

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognoztik Faktörler

PROGNOZTIC FACTORS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER: REVIEW

Dr. Arzu YAREN,^a Dr. İlhan ÖZTOP^b

^aİç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, DENİZLİ

^bDokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İZMİR

Özet

Akciğer kanseri halen dünyada her iki cinste de kanser nedenli ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Bu hastaların üçte birinden daha azı erken evrede yakalanmakta ve küratif cerrahi tedaviye rağmen anlamlı oranda relapslar meydana gelmektedir. Relapsların büyük çoğunluğu ise toraks dışı uzak metastazlar halinde izlenmektedir. Geri kalan hasta grubunda ise tedavi sınırlı bir etkinlik göstermektedir. Bu durum, bu hastalarda izlenen olumsuz seyri açıklayabilecek prognostik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır. Akciğer kanserli hastalarda prognostik faktörlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar önceleri hastaya ve tümöre ilişkin klinik özelliklere dayalı çalışmalar iken, daha sonra bunu klinik-laboratuvar temelli çalışmalar takip etmiştir. Son dönemlerde ise akciğer kanserinin hücrel ve moleküler biyolojisinin anlaşılmasına yönelik çalışmalar önemli ölçüde artış göstermiştir. Bu çalışmada KHDAK'lı hastaların seyrinde rolü olabilecek prognostik faktörlerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; prognoz

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:72-78

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality in both genders worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) represents about 80% of all lung cancers. Less than one-third of these patients present at an early stage, and substantial relapses are observed despite curative surgical treatment. For the most part, recurrences occur at extrathoracic sites as distant metastases. The remaining patients have advanced disease and treatment is only marginally effective in such patients. Thus, prognostic factors continue to play a critical role in the prediction of outcome in such patients. Early investigations that mostly focused on clinical characteristics of the tumor and the patient were followed by a number of clinical laboratory tests. Recently, studies that investigate the prognostic significance of novel factors related to cellular and molecular biology of lung cancer have increased. The aim of this study was to review the literature with regard to prognostic factors in patients with NSCLC.

Key Words: Carcinoma; non-small-cell lung; prognoz

Akciğer kanseri halen dünyada kanser nedenli ölümler arasında ilk sırada yer almakta ve her yıl yaklaşık 1.2 milyon yeni akciğer kanseri tanısı konulmaktadır.¹ Bu olguların yaklaşık %80'ini KHDAK oluşturmaktadır. KHDAK'lı olguların çoğu tanı anında ileri evre hastalığa sahip olup bu olgularda prognoz oldukça kötü seyretmektedir. Küratif rezeksiyona uygun olan hastaların ise yarısından fazlasında hastalık seyrinde metastazlar meydana gelmektedir. Tüm

KHDAK'lı olgular içinde %15'ten daha az olgu ancak uzun süreli yaşam şansına sahip olabilmektedir.² Bu durum, araştırmacıları bir yandan daha etkin tedavi yaklaşımları geliştirmeye yöneltirken, diğer yandan bu olumsuz seyre neden olan prognostik faktörlerin aydınlatılması amacıyla çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. KHDAK'lı hastalarda prognostik faktörlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar önceleri hastaya ve tümöre ilişkin klinik özelliklere (hastalığın yaygınlığı, kilo kaybı gibi) dayalı iken, daha sonra bunu serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi gibi klinik-laboratuvar temelli çalışmalar takip etmiş, son dönemlerde de akciğer kanserinin hücrel ve moleküler biyolojisinin anlaşılmasına yönelik çalışmalar önemli ölçüde artış göstermiştir.³⁻⁸

Geliş Tarihi/Received: 05.07.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.02.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Arzu YAREN
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD, DENİZLİ
arzu_yaren@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Bu derlemede, KHDAK'da prognozu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmış ve klinik kullanımdaki yeri güncel literatür verileri ışığında özetlenmeye çalışılmıştır.

