

# Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler

## Prognostic Factors in NSCLC Patients

Ali İnal<sup>1</sup>, Abdullah Karakuş<sup>2</sup>, M. Ali Kaplan<sup>1</sup>, Mehmet Küçüköner<sup>1</sup>, Zuhat Urakçı<sup>1</sup>, Mehmet Serdar Yıldırım<sup>2</sup>, Abdurrahman Isıkdoğan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi, İç Hastalıkları AD

### Özet

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık kansere bağlı ölüm nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer karsinom (KHDAK) akciğer kanser vakalarının %80 ile %85'ini oluşturmaktadır. Sistemik kemoterapinin hastaların yaşam süresi üzerine sınırlı etkisi mevcuttur. Hastalar kemoterapi için dikkatli bir şekilde seçilmelidir. Bu çalışmamızda KHDAK hastaların yaşam süresi için önemli olan risk faktörlerini tespit etmeyi amaçladık. 2000- 2012 tarihleri arasında KHDAK tanısı konmuş 741 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 10 potansiyel prognostik faktör analiz edildi. Hastaların yaşam süresi ile ilişkili prognostik faktörlerin tespiti için univaryant ve multivaryant analizler yapıldı. Univaryant analiz sonucunda 10 değişken arasında prognostik öneme sahip olan 3 değişken tespit edildi; performans durumu (PD), diyabetes mellitus (DM) ve evre. Univaryant analizde bulunan 3 değişken için multivaryant analiz yapıldı. Multivaryant analiz sonucunda PD, DM ve kanser evresi hastaların yaşam süresi üzerinde bağımsız risk faktörleri olarak gösterildi. Çalışmamızda PD, DM ve kanser evresi KHDAK hastalarında önemli prognostik faktörler olarak tanımlandı. Bu bulgular tedavi öncesi hasta seçiminde ve hastaların yaşam süresini tahmin etmede kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer karsinom, yaşam süresi, prognostik faktör

### Abstract

Lung cancer is the most common among cause of cancer deaths in worldwide. NSCLC represent between 80% to 85% of all the diagnosed lung cancers cases. Systemic chemotherapy for patients with NSCLC has limited impact on overall survival. Patients eligible for chemotherapy should be selected carefully. The aim of this study analyzed prognostic factors for survival in NSCLC patients. We retrospectively reviewed 741 NSCLC patients between 2000 and 2012. Ten potential prognostic variables were chosen for analysis in this study. Univariate and multivariate analyses were conducted to identify prognostic factors associated with survival. Univariate and multivariate statistical methods were used to determine prognostic factors. Among the 10 variables of univariate analysis, three variables were identified to have prognostic significance: performans status (PS), diabetes mellitus (DM) and stage. Multivariate analysis included the 3 prognostic significance factors in univariate analysis. Multivariate analysis by Cox proportional hazard model showed that PS was considered independent prognostic factors for survival, as were DM and stage. In conclusion, PS, DM and stage were identified as important prognostic factors in NSCLC patients. These findings may also facilitate pretreatment prediction of survival and can be used for selecting patients for treatment.

**Key words:** NSCLC. Overall survival. prognostic factors.

### Giriş

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık kansere bağlı ölüm nedenidir (1). Küçük hücreli dışı akciğer karsinom (KHDAK) akciğer kanser vakalarının %80 ile %85'ini oluşturmaktadır. Tanı esnasında hastaların 2/3'ü ileri evredir. Cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere, yeni kemoterapik ilaçlara, sınıflama ve evrelemelerdeki yapılan düzenlemelere rağmen 5 yıllık sağkalım 1974-76'lı yıllarda yaklaşık olarak %12 civarındayken, günümüzde ancak %15 düzeylerine ulaşabilmiş olup ileri evre vakalarda ise bu oran %10'un altındadır (2,3). KHDAK ile ilgili yapılan çalışmalarda sistemik kemoterapinin en iyi destek tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlılık teşkin edecek şekilde hastanın yaşam süresini uzattığı gösterildi. KHDAK'li olguların küratif tedavi şansı cerrahi olmasına rağmen, hastaların çok az kısmında lokal evredeyken

