

İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ANALİZİ

Nuray BAYRAK ERDAL*, Taha Tahir BEKÇİ*, Nejat ALTINTAŞ*, Atalay SURARDAMAR**, Tuncer ŞENOL*

* SSK Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Hastanesi, İSTANBUL

** Haydarpaşa Numune Eğitim Hastanesi, İSTANBUL

ÖZET

Dünyada kansere bağlı ölümlerin başta gelen nedeni olan akciğer kanseri önemini korumaktadır. Akciğer kanserinin büyük kısmını küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmakta, bunun da büyük bir kısmı opere edilemeyecek kadar ileri evrede tesbit edilmektedir. Çalışmamızda, ileri evre KHDAK olgularında sağ kalımı etkileyen faktörleri değerlendirdik. Merkezimizde, 1997 ile 2000 yılları arasında tedavi gören 251'i erkek 7'si bayan KHDAK'lı olguyu retrospektif olarak değerlendirdik. Olgular 27 ile 84 yaş arasında olup yaş ortalaması 56.6 ± 10.7 idi. Çalışmamızda ortalama yaşam süresini 7.9 ± 6.6 ay olarak tesbit ettik. Yaptığımız istatistiksel değerlendirmede hastaların performans statusunun(PS), kemoterapi(KT) cevabının, radyoterapi(RT) uygulanmasının ve second line kemoterapinin sağ kalımı anlamlı etkilediğini tespit ettik.

Anahtar kelime: KHDAK, lokal ileri, metastatik, sağ kalım analizi

SUMMARY

The Analysis of the Factors Affecting Survival in Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients

Lung cancer as a leading cause of cancer related death on the world saves its great importance. Most of the lung cancers are usually non-small cell lung cancer (NSCLC) and nearly almost all of them are presented in unresectable stage. In our study, we assessed the factors which affect the survival in advanced NSCLC. We studied 258 cases (251 male, 7 female) who were treated in our clinic between 1997-2000 years. The mean age was 56.6 ± 10.7 ranging between 27-84, and median survival was 7.96.6 month. In our statistical analysis, we found that performance status of the patients, chemotherapy response, radiotherapy and second line chemotherapy affected the survival significantly.

Key words: NSCLC, local advanced, metastatic, survival analysis

GİRİŞ

Akciğer kanseri, Kuzey Amerika ve Avrupa'da kansere bağlı ölümlerin başta gelen nedenidir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %75 i küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve bunların da yaklaşık %70'i ileri evre hastalıktır. Eskiden bu durumdaki hastalara sadece palyatif radyoterapi veya destek tedavisi uygulanıyordu ve özellikle evre 4 hastaların sağ kalımı çok kısaydı. Ortalama yaşam süresi 16-17 hafta olup

hastaların yalnızca %5 i 1 yıl yaşıyordu⁽¹⁾. Cisplatin içeren kemoterapi protokolleri ile destek tedaviyi karşılaştıran randomize çalışmalarla ortalama yaşam süresi 17 haftadan 27 haftaya uzarken 1 yıl sağkalım da üç misline çıktı (%5 den %15'e). Sağ kalımı uzatması haricinde yaşam kalitesi artması da bu çalışmalarda gözlenen başka bir sonuçtur. Tedavi cevabı düşük olmasına rağmen, bu sonuçlar ileri evre akciğer kanserli hastalarda kombine kemoterapilerin uygulamasını gündeme getirdi. Second line kemoterapi uygulaması

birçok yeni ilaç çalışmalarında önerilmektedir, ancak çok belirgin netlik konamadığı da açıktır.