KHDAK moleküler ve hücrel orijinleri farklı olan, farklı biyolojik ve klinik davranış özelliklerine sahip heterojen bir tümör grubudur. Bu heterojenite hastaların klinik seyrine ve prognozlarına da yansımaktadır. Tüm bunlara rağmen KHDAK'da prognoz belli ölçülerde belirlenmektedir. Literatürde hasta, tümör ve çevreye ilişkin 150'den fazla prognoz faktör tanımlanmış olup her geçen gün bunlara yenileri eklenmektedir. Literatürdeki heterojenite nedeniyle burada klinik önemi olan ve/veya ümit vadeden prognoz faktörler özetlenmeye çalışılmıştır.

KHDAK genellikle TNM evreleme sistemi'ne göre evrenmekte ve bu sistem sağkalım belirlenmesinde önemli bir prognoz faktör olma özelliğini sürdürmektedir.⁹ Brundage ve ark. bu heterojen tümör grubunu TNM evreleme sistemini kullanarak rezeke edilebilir hastalık, lokal ileri hastalık ve ileri evre hastalık olmak üzere 3 ana kategoriye ayırmaktadır.⁵ KHDAK'da prognoz faktörler bu 3 gruba göre aşağıda sunulmuştur. Prognoz faktörler önem derecesine göre ayrıca gruplandırılmıştır. Buna göre önem derecesi pek çok çalışmada gösterilmiş olan faktörler temel faktörler başlığı altında, nispeten daha az öneme sahip olan faktörler yüksek olasılıklı faktörler olarak ve en az bir çalışmada prognoz önemi gösterilmiş olup üzerinde çalışmaların halen devam ettiği faktörler ise olası faktörler olarak gösterilmiştir.

A) Rezeke Edilebilir Hastalıkta Prognoz Faktörler

Medikal olarak uygun olan hastalarda cerrahi standart tedavi yaklaşımı olduğundan tedavi kararı vermede hastaya ilişkin faktörler (post-op pulmoner fonksiyonlar gibi), tam rezeksiyon olasılığını belirleyen tümöre ilişkin faktörler (cN2 veya cT4 hastalık gibi) ve seçilecek cerrahi yöntemle ilişkin faktörler (wedge rezeksiyon vs. lobektomi gibi) önem kazanmaktadır.¹⁰

Prognoz bakımından özel bir durum, klinik olarak rezeke edilebilir hastalığı olan fakat medikal

nedenlerden dolayı inoperabl olan hastalardaki prognoz belirlenmesidir. Bu grup hastalarda cerrahi ile radyoterapiyi doğrudan karşılaştıran modern, randomize çalışmalar bulunmamasına karşın, primer radyoterapi önerilen küratif tedavi yaklaşımıdır. Genel olarak radyoterapinin cerrahi tedaviye oranla hem lokal kontrol hem de genel sağkalım bakımından daha düşük sonuçlar sağladığı bildirilmektedir.¹¹ Wigren ve ark. 500'den fazla hastayı kapsayan çalışmada tümör boyutunun en önemli bağımsız prognoz faktör olduğunu, ayrıca evre, semptom, performans durumu ve hemogloblin düzeyinin diğer bağımsız prognoz faktörleri oluşturduğunu bildirmişlerdir.¹²

Rezeke edilebilir erken evre KHDAK'da tam rezeksiyon yapılan hastalarda dahi nüks oranlarının önemli boyutta olması (evreye göre değişmekle birlikte %20-85) bu grup hastalıkta prognoz faktörlerin belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır.⁹ Tablo 1'de rezektabl KHDAK'da sağkalım üzerine etkili prognoz faktörler gösterilmiştir.

a) Tümöre İlişkin Faktörler:

Evre: Bugün için hastalığın anatomik yaygınlığının doğru bir şekilde belirlenmesi, prognoz tayininde en iyi ve en güvenilir yöntemdir.

İnkomplet rezeksiyon: Hem rezidü makroskopik hastalık hem de mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği her ikisi de önemli prognoz faktörler olup, mikroskopik cerrahi sınır pozitifliğinin ardından radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanması önerilmektedir.¹¹ Pek çok çalışmada ek tedavi uygulanmış olmasına rağmen mikroskopik cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalım üzerine negatif etkili güçlü bir prognoz faktör olduğu bildirilmiştir.