akciğer kanseri tanısı konulabilmektedir. Akciğer kanserinde tedavideki yeniliklere rağmen 5 yıllık sağkalım 1974-76'lı yıllarda yaklaşık olarak %12 civarındayken, günümüzde ancak %15 düzeylerine ulaşabilmiş olup ileri evre vakalarda ise bu oran %10'un altındadır (2,3).Yapılan çalışmalarda lokal evredeyken ortalama sağkalım süreleri 24-64 ay iken, ileri evre hastalıkta bu sürenin ancak 5.8 ile 12.6 arasında değiştiği tespit edilmiştir (2-4). The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group (ELVIS) çalışmasında KHDAK kanserinde sistemik kemoterapinin en iyi destek tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlılık teşkin edecek şekilde hastanın yaşam süresini uzattığı gösterildi (5). Sisplatin bazı sistemik kemoterapiler 1.basamak tedavi olarak önerilmesine rağmen bu kemoterapötik ilaçların özellikle performans durumu (PD) düşük olan hastalarda, ileri yaştaki hastalarda önemli yan etkileri bulunmaktadır.

Yazışma Adresi: Ali İnal, Dicle Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

e-posta: dr.ainal@gmail.com

Geliş Tarihi: 26.09.2012 Yayına Kabul Tarihi: 19.11.2012

**Tablo 1.** Hastaların genel karakteristikleri.

Karakteristikler	%
Yaş	
<65	%61.0
≥65	%29.0
Cinsiyet	
Erkek	%89.3
Kadın	%10.7
PD	
0-1	%54.6
2-4	%32.5
Bilinmeyen	%12.9
Histopatolojik tip	
Skuamöz hücreli karsinom	%34.8
Adenokarsinom	%29.1
Büyük hücreli karsinom	%2
Tiplendirme yapılamayan	%34.1
Sigara kullanımı	
Var	%89.7
Yok	%10.3
DM	%8.6
HT	%8.0
KAH	%5.9
Kilo kaybı	%19.4
Evre	
Lokal	%11.4
Lokal ileri	%35.6
Metastatik	%53.0

Bu nedenle hangi kemoterapinin verilmesi kadar hangi hasta grubuna verilmesi gerektiği de oldukça önem arz etmektedir. KHDAK kanseri ile ilgili birçok çalışmada çok farklı prognostik faktörlerden bahsedilmektedir (6-12). Literatürde çok sayıda çalışma bulunmasında rağmen ülkemizde bu konuda yapılmış olan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz bu çalışmamızda KHDAK tanısı ile takip edilen hastalarda yaşam süresine etki eden prognostik faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2000-2012 tarihleri arasında tanısı konulup, tedavi uygulanan ve takibi yapılan 741 KHDAK'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 741 vakanın epidemiyolojik, klinik, radyolojik özellikleri ve evreleri belirlendi. KHDAK'li

**Tablo 2.** Univaryant analiz sonuçları

Değişkenler	Log-rank test değeri	p
Yaş	0.4	0.51
Cinsiyet	0.2	0.64
PD	24.8	<0.001
Histopatolojik tip	1.0	0.90
Sigara	3.2	0.19
DM	4.5	0.03
HT	1.4	0.22
KAH	0.8	0.36
Kilo kaybı	2.0	0.35
Evre	37.8	<0.001

**Tablo 3.** Multivaryant analiz sonuçları

Prognostik faktörler	OR	95% CI	p
PD	1.65	1.25-2.17	<0.001
DM	1.56	1.05-2.33	0.03
Evre	5.34	2.58-11.0	<0.001

OR: Odds oranı

vakaların histopatolojik alt grup ayrımı yapıldı.

