

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA KOAH BİRLİKTELİĞİ

Aykut ÇİLLİ, Tülay ÖZDEMİR, Ömer ÖZBULAK, Arzu YAKIŞAN, Candan ÖĞÜŞ.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, ANTALYA.

ÖZET

Akciğer kanseri ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) sık olarak görülen iki hastalıktır. Komorbidite, hem tedavi seçiminde hem de yaşam süresi açısından önemli olabilir. Bu çalışmanın amacı, akciğer kanserli hastalarda KOAH prevalansını araştırmak ve bunun morfoloji, evre, tedavi ve prognoz ile olan ilişkisini değerlendirmektir. 1998-2000 yılları arasında akciğer tanısı alan 225 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 204'ü (%90.6) erkek, 21'i (%9.4) kadın idi. Çalışmaya alınan hastaların 53'ünde (%23.5) KOAH saptandı. Diğer komorbid hastalıklar sırasıyla, kardiyovasküler hastalıklar (%11.5), hipertansiyon (%5.7) ve diabetes mellitus (%1.3) idi. KOAH'ı olan hastalarda ve KOAH'ı olmayan hastalarda en sık görülen histolojik tümör tipleri skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli akciğer karsinomu idi. KOAH'lı olgularda akciğer kanseri büyük hava yollarında gelişme eğiliminde idi ($p<0.05$). Her iki grup arasında hastalık evresi açısından bir farklılık saptanmadı. KOAH'lı grupta ortalama yaşam süresi 14.9 ay iken, KOAH'ı olmayan grupta 15.2 ay idi ($p=0.461$). Sonuç olarak, akciğer kanserli hastalarda KOAH prevalansı normal popülasyonda görülenden daha fazladır. KOAH'lı olgularda akciğer kanseri büyük hava yollarında gelişme eğilimindedir. Buna rağmen, histolojik tip, hastalık evresi ve uygulanan tedavi açısından bir farklılık bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer kanseri.

(Solunum:2003:5:20-24)

SUMMARY

THE COEXISTENCE OF COPD IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

Both lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are common disorders in the population. Co-morbidity may become an important factor in both the choice of treatment and survival. The aim of this study was to investigate the prevalence of COPD in patients with lung cancer and its association with morphology, stage, treatment and prognosis. 225 patients with lung cancer between ages 27 and 81 were examined over the years 1998-2000. 204(90.6%) of the patients were male and 21(9.4%) were female. The most common concomitant disease was COPD (23.5%), followed by cardiovascular diseases (11.5%), hypertension (5.7%) and diabetes mellitus (1.3%). The most frequent lung cancer types histologically were squamous cell and small cell carcinoma in patients with and without COPD. Lung cancer was prone to develop in the major airways of the COPD patients ($p<0.05$). There was no significant difference between the two groups regarding the stages of the lung cancer. The median survival time was 14.9 months and 15.2 months in patients with and without COPD respectively, ($p=0.461$). We conclude that COPD is more prevalent in patients with lung cancer than in the general population and lung cancer tends to develop in the major airways of the patient with COPD. On the other hand, no significant difference was obtained in the patients with and without COPD regarding the histological type, stage of the disease and the treatment modality

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer.

(Solunum:2003:5:20-24)

Yazışma adresi: Dr. Aykut Çilli, Meltem mahallesi, Etmen Sitesi, B Blok, Daire:18, ANTALYA

Tel: (242) 2274343 / 24111 Fax: (242) 2274490

* Bu çalışma "European Respiratory Society, Berlin, 2001" kongresinde sunulmuştur.

GİRİŞ

Akciğer kanseri ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) her ikisi de sigara içimi ile yakın ilişkilidir. Akciğer kanseri bugün hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık görülen fatal malign bir hastalıktır. Akciğer kanseri tedavisindeki son gelişmelere rağmen prognoz hala kötüdür. Tüm vakalar düşünüldüğünde, 5 yıllık yaşam süresi ortalama % 13-15'dir. Bu umutsuz durum son 30 yılda değişmemiştir (1).