Diğer tümöre ilişkin faktörler:

- Hastalığın anatomik yaygınlığını gösteren diğer bulgular,
- Damar invazyonu: Küratif olarak rezeke edilmiş 593 KHDAK'lı hastada prognoz faktör olarak histolojik Tıp, T ve N durumu, peritümöral invazyon, mitotik aktivite ve kan damar invazyonu araştırılmış ve bunlardan sadece kan damar invazyonu ile T

Tablo 1. Rezeke edilebilir KHDAK'da prognostik faktörler.

Tümöre İlişkin Faktörler	
Temel faktörler	Evre, Hiperkalsemi, N durumu
Yüksek olasılıklı faktörler	Anatomik: T faktörü, N düzeyi, İntrapulmoner metastaz Histolojik: Grade, damar invazyonu, anjiyogenez, plevral sitoloji Moleküler biyolojik belirteçler: Sitokeratin belirteçleri, p53 geni
Olası faktörler	Histolojik: Mitozdaki hücre sayısı, lenfoid infiltrasyon, hücre tipi, Proliferasyon belirteçleri: DNA ploidi, S-faz fraksiyonu, PCNA Hüresel adezyon belirteçleri: CD44 Diğer moleküler biyolojik belirteçler Klinik biyokimya: Kan grup antijenleri, NSE, CEA, CA-125, TPA
Hastaya İlişkin Faktörler	
Temel faktörler	Kilo kaybı, performans durumu
Yüksek olasılıklı faktörler	Yaş, cins, CYPIA-1, CYFRA 21-1
Olası faktörler	Sigara alışkanlığı, yaşam kalitesi

evresi ve lenf nodu metastazı bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.¹³

Benzer bir çalışmada da Brechot et al. Çok değişkenli analizde lenfatik invazyon, patolojik T ve N durumu ile metastaz varlığının hastalısız sağkalım ve genel sağkalım bakımından olumsuz prognostik faktörler olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴

- Hücre tipi: Pek çok çalışmada adenokarsinom histolojik tipin sağkalım üzerine olumsuz bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.^{15,16}
- Anjiyogenez: Yeni damar oluşumu tümör büyüme ve metastazında önemli bir role sahiptir. Evre I-IIIa KHDAK'lı 195 hastanın değerlendirmeye alındığı bir çalışmada tümör anjiyogenezinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntem olan "microvessel optical count (MVC)" ölçülmüştür. Çok değişkenli analizde, MVC'nin en önemli bağımsız prognostik faktör olduğu bulunmuştur.¹⁷ Benzer şekilde Avrupa Akciğer Kanseri Çalışma Grubu tarafından yayınlanan bir derlemede de yüksek MVC'nin istatistiksel olarak anlamlı bir olumsuz prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.¹⁸
- Rutin klinik pratikte henüz yaygın kullanım alanı bulmamış olmakla birlikte en az bir

çalışmada, bağımsız faktör olduğu gösterilmiş olan diğer prognostik faktörler:

- Hücre büyümesi düzenleyicileri (ras onkogeni, retinoblastoma, epidermal büyüme faktör reseptörü, erb-B2, motilite-ilişkili protein, hepatosit büyüme faktörü)
- Metastatik kaskad düzenleyicileri (doku polipeptid antijen, siklin D1, katepsin)
- Apoptozis düzenleyicileri (p53, bcl-2)

b) Hasta ile İlişkili Faktörler

Hastaya ilişkin faktörler rezeke edilebilir KHDAK'da özellikle Evre I hastalıkta ileri evre hastalıkta olduğu kadar büyük bir prognostik öneme sahip değildir. Hasta ile ilişkili prognostik faktörler arasında CYPIA-1 gen polimorfizmi ile sitokeratin belirteçleri önemli bir yere sahip olup, karsinoembriyonik antijen (CEA), CA-125 ve nöron spesifik enolaz (NSE) da ümit vadeden faktörler olarak dikkati çekmektedir.⁸

CYPIA-1 geni sigara dumanında bulunan benzopirenlerin metabolik aktivasyonundan sorumlu olup, CYPIA-1 gen polimorfizmi taşıyan hastalarda tütün ile ilişkili akciğer kanserine duyarlılık önemli ölçüde artmaktadır. Ek olarak, duyarlı genotipin varlığının artmış nüks oranları ve kısa sağkalım ile birlikte olduğu gösterilmiştir.¹⁹

Sitokeratinler arasında doku polipeptid-spesifik antijen ve sitokeratin-19 fragmanları (CYFRA

