

AKCİĞER KANSERİNDE SIK GÖRÜLEN SEMPTOMLAR VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Günay AYDIN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Akciğer kanseri hastalarında kemoterapi ve diğer tedavi yöntemlerindeki tüm gelişmelere karşın sağ kalım süresinde tatmin edici artışlar sağlanamamaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olguların %70'i tanı konulduğunda lokal ilerleme, mediastinal lenf bezi tutulumu ve/veya uzak metastazlar nedeniyle inoperablardır. Bu hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları ise %2 kadardır⁽¹⁾.

Küratif gibi görünen cerrahi girişimlerden sonra bile ikinci primer akciğer kanseri, rekürren hastalık ve/veya uzak metastaz ortaya çıkabilmektedir. Lokal ilerlemiş akciğer kanserli hastaların büyük bir kısmında ise konvansiyonel radyoterapi (RT) sonrası lokal kontrolün yetersizliği gösterilmiştir^(2,3,4,5).

Akciğer kanserli hastaların çoğunda kür şansının olmaması, yaşam kalitesinin sürdürülmesi veya iyileştirilmesini ön plana çıkarmaktadır. Fiziksel, sosyal, psikolojik yüzü ile çok boyutlu bir kavram olan yaşam kalitesi, tümörle ilgili semptomlar tarafından güçlü bir şekilde etkilenerek bozulmaktadır. Bu hastalarda yaşam kalitesine katkıları nedeni ile semptomların kontrolü önem kazanmaktadır. Hatta ilerlemiş akciğer kanserli hastalarda semptom tedavisi en önemli hedefdir.

SEMPTOMLAR

Akciğer kanserinde tanı anında saptanan semptomların sıklığı hastalar arasında farklıdır, ancak hastalık ilerledikçe bazı semptomların ortak olduğu görülür. Örneğin; soluk darlığı, iştahsızlık, asteni ve öksürük terminal evredeki hastaların %80'den fazlasında vardır⁽⁵⁾.

Kliniğimizde 409 akciğer kanserli hastanın semptom analizinde öksürük %69 ile en sık görülen semptomdu. Soluk darlığı %50, balgam çıkarma %45, göğüs ağrısı

%33, hemoptizi ise %29 olarak bulunuyordu⁽⁶⁾.

Tanı konulduğunda hastaların yaklaşık %90'ı semptomatiktir. Semptomlar tümörün bulunduğu yere, lokal ilerlemesine ve/veya paraneoplastik sendrom (PNS) ile ilgilidir (Tablo I).

Tablo I: Akciğer kanserinde semptom nedenleri

<ul style="list-style-type: none"> • Lokal hastalık bulguları • Lokal ilerlemiş hastalık bulguları • Ekstratorasik metastaz bulguları • Paraneoplastik sendromlar

Orta yaş ve üstü sigara içen veya içmiş erkeklerde öksürüğün artması, karakter değiştirmesi dikkate alınmalıdır. Santral ve endobronşiyal lokalizasyonlu tümörlerde öksürük, dispne, wheezing, göğüs ağrısı, hemoptizi veya postobstrüktif pnömoni bulguları sık olarak bulunur⁽⁷⁾.

Hastalığın lokal olarak ilerlemesi durumunda; mediasten tutulumu sonucu vena kava superior sendromu (VCSS), rekürren laringial sinir tutulumuna bağlı ses kısıklığı, disfaji, Pancoast sendromu gelişebilir^(6,8,9,10).

KHAK'nin yaklaşık % 70'i tanı konulduğunda uzak mataztazını yapmış durumdadır. En sık metastaz karaciğer, kemik ve kemik iliği ve santral sinir sisteminedir⁽⁸⁾. Tedavi edilmeyen olgularda sağ kalım süresi sınırlı hastalıkta 4-6 ay, yaygın hastalıkta 5-9 haftadır. Kemoterapi ile sağ kalım süreleri sınırlı hastalıkta yaklaşık 14-20 ay, yaygın hastalık 7-10 ay uzayabilir. Sınırlı hastalıklı hastaların %10-25'inde 2-3 yıllık sağ kalım söz konusudur. Hatta agresif tedavilerle 2 yıllık sağ kalım %40'a kadar çıkmaktadır. Ancak yaygın hastalıklı olgularda 2-3 yıllık yaşam süresi %1-2 yi geçmemektedir⁽⁹⁾.

KHAK'de semptomlar KHDAK'den farklı olmamasına karşın hastalığın hızlı yayılımı nedeni ile semptom süreleri daha kısa olma eğilimindedir KHAK'li

hastaların ortalama %10'unda tanı konulduğu esnada beyin metastazı bulunmasına rağmen bu oran otopsilerde % 65-70'dir. Kemik metastazları tanı anında %20 olsa bile bu olguların ancak %5'inde tek ekstratorasik metastaz durumundadır⁽¹⁰⁾.

KHDAK'de uzak metastaz sıklığı KHAK'ne göre daha az olmasına rağmen olguların üçte birinde özellikle indifferansiye büyük hücreli ve adenokarsinom alt gruplarında, tanı anında uzak yayılımını yapmış durumdadır. Akciğer kanserinde en sık ekstratorasik tutulum görülen organlar adrenal, beyin, karaciğer, kemik, akciğer ve lenf nodlarıdır. Hastada tutulan organa ait semptomlar gelişir. Adrenal metastazlar %35 ile ilk sırayı almaktadır. Genellikle semptomatik olarak sessizdirler. Bazen masif lezyonlarda şiddetli karın ağrıları, parankimin %90'dan fazlasının harap olduğu durumlarda sürrenal yetersizlik gelişebilir^(10,11). KHDAK'li hastaların otopsilerinde %30-45 oranında karaciğer metastazı saptanmaktadır. Karaciğer tutulumu çok yaygın olduğunda iştahsızlık, kilo kaybı, alkali fosfatada yükselme, nadiren sarılık görülebilir.

KHDAK'de tanı konulduğu anda hastaların yaklaşık %25'inde kemik tutulumuna bağlı ağrılar bulunur. En çok kosta, vertebra, kol ve bacak uzun kemiklerini tutar. Kemik metastazları asemptomatik olabildiği gibi kemiklerde ağrı ve hassasiyet şeklinde yakınmalar var olabilir. Hiperkalsemi tabloya eşlik edebilir. Paraneoplastik sendromlar ile ayırımı yapılmalıdır. Kemik metastazları genellikle kemik trabeküllerinde ve osteolitik tiptedir. PNS'da ise paratiroid hormonla ilgili peptidler(PTHrP) sorumludur⁽¹²⁾. Klinik olarak susuzluk, poliüri, iştahsızlık, yorgunluk, konstipasyon, mide bulantısı, kusma ile karşımıza çıkabilir⁽¹³⁾.