Çalışmamızda, 1997-2000 yılları arasında kliniğimizde tedavi altına alınan lokal ileri veya metastatik evredeki KHDAK hastalarını sağ kalımını etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

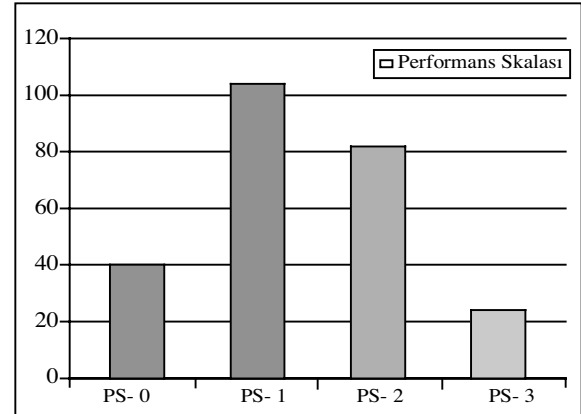
SSK Süreyyapaşa Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi merkezinde, 1997-2000 yılları arasında tanı konulup tedavisine başlanan 258 KHDAK hastasının dosyasını retrospektif olarak inceledik. 13 hasta çalışma bitiriliğinde halen yaşıyordu, 27 hastaya sağ kalım takibi yapılamamıştır. Performans status (PS) değerlendirilmesi ECOG kriterlerine göre yapıldı. Evreleme için PA akciğer grafisi, toraks tomografisi, beyin tomografisi gerekirse MRI, batin USG ve gerekirse kemik sintigrafisi kullanıldı. 48 aylık gözlem sürenin sonunda bir hasta dışında iki kür kemoterapi almış hastalar değerlendirmeye alındı. Bu hasta ilk kür kemoterapi sonrası serebral emboli nedeniyle ölmüştü. Tedavi cevabı değerlendirilmesi 4 kür kemoterapi sonrası toraks tomografisi çekilerek ve WHO kriterlerine göre yapılmıştır⁽²⁾.

SPSS istatistik programında T testi, Kruskal Wallis testi, Pearson korelasyon testi, One-way annova testi istatistik yöntemleri kullandık.

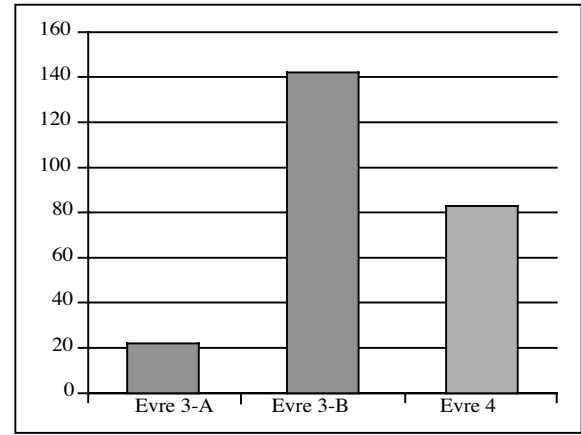
BULGULAR

Çalışmaya alınan olgular 27 ila 84 yaşları arasında ortalama 56.6 yaşında idi. 251'i erkek, 7'si kadın olup performans statusu açısından incelediğimizde 40 olgununki PS-0, 108 olgununki PS-1, 83 olgununki PS-2, 27 olgununki PS-3 idi (Şekil-1). 89 olgu evre 4, 142 olgu evre 3 –B, 27 hasta evre 3-A evresinde bulunmakta idi (Şekil-2). Hastalardan 132'si epidermoid karsinom, 86 olgu adeno karsinom, 3 olgu bronkoalveolar karsinom, 3 olgu büyük hücreli karsinom, 34 olgu KHDAK olarak tesbit edildi (Tablo I). Olgulardan 103'ünde metastaz tesbit edildi, 155 olguda metastaz bulunmadı. 70 olguda tek metastaz, 4 olguda iki ayrı metastaz, 29 olguda multipl metastaz tesbit edildi. 192 olguya sadece kemoterapi uygulandı, 51 olguya neoadjuvant KT uygulandı, 15 olguya adjuvant KT uygulandı. Hastalardan 92 olguya MİC protokolü, 52 olguya CDDP+ Vinorelbine protokolü, 12 olguya CDDP+

Gemcitabin protokolü, 26 hastaya CDDP+ Vinblastin, 76 olguya diğer protokoller uygulandı (Tablo II).



