



İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Prognostik Faktörler

Prognostic Factors in Advanced-Stage Non-small Cell Lung Cancer

Berrin Zinnet Balta, Öznur Sarı Üre*, Serdar Erturan**, Günay Aydın**

Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

*Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Ankara, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Akciğer kanseri en sık rastlanan malign tümörlerden biri olup sağkalımı kötüdür. Sağkalımda rol oynayan literatürde 150'den fazla prognostik faktör tanımlanmıştır. Çalışmamızda prognostik faktörler ile sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Yöntem: Geriye dönük yapılan çalışmamıza hastanemize 2005-2006 yılları arasında başvuran evre IIIB ve IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olan toplam 111 vaka alındı. Bu vakalarda tümör çapı, laktat dehidrogenaz (LDH), hemoglobin (Hb), performans durumu, kilo kaybı, yaş, cinsiyet ve histolojik alt gruplar ile sağkalım arasındaki ilişkisi incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda kadın hasta sayısı 19 (%17.1) erkek hasta sayısı 92 (%82.9) idi. Hastaların ortalama yaşı 59.56±8.98 olarak hesaplandı. Vakalarımızın 72 (%63.9)'si evre IV, 39 (%36.1)'u evre IIIB idi. Hastaların hücre tipi alt gruplarına göre dağılımı aşağıdaki gibi idi; KHDAK (sınıflandırılmayan) 16 (%14.4), epidermoid karsinom 45 (%40.5), adenokarsinom 41 (%36.9), büyük hücreli karsinom 1 (%0.9), nöroendokrin karsinom 1 (%0.9), adenoskuamöz kanser 3 (%2.7), bronkoalveolar karsinom 2 (%1.8), nöroendokrin farklılaşma gösteren karsinom 1 (%0.9), pleomorfik karsinom 1 (%0.9). Cinsiyet, yaş, tümör çapı, LDH, Hb, kilo kaybı ve performans durumu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Sadece evre ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda yüksek serum LDH, erkek cinsiyet, genç yaş, düşük hemoglobin düzeyi, kilo kaybı, performans durumu ve tümör çapı kötü prognozla ilişkili olarak saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. (Haseki Tıp Bülteni 2013; 51: 57-60)

Anahtar Kelimeler: İleri evre akciğer kanseri, prognostik faktörler, sağkalım

Abstract

Aim: Lung cancer is one the most common malign tumors with poor survival. Our study evaluated the relationship between prognostic factors and survival.

Methods: In this retrospective study, we included 111 patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer (NSCLC) who presented to our clinics between 2005 and 2006. We investigated the relationship of survival with tumor size and histological sub-groups, levels of lactate dehydrogenase (LDH) and hemoglobin(Hb), weight loss, performance status, age, and gender.

Results: Nineteen female (17.1%) and 92 male (82.9%) patients with an average age of 59.56±8.98 years were included in the study. The number of patients with stage IV and stage IIIB disease were 72 (63.9%) and 39 (36.1%), respectively. Histological subtypes were as follows: NSCLC (unspecified) -16 patients (14.4%), epidermoid carcinoma-45 (40.5%), adenocarcinoma - 41 (36.9%), large-cell carcinoma - 1(0.9%), neuroendocrine carcinoma - 1 (0.9%), adenosquamous cancer - 3 (2.7%), bronchoalveolar carcinoma - 2 (1.8%), carcinoma with neuroendocrine differentiation - 1 (0.9%) and pleomorphic carcinoma -1 patient (0.9%). No statistically significant relationship of survival with gender, age, tumor size, LDH, Hb, weight loss and performance status was observed. Only statistically significant relationship was found between survival and stage.

Conclusion: In our study, elevated serum LDH, male gender, younger age, lower hemoglobin level, weight loss, performance status and tumor size were found to be associated with poor prognosis but the results were not statistically significant. (The Medical Bulletin of Haseki 2013; 51: 57-60)

Key Words: Advanced stage lung cancer, prognostic factors, survival

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Berrin Zinnet Balta

Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

E-posta: zinetbalta@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 21 Eylül 2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26 Eylül 2012

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Giriş

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen malign tümörlerden birisidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) akciğer kanseri içinde %80'lik grubu oluşturur. KHDAK tanısı almış hastaların çoğu lokal ileri (evre III) ya da metastatik (evre IV) safhada başvurmaktadırlar (1,2). Bu hastalarda doğal gidiş kötüdür ve ortalama sağkalım kısadır.