Tanı konulduğunda beyin metastazı sıklığı %10, otopsi çalışmalarında %50-60 arasındadır. Kötü prognoz bulgusu olarak kabul edilen beyin metastazı adeno kanserlerde daha sıktır. Baş ağrısı, intrakranial basınç artışını düşündürür. Nöbet, kranial sinir defisitleri, hemiparezi bulguları var olabildiği gibi asemptomatik olgularda tanı uzak metastaz taraması sırasında ortaya çıkabilir⁽¹⁰⁾.

Kanserli hastalarda tümör hücrelerinin biyolojik olarak aktif olan hormon ve protein üretimleri nedeniyle kendisinden uzak yerlerde meydana getirdiği paraneoplastik sendrom adı verilen semptom ve bulgular, akciğer kanserli hastalarda hastalığın doğal progresyonu veya spesifik tedavinin yan etkileri sonucu meydana gelir. En sık KHAK' de kaydedilmiştir. (Tablo-II)

Tablo II: Akciğer kanserinde paraneoplastik sendromlar

Endokrin	Hematolojik
Hiperkalsemi (PTH-RP) Hiponatremi (SIADH) Cushing sendromu (ACTH) Jinekomasti (bHCG) Galaktore (prolaktin) Hipoglisemi (insülin-like maddesi) Akromegali (growth hormon) Kalsitonin Tiroid stimulan hormon	Anemi Otoimmün hemolitik anemi Lökositoz Eozinofili Monositoz Trombositoz İdiopatik trombositopenik purpura Trousseau sendromu Nonbakteriyel trombotik endokardit Vaskülit
Nörolojik	Diğerleri
Lambert-Eaton miyastenik sendrom Periferik nöropati Serebellar dejenerasyon Limbik ensefalit Ensefalomyelit Stiff-Man sendromu Opsoklonus/Myoklonus Retinopati	Kaşeksi Hiperürisemi/Hipoürisemi Ateş Hipertansiyon (renin) Membranöz nefropati
Kas-iskelet	Deri
Clubbing Hipertrofik pulmoner osteoartropati Dermatomiyozit Polimiyozit Miyopati	Pigmente/keratöz lezyonlar Eritemler Diğer deri lezyonları

Dispne

Soluk darlığı özellikle ilerlemiş akciğer kanserli olgularda en yaygın, en çok sorun yaratan ve malesef sıklıkla iyi kontrol edilemeyen bir semptomdur. Tanı konulduğunda olguların % 15'inde, hastalık seyri boyunca ise %65'inde dispne görülmektedir^(5,14). Dispnenin varlığı bu hastalarda sağ kalım süresini kısaltmakta, yaşam kalitesini bozmaktadır. Dispne bulunduğu evreden bağımsız olarak hastanın, fiziksel, emosyonel ve sosyal konumlarını etkiler, anksiyete ve ölüm korkusunu arttırır^(14,15). Oksijen alımı ve tüketiminde negatif dengeye neden olur. Akciğer kanserli hastaların katılımı ile yapılan çalışmalarda, dispnenin göğüste sıkışma hissi, boğulma hissi, panik, ölüm korkusu ile birlikteliği ve anksiyete artışının dispnenin kötüleşmesi ile korelasyonu ilgi çekicidir^(16,17). Bu hastalarda dispneye yanıtın düzeltilmesi anksiyeteyi azaltacaktır. Akciğer kanserli hastalarda dispneye sebep olabilecek durumlar tablo-III'de gösterilmiştir. Dispnenin derecesi tümörün hava yolundaki yeri ve büyüklüğüne, KOAH, kalp yetmezliği, önceki cerrahi işlem nedeni ile akciğer

doku kaybı ve benzeri durumların varlığına veya yokluğuna bağlı olarak değişebilir.

Tablo III:Dispne nedenleri

I-Akciğere ait nedenler
• Endobronşiyal tümör obstrüksiyonu
• Ekstrabronşiyal tümör kompresyonu
• Diffuz parankimal infiltrasyonlar
Bronkoalveoler hücreli karsinom,
Lenfanjitis karsinomatosa,
Pulmoner damarların mikrometastazları
II-İntratorasik yayılım
• Plevra: Kalınlaşma
• Perikard:Konstriksiyon/ efüzyon
• Mediasten: VCSS/ frenik sinir paralizisi
III-Kanserin genel etkileri
• Anemi
• Zayıflama
• Ağrı
• Anksiyete
IV-Birlikte bulunan durumlar
• KOAH
• Kalp yetmezliği
• Enfeksiyon
• Diğer nedenler

Tektaş Üniversitesi acil birim ünitesinde kanserli hastalar arasında dispnenin varlığının sağkalım süresine olumsuz etkileri olduğu gözlenmiştir. Ortalama yaşam süresi meme kanserli hastalarda 22 hafta, diğer kanser gruplarında 27 hafta, akciğer kanserinde ise sadece 4 hafta bulunmuştur. Evre I-IV akciğer kanserli 120 hastada dispne skorlamasının yapıldığı çalışmada yüksek dispne skorlu olguların düşük yaşam kalitesine sahip oldukları görülmüştür^(15,16).

Tedavi

Son derece sıkıntılı bir semptom olan dispnenin asıl tedavisi, onu oluşturan durumun düzeltilmesidir. Soluk darlığı ile başvuran 1068 hastaya en sık hangi tedavilerin uygulandığına baktığımızda %31 ile oksijen tedavisi başta gelmektedir. Bunu beta-2 agonistler (%14), antibiyotikler (%12), narkotikler (%11) izlemektedir. Oksijen tedavisinin yararı perkütan oksimetri ile değerlendirilebilir. Tekrarlanan AKG tetkikleri gerekmemektedir. Hipoksemili olgularda oksijen tedavisinin mutlak yeri vardır. Ancak kitle nedeni ile akciğer kollapsı gelişmiş hastalarda oksijen tedavisi istenilen yararı sağlamayacaktır. 14 akciğer kanserli hastada 5 L/dak. oksijen verilen hastaların 12'si oksijenizasyondan bağımsız olarak iyilik hissinden söz etmekte ve oksijeni havaya tercih etmekte idiler^(16,18).