### Prognostik Faktörlerin Analizi

Daha önce yayınlanmış klinik çalışmalar dikkate alınarak 10 potansiyel prognostik faktör seçildi. Potansiyel prognostik faktörler gruplara bölündü: cinsiyet (erkek, kadın), yaş (<65 yaş, ≥65 yaş), PD (0-1, 2-3), histoloji (skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom), evre (lokal, lokal ileri, metastatik), diyabetes mellitus (DM) (var, yok), hipertansiyon (HT) (var, yok), koroner arter hastalığı (KAH) (var, yok), kilo kaybı (var, yok), sigara (var, yok).

### İstatistiksel Analiz

Tüm analizler için SSPD 16.0 programı kullanıldı. İki grup arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde Student t-testi ve ki-kare(x<sup>2</sup>) testi kullanıldı. Çalışmada sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu kullanılarak yapıldı. Yaşam süresi için istatistiksel öneme sahip olan faktörler için Cox regresyon modeli yapıldı. Genel sağkalım ise tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı. Farklılıklar p değeri 0.05 den küçük olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

### Hastaların karakteristikleri

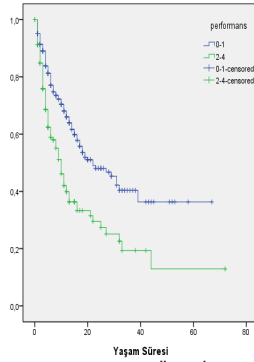
Olguların 662 (%89.3)'sı erkek, 79 (%10.7)'u kadındı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde median yaş 60.0 (28-93) yıl olarak tespit edildi. Tüm olguları yaş gruplarına göre sınıflandırdığımızda; 65 yaş altı 452 (%61.0), 65 yaş üstü 215 (%29.0) hasta vardı. Hastaların histopatolojik alt tiplerine bakıldığında en sık skuamöz hücreli karsinom (%34.8) görülmekte iken vakaların %29.1'inde adenokarsinom, %2'sinde büyük hücreli karsinom tespit edildi. Hastaların %34.1'inde ise histopatolojik tiplendirme yapılamamıştı. 405 (%54.7) hastanın PD'si 0-1, 241 (%32.5) hastanın 2-4 iken 95 (%12.9) hastanın ise PD'si bilinmiyordu. Tanı esnasında 64 (%8.6) hastada DM, 59 (%8.0) HT ve hastada 44 (%5.9) hastada ise KAH mevcuttu. 144 (%19.4) hastada kilo kaybı mevcuttu. Tanı esnasındaki evreleri değerlendirildiğinde; vakaların %11.4'ü lokal, %35.6'sı lokal ileri ve %53'ü metastatik evredeydi. Lokal evredeki hastaların yaşam süresi 39.0 ay, lokal ileri evrede 16.0 ay iken metastatik evrede ise 11.0 aydı (Tablo 1).

### Prognostik Faktörlerin Analizi

Univaryant analiz sonuçları tablo 2 de özetlendi. 10 faktör için yapılan univaryant analiz sonucunda prognostik öneme sahip 3 faktör belirlendi: PD (p<0.001), evre (p<0.001) ve DM (p=0.03). Univaryant analiz sonucunda prognostik öneme sahip olarak bulunan 3 faktör için multivaryant analiz yapıldı. Multivaryant analiz sonuçları tablo 3 de özetlendi. Multivaryant analiz sonucunda PD, evre ve DM yaşam süresi için bağımsız prognostik faktör olarak bulundu (sırasıyla, p<0.001, p<0.001ve p=0.03) (Şekil 1-3).