Uzun süreli sigara içenlerin yaklaşık %10-15'inde KOAH gelişmektedir, fakat KOAH gelişiminde altta yatan mekanizma bilinmemektedir. KOAH temel olarak benign bir hastalıktır, fakat prognozu oldukça kötüdür. Mortalite oranı meme ve uterus kanseri gibi bazı malign hastalıklara benzemektedir. Hastalığın ağırlığına bağlı olarak KOAH'lı hastalardaki 5 yıllık mortalite oranı % 40-70 arasında değişmektedir. Mortalitenin en önemli üç nedeninin KOAH'ın kendisi, akciğer kanseri ve kardiyovasküler hastalıklar olduğu bildirilmiştir. Aşağıdaki faktörlerin sağkalım ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir: FEV₁, yaş, cinsiyet, PaO₂, PaCO₂, vücut ağırlığı ve komorbidite (2).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda cinsiyet, sigara içimi, aile ve meslek öyküsü eşit olduğunda, KOAH'lı hastalardaki akciğer kanseri gelişme oranının hava yolu obstrüksiyonu olmayanlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir (3-5). Bu çalışmanın amacı, akciğer kanserli hastalarda KOAH prevalansını araştırmak ve bunun morfoloji, evre, tedavi ve prognoz ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

1998-2000 yıllarını kapsayan 3 yıllık bir sürede Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Antalya Devlet Hastanesi'nde akciğer kanseri tanısı alan 294 ardışık hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Altmışdokuz hasta çalışma dışı bırakıldı: 43 hastada patolojik tanı vardı, ancak dosyalarına ulaşamadı, 26 hastada histolojik verifikasyon yapılamadı. Geriye kalan 225 hasta çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalarda akciğer kanseri tanısı patolojik spesmenlerin doğrulanması ile konuldu. Bu olguların tamamı primer akciğer kanseri idi. Hastalar uluslararası akciğer kanseri evreleme sistemine göre evrelendirildi (6). KOAH tanısı medikal öykü ve solunum fonksiyon testine göre (FEV₁'de azalma ve FEV₁/VC<%70) konuldu. Yaş, cinsiyet, histolojik tip (skuamöz, küçük hücreli, adeno veya büyük hücreli), sigara öyküsü, solunum fonksiyon testi, komorbid hastalıklar, uygulanan

tedaviler (cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve palyatif tedavi) ile ilgili veriler hasta dosyalarından kaydedildi. Aktif sigara içimi (günde en az bir sigara içimi olarak tanımlandı), sigaraya başlanma yaşı, günde ortalama içilen sigara sayısı ve paket-yılı olarak ifade edilen kümülatif sigara tüketimi not edilerek değerlendirildi. Ana veya segmental bronşlardaki tümörler santral tip olarak değerlendirilirken, subsegmental veya daha distaldeki periferik tip olarak değerlendirildiler. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalar evre I-IV arasında sınıflandırıldı. Küçük hücreli akciğer kanseri olan olgular ise sınırlı (hiler, ipsilateral ve kontralateral mediastinal ve ipsilateral ve kontralateral supraklaviküler lenf nodlarını kapsayan bir hemitoraksla sınırlı) ve yaygın hastalık (sınırlı hastalık tanımı dışında herhangi bir bölgede gelişen hastalık) olarak sınıflandırıldılar.

Hastaların yaşam süreleri ile ilgili bilgiler 2001 yılında alındı. Vital durumun değerlendirilmesi hastanın sorumluluğundaki doktora direkt olarak sorularak, dosya bilgilerinden faydalanılarak ve hastanın evine telefon açılarak yapıldı. Bu çalışmada KOAH'lı grupta 18, diğer grupta 49 olmak üzere toplam 67 hastanın vital bulguları ile ilgili verilere ulaşılamadı. Bu nedenle, survival analizi 158 hasta üzerinden yapıldı. Yaşam süreleri akciğer kanseri tanı tarihinden itibaren hesaplandı. Ölüm nedeni ile ilgili bilgiler kayıt edilmedi. KOAH'lı olan ve KOAH'lı olmayan iki grup arasındaki verilerin istatistiksel analizi -yaşam süreleri hariç-ki-kare testi ile yapıldı. Yaşam sürelerini değerlendirmek için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı (7).