Bronkodilatör tedavi

Beta-2 agonistler, anti kolinerjikler, inhaler ve sistemik kortikosteroidler gibi drogların, akciğer malignitesine KOAH ve astımın eşlik ettiği durumlarda kullanımı oldukça sıktır. Akciğer kanserinin bronkospastik hastalığı indüklediği gösterilmemiştir. Fakat kanser terapileri uzun dönemde solunum fonksiyonlarını bozabilirler. Ya da KOAH ve astımlı olgularda akciğer kanserinin ilave olması obstrüktif akciğer hastalığı semptomlarını kötüleştirebilir. Akciğer kanserli hastaların %50'den fazlası tanı konulduğunda sigara kullanımını bırakırlar. Fakat geçmiş sigara tüketiminin respiratuar sistem ve pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisi devam edebilir. 57 bronş kanserli hastada hava yolu obstrüksiyonunun sıklığı, nefes darlığı ile ilişkisi ve bronkodilatör tedaviye yanıtı değerlendirildiğinde ortalama⁽¹⁹⁾. FEV1/FVC değeri %65, FEV1 beklenen değerin %70'i idi. Olguların %49'unda havayolu obstrüksiyonu vardı. Bu olguların %69'unda havayolu obstrüksiyonu orta ve ağır derecedeydi. Obstrüksiyonu olan ve olmayan grup arasında yaş, tanı zamanı, tümör boyutu, sigara anamnezi bakımından anlamlı fark yoktu. KOAH'ın eşlik ettiği hastalar ölçülü doz veya nebulizatör ile yapılan bronkodilatör tedaviden tepelik hızı ve FEV1'de anlamlı değişiklik oluşturacak derecede yararlanıyorlardı. Obstrüktif havayolu hastalarından başka radyoterapi ve/veya kemoterapi alan hastalarda pulmoner toksisite sonucu oluşan dispnelerin kontrolünde sistemik steroidlerden yararlanılır. Kortikosteroidler mukus üretimini azaltır, hava yolu mukozasındaki inflamasyonu düzeltir⁽²¹⁾. Ağrının varlığında dispne daha şiddetli hissedilmektedir. Ağrının giderilmesinin dispnenin iyileşmesine katkısı olabilir. Hafif ağrılarda non-narkotik analjezikler denenebilir. Santral sedasyon etkisine sahip morfin, oksidon, hidromorfon gibi opioid analjezikler kardiyak yetmezlik, ileri derecede obstrüktif havayolu hastalığı ve ilerlemiş akciğer kanserli hastaların dispnelerini kontrolünde etkili olabilir. Oral, parenteral, aerosol yolla kullanılabilir. Bolus narkotiklerin yeterli olmadığı terminal evredeki olgularda devamlı intravenöz infüzyon denenebilir. Ancak bu ilaçların solunum depresyonu etkisinden dolayı ciddi hipoventilasyon, hiperkarbik solunum yetersizliği sonucu ölüm olabileceği unutulmamalıdır^(22,23).

Endobronşiyal tedavi

Trakea ve/veya ana bronşlar düzeyindeki havayolu

obstrüksiyonu sonucu meydana gelen dispneler yaşamı tehdit edici boyutta olabilir. Özellikle solunum rezervi kısıtlı hastalarda önemli ölçüde sıkıntıya yol açarlar. Hastaların çoğunda öksürük ile birlikte dir. Bu hastalarda dispneye hemoptizi de eşlik edebilir. Bronş patolojilerinde bronkoskopi en önemli tanısal işlemdir. Bronkoskopik muayene ile lezyonun yeri, yaygınlığı, luminal darlığın derecesi, darlığın tipi (intraluminal, ekstraluminal, mikst), lezyonun yapısına ait bilgiler edinilir. Bronkoskopi akciğer kanserli hastalarda palyatif amaçlı endobronşiyal terapilerde de kullanılabilir⁽²⁴⁾. Endobronşiyal terapi ile iyileşme ancak komorbid hastalık nedeni ile akciğer rezeksiyonu yapılamayan insitu kanserler için sağlanabilir. Endobronşiyal terapi dispne, öksürük, hemoptizi gibi birçok semptomun akut bir şekilde giderilmesinde, son yıllarda ülkemizde de daha yaygın olarak kullanıma girmiştir. Laser terapi ile obstrüksiyonun açılması deneyimli ellerde en güvenilir ve en hızlı sonuç veren yöntemdir.

Endobronşiyal tedavilerde en sık neodimium ytrium aliminyum garnet (Nd-YAG) laser kullanılmaktadır. Komplikasyonları ciddi hemoraji, pnömotoraks, pnömomediastinumdur⁽²⁵⁾. Endikasyon sınırları içinde diğer endobronşiyal tedavi yöntemlerinden yararlanılabilir. Bronkoskop (rijid, fleksibl) ve endobronşiyal terapi seçimi lezyona ve bronkoskopistin deneyimine bağlıdır. (Tablo-IV).

Tablo IV: Endobronşiyal obstrüksiyon tedavileri

1. Laser terapi
2. Fotodinamik terapi
3. Brakiterapi (Endobronşiyal radyasyon)
4. Elektrokoter
5. Kriyoterapi
6. Argon plazma koagülasyon
7. Havayolu dilatasyonu (balon dilatasyon)
8. İntraluminal stent implantasyonu

Elektrokoter laserin bulunmadığı durumlarda kullanılabilir. Endobronşiyal lezyonlarda elektrik akımı verilerek koagülasyon ve buharlaşma sağlanır. Elektrokoter uygulaması ile obstrüktif havayolu açılarak dispne acilen ortadan kaldırılabilir. Yapılan bazı çalışmalarda havayolunun açılma hızı laser terapi ile ulaşılanı eşittir. Hastaların %55-75'inde dispne hızla iyileşebilir⁽²⁶⁾. Avantajı lasere göre ucuz olmasıdır. Fotosensitif terapi 3 faktöre bağlıdır:1-Fotosensitif madde, 2-Fotosensitif maddeyi aktive edebilen ışık, 3-Oksijen. Fotodinamik tedavide laser ışığının fotosensitizer moleküller tarafından absorpsiyonu ile

gelişen fotokimyasal etkileşim sonucu serbest radikaller ortaya çıkar. Serbest oksijen radikalleri doku için çok toksiktir. Pahalı, geç etki gösterme (tümör birkaç gün sonra nekroza uğrar) gibi dezavantajlara sahiptir⁽²⁷⁾. Brakiterapi radyoaktif ışınlanmanın tümör yatağına doğrudan uygulanmasıdır. Konvansiyonel eksternal radyoterapiye göre çevre sağlam dokulara zarar vermeksizin daha yüksek radyasyon uygulanabilme avantajı vardır⁽²⁸⁾.