Akciğer kanseri için literatürde 150'den fazla prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunların içinde sağkalımda rol oynayan en önemli faktörlerin başında başvuru anındaki evre (TNM), hastanın performansı ve kilo kaybı gelmektedir (3). Moleküler belirteçler ve tümör çapının ikiye katlanma zamanının da prognoz ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (4). Fakat bu veriler her zaman inoperabl KHDAK'li hastalarda elde edilemeyebilir. Bu nedenle invazif olmayan prognostik belirleyiciler için araştırmalar yapılmaktadır.

Çalışmamızda yeni tanı almış evre IIIB ve IV KHDAK'li olguların evre, tümör çapı ve histolojik alt gruplar ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Ayrıca sağkalımın laktat dehidrogenaz (LDH), hemoglobin (Hb), performans durumu, yaş ve cinsiyet ile ilişkisi de incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Geriye dönük olarak yapılan çalışmamıza hastanemize 2005-2006 yılları arasında başvuran, tanısı biyopsi ile kesinleşmiş evre IIIB ve IV KHDAK olan toplam 111 vaka alındı. Çalışmamıza evre IV olup metastazektomi yapılmış hastalar alınmadı. Hastaların biyopsi ile tanı konulduğu tarihler, evreleri, hücre tipi, Hb, LDH, kilo kaybı, yaş, cinsiyet, tümör çapı, ölüm tarihi ve performans durumları kaydedildi. Performans durumu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalasına göre belirlenmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistiksel paket; karşılaştırmalarda ki-kare, student t testi kullanıldı. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda kadın hasta sayısı 19 (%17.1), erkek hasta sayısı 92 (%82.9) idi. Hastaların yaşları 36 ila 79 arasında değişmekte olup ortalama yaş 59.56 ± 8.98 olarak hesaplandı. Vakalarımızın 72 (%63.9)'si evre IV, 39 (%36.1)'u evre IIIB idi. Hastaların hücre tipi alt gruplarına göre dağılımı aşağıdaki gibi idi; KHDAK (sınıflandırılmayan) 16 (%14.4), epidermoid karsinom 45 (%40.5), adenokarsinom 41 (%36.9), büyük hücreli karsinom 1 (%0.9), nöroendokrin karsinom 1 (%0.9),

adenoskuamöz kanser 3 (%2.7), bronkoalveolar karsinom 2 (%1.8), nöroendokrin farklılaşma gösteren karsinom 1 (%0.9), pleomorfik karsinom 1 (%0.9).

Hastalar 60 yaş üstü ve altı sağkalım açısından kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark çıkmadı. Cinsiyet ve sağkalım kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. ECOG performans skalasına göre 1 ve 2 olan vakalar sağkalım açısından kıyaslandığında ECOG 1'e giren gruptaki vakaların sağkalımı 9 ay, ECOG 2'ye giren gruptaki vakaların sağkalımı 8 ay olarak bulundu (Tablo 1).

Son altı ay içinde ağırlığının %10'undan fazlasını kaybeden vakalar ile kaybetmeyenler sağkalım açısından kıyaslandığında kilo kaybı olanlarda sağkalım 9 ay olmayanlarda 10 ay olarak bulundu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kan Hb düzeyi ile sağkalım kıyaslandığında Hb düzeyi düşük olanlarda sağkalım 8 ay

Tablo 1. Olguların özellikleri ve sağkalım ilişkisi

Parametreler	Sağkalım (ay) Ort±SD (ortanca)	p değeri
Yaş		
<60	11±1 (10)	0.620
>60	11±1 (9)	
Cinsiyet		
Erkek	11±1 (9)	0.624
Kadın	12±2 (10)	
ECOG performans durumu		
1	11±1 (9)	0.846
2	10±2 (8)	
Kilo kaybı		
Yok	11±1 (10)	0.352
Var	10±1 (9)	
Hemoglobin		
Düşük	9±1 (8)	0.369
Normal	11±1 (10)	
LDH		
Normal	11±2 (10)	0.907
Yüksek	12±2 (8)	

iken normal olanlarda sağkalım 10 ay olarak saptandı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Kan LDH ile sağkalım kıyaslandığında LDH düzeyi normalin üstünde olan vakalarda sağkalım 8 ay iken kan LDH düzeyi normal olanlarda sağkalım 10 ay olarak saptandı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 1).

Tümör çapı ile sağkalım kıyaslandığında 3 cm ve altı vakalarda sağkalım 16 ay, 3 cm'nin üstü vakalarda 10 ay olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı (Tablo 2).

M faktörü ile sağkalım kıyaslandığında evre IIIB'de ortalama sağkalım 12 ay olmasına rağmen evre IV'de 8 ay idi ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi (Tablo 3).