21-1) üzerinde en çok çalışılan sitokeratin fragman kompleksleridir. Doksan dört KHDAK'lı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada CYFRA 21-1 ve doku polipeptid-spesifik antijenin sağkalım üzerine etkili bağımsız prognostik faktörler olduğu, bir Fransız çalışmasında da düşük performans durumu, ileri evre nodal durum ve metastatik hastalık ile birlikte CYFRA 21-1 ve NSE'nin kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{20,21}

Bir onkofetal protein olan CEA ile ilgili olarak 14 çalışmanın değerlendirildiği bir derleme yayınlanmıştır. On dört çalışmanın 9'unda CEA'nın prognostik öneminin olduğu saptanmış ve bu önem "güçlü", "zayıf" ve "yok veya minimal" olarak 3 kategoride değerlendirilmiştir.³ Yüz sekiz KHDAK'lı hastada ölüm riski üzerine etkili faktörlerin araştırıldığı bir diğer çalışmada da çok değişkenli analizde TNM evresi ile histolojik tip güçlü prognostik faktörler olarak bulunurken, serum CA-125 ve CEA düzeylerinin ek bağımsız prognostik faktörler olduğu rapor edilmiştir.¹⁶ Yakın zamanda aynı araştırmacılar 84 KHDAK'lı hastada tedavi öncesi serum NSE düzeylerini 40 sağlıklı kontrol grubu ve 20 selim akciğer hastalığı olan kişilerle karşılaştırmışlardır. Sonuçta, operasyon öncesi serum NSE düzeyi <15 ng/mL olanlarda 2-yıllık sağkalımın serum NSE düzeyi >15 ng/mL olanlara göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu bulmuşlardır.²²

B) Lokal İleri Hastalıkta Prognostik Faktörler

Lokal ileri hastalığı olan hastaların çoğu semptomatik olup, beraberinde kilo kaybı ve kötü performans durumu gibi genel belirtiler bulunur. Bu gibi sistemik belirtileri olmayan hastalarda indüksiyon kemoterapisini takiben radyoterapi veya eş zamanlı kemoradyoterapi uygulandığında tek başına radyoterapiye oranla daha iyi sağkalım sonuçlarının elde edildiği pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir.²³ Aynı subgroup hastalarda sürekli hiperfraksiyone ve akselere radyoterapinin konvansiyonel fraksiyonasyona göre daha iyi sağkalım sonuçları sağlamaktadır.²⁴

İkinci önemli subgroup cT3N0M0 superior sulkus tümörü (Pancoast tümörü) olan hastalardır.

Bu grupta prognostik öneme sahip faktörler nörolojik tutulum ve vertebra tutulumu olarak tanımlanmaktadır.²⁵

C) Metastatik Hastalıkta Prognostik Faktörler

Metastatik hastalıkta prognoz üzerine etkili faktörler arasında hastalığın yaygınlığı, kilo kaybı ve kötü performans durumu en önemli prognostik faktörler olarak tanımlanmaktadır. Hastalığa ait sistemik semptomları olmayan hastalarda sistemik kemoterapi en iyi destek tedaviye göre ortanca sağkalımı anlamlı oranda uzatmaktadır.²³ 'The Veterans Administration Lung Group' tarafından 5000'den fazla inoperabl akciğer kanserli hasta üzerinde gerçekleştirilen çalışmada 77 prognostik faktör değerlendirilmiştir.²⁶ Bu faktörler arasında sağkalım üzerine etkili en önemli 3 faktörün Karnofsky performans durumu, hastalığın yaygınlığı ve kilo kaybı olduğu bildirilmiştir. 1990'lı yılların ortalarında yayınlanan ve 21 klinik çalışmayı değerlendiren bir derlemede de performans durumunun sağkalım üzerine en etkili prognostik faktör olduğu rapor edilmiştir.³ Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da 2 performans ölçüm skalasının prediktif geçerliliği karşılaştırılmıştır. Beş yüz otuz altı akciğer kanserli hasta "The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)" ve Karnofsky performans skalaları ile değerlendirilmiş ve her iki skalanın da sağkalım üzerine belirleyici etkilerinin olduğu saptanmıştır. Ancak, farklı prognostik özelliklere sahip grupların ayrımında ECOG skalasının daha yararlı olduğu belirtilmiştir.²⁷