Kriyoterapi tümörün sıvı azot ile dondurularak nekroza uğratılmasıdır. Özellikle küçük tümörlerde etkilidir. Ucuz ve güvenli bir yöntemdir. Etkisinin geç başlaması kullanımını sınırlandırmaktadır⁽²⁷⁾. Argon plazma koagülasyon da endobronşiyal obstrüksiyondan kaynaklanan dispnenin hızla giderilmesinde başarı ile kullanılmaktadır⁽²⁴⁾. Endobronşiyal stentler havayolunda açıklık sağlamak, bronş düzensizliğinin giderilmesi amacı ile bronş lümenine yerleştirilmektedir. İyi yerleştirilmiş stentler uzun süre bronş içinde kalabilirler⁽²⁴⁾.

Malign plevral efüzyonlar

Akciğer kanserli hastalarda %7-15 sıklıkla bulunur⁽¹⁶⁾. Göğüs duvarı, mediasten, plevral alan ve akciğeri etkileyen mekaniksel faktörler sonucu dispneye neden olur⁽²⁹⁾. Dispne oluşturacak başka patolojilerin olmadığı durumlarda plevral sıvının drenajı sonucu akciğerin re-ekspansiyonu hastayı rahatlatacaktır. Torasentezde bir defada alınan sıvı miktarı 1-1.5 litreyi aşmamalıdır. Büyük miktarda sıvının boşaltılması, özellikle endobronşiyal obstrüksiyonun varlığında re-ekspansiyon pulmoner ödem gelişimine sebep olabilir⁽³⁰⁾.

Sıvının tekrar birikmemesi amacı ile intermitant teröpatik torasentez, pleuroperitoneal şant, plevral drenaj kateteri, sistemik terapi, kimyasal plöredex uygulanabilecek yöntemlerdir. Kimyasal plöredex için göğüs tüpü veya medikal torokoskopi kullanılabilir. Başarı oranı kullanılan fibrozan ajanın tipine göre değişmektedir. Antinooplastik ajanların (Bleomisin) tam yanıt oranı %54' iken talk kullanıldığında bu oran %93' ulaşmaktadır. (Tablo V). Küçük hücreli akciğer kanserine bağlı plevral efüzyonlarda sistemik kemoterapi ile hem sıvıda hem de dispnenin iyileşmesine olumlu yanıt bildirilmiştir⁽³⁰⁾.

Öksürük

Öksürük akciğer kanserinde ortalama %70 sıklıkta görülen, başlangıçtan itibaren var olan rahatsızlık verici bir semptomdur. Akciğer kanserli kişiler sıklıkla sigara

TabloV: Sık olarak kullanılan plöredez ajanlarının başarı oranları ve yan etkileri

Kimyasal ajan	Başarı(%)	doz	Göğüs ağrısı(%)	Ateş(%)
Talk	93	2.5-10 g	7	16
Corynebacterium parvum	76	3.5-14 mg	43	59
Doxycycline	72	500 mg(sık çok sayıda)	40	31
Tetracycline	67	500mg-20mg/kg	14	10
Bleomycin	54	15-240 ünite	28	24

kullandıklarından öksürük yeni semptom olarak değerlendirilmez. Oysa var olan öksürükteki karakter değişiklikleri dikkate alınmalıdır. Öksürük %25'den daha fazla hastada produktif niteliktedir. Özellikle havayolu tutulumlu akciğer kanserlerinden başka infeksiyon, gastro-özafageal reflü, ACE inhibitör kullanımı ve daha birçok neden öksürüğe sebep olabilir⁽¹⁶⁾.

Öksürüğün kesilmesinde sebebe yönelik tedavi esastır. Antikanser tedavi ve radyoterapiye bağlı öksürüklerde kortikosteroidler kullanılmaktadır. Bronkospazm olduğu durumlarda standart bronkodilatör ilaçlardan yararlanılabilir. Konvansiyonel tedavilere dirençli hastalarda inhaler yolla kullanılan sodyum kromoglikatın hastalarda öksürüğü azalttığı gözlenmiştir⁽³¹⁾. Benzonat, oksalamin fosfat ve benzeri non-opioid öksürük kesiciler, mukolitikler (asetilsistein) de kullanılabilen ilaçlardır. Akciğer kanserinde en iyi öksürük kesiciler opioidlerdir. Diğer tedavilerle kontrol altına alınamayan inatçı öksürüklerde endikedir. Kodein en yaygın olarak kullanılan opioiddir. Opioid ilaçların kullanımında solunum depresyonu ve hipoventilasyon nedeni ile doz artırımında dikkatli olunmalıdır⁽¹⁶⁾.

Hemoptizi

Hemoptizi akciğer kanserinde sıklıkla (%40) karşılaşılan başlangıç semptomudur⁽¹⁾. Özellikle sigara anamnezi olan 40 yaş üstü erkeklerde dikkate alınmalıdır. Genellikle öksürük, belirsiz göğüs ağrısını izler. Yüz seksen biri (%78.4) KHDAK, 50'si (%21.6) KHAK'li toplam 231 hastanın analizinde 94 (%40) olguda başlangıç semptomu hemoptiziydi. Hemoptizi santral lezyonları %56.3'ünde bulunurken, periferik lezyonlarda bu oran %23.2'idi. Yine T1 tümörlerde hiç hemoptizi saptanmaz iken, T2, T3 ve T4 tümörlerde sırasıyla %21.2, %29.7 ve %80.3 oranındaydı⁽⁶⁾. Hemoptizi olabilmesi için lezyonun havayoluna ulaşması gerekir. Muhtemelen hemoptiziden bronşiyal mukoza ülserasyonu, bronşiyal ve venüllerin rüptürü, tümör içindeki kan damarlarının lokal nekrozu ve

inflamasyonu sorumludur⁽³²⁾. Nadiren asfiksiye neden olacak kadar fazla miktarda olabilir. Büyük miktardaki hemoptiziler santral yerleşimli epidermoid kanserlerde geniş kavite ve bronşiyal veya pulmoner arter içine doğrudan erozyonu sonucu meydana gelebilir⁽³²⁾. Akciğer kanserinde masif hemoptiziden ölüm oranı yüksektir(%59-100). Cerrahi daha kesin tedavidir. Ancak bu hastaların çoğu ilerlemiş hastalığa sahiptirler. İlk yapılacak işlem havayolu açıklığının sağlanması olmalıdır. Bunun için genellikle endotrekeal intübasyon gerekir. Tek lümenli endotrekeal tüpleri tercih edilmeli ve kanamayan akciğer korumaya alınmalıdır⁽¹⁶⁾. Bronkoskopik muayene kanamanın yerini saptamak ve endobronşiyal müdahaleler için yapılabilir. 1/10 000 oranında epinefrin gibi vasoaktif ilaçların verilmesi görülebilen lezyonlarda etkilidir⁽¹⁶⁾. Kanayan yerin balonla tamponaj edilmesi, soğutulmuş salin solüsyonla lavaj uygulanabilecek diğer yöntemlerdir⁽³³⁾. Endobronşiyal lezyon kanamalarında Nd-YAG laser fotokoagülasyon ile %60⁽¹⁶⁾, argon plazma koagülasyon ile %100'e yakın yanıt bildirilmiştir⁽³⁴⁾. Elektrokoter kullanımı da yararlı olabilir.