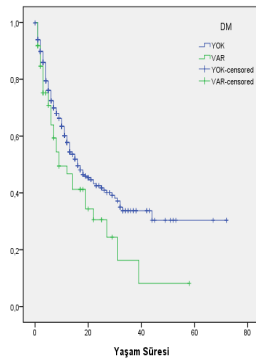
## TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada gerek erkeklerde gerekse kadınlarda kanser ölümlerinin en sık nedenidir. Akciğer kanseri tüm dünyadaki kanser

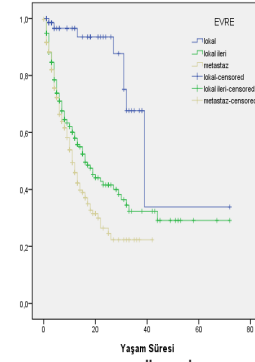


Şekil 1. PD'ye göre yaşam süresi

%17.6'sından sorumludur. KHDAK akciğer kanser vakalarının %80 ile %85'ini oluşturmaktadır (2,3). KHDAK tedavisinde sisplatin kombine kemoterapi rejimleri önerilmesine rağmen bu kemoterapötik ilaçların önemli yan etkileri bulunması nedeniyle tedavi verilecek hasta grubunun iyi tespit edilmesi gerekmektedir. Literatürde KHDAK kanserindeki prognostik faktörlerle ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen ülkemizde bu konuda yapılmış olan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (6-12). Biz bu çalışmamızda KHDAK tanısı ile takip edilen hastalarda yaşam süresine etki eden prognostik faktörleri tespit etmeyi amaçladık. Kötü PD genellikle bir çok kanser türünde negatif prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (13-15). KHDAK ile ilgili çalışmalarda da PD negatif prognostik faktör olarak gösterilmesine rağmen Kefeli ve arkadaşlarının (9) Türk toplumu üzerinde yaptıkları çalışmada ise PD'nin yaşam süresi üzerine etkisinin bulunmadığını tespit etmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada PD'nin hastaların yaşam süresi üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu tespit ettik. Hastaların PD verilen kemoterapinin tolere edilmesi üzerinde önemli bir faktör olup, bu durum çoğu zaman PD düşük olan hastaların daha az veya yetersiz tedavi hatta çoğu zaman tedavisiz (sadece destek tedavisi ile) takip edilmesine neden olabilmektedir. Bu durumda hastaların yaşam süresi üzerinde olumsuz etki etmektedir. DM'nin KHDAK üzerine olan etkisi hakkında sınırlı ve tartışmalı bilgiler mevcuttur. Daha önce yapılmış olan çalışmaların bir kısmında (16-21), tanı esnasındaki DM varlığının hastaların yaşam süresini istatistiksel



Şekil 3. DM'ye göre yaşam süresi



Şekil 2. Evre'ye göre yaşam süresi

olarak anlamlı şekilde kısalttığı gösterildi. Buna karşın Barone ve ark.nın yapmış olduğu metanalizde (22) ve 2 retrospektif çalışmada (23,24) ise DM ile KHDAK hastalarının yaşam süreleri arasında ilişki bulunmadığı gösterildi. Bizim güncel çalışmamızda ise DM'nin yaşam süresi üzerinde negatif bir risk faktörü olduğunu tespit ettik. Bu durumun bir çok nedene bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Birincisi, akciğer kanserli hastalardaki eşlik eden DM nedeniyle kemoterapiyle ilişkili toksisiteler (febril nötropeni, infeksiyon gibi) daha fazla olmuş olabilir. İkincisi, DM'li hastalar daha az/yetersiz tedavi almış olabilir (kemoterapi, radyoterapi ve/veya cerrahi). Üçüncüsü, DM'li hastalarda tedavi eden doktorun takipleri ve dikkati DM ve onun komplikasyonları üzerinde yoğunlaştığından dolayı akciğer kanser tanısı daha geç dönemde konmuş olabilir. Daha önce yapılmış olan birçok çalışmada tanı esnasındaki hastalık evresinin KHDAK'nin yaşam süresi üzerinde çok önemli bir faktör olduğu rapor edildi (25,26). Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olacak şekilde evrenin yaşam süresi üzerinde bağımsız bir faktör olduğu bulundu.

