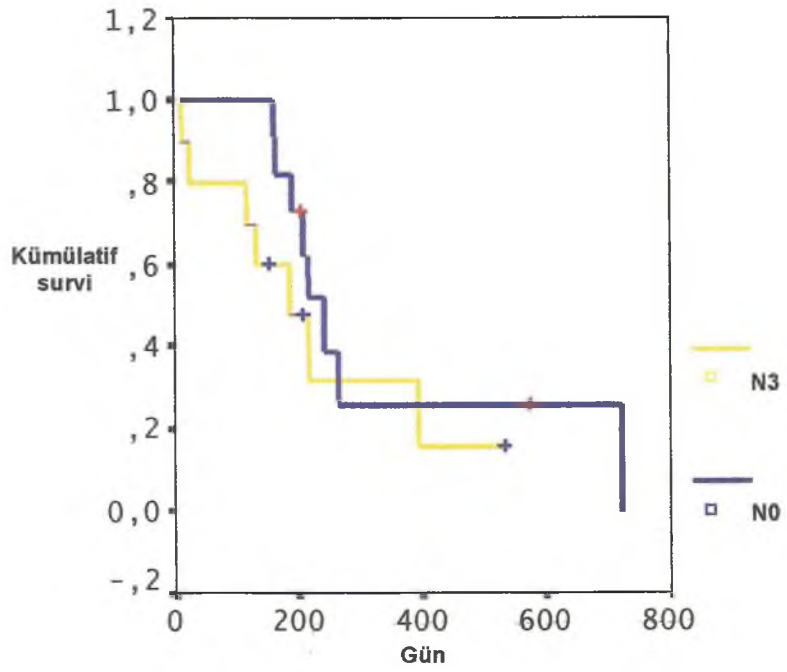


Şekil IX. Tümör büyüklüğünün surviye etkisi

Yine hastalarımızda nodal tutulum olmasının surviyi etkilemediği saptandı. Bunun için N0 hem N1-2 ile hem de N3 ile karşılaştırıldı (Sırası ile $p=0.1392$, $p=0.3613$) (Şekil X, XI).

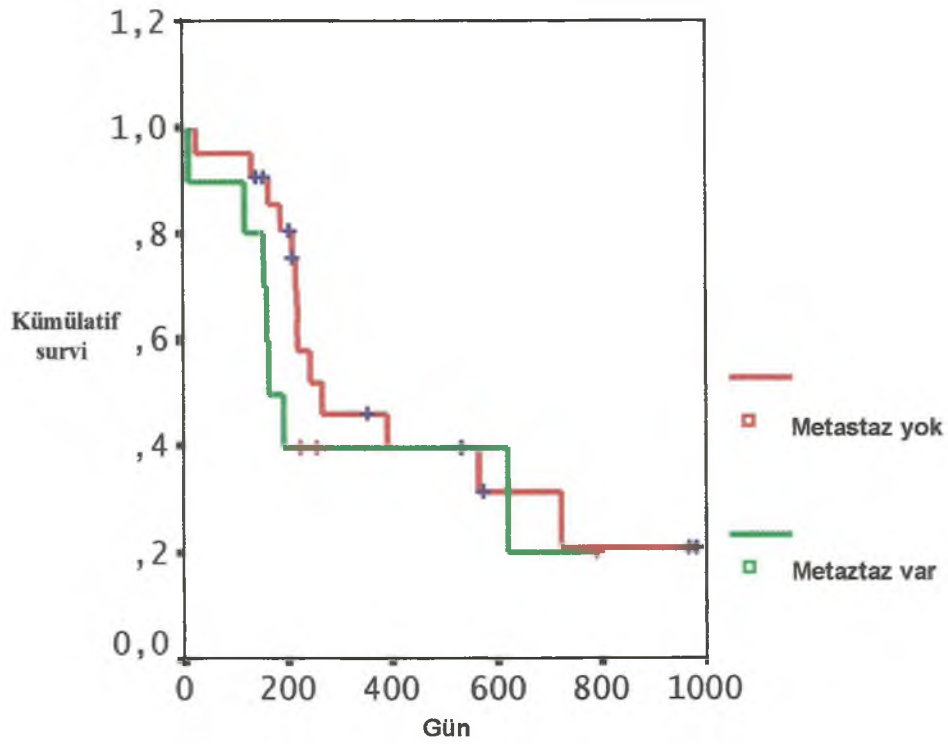


Şekil X. Nodal tutulumun surviye etkisi

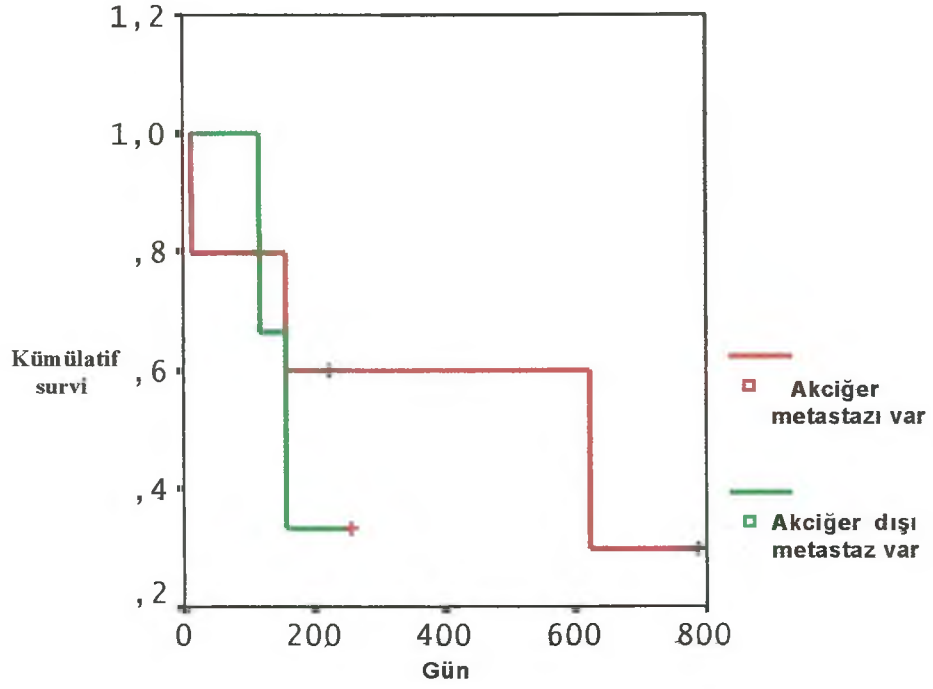


Şekil XI. Nodal tutulumun surviye etkisi

Metastaz olup olmasının surviye etkisi incelendiğinde metastaz varlığının surviye etkilemediği görüldü ($p=0.3657$). Aynı zamanda akciğer metastazı olan hastalar diğer organ metastazı olan hastalar ile karşılaştırıldığında survide anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0.63$) (Şekil XII ve XIII).



Şekil XII. Metastaz varlığının surviye etkisi

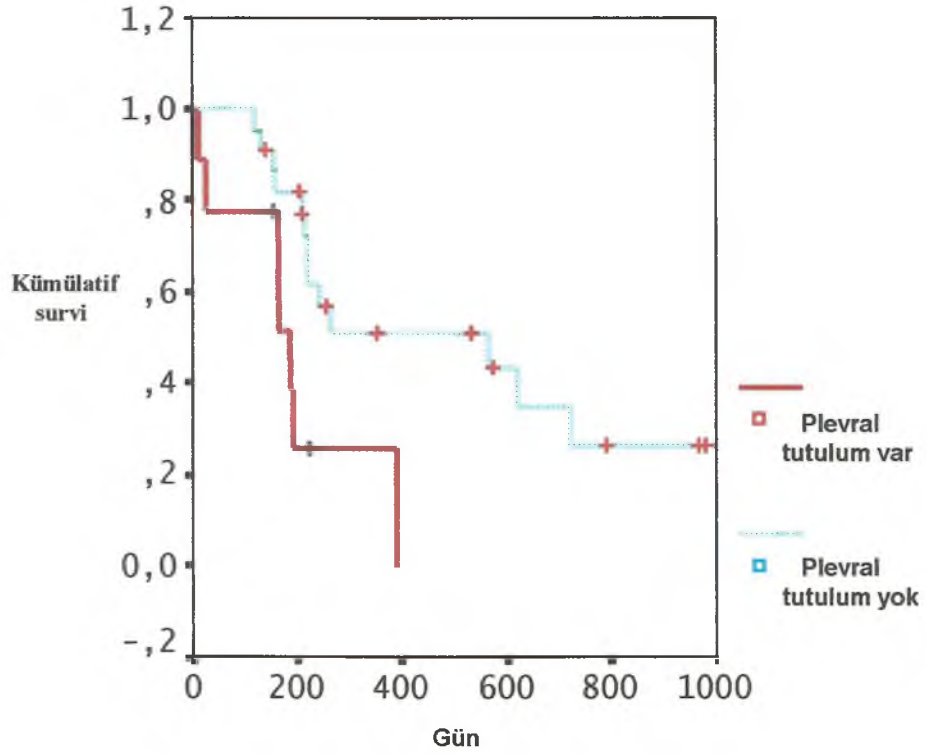


Şekil XIII. AC Metastazı varlığının surviye etkisi

Büyük damar ve mediasten tutulumu varlığının tedavide değişiklikler yaratmasına karşılık surviye etkilemediği saptandı ($p=0.84$).

Yine satellit lezyon varlığının surviye etkisinin olmadığı görüldü ($p=0.64$).

Plevral tutulum varlığının surviye anlamlı olarak kısalttığı saptandı ($p=0.01$) (Şekil XIV).



Şekil XIV. Plevral tutulumun surviye etkisi

Bronkoskopik olarak endobronşiyal lezyon varlığının surviyi etkilemediği saptandı ($p=0.23$).

Hastalara kemoterapi uygulanmasının, toraksa radyoterapi yapılmasının surviye anlamlı etkisi yoktu (sırasıyla $p=0.26$, $p=0.10$).

Kemoterapi ve radyoterapinin beraber uygulandığı hastalar ile diğer tedavi uygulamaları arasında survi karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlılık elde edilmese de farklılık olduğu görüldü ($p=0.059$).

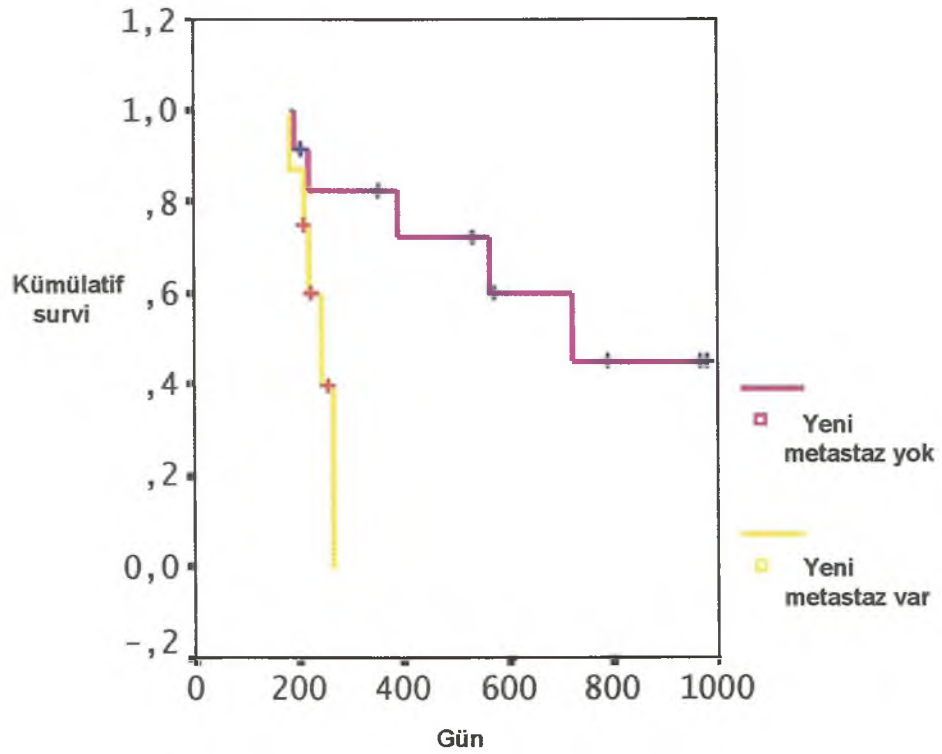
Cerrahi tedavi yapılan hastaların survisi cerrahi tedavi yapılmayan hastalardan anlamlı olarak daha uzundu ($p=0.041$).

Tedaviye rağmen progresyon gösteren hastaların survisi diğer hastalara göre anlamlı olarak daha kısa bulundu ($p=0.003$).