Prognostik öneme sahip faktörlerden biri olan kilo kaybı ile ilgili olarak farklı tanımlamaların kullanılması, değerlendirmede güçlüklerle yol açabilmektedir. Bu soruya yanıt olması amacıyla Buccheri ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yeni tanı konulmuş 388 akciğer kanserli hastada farklı kilo kaybı tanımlamaları prospektif olarak karşılaştırılmıştır.²⁸ Tek değişkenli analizde tüm kilo kaybı değişkenleri prognostik öneme sahip bulunurken, bunlar arasında total kilo kaybının (tanı anındaki kilo ile iyi durumdayken en son ölçülen kilo arasındaki farkın yüzde olarak ifadesi) en anlamlı faktör olduğu saptanmıştır.

Metastatik hastalıkta prognozta öneme sahip **diğer faktörler**: Vena kava superiorunda obstrüksiyon olması, hiperkalsemi varlığı, yaş, plevral efüzyon, karaciğer metastazı, metastatik alan sayısı, hematolojik ve biyokimyasal parametreler (hemoglobin, LDH, albumin)'dir.

Albain ve ark. tarafından bildirilen 2531 hastalık bir "The Southwest Oncology Group (SWOG)" çalışmasında metastatik KHDAK'da sağkalım üzerine etkili prognozta faktörler iyi performans durumu, bayan cinsiyet ve 70 yaşın altı olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada ayrıca sisplatin temelli kemoterapi alan hastalar 3 prognozta alt gruba ayrılmış ve sırasıyla iyi performans durumu, hemoglobin düzeyinin 11 g/dL'nin ve yaşın 47'nin üzerinde olmasının en önemli prognozta faktörler olduğu bildirilmiştir.²⁹

LDH güçlü bir prognozta faktör olup, KHDAK'lı hastaların değerlendirildiği 10 çalışmada sağkalımla anlamlı ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Bir diğer etkin rutin laboratuvar testi serum albumin düzeyi olup, 12 çalışmanın 8'inde prognozta önemi olduğu gösterilmiştir.³

Hematolojik parametrelerle ilgili olarak hemoglobin düşüklüğü, lökositöz ve trombositöz ile kötü sağkalım arasında ilişki olduğu, ancak trombositözle tromboemboli insidansının artmadığı bildirilmektedir.^{8,30,31} Koagülasyon sistemi ve fibrinolizisin aktivasyonunu gösteren artmış plaz-

ma D-dimer düzeyleri sıklıkla kanserli hastalarda artmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada plazma D-dimer düzeyleri yüksek olan hastalarda, normal olanlara göre ortanca sağkalımın yarı yarıya daha kısa olduğu (308 gün vs. 154 gün), bu farklılığın adenokarsinom histolojisine sahip hastalar ile Evre Ia hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır.³²

Sigara içimi ayrı bir öneme sahip olup, son yıllarda prognozta önemine ilişkin çalışmalar giderek artmaktadır. Retrospektif değerlendirmelerde tanıdan sonra hastanın sigara içmeye devam etmesinin tedavi ile elde edilen yanıtlarda düşmeye ve ortanca sağkalım sürelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmektedir.^{33,34} Bu klinik gözlemin biyolojik temelini araştırıldığı bir laboratuvar çalışmasında da tütün içeriğinin, hücre proliferasyonunda rol alan Akt yolağı ile sağkalımında rol alan Nükleer Faktör Kappa B yolağını uyarmak suretiyle bu etkiyi sağladığı gösterilmiştir.³⁵

Tablo 2'de yeni ve ümit vadeden prognozta faktörler de gösterilmiştir. Rezeke edilebilir hastalık evresinin aksine ileri evre hastalıkta az sayıda çalışmada moleküler belirteçler çalışılmıştır. Bu nedenle bu grupta daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son yıllarda yaşam kalitesi skorları ve/veya anksiyete ve depresyon ölçümleri gibi hasta ifade-

Tablo 2. İleri evre KHDAK'da prognozta faktörler.