BULGULAR

225 akciğer kanserli hastanın 53'ünde (%23.5) KOAH saptandı. Çalışmada 204 erkek hasta (%90.6) ve 21 kadın hasta vardı. Bu hastaların klinik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm hastaların yaş sınırı 27 - 81 yıl; KOAH'lı olan olgular için ortalama yaş 62.4, KOAH'lı olmayan grup için ise bu yaş 58.9 yıl idi. 225 hastanın 16'sı (%7.1) ömür boyu hiç sigara içmemişti. KOAH'lı hastalar daha yoğun olarak sigara içme eğiliminde olmalarına rağmen, iki grup arasında sigara içimi öyküsü açısından belirgin bir farklılık bulunmadı (p=0.074). KOAH'lı grupta ortalama FEV₁ %41 iken, diğer grupta bu oran %91 idi. Her iki grupta da en sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli karsinomdu. KOAH'lı olgularda bu oran % 45.3 iken, diğer grupta % 36 idi. KOAH'lı olmayanlarda küçük hücreli akciğer karsinomu ve adeno karsinom daha sık olarak görülmeye eğiliminde olmasına rağmen, her iki grup arasında

istatistiksel bir farklılık saptanmadı. KOAH'ı olmayan grupta tümör periferal lokalizasyon eğiliminde olmasına rağmen, her iki gruptaki cerrahi rezeksiyon oranları benzer idi: KOAH'lı grupta %13.7, diğer grupta %5.6.

Tablo I: KOAH'ı olan ve KOAH'ı olmayan akciğer kanserli olguların özellikleri.

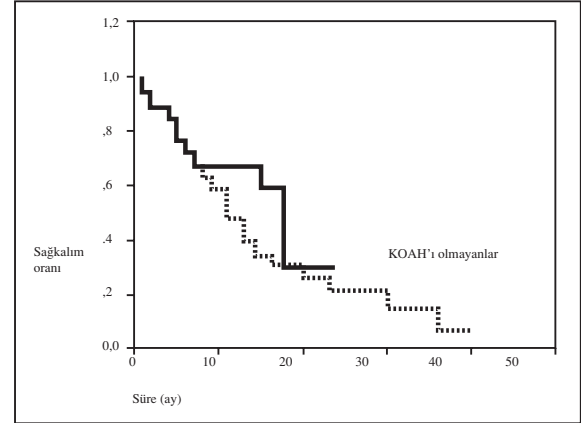
	Akciğer kanseri+ KOAH (n=53)	Akciğer kanseri (n=172)	p
Yaş ortalaması*, yıl	62.4±9.5	58.9±10.7	>0.05
Sigara*, paket-yıl	41.5±17.4	31.1±20.11	0.074
FEV1*,% beklenen	41.3±9.5	91.9±12.9	<0.05
FVC*, % beklenen	47.6±11.2	93.6±10.9	<0.05
Tümör lokalizasyonu			
Santral, %	75.9	20.7	<0.001
Periferal, %	24.1	79.3	<0.001
Tümör evresi			
Evre I-II	13.2	14.5	>0.05
Evre III	56.6	59.3	>0.05
Evre IV	30.2	26.2	>0.05
Histolojik subtip			
Skuamöz, %	45.3	36.0	>0.05
Küçük hücreli %	18.9	27.3	>0.05
Adenokarsinom, %	11.3	20.9	>0.05
Büyük hücreli, %	1.9	6.0	>0.05
Undiferansiye, %	22.6	15.1	>0.05
Ortalama yaşam süresi*, ay	14.9±4.2	15.2±4.7	>0.05

* Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

Akciğer kanserli hastalarda KOAH dışında görülen diğer komorbid hastalıklar; kardiyovasküler hastalıklar (%11.5), hipertansiyon (%5.7) ve diabetes mellitus (%4) idi. En sık görülen hastalık kombinasyonları ise, KOAH ve kardiyovasküler hastalıklar (%4.4), KOAH ve hipertansiyon (%2.2) ve KOAH ve diabetes mellitus (%1.3) idi.