Tanı tarihinden itibaren 6.aydaki değerlendirmede 20 hastanın yaşadığı tespit edildi. Bu hastaların 1' er tanesinde yeni karaciğer, kemik ve beyin metastazı saptandı. Geriye kalan 17 hastada yeni saptanan metastaz yoktu. Bu

20 hastanın 5' i stabil durumda iken 7' si kısmi remisyondaydı. 8 hastada ise progresyon olduğu izlendi.

6. aydaki yeni metastaz varlığının surviyi anlamlı ölçüde kısalttığı görülürken ($p=0.0002$) (Şekil XV), yaşam kalitesini etkilemediği saptandı. 6. ayda progresyon görülen hastaların survisinde de anlamlı azalma saptandı, aynı zamanda KF-36' nın mental sağlık alt ölçeğinde ($p=0.04$) ve HAD ölçeğinin hem depresyon ($p=0.02$) hem de anksiyete ($p=0.03$) alt ölçeklerinde anlamlı değişiklik saptandı.



Şekil XV. 6. ayda yeni metastaz varlığının surviyi etkisi

6. aydaki Karnofsky performans skalası fiziksel rol ($p=0.048$) ve vitalite ($p=0.001$) alt ölçeklerinde yaşam kalitesi ile korele idi.

Bu 20 hastanın 4' üne sadece kemoterapi, 1' ine sadece radyoterapi uygulanırken 9 hastaya kemoterapi ve radyoterapi birlikte uygulandı. 2 hastaya tek başına cerrahi tedavi, 1 hastaya cerrahi tedavi ve kemoterapi, 1 hastaya hem cerrahi tedavi hemde kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. 2 hastaya ise

hiçbir tedavi uygulanmadı. 6.ayda yaşayan hastaların 4' üne cerrahi tedavi, 14' üne diğer tedavi seçenekleri uygulanırken, 2 hastaya hiçbir tedavi uygulanmamıştı. Bu hastalar için yaşam kalitesi değerlendirildiğinde cerrahi tedavinin yaşam kalitesine anlamlı etkisinin olmadığı saptandı. Yalnız KF-36' nın fiziksel rol alt ölçeğinde anlamlı değere yaklaşıldı ($p=0.057$).

6 aydır yaşayan hastaların ilk ve 6. aydaki yaşam kalitelerinin arasındaki farklılık incelendiğinde cerrahi tedavi yapılan hastalar ile diğer tedavi seçeneklerinin uygulandığı hastalar arasında yaşam kalitesi açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Bu hastalar için radyoterapinin yaşam kalitesine etkisi incelendiğinde başlangıç ve 6.aydaki anketler arasında anlamlı farklılık yaratmadığı saptanmadı.

6. ayda yaşayan 20 hastada kemoterapinin yaşam kalitesine etkisi incelendiğinde başlangıçtaki ve 6. aydaki anket farklılıklarındaki karşılaştırmada istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Radyoterapinin 6. aydaki yaşam kalitesi anketlerinde anlamlı farklılık yaratmadığı saptandı. Yine kemoterapinin 6. aydaki yaşam kalitesi anketlerine etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

12. ayda 7 hasta, 18. ayda 5 hasta, 24. ayda yalnızca 2 hasta yaşıyordu. Bu dönemler için hasta sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel analiz yapılamadı.

12. ayda yaşayan 7 hastanın 1' inde yeni kemik metastazı var iken 6' sında yeni metastaz yoktu. Bu hastaların 3' ünde stabil hastalık varken 4' ünde progresyon olduğu gözlemlendi.

18. ayda yaşayan 5 hastanın 1' inde yeni cilt metastazı varken, 1' inde yeni akciğer metastazı vardı. 3' ünde ise yeni metastaz olmadığı görüldü. Bu 5 hastanın 2' si progresyon gösterirken, 3' ü stabil hastalığa sahipti.

24. ayda yaşayan 2 hasta vardı. 1' inde yeni cilt metastazı vardı ve progresif hastalığa sahipti. Diğer hastada yeni metastaz yoktu.

V. TARTIŞMA

Akciğer kanserleri dünyada ve ülkemizde günümüzün önemli sorunlarından birisidir. Halen, tanının erken konmasına yönelik ve tedaviye yönelik gelişmelere karşın kadın ve erkeklerde ölümlerin başta gelen nedenlerindedir ve 5 yıllık survi yalnızca %10' dur. Erkeklerde daha çok görülmekle birlikte son yıllarda kadınlarda da sigara kullanımının artması ile görülme sıklığı hızlı bir artışa geçmiştir.

Artık hastalığın sadece fiziksel bir olay olmadığı ve psikososyal faktörlerin de rolünün olduğunun anlaşılması ile birlikte hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi gündeme gelmiştir. Akciğer kanserlerinin tanı ve tedavisi hastaların yaşam kalitesini önemli ölçülerde etkileyebilmektedir. Tanıdan tedavi veya ölüme kadar geçen süre boyunca hastalığın doğal seyri veya farklı tedavi şekilleri ile ilgili çeşitli semptom ve yan etkiler oluşabilmektedir. Akciğer kanserli hastalarda 1980' li yıllardan bu yana yaşam kalitesini incelemek için çalışmalar yapılmış ve hastalığa özgün yaşam kalitesi anket formları geliştirilmiştir. Akciğer kanserleri için geliştirilen çok yönlü bir yaşam kalitesi anketi EORTC-QLQ-LC13' dür (78). Bunun yanında HAD ölçeği, FLIC, RSCL, FACT-G, EORTC QLQ-C30, KF-36 akciğer kanserli hastalarda kullanılan diğer yaşam kalitesi ölçekleridir (79). Türkiye'de bu konuda yapılmış belirli bir araştırma yoktur. Ancak başka hasta gruplarında yapılan yaşam kalitesi anket değerlendirmeleri mevcuttur. KF-36 akciğer kanserlerinde genel sağlık anketi olduğu için kullanımı yaygın olan bir ölçek değildir. HAD ölçeği ise akciğer kanserli hastalarda kullanılmıştır (77). Ancak hem HAD ölçeğinin hem de KF-36' nın Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (81, 82). Bu nedenle burada akciğer kanserli hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için bu iki form kullanılmıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda; hastanın yaşı, performans durumu, cinsiyeti, son 6 ayda %5-10' dan fazla kilo kaybının olması, hücre tipi, diferansiyasyon derecesi, serum LDH, ALP, kalsiyum seviyeleri, hemoglobin düzeyi, DNA içeriği, onkojenler ve büyüme faktörleri ile tümör baskılatıcı genler ve hastalığın evresi prognostik faktörlerdir. Küçük hücreli akciğer kanserli

hastalar için ise benzer şekilde yaş, performans durumu, cinsiyet ve kilo kaybının varlığı, hastalığın evresi, nodal tutulum durumu, metastaz varlığı, serum LDH, ALP ve sodyum düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri ve albumin ile hemoglobin düzeyi ile bazı tümör belirleyicileri prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörler hastaların sağkalım süresi ile doğrudan ilişkilidir.

Burada hastalar cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, malignite türü, tip tayini, hastalık evresi, başvurma yakınmaları, radyografi bulguları, tanı koyma yöntemi, serum LDH ve CEA düzeyi, tedavi ve yan etkileri, tedaviye yanıt yönünden değerlendirilmiş ve bu faktörlerin hastaların yaşam kalitesi ve sağkalımına etkisi incelenmiştir.

Akciğer kanserinin epidemiyolojisine uygun olarak çalışmamızda hastaların çoğu erkek idi (76, 88, 89, 90). 33 olgunun 32' si erkek, 1' i kadın idi. Erkek hasta sayısının kadın hasta sayısına göre çok fazla olması nedeni ile cinsiyet açısından yaşam kalitesi ve sağkalım analizi yapılamadı. Ancak KHDAK' i için cerrahi tedavi planlanan olgularda cinsiyetin prognostik faktör olmadığı belirtilirken, kemoterapi ve/veya radyoterapi planlanan kadın hastalarda daha iyi prognoz olduğu belirtilmiştir. KHAK' i için ise kadınlarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir (74). Asamura ve arkadaşları 45 erkek, 27 kadın hastayı aldıkları araştırmada rezeke adeno-karsinomlarda cinsiyetin prognostik faktör olmadığını saptamışlardır (75).

Hastalarımızın 32' si sigara içici idi ve ortalama sigara paket yılı $50,87 \pm 23,09$ (0-150 paket yılı) idi. Akciğer kansinomunda sigara en önemli risk faktörüdür. Sigara sayısı ve içim süresi arttıkça risk artmakta ve yaşam süresi kısalmaktadır (3, 8, 9). Bizim de hastalarımızın büyük çoğunluğunun sigara içici olması sigaranın önemli bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadır.

Hastaların yaş ortalaması $61,27 \pm 9,87$ (40-77 yaş) idi. Hasta sayısının az olması nedeni ile hastalar gruplandırılmadı ancak ileri yaşlı hastalarda tedavi, toksisite ve aktivite nedeni ile önerilmemektedir ve ileri yaşın kötü prognostik faktör olduğu belirtilmektedir (74). Bu konuda farklı veriler de mevcuttur. İtalyan Vinorelbine Çalışma Grubu 70 yaş ve üstü hastalarda Vinorelbine ile yaşam kalitesinin ve sağkalımın iyileştiğini belirtmiştir (91). Asamura ve arkadaşları da 70 yaş ve üstü hastalar ile 70 yaş altı hastaları prognostik olarak değerlendirmiş

ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır (75). Yine Karalezli ve arkadaşları 65 yaş ve üstü hastaları değerlendirmişler ve bu hastalarda yandaş hastalıkların tespiti ve gerekli destek tedavinin yapılması ile seçilecek tedavi modelinin farklı olmadığını belirtmişlerdir (88). Gadgeel ve arkadaşları 50 yaş altı hastalar ile 50 yaş üstü hastalar arasında belirgin farklılık olmadığını belirtmişlerdir (92).

Değerlendirmeye alınan 33 hastanın 26' sına (%78.8) Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri tanısı konurken, yalnızca 5' ine (%6.1) Küçük Hücreli Akciğer Kanseri tanısı kondu. 2 hasta ise hızlı seyir nedeni ile sitolojik tanı elde olunamadan kaybedildi. Hastaların %48.5' inde skuamöz hücreli karsinom tanısı alırken, küçük hücreli karsinom, adenokarsinom, adeno-skuamöz karsinom, büyük hücreli nöroendokrin tümör, mezenşimal tip tümör, malign epitelyal tip tümör ve küçük hücre komponenti içeren skuamöz hücreli karsinom daha az oranlarda saptandı. Adenokarsinom oranı daha yüksek olarak bildirilmekle birlikte burada yalnızca %12.1 idi. Skuamöz hücreli karsinom oranının belirgin olarak fazla olması hasta yaş grubumuzun farklılığından kaynaklanabilir. EORTC' nin 883 hastada yaptığı geniş kapsamlı bir araştırmada hastaların %62' sinin KHDAK' e ve %38' inin KHAK' e sahip olduğunu belirtmişlerdir (78). İtalyan Vinorelbine Çalışma Grubu 70 yaş üstü 154 hastayı değerlendirmiş ve skuamöz hücreli karsinom oranını %46.3, adenokarsinom oranını %36.3 olarak saptamışlardır (91). Karalezli ve arkadaşları yaş ortalaması 75 olan 75 erkek hastada %38 oranında skuamöz hücreli karsinom ve %22.8 oranında adenokarsinom ve %28.5 oranında KHAK bildirmişlerdir (88). Gadgeel ve arkadaşları 50 yaş altındaki veya üstündeki hastalarda en sık adenokarsinom saptadıklarını belirtmişlerdir (92). Martini ve arkadaşları rezeke edebildikleri evre II KHDAK' i olan 214 hastada en çok skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom saptadıklarını bildirmişlerdir (93).

Hastaların başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde en çok öksürük saptanırken bunu halsizlik, zayıflama, ağrı, balgam çıkarma, nefes darlığı ve kan tükürmenin izlediği görüldü. Hastaların başvuru yakınmaları hastalığın özelliği ile uyumlu idi. Literatür incelemesi yapıldığında genel olarak öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, kilo kaybı ve dispnenin en sık görülen bulgular olduğu gözlenmektedir (9, 86, 94). EORTC' nin bir çalışmasında öksürük, görülen en

sık semptom iken hemoptizi en az görülen semptom olarak belirtilmiştir (78). KHAK' li 458 hastanın değerlendirildiği bir araştırmada en çok öksürük saptanırken iştahsızlık, göğüs ağrısı, hemoptizi ve disfaji giderek azalan sıklıkta saptanmıştır (95).