Şekil-1: Olguların performans statusu



Şekil 2: Olguların evre dağılımları.

Tablo I: Hücre Tipleri

Hücre Tipi	Olguların Sayısı
Epidermoid CA	132
Adeno CA	86
Bronkoalveolar CA	3
Büyük Hücreli CA	3
KHDAK	34

Tablo II: KT Protokolleri

Protokol	Uygulanan Olguların Sayısı
MİC	92
CDDP+Vinorelbine	52
CDDP+Gemcitabine	12
CDDP+Vinblastine	26
Diğer	76

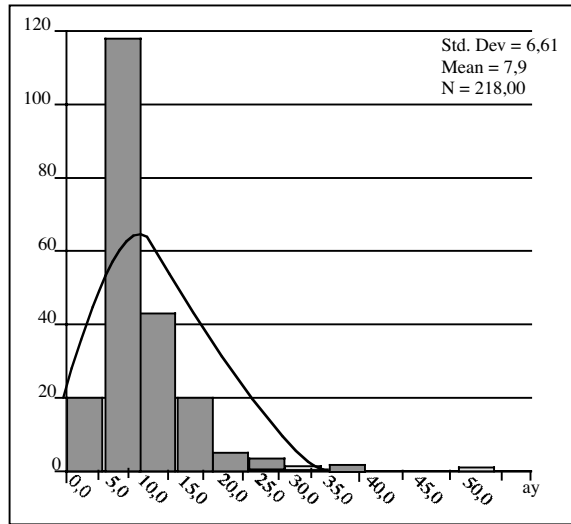
Tablo III: Değişik Parametrelere Göre Sağ Kalımın İstatistiksel Dökümü

Parametre	SAĞ KALIM (P Değeri)
Yaş	P = 0.368
Cinsiyet	P = 0.263
Performans Durumu*	P = 0.000
Tümör Çapı	P = 0.128
Metastaz Varlığı	P = 0.171
Metastaz Yeri	P = 0.950
Uygulanan KT Protokolü	P = 0.199
Neoadjuvan KT*	P = 0.003
KT cevabı *	P = 0.025
RT*	P = 0.038
İkinci Seçim KT*	P = 0.000
Progresyon Yeri	P = 0.96

* : P<0.005

Kemoterapi cevapları değerlendirildiğinde, 7 olgunun tam cevap, 91 olgunun kısmi cevaplı olduğu, 86 olgunun stabil, 74 olgunun progresif seyrettiği tesbit edildi. Hastalarımızdan 65'ine radyoterapi uygulandığını tesbit ettik. Bunlardan 37 olguya küratif akciğer RT, 9 olguya palyatif akciğer RT, 7 olguya palyatif beyin RT, 12 olguya palyatif kemik RT uygulandığını saptadık. 129 olgunun progresyon zamanını değerlendiremedik. Geriye kalan hasta grubu değişik progresyon zamanları gösterdiğini bulduk. Ortalama progresyon zamanını 4.07 ± 6.8 ay olarak saptadık ve bu olgularımızdan 23'üne second line kemoterapi uygulandığını tesbit ettik.

Hastaların survey dağılımı şekil 3'de görülmektedir.



Şekil 3: Sağ Kalım Süresine Göre Olguların Dağılımı

Çalışmamıza alınan hastalardan 13 hasta çalışma bitirildiğinde halen yaşıyordu. 27 hastada sağ kalım takibi yapılamadı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşam süresi 7.9 ± 6.61 ay olarak bulundu, bir olgu 48 ay yaşamıştı.

Sağ kalımı etkileyen faktörleri ayrı ayrı incelediğimizde; Yaş ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tesbit edilmedi. (Pearson corelasyon katsayısı= $-0.061, p=0.368$ bulundu).