Her iki grup arasında hastalık evresi açısından bir farklılık görülmedi. Tümör lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde, KOAH'lı olguların belirgin olarak santral predominans gösterdikleri saptandı (p<0.001). Her iki grup uygulanan tedavi yöntemleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel bir farklılık saptanmadı.

Ortalama yaşam süreleri açısından her iki grup arasında bir farklılık görülmedi: KOAH'lı grupta ortalama yaşam süresi 14.9 ay iken, diğer grupta 15.2 ay idi (p=0.461). 1. yıl sonunda KOAH'lı olguların %60'ı, 2. yılın sonunda ise %100'ü eks oldu. KOAH'ı olmayan diğer grupta ise 1. yılın sonunda hastaların %75'i, 2. yılın sonunda ise %96'sı eks oldu (Şekil 1).



Şekil 1: KOAH'ı olan ve KOAH'ı olmayan olguların yaşam oranları.

TARTIŞMA

Çalışmamızda akciğer kanseri tanısı alan 225 hastanın %23.5'inde KOAH saptandı. Hastaların %90.6'sı erkekti ve KOAH'lı gruptakilerin %45.3'ünde skuamöz hücreli karsinom vardı. KOAH'lı olgularda bronş karsinomu büyük hava yollarında gelişme eğiliminde idi. KOAH'lı olgular ile diğer grup arasında tedavi, hastalık evresi ve prognoz açısından bir farklılık saptanmadı.

Tüm yaş grupları gözönüne alındığında, KOAH prevalansı erkeklerde 9.3/1,000, kadınlarda ise 7.3/1,000'dir. KOAH'ın morbiditesi ve mortalitesi yaş ile artmaktadır. KOAH, 45 yaşın üzerindeki ölümlerin en önde gelen 4. veya 5. nedenidir (8). Sigaranın akciğer kanseri için en önemli risk faktörü olduğu gerçeği, KOAH ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sigara ile ilişkili hastalıkların yüksek prevalansını açıklamaktadır. Akciğer kanserli hastalardaki KOAH ve kardiyovasküler hastalıkların prevalansı, diğer tümörleri olan hastalardaki ve toplumdaki genel görülme oranından daha fazladır (8-10). Bizim çalışmamızdaki KOAH prevalansı (%23.5), Janssen-Heijnen ve arkadaşlarının yaptıkları ve 3864 akciğer kanserli hastayı içeren çok geniş bir serideki KOAH prevalansı (%22) ile çok benzer iken (11), diğer bir çalışmadaki prevalans oranından (%7.6) oldukça fazla idi (12). Sigara içimi tüm histolojik kanser tipleri ile ilişkilidir, fakat en güçlü ilişkisi olan tümör tipleri, skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli akciğer karsinomudur (13). Bizim çalışmamızda da, literatürü destekler şekilde, her iki grupta da en sık görülen tümör tipleri sırasıyla skuamöz ve küçük hücreli akciğer karsinomu idi. KOAH'lı grupta akciğer kanserlerinin santral hava yollarında gelişmesi sürpriz değildir. Çünkü, santral hava yolları sigara ile ilişkili kanserlerin gelişme

eğiliminde olduğu bölgedir. Çalışmamızdaki kümülatif sigara içme oranları, bunu doğrular şekilde KOAH'lı grupta KOAH'ı olmayan akciğer kanserli hastalardakinden daha fazla idi (sırasıyla, 41 ve 31 paket-yıl).