Hastaların nefes darlığı yakınması ATS dispne skoruna göre değerlendirildi. Hastaların %45.5' inde nefes darlığı yok iken %27.3' ünde birinci derecede nefes darlığı vardı. Az oranda hastada 2, 3 ve 4. derece nefes darlığı vardı. Bu durum eşlik eden hastalığın varlığından, tümöral, nodal ve metastatik durum ile bağlantılı olabilir. Nefes darlığı hissinin subjektif bir olgu olması ve hastalarımızın yaklaşık yarısında KOAH bulunması nedeni ile nefes darlığı hissedilmiyor olabilir.

Tüm dünyada hastalığın evrelemesinde TNM sistemi kullanılmaktadır. Tümör, lenf bezi ve metastaz durumu en önemli prognostik göstergedir (37). Tümör boyutunun giderek büyümesi, nodal tutulumun karşı taraf lenf bezlerine ve uzak lenf bezlerine atlaması, metastaz varlığı hastalığın prognozunu kötüleştirmekle birlikte tedavi seçeneklerini de sınırlamaktadır.

Hastaların çoğu T4 hastalığa sahip iken en az T1 hastalık vardı. Yine en çok N0 ve N3 nodal tutulum mevcuttu ve hastalarımızın çoğunda metastatik tutulum yoktu. Hastaların T, N, M durumlarına göre evreleme yapıldığında en çok evre IIB-IV hastalık saptandı. Hastaların çoğunun ileri evre hastalığa sahip olmasının, hem prognoz hem de yaşam kalitesi üzerine doğrudan etkisi olasıdır.

Hastaların PA akciğer grafilerinin incelenmesinde sadece 2 hastada radyografik bulgu yoktu. Aynı zamanda hastaların yaklaşık yarısında ek hastalık olarak KOAH ile uyumlu bulgular vardı. KOAH varlığının fazla olması hastalarımızın ağır sigara içici olması ve çoğu hastanın ileri yaşta olması ile ilişkili olabilir.

Hastaların çoğunda kavitesiz veya kaviteli santral kitle lezyonu ve buna bağlı atelektazi ile postobstrüktif pnömoni vardı. Atelektazi ve postobstrüktif pnömoni varlığı yaşam kalitesini ve surviyi etkileyebilir. %33.3 hastada bulunan büyük damar ve/veya mediasten invazyonu varlığı tedavi yaklaşımını etkilemiştir. Yine satellit lezyon ve plevral tutulum varlığı tedavi seçeneğini etkilemektedir.

33 hastanın 10' unda çoğu akciğer olmak üzere metastaz vardı. 2' şer hastada beyin ve kemik metastazı, 1 hastada sürrenal bez metastazı vardı. Bizim hastalarımızda akciğer metastazının daha fazla görülmesi, yeniden düzenlenmiş TNM evreleme sisteminden, hastalarımızın çoğunun skuamöz hücreli kansere sahip olmasından kaynaklanabilir. 458 KHAK' li hastanın incelendiği bir çalışmada en çok kemik metastazı saptanırken azalan oranda beyin ve karaciğer metastazı saptanmıştır (95). Karalezli ve arkadaşları da ileri yaşlı hastalarda en sık kemik metastazı saptadıklarını bildirmişlerdir (88).

Toplam 7 hastada LDH düzeyi yüksek bulunurken bunların sadece birinde metastaz vardı. CEA toplam 14 hastada yüksek iken metastazı olan 10 hastanın 6'sında yüksekti. Hastalarımızda hem LDH hem de CEA yüksekliğinin metastaz varlığı ile ilişkisi saptanmadı. Bu durum veri azlığından ya da en çok akciğer metastazı bulunmasından kaynaklanmış olabilir. LDH' ın prognostik faktör olarak belirtilmesine rağmen veri azlığı nedeni ile çalışılmadı. CEA düzeyinin yüksek olmasının da sürvi ile ilişkisi bulunmadı. Böyle bir sonuç elde etmemiz hastalarımızın histolojik tiplerinin özelliğinden kaynaklanmış olabilir. CEA' nın prognostik faktör olması konusunda literatürde değişik görüşler vardır. Tanı anında akciğer kanserli hastaların yaklaşık %50' sinde CEA' nın yüksek olduğu belirtilmiştir ama erken tanıda tarama için önerilmemektedir (86). Hastalığın yayılımı ve serum CEA seviyesi arasında kaba bir ilişki olduğu bildirilmiştir (86, 87). Buna karşın Regnard ve arkadaşları da CEA düzeyinin prognostik bir faktör olmadığını belirtmişlerdir (96). Gökırmak ve arkadaşları yaptıkları araştırmada serum CEA düzeyinin malign hastalığa sahip olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (51). Bazı yayınlarda CEA düzeyinin sadece hastalığın prognozunu takip etmede faydalı olduğu belirtilmektedir (97).

Hastalara tanı büyük oranda fiberoptik bronkoskopi ile elde edilen materyaller ile kondu. 16 hastada endobronşiyal lezyon görüldü. En çok tanı bronkoskopik biyopsi (%75) ve balgam sitolojisi (%21) ile elde edilirken, transbronşiyal iğne aspirasyonu (%6.6), fırçalama (%6.2) ve bronş aspirasyon materyali (%9.6) ile kesin tanı oranı düşüktü. Hastalarda bronkoskopik biyopsi ile tanı oranının daha çok olması literatür ile uyumludur (98, 99, 100). Bunun nedeni hastalarımızın çoğunun ileri evre hastalığa sahip olması ve yaklaşık yarısında endobronşiyal lezyon görülmesi ve santral lezyonların fazla olması

olabilir. KHDAK ve KHAK' de santral lezyonlarda forseps biyopsi ve fırçalama ile tanının yaklaşık %70 olduğu ve eğer lezyon görülebiliyorsa tanı oranının %90' a kadar çıktığı, ancak bronşiyal yıkamanın ek bir fayda sağlamadığı belirtilmiştir (43). Transbronşiyal iğne aspirasyonu mediastinal lenf nodu aspirasyonu ile evrelemede önem kazanmaktadır (43). Periferik lezyonlarda ise tümör boyutu arttıkça bronkoskopi ile tanı oranı artmaktadır. Yapılan çalışmalar bronkoskopik biyopsiye fırçalama ve lavajın eklenmesi ile, tekrarlayan transbronşiyal biyopsi örnekleri ile tanı oranının arttığını göstermektedir (99). Karalezli ve arkadaşları da en çok bronkoskopik biyopsi ile (%60.7) tanı elde etmişlerdir (88). Topçu ve arkadaşları en değerli tanı yönteminin direkt tümör bulgusu saptananlarda forseps biyopsi, indirekt tümör bulgusu saptananlarda bronşiyal lavaj ve BAL olduğu ve akciğer kanseri için araştırılan hastalarda bronkoskopik prosedürlere postbronkoskopik balgam incelemelerinin eşlik etmesinin faydalı olduğunu belirtmişlerdir (98). Çakan ve arkadaşları da bronkoskopi yapılan 300 hastanın değerlendirmesinde tüm bronkoskopik prosedürlerin uygulanmasının tanısız verimliliği artırdığını saptamışlardır (99). Ichinose ve arkadaşları Evre I-III KHAK' li hastalarda yaptıkları araştırmada evre arttıkça daha yüksek bronkoskopik bulgu saptamışlardır (101).

Transtorasik girişim ile %85.7 oranında tanı kondu. Kitle lezyonu olmayan ancak yaygın tutulumu olan bir hastaya açık akciğer biyopsisi ile tanı kondu. 2 hastada da periferik lenf bezi eksizyon biyopsisi ile tanı kondu. Transtorasik girişim ile tanı oranımız literatür ile uyumludur. Bu oranda tanı elde etmemiz girişimleri ultrasonografi ve tomografi eşliğinde yapmamız ile ilişkili olabilir. Transtorasik iğne aspirasyonu ile %80-95 oranında tanı bildirilmiştir (43).

Hastaların çoğu ileri evre hastalığa sahip olmalarına rağmen Karnofsky performans skoru %60-80 arasında, ECOG performans skoru da 0-2 arasında idi. Hastaların performans skoru göreceli olarak iyi idi. Performans skalalarının karşılaştırılmasında her iki skala arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Pratik kullanımda EKOG performans skoru 5 alt birim içerdiği için kullanımını daha kolay gibi gözükmektedir.

28 hastaya tıbbi yada cerrahi tedavi uygulandı. Hastalık evresi ve performans skoru ile ilişkili olarak en çok kemoterapi ve radyoterapi uygulanırken 3' ü tek başına cerrahi tedavi olmak üzere toplam 6 hastaya

cerrahi tedavi uygulandı. Kemoterapi sonrası en sık gözlenen yan etki bulantı-kusma olurken bunu saç dökülmesi, zayıflama, myelosupresyon izledi. 3 hastada periferik nöropati gelişti, birisinde tedavi sonlandırılmasına gidildi. Periferik nöropati iki hastada Cisplatin' li, bir hastada Navelbine' li rejim ile gelişti. Bu rejimlerde periferik nöropati görülmesi literatür ile uyumludur (89, 90, 94). Ayrıca 2 hastada ototoksosite geliştiği gözlemlendi. Gözlenen yan etkiler kemoterapi uygulamamız ile ilişkilidir. Hastalarımıza değişik kombinasyonlarda en çok Cisplatin bazlı rejimler uygulandı. Bulantı-kusmayı daha yüksek oranda görmemiz bu nedenle olabilir. Ancak veri azlığı nedeni ile kemoterapi rejimleri yan etki ve etkinlik açısından karşılaştırılmadı. Ellis ve arkadaşlarının çalışmasında da en çok izlenen yan etki bulantı kusma olmuştur. Ayrıca hematolojik toksisite, alopesi, mukozit, diare, nöropati, nefrotoksosite de izlenmiştir (102). Yılmaz ve arkadaşları Cisplatin ve Vinorelbine' in etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında en sık rastlanan doz kısıtlayıcı toksisitenin nötropeni olduğunu belirtmişlerdir (103). KHAK' li 458 hastanın değerlendirildiği Etoposide içeren kombine rejimlerin karşılaştırıldığı bir araştırmada en çok gözlenen yan etki iştahsızlık iken bunu bulantı-kusma ve disfaji takip etmektedir (104).

Hastaların geliş yakınmalarının yaşam kalitesine etkisi incelendiğinde halsizlik ve balgam varlığının yaşam kalitesi skorlarında anlamlı bir değişiklik yapmadığı görüldü. Bu durum hastalarımızın yaş ortalamasının daha genç olmasından ya da zaten var olan KOAH gibi ek hastalıklar nedeni ile bu durumların kanıksanmasından kaynaklanabilir. Yine hemoptizinin de yaşam kalitesinde anlamlı bir farklılık yapmadığı saptandı. Oysa yaşam kalitesinin tedaviye bağlı yan etkilerden çok hastalığın semptomları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (79). Bu semptomlarda yaşam kalitesinde farklılık saptamamız hasta sayımızın azlığı ile ilişkili olabilir. Medical Research Council (MRC) akciğer kanseri çalışma grubu KHAK' li hastalarda bulantı-kusma, hemoptizi, göğüs ağrısı, yutma güçlüğü ve nefes darlığını değerlendirmiş ve tedavi ile bu semptomlarda iyileşme bildirmiştir (104). Crino ve arkadaşları da ilerlemiş hastalığa sahip hastalarda kemoterapi ile öksürük, dispne ve hemoptizide anlamlı düzelme saptamışlar ve bunu yaşam kalitesinde iyileşme olarak belirtmişlerdir (94).

Kilo kaybı, yemek için istek kaybı ve iştahsızlık, kemoterapiye bağlı tat değişiklikleri hastalarda belirgin olarak görülmektedir. Neden kanserin kendisi olabileceği gibi, tedavi, araya giren ikincil enfeksiyonlar, obstrüksiyon, bulantı-kusma, ishal kaynaklı da olabilir. Kanser hastalarında kilo kaybının prognozu olumsuz olarak etkilediği ve tedaviye kötü yanıtı neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca hastalarda performans azalır, sosyal aktivite kötüleşir ve yaşam kalitesi de etkilenir (105). Burada zayıflamanın Kısa Form-36 anketinin ağrı, vitalite, genel sağlık ve mental sağlık alt ölçeklerini, aynı zamanda HAD ölçeğini anlamlı derecede etkilediği bulundu. Zayıflamanın ağrı alt ölçeğini etkilemesi ağrı varlığı ile doğrudan ilişkili olmamakla birlikte hastalığın ilerlemesi ile ortaya çıkan metastazların ağrıya yol açması etkili olmuş olabilir. Vitalite alt ölçeği canlılık ve enerji ile ilgili olduğu için hastanın zayıflaması ile yorgunluk ve bitkinlik hissinde artma oluşması bu alt ölçeği doğrudan etkileyebilir. Hastanın zayıflama ile birlikte kötü olduğuna ve giderek kötüleşeceğine inanması ile genel sağlık alt ölçeğini etkilemesi olasıdır. Zayıflamanın hastalığın ilerlediği düşüncesini getirmesi de sinirlilik ve depresyon oluşturarak mental sağlık alt ölçeği ile ilişkili olabilir. Benzer şekilde zayıflama, hastalığın ilerlediği düşüncesi, oluşan halsizlik-bitkinlik ile anksiyete ve depresyon oluşturarak HAD ölçeğini etkileyebilir.