Cinsiyet ile sağ kalım süresi değerlendirildiğinde, kadın hasta sayımız az olmasına rağmen erkek veya kadınların sağ kalım sürelerinin grup ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($t=-1.122, sd=216, p=0.263$). Hastaların performansları ile sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında, performans statusu düşük olan hastaların sağ kalımının daha uzun olduğu tesbit edildi. PS-0 olan hastaların sağ kalımı PS-2,3 olan hastalardan daha uzun, yine PS-1 olan hastanın survesi PS-2,3 olan

hastadan daha uzun olarak bulundu (Oneway anova testi, mean difference=6.3071, $p=0.000$).

Hastaların sağ kalım süresi ile tümör çapı karşılaştırıldığında, sağ kalım ile tümör çapı arasında bir korelasyon tesbit edilmedi (pearson corelasyon testi, $r=0.030, p=0.659$).

Kanser hücre tipleri ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmedi (Kruskal Wallis, $sd=4, p=0.128$).

Metastaz varlığı ile sağ kalım süresi karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Metastaz varlığının sağ kalım üzerine etkisini saptamadık (Ttesti, $t=1.374, sd=213.817, p=0.171$). Metastaz yerleri ile sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi (One Way Anova testi, $p=0.760$). Metastaz sayısı ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi (One Way Anova, $p=0.950$).

Olgulara uygulanan KT protokolleri ile sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (One Way Anova testi, $p=0.199$). Hastaların kemoterapi cevabı ile sağ kalım karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Objektif cevabı (tam cevap+ kısmi cevap) olan, stabil hastalığı olan hastaların, cevapsız hastalara göre sağ kalımının daha uzun olduğu tesbit edildi (One way anova testi, $md=-3.0082, p=0.025; md=-5.4568, p=0.000$). Neoadjuvant KT alan hastaların sağ kalımı ile sadece KT alan hastaların sağ kalımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Neoadjuvant KT alan hastaların sağ kalımının sadece KT alan hastalara göre daha uzun olduğu tesbit edildi (One way-anova testi, $md=3.8703, p=0.003$).

Radyoterapi alan hastalar almayan hastalar ile karşılaştırıldığında, uygulanan RT tipi ile bağımsız olarak, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. RT gören hastaların sağ kalımının RT görmeyen hastalara göre daha uzun olduğu tesbit edildi (T testi, $t=-2.127, df=59.810, p=0.038$).

İkinci seçim kemoterapi alan hastalarla almayan hastalar arasında istatistiksel olarak bir fark tesbit edildi. İkinci seçim kemoterapi uygulanan hastaların sağ kalımının daha uzun olduğu bulundu (T testi, $t=-4.952, sd=216, p=0.000$).

Progresyon yerleri ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Kruskal Wallis, $sd=1, p=0.96$). Çeşitli faktörlerin sağ kalımla olan istatistiksel ilişkisi aşağıdaki tabloda özetlendi (Tablo III).

TARTIŞMA

İleri evre KHDAK de sağ kalımı etkileyen çok sayıda prognostik faktörler çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Genç yaştaki hastalarda agresif seyirli olduğu ve kısa bir sağ kalım gösterdiğini bildiren çalışmalar bildirilmektedir⁽³⁾. 50 yaş altı ile üstündeki hastaların sağ kalımını ve hastalığın seyrini incelediler ve genç hastaların yaşlılardan evreye spesifik olarak daha iyi seyirli olduğunu gösterdiler⁽⁴⁾. Bizim çalışmamızda yaş ile sağ kalım arasında ilişki kurulamadı.

ECOG ile randomize çalışmalarda PS ve erkek cinsiyetin prognostik faktörler olduğu doğrulandı⁽⁵⁾. Bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında sağ kalım farkı yoktu. Ancak performansın önemli bir prognostik faktör olduğunu saptadık. Tümör çapının önemli bir prognostik faktör olduğu ve kemoterapi cevabını da etkilediği bilinmektedir⁽⁶⁾. Çalışmamızın verilerinde bu doğrulanmadı. Bu da çalışmamızdaki olguların ileri evre olmasına bağlı olabilir diye yorumlandı. Hücre tipi ile sağ kalım ilişkisi tesbit edilmemiştir, bizim çalışmamız da bunu doğrular yöndedir⁽⁷⁾. Yine birçok çalışmada metastaz özellikle kemik metastazı varlığının kötü prognostik faktör olduğu bildirilirken, bizim çalışmamızda metastaz varlığı ile sağ kalım arasında ilişki gösterilemedi.