Kanayan yerin tam olarak saptandığı durumlarda bronşiyal arter embolizasyonu da diğer bir seçenektir⁽³⁵⁾. Eksternal veya endobronşiyal radyoterapinin kanamanın kontrolüne yararları bildirilmiştir⁽³⁶⁾.

Ağrı

Ağrı hastanın aktivitesini kısıtlaması, yaşam kalitesini önemli ölçüde bozması nedeniyle en sık yakınılan semptomlardan biridir. Akciğer kanserinde ağrı tümörün lokal veya metastatik yayılımı, tanısız işlem ve tedavinin toksik etkilerine bağlı olabilir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında %20-45'inde, genellikle ağrıya duyarlı intratorasik yapıların doğrudan veya metastatik invazyonu sonucu oluşan göğüs ağrısı bulunmaktadır⁽⁴²⁾. İlerlemiş kanserli hastaların ise %75'i ağrıdan yakınır⁽¹⁶⁾. Apikal tümörlerde brakial pleksusun lokal invazyonunda olduğu gibi radiküler tip göğüs ağrıları gözlenir.

Periferik tümörlerde daha sıklıkla kostaal plevra ve göğüs duvarı invazyonu nedeni ile plevral ağrılar gelişebilir^(16,37).

Ağrı hastaların yaklaşık %90'da uygun tedavi ile kontrol edilebilir. Analjezik droglar, palyatif radyoterapi ve kemoterapiler, sinir blokajı, palyatif cerrahi uygun endikasyonlardaki seçeneklerdir. Analjezik medikasyonda oral yol tercih edilir. Oral tedavinin mümkün olmadığı durumlarda rektal ve transdermal yol kullanılabilir. İntramuskular yol ağrılı ve emilimin güvenilir olmaması nedeniyle verilmez. Öncelikle ağrının ciddiyeti sorgulanmalıdır. Bunun için en yaygın ağrı skalaları sayısal (0' dan 10'a kadar) ve görsel mukayese skalasıdır. Hafif veya orta derecede ağrılarda asetaminofen veya nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAID) droglarla başlanır. Ağrı direnç gösterir veya daha kötüleşirse opioidler ilave edilmelidir. Ağrının sürmesi halinde ya opioid dozu artırılır ya da daha potent bir ajan seçilir. Morfin orta veya ciddi ağrılar için en sık kullanılan opioiddir. Oral kullanamayan hastalara transdermal ve rektal yolla verilebilir. Fentanil transdermal olarak kullanılabilen bir opioiddir.

Opioidlerin konstipasyon yapıcı yan etkileri vardır. Lifli diyet, hafif laksatifler, magnezyum sütleri kullanılabilir. Dirençli durumlarda opioidlerin etkisini arttıran droglar ilave edilebilir. İntrakranial metastaz veya spinal kord basılarında inflamasyon ve ödemi azaltan kortikosteroidler kullanılabilir. Nöröpatik ağrılarda fenitoin, karbamezapin, klonazepam gibi antikonvülzanlar ve trisiklik antidepresanlar analjeziklere yardımcıdır. Kemik metastazlarında ise bifosfonat ve kalsitoninden yararlanabilirler⁽¹⁶⁾.

Kemik metastazlarına bağlı ağrı palyasyonunda farmakoterapi, radyoterapi ve vücut ağırlığını taşıyan kemik ise patolojik fraktür olmadan önce cerrahi stabilizasyon yapılmalıdır.

Yorgunluk

Yorgunluk akciğer kanserli hastalarda ağrı ve dispne gibi yaşam kalitesini etkileyen büyük bir problemdir. Akciğer kanserli hastaların özellikle ilerlemiş dönemlerinde yaygın olarak bulunur. Kanserli hastaların %32'si yorgunluk nedeni ile günlük aktivitelerini anlamlı olarak aksattıklarını ifade etmişlerdir^(38,39). Yorgunluğun sebepleri kanserin kendisi olabileceği gibi kanser kemoterapileri, komorbid hastalıklar, anemi, ağrı, uyku bozuklukları, ruhsal hastalıklar, endokrin hastalıklar, infeksiyon,

malnütrüsyon, nöromusküler hastalıklar, elektrolit dengesizlikleri ve diğer metabolik patolojiler olabilir⁽⁴⁰⁾. Genel popülasyonda depresyonun yorgunluğa katkısı bilinmektedir. Kanserli hastalar arasında majör depresyon ve benzer hastalıklar %42'idi. Akciğer kanserli hastalarda ise depresyon prevalansı %15 olarak bulunmuştur⁽⁴¹⁾. Yorgunluk olguların %21'inde düşük performans durumu, balgam, mide bulantısı, uykusuzluk ve ağrı gibi diğer bazı fiziksel faktörler ile güçlü birlikteliği gösterilmiştir. Yorgunluk fiziksel ve psikolojik semptomların etkisine sekonder olarak artış gösterebilir. Bazı çalışmacılar dispne ile ilişkili bulmuşlardır. Yorgunluğun iştah kaybı ile birlikteliği malnütrüsyona ve dolayısı ile kaşeksi gibi biyolojik süreçlere yol açabileceğinden önemlidir⁽³⁸⁾. Yorgunluk semptomları, genel halsizlik, kolay yorulma, konsantrasyon bozukluğu, uyku bozukluğu, hafıza kaybı, emosyonel labilite belirtileri ile karşımıza çıkabilir. Kanser yorgunluk skalası ile değerlendirilir⁽⁴²⁾.

Yorgunluğun tedavisinde psikolojik etkenler dikkate alınmalıdır. Hastaların önemli bir kısmının depresyon tedavisinden yararlandıkları gözlenmektedir⁽³⁸⁾. Yorgunluğun non-farmakolojik tedavisinde hasta eğitimi, egzersiz, aktivite-istirahat düzenlenmesi, önemsiz aktivasyonların engellenmesi, uygun beslenme ve hidrasyon, stresin azaltılması ve algı terapilerinden yararlanılabilir. Farmakolojik tedavide ise psikostimulanlar veya düşük doz kortikosteroidler etkili olabilir⁽⁴⁰⁾.