Akciğer kanserli hastalarda tümörün doğrudan etkisi olarak, kemik yada diğer organ metastazlarına bağlı olarak ağrı oluşabilir. Ağrı genellikle iyi lokalizedir ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara yanıt vermektedir. Kanser ağrısında basamak tedavisi uygulanmaktadır ve gereğinde narkotik analjezikler kullanılmaktadır (105, 106). Hastalarımızda ağrının KF-36' nın ağrı, vitalite alt ölçeklerini ve HAD ölçeğinin depresyon alt ölçeğini anlamlı olarak etkilediği bulundu. Ağrının şiddetli ve kısıtlayıcı olması KF-36' nın ağrı alt ölçeğini doğrudan etkileyeceği gibi, hastanın bu nedenle kendini yorgun ve bitkin hissetmesi de vitalite alt ölçeğini etkileyecektir. Aynı zamanda ağrının sosyal ve fiziksel yaşamı kısıtlaması ile de hastanın depresyon eğiliminin olması olasıdır. Ağrının hastalarımızın yaşam kalitesini etkilemesi literatür ile uyumludur. Ağrının varlığının hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği bildirilmiştir (78, 104). Bergman ve arkadaşları da metastatik hastalığı olanlarda ve performans durumu kötü olanlarda ağrının daha fazla olduğunu ve bu hastalarda

EORTC QLQ-LC13 yaşam kalitesi skorunun daha kötü olduğunu belirtmişlerdir (78).

Nefes darlığının fiziksel fonksiyonları ve sosyal yaşamı kısıtlaması ile yaşam kalitesinde değişiklik oluşturması beklenir. Ancak hastalarımızda nefes darlığının yaşam kalitesinde değişkenlik oluşturmadığı gözlemlendi. Bu durum nefes darlığının subjektif bir olgu olmasından, hastalarımızda nefes darlığı yapabilecek atelettazi ve postobstrüktif pnömoninin hem az sayıda olmasından hem de bunların daha küçük alanları kapsamamasından kaynaklanabilir. Aynı zamanda hastalarımızın çoğunda dispne skoru derecesinin düşük olması da yaşam kalitesinde anlamlı değişiklik oluşmamasını etkileyebilir. ATS' ye göre yapılan dispne skorlamasının sadece KF-36' nın fiziksel fonksiyon alt ölçeği ile uyumlu olduğu bulundu. ATS dispne skorlaması hastanın nefes darlığını fiziksel kriterlere göre derecelendirmektedir. Hastalarımızda ATS dispne skorunu, KF-36' nın fiziksel etkinlikleri değerlendiren fiziksel fonksiyon alt ölçeği ile korele bulmamız uyumlu bir bulgudur. Bergman ve arkadaşları ECOG 2-4 performans skoruna sahip olan hastalarda ECOG 0-1 performans skoruna sahip olan hastalara göre dispnenin daha fazla olduğunu belirtmişler ve bunu EORTC QLQ-LC13 ile göstermişlerdir (78). MRC akciğer kanseri çalışma grubu da nefes darlığının yaşam kalitesinin bir göstergesi olduğunu ve kemoterapi ile iyileştiğini belirtmiştir (104).

Küçük hücreli akciğer kanserlerinin daha hızlı seyretmesi ve tanı anında uzak metastaz oranının yüksek olması bu grup hastalarda yaşam kalitesinin daha kötü ve yaşam süresinin daha kısa olduğunu düşündürmektedir. Literatürde bu konuda yapılmış karşılaştırmalı bir araştırmaya rastlanmadı. Burada küçük hücreli akciğer kanserine sahip olmanın farklı bir yaşam kalitesine neden olmadığı gözlemlendi. Ancak hasta sayısının azlığı, KHAK' lerinin daha kemosensitif ve radyosensitif olmasının bu bulguyu etkileyebileceği düşünüldü.

Hastalarda yandaş hastalığın varlığının yaşam kalitesini bozması beklenir. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığının varlığı malignensinin getirdiği zor koşulların yanında hastalara ek bir yük getirmektedir. Hastaların günlük fiziksel ve sosyal aktivitelerinin sınırlanması bunların başında gelmektedir. Ancak çalışmamızda KOAH bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında yaşam kalitesinde anlamlı farklılık saptanmadı. Aynı şekilde postobstrüktif pnömoni ve

atelektazi varlığının yaşam kalitesinde bozulma yapmadığı saptandı. Bu sonuçları oluşturan atelektazilerin massif olmaması, daha küçük alanlarda pnömoni olması etkileyebilir. Hastaların genel performans özellikleri de KOAH' da anlamlı farklılık bulmamamız üstünde etkili olabilir. Oysa İnce ve arkadaşları KOAH' ılı hastalarda kontrol grubuna göre KF-36' nın genel sağlık ve vitalite alt bölümlerinde düşük puanlar gözlemlendiğini belirtmişlerdir (107).

T durumunu belirlemede etkili olan mediasten ve büyük damar tutulumunun, plevral tutulumun yaşam kalitesi üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Oysa T, N, M durumu hastalığın prognozunu ve survisini en çok etkileyen faktörler olup yaşam kalitesi ile de ilişkili olması beklenir. İleri evre ile ilişkili olan mediastinal ve büyük damar tutulumu ile plevral tutulumda yaşam kalitesi arasında ilişki bulamamamız bu olguların az sayıda olmasından, plevral tutulumun nodül ve kalınlaşma şeklinde olmasından kaynaklanabilir. Aynı zamanda buradaki hastalarımızın çoğunun ileri evre hastalığa sahip olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmamış olabilir. Bununla birlikte ileri evre hastalığa sahip olan hastalarda yaşam kalitesi ile ilgili daha kötü bulgular saptanmıştır (104).

Plevral tutulumun varlığının göğüs ekspansiyonunu kısıtlaması düşünülecek olursa bu hastalarda daha ileri derecede dispne skorunun olması beklenebilir. Ancak burada plevral tutulum ile dispne skoru arasında uyumluluk bulunmadı. Bu durumun hastaların sadece 4'ünde plevral tutulumun sıvı şeklinde, diğerlerinin plevral nodül ve plevral kalınlaşma şeklinde olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Metastaz varlığının oluşturduğu ek bulgular ve semptomlar ile yaşam kalitesini kötüleştirilmesi beklenir. Özellikle beyin ve kemik metastazlarında oluşan ağrı ve ortaya çıkan yeni semptomlar ile KF-36' nın ağrı alt ölçeğinde azalma oluşturması beklenebilir. Aynı zamanda metastaz varlığı ileri evre hastalık oluşturur. Burada metastaz varlığı KF-36 anketinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmazken, HAD ölçeğinin depresyon alt ölçeğini anlamlı olarak etkilediği gözlemlendi. Metastaz varlığı ile oluşan semptomlar ve hastalığın yayıldığı düşüncesi hastaların depresyon skorunun yüksek olmasında etkili olabilir.

Hastalar Evre IA-III A ve Evre IIIB-IV olarak iki gruba ayrıldığında Evre IIIB-IV grubunda yaşam kalitesinin daha kötü olması beklenirken burada ileri evre hastalığa sahip olmanın yaşam kalitesini etkilemediği bulundu. Oysa hastalığın erken dönemde yakalanması hem tedavide değişiklik yapmaktadır hem de tedavi ile birlikte semptomların kontrolü artmaktadır. Semptomlarda düzelme sağlanması da yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir. Buradaki sonuç hastaların çoğunun ileri evre hastalığa sahip olmasından ve operabl hasta sayımızın az olmasından, hastaların performans durumunun yüksek olmasından, hastaların hemen hepsinin erkek ve yaş ortalamasınının 70' in altında olmasından kaynaklanabilir. Burada evre III A ve IIIB hastalar arasında da benzer bir yaklaşım söz konusu olabilir. Bu hastalar arasında da yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Ancak bu grup hastaların daha tanı anında birbiri ile karışabilecek olması, hasta sayısının az olması bu sonucu etkileyebilir. Bergman ve arkadaşları EORTC QLQ-LC13 semptom ölçümlerini hastalık evresi ile karşılaştırmışlar ve lokal hastalıklı hastalara göre metastatik hastalığı olanlarda ağrının daha fazla olduğunu bulmuşlar ancak öksürük, hemoptizi yada dispne ile anlamlı ilişki gösterememişlerdir (78). KHAK' li hastalarda da tedavi ile semptomların kontrolünde düzelme ve buna bağlı olarak yaşam kalitesinde iyileşme saptanmıştır (104).

Tedavi sonrası progresyon gösteren hastalarda yaşam kalitesi anlamlı olarak daha kötü bulundu. Bu farklılık KF-36' nın ağrı, sosyal fonksiyon alt ölçekleri ile HAD ölçeğinde saptandı. Hastalığın lokal progresyonu ya da uzak metastaz ile progresyonunun, oluşan yeni semptomlar ve bulgular ile yaşam kalitesini etkilemesi olasıdır. Oluşan yeni semptomlar ile ağrının şiddetli ve kısıtlayıcı hal alması, performans skorunda azalma, halsizlik, zayıflama gibi semptomlarda artma hastanın fiziksel ve emosyonel durumunu etkileyerek toplumsal etkinlikleri kısıtlayabilir. Yine bu şekilde hastada anksiyete ve depresyonu arttırabilir.

Performans durumu değerlendirmesinin yaşam kalitesini değerlendirmede gerçek bir ölçüm olmadığı, ama iyi bir yaşam kalitesi ve sağ kalım tahmincisi olduğu belirtilmektedir (77). Hastaların fiziksel performansına göre değerlendirme yapılan ECOG ve Karnofsky Performans skalalarınının KF-36' nın

fiziksel fonksiyon alt ölçeği ile uyumlu olduğu bulundu. Yıkanma ve giyinme dahil tüm fiziksel etkinlikleri yerine getirebilme ile ilgili olan KF-36' nın fiziksel fonksiyon alt ölçeğinin hastaların fiziksel performansını değerlendiren ECOG ve Karnofsky Performans skalaları ile uyumlu olması anlamlıdır. Bergman ve arkadaşları çalışmalarında ECOG performans skalasını kullanmışlardır ve EORTC QLQ-LC13 yaşam kalitesi anketini kullanarak öksürük, hemoptizi, dispne ve ağrının performansla ilişkili olduğunu saptamışlardır (78).

Değerlendirmeye alınan 33 hastanın ortalama yaşam süresi 15.37 ay idi. Bu sonuç bizim hastalarımızın yaş ortalamasının 70' in altında olmasından ve hastalarımızın başlangıç performansının iyi olmasından, tümörün histolojik tipinden, uygulanan tedavi protokollerinden, hastalığın evresinden etkilenmiş olabilir. Karalezli ve arkadaşları ileri yaştaki hastalarda ortalama yaşam süresini 8.6 ay olarak bulmuşlardır (88). Gadgeel ve arkadaşları ise 50 yaş altındaki hastalarda yaşam süresinin daha uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (92). Ellis ve arkadaşları lokal olarak ilerlemiş yada metastatik hastalığa sahip küçük hücreli dışı akciğer kanserli 118 hastaya uyguladıkları Mitomycin C- Vinblastine-Cisplatin kemoterapisi sonrası median surviyi 5 ay olarak bulmuşlardır (lokal olarak ileri hastalarda 6 ay, metastatik hastalığa sahip olanlarda 4 ay) (102). Souquet ve arkadaşları çok ilaçlı kemoterapi rejimleri ile destek tedavisine göre mortalitede ilk 6 ayda anlamlı azalma saptamışlardır (108). Crino ve arkadaşları ileri evre KHDAK' e sahip hastalarda Cisplatin-Gemcitabine kombinasyonu ile ortalama surviyi 61.5 hafta bulmuşlar ve evre IIIB ve IV hastalığa sahip hastalarda yüksek yanıt oranları ve ılımlı yan etki bildirmişlerdir (94).

Zayıflamanın kötü prognostik faktör olduğu belirtilmektedir. Özellikle son 6 ayda %5-10' dan fazla kilo kaybı olanlarda bu daha belirgindir (74). Bununla birlikte zayıflama hastalarımızın survisinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yapmadı. Bu durum hasta sayımızın azlığından, hastalarımızın sosyokültürel seviyelerinden etkilenmiş olabilir. Hastalarımızın yaş ortalamasının 70' in altında olması da etkili olabilir. Aynı zamanda ağrı varlığının da surviyeye belirgin etkisinin olmadığı bulundu. Ağrının göreceli olarak subjektif olması, hastaların performansının iyi olması ve ağrının performansı etkilememiş olması faktör olabilir.