Uluslararası akciğer kanseri çalışma grubunun (International Association for the study of Lung Cancer) yayımladığı konsensüs raporunda, hastalık evresi ve performans statusunun akciğer kanseri prognozunu olumsuz olarak etkileyen faktörler olduğu bildirilmiştir (14). Prognozu etkileyen nedenlerin iyi bilinmesi uygulanacak tedavi açısından oldukça önemlidir. Kurishma (12) ve Janssen-Heijnen'in (11) çalışmalarında, KOAH'ın birlikte bulunmasının akciğer kanseri prognozunu olumsuz olarak etkileyen bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, KOAH'ın komorbid bir hastalık olarak bulunmasının akciğer kanserinin klinik seyrini olumsuz olarak etkilemediğini bulduk. Bunun birkaç nedeni olabilir. Kurishma'nın çalışmasındaki KOAH'lı olguların çoğunluğunun (%78) 70 yaş ve üzerinde olması ve %30'unun performans statusunun kötü olması, bu çalışmadaki KOAH'lı hastaların prognozunu olumsuz olarak etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda, KOAH'lı ve KOAH'ı olmayan olguların yaş ortalamaları daha düşük idi ve her 2 grup arasında belirgin bir farklılık yoktu (sırasıyla, 62 ve 58 yıl). Janssen-Heijnen ve arkadaşlarının çalışmasında, KOAH'ın akciğer kanseri prognozunu olumsuz olarak etkilemesinin en önemli nedeninin düşük rezeksiyon oranı olduğu bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise, her iki gruba uygulanan cerrahi tedavi oranları birbirine benzer idi. Çalışmamızda, KOAH'ın akciğer kanseri prognozunu olumsuz olarak etkilememesinin başka bir nedeni, halen devam etmekte olan ve KOAH'lı hastaları kapsayan akciğer kanseri erken tarama programı olabilir. Bu çalışma kapsamında, 4 hasta erken evrede (stage I-II) saptandı ve cerrahi tedavi uygulandı. Böylece, KOAH'lı gruptaki rezeksiyon oranını artırarak prognoza olumlu katkı yaptığımızı düşünüyoruz.

KOAH ve akciğer kanseri ilişkisinin nedeni iyi bilinmemektedir, fakat konunun uzmanları toksik oksidan türleri veya elastazın neden olduğu hasarla ilişkili ortak bir patogenetik mekanizmanın her iki lezyondan da sorumlu olabileceğini düşünmektedirler (1). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, sigara içen KOAH'lı hastaların ve akciğer kanserli hastaların balgamlarında "mikrosatellit DNA instabilitesi" saptanmıştır ve bunun KOAH ve akciğer kanserinin her ikisinin de patogenezi ile ilişkisi olabileceği öne sürülmüştür (15).

Sonuç olarak, ortak risk faktörleri nedeni ile KOAH

ve akciğer kanseri sık olarak birlikte görülen iki durumdur. Akciğer kanserli hastalardaki KOAH prevalansı normal popülasyonda görüldenden daha fazladır. KOAH'lı olgularda bronş kanseri özellikle büyük hava yollarında gelişmektedir. Buna rağmen, histolojik tip, hastalık evresi ve uygulanan tedavi açısından KOAH'lı olgularla KOAH'ı olmayan hastalar arasında bir farklılık bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Petty TL. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:531-541.
2. Nishimura K, Tsukino M. Clinical course and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:127-132.
3. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1986;105:503-507.
4. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106:512-518.
5. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH ve ark. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:307.
6. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717.
7. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report, 2001.
9. Schoolevis FG, van der Velden J, van de Lisdonk E, van Eijk JThM, van Weel C. Comorbidity of chronic diseases in general practise. *J Clin Epidemiol* 1993;46:469-473.
10. Havlik RJ, Yancik R, Long S, Ries L, Edwards B. The national Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. *Cancer* 1994;74:2101-2106.
11. Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, Razenberg PPA, ve ark. Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. *Lung Cancer* 1998;21:105-113.
12. Kurishima K, Satoh H, Ishikawa H, ve ark. Lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Oncol Rep* 2001;8:63-65.
13. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31:

A ILLİ ve ark.

139-148.

14. Feld R, Borges M, Giner V, ve ark. Prognostics factors in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1994;11(suppl. 3):S19-

S23.

15. Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourrinos G, ve ark. Microsatellite DNA instability in COPD. Chest 1999;116:47-51.