Zayıflama

Kanserli hastalarda özellikle ilerlemiş dönemdeki hastalarda kaşeksi boyutunda görülebilir. İştahsızlık, kilo kaybı(>%5) performans statusunu düşürerek yaşam kalitesini etkileyebilir⁽⁴⁰⁾. Kilo kaybı kanserli hastalarda kötü prognoz bulgusu olup sağ kalım süresi ve anti-tümör tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir^(43,44).

Kanserde kaşeksi oluşmasının nedeni multifaktöryeldir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ilerlemiş gastrointestinal ve akciğer kanserlerinde kilo kaybının devamında sistemik inflamatuvar yanıtın önemini vurgulamaktadır⁽⁴⁴⁾. Sistemik inflamatuvar yanıt infeksiyon, cerrahi veya travma altındaki organizmanın zorunlu bir yanıtıdır. İnterlökin-6'yı da içeren pro-inflamatuvar sitokinler tarafından sürdürülür⁽⁴⁵⁾. Tümör nekrozis faktör alfa, interlökinler, proteoglikan, insülin, kortikotropin, epinefrin, human growth faktör ve insülin

like growth faktör gibi birçok sitokin ve hormonlar rol oynarlar⁽⁴⁶⁾. Bu sitokinlerin etkisi altında kan lipidleri yükselir, katabolik hormon üretimi artar, glikoneo-genez, akut faz protein üretimi artar, kas proteinleri azalır, insülin duyarlılığı azalır. Sistemik inflamatuvar yanıt klinik evreden bağımsız olarak kötü sonuç ile birlikte⁽⁴⁷⁾.

Kanserli hastalarda kilo kaybının kontrolü oldukça zordur. Beslenme desteğinin enteral veya parenteral artırılması bile yetersiz kalabilir. Farmakolojik ajan olarak en sık megestrol asetat kullanılmaktadır⁽⁴⁸⁾. Kortikosteroidlerin sınırlı yararları olabilir. Kaşeksinin iştahsızlık, mide bulantısı ile birlikte olduğu durumlarda tetrahidrokannabinol deriveleri kullanılabilir.

SEMPTOM KONTROLÜNDE RADYOTERAPİ

Semptom kontrolü ve palyatif tedavide radyasyon onkolojisi önemli yere sahiptir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin yaklaşık %60'ında tanı konulduğu esnada tümörün lokal büyümesine bağlı semptomlar vardır. Radyoterapi hastalığın doğal seyrini değiştirmedeki rolü kesin olmamakla beraber lokal semptom palyasyonunda önemli bir araçtır⁽⁴⁾. Özellikle ileri evre, kilo kaybı, düşük PS'u olan kötü prognostik faktörlü ve sınırlı sağ kalım beklenen KHDAK'inde semptomatik tedavi amacı ile sıklıkla kullanılmaktadır⁽⁴⁹⁾. KHDAK'de pulmoner semptomlar üzerine etkinliği %50-90 arasındadır⁽⁵⁰⁾ (Tablo VI). Palyatif RT'de en yüksek yanıt oranı %76-95 ile hemoptiziye aittir. Hemoptiziyi göğüs ağrısı (%50-80), öksürük (%50-65) ve dispne (%37-60) izlemektedir⁽⁴⁹⁾. Palyasyon amaçlı RT için optimal radyasyon şemaları kesinleşmemiştir Ancak farklı fraksiyonlar ile yapılan birçok çalışmada sağ kalım ve etkinlik olarak farkları istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur^(48,51).

İnoperabl evre III olgularda 5 yıllık sağkalım %5'den azdır ve hastaların hemen tamamı uzak metastazlar sonucu ölmektedir. Vena kava süperior sendromu (VCSS), hemoptizi, ağırlı kemik metastazları, beyin metastazları ve bronş obstrüksiyonuna bağlı semptomlarda RT'nin etkinliği herkes tarafından kabul edilmektedir. Özellikle toraks ağrısı ve hemoptizi, olguların %60-80'inde kontrol altına alınmaktadır. Ortalama yaşam süresinin 3-6 ay olduğu bu çalışma grubunda semptomların palyasyon süresi 7-14 hafta bulunmuştur⁽⁴⁾.

Palyatif RT yanıtı hastanın yaşam beklentisi ve performans skalası ile değişmektedir. Dirençli maligniteli ümitsiz son dönem bir hasta RT'den nadiren yararlanır. Bu grupta büyük tek fraksiyonlu terapiler hemoptizili olgularda yararlı olabilir. Kötü performans skalaya sahip hastaların RT yanıtı, iyi PS'sı olanlardan daha azdır. Anemi, KOAH, mikardiyal patolojiler ve kemik iliği disfonksiyonu gibi kanserle birlikte hastalıkların bulunması, kanser veya onun tedavileri ile ilgili patolojilerin varlığı da RT seyrini ve yanıtını etkiler⁽⁵¹⁾.

Tablo VI: Palyatif RT ile semptom kontrolü

Semptom	Yanıt oranı
Hemoptizi	% 76-95
Göğüs ağrısı	% 50-80
Öksürük	% 50-65
Dispne	% 37-60
Atelektazi	% 62
Ses kısıklığı	% 49
Disfaji	-

Palyatif RT lokal tümör progresyonunu bağlı semptomların yanısıra metastazlarla ilgili semptomların palyasyonunda da yararlıdır⁽⁵²⁾. Akciğer kanserinde beyin metastazı tanı anında veya hastalığın seyri sırasında sıklıkla görülebilir. Rezeksiyon yapılan KHDAK'nin %25'inde beyin metastazı gelişmektedir. Beyin metastazlı hastalar baş ağrısı (%50), bölgesel zayıflık (%40), duyu kaybı veya yürüme ve denge bozukluğu (%15) tanımlayabilirler. Nörolojik harabiyeti önlemek veya azaltmak için acil tedavi gerekir. Eğer artmış intrakranial basınç varsa steroidler ile (dexamethasone, metilprednison, prednison) kontrol altına alınmalıdır⁽⁵¹⁾. Diüretik ve hiperventilasyon diğer kullanılabilecek tedavilerdir. Nöbet geçiren hastalarda antikonvülzanlar tedaviye eklenebilir. Radyoterapi ile semptomlarda %60-90 oranında düzelme gerçekleşir. Nörolojik disfonksiyonlar gerileyebilir, performans skalası düzelir. Ayrıca RT ile hastanın sağ kalım süresi 4-6 ay uzar⁽⁵²⁾.