Tümöre İlişkin Faktörler

Temel faktörler	Evre, Hiperkalsemi, VCSS
Yüksek olasılıklı faktörler	Anatomik: T faktörü, N faktörü, klinik Evre IIIA vs. IIIB tutulan alan sayısı, plevral efüzyon, karaciğer metastazı Klinik biyokimya: Hemoglobin, LDH, albumin Moleküler biyolojik belirteçler: Sitokeratin belirteçleri
Olası faktörler	Klinik biyokimya: Koagülasyon faktörleri, proteiniüri Proliferasyon belirteçleri: DNA ploidi, S-faz fraksiyonu, Ki-67 Diğer moleküler biyolojik belirteçler: 2p/3p'de replikasyon hatası K-ras p53 c-erb-b2 TPA

Hastaya İlişkin Faktörler

Temel faktörler	Kilo kaybı, performans durumu, semptomlar, yaşam kalitesi
Yüksek olasılıklı faktörler	Yaş, cins, depresyon durumu
Olası faktörler	Sigara alışkanlığı, CYPIA-1, antropometrik ölçümler

sine dayalı parametrelerin prognostik faktör olarak kullanıldığı çalışmalarda önemli artış söz konusudur.^{36,37} Tedavi öncesi gerçekleştirilen ölçümler ile hastalığın boyutu ve hastanın kilo kaybı ile performans durumu hakkında bilgiler edinilmektedir. Bu parametrelerin tekrarlanan ölçümleri ile hastalığın ve tedavinin seyri hakkında ilave bilgiler elde edilmektedir. Yaşam kalitesi skorları içinde depresyon durumu gibi bazı parametrelerin daha yoğun olarak araştırıldığı dikkati çekmektedir. Bunlardan birinde radyoterapi ile tedavi edilen 198 akciğer kanserli hastada yaşam kalitesi 'European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30' ile değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizde global yaşam kalitesi skorunun en güçlü prognostik faktör olduğu, performans durumunun ise anlamlı rolünün olmadığı saptanmıştır.³⁸ 'Cancer and Leukemia Group B' tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise ileri evre KHDAK'lı 206 hastada yaşam kalitesi ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış ve fiziksel fonksiyonel aktivite ile yaşam kalitesinin sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur.³⁹ Yeni tanı almış 133 akciğer kanserli hastada "Self-Rating Depression Scale (SRDS)" ile depresyon indeksinin de içinde bulunduğu toplam 19 prognostik faktör araştırılmıştır. SDRS indeksi düşük olan hastalarda sağkalımın anlamlı olarak daha kısa olduğu belirtilmiştir.⁴⁰

Sonuç olarak, KHDAK'da lokal kontrol, sağkalım ve tedavi seçimi üzerine etkili çeşitli prognostik faktörler tanımlanmış olmasına karşın hastaların ancak yarısında hastalığın seyri belirlenebilmektedir. Dolayısıyla, halen pek çok keşfedilmesi gereken prognostik faktör mevcut olup, bunlarla ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bunlar arasında moleküler genetik belirteçler ile koagülasyon ve fibrinolizisin subklinik aktivasyonunu gösteren belirteçler ümit vadeden yeni grup prognostik faktörler olarak dikkati çekmektedir. Tümörün ortaya çıkışı ve progresyonu pek çok basamak tarafından kontrol edilirken, tedaviye yanıtta hastaya ve çevreye ait faktörler gibi ilave faktörler devreye girmektedir. Bu nedenle evre, tümör biyolojisi, komorbidite ve yaşam kalitesi gibi tüm parametreler gözönüne alınarak tedavi yaklaşımı her hasta bazın-