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı noktaları mevcuttur. Birincisi, retrospektif bir çalışma olması. İkincisi, DM'li hastaların DM tipi, kullandığı DM ilaçları ve DM süresi değerlendirilmedi. Üçüncüsü, tanı sırasında tanısı konmamış DM'li hastaların DM'si yok olarak kaydedilmiş olması. Çalışmamızda PD, DM ve kanser evresi KHDAK hastalarında önemli prognostik faktörler olarak tanımlandı. Bu bulgular tedavi öncesi hasta seçiminde ve hastaların yaşam süresini tahmin etmede kullanılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69-90.
2. Shepherd FA. Screening, diagnosis, and staging of lung cancer. Curr Opin Oncol 1993; 5: 310-22.
3. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. J Thoracic Oncol 2007;2:402-7.
4. Shepherd FA. Screening, diagnosis, and staging of lung cancer. Curr Opin Oncol 1993; 5: 310-22.
5. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 66-72.
6. Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P, et al. Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2010;21(3):556-61. Epub 2009 14.

7. Oven Ustaalioglu BB, Gumus M, Bilici A, et al. Is there a cut-off value for standardized uptake values in positron emission tomography for predicting response to treatment and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer? Single center experience. *J BUON* 2010;15(3):529-36.
8. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122: 1037-57.
9. Kefeli U, Kaya S, Ustaalioglu BO, et al. Prognostic factors in elderly patients with non-small cell lung cancer: a two-center experience. *Med Oncol* 2011;28(3):661-6. Epub 2010 31.
10. Bunn PA Jr, Lilenbaum R. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:341-3.
11. Li J, Chen P, Dai CH, Li XQ, Bao QL. Prognostic factors in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer treated with chemotherapy. *Oncology* 2009;76(5):355-62. Epub 2009 Mar 25.
12. Chen YM, Perng RP, Chen MC, Tsai CM, Ming-Liu J, Whang-Peng J. A phase II trial of vinorelbine plus gemcitabine in previously untreated inoperable (stage IIIb/IV) non-small-cell lung cancer patients aged 80 or older. *Lung Cancer* 2003;40:221-6.
13. Kim JG, Ryoo BY, Park YH, et al. Prognostic factors for survival of patients with advanced gastric cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(2):301-7.
14. Mitry E, Douillard JY, van Cutsem E, et al. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trial. *Ann Oncol.* 2004 Jul;15(7):1013-7.
15. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Abbruzzese JL, Gould MS et al. Prognostic factors in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with chemoradiation. *Cancer* 2006 1;107(11):2589-96.
16. Win T, Sharples L, Groves AM, Ritchie AJ, Wells FC, Laroche CM. Predicting survival in potentially curable lung cancer patients. *Lung* 2008; 186: 97-102.
17. Park SM, Lim MK, Shin SA, Yun YH. Impact of prediagnosis smoking, alcohol, obesity, and insulin resistance on survival in male cancer patients: National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5017-24.
18. Varlotto J, Medford-Davis LN, Recht A, et al. Confirmation of the role of diabetes in the local recurrence of surgically resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 3:381-90
19. Van de Poll-Franse LV, Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Dercksen MW, Coebergh JW, Haak HR. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis. *Int J Cancer* 2007; 120: 1986-92.
20. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829-41.
21. Luo J, Chen YJ, Chang LJ. Fasting blood glucose level and prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lung Cancer* 2012; 2: 242-7.
22. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2754-64.
23. Varlotto JM, Recht A, Flickinger JC, Medford-Davis LN, Dyer AM, Decamp MM. Factors associated with local and distant recurrence and survival in patients with resected nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2009; 115: 1059-69.
24. Janssen-Heijnen ML, Maas HA, Houterman S, Lemmens VE, Rutten HJ, Coebergh JW. Comorbidity in older surgical cancer patients: influence on patient care and outcome. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2179-93.
25. Tibaldi C, Vasile E, Bernardini I, Orlandini C, Andreuccetti M, Falcone A. Baseline elevated leukocyte count in peripheral blood is associated with poor survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a prognostic model. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 1143-9.
26. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 457-66.