

T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Osman Nuri HATİPOĞLU

KEMOTERAPİ UYGULANAN AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARDA TEDAVİYE YANITIN, YAN
ETKİLERİN, YAŞAM KALİTESİNİN VE YAŞAM
SÜRESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Burcu ÖZLEN

EDİRNE-2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrubesinden yararlandığım Prof. Dr. Tuncay Çağlar'a; tezimin hazırlanmasında, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanım Prof. Dr. Osman Nuri Hatipoğlu'na, klinik eğitimimdeki katkılarında dolayı Doç. Dr. Celal Karlıkaya'ya, Doç. Dr. Erhan Tabakoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Gündeniz Altıay'a, Yrd. Doç. Dr. Ebru Çakır Edis'e; tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Necdet Süt'e, çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve diğer yardımcı personele katkılarında dolayı çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
AKCİĞER KANSERİ	3
KANSER HASTALARINDA YAŞAM KALİTESİ	18
AKCİĞER KANSERİNDE YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRMELERİ	19
AKCİĞER KANSERİ SEMPTOM SKALASI (LCSS)	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR	26
TARTIŞMA	48
SONUÇLAR	58
ÖZET	59
SUMMARY	61
KAYNAKLAR	63
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KPS	: Karnofsky Performans Skalası
KT	: Kemoterapi
LCSS	: Lung Cancer Symptom Scale
RT	: Radyoterapi

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (1). Tüm dünyada kanser olgularının %12.8'inden ve kanser ölümlerinin %17.8'inden akciğer kanseri sorumludur (2).

İleri evre akciğer kanserli hastalarda mevcut tüm yeni tedavi modellerine karşın hastalığın kontrolü son derece zordur. Akciğer kanserli olgularda tanı sonrası 5 yıllık yaşam, 1974-76 yılları arasında %12 iken, 1992-97 yılları arasında çok az yükselmiş ve %15 oranına ulaşmıştır (3).

Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlar oldukça toksik olduğundan özellikle de küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapinin yaşam süresi üzerine olumlu etkisi de sınırlı olduğu için kemoterapi uygulama kararında hem hasta, hem de hekim açısından bazı sıkıntılar oluşmaktadır (4).

Akciğer kanseri gibi kronik hastalıklarda, hastaların kendilerinin rapor ettiği yaşam kalitesinin değerlendirilmesi gittikçe önem kazanmaktadır. Onkolojide yaşam kalitesi, kanserin veya tedavi şekillerinin etkisiyle hastaların hissettiği fiziksel, psikolojik ve sosyal iyilik veya kötülük hali olup, tıbbi ve psikososyal tedavideki başarıyı etkileyebilmektedir.

Yıllarca kanser hastalarının yaşamlarını, tedaviye olan yanıtlarını yorumlarken 'Hastalısız Yaşam Süresi', 'Beklenen Yaşam Süresi' gibi kavramlar kullanılmıştır. Ancak gelişen ihtiyaçlar doğrultusunda son 10 yıldır özellikle bu hastalarla yapılacak yorumlarda diğer kullanılan kavramların yanısıra 'Yaşam Kalitesi' kavramını kullanma ihtiyacı doğmuştur. Birçok çalışmada esas hedefler arasında yerini almıştır.

1996 ASCO (American Society of Oncology) kriterlerine göre kanser tedavilerinin değerlendirilmesinde, kanser cevabı; tam cevap, kısmi cevap, cevap süresi, hastalığın

progresyonu için geçen süre olarak tanımlanırken, hasta cevabı; yaşam süresi ve yaşam kalitesi ile değerlendirilmektedir. ABD’de FDA (Food and Drug Administration) ve ASCO, Kanada da NCI (National Cancer Institutes) tedavi protokollerinin geliştirilmesinde yaşam süresi yanı sıra yaşam kalitesine etkilerini de araştırmayı şart koymuştur. Tedaviye yanıt, yaşam süresi gibi kavramlar hastaların emosyonel, ruhsal ve sosyal yaşantılarına olan etkilerini lemezler. Bu yüzden yaşam kalitesinin değerlendirilmesi giderek artan bir önem kazanmıştır (5,6).

Bu çalışmanın amacı kemoterapi uygulanan akciğer kanserli hastalarda tedaviye yanıtın, yan etkilerin, yaşam kalitesinin ve yaşam süresinin değerlendirilmesi ve hasta ve kanser cevabı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

AKCİĞER KANSERİ

Epidemiyoloji

Akciğer kanseri 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalıktı. Günümüzde ise erkeklerde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir, kadınlarda da sıklığı giderek artmaktadır. Bazı ülkelerde ise kanser ölümlerinin en sık nedenidir. Çoğu kanser türünde ölüm oranlarında azalma varken, akciğer kanseri dünya çapında epidemiyoloji yapmıştır. Bununla birlikte tedavideki gelişmelerin minimal düzeyde olması, tütün kullanımının artışı, ileriye yönelik olarak sıklığının ve mortalitenin artacağını göstermektedir. 1930 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erkekler arasında yaşa göre akciğer kanseri ölüm oranı yaklaşık yıllık 1 milyonda 5 idi. Yıllar içerisinde artış göstererek; 1950'de 22, 1970'de 56, 1987'de 75'e ulaştı. Benzer gelişimler diğer gelişmiş ülkelerde de gözlemlendi. 1980 yılında İngiltere'de 100.000'de 97 ile erkekler arasında en yüksek rakamın bulunduğu rapor yayınlandı (7).

1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 171.600 olgunun 158.900'ü, 2003 yılında da 171.900 olgunun 157.200'ü ölüm ile sonuçlandığı saptanmıştır (8,9).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005 yılında tahmin edilen yeni akciğer kanseri oranı tüm kanserler içinde %25, tahmin edilen ölüm oranı ise tüm kanserler içinde %58 olacağı açıklanmıştır. Akciğer kanseri kadınlarda artmakta iken, erkeklerde azalma eğilimine girmiştir (Tablo 1) (10).

Tablo 1. İlk on sıradaki kanser hastalarının hesaplanan olgu ve ölüm oranları (10)

Hesaplanan Yeni Olgular					
Erkek			Kadın		
Tip	n	%	Tip	n	%
Prostat	232090	33	Meme	211240	32
Akciğer ve bronş	93010	13	Akciğer ve bronş	79560	12
Kolon ve rektum	71820	10	Kolon ve rektum	73470	11
Üriner sistem	47010	7	Uterus	40880	6
Deri melanomu	33580	5	Non Hodgkin Lenfoma	27320	4
Non Hodgkin Lenfoma	29070	3	Deri melanomu	26000	4
Böbrek ve renal pelvis	22490	3	Over	22220	3
Lösemi	19640	3	Tiroid	19190	3
Farinks ve oral kavite	19100	3	Üriner sistem	16200	3
Pankreas	16100	2	Pankreas	16080	2
Toplam	710040	100	Toplam	662870	100
Hesaplanan Ölümler					
Erkek			Kadın		
Tip	n	%	Tip	n	%
Akciğer ve bronş	90490	31	Akciğer ve bronş	72020	27
Prostat	30350	10	Meme	40410	15
Kolon ve rektum	28540	10	Kolon ve rektum	25750	10
Pankreas	15820	5	Over	16210	6
Lösemi	12540	4	Pankreas	15980	6
Özafagus	10530	4	Lösemi	10030	4
Karaciğer	10330	3	Non Hodgkin Lenfoma	9050	3
Non Hodgkin Lenfoma	10150	3	Uterus	7310	3
Üriner sistem	8970	3	Malign melenom	5640	2
Böbrek	8020	3	Beyin	5480	2
Toplam	295280	100	Toplam	275000	100

Ülkemizde ise yeterli veri bulunmamaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın son verileri 1999 yılına ait olup erkeklerde %28 oranı ile ilk sırada, kadınlarda ise %4 ile 6. sıradadır. Ülkemizde 1999-2003 yılları arasında yapılan bir çalışmada; erkek / kadın oranı 12 / 1, erkeklerde en sık görülen epidermoid, kadınlarda ise adenokanser idi. Kadınlarda %53'ü ve erkeklerin %13'ü sigara içmeyen grupta yer almaktaydı (11).

Risk Etmenleri

Epidemiyolojik çalışmaların çoğu primer akciğer kanserinin nedeni olarak sigarayı göstermiştir (12). Akciğer kanseri nedenleri çoğunlukla sigara ve çevresel etmenlerden ortaya çıkmasına rağmen, solunumsal kanserojenler sağlıklı kişilerde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Hastalığın riski etyolojik ajanlara hassasiyet ve kişinin bağışıklığı ile ilişkilidir (13).

Akciğer kanseri olgularının %85-90 nedeni sigaradır. Hem inhale edilen sigarada hem de dumanında yüzlerce karsinojen madde bulunmaktadır. Bununla birlikte sigara içenlerdeki risk sigarayı bırakma ile azalmaktadır. Ancak bu azalan risk hiçbir zaman hiç sigara içmeyenlerdeki düzeye ulaşmamaktadır. Yirmi paket yılı sigaraya maruz kalmak popülasyonda yüksek risk olarak tanımlanmaktadır. Sigara içiminin karsinojenik etkisi erkek tiryakilerde içmeyenlere oranlara 24, kadın içicilerde 9 kat daha yüksek olarak bulunmuştur. Erkeklerde akciğer kanseri olgularının %90'ından, kadınlarda yaklaşık %60'ından sigara sorumlu bulunmuştur. Sigara içme süresinin önemli olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. 40 yıl 1 paket sigara içenlerin 20 yıl 2 paket sigara içenlere göre akciğer kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (1,14,15).