da bireyselleştirilmelidir. Ayrıca erken tanıya yönelik çalışmaların anlamlı yararının olmaması ve tedavi alanındaki gelişmelerin sınırlı olması, birincil korunmanın toplum sağlığı bakımından önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-6.
2. Spigel DR, Greco FA. Chemotherapy in metastatic and locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21:98-110.
3. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 1994;7:1350-64.
4. Feld R, Borges M, Giner V, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11 (suppl):S19-S23.
5. Brundage MD, Davies D. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. *Chest* 2002;122:1037-57.
6. Smit EF, Groen HJ, Splinter TA, et al. New prognostic factors in resectable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1996;51:638-46.
7. Mountain CF. New prognostic factors in lung cancer: biologic prophets of cancer cell aggression. *Chest* 1995;108:246-54.
8. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18:187-201.
9. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
10. Sabiston DCJ. Preoperative Assessment of Pulmonary Function. In: Sabiston DCJ, Spencer FC, eds. *Surgery of the chest*. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1995. p.1-21.
11. Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A. Cancer of the lung. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1999. p.849-950.
12. Wigren T, Oksanen H, Kellokumpu-Lehtinen P. A practical prognostic index for inoperable non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123:259-66.
13. Kessler R, Gasser B, Massard G, et al. Blood vessel invasion is a major prognostic factor in resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1489-93.
14. Brechot JM, Chevret S, Charpentier MC, C, et al. Blood vessel and lymphatic vessel invasion in resected non-small cell lung carcinoma. Correlation with TNM stage and disease free and overall survival. *Cancer* 1996;78:2111-8.
15. Wertzel H, Siebert H, Lange W, et al. Results after surgery in stage I bronchogenic carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:365-9.
16. Diez M, Torres A, Maestro MI, et al. Prediction of survival and recurrence by serum and cytosolic levels of CEA, CA125 and SCC antigens in resectable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996;73:1248-54.

17. Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, et al. Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors and receptors and of neoangiogenesis in completely resected stage I-III non-small cell lung cancer: amphiregulin and microvessel count are independent prognostic indicators of survival. *Clin Cancer Res* 1998;4:241-9.
18. Mert AP, Paesmans M, Martin B, et al. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2002;87:694-701.
19. Goto I, Yoneda S, Yamamoto M, et al. Prognostic significance of germ line polymorphisms of the CYPIA1 and glutathione S-transferase genes in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1996;56:3725-30.
20. Nisman B, Lafair J, Heching N, et al. Evaluation of tissue polypeptide specific antigen, CYFRA 21-1, and carcinoembryonic antigen in non-small cell lung carcinoma: does the combined use of cytokeratin markers give any additional information. *Cancer* 1998;82:1850-9.
21. Pujol J, Boher J, Grenier J, Quantin X. Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: Prospective study in 621 patients. *Lung Cancer* 2001;31:221-31.
22. Diez M, Torres A, Ortega L, et al. Value of serum neuron specific enolase in non-small cell lung cancer. *Oncology* 1993;50:127-31.
23. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
24. Emami B, Graham MV. Lung. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, JB: Lippincott-Raven; 1998. p.1181-220.
25. Anderson TM, Moy PM, Holmes EC. Factors affecting survival in superior sulcus tumors. *J Clin Oncol* 1986;4:1598-603.
26. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
27. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996;32A:1135-41.
28. Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34:433-40.
29. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc M, et al. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
30. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. *J Clin Oncol* 1995;13:1221-30.
31. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Resp J* 1996;9:1826-30.
32. Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Plasma levels of D-dimer in lung cancer: clinical and prognostic significance. *Cancer* 2003;97:3044-52.
33. Toh CK, Wong EH, Lim WT, et al. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Chest* 2004;126:1750-6.
34. Dresler CM. Is it more important to quit smoking than which chemotherapy used? *Lung Cancer* 2003;39:119-24.
35. Trurutani J, Castillo SS, Brognard J, et al. Tobacco components stimulate Akt-dependent proliferation and NF kappaB-dependent survival in lung cancer cells. *Carcinogenesis* 2005;26:1182-95.
36. Coates A, Porzsolt F, Osoba D. Quality of life in oncology practice: prognostic value of EORTC QLO-C30 scores in patients with advanced malignancy. *Eur J Cancer* 1997;33:1025-30.
37. Montazeri A, Milroy R, Hole D, et al. Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor. *Lung Cancer* 2001;31:233-40.
38. Langendijk H, Aaronson NK, de Jong JM, et al. The prognostic impact of quality of life assessed with EORTC QLQ-C30 in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;55:19-25.
39. Herndon II JE, Fleishman S, Kornblith AB, Kosty M, Green MR, Holland J. Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced non-small cell lung carcinoma? *Cancer* 1999;85:333-40.
40. Buccheri G. Depressive reactions to lung cancer are common and often followed by a poor outcome. *Eur Respir J* 1998;11:173-8.