Kemiğe en sık metastaz vertebra, pelvis ve femurda görülür⁽⁵¹⁾. Kemik metastazlarında RT ile ağrı palyasyonu ve kemik kırıklarının önlenmesi amaçlanmaktadır. Palyatif RT sonrası ağrı palyasyonu olguların %50-62'inde tam, %80-90'ında kısmi-tam olarak gerçekleşmektedir.

Spinal kord basısı ve VCSS RT'den yararlanan klinik tablolardır.

SEMPATOM KONTROLÜNDE KEMOTERAPİ

Modern KT sağ kalım süresinin uzatılmasında ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemli rol oynar. KHAK' kemoterapiye duyarlıdır. Yaygın hastalıkta bile sağkalım süresine ve yaşam kalitesine çok önemli katkıları nedeniyle standart olarak kabul edilmektedir. KHAK'leri akciğer kanserlerinin %14'ünü oluşturmaktadır⁽⁴⁹⁾. Metastatik KHAK'lerinin tedaviye yanıt oranı ortalama %60, iki yıllık sağ kalım %5 kadardır⁽⁵⁰⁾. En uygun palyatif KT seçimi için objektif ölçümler tam olarak netleşmemiştir. Ancak hastanın tolere edemeyeceği rejimlerden kaçınmak, risk ve yarar arasındaki denge göz önüne alınmalıdır. Palyatif KT'nin sonrasında; 1-Cevap oranı ve sağkalım süresine etkisi 2-Toksitesisi 3-Hastalıkla ilgili semptomların kontrolü 4-Yaşam kalitesine katkısı değerlendirilmelidir.

Palyatif KT için hasta seçimi önemlidir. Ekstratorasik hastalığın varlığı, bazı metastazların lokalizasyonu (öm;beyin), kilo kaybı kötü prognoz bulgularıdır. PS'u daha yüksek olan hastalar ile mukayese edildiğinde düşük performans statusu sahip hastalarda KT yanıtı daha az, tedavi toksitesisi daha fazladır. Palyatif KT için evre-IIIB ve evre-IV, iyi performans statuslu (ECOC :0,1 bazen 2) hastalar en uygundur⁽⁵³⁾.

Platin bazlı kemoterapinin etkinliği destek tedavisi ile karşılaştırmalı çalışmalarla değerlendirilmiş; destek tedavili hastalarda 4.8-8.7 ay olan yaşam süresinde 2-3 ay düzelme, 1 yıllık yaşam süresinde de %10 artış (%16'dan %26'ya) sağlanmıştır⁽⁵⁴⁾.

Helsing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁽⁵⁵⁾ da sonuçlar benzerdi. Bu çalışmada yalnız destek tedavisi alan grup ile destek tedavisine kemoterapi (karboplatin+ etoposid) ilave edilen hasta grubu karşılaştırıldı. Dört birer ay aralıklarla toplam 6 ay yaşam kalitesi ölçüldü. Kemoterapi alan grupta fiziksel fonksiyon ve semptom kontrolü daha iyiydi. Psikolojik farklar kemoterapi alanların lehine olmakla birlikte, fiziksel fonksiyonlara göre daha azdı. Sadece destek tedavisi alan grupta ortalama sağ kalım süresi 11 hafta, 1 yıllık yaşam %8 iken, kemoterapi grubunda bu değerler 29 hafta ve %28 bulundu.

Hastaların kemoterapiye ait düşünceleri oldukça enteresandır. İlerlemiş KHAK'li hastaların %22'si yaşamda 3 aylık düzelme için kemoterapiyi tercih etmişlerdir. Olguların %68'ı ise eğer semptomlar azalacaksa, yaşam sürelerinde uzama olmaksızın bile kemoterapiyi kabul etmişlerdir⁽⁵⁶⁾. Bu, yeni drogların

etkinliğinin değerlendirilmesinde objektif tümör yanıtı gibi geleneksel ölçümlerden ziyade, yaşam kalitesi ve sağkalım süresinde artış kriterlerinin dikkate alınması gerekliliğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Treat J. Part II: Treatment of non-small cell lung cancer: chemotherapy. In: Fishman AP, ed. Fishman's pulmonary diseases and disorders. Philadelphia, 3rd edition, Mc Graw Hill, 1998;1796-1818.
2. Martini N, Bains MS, Burt M, ve ark. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109:120.
3. Sullivan FJ. Palliative radiotherapy. In: Pass HI, Mitchell JBM, Johnson DH, Turris AT, Minna JD, eds. Lung cancer principles and practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000;57:1006-1023.
4. Numico G, Russi E, Merlano M. Best supportive care in non-small cell lung cancer: is there a role radiotherapy and chemotherapy? Lung Cancer 2001;32:213-226.
5. Muers MF, Round CE. Palliation of symptoms in non-small cell lung cancer: a study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation thoracic group. Thorax 1993;48:339-343.
6. Özdemir İ, Aydın G, Erturan S, ve ark. Akciğer kanseri olgularında semptomların tanı ve tedavideki yeri. I.Ulusal Torasik Onkoloji Kongresi Özet kitabı, 2004:58.
7. Thammakumpe K. Clinical manifestation and survival of patients with non-small cell lung cancer. J Med Assoc Thai 2004;87: 503-507.
8. Ihde DC. Small cell lung cancer. In: De Vita VT, ve ark, eds. Cancer: Principles and practice of oncology. New York, Churchill Livingstone, 1993;728.
9. Small cell lung cancer: Diagnosis, treatment, and natural history, In: Fishman AP, ed. Fishman's pulmonary diseases and disorders. Philadelphia, 3rd edition, Mc Graw Hill, 1998;114:1819-1831.
10. Margolis ML. Non-small cell lung cancer- clinical aspects, diagnosis, staging, and history. In: Fishman AP, ed. Fishman's pulmonary diseases and disorders. Philadelphia, 3rd edition, Mc Graw Hill, 1998;112:1759-1781.
11. Silvestri GA, Lenz JE, Harper SN, ve ark. The relationship of clinical findings to CT scan evidence of adrenal metastases in the staging of bronchogenic carcinoma. Chest 1992; 102:1748-1751.
12. Burtis WJ. Parathyroid hormone-related protein: Structure, fonction, and measurement. Clin Chem 1992; 38:2171-2183.
13. Johnson BE, Chute JP. Extrapulmonary syndroms associated with lung cancer. In: Fishman AP, ed. Fishman's pulmonary