Sigara dumanının karsinojenik etkisi, karsinojenlerin DNA'ya ulaşması DNA'da hatalı kodlama ve mutasyon oluşumuna bağlıdır. Sigaranın kanser riskini artırması, aynı zamanda maruziyetin özelliklerine bağlıdır. Bu özellikler sigara içme süresi, günlük sigara içme miktarı, sigaranın ağızda kalma süresi, izmaritin uzunluğu, filtre gibi faktörlerdir. Sigara dumanındaki major kanserojenler: polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunların içinde nitrozamin en potent ve mutajen karsinojendir ve nikotinin nitrozasyonundan oluşur (16).

Pasif sigara içicileri çevresel dumanı dolaylı olarak inhale ederler. Sigara içmeyen evli kadınlarda yapılan iki çalışma pasif içiciliği muhtemel bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Sigara içmeyen eşlerin, sigara içenlerle evlenmesi sonucunda akciğer kanserinin %30 daha fazla olduğu gösterilmiştir (13,17).

Mesleksi ve çevresel etmenler: Bazı meslek gruplarında gelişen endüstri ile, fuel oil ve bazı kimyasal maddeler ile motor yakıtlarının kullanılmasındaki artışla beraber açığa çıkan karsinojenler ile hava kirliliğinin artması sonucunda akciğer kanserinin riskinin arttığı söylenebilir. Bu nedenle büyük şehirlerde akciğer kanseri sıklığı dünyanın hemen her yerinde kırsal bölgelerden daha yüksek bulunmuştur. Akciğer kanseri etyolojisinde hava kirliliğinin kronik alt solunum yolu hastalıkları yanında, akciğer kanserine de neden olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, kırsal kesimde yaşayan

insanlarda akciğer kanseri görülme sıklığı 100.000’de 14 iken, sanayileşmiş kesimde yaşayan insanlarda 100.000’de 26 olarak saptanmıştır (18).

Akciğer kanserinde mesleksi maruziyet önemli bir yer tutmaktadır. Kömür madeninde, arsenik, krom, nikel gibi madenlerde çalışanlar artmış akciğer kanseri riski altındadırlar. Asbest parçacıkları akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Asbest ile çalışanların, hem sigara içmeyenlerde hem de sigara içenlerde akciğer kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir. Asbest maruziyeti ve sigara içimi sigara içmeyen birine göre akciğer kanseri riskini 92 kat artırmaktadır (13).

Ağır bir gaz olan radon içeren uranyum doğada bulunmaktadır. Radon radyoaktif formlarının bozulması ile radyasyon tehlikesi göstermektedir. Yeraltında çalışan maden işçilerinde akciğer kanseri riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Colorado’da uranyum madencilerinin izlenmesi ile maruziyet, görev süresi ve akciğer kanseri mortalitesi ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Radon parçalanma ürünleri yüksek enerji ve kitle etkisi nedeniyle solunum epitel hücrelerinde DNA hasarına neden olabilirler. Amerika Birleşik Devletleri’nde evlerin %15’inde özellikle bodrum katlarında güvenilir sınırın üzerinde radon saptanmıştır ve her yıl 15.000 ile 20.000 dolayında akciğer kanseri ölüm nedeninin radon gazına bağlı olduğu tahmin edilmektedir (15).

Akciğer kanseri gelişiminde meyve, sebze ve her ikisinde de bulunan antioksidan elementler üzerinde yoğunlaşıldı. Olgu kontrol çalışmalarında fazla meyve ve sebze tüketiminin, az meyve ve sebze tüketimine göre akciğer kanseri gelişmesi açısından daha düşük riske sahip olduğunu ve fazla alkol tüketiminin akciğer kanserinin artışında daha fazla bir risk olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber meyve sebzenin fazla miktarda tüketilmesinin kanser sıklığını anlamlı bir şekilde etkilemediğini de gösteren çalışmalar vardır.(19-21).

Kanser biyolojisi ve genetiği: Tüm sigara içicilerinin %10-20’sinde akciğer kanseri gelişimi genetik yatkınlığın önemine işaret etmektedir. Akciğer kanserli hastaların hem sigara içen hem de içmeyen akrabalarında akciğer kanseri riski 2.4 kat artmıştır. Artmış ailesel riskin; yaş, cinsiyet, mesleksi maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olduğu ve akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir bir otozomal genin Mendelyen kodominant kalıtımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Epidemiyolojik genetik bir çalışmada ailesel riski birinci dereceden riskli olarak saptandı. Bu özellik daha çok genç yaşta teşhis konulan olgularla ilişkili bulunmuştur (22-25).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1995 ve 2000 yılları arasında 1500 kişilik akciğer kanserli hasta grubu ile ailede kanser hikayesi olanların eşlerinden oluşan 600 kişilik kontrol grubu üzerinde akciğer kanserinin ailesel yatkınlığı araştırılmıştır. 1500 akciğer

kanserli hastanın %40'ında kanser açısından aile hikayesi pozitifliği vardı. Bu pozitifliğin %51.8'ini akciğer kanseri oluşturduğu saptanmış. Kontrol grubunda ise kanser açısından aile hikayesi pozitifliği %5 idi. (26).

Klinik olarak akciğer kanseri gelişene dek 10-20 adet genetik hasarın olduğu bilinmektedir (27). Akciğer kanserinde major genetik olaylar: Onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, hücre siklus regülasyonunda görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler, DNA tamirinde görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler, büyüme faktörleri ve reseptörlerine ilişkin değişikliklerdir.

K-ras aktivasyonu küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların (KHDAK) %15-50'sinde görülür. K-ras mutasyonu sağkalımda azalma, erken relaps ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. P53 supresör geni küçük hücreli akciğer kanserli hastaların (KHAK) %90'ında, yassı hücreli kanserlerin %65'inde gösterilmiştir (28).

Pek çok çalışmada epidermal büyüme faktör reseptörü sinyalizasyon ve regülasyon bozukluğunun tümör gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Glutasyon S-transferazlar akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur (29,30).

Akciğer tümörlerinin ve tüm solid tümörlerin immünolojik harabiyetinde T-hücre kaynaklı immünite temel rol oynar. Bağışıklık sistemini etkileyen etkenler kanser gelişiminde etkili olabilmektedir. Evreler arttıkça CD3+, CD4+, CD4/CD8 oranının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. İleri evre akciğer kanserinde T ve B lenfositlerin antitümör immünitede rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (31).

Akciğer kanserine diffüz pulmoner fibroz, sarkoidoz ve skleroderma gibi hastalıklarda daha sık rastlanmaktadır. Pulmoner fibrozu olan olguların %10'u akciğer kanserinden ölmektedirler. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), yaş, cinsiyet ve sigara durumu kontrol edilse dahi akciğer kanseri gelişimi, bağımsız risk faktörüdür (32).

Akciğer kanseri etyolojisinde tüberkülozun rolü üzerinde yapılan araştırmalara göre kanserin tüberküloz kavite duvarından, drenaj bronşundan veya skar dokusundan kaynaklanabileceği, kalsifikasyonun irritatif etkisinin kanser oluşumuna neden olabileceği ileri sürülmektedir. Aynı görüşler bronşektazi, pnömoni, akciğer embolisi ve abseye sekonder gelişen sikatrisler için de geçerlidir. Tüberküloz hastalarında kanser riskinin 8 kat arttığı ve her iki hastalık arasında 10-15 yıllık bir zaman farkının olduğu belirtilmektedir (33).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1990-1995 yılları arasında 1012 akciğer tümörü olgusunun 15'inde (%1.48) akciğer tüberkülozu birlikteliği görülmüştür (33).

Patoloji

Akciğer tümörlerinin %95'i bronş epitelinden kaynaklanır. Kalan %5'i içinde bronşiyal karsinoidler, mezotelyomalar, bronşiyal bez neoplazmaları, mezenkimal tümörler (fibrosarkomlar, leiomyomlar), lenfomalar ve bazı benign lezyonlar bulunur (34).

Başlıca dört histolojik tipte akciğer kanseri bulunmaktadır. Skuamöz hücreli, adenokanser, büyük hücreli indifferansiye ve KHAK olarak sınıflandırılmaktadır. Tedavi kararı alınırken çoğu kez ilk üç tip bir kategoriye sokulup KHDAK olarak sınıflandırılmaktadır. Bu şekilde KHAK bu gruptan ayrılır. Bazı olgularda bu histolojik tipler kombine bulunabilirler (Tablo 2) (34). Bu sınıflama son olarak 1999'da Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeniden sınıflandırılmıştır (Tablo 3) (9).

Tablo 2. Akciğer kanseri histolojik sınıflaması ve yaklaşık insidansı (34)

A. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) (%70-75)
1. Skuamöz hücreli kanser (%25- 30)
2. Adenokanser (Bronkoalveoler kanser dahil) (%30-35)
3. Büyük hücreli kanser (%10-15)
B. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) (%20-25)
C. Kombine tipler (%5-10)
Mikst skuamöz hücreli adenokanser
Mikst skuamöz hücreli ve KHAK

Skuamöz hücreli kanser erkeklerde daha sık görülmektedir. Çoğunlukla büyük bronşların santralinden kaynaklanmaktadır, lokal hiler lenf nodlarına kolay yayılmaktadır. Toraks dışına diğer hücre tiplerinden daha geç yayılır. Skuamöz kanser bronş epitelinden yıllar önce başlayan bir metaplazi veya displaziye izleyen insitu kanserden sonra çıkar. Mukozada 1-2 cm çapında kalınlaşma görülür. Bu durumda henüz klinik ve radyolojik bulgu olmadan balgamda ve bronş lavajında atipik hücreler görülür. Histolojik olarak bu tümörler keratin inciler ve intersellüler köprüler oluşturan iyi diferansiye tipten, minimal skuamöz özelliği olan indifferansiye tipe kadar değişebilmektedir. Diğer tiplere nazaran daha iyi prognoza sahiptirler (34).