KHAK' li hastaların tanı konduğunda yaklaşık %70' inin uzak metastaza sahip olduğu göz önüne alınırsa bu hastalarda survinin daha kısa olması beklenebilir. Ancak burada KHAK' li ve KHDAK' li hastaların survisinde anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. Burada survide anlamlı farklılık bulmamamız hastaların ileri evre hastalığa sahip olmasından, performans skorunun çoğunda iyi olmasından, KHAK' li hasta sayısının az olmasından ve hastaların yaş ortalamasının 70' in altında olmasından kaynaklanabilir. American Society of Clinical Oncology (ASCO) ilerlemiş, unresektabl hastalığı olan KHDAK' e sahip olmanın önemli bir prognostik faktör olmadığını belirtmiştir (26). Ancak Merrill ve arkadaşları KHAK' li hastalarda daha kısa survi oranları olduğunu göstermişlerdir (109). Adebonojo ve arkadaşları da KHAK' li hastalarda 5 ve 10 yıllık survi oranlarını daha az bulmuştur (110).

İleri evre hastalığı olan (evre IIIB-IV) ve olmayan (evre IA-III A) hastalar arasında yaşam süresinde de anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç hastaların ileri evre hastalığa sahip olmasına rağmen çoğunun başlangıç performanslarının iyi olmasından, çoğunun ileri evre hastalığa sahip olmasından, cerrahi tedavi olanağı bulunan evre I ve II hasta sayısının az olmasından, evre IIIA ve IIIB hastaların tanıda karışabilecek olmasından, toplam hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir. Hasta grubunu seçerken daha seçici davranmak ve hasta sayısını arttırmak ileride planlanacak araştırmalara yol gösterici olabilir. İleri evre hastalığa sahip hastalarımızda yaşam süresinde farklılık saptamamız literatür ile genellikle uyumsuzdur, yapılan çalışmalar hastalığın evresinin ilerledikçe survinin kısaldığını göstermektedir (75, 96, 101, 109, 110, 111). Survinin evre ile, tm büyüklüğü ile ilişkisinin olmadığını belirten yayınlar da vardır (76, 112).

Tümör boyutunun giderek artmasının, nodal tutulumun bulunmamasının ve metastaz varlığının surviyi etkilemediği bulundu. Burada T, N ve M için anlamlı farklılık saptanmaması hastaların çoğunun ileri evre hastalığa sahip olmasına ve hasta sayımızın az olmasına, cerrahi tedavi yapılabilen hasta oranının düşük olmasına bağlı olabilir. Nodal tutulum ve evre durumunun survide anlamlı etkisinin olduğu belirtilmiştir. (9, 75). Yoshino ve arkadaşları ise mikroskopik nodal metastazı olan hastaların makroskopik nodal metastazı olan hastalara göre survisinin daha uzun olduğunu saptamışlardır ve makroskopik nodal

tutulumu bulunan hastalarda postoperatif adjuvan tedavinin prognozu iyileştirdiğini belirtmişlerdir (113). Regnard ve arkadaşları TNM' nin yaşam süresini etkilediğini belirtmişlerdir (96). Watanabe ve arkadaşları da tek lenf bezi tutulumu olanların multipl tutulumu olanlara göre daha iyi surviye sahip olduğunu belirtmişlerdir (114). Asamura ve arkadaşları da tümör boyutu büyüdükçe, nodal tutulum ilerledikçe ve metastatik hastalığı olanlarda survinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğunu göstermişlerdir (75).

Akciğer metastazı olan hastalar ile uzak organ metastazı olan hastaların survisinde anlamlı farklılık saptanmadı. Yine büyük damar ve mediasten tutulumu ile satellit lezyon varlığının surviyi etkilemediği saptandı. T durumunu belirleyen bu faktörlerde survide anlamlı farklılık olmaması genel kanı olan T arttıkça survinin kısaldığı görüşü ile uyumsuzdur. Bu durum hastaların histolojik özelliklerinin farklılıklarından, hastaların çoğunun ileri evre hastalığa sahip olmasından kaynaklanmış olabilir. Ancak bunlara rağmen plevral tutulum varlığının surviyi anlamlı olarak kısalttığı bulundu. Bunda nispeten daha fazla hastada plevral tutulum olması, plevral tutulumun yanında uzak organ metastazının varlığı etkili olmuş olabilir. Bu durum literatürdeki bilgileri desteklemektedir. Martini ve arkadaşları da plevral tutulumun surviyi anlamlı olarak etkilediğini belirtmiştir (93).

Bronkoskopik olarak endobronşiyal lezyon varlığının tümör büyüklüğünü yansıttığı düşünülecek olursa bu hastalarda survinin daha kısa olması beklenebilir. Ancak burada endobronşiyal lezyon varlığı surviyi etkilememektedir. Bunda hastaların çoğunun ileri evre hastalığa sahip olması, histolojik tip etkili olmuş olabilir.

Tedavi seçimi Toraks Derneği Malignite Grubu kanser tedavi protokolüne göre yapıldı. Hastalara kemoterapi uygulanmasının, toraksa radyoterapi yapılmasının surviye anlamlı katkısı bulunmadı. Kemoterapi ve radyoterapinin beraber uygulandığı hastalarda da survide anlamlı farklılık saptanmadı. Az sayıda hastanın erken evre hastalığa sahip olması, evre IV hastalığın fazla olması, tek bir kombine kemoterapi programının kullanılmaması, toplam hasta sayımızın azlığı sonuçlarımızın literatür ile olan uyumsuzluğunu açıklayabilir. İleri yaşlı KHDAK' li hastalarda Vinorelbine ile yapılan bir araştırmada survide avantaj bildirilmiştir (91). MRC akciğer kanser çalışma grubu KHAK' li hastalarda

tedavi ile survide iyileşme bildirmiştir (95). Johnson yaptığı meta-analizde lokal olarak ilerlemiş, unrezektabl KHDAK' li hastalarda kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun surviyi arttırdığını belirtmiştir (65). Furuse ve arkadaşları, Evre III unrezektabl KHDAK' li hastalarda, kemoterapi ile eşzamanlı radyoterapi uygulamasının ardışık radyoterapi uygulanmasına göre yanıt oranında ve survide anlamlı bir artış sağladığını saptamışlardır (115). Belani de; yeni ilaçlar veya yeni ilaç kombinasyonları ile kombine edilen torasik radyoterapinin median survi zamanını ve uzun dönem survi oranlarını iyileştirdiğini belirtmiştir (64). Sause lokal olarak ilerlemiş unresektabl KHDAK' li hastalarda kombine tedavinin tek başına radyoterapiden üstün olduğunu belirtmiştir (63). Thomas ve arkadaşları da Evre III hastalığa sahip hastalarda çok seçenekli tedavi ile survinin iyileştiğini belirtmişlerdir (76). Lokal olarak ilerlemiş, rezektabilite olanağı olmayan hastalarda kemo-radyoterapinin tek başına radyoterapiye üstün olduğu bildirilmiştir (26, 63, 64). KHAK' de yapılan çalışmalar çok ajanlı rejimlerin tek ajanlı rejimlerden daha etkin olduğunu kanıtlamıştır (66, 67). Hatta başlangıç kemoterapisinin yüksek dozda verilmesinin yaşam süresini uzattığı belirtilmiştir (68). Taxane grubu, vinorelbine, camptothecin türevleri, gemcitabine gibi yeni kemoterapötik ajanların KHAK' li hastalarda etkili olduğu belirtilmektedir (67, 69). Evre II ve III sınırlı evre hastalıklı olan hastalarda kemoterapi ile iyi sonuçlar alınmıştır. Sandler; KHAK' li hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanmasının yanıt oranları ve süresini uzattığını belirtmiştir (67). Webb ve O'Brien yaptıkları derlemede yeni geliştirilen ajanlarla tedavi edilen hastalarda yanıt oranlarının daha yüksek olduğunu ancak surviye etkisinin az olduğunu belirtmişlerdir (116). Bu konuda daha seçici hasta gruplarının alınması ile daha kesin sonuçlar elde edilebilir.

Genel olarak cerrahi tedavi yapılan hastaların yaşam süresi cerrahi tedavi uygulanmayan hastalardan anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0.041$). Erken evre hastalara cerrahi tedavi planabileceği düşünülürse bu sonuç hastalığın doğası ile ilişkilidir. Cerrahi tedavi ile 5 yıllık survi evre I hastalar için %65, evre II için %42 olarak bildirilmiş ve lenf nodu disseksiyonu tam olarak yapılabilen hastalarda daha iyi survi elde edildiği belirtilmiştir (111). Liu ve arkadaşları küratif cerrahi yapılabilen erken evre bronşiolalveoler karsinomlu hastalarda median surviyi 295 hafta bulmuşlardır (9). Ichinose ve arkadaşları rezeke

edilebilen evre I KHAK' li hastalarda surviyi anlamlı olarak daha uzun bulmuştur (101). Martini ve arkadaşları da evre II KHDAK' li hastalar için surviyi iyileştirebilmek için en iyi tedavinin cerrahi olduğunu belirtmişlerdir (93). Yine küratif cerrahi yapılabilen hastaların survisinin daha uzun olduğu belirtilmiştir (117).

Tedaviye rağmen progresyon gösteren hastalarda survi anlamlı olarak daha kısa bulundu. Bu durum hastalığın doğası ile uyumludur. Ellis ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada tedaviye cevap vermeyen hastaların survisini anlamlı olarak daha kısa bulmuşlardır (4 aya karşılık 9 ay) (102). Buccheri ve Ferrigno ise 70 yaş üstü inoperabl KHDAK' li hastalarda tek ajan olarak verilen Vinorelbine tedavisine cevap veren hastalarda surviyi, cevap vermeyen hastalara göre daha uzun bulmuşlardır (43 haftaya karşılık 32 hafta) (118).

Tanı tarihinden itibaren yaşayan 20 hastanın üçünde yeni metastaz olduğu saptanırken, 8' inin hastalığında progresyon olduğu gözlemlendi. Yeni metastaz saptanan hastalarda survi anlamlı olarak kısalmışken yaşam kalitesinde farklılık oluşturmadığı görüldü. Yeni metastazın yaşam kalitesinde farklılık oluşmaması veri azlığından kaynaklanabilir. Ancak hastalığın ilerlemesini yansıtması açısından survinin kısılması anlamlıdır. Uzak metastaz varlığı önemli bir prognostik faktördür ve survinin kısılması beklenen bir sonuçtur. Ellis ve arkadaşları metastatik hastalığa sahip hastalarında surviyi daha kısa bulmuşlardır (102). Aynı zamanda yeni metastaz olsun olmasın 6. ayda progresyon gösteren hastaların survisi de anlamlı olarak daha kısa bulundu ve KF-36' nın mental sağlık alt ölçeği ile HAD ölçeğini anlamlı olarak etkilendiği saptandı. Bu durum hastalığın doğal seyri ile uyumludur. Progresyon gösteren hastalarda hastalığın ilerlemiş olması survinin azalmasını açıklayabilir. Artan halsizlik, bitkinlik, zayıflama, yeni oluşan ağrı gibi semptomların eklenmesi bu hastalarda sinirlilik yada depresyon duygularını artırıp, KF-36' nın mental sağlık alt ölçeğini ve HAD ölçeğini etkilemiş olabilir. Yine bu hastalarda 6. aydaki Karnofsky performans skalası KF-36' nın fiziksel rol ve vitalite alt ölçekleri ile uyumlu idi. Fiziksel performansla ilişkili olan Karnofsky performans skalasının KF-36' nın benzer özellikleri değerlendiren fiziksel rol ve vitalite alt ölçekleri ile

uyumlu olması, Karnofsky performans skalasının hastanın yaşam kalitesini bir ölçüde gösterdiğini düşündürmektedir.

Hastalara yaş, performans durumu ve hastalık evresi ile sosyal faktörlere göre değişik tedavi seçenekleri uygulandı. 6. ayda yaşayan hastaların çoğuna kemoterapi ve radyoterapi birlikte uygulanırken 4 tanesine cerrahi tedavi yapılmıştı. 6 aydır yaşayan hastalarda cerrahi tedavi uygulanmasının yaşam kalitesine anlamlı etkisinin olmadığı ama KF-36' nın fiziksel rol alt ölçeğini diğer alt ölçeklere göre belirgin derecede etkilediği gözlemlendi. Bu da tedavinin maksadı ile uyumludur ve tümör yükünün azaltılmasından kaynaklanıyor olabilir.