KHDAK hastalarında kemoterapinin yeri uzun süredir araştırılmakta ve tartışılmaktadır. Çok sayıda randomize çalışmalarda ve metaanalizlerde kemoterapinin yaşam süresini en az iki ay uzattığı ve yaşam kalitesini artırdığı bildirilmektedir⁽⁸⁾. Kemoterapi cevabının da sağ kalımı etkilediği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da, tam cevaplı, kısmi cevaplı veya stabil hastalığı olan hastaların sağ kalımının cevapsız hastalara göre daha uzun olduğu saptanmıştır. Değişik kemoterapi protokollerinin sağ kalım etkisinin farklı olup olmadığı değerlendirildiğinde, hepsi cisplatin içeren farklı protokoller arasında sağ kalım farkı saptamadık.

Neoadjuvant KT alan hastaların sağ kalımının sadece KT alan hastalardan uzun olması radyoterapinin uygun olduğu hastalarda mutlaka uygulanması gerektiğini desteklemektedir. RT'nin lokal ileri hastalıkta yeri tartışmasızdır. Çalışmamızda ayrıca palyatifde olsa yani metastatik veya lokal akciğer palyatif RT uygulamasının da sağ kalımı etkilediğini tesbit ettik. Kombine tedavi edilen hastaların hepsinin cisplatin bazlı kemoterapi aldıkları için sağ kalım avantajı sağladığını düşünüyoruz⁽⁹⁾.

İkinci seçim kemoterapinin uygulaması konusundaki farklı ilaçlarla yapılan çalışmalarda sağ kalım uzadığı ve yaşam kalitesinin arttığı bildirilmektedir⁽¹⁰⁾. Bulgularımıza göre, ikinci seçim KT alan 23 hastadan 11'ine erken nüks, 12'sine geç nüks nedeniyle tedavi uygulanmıştır ve bu hastaların hepsinin sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde diğer gruptan uzun bulunmuştur. İkinci seçim KT alan hastaların progresyon yerinin primer odak veya metastatik olmasının sağ kalım etkisi olmadığını da saptadık. Bulgularımıza göre, ileri evre KHDAK hastalarda kemoterapi ve uygulanabiliyorsa kombine tedavi sağ kalımı uzatmakta, ikinci seçim KT uygulamanın sağ kalım olumlu etkisi olduğu sonucu çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bunn AP, Vokes EE, Langer CJ, Schiller JH. An update on North American randomized studies in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998;25:2-10.
2. Patrick T, Susan GA, Elisabeth AE, ve ark. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;9:205-216.
3. Feld R, Arrigata R, Ball DR, ve ark. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: A consensus report. *Lung Cancer*. 1991; 7:3-5.
4. Gadgeel S, Ramalingam K, Paurish R, ve ark. ASCO Abstract, 1997;16:449.
5. Ruchdeschel JC, Finkelstain DM, Ettinger DS, ve ark. A randomised trial of the four most active regimens for metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:14-22.
6. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc MN, ve ark. Survival determinants in extensive non-small cell lung cancer: The South West Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* 1991;9:16-18.
7. Osterlind K, Sorensen JB. Prognostic factors. In: Osterlind K, Sorensen JB, eds. *Comprehensive textbook of thoracic oncology*. 2'nd Ed: William and Wilkins Company. 1996;327-328.
8. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, ve ark. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta analysis. *Lancet*. 1993;342:19-21.
9. Holsti LR. Inoperable non-small cell lung cancer. Radiation with or without chemotherapy, final results of a randomised study. *Lung Cancer* 1991;7:162.
10. Hansen HH, Bunn PA. Lung cancer therapy annual. 2000; 108-114.