Adenokanserin erkek ve kadınlarda görülme sıklığı eşit olup, sigara ilişkisi skuamöz kansere göre daha azdır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınlarda diğer akciğer kanseri tiplerinden daha fazla artış adenokanserde görülmektedir. Adenokanserler klasik olarak periferik havayolları ve alveollerden gelişen periferik tümörlerdir. Bu tümörler epitel ve

submukozal glandların proksimalinden de gelişebilmektedir. Periferik olduklarından metastatik adenokanser ayrımı zordur. Bronkoalveoler tipte %40-50 münin sekresyonu vardır (13,32).

Büyük hücreli akciğer kanseri, sitolojik diferansiyasyon göstermeyen, skuamöz veya glandüler kanserlerin herhangi bir kategoriye giremeyecek kadar indiferansiye şeklindedir. Genellikle periferik yerleşimlidir. Kanser bazen kötü bir anaplazi gösteren dev hücrelerden oluşmuştur. Erken fazda uzak metastaz yapabilmektedirler (34).

Küçük hücreli akciğer kanseri neoplastik hastalıklar içinde bir paradokstur. Çoğunlukla santral bir bronştan kaynaklanır. Erkeklerde kadınlara oranlara daha sık olup, nekroz ve hemoraji siktir. Submukozal damarlara penetrasyonu siktir. KHAK hızlı ilerleyen kanser tipidir (35).

Tablo 3. Akciğer kanseri patolojik sınıflandırılması (9)

<p>1. Skuamöz hücreli kanser Varyantlar; Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid</p> <p>2. Küçük hücreli kanser Varyantlar; Kombine küçük hücreli kanser</p> <p>3. Adenokanser Asiner Papiller Bronkoalveoler Non- müsinöz Müsinöz Mikst müsinöz ve nonmüsinöz ya da intermedier hücre tipi Müsin salgılayan solid Mikst subtipler Varyantlar; İyi diferansiye fütal Müsinöz Müsinöz kist adenom Taşlı yüzük hücreli Berrak hücreli</p>	<p>4. Büyük hücreli kanser Varyantlar; Büyük hücreli nöroendokrin kanser Kombine büyük hücreli Nöroendokrin kanser Bazaloid kanser Lenfoepitelyoma benzeri kanser Berrak hücreli kanser Rabdoid fenotipinde büyük hücreli</p> <p>5. Adenoskuamöz kanser</p> <p>6. Pleomorfik, sarkomatoid ya da sarkomatöz elemanlar içeren kanserler İğ hücreli ve/veya dev hücreli kanser Pleomorfik kanser İğ hücreli kanser Dev hücreli kanser Karsinosarkom Pulmoner blastom</p> <p>7. Karsinoid kanserler Tipik Karsinoid Atipik karsinoid</p> <p>8. Tükruk bezi tipindeki Kanserler Mukoepidermoid kanserler Adenokistik kanserler</p> <p>9. Sınıflandırlamayan kanserler</p>
---	--

Klinik Bulgular

Erken evre akciğer kanseri asemptomatiktir. Büyük boyutlara ulaşmadan belirti vermeyebilir. Dikkatli hikaye ve fizik muayeneye rağmen akciğer kanserinin %5'i asemptomatiktir (1). Tanı anındaki belirtiler farklı olabilir. Tümörün göğüs kafesi içinde ya da dışında olması farklı belirtilere neden olabilmektedir. Hastalık ilerledikçe nefes darlığı, iştahsızlık ve öksürük çoğu hastada vardır. Belirtiler tümörün bulunduğu yere lokal ilerlemesine, metastaz bulgularına ve paraneoplastik sendromun varlığına göre değişir (36).

Orta yaş üzerinde yeni başlamış öksürük ve kronik öksürüğün karakter değiştirmesi dikkate alınmalıdır. Santral ve endobronşiyal lezyonlarda öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi ve postobstrüktif pnömoni bulguları sıktır (36).

Hastalığın lokal ilerlemesine bağlı olarak vena kava superior sendromu (VKSS), ses kısıklığı, disfaji, plevral efüzyon, Horner sendromu gelişebilmektedir (37,38).

Küçük hücreli akciğer kanseri tanısı konulduğunda %70'i metastaz yapmış durumdadır. Akciğer kanseri en sık sürrenal, karaciğer, beyin, kemik metastazı yapmaktadır. Metastaz bölgesine göre baş ağrısı, mental bozukluk, karın ağrısı, mide bulantısı, kemik ağrısı ile karşımıza çıkmaktadır (35,37).

Tümör hücrelerinin biyolojik olarak aktif olan hormon ve protein üretimleri nedeniyle kendisinden uzak yerlerde meydana getirdiği semptom ve bulgulara paraneoplastik sendrom denir. Akciğer kanserinin doğal seyri sırasında ya da tedavinin yan etkileri sonucu meydana gelir (Tablo 4) (8,36,39,40).

Tanı Yöntemleri

Akciğer kanseri tanısı koymada invaziv ya da invaziv olmayan birçok yöntem kullanılmaktadır.

Tüm akciğer kanseri hastaların çoğunda akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografisinde patoloji vardır. Akciğer grafisi, akciğer kanserini %70-88, hiler adenopatiyi %61-71, mediastinal lenfoadenopatiyi %47-60 oranında saptamaktadır (8,41).

Bilgisayarlı tomografi tanı, evreleme ve aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından çok önemli bir yöntemdir. KHDAK'da tümör evrelemesinde rol oynamaktadır. Yakın zaman önce kullanıma giren çoklu detektör bilgisayarlı tomografi tümörün fissüre, göğüs duvarına veya mediastene invazyonunu büyük bir güvenle ortaya koyabilmektedir. Tümörün cerrahi açıdan çıkarılabilir olup olmadığını net bir şekilde gösterebilir (41,42).

Manyetik rezonans yumuşak dokuları görüntülemeye öncelikli olarak kullanılmaktadır. Özellikle pankreas tümörlerinde vasküler ve brakial pleksus tutulumunu en iyi gösterebilen tanı yöntemidir (41-43).

Tablo 4. Paraneoplastik sendromlar (36)

Endokrin	Hematolojik
Hiperkalsemi Hiponatremi Cushing sendromu Jinekomasti Galaktore Hipoglisemi Akromegali	Anemi Otoimmün hemolitik anemi Lökositoz Eozinofili Monositoz Trombositoz İdiyopatik trombositopenik purpura Trousseau sendromu Nonbakteriyal trombotik endokardit Vaskülit Yaygın damariçi pıhtılaşma Polisitemi Disproteini
Nörolojik	Diğerleri
Lambert –Eaton Miyastenik sendrom Periferik nöropati Serebellar dejenerasyon Limbik ensefalit Ensefalomyelit Stiff- Man sendromu Opsoklonus/Myoklonus Retinopati	Kaşeksi Hiperürisemi/Hipoürisemi Ateş Hipertansiyon Membranöz nefropati Skleroderma
Kas –iskelet	Deri
Çomaklaşma Hipertrofik pulmoner osteoartropati Dermatomyozit Polimiyozit Miyopati	Pigmente deri lezyonları Akantozis nigrikans Tilosis

Balgam sitolojisi şüpheli akciğer kanseri olgularında kolay, hızlı, invaziv olmayan bir yöntemdir. Santral ve hemoptizisi olan olgularda tanısal değeri daha yüksektir. KOAH'lı sigara tiryakileri, daha öncesinde akciğer kanseri tanısı alanlar, ailesinde akciğer kanseri öyküsü olanlar veya asbest işçileri, mesleki riski olanlara erken tanı anlamında ilk adım olarak balgam sitolojisi uygulanması gereken temel adımdır (44).

Mevcut bulgular eşliğinde girişimsel tanı yöntemleri kullanılmaktadır; torasentez, plevra biopsisi, torakoskopi ve ekstratorasik tutulumlarda iğne aspirasyonları ya da biyopsiler faydalıdır.

Ultrasonografi perkütan biyopsi için, plevral sıvının tespiti ve torasentez amacıyla ve batın ultrasonografisi akciğer kanseri evrelemede batın içi metastazlarının tespitinde önemli bir yer tutmaktadır. Deneyimli sitologların elinde plevral efüzyonlarda histolojik tanı %80'lere, plevra biyopsilerinde %50'ye ulaşmaktadır (42,45).

Santral yerleşimli lezyonlarda forseps biyopsiler, bronş lavajı, fırçalama, transbronşiyal biopsiler ve transbronşiyal lenf nodu aspirasyonları bronkoskopi esnasında tanı amaçlı kullanılan yöntemlerdir. Forseps biopsi ile histolojik tanı %76-82 oranında bildirilirken, lavaj ve fırçalama ile bu oran %87'ye çıkmaktadır. Bronkoskopi ayrıca tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılan yöntemlerden biridir (42-45).

Bilgisayarlı tomografi ya da ultrasonografi eşliğinde transtorasik iğne aspirasyonu tanı ve evrelemede önemli bir yer tutar. Histolojik tanı değeri 3 cm'nin üstündeki lezyonlarda %80-95 arasındadır (42,45).