6 aydır yaşayan hastaların ilk ve 6. aydaki yaşam kalitesi anketleri arasındaki farklılık incelendiğinde cerrahi tedavi yapılan hastalar ile diğer tedavi seçeneklerinin uygulandığı hastalar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Bu durum sadece 2 hastaya tek başına cerrahi tedavi uygulanmış olmasından kaynaklanabilir. Yine aynı şekilde radyoterapinin ve kemoterapinin ilk ve 6. aydaki yaşam kalitesi anketleri arasında anlamlı farklılık oluşturmadığı saptandı. Bu durum hastaların özelliklerinin ve tedavilerinin birbirine yakın olmasından, hastaların ileri evre hastalığa sahip olmasına rağmen başlangıç performanslarının iyi olmasından kaynaklanmış olabilir. Hastaların ilk ve altıncı aydaki yaşam kalitesi anket skorları arasında farklılık olmaması, kemoterapinin beklenen aksine hastaların yaşam kalitesini kötüleştirmediği görüşünü desteklemektedir.

Radyoterapinin 6. aydaki yaşam kalitesi anketlerinde anlamlı etki yaratmadığı saptandı. Bu hastalarda kemoterapinin yaşam kalitesine etkisi incelendiğinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Tek başına kemoterapi ya da radyoterapi uygulanan hastalar az sayıda olup, daha çok kombine tedavi uygulandığı için istatistiksel olarak anlamlılık oluşmamış olabilir. Fakat 6 aydır yaşayan hastalarda kemoradyoterapi uygulamasının surviyi anlamlıya yakın derecede etkilediği gözlemlendi. Tek tedavi rejimi uygulamalarındansa kombine kemoterapi ve radyoterapi uygulamasının yaşam süresine olası olumlu etkisi hastalık sürecinin yavaşlatılması ya da durdurulması ile beklenen bir cevaptır. Kombine kemoterapinin KHDAK' li hastalarda yaşam kalitesini iyileştirdiği, öksürük, dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi gibi tümörle ilişkili semptomlarda tedaviyi takiben iyileşme görüldüğü belirtilmiştir (102, 119, 120). Bergman ve

arkadaşları EORTC QLQ-LC13 yaşam kalitesi anketi ile cerrahi tedavi yapılamayan hastalarda kemoterapi yada radyoterapinin semptom skorlarını iyileştirdiğini ancak tedaviye bağlı yan etkilerin arttığını belirtmişlerdir (78). Roychowdhury ve arkadaşları Paclitaxel ve Carboplatin kombinasyonu ile, yaşam kalitesinin çoğu hastada iyileştiğini saptamışlar, fizik ve emosyonel durumda iyileşme %57, fonksiyonel iyileşme %43 ve sosyal/ailevi iyileşmeyi %14 hastada görmüşlerdir (121). Aynı zamanda Souquet ve arkadaşları ilerlemiş hastalığa sahip KHDAK' li hastaları kapsayan bir meta analizde çok ilaçlı kemoterapinin yaşam kalitesini küçük bir miktar iyileştirdiğini belirtmişlerdir (108). Buccheri ve Ferrigno 70 yaş ve üstü inoperabl KHDAK' li hastalarda tek ajan olarak Vinorelbine'nin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında yaşam kalitesini Therapy Impact Questionnaire ile değerlendirmişler ve öksürükte azalma ve dikkatte artma dışında fiziksel semptomlar, emosyonel, kognitif ve ilişkili durumlarda anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Anlamlı bir toksisite ve yaşam kalitesinde kötüleşme olmamıştır. Aynı zamanda ECOG performans skoru daha iyi olan hastalarda surviyi anlamlı olarak daha uzun bulmuşlardır (118). Yine tek ajan olarak Vinorelbine'nin ileri yaşlı hastalarda verilebileceği belirtilmiştir (122). İtalyan Çalışma Grubu da (The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group) ileri yaşlı ilerlemiş KHDAK' li hastalarda Vinorelbine'nin hem surviyi arttırdığını hem de QLQ-C30 ve QLQ-LC13 anketlerini kullanarak yaşam kalitesini iyileştirdiğini saptamışlar ancak tedavi toksisitesinin geliştiği durumlarda yaşam kalitesinin kötüleştiğini belirtmişlerdir (91). Cullen ve arkadaşları kombinasyon kemoterapisinin hem surviyi hem de yaşam kalitesini iyileştirdiğini bulmuşlardır (123). Cardenal ve arkadaşları da Gemcitabine-Cisplatin kombinasyonunun lokal olarak ileri yada metastazı olan KHDAK' li hastalarda yaşam kalitesini iyileştirdiğini belirtmişlerdir (89). Yine değişik tedavi rejimleri ile survide ya da yaşam kalitesinde iyileşme saptanmıştır (89, 90). Sandler; KHAK' li hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanmasının yanıt oranları ve süresini uzattığını belirtmiştir (67).

12, 18 ve 24. aylarda yaşayan hastalar tekrar değerlendirildi. 24. ayda yaşayan sadece 2 hasta vardı. Devam eden takiplerde hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

VI. SONUÇ

Sonuç olarak akciğer kanseri tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen halen günümüzün önemli sorunlarından birisidir ve mortalitesi yüksektir. Bu hastalığa multidisipliner olarak yaklaşılmalı ve hastaların tedavisini yönlendirirken maliyet-yarar ilişkisinin yanısıra yaşam kalitesi değerlerine de önem verilmelidir.

Akciğer karsinomlu hastalarda hastanın yaşından evresine kadar birçok faktör sağkalımı ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Sağkalımı etkileyen en önemli faktörün hastalığın evresi olduğu, aynı zamanda kilo kaybı, yaş ve hücre tipinin de belirgin prognostik faktörler olduğu belirtilmiştir. Buna karşılık yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörün hastalıkla ilişkili semptomlar ve bunların kontrolü olduğu, ayrıca uygulanan tedavi ve tedavi yan etkilerinin de yaşam kalitesinde rol oynayabileceği belirtilmiştir.

Semptom kontrolü akciğer karsinomlarında önemli bir boyuttur ve hastaların psikososyal durumu ile yakından ilişkilidir. Yaşam kalitesi anketleri ile bir anlamda objektif olarak değerlendirilebilir. Var olan semptomların ortadan kaldırılması yaşam kalitesinin iyileştirmedeki en önemli hedeftir. Aynı zamanda tedavinin başarısı da bir bakıma yaşam kalitesi ile değerlendirilebilir. Örneğin hastalar performans durumunu bozsa da kemoterapiyi yaşam kalitesi ve survide küçük iyileşmeler için bile olsa kabul edebilirler.

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde sağlık durumu, sağlık algılaması, işlevsel durum, ruhsal durum, belirtiler ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi kavramları mevcuttur.

Kanser araştırmalarında tedavinin başarısı ve sağkalıma ek olarak yaşam kalitesinin bileşenleri olan belirti durumu, fiziksel, duygusal, rol ve sosyal işlevlerinin de ölçülmesi gerekir. Genel bir yaşam kalitesini değerlendirme ölçeği olan kısa form 36, fiziksel ve sosyal fonksiyon, fiziksel ve emosyonel nedenlere bağlı rol kısıtlamaları, mental sağlık, vitalite, ağrı ve sağlığın genel olarak algılanması konularını içermektedir. HAD ölçeği ise bedensel bozukluklarla en çok birliktelik gösteren anksiyete ve depresyonu değerlendirmektedir. Anketlerin özelliklerine baktığımızda her iki ankette genel olarak yaşam kalitesini incelemektedir ve herhangi bir hastalık için uygulanabilirler. Uygulanmaları kolay

anketlerdir. Ancak akciğer karsinomlarına özgü olan ve semptomların yaşam kalitesi ile ilişkisini daha iyi irdeleyen EORTC-QLQ-LC 13 ve EORTC-QLQ-C 30 gibi anketlerin kullanılması, yaşam kalitesini en çok etkileyen hastalığa bağlı semptomları değerlendirmek ve etkisini ortaya koymak açısından daha anlamlı olabilir.

VII. ÖZET

Kliniğimizde akciğer kanseri tanısı alan 33 olgu yaşam kalitesi ve sağkalımı etkileyen faktörleri değerlendirmek için incelendi. Hastalar cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, malignite türü, tip tayini, hastalık evresi, başvurma yakınmaları, radyografi bulguları, tanı koyma yöntemi, serum LDH ve CEA düzeyi, tedavi ve yan etkileri, tedaviye yanıt yönünden değerlendirilerek bunların yaşam kalitesi ve sağkalıma etkisi incelendi.

Zayıflama ve ağrının yaşam kalitesini etkilediği gözlenirken, ATS dispne skorlamasının KF-36' nın fiziksel fonksiyon alt ölçeği ile uyumlu olduğu saptandı. Metastaz varlığının ise depresyon yönünde yaşam kalitesini etkilediği saptandı. Tedavi sonrası progresyon gösterenlerde de yaşam kalitesinin etkilendiği görüldü. ECOG ve Karnofsky Performans skalalarının KF-36' nın fiziksel fonksiyon alt ölçeği ile uyumlu olduğu bulundu.

Cerrahi tedavinin sağkalımı iyi yönde etkilediği saptanırken, plevral tutulum varlığının, tedaviye rağmen progresyon olmasının ve ileri dönemde metastaz ortaya çıkmasının sağkalımı kötü yönde etkilediği saptandı.

Yaşam kalitesini ve sağkalımı etkilemesi beklenen zayıflama, ek hastalık varlığının, hastalık evresinin, başlangıçtaki metastaz varlığının, tümör tipinin ve tedavinin (cerrahi tedavinin sağkalıma etkisi dışında) belirgin etkisi saptanmadı. Bu nedenle akciğer kanserli hastalarda yaşam kalitesini etkileyen faktörleri belirlemek amacı ile sınırları daha belirgin hasta gruplarında ve daha çok hastanın dahil edildiği çalışmalarla bu faktörlerin etkisinin araştırılması gerektiği kanısına varıldı.

VIII. KAYNAKLAR

1. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, Çakan A, Acıtaş MG, Kömürcüoğlu B. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım. Toraks Kitapları; Sayı 1; Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; Eylül 1999: 17-22
2. Gönüllü U. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1995; 15; 6: 361-364
3. İtil O. Akciğer Kanserlerinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi. İzmir: E.Ü. Basımevi; 2000: 15-34
4. Vidinel İ. Bronş Kanseri. Akciğer Hastalıkları. İzmir: E.Ü. Basımevi; 1989: 377-387
5. Gönüllü U. Akciğer Kanseri. In: Numanoğlu N; ed. Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ankara: ANTIP AŞ, 1997: 593-631
6. Savaş İ. Akciğer Tümörlerinde Moleküler Mekanizmalar. In: Numanoğlu N; ed. Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ankara: ANTIP AŞ, 1997: 586-587
7. Hnizdo E, Murray J, Klempman S. Lung Cancer in Relation to Exposure to Silica Dust, Silicosis and Uranium Production in South African Gold Miners. Thorax. 1997; 52: 271-275
8. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of Cigar Smoking on the Risk of Cardiovascular Disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Cancer in Men. The New England Journal of Medicine. 1999; 340; 23: 1773-1780
9. Liu YY, Chen YM, Huang MH, Perng RP. Prognosis and Recurrent Patterns in Bronchioloalveolar Carcinoma. Chest. 2000; 118: 940-947
10. Hastürk S. Akciğer Kanserin Moleküler Biyolojisi. In: Hastürk S, Yüksel M; eds. Akciğer Kanseri. İstanbul: Bilmedya Grup; 2000: 1-27

11. Kern JA, McLennan G. Genetic and Molecular Changes of Human Lung Cancer. In: Fishman PA, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM; eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. Philadelphia: McGraw –Hill; 1998: 1695-1706
12. Yalman D, Haydaroglu A. Akciğer Kanserlerinin Biyolojisi. In: Haydaroglu A; ed. Akciğer Kanserleri Tanı ve Tedavi. İzmir: E.Ü. Basımevi; 2000 : 43-56
13. Günel Ö. Akciğer Kanserlerinde Patolojik Tanı. In: Haydaroglu A; ed. Akciğer Kanserleri Tanı ve Tedavi. İzmir: E.Ü. Basımevi; 2000: 107-119
14. Linnoila RI, Aisner SC. Pathology of Lung Cancer: An Exercise in Classification. In: Johnson BE, Johnson DE; eds. Lung Cancer. New York: Wiley-Liss; 1995: 73-96
15. Yılmaz N. Tıbbi Sitolojiye Giriş ve Solunum Sistemi Sitolojisi. İstanbul: Nobel; 1995: 59-80
16. Kargı A, Veral A. Patolojik Tanı ve Sorunları. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım. Toraks Kitapları; Sayı 1; Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; Eylül 1999: 23-28
17. Litzky LA. The Pathology of Non-Small Cell Lung Carcinoma. In: Fishman PA, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM; eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. Philadelphia: McGraw –Hill; 1998: 1739-1758
18. Midthun DE, Jett JR. Lung Cancer. In: Albert R, Spiro S, Jett J; eds. Comprehensive Respiratory Medicine. Mosby: Harcourt Brace and Company Limited; 1999: 43.1-43.24
19. Osma E. Solunum Sistemi Radyolojisi Normal ve Patolojik. İzmir: Çağdaş Ofset; 2000
20. Bulay O. Akciğer Kanserleri Patolojisi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1995; 15; 6: 365-373
21. Moğulkoç N. Akciğer Kanserlerinin Semptomları ve Bulguları. In: Haydaroglu A; ed. Akciğer Kanserleri Tanı ve Tedavi. İzmir: E.Ü. Basımevi; 2000: 57-75