- diseases and disorders. Philadelphia, 3rd edition, Mc Graw Hill, 1998;116:1841-1849.
14. Reuben DB, Mor V. Dyspnea in cancer patients. *Chest* 1986;89: 234-236.
 15. Smith EL, Ilann DM, Ahles TA, ve ark. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:323-329.
 16. Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. Palliative care. *Chest* 2003;123:284-311.
 17. O'Driscoll M, Comer J, Bailey C. The experience of breathlessness in lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1999;8:37-43.
 18. Bruera E, de Stoutz N, Valesco-Leiva A, ve ark. Effects of oxygen on dyspnea in hypoxaemic terminal-cancer patients. *Lancet* 1993;342:13-24.
 19. Miller KL, Zhou SM, Barrier RC, ve ark. Long term changes in pulmonary function tests after definitive radiotherapy for lung cancer. 2003; 56:611-615.
 20. Congleton J, Muers MF. The incidence of airflow obstruction in bronchial carcinoma, its relation to breathlessness, and response to bronchodilator therapy. *Respir Med* 1995; 89:291-296.
 21. Abratt RP, Wilcox PA. The effect of irradiation on lung function and perfusion in patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:915-919.
 22. Cohen MII, Anderson AJ, Krasnow SII, ve ark. Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea. *South Med J* 1991;84:229-234.
 23. Boyd KJ, Kelly M. Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnea in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1997; 11:277-281.
 24. Erturan S, Yaman M. Havayolu darlıklarında endobronşiyal tedavi. *Solunum* 2003; 5:311-315.
 25. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, ve ark. Endoscopic treatment of malignant airway obstruction in 2008 patients. *Chest* 1996; 110:1536-1542.
 26. Ilomasson JP, Bell NJ. Endobronchial electrocautery. *Semin Respir Crit Care Med* 1997;18:535-543.
 27. Unger M, Sterman D. Bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and related procedures. In: Fishman AP, ed. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. Philadelphia, 3rd edition, Mc Graw Hill, 1998;38:589-606.
 28. Anacak Y, Özkök S, Haydaroğlu A. Endobronşiyal brakiterapi. In: Haydaroğlu A, ed. *Akciğer kanserleri tanı ve tedavi*, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 2000;14:213-222.
 29. Agusti AG, Cardus J, Roca J, ve ark. Ventilation-perfusion mismatch in patients with pleural effusion: effects of thoracentesis. *Am J Crit Care Med* 1997;156:1205-1209.
 30. Statement of the American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1987-2001.
 31. Moroni M, Porto C, Gualtieri G, ve ark. Inhaled sodium cromoglycate to treat cough in advanced lung cancer patients. *Br J Cancer* 1996;74:309-311.
 32. Litzky LA. The pathology of non-small cell lung carcinoma. In: Fishman AP, ed. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. Philadelphia, 3rd edition, Mc Graw Hill, 1998;38:589-606.
 33. Conlan AA, Ilurwitz SS. Management of massive hemoptysis with the rigid bronchoscopy and cold saline lavage. *Thorax* 1980; 35:901-990.
 34. Morice RC, Ece T, Ece F, ve ark. Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest* 2001; 119:781-787.
 35. Osaki S, Nakanishi Y, Wataya II, ve ark. Prognosis of bronchial artery embolization in the management of hemoptysis. *Respiration* 2000;67:412-416.
 36. Plataniotis GA, Kouvaris JR, Dardaouf C, ve ark. A short radiotherapy course for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Effective palliation and patients' convenience. *Lung Cancer* 2002; 35:203-207.
 37. Yaman M, Aydın G. Akciğer kanseri. In: Erk M, ed. *Göğüs hastalıkları*. İstanbul:Çantay, 2001:753-803.
 38. Okuyama T, Tanaka K, Akechi T, ve ark. Fatigue in ambulatory patients with advanced lung cancer: Prevalence, correlated factors, and screening. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22:554-564.
 39. Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, ve ark. Impact of dyspnea, pain, and fatigue on daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:417-564.
 40. Pirker R. Assessment and management of fatigue in lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41:77.
 41. Okamura H, Akechi T, Kaguya A, ve ark. Depression in patients with advanced cancer. In: Eguchi K, Klasterky J, Feld R, eds. *Current perspectives and future directions in palliative medicine*. New York: Springer, 1998:67-76.
 42. Okuyama T, Akechi T, Kaguya A, ve ark. Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19:5-14.
 43. Leji-Halfverk S, Dagnelie C, Kappert P, ve ark. Decreased energy and phosphorylation status in the liver of lung cancer patients with weight loss. *J Hepatology* 2000; 32:887-892.
 44. Scott HR, McMillan DC, Brown DJF, ve ark. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 40:295-299.
 45. Jammieson NB, Brown DJF, Wallace AM, ve ark. Adiponectin

- and the systemic in weight-losing with non-small cell lung cancer. *Cytokine* 2004; 27:90-92.
46. Todorove P, Cariuk P, McDevitt T, ve ark. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996; 379:739.
 47. Dudgeon DJ, Lertzman M, Askew GR. Physiological changes and clinical correlations of dyspnea in cancer outpatients. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21:373-379.
 48. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass H, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, eds. *Lung cancer. Principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:521-534.
 49. Cross CK, Berman S, Buswell L, ve ark. Prospective study of palliative hypofractionated radiotherapy (8.5 Gy x 2) for patients with symptomatic non-small cell lung cancer. *J Radia Oncol Biol Phys*, 2004; 58:1098-1105.
 50. Appold S, Baumann M, Herrmann T, ve ark. Results of irradiation of inoperable stage III non-small cell lung cancer with 25 Gy in five fractions. *Srahlenther Oncol* 1999; 175:267-270.
 51. Medical Research Council. A Medical Research Council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small cell lung cancer and poor performance status. *Br J Cancer* 1992; 65:932-941.
 52. Barnes EA, Palmer JL, Bruera E. Prevalence of symptom control and palliative care abstracts presented at the annual meeting of the American society for therapeutic radiology and oncology. *J Radia Oncol Biol Phys*, 2002; 54:211-214.
 53. Middleton MR, Thatcher N, Hopwood P. Palliative chemotherapy. In: Pass HI, Mitchell JBM, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, eds. *Lung cancer. Principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:57:995-1005.
 54. Rapp E, Peter JL, Willan A, ve ark. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer-report of a Canadian multicenter randomised trial. *J Clin Oncol* 1990;8:1301.
 55. Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U, for the Joint Lung Cancer Study Group. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. Randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 1998;34:1036-1044.
 56. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ* 1998;317:771-775.