Mediastinoskopi, mediastinostomi, torakoskopi, torakostomi tanı ve evrelemede yararlı yöntemlerdir. Ayrıca bu işlemler doku tanısında, pulmoner soliter nodüllerin değerlendirilmesinde, hiler ve mediastinal lenf nodunun örneklenmesinde lenf noduna metastaz saptanmasında operasyon öncesi önemlidir. Mediasteninin normal görüldüğü santral yerleşimli akciğer kanserlerinin %50'sinde mediastinoskopik inceleme ile lenf bezi tutulumu saptanmıştır (42,45)

Nükleer tıp yöntemleri: Talyum-201 (Tl-201), Galyum-67 (Ga-67), Teknesyum-99m metoksi izobutil izonitril "Sestamibi"(Tc-99m MIBI) akciğer kanserinin tanısında, mediastinal ve hiler adenopatilerin gösterilmesinde, radyoterapi (RT) sonrasında oluşan radyasyon pnömonisinin erken tanı ve tedavisinin izleniminde faydalıdır. Tümörün tedavi öncesi düşük talyum tutması ile hastanın sağkalımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Somatostatin analogları indium -111-"Octreotide" nöroendokrin tümörlerin saptanmasında kullanılmaktadır. Pentavalan dimerkapto süksinik asit (Tc-99m DMSA-V) kemik metastazının saptanmasında önemli bir yer tutmaktadır. Kantitatif ventilasyon / perfüzyon sintigrafisi preoperatif ve operasyon sonrasında tahmini zorlu ekspiratuvar volümü ve zorlu vital kapasiteyi hesaplamak amacıyla kullanılabilen bir yöntemdir (46,47).

Kemik sintigrafisi evrelendirme, radyasyon tedavisinin planlanması ve patolojik fraktür açısından yüksek riskli kemikleri belirlemek açısından önemlidir. Kemik sintigrafisinin duyarlılığı yüksek, özgüllüğü ise düşüktür (47).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) yöntemi: Akciğer kanserlerinin PET görüntülemesi için en sık kullanılan madde [2-¹⁸F] 2-floro-2 deoksi-D-glukoz (F-18FDG)'dir. Çoğu tümör hücrelerinde artmış glukoz metabolizma hızını gösterir ve dolayısıyla glukoz tutulumu (F-18FDG) normal hücrelere göre artmıştır. Ayrıca pek çok malign hücre normal hücrelere göre düşük defosforilasyon hızı gösterir. Sonuçta F-18FDG-6-fosfat tümör hücrelerinde birikir ve görüntülemeye izin verir. Ancak her yeni teknoloji gibi hangi koşullarda yararlı veya olmadığını belirlemek gerekmektedir. Soliter pulmoner nodüllerin benign malign ayrımında, metastatik lezyonların saptanmasında, normal boyuttaki bir lenf noduna olan metastazı veya büyümüş olan lenf nodunda tümör olmadığını gösterebilir. Ancak 1 cm altında tümörlerde, bronkoalveoler kanserde yanlış negatif, granümatöz hastalıklarda ise yanlış pozitif sonuç verebilir. Meta analizlerde, soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılığı %93-98, özgüllüğü ise %78-80 arasında değişmektedir. Mediastinal ve hiler lenf nodlarının invazyonunun gösterilmesinde genel olarak duyarlılık %98, özgüllük ise %91-92 olarak bildirilirken bilgisayarlı tomografide >1 cm lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %73 ve %97 dir. Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük %93 ve %98 gibi yüksek oranlardadır. Sürrenal bez metastazların saptanmasında ise duyarlılık ve özgüllük %96 ve %99 olarak sunulmaktadır. Bu sonuçlar eşliğinde PET endikasyonu için hasta seçimi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. (42,48).

Tümör belirleyicileri akciğer kanseri tanısından çok tedavi etkinliğinin izleminde kullanılmaktadırlar. Akciğer kanserinde Karsinoembriyonik Antijen, Doku Polipeptid antijeni, Karbonhidrat Antijen 19-9, Nöron Spesifik Enolaz ve Cyfra 21-1 yaygın olarak kullanılmaktadır (38,49).

Evreleme

Kanserli hastaları prognoz özelliklerine göre gruplayıp, ona göre tedavi planlama ihtiyacı bir evreleme sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kez 1946 yılında önerilen TNM sistemi, Amerikan Kanser Birliği ve Uluslararası Kanser Mücadele Birliği 1986 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi adı altında tek bir sistem meydana getirmişlerdir. 1996 yılında tekrar gözden geçirilen sistem son haline getirilmiştir: Primer tümörün büyüklüğü ve yaygınlığı (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N), uzak metastaz varlığı (M) kısaca TNM olarak adlandırılmıştır. Bu sistemin KHDAK'da uygulanması önerilmiştir (Tablo 5) (50).

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) evrelemesinde “Veterans Administration Lung Cancer Group”’un (VALG) önerdiği sınırlı ve yaygın hastalıktan oluşan ikili sistem daha yaygın olarak kullanılmaktadır. TNM evrelemesine göre sınırlı hastalık evre I, II, III’e denk gelmektedir. (Tablo 6) (51).

Tablo 5. Akciğer kanserinde yeni uluslararası TNM sınıflaması (50)

PRİMER TÜMÖR (T)
T₀: Primer tümör saptanmaması.
T_x: Radyolojik ve bronkoskopik olarak saptanamayan fakat bronkopulmoner sekresyonlarda malign hücre bulunması.
T_{is}: İn situ kanser.
T₁: En büyük çapı 3 cm veya daha az olan, akciğer parankimi veya visseral plevra ile çevrilmiş tümör. Bronkoskopik olarak lob bronşunun invaze olmaması.
T₂: 3 cm’den büyük tümör veya herhangi bir büyüklükteki bir tümörün visseral plevraya yayılması veya hiler bölgeye kadar genişleyen atelektazi ve obstrüktif pnömoniye neden olması. Bronkoskopik incelemede karinadan en az 2 cm daha uzakta olan tümör.
T₃: Herhangi büyüklükte bir tümörün, göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, mediastinal plevra, pariyetal perikarda yayılması veya tüm akciğeri kapsayan atelektazi ve obstrüktif pnömoniye neden olması veya bronkoskopik incelemede karinaya 2 cm’den yakın fakat karinaya ulaşmamış tümör.
T₄: Herhangi büyüklükteki tümörün mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özafagus, vertebra, karinaya yayılması veya malign plevra ve perikard sıvısı saptanması veya akciğerin aynı lobunda birden fazla neoplastik nodül bulunması.
NODAL TUTULUM (N)
N₀: Bölgesel lenf nodlarında metastaz olmaması.
N₁: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya hiler lenf bezlerinde metastaz veya direkt yayılım olması.
N₂: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerinde metastaz olması.
N₃: Karşı taraf hiler veya mediastinal lenf bezlerinde metastaz saptanması, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf bezlerinde metastaz olması.
UZAK METASTAZ (M)
M₀: Uzak metastazın olmaması.
M₁: Uzak metastazın olması.

Tablo 6. Küçük hücreli akciğer kanserinde evreleme sistemi (51)

SINIRLI
Bir hemitoraksta sınırlı tümör
Aynı taraf lenf bezlerinde tutulum olması
Aynı veya karşı taraf supraklaviküler lenf bezlerinde tutulum olması
Aynı veya karşı taraf mediastinal lenf bezlerinde metastaz olması
Aynı taraf malign plevral efüzyon olması
YAYGIN
Karşı akciğerde metastatik lezyonlar
Uzak metastaz

Tedavi ve Prognoz

Tedavi hastalığın evresi ve hastanın performans durumu göz önüne alınarak planlanmalıdır. Akciğer kanserli olgularda 5 yıllık yaşam süresi 1974-76 yılları arasında %12 iken, 1992-97 yılları arasında çok az yükselmiş ve %15 oranına ulaşmıştır (9,49).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde Evre IA ve IB’de tedavi cerrahidir. Postoperatif torasik RT ve sistemik kemoterapinin (KT) yaşam süresini uzattığı gösterilememiştir. Tam rezeke edilemeyen ve tamamlayıcı cerrahi uygulanmayan olgularda, primer tümör alanına ve mediastene torasik RT uygulanır. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanır (52,53).

Evre IIA ve IIB’de standart tedavi yaklaşımı cerrahidir. Tam rezeke edilemeyen olgularda cerrahi tedavi ve tamamlayıcı cerrahi uygulanamayan olgularda ve medikal inoperabl olgularda primer tümör alanına ve mediastene torasik RT uygulanır (54).

Pancoast tümörleri uzak metastaz ya da mediastinal lenf bezi tutulumu yoksa cerrahi yönden değerlendirilmelidir. Olgular gerekirse toraks MR ile değerlendirilmelidir. Tüm değerlendirmeler sonunda cerrahiye uygun olgular neoadjuvan KT ve RT ya da RT programına alınmalıdır (52,55).

Evre IIIA olgulardan, T₃ (N₁) olgularda tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası tam rezeke edilen olgularda torasik RT’ye gerek yoktur. Tam rezeksiyon sağlanmayan olgularda postoperatif RT uygulanabilir. N₂ olgularda, “bulky” veya çok istasyonlu nodal lenf nodu tutulumu varsa cerrahi uygulamanın konvansiyonel seçeneklere daha üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. İndüksiyon tedavisine yanıt varsa (evrede küçülme) cerrahi tedavi uygulanabilir. Günümüz koşullarında bu hastalar spiral toraks bilgisayarlı tomografi, mediastinoskopi ya da PET ile değerlendirilmelidir. Tam rezeksiyon sağlanan olgularda postoperatif torasik RT uygulanır. Preoperatif değerlendirmeler esnasında tek N₂ varsa, kapsül

invazyonu yoksa, indüksiyon KT ya da KT ve RT sonrası cerrahi tedavi uygundur. Preoperatif N₂ tespit edilemeyen olgularda “frozen” çalışmasında N₂ saptanan olgularda tam rezeksiyon sağlanacaksa operasyona devam edilebilir. Tam rezeksiyon mümkün değil veya ekstrakapsüler nodal hastalık, “bulky” veya çok istasyonlu lenf nodu tutulumu varsa operasyona devam edilmemelidir (52,56).