22. Margolis ML. Non- Small Cell Lung Cancer- Clinical Aspects, Diagnosis, Staging, and Natural History. In: Fishman PA, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM; eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. Philadelphia: McGraw –Hill; 1998: 1759-1781
23. Savaş R, Alper H. Akciğer Kanserlerinde Radyolojik Görüntüleme. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi. İzmir: E.Ü. Basımevi; 2000: 121-138
24. Romney BM, Austin JHM. Plain Film Evaluation of Carcinoma of the Lung. Seminars in Roentgenology. 1990; 25; 1: 45-63
25. Quekel L, Kessels A, Goei R, van Engelshoven J. Miss Rate of Lung Cancer on the Chest Radiograph in Clinical Practice. Chest. 1999; 115; 3: 720-724
26. American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. Jour of Clin Oncology. 1997; 15; 8: 2996-3018
27. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, Tominaga K. Detection of Metastasis in Potentially Operable Non-small Cell Lung Cancer: A Comparison of CT and MRI. Chest. 1999; 115; 3: 714-719
28. Osma E, Savaş R. Radyolojinin Tanı ve İzlemedeki Yeri. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer Kanseri Multidispliner Yaklaşım. Toraks Kitapları; Sayı 1; Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; Eylül 1999: 29-32
29. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B, Akın H. Nükleer Tıbbın Tanı ve İzlemedeki Yeri. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer Kanseri Multidispliner Yaklaşım. Toraks Kitapları; Sayı 1; Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; Eylül 1999: 33-37
30. Gupta N, Gill H, Graeber G, Bishop H, Hurst J, Stephens T. Dynamic Positron Emission Tomography With F-18 Fluorodeoxyglucose Imaging in Differentiation of Benign From Malignant Lung/Mediastinal Lesions. Chest. 1998; 114; 4: 1105-1111
31. Mastin ST, Drane WE, Harman EM, Fenton JJ, Quesenberry L. FDG Spect in Patients, With Lung Masses. Chest. 1999; 115; 4: 1012-1017

32. Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN. Lymph Node Staging in Non-Small Cell Lung Cancer: evaluation by (¹⁸F) FDG positron emission tomography (PET). *Thorax*. 1997; 52: 438-441
33. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative Efficacy of Positron Emission Tomography With Fluorodeoxyglucose in Evaluation of Small (<1cm), Intermediate (1 to 3 cm) and Large (>3cm) Lymph Node Lesions. *Chest*. 2000; 117; 3: 773-778
34. Akkoçlu A, Sevinç C. Akciğer Kanserlerinde İnvaziv Tanı Yöntemleri. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi. İzmir: E.Ü. Basımevi; 2000: 77-90
35. Tetikkurt C. Fiberoptik Bronkoskopi. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi; 1996.
36. Cook RM, Miller YE. Flexible Fiberoptic Bronchoscopy in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. In: Johnson BE, Johnson DE; eds. Lung Cancer. New York: Wiley-Liss; 1995: 123-144
37. Miller JD, Gorenstein LA, Patterson GA. Staging: The Key to Rational Management of Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 1992; 53: 170-178
38. Nomori H, Horio H, Fuyuno G, Kobayashi R, Morinaga S, Suemasu K. Lung Adenocarcinomas Diagnosed by Open Lung or Thoracoscopic vs Bronchoscopic Biopsy. *Chest*. 1998; 114; 1: 40-44
39. Kaya A, Güngör A, Gönüllü U. İnvaziv Tanı Yöntemleri. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım. Toraks Kitapları; Sayı 1; Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; Eylül 1999: 38-43
40. Arroliga AC, Matthay RA. The Role of Bronchoscopy in Lung Cancer. *Clinics in Chest Medicine*. 1993; 14; 1: 87-98
41. Dasgupta A, Jain P, Minai OA, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Mehta AC. Utility of Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnosis of Endobronchial Lesions. *Chest*. 1999; 115; 5: 1237-1241

42. Reichenberger F, Weber J, Tamm M, Bolliger CT, Dalquen P, Perruchoud AP, Soler M. The Value of Transbronchial Needle Aspiration in the Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions. *Chest*. 1999; 116; 3: 704-708
43. American Thoracic Society / European Respiratory Society. Pretreatment Evaluation of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 320-332
44. Çilli A, Öztürk C. Submukozal ve Peribronşiyal Bronş Karsinomlarının Tanısında Transbronşiyal İğne Aspirasyonu ve Bronş Lavajı. *Solunum Hastalıkları*. 1997; 8; 3; 349-354
45. Staroselsky AN, Schwarz Y, Man A, Marmur S, Greif J. Additional Information From Percutaneous Cutting Needle Biopsy Following Fine Needle Aspiration in the Diagnosis of Chest Lesions. *Chest*. 1998; 113; 6: 1522-1525
46. Liptay MJ. Solitary Pulmonary Nodule: Treatment Options. *Chest*. 1999; 116; 6 (Suppl): 517-518
47. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum Tumour Markers in Lung Cancer: history, biology and clinical applications. *Eur Respir J*. 1994; 7: 186-197
48. Baş M, Baş B, Telatar M, Değer O, Özlü T, Yavuz A. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Radyoterapiye Yanıtın Değerlendirilmesinde Cyfra 21.1 Tümör Belirleyicisinin Rolü. *Solunum Hastalıkları*. 2000; 11: 70-77
49. Salerno CT, Frizelle S, Niehans GA, Ho SB, Jakkula M, Kratzke RA, Maddaus MA. Detection of Occult Micrometastases in Non-Small Cell Lung Carcinoma by Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction. *Chest*. 1998; 113; 6: 1526-1532
50. Lung ML, Wong MP, Skaanild MT, Fok CL, Lam WK, WW Yew. P53 Mutations in Non-Small Cell Lung Carcinomas in Hong Kong. *Chest*. 1996; 109; 3: 718-726

51. Gökırmak M, Hasanoğlu HC, Köksal N, Orhan Z, Hacıevliyagil SS, Yıldırım Z, Türköz Y. Serum ve Bronş Lavajı Sıvısında CEA, CA125, CA15-3 ve CA19-9 Düzeyi Ölçümünün Akciğer Kanseri Teşhisindeki Değeri. Akciğer Arşivi. 2000; 1; 2: 84-93
52. Göksel T, Savaş R, Soyer S. Evreleme. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım. Toraks Kitapları; Sayı 1; Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; Eylül 1999: 44-53
53. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest . 1997; 111; 6: 1710-1717
54. Pearson FG. Non-Small Cell Lung Cancer: Role of Surgery for Stages I-III. Chest. 1999; 116; 6 (Suppl): 500-503
55. Shields TW. Surgical Therapy for Carcinoma of the Lung. Clinics in Chest Medicine. 1993; 14; 1: 121-147
56. Deslauriers J, Gregoire J. Surgical Therapy of Early Non-Small Cell Lung Cancer. Chest. 2000; 117; 4 (Suppl 1): 104-109
57. Strauss GM. Role of Chemotherapy in Stages I to III Non-Small Cell Lung Cancer. Chest. 1999; 116, 6 (Suppl): 509-516
58. Wagner H. Postoperative Adjuvant Therapy for Patients With Resected Non-Small Cell Lung Cancer: Still controversial After all These Years. Chest. 2000; 117; 4 (Suppl 1): 110-118
59. Muscolino G, Valente M, Andreani S. Pancoast Tumours: Clinical Assasment and Long Term Results of Combined Radiosurgical Treatment. Thorax .1997; 52: 284-286
60. Aytemur Z, Göksel T, Aysan T. Superior Sulkus Tümörlerinde Tanısal Yaklaşım ve Tedavi Sonuçları. Solunum Hastalıkları. 1999; 10: 318-324
61. Midthun DE, Jett JR. İlerlemiş Akciğer Kanserinde Kemoterapi: Ne Zaman Bir Yanıt Bekleyebiliriz?. Sendrom. 1997; 9; 12: 89-93

62. Bunn PA, Mault J, Kelly K. Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Time for Reassessment?. Chest. 2000; 117; 4 (Suppl 1): 119-122
63. Sause WT. The Role of Radiotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Chest. 1999; 116, 6 (Suppl): 504-508
64. Belani CP. Combined Modality Therapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: New Chemotherapy Combinations. Chest. 2000; 117; 4 (Suppl 1): 127-132
65. Johnson DH. Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer: New Treatment Strategies. Chest. 2000; 117; 4 (Suppl 1): 123-126
66. Johnson DH. Management of Small Cell Lung Cancer: Current State of the Art. Chest. 1999; 116, 6 (Suppl): 525-530
67. Sandler AB. Current Management of Non-Small Cell Lung Cancer. Seminars in Oncology. 1997; 24; 4: 463-476
68. Bilaçeroğlu S, Perim K, Çağırıcı U, Özkök S, Köse T, Çelikten E. Sınırlı Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Daha Yüksek Doz İlk Kemoterapi Siklusunun Sağkalıma Etkisi. Solunum Hastalıkları. 1998; 9 ; 3: 427-441
69. Kelly K. New Chemotherapy Agents for Small Cell Lung Cancer. Chest. 2000; 117; 4 (Suppl 1): 156- 162
70. Moghissi K, Dixon K, Hudson E, Stringer M, Brown S. Endoscopic laser therapy in malignant tracheobronchial obstruction using sequential Nd YAG laser and photodynamic therapy. Thorax. 1997; 52: 281-283
71. Çelebioğlu B, Gürkan Ö, Gönüllü U, Savaş İ, Atakul T, Kurtman C. Akciğer Kanselerinde Brakiterapi Uygulaması. Solunum Hastalıkları. 2000; 11; 4: 354-358
72. d'Amato TA, Galloway M, Szydowski G, Chen A, Landreneau RJ. Intraoperative Brachytherapy Following Thoracoscopic Wedge Resection of Stage I Lung Cancer. Chest. 1998; 114; 4: 1112-1115

73. van Boxem T, Muller M, Venmans B, Postmus P, Sutedja T. Nd-YAG Laser vs Bronchoscopic electrocoagulation for Palliation of Symptomatic Airway Obstruction: A cost-Effectiveness Study. *Chest*. 1999; 116; 4: 1108-1112
74. Çıkrıkçıoğlu S, Kıyık M, Altın S, Gürses A, Karadeniz AN, Aydın A, Çetinkaya E. Prognostik Faktörler ve Tedavi Öncesi Değerlendirme. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer Kanseri Multidispliner Yaklaşım. Toraks Kitapları; Sayı 1; Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; Eylül 1999: 80-95
75. Asamura H, Ando M, Matsuno Y, Shimosato Y. Histopathologic Prognostic Factors in Resected Adenocarcinomas: Is Nuclear DNA content Prognostic?. *Chest*. 1999; 115;4: 1018-1024
76. Thomas M, Rube C, Semik M, von Eiff M, Klink F, Macha HN, Freitag L, Scheld HH, Willich N, Berdel WE, Junker K. Trimodality Therapy in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Prediction of Recurrence by Assessment of p185^{neu}. *Eur respir Jour*. 1999; 13: 424-429
77. Göksel T, Güzelant A. Akciğer Kanseriinde Yaşam Kalitesi Değerlendirmeleri. In: Hastürk S, Yüksel M; eds. Akciğer Kanseri. İstanbul: Bilmedya Grup; 2000: 359-374
78. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M for the EORTC Study Group on Quality of Life. The EORTC QLQ-LC13: a Modular Supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for Use in Lung Cancer Clinical Trials. *Eur Jour of Cancer*. 1994; 30A; 5: 635-642
79. Öztürk C, Levent E, Olcay I, Kocabeyoğlu F. Kemoterapi ve Yaşam Kalitesi. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer Kanseri Multidispliner Yaklaşım. Toraks Kitapları; Sayı 1; Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; Eylül 1999: 126-129
80. Aydemir Ö. Konsültasyon-Liyazon Psikiyatrisinde Yaşam Kalitesi Ölçümü: Kısa Form-36 (KF-36). *3P Dergisi*. 1999; 7 (Suppl 2): 14-22

81. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. İlaç ve Tedavi Dergisi. 1999; 12; 2: 102-106
82. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi. 1997; 8; 4: 280-287
83. Özmen E, Aydemir Ö. Bedensel Hastalığı Olanlarda Depresyon. Psikiyatri Bülteni. 1993; 2; 2: 71-77
84. Aydemir Ö, Bayraktar E. Genel Tıpta Anksiyete (1). PsychoMed. 1996; 2: 102-112
85. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD). In: Aydemir Ö, Köroğlu E; eds. Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2000: 138-142
86. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Bronchogenic Carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA; eds. Textbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998: 1528-1596
87. Fishman AP. Approach to the Patient With Respiratory Symptoms. In: Fishman PA, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM; eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 1998: 361-393
88. Karalezli A, Çopuraslan Ç, Dursun G, Gündoğdu C, Atıkcın Ş. İleri Yaşlı Kişilerde Akciğer Kanseri. Solunum Hastalıkları. 1998; 9; 2: 295-305
89. Cardenal F, Lopez-Cabrero P, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, Barneto I, Lomas M, Garcia M, Lianes P, Montalar J, Vadell C, Gonzalez-Larriba JL, Nguyen B, Artal A, Rosell R. Randomized Phase III Study of Gemcitabine-Cisplatin Versus etoposide-Cisplatin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. J of Clin Oncol. 1999; 17; 1: 12-18

90. Comella P, Frasci G, Panza N, Manzione L, De Cataldis G, Cioffi R, Maiorino L, Micillo E, Lorusso V, Di Rienza G, Filipelli G, Lamberti A, Natale M, Bilancia D, Nicoletta G, Di Nota A, Comella G. Randomized Trial Comparing Cisplatin, Gemcitabine, and vinorelbine With Either Cisplatin and Gemcitabine or Cisplatin and Vinorelbine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Interim Analysis of a Phase III Trial of the southern Italy Cooperative Oncology Group. *J of Clin Oncol.* 2000; 18; 7: 1451-1457
91. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of Vinorelbine on Quality of Life and Survival of Elderly Patients With Advanced non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of National Cancer Institute.* 01.06.1999; 91; 1: 66-72
92. Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, Kraut MJ, Wozniak AJ, Gaspar LE, Kalemkeriar GP. Lung Cancer in Patients <50 years of Age. *Chest.* 1999; 115; 5: 1232-1236
93. Martini N, Burt ME, Bains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ. Survival After Resection of Stage II Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 1992; 54: 460-466
94. Crino L, Scagliotti G, Marangolo M, Figoli F, Clerici M, De Marinis F, Salvati F, Cruciani G, Dagliotti L, Pucci F, Paccagnella A, Adamo V, Altavilla G, Incoronato P, Trippetti M, Masconi AM, Santucci A, Sorbolini S, Oliva C, Tonato M. Cisplatin-Gemstabile Combination in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Study. *J Clin Oncol.* 1997; 15; 1: 297-303
95. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A Randomised Trial of Three or Six Courses of Etoposide Cyclophosphamide Methotrexate and Vincristine or Six Courses of Etoposide and Ifosfamide in Small Cell Lung Cancer (SCLC) I: Survival and Prognostic Factors. *Br J Cancer.* 1993; 68: 1150-1156

96. Regnard JF, Santelmo N, Rhomdhani N, Gharbi N, Bourcereau J, Dulmet E, Levasseur P. Bronchioloalveolar Lung Carcinoma Results of Surgical Treatment and Prognostic Factors. *Chest* .1998; 114; 1: 45-50
97. Yüksel EG. Akciğer Kanselerinin Tanısında Laboratuvar. Sempozyum I Akciğer Kanseleri; Bursa : 17-18 Mayıs 1993: 55-60
98. Topçu F, Özcan C, Işık R, Muz MH, Kaya K. Fleksibl Fiberoptik Bronkoskopi İle Tanı Konulan Akciğer Kanseri Olgularında Elde Edilen Materyallerin Tanı Değeri. *Solunum Hastalıkları*. 1997; 8; 3: 407-415
99. Çakan A, Özacar R, Perim K. Akciğer Kanseri Tanısında, Bronkoskopide Kullanılan Histolojik ve Sitolojik Yöntem Kombinasyonlarının Tanısal Verimliliğinin Araştırılması. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 1997; 11,1: 7-14
100. Başay N, Bayız H, Dursun B, Ofluoğlu R, Demirağ F, Berkoğlu M. Transkarinal İğne Aspirasyonunun Akciğer Kanserinin Tanı ve Evrelendirilmesine Katkısı. *Solunum Hastalıkları*. 2000; 11; 4: 349-353
101. Ichinose Y, Hara N, Ohta M, Takamori S, Kawasaki M, Hata K. Comparison Between Resected and Irradiated Small Cell Lung Cancer in Patients in Stages I Through IIIA. *Ann Thorac Surg*. 1992; 53: 95-100
102. Ellis PA, Smith IE, Hardy JR, Nicolson MC, Talbot DC, Ashley SE, Priest K. Symptom relief with MVP (mitomycin C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *British journal of Cancer*. 1995; 71: 366-370
103. Yılmaz U, Utkaner G, Yalnız E, Kara S, Erbay G, Yüksel M. İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri İçin Sisplatin ve Vinorelbin. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2000; 48; 4: 312-310

104. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. A Randomised Trial of Three or Six Courses of Etoposide Cyclophosphamide Methotrexate and Vincristine or Six Courses of Etoposide and Ifosfamide in Small Cell Lung Cancer (SCLC) II: Quality of Life. *Br J Cancer*. 1993; 68: 1157-1166
105. Schmitt R. Quality of Life Issues in Lung Cancer; New Symptom Management Strategies. *Chest*. 1993; 103; 1 (Suppl): 51-55
106. Yeğül İ; ed. *Kanser Ağrısı*. İzmir: E.Ü. Tıp Fakültesi; 1996
107. İnce Dİ, Tunalı N, Savcı S, Arıkan H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları*. 2000; 11; 4: 333-337
108. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E, Tumarello D, Williams J, Bernard JP. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 1993; 342: 19-21
109. Merrill RM, Henson DE, Barnes M. Conditional Survival Among Patients With Carcinoma of the Lung. *Chest*. 1999; 116; 3: 697-703
110. Adebajo SA, Bowser AN, Moritz DM, Corcoran PC. Impact of Revised Stage Classification of Lung Cancer on Survival: A Military Experience. *Chest*. 1999; 115; 6: 1507-1513
111. Feins RH. Surgery for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Seminars in Oncology*. 1997; 24; 4: 419-422
112. Handerson CW. Study Indicates Early Detection Has No Impact On Survival. *Cancer Weekly*. 2000; 4: 11
113. Yoshino I, Nakanishi R, Osaki T, Takenoyama M, Taga S, Hanagiri T, Yasumato K. Unfavorable Prognosis of Patients With Stage II Non-Small Cell Lung Cancer Associated With Macroscopic Nodal Metastases. *Chest*. 1999; 116; 1: 144-149

114. Watanabe Y, Hayashi Yoshinobu, Shimizu J, Oda M, Iwa T. Mediastinal Nodal Involvement and the Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. 1991; 100; 2: 422-428
115. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y. Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin in Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17; 9: 2692-2699
116. Webb A, O'Brien MER. Where to Go With New Expensive Treatments in NSCLC. *British Jour of Cancer*. 1998; 78; 2: 159-162
117. Handerson CW. Patients Show Significant Survival Rate. *Cancer Weekly*. 03.07.2000: 9-10
118. Buccheri G, Ferrigno D. Vinorelbine in Elderly Patients with Inoperable Nonsmall Cell Lung Carcinoma: A Phase II Study. *Cancer*. 2000; 88; 12: 2677-2685
119. Johnson DH. Evolution of Cisplatin-Based Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: A Historical Perspective and The Eastern Cooperative Oncology Group Experience. *Chest*. 2000; 117; 4 (Suppl 1): 133-137
120. Bunn PA, Kelly K. New Combinations in the Treatment of Lung Cancer: A Time for Optimism. *Chest*. 2000; 117; 4 (Suppl 1): 138-143
121. Roychowdhury DF, Desai P, Zhu Y-W. Paclitaxel (3-Hour Infusion) Followed by Carboplatin (24 Hours After Paclitaxel): A Phase II Study in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Seminars in Oncology*. 1997; 24; 4 (Suppl 12): 37-40
122. Gralla R, Harper P, Jonson S, Delgado FM. Vinorelbine (Navelbine®) in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Studies With Single-Agent Therapy and in Combination With Cisplatin. *Annal of Oncology*. 1999; 10; (Suppl 5): 41-45

123. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, Ferry DR, Rudd RM, Spiro SG, Cook JE, Trask C, Bessell E, Connolly CK, Tobias J, Souhami RL. Mitomycin, Ifosfamide, and Cisplatin in Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer: Effects on Survival and Quality of Life. *J Clin Oncol.* 1999; 17; 10; 188-194

Hasta adı soyadı:

Tarih:

KISA FORM- 36

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?
a) Mükemmel b) Çok iyi c) İyi d) Orta e) Kötü
2. Bir yıl öncesine karşılaştığınızda, şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?
a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi
b) Bir yıl öncesine göre daha iyi
c) Bir yıl öncesine hemen hemen aynı
d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü
e) Bir yıl öncesinden çok daha kötü
3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça Kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç Kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler			
Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler			
Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma			
Merdivenle çok sayıda kat çıkma			
Merdivenle bir kat çıkma			
Eğilme veya diz çökme			
Bir iki kilometre yürüme			
Birkaç sokak öteye yürüme			
Bir sokak öteye yürüme			
Kendi kendine banyo yapma veya giyinme			

4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdakilerden biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlama oldu mu?		
İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin daha fazla çaba gerektirmesi)		

5. Son 4 hafta boyunca duygusal sorunlarınız (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor-muydunuz?		

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?
- a) Hiç etkilemedi
b) Biraz etkiledi
c) Orta derecede etkiledi
d) Oldukça etkiledi
e) Aşırı etkiledi
7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?
- a) Hiç b) Çok hafif c) Hafif d) Orta e) Şiddetli f) Çok şiddetli
8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?
- a) Hiç etkilemedi
b) Biraz etkiledi
c) Orta derecede etkiledi
d) Oldukça etkiledi
e) Aşırı etkiledi
9. Aşağıdaki sorular sizin 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak, seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?						
Çok sinirli bir insan oldunuz mu?						
Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?						
Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?						
Kendinizi enerjik hissettiniz mi?						
Kendiniz kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?						
Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?						
Kendinizi mutlu hissettiniz mi?						
Kendinizi yorgun hissettiniz mi?						

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız ve duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş ve akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?
- a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Bazen d) Nadiren e) Hiçbir zaman
11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

	Kesinlikle Doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle Yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim					
Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım					
Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum					
Sağlığım mükemmel					

Hastanın adı soyadı:

Tarih:

HAD Ölçeği

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1. **Kendimi gergin, “patlayacak gibi” hissediyorum.**
 - Çoğu zaman
 - Birçok zaman
 - Zaman zaman, bazen
 - Hiçbir zaman
2. **Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.**
 - Aynı eskisi kadar
 - Pek eskisi kadar değil
 - Yalnızca biraz eskisi kadar
 - Neredeyse hiç eskisi kadar değil.
3. **Sanki kötü birşey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.**
 - Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
 - Evet, ama çok da şiddetli değil
 - Biraz, ama beni endişelendirmiyor
 - Hayır, hiç öyle değil
4. **Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.**
 - Her zaman olduğu kadar
 - Şimdi pek o kadar değil
 - Şimdi kesinlikle o kadar değil
 - Artık hiç değil
5. **Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.**
 - Çoğu zaman
 - Birçok zaman
 - Zaman zaman, ama çok sık değil
 - Yalnızca bazen
6. **Kendimi neşeli hissediyorum.**
 - Hiçbir zaman
 - Sık değil
 - Bazen
 - Çoğu zaman

7. **Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.**
- Kesinlikle
 - Genellikle
 - Sık değil
 - Hiçbir zaman
8. **Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.**
- Hemen hemen her zaman
 - Çok sık
 - Bazen
 - Hiçbir zaman
9. **Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.**
- Hiçbir zaman
 - Bazen
 - Oldukça sık
 - Çok sık
10. **Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.**
- Kesinlikle
 - Gerektiği kadar özen göstermiyorum
 - Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum.
 - Her zamanki kadar özen gösteriyorum.
11. **Kendimi sanki hep birşey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.**
- Gerçekten de çok fazla
 - Oldukça fazla
 - Çok fazla değil
 - Hiç değil
12. **Olacakları zevkle bekliyorum.**
- Her zaman olduğu kadar
 - Her zamankinden biraz daha az
 - Her zamankinden kesinlikle daha az
 - Hemen hemen hiç
13. **Aniden panik duygusuna kapılıyorum.**
- Gerçekten de çok sık
 - Oldukça sık
 - Çok sık değil
 - Hiçbir zaman
14. **İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.**
- Sıklıkla
 - Bazen
 - Pek sık değil
 - Çok seyrek

100

100

100