Tartışma

Akciğer kanserlerinin %80'lik dilimini KHDAK grubu oluşturmaktadır ve ortalama 5 yıllık sağkalım %10 ile %15 arasında değişmektedir. Akciğer kanserinde prognozu etkileyen en önemli faktör evredir. Bunun dışında KHDAK olgularında sağkalımı etkileyen literatürde 150'nin üstünde prognostik faktör tanımlanmıştır (3,4,5). Evreleme dışında hastanın performans durumu ve kilo kaybı prognostik faktörler içinde ikinci derece öneme sahip faktörlerdir (5).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak evre arttıkça ortalama sağkalımın kısa olduğu saptandı. Metastatik akciğer kanseri ile metastatik olmayan grup karşılaştırıldığında; M0'ın ortalama sağkalımı 12 ay iken M1'in ortalama sağkalımı 8 ay idi ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.005$).

Literatürde akciğer kanseri tespit yaşı 45 ile 80 arasında değişmektedir (6). Akciğer kanseri 45 yaş altında seyrektr (%1-6). Literatürde genç erişkinlerde ortaya çıkan akciğer

kanserinde sağkalım 45 yaş ve üstü akciğer kanserli olgularla kıyaslandığında hastalığın daha ileri evrede tespit edildiği ve prognoz daha kötü olduğu bulunmuştur (7,8). Albain KS ve arkadaşlarının yapmış oldukları 2531 vakalı bir çalışmada 70 yaş ve üstü akciğer kanseri tanısı almış hastaların sağkalımının daha uzun olduğu saptanmış (9). Bunun dışında Nugent W.C. ve arkadaşlarının yapmış oldukları 163 vakalık bir çalışmada rezeksiyon yapılabilen erken evrelerde (I-IIIa) genç hastalarda sağkalımın yaşlı hastalara göre daha uzun olduğu fakat ileri evrelerde (IIIB-IV) her iki yaş grubunda fark olmadığı saptanmıştır (6). Bu çelişkinin en büyük nedenlerinden biri yeterli sayıda olgunun çalışmaya dahil edilmemesi, cerrahi tedavi şansı tanınan hasta sayısının azlığı ve evreleme arasındaki farklılıklar olarak sayılabilir. Bizim çalışmamızda yaş önemli prognostik faktör olarak çıkmamıştır ($p=0.6$).

Kilo kaybı akciğer kanserli hastalarda bağımsız kötü prognostik faktördür (10,11). Sıklıkla ileri evre kanserli hastalarda kilo kaybı semptom olarak karşımıza çıksa da tümör çapı, evresi ve tümör yükü ile direkt ilişkisi gösterilememiştir. Bizim çalışmamız geriye dönük olduğundan bazı hastalarımızın verilerine ulaşamadık. Sadece son 6 ay içinde ağırlığının %10 ve fazlasını kaybeden hastalar ile kaybetmeyenler kıyaslanabildi. Bunun sonucunda ağırlığının %10 ve fazlasını kaybedenlerde ortalama sağkalım 9 ay iken kaybetmeyenlerde ortalama sağkalım 10 ay olarak saptanmış olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Laktat formasyonu tümör hücreleri tarafından LDH ile up-regüle edilir. Yüksek LDH düzeyi başta lenfoma, küçük hücreli akciğer karsinomu ve germ hücreli tümörler olmak üzere birçok malignitelerde görülür ve kötü prognostik

Tablo 2. Tümör çapı ile sağkalım oranları

Tümör çapı	Ortalama (ay)	SE (ay)	Ortanca (ay)	
≤3 cm	15	3	16	
>3 cm	10	1	10	0.116

Tablo 3. M faktörü ile sağkalım oranları

Metastaz	Ortalama (ay)	SE (ay)	Ortanca (ay)	p
Yok	14	1	12	
Var	9	1	8	0.003**

faktör olduğu iyi bilinmektedir. KHDAK'li hastalarda da yüksek serum LDH düzeyinin kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (9,12). Bizim çalışmamızda LDH düzeyi normalin üzerinde olan vakalarda sağkalım ortalama 8 ay, normal olanlarda ise 10 ay olarak saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.9$). LDH alt gruplarının analizi prognoz açısından daha net veriler sağlayabilir.

Literatürde kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre prognozunun daha iyi olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur (13,14). Kawaguchi T ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, ileri evre akciğer kanserinde kadın cinsiyetin prognozunu erkek cinsiyet ile kıyaslandığında daha iyi olduğu bulunmuştur (15). Kadın cinsiyette sağkalımın erkek cinsiyete göre neden daha uzun olduğu hala karanlıktır. Bizim çalışmamızda kadın vakalarda ortalama sağkalım 10, erkek vakalarda ise ortalama sağkalım 9 ay olarak saptandı ($p=0.6$).