Evre IIIB seçilmiş olgularda (superior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arter minimal tutulum) indüksiyon KT’si sonrasında cerrahi tedavi açısından değerlendirilir. Stabil ya da progresyonu olan olgular torasik RT ya da eş zamanlı kemoradyoterapiye alınır. Cerrahi için uygun olmayan olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. Birincil seri sistemik KT’ye yanıt alınamayan olgularda 2. seri KT uygulanabilir. Eşzamanlı RT ve KT uygulaması ardışık uygulamaya göre sağkalım avantajı olmasına rağmen daha toksik bir uygulamadır. Evre IIIB olgularda plevral efüzyonunun uzun süre devam etmesi durumunda, drenaj ve plörediz yapılmalıdır. VKSS varsa deksametazon 16mg/gün başlanması; RT yapılması önerilmektedir (52,57).

Üç trakeal halka tutulumu olan T₄N₀₋₁ olgularda pnömonektomi yapılabilir. Aynı lobta satellit lezyon saptanan olgularda T₄N₀₋₁M₀ olgularda cerrahi uygulanması önerilir (57).

Yaşam süresini uzatmak amacıyla evre I-II-III tam rezeke edilmiş olgularda postoperatif torasik RT ve KT önerilmemektedir. Ancak, başka bir çalışmada sisplatin bazlı adjuvan KT’nin 5 yıllık yaşam süresinde %5’lik bir düzelleme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (58).

Evre IV olgularda temel yaklaşım sisplatin bazlı KT’dir. Kilo kaybı %10’dan fazla olan, serum laktik dehidrogenaz değerleri yüksek olan, ikiden fazla organ metastazı olan olgularda ikincil seri KT’den fayda beklenmemelidir (52,59).

Yaşlı hastalarda, kronolojik yaştan çok biyolojik yaş önemlidir. KT’ye uygun olmayan ya da iyi tolere edemeyen olgularda sadece RT yapılabilir (60).

Intraluminal obstrüksiyon yapan ya da ciddi hemoptiziye neden olan santral endobronşiyal tümörlerde lazer koagülasyon, argon-plazma koagülasyon, elektrokoterizasyon, kriyoterapi, brakiterapi endikasyonu vardır. Gerekirse endobronşiyal stent takılabilir. (61).

Küçük hücreli akciğer kanserinde tedavide temel yaklaşım KT’dir. Sınırlı hastalıkta RT uygulanması lokal nüksü azaltır ve yaşam süresini uzatmaktadır. Sınırlı hastalıkta birinci kür ya da ikinci kürden itibaren eşzamanlı KT ve RT uygulanması önerilmektedir. Evre IA-IB olgulardan genel durumu iyi olanlarda cerrahi ve sonrası 4 kür KT önerilir. Bir kür KT sonrası torasik RT ve profilaktik kraniyal ışınlanma önerilmektedir. Yaygın hastalıkta tam yanıt varsa

sınırlı hastalıktaki gibi torasik RT ve profilaktik kraniyal ışınlama yapılması önerilmektedir. Medyan sağkalım süresi sınırlı hastalıkta 18 ay iken, yaygın hastalıkta yaklaşık 9 aydır (62).

KANSER HASTALARINDA YAŞAM KALİTESİ

Kanser hastalığının adı, adının verdiği korku, gelecek kaygısı, hastalık ve tedavi sürecinde yaşanabileceklerin yarattığı stres, hasta ve hasta yakınlarını hiçbir hastalık grubunda olmayacak kadar çok olumsuz etkilemektedir. Yaşam kalitesi kavramı, bireyin kendi yaşamının değerlendirilişine dayanan öznel algı, duygu ve biliş süreçlerinin bir bütünü olarak tanımlanırken, bireysel iyilik durumunun bir anlatımıdır ve yaşamın çeşitli yönlerine ilişkin öznel doyum ifadelerini kapsar.

Kanser hastasında başlangıçtaki en önemli amaç kür sağlamaktır. Mevcut tedavilerle bu konudaki başarı oranı son derece sınırlı kalmıştır. Bu yüzden kanser hastalarında gerek küratif tedaviler gerekse destek tedavileri süresince unutulmaması gereken kavramlardan biri ‘Yaşam Kalitesi’ kavramıdır.

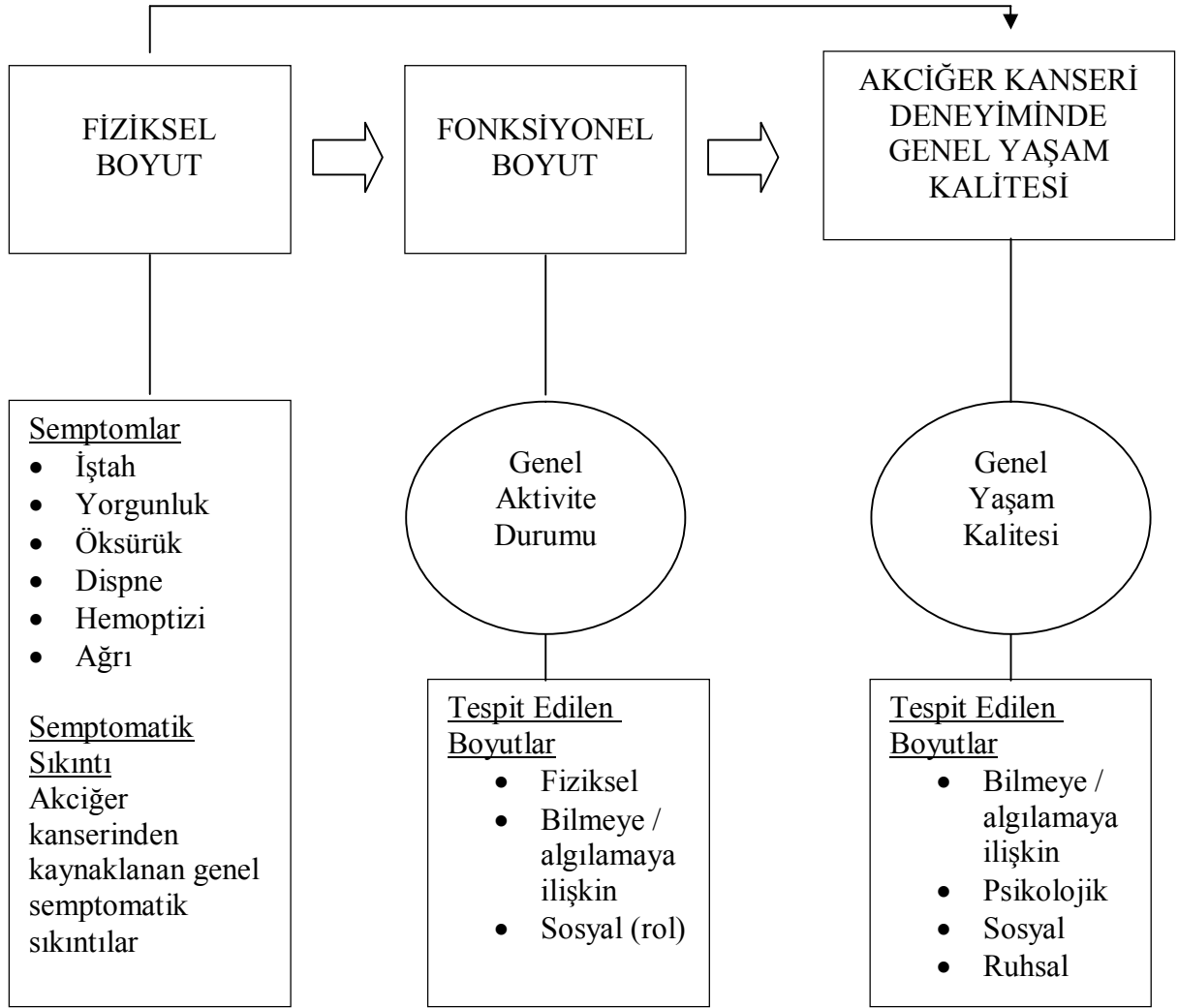
Kanser tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi kanser tedavisinin tüm aşamalarında önemlidir. Yaşam kalitesi ölçülmesi zor bir durumdur. Konuyla ilgili olarak toplumdan topluma, kültürden kültüre, klinikten kliniğe, hastalıktan hastalığa göre değişebilen ölçekler geliştirilmiştir. Klinik anlamda yaşam kalitesi üzerine yapılan çalışmaların sayısı artmaktadır. Yaşam kalitesi değerlendirmesinin önemi hakkında kanıtlar artmaktadır, ancak ölçülmesi muhtemelen en zor tarafıdır. Bununda en önemli nedenlerinden biri birçok faktörden etkilenmesinin yanı sıra subjektif yorumların değerlendirmesinin zor olmasıdır (63).