Anemi kanser hastalarında sık rastlanmaktadır. Özellikle yaşlı kanser hastalarında anemi daha sık görülmektedir. Akciğer kanseri tanısı almış hastalarıda ilk başvuru sırasında saptanan anemi bağımsız kötü prognostik faktör olarak yorumlanmaktadır (16,17). Akciğer kanserli hastalarda aneminin neden bağımsız kötü prognostik faktör olduğu henüz net değildir. Albain KS ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada Hb seviyesi 11 g/dl ve üzeri olan akciğer kanseri hastalarının sağkalımının düşük olanlara göre daha uzun olduğu saptanmıştır (9). Literatürde bulunan çalışmalarda anemi tanımı için farklı değerler kullanılmıştır. Biz Hb düzeyini 11 g/dl olarak aldık. Bizim çalışmamızda kan Hb düzeyi 11 g/dl'nin üstü olan vakalarda ortalama sağkalım 10 ay, altı olan vakalarda ise 8 ay olarak bulundu. Fakat verilerimiz istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tümör çapının 3 cm'nin üstünde olması kötü prognoz olarak yorumlanmaktadır. Literatürde Vansteenkiste JF ve arkadaşlarını yaptıkları 125 vakalık çalışmada tümör çapının 3 cm'den küçük olduğu KHDAK'li hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir (18). Yine Ahuja V ve arkadaşlarının yaptıkları 155 vakalık çalışmada tümör çapının 3 cm'den kısa olduğu vakalarda ortalama sağkalım 31 ay, 3 cm'nin üstünde olan vakalarda ise ortalama sağkalımın 12.7 ay olduğu gösterilmiştir (19). Bizim çalışmamızda tümör çapı 3 cm ve altı olanlarda sağkalım 16 ay, 3 cm üstü olanlarda 9 ay olarak bulundu ($p=0.1$).

Biz bu çalışmamızda ileri evre akciğer kanserli hastalarda yaş, cinsiyet, tümör çapı, LDH düzeyi,

hemoglobin değeri, kilo kaybı, performans durumu ve tümör çapı gibi faktörlerin prognoza etkisini belirlemeye çalıştık. Bulgularımız bu parametrelerin sağkalımla belirgin ilişkisi olmadığı yönünde çıkmıştır.

Kaynaklar

1. Geddes DM. The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumour growth. *Br J Dis Chest* 1979;73:1-17.
2. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:523-90.
3. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002;122:1037-57.
4. Johnson BE. Biologic and molecular prognostic factors—impact on treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1995;107(Suppl 6):287-90.
5. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer* 2003;39:303-13.
6. Nugent WC, Edney MT, Hamneress PG, Dain BJ, Maurer LH, Rigas JR. Non-small cell lung cancer at the extremes of age: impact on diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg* 1997;63:193-7.
7. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 1998;16:651-7.
8. Tsai CM, Perng RP, Huang WL. Lung cancer in young Chinese. *Cancer Detect Prev* 1988;11:235-8.
9. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
10. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhães A, Santos AR, Coelho M, Marques A. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;13:253-67.
11. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. *Lung Cancer* 1996;15:67-77.
12. Danner BC, Didilis VN, Wiemeyer S, et al. Long-term survival is linked to serum LDH and partly to tumour LDH-5 in NSCLC. *Anticancer Res* 2010;30:1347-51.
13. Palomares MR, Sayre JW, Shekar KC, Lillington LM, Chlebowsky RT. Gender influence on weight-loss pattern and survival of nonsmall cell lung carcinoma patients. *Cancer* 1996;78:2119-26.
14. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 2006;130:1796-802.

15. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Gender, histology, and time of diagnosis are important factors for prognosis: analysis of 1499 never-smokers with advanced non-small cell lung cancer in Japan. *J Thorac Oncol* 2010;5:1011-7.
16. Aoe K, Hiraki A, Maeda T, et al. Serum hemoglobin level determined at the first presentation is a poor prognostic indicator in patients with lung cancer. *Intern Med* 2005;44:800-4.
17. Hsu CL, Chen KY, Shih JY, et al. Advanced non-small cell lung cancer in patients aged 45 years or younger: outcomes and prognostic factors. *BMC Cancer* 2012;12:241.
18. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. *Leuven Lung Cancer Group. J Clin Oncol* 1999;17;3201-6.
19. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Patz EF Jr. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;83;918-24.