AKCİĞER KANSERİNDE YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRMELERİ

Uygulanan tedavilerin değerlendirilmesinde yanıt oranı veya sağkalım süresi tek başına bir kriter değildir. Tedavinin amacı semptomların palyasyonu sonucunda yaşam kalitesinde düzelme ve sağkalımın uzaması olmalıdır. Performans değerlendirmeleri için kullanılan Karnofsky ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) hastaların sadece performansını değerlendirir. Tüm olarak yaşam kalitesini değerlendirmede yetersizdir ancak yaşam kalitesi hakkında bir fikir verir. Bu durumda yaşam kalitesinin sorgulanması tedavinin palyatif etkisini ya da tedavi ile ilişkili sorunları değerlendirmede ve klinik gidişe karar vermede önemli bir kriter haline gelmiştir. Ayrıca hastalara tedavinin getireceği yarar ve zararları anlatırken hem hasta hem de hekim için kolaylık sağlayacağı bir araç olabilir. Bu nedenle birçok yaşam kalitesi anketleri geliştirilmiştir.

Bunlar; EORTC QLQ - C30 (EORTC QOL - LC13 Lung Cancer Module), MOS36 - Item Short Form Health Survey (MOS SF - 36), Functional Assessment of Cancer Therapy: (FACT - G v.4), Holmes'Quality of Life Index, Symptom Distress Scale (SDS), Therapy Impact Questionnaire (TIQ), Daily Diary Card (Geddes), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) gibi anketlerdir.

Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) (şekil 1) ve EORTC QLQ - C30 gibi anketlerin Türkçe çevirisi yapılmıştır ve hasta takiplerinde kullanılabilir. Özellikle ileri evre akciğer kanserli hastalarda uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde hastanın yaşam kalitesindeki değişikliklerin değerlendirilmesi son derece önemlidir (64-66).



Şekil 1. Akciğer kanseri semptom skalası için kavramsal model (70)

Akciğer Kanseri Semptom Skalası (LCSS) hastalığa spesifik yaşam kalitesini değerlendiren bir ankettir. 1985 yılında geliştirilmiştir. Primer olarak akciğer kanseri tanılı hastaların fiziksel ve fonksiyonel özelliklerini değerlendirir. 9 soru içerir. 6 soru hastalığın major semptomları (iştahsızlık, yorgunluk, öksürük, dispne, hemoptizi, ağrı), 3 soru da hastanın aktivite durumu, genel yaşam kalitesi ve hastalığın semptomatik yoğunluğu ile ilgilidir.

Bu görsel analog skalası 100 mm'lik hastaların cevaplarını işaretlediği bir ölçüttür. Hastalar cevaplarını 100 mm'lik düz çizgi üzerinde işaretledikten sonra işaret koydukları alan 0 noktasından ölçülür (0= en iyi oran, 100= en kötü oran). Bu dokuz sorunun ortalaması total skoru verir. Buna ek olarak 6 semptomla ilgili sorunun cevap oranları ayrı olarak hesaplanabilir. (ASBI-ortalama semptom yükü indeksi), veya tek başına yaşam kalitesi oranı hesaplanabilir.

Bu anket 1000 akciğer kanseri tanılı olguda test edilmiştir. Anketin psikometrik özelliklerinin yapılabirliği, güvenilirliği ve geçerliliği orijinal formu için dökümanle edilmiştir (67-72).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mart 2004-Eylül 2006 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde histolojik/sitolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan ve kemoterapi endikasyonu olan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmamız prospektif kohort (gözlem) çalışması olarak planlandı. Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı (Ek 1) ve her hastadan yazılı onay alındı (Ek 2).

Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

1. ≥ 18 yaş,
2. Kombinasyon kemoterapisi planlanan lokal ileri ve ileri evre KHDAK'lı (evre 3A-3B ve evre 4) hastalar ile sınırlı ve yaygın evre KHAK'lı hastalar,
3. Karnofsky Performans durumu ≥ 60 olan hastalar,
4. Bu endikasyon için daha önce kemoterapi veya küratif cerrahi uygulanmamış olan hastalar çalışmaya kabul edildi.

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Kemoterapi alabilecek yeterli hematolojik profili olmayanlar (nötrofil sayısı $<2000 / \text{mm}^3$, trombosit sayısı $\leq 100000 \text{ mm}^3$ ve hemoglobin $\leq 9 \text{ gr} / 100 \text{ ml}$),
2. Anketin doldurulmasını engelleyen nörolojik veya psikiyatrik bozukluğu olan hastalar,
3. Çalışmadan çıkmak isteyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin Toplanması

Hastaların tedavi öncesi yaş, cinsiyet, hastalığının histolojik tipi ve evresi, semptomları, laboratuvar değerleri, performans durumları kaydedildi. Her bir kemoterapi kürü öncesi ve kemoterapiden 10 gün sonra hematolojik ve biyokimyasal veriler kemoterapiye uygunluk ve kemoterapi ile oluşabilecek yan etkiler açısından kontrol edildi.

Evrelendirme Ve Tedavi Planı

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların evrelendirilmesi TNM sınıflamasına göre yapıldı (50). KHAK'lı hastaların evrelendirilmesi hem TNM sınıflamasına hem de VALG sınıflandırmasına göre sınırlı ve yaygın hastalık olarak yapıldı (51).

Hastaların tedavileri evrelerine ve performans durumlarına göre planlandı. Buna göre hastalar ya tek başına kemoterapi ya da kemoterapi ve radikal radyoterapi aldı. Gerekli hastalara palyatif radyoterapi uygulandı. Kemoterapide kullanılacak ilaç tedavisi hastanın sorumlu hekiminin tercihinine bırakıldı. Serum kreatinin değeri >1.5 mg / dl veya 24 saatlik idrarda hesaplanan kreatin klirensi <60 ml / dak olan hastalara sisplatin yerine karboplatin kombinasyonlu kemoterapi önerildi.

Kanser Yanıtının Değerlendirmesi

Her iki kür sonrası kanser yanıtı değerlendirildi. Yanıt değerlendirmesinde Dünya Sağlık Örgütü ölçütleri baz alındı. En az 4 hafta süreyle tümörde tam gerileme tam yanıt; lezyonun vertikal çapında %50'den fazla gerileme ve yeni lezyonların ortaya çıkmaması kısmi yanıt; lezyon vertikal çapında %50'den az olumlu değişiklik, %25'den az olumsuz değişiklik olması ve yeni lezyonların ortaya çıkmaması stabil hastalık, lezyonun herhangi bir çapında %25'den fazla büyüme ve / veya yeni lezyonların ortaya çıkması progresyon olarak değerlendirildi.

Hasta Yanıtının Değerlendirmesi

1) Hastaların performans durumunun değerlendirilmesi: Hastaların performans durumları hastaların aktivite, semptomları ve günlük yaşamında ne kadar yardım gerektirdiği düzeyine göre fiziksel fonksiyonu ölçen KPS ile değerlendirildi (67) (Ek 3). KPS 0-100 arasında 11 soruluk bir skaladır. 0 - ölüm, 100 - normal aktiviteyi gösterir. Aradaki puanlar ise hastanın rutin işini yapma kabiliyetine göre verilir. Her kür öncesi hastaların performans skalası dolduruldu.

2) Hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi: Çalışmada yaşam kalitesini değerlendirmek için LCSS anketi kullanıldı ve her kür öncesi hasta tarafından dolduruldu (Ek 4).

Bu anket, hastaların 9 soruya son 24 saat içindeki durumlarını göz önünde bulundurarak verdiği cevabı görsel analog skalası üzerine işaretlemesini kapsamaktadır. Hastaların görsel analog skalasını nasıl doldurulması gerektiği bir örnek soru üzerinden anlatıldı. Hastanın anketi nasıl doldurması gerektiğini anladığından emin olduktan sonra anket sorularını cevaplaması istendi. Hastalar her kür öncesi anket içerisinde yer alan 9 soruya verdikleri cevabı 100 mm'lik skala üzerinde işaretlediler.

Aşağıdaki 3 zaman dilimindeki performans durumu ve yaşam kalitesi sonuçları değerlendirmeye alındı.

1. zaman (bazal - teşhis sonrası, fakat tedaviye başlamadan önce, 1. kür öncesi)
2. zaman (3. kür kemoterapi öncesi)
3. zaman (5. kür kemoterapi öncesi)

Bu 3 zamanın özellikle seçilmesinin nedeni kanser yanıtının değerlendirilmesi için önemli zamanlar olmasıdır.

3) Tedaviye bağlı yan etkilerin değerlendirilmesi: Her kür sonrası kemoterapiye bağlı oluşan yan etkiler kaydedildi. Kemoterapiye bağlı toksisiteler NCI CTC kriterlerine (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) göre değerlendirildi (Ek 5). Her kür sonrası değerlendirme yapıldı.

4) Yaşam süresinin belirlenmesi: Hastaların yaşam süresi için kemoterapinin verildiği 1. günden hastanın öldüğü güne kadar geçen süre baz alındı. Kontrolde veya takipten çıkan hastaların eylül 2006 ile haziran 2007 tarihleri arasında evlerine telefon edildi. Hastaların yaşayıp yaşamadıkları, öldülerse ölüm tarihleri öğrenildi. Kemoterapinin uygulandığı ilk günden yaşadığının öğrenildiği güne kadar olan zaman süresi takip süresi olarak kaydedildi.

5) Hastanede geçirilen gün sayısı: Hastaların yaşadıkları süre içinde hastanede yattıkları yada tetkik, kontrol veya herhangi bir nedenle acil servise veya polikliniğe başvurdıkları gün sayıları hastane kayıtlarından öğrenilerek kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki Minitab paket programı (S0064 Minitab Release 13) (Lisans no: WCP 1331.00197) kullanılarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler, Student T testi, Mann Whitney U testi, Wilcoxon Signed Test,

Spearman korelasyon testi ve Oneway Anova testi kullanıldı. Sağkalım analizi ve sağkalımı belirleyen prognostik faktörler için Kaplan Meier analizi ve Cox Regresyon analizi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Histolojik/sitolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan ve kemoterapi endikasyonu olan 166 hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo7). Çalışmaya alınan hastaların 152'si (%91.6) erkek, 14'ü (%8.4) kadındı. Ortalama yaş 59.8 ± 9.9 , yaş aralığı 34-83 arasında değişmekte idi. Yaş (59.41 ± 9.79 ; 61.24 ± 10.22) ve cinsiyet (112 erkek – 13 kadın; 40 erkek – 1 kadın) açısından KHDAK ve KHAK'lı hastalar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 8).

Hastaların 125'i (%75.3) KHDAK'lı, 41'i (%24.7) KHAK'lı idi. KHDAK'lı hastaların 13'ü (%10.4) evre 3A, 39'u (%31.2) evre 3B, 73'ü (%58.4) evre 4'te idi. KHAK'lı hastaların 30'u (%73.2) yaygın evrede, 11'i (%26.8) sınırlı evrede, TNM sınıflamasına göre KHAK'lı hastaların 4'ü (%9.7) evre 3A, 7'si (%17.1) evre 3B, 30'u (%73.2) evre 4'te idi (Tablo 8).

Hastaların 147'sinde (%88.6) KPS oranı \geq %80, 13'ünde (%7.8) %70 ve 6'sında (%3.6) %60 olarak saptandı. KPS = %60 olan 6 hastanın hücre tipi KHAK idi. KHDAK ve KHAK arasında başlangıç KPS oranları açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 8).

Hastaların başlangıç yaşam kalite skorları KHDAK'lı hastalarda ortalama 29.03 ± 19.72 , KHAK'lı hastalarda ise ortalama 30.73 ± 22.66 idi. Başlangıç yaşam kalite skorları açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 7. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

	Protokol no	İsim	Yaş	Hücre tipi	Evresi
1.	196270	AD	62	KHDAK	4
2.	170417	SA	50	KHAK	3B
3.	176640	NÇ	50	KHAK	3A
4.	185901	EA	65	KHAK	4
5.	171145	MZ	38	KHDAK	4
6.	37207	İB	52	KHAK	4
7.	168022	BT	63	KHAK	4
8.	207218	SA	60	KHAK	4
9.	182475	SK	58	KHDAK	3B
10.	8231	ST	50	KHDAK	4
11.	202802	HD	71	KHDAK	3A
12.	170133	SK	48	KHAK	4
13.	109831	SD	72	KHDAK	4
14.	177682	İS	54	KHAK	4
15.	99610	MV	46	KHAK	4
16.	217818	MD	49	KHDAK	4
17.	220310	HÇ	50	KHAK	4
18.	197817	HS	57	KHDAK	4
19.	172673	YÖ	70	KHDAK	3B
20.	203796	AK	53	KHDAK	4
21.	195389	FD	46	KHAK	2
22.	199920	AB	67	KHDAK	4
23.	168087	FT	58	KHDAK	4
24.	205816	ÖH	59	KHDAK	3B
25.	11107	AA	77	KHDAK	4
26.	151739	EG	58	KHDAK	4
27.	170163	AG	73	KHDAK	4
28.	105686	AD	73	KHDAK	3B
29.	174886	SK	45	KHDAK	4
30.	77748	HK	77	KHDAK	4
31.	160370	TK	60	KHDAK	4

Tablo 7. (Devamı) Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

	Protokol no	İsim	Yaş	Hücre tipi	Evresi
32.	8710	AM	60	KHDAK	3B
33.	140878	SA	61	KHDAK	3A
34.	21703	AD	64	KHDAK	4
35.	165319	AK	75	KHDAK	4
36.	173478	CG	61	KHDAK	4
37.	3427	ST	50	KHDAK	3B
38.	181367	ST	42	KHDAK	4
39.	177215	YM	44	KHDAK	3B
40.	161381	SÖ	67	KHDAK	3B
41.	183864	AA	58	KHDAK	3A
42.	185010	AK	42	KHDAK	4
43.	147863	RD	62	KHDAK	4
44.	190211	GT	50	KHDAK	4
45.	22979	MD	68	KHAK	4
46.	167881	RK	68	KHAK	4
47.	207814	AS	61	KHAK	4
48.	192384	EC	49	KHAK	3B
49.	204022	CÇ	62	KHDAK	3B
50.	221488	MT	72	KHDAK	3A
51.	223832	YY	54	KHDAK	3B
52.	210277	GB	45	KHAK	4
53.	226890	FS	58	KHDAK	3B
54.	34504	YC	63	KHDAK	4
55.	229849	AÖ	54	KHDAK	4
56.	127088	SF	67	KHDAK	4
57.	211079	HÖ	62	KHDAK	3B
58.	60269	ET	70	KHDAK	3B
59.	192232	AB	62	KHDAK	3B
60.	201586	OA	57	KHAK	3B
61.	213092	FD	68	KHDAK	3B
62.	190642	İA	75	KHAK	4

Tablo 7. (Devamı) Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

	Protokol no	İsim	Yaş	Hücre tipi	Evresi
63.	196987	NK	50	KHDAK	4
64.	182252	AA	80	KHDAK	4
65.	170687	GD	34	KHDAK	3B
66.	160408	HT	68	KHAK	4
67.	200569	NE	53	KHDAK	4
68.	171748	FE	52	KHDAK	4
69.	170050	AA	74	KHAK	4
70.	210676	SG	65	KHDAK	3B
71.	227046	MO	58	KHDAK	4
72.	173724	HG	70	KHDAK	3B
73.	207513	SK	45	KHDAK	4
74.	210849	RE	47	KHDAK	3B
75.	235831	FP	66	KHDAK	3B
76.	231496	TD	57	KHDAK	4
77.	229730	FS	72	KHDAK	4
78.	230267	RB	62	KHDAK	4
79.	128999	MO	55	KHDAK	4
80.	224528	SA	57	KHDAK	3B
81.	208727	BA	65	KHDAK	4
82.	167867	ZS	52	KHDAK	4
83.	169243	HA	66	KHDAK	4
84.	180642	EC	51	KHDAK	4
85.	207449	HS	74	KHAK	4
86.	190540	AD	55	KHDAK	4
87.	184354	SS	48	KHDAK	4
88.	206582	RY	68	KHDAK	3B
89.	203642	AÖ	58	KHDAK	4
90.	18363	İD	74	KHDAK	4
91.	173949	MB	65	KHDAK	4
92.	226497	KB	67	KHDAK	4
93.	159240	HA	72	KHAK	4

Tablo 7. (Devamı) Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

	Protokol no	İsim	Yaş	Hücre tipi	Evresi
94.	107642	KK	67	KHAK	4
95.	112269	SA	60	KHDAK	3B
96.	109017	AT	70	KHAK	3A
97.	84385	SK	50	KHDAK	4
98.	232097	EB	69	KHAK	3B
99.	234717	MS	61	KHAK	4
100.	233543	SY	69	KHDAK	3A
101.	232273	AG	69	KHDAK	4
102.	191589	HK	74	KHAK	4
103.	198056	AB	66	KHDAK	4
104.	228710	OA	47	KHDAK	4
105.	233735	HD	56	KHAK	3B
106.	237058	AM	83	KHAK	4
107.	234852	HK	67	KHDAK	3A
108.	230737	FS	64	KHDAK	3B
109.	15260	MY	68	KHAK	4
110.	183368	HA	59	KHDAK	4
111.	179140	SC	49	KHDAK	4
112.	44247	SY	75	KHDAK	3B
113.	216974	FK	59	KHDAK	3B
114.	195691	AA	61	KHDAK	4
115.	199247	KD	42	KHDAK	4
116.	245455	İT	62	KHDAK	3B
117.	250299	KM	60	KHDAK	3B
118.	238425	MT	60	KHDAK	3A
119.	244419	Rİ	43	KHDAK	3B
120.	58002	SY	50	KHDAK	4
121.	233967	MA	70	KHDAK	3B
122.	235832	ST	65	KHDAK	3B
123.	85539	SD	63	KHDAK	3B
124.	233603	RT	66	KHDAK	3B

Tablo 7. (Devamı) Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

	Protokol no	İsim	Yaş	Hücre tipi	Evresi
125.	237941	NB	65	KHDAK	4
126.	233156	MD	51	KHDAK	4
127.	234179	EY	70	KHDAK	3B
128.	232532	NK	70	KHDAK	4
129.	295513	İÜ	54	KHDAK	4
130.	30523	NB	74	KHDAK	3B
131.	32858	FK	50	KHDAK	4
132.	79664	SD	53	KHDAK	4
133.	39527	TH	74	KHDAK	3A
134.	229648	RH	74	KHAK	4
135.	239473	MC	53	KHAK	3B
136.	233525	TE	75	KHAK	3A
137.	140403	HK	48	KHDAK	3A
138.	226515	MA	35	KHDAK	4
139.	226882	BC	60	KHAK	4
140.	220780	CK	53	KHAK	4
141.	231935	İD	66	KHAK	4
142.	226237	HG	60	KHDAK	3A
143.	232826	AT	71	KHDAK	3B
144.	226491	HY	47	KHDAK	3A
145.	243192	MO	66	KHAK	4
146.	249695	FY	52	KHAK	4
147.	245038	MT	45	KHDAK	4
148.	241134	HO	44	KHAK	4
149.	246154	RA	64	KHAK	4
150.	236473	İG	58	KHDAK	3A
151.	203395	RU	72	KHDAK	4
152.	238573	MG	61	KHAK	3B
153.	247949	ES	51	KHDAK	3B
154.	252666	SC	68	KHDAK	4
155.	255275	NK	51	KHDAK	3B

Tablo 7. (Devamı) Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

	Protokol no	İsim	Yaş	Hücre tipi	Evresi
156.	248649	AD	54	KHDAK	4
157.	248968	NK	49	KHDAK	4
158.	245329	MF	74	KHDAK	3A
159.	72069	ME	53	KHDAK	3B
160	118914	SY	60	KHDAK	4
161.	249965	AK	55	KHDAK	4
162.	253579	SK	70	KHDAK	4
163.	229414	ES	48	KHDAK	4
164	246316	AA	60	KHDAK	4
165.	241835	KO	59	KHDAK	4
166	246346	RY	55	KHDAK	4

Tablo 8. Hücre tipine göre klinik ve demografik özelliklerin karşılaştırılması

	KHDAK		KHAK		p
Yaş	59.41 ± 9.79		61.24 ± 10.22		0.307
Cinsiyet	n	%	n	%	0.192
Erkek	112	89.6	40	97.6	
Kadın	13	10.4	1	2.4	
Evre	n	%	n	%	0.083
Evre 3A	13	10.4	4	9.7	
Evre 3B	39	31.2	7	17.1	
Evre 4	73	58.4	30	73.2	
KPS	n	%	n	%	0.256
<80	12	9.6	7	17.1	
≥80	113	90.4	34	82.9	
Bazal LCSS	29.03 ± 19.72		30.73 ± 22.66		0.808

LCSS: Akciğer kanseri semptom skalası; **KPS:** Karnofsky performans skalası.

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri; **KHDAK:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri.

TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Hastalara kemoterapi protokolü olarak platin bazlı (sisplatin/karboplatin) kombinasyon tedavisi uygulandı. KHDAK'lı hastaların 93'ü platin-etoposid, 32'si ise platin-dosetaksel kombinasyon tedavisi, KHAK'lı 41 hastanın hepsi platin-etoposid tedavisi aldı. Hastaların 135'ine (%81) sadece kemoterapi, 31'ine ise (%19) kemoterapi ve radikal radyoterapi uygulanmıştı. Radikal RT alma oranları açısından KHDAK ve KHAK'lı hastalar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hücre tiplerine göre tedavi şeklinin değerlendirilmesi

	KHDAK		KHAK		p
	n	%	n	%	
Tedavi şekli					
KT	102	81.6	33	80.5	0.874
KT ve radikal RT	23	8.4	8	19.5	

KT: Kemoterapi; **RT:** Radyoterapi; **KHAK:** Küçük hücreli akciğer kanseri.

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri.

KANSER YANITI

Hastalar tedaviye yanıt şekillerine göre değerlendirildiğinde, 20'sinde (%12) tam yanıt, 32'sinde (%19.3) kısmi yanıt, 34'ünde (%20.5) stabil hastalık, 67'sinde (%40.4) progresif hastalık saptandı. 13 (%7.8) hastada tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapılamadı.

Tam yanıt elde edilen 20 hastanın 10'u (%24.4) KHAK, 10'u (%8) ise KHDAK'lı idi ($p< 0.05$). Tam veya kısmi yanıt elde edilen 52 hastanın 19'u (%46.3) KHAK, 33'ü ise (%26.4) KHDAK'lı idi ($p< 0.05$). Stabil yanıt elde edilen 34 hastanın 9'u (%22.0) KHAK, 25'i ise (%20) KHDAK'lı idi ($p> 0.05$). Progresyon gelişen 67 hastanın 9'u (%22.0) KHAK, 58'i ise (%46.4) KHDAK'lı idi ($p< 0.05$) (Tablo 10). KHAK'da tam yanıt ve kısmi yanıt saptanan hasta oranları KHDAK'a göre daha fazla iken, KHDAK'da progresif hastalık saptanan hasta oranı KHAK'a göre anlamlı derecede daha fazla idi.

Tablo 10. Hücre tiplerine göre tedaviye yanıt oranlarının karşılaştırılması

Tedaviye yanıt	KHDAK		KHAK		p
	n=125	%	n=41	%	
Tam yanıt	10	8.0	10	24.4	0.012
Kısmi yanıt	23	18.4	9	22.0	0.786
Stabil hastalık	25	20.0	9	22.0	0.964
Progresif hastalık	58	46.4	9	22.0	0.010
Tam-kısmi yanıt	33	26.4	19	46.3	0.028
Değerlendirilemeyen	9	7.2	4	9.8	

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; **KHAK:** Küçük hücreli akciğer kanseri

Yaşam süreleri ile kanser yanıtı karşılaştırıldığında tam yanıtı olan hastaların yaşam sürelerinin en fazla, progresif hastalığı olanların ise yaşam sürelerinin en düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 11).

Bazal ortalama yaşam kalitesi skorları ile kanser yanıtı karşılaştırıldığında tam yanıtı olan hastaların bazal yaşam kalitesi skorunun istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer hastalara göre daha iyi olduğu saptandı ($p = 0.058$) (Tablo 11).

Tablo 11. Kanser yanıtı ile yaşam süresi ve bazal yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırılması

	TY	KY	SH	PH	p
Yaşam süresi	421.55 ± 268.35	300.18 ± 194.32	256.76 ± 204.87	254.65 ± 195.73	0.027
Bazal LCSS skoru	18.80 ± 15.64	28.40 ± 24.12	28.79 ± 18.14	31.79 ± 18.98	0.058

TY: Tam yanıt, **KY:** Kısmi yanıt, **SH:** Stabil hastalık, **PH:** Progresif hastalık

HASTA YANITI

Hastaların Yaşam Kaliteleri

Hastaların yaşam kalitesi LCSS anketinin sonuçlarına göre değerlendirildi. Hastaların bazal LCSS skorları hesaplandı (Tablo 12). Ortalama bazal LCSS skoru 29.43 ± 20.4 idi. En iyi yaşam kalite skoru hemoptizi ile ilgili sorudan elde edilirken (7.49 ± 14.41), en kötü skor aktivite durumu ile ilgili idi (40.70 ± 35.03).

Tablo12. Hastaların bazal yaşam kalitesi skorları

	n	Ortalama ± STD
İştahsızlık	165	27.43 ± 33.11
Yorgunluk	165	35.07 ± 34.81
Öksürük	165	25.92 ± 27.55
Nefes darlığı	165	27.09 ± 32.10
Hemoptizi	165	7.49 ± 14.41
Ağrı	165	26.74 ± 31.776
Hastalığın belirtileri	165	36.90 ± 31.06
Aktivite durumu	165	40.70 ± 35.03
Yaşam kalitesi	165	39.92 ± 27.96
Ortalama LCSS	165	29.43 ± 20.40

STD: Standart değer.

Hücre tiplerine göre bazal yaşam kalitesi skorları karşılaştırıldığında KHAK'da hemoptizi ile ilgili yaşam kalitesi skoru daha iyi saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 13).

Hastaların yaşı ile bazal yaşam kalitesi skorları karşılaştırıldığında ≥ 60 yaş olan hastalarda yorgunluk ile ilgili yaşam kalitesi skorunun < 60 yaş olan hastalara göre daha kötü olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 14).

Hastaların cinsiyeti ile bazal yaşam kalitesi skorları karşılaştırıldığında kadınlarda yorgunluk, öksürük, nefes darlığı ile ilgili yaşam kalitesi skoru erkeklere göre anlamlı olarak daha kötü saptandı ($p < 0.05$) (Tablo15).

Hastaların performans durumları ile bazal yaşam kalitesi skorları karşılaştırıldığında $KPS < 80$ olan hastalarda iştahsızlık, yorgunluk, ağrı, hastalığın belirtileri, aktivite durumu ve bazal ortalama yaşam kalitesi ile ilgili yaşam kalitesi skorları $KPS \geq 80$ olan hastalara göre daha kötü bulundu ($p < 0.05$) (Tablo16).

Hastalığın evresi ile bazal yaşam kalitesi skorları karşılaştırıldığında evre 4 hastalarda ağrı, hastalığın belirtileri, aktivite durumu ve ortalama yaşam kalitesi ile ilgili skorların evre 3A ve evre 3B'deki hastalara göre daha kötü olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo17).

Tablo 13. Hücre tiplerine göre bazal yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırılması

Bazal yaşam kalitesi	KHDAK n=125	KHAK n=41	P
İştahsızlık	26.08 ± 31.80	31.80 ± 37.03	0.580
Yorgunluk	32.48 ± 33.00	43.15 ± 39.32	0.251
Öksürük	26.00 ± 26.57	25.67 ± 30.76	0.608
Nefes darlığı	26.91 ± 31.21	27.64 ± 35.15	0.732
Hemoptizi	8.60 ± 15.61	3.86 ± 9.00	0.022
Ağrı	26.98 ± 31.56	25.98 ± 32.83	0.811
Hastalığın belirtileri	35.90 ± 33.10	40.07 ± 34.50	0.647
Aktivite durumu	38.87 ± 33.10	46.43 ± 40.42	0.385
Yaşam kalitesi	39.43 ± 25.89	41.45 ± 33.96	0.821
Ortalama LCSS	29.03 ± 19.72	30.73 ± 22.66	0.808

Ortalama ± standart sapma; LCSS:Akciğer Kanseri Semptom Skalası

Tablo 14. Hastaların yaşı ile bazal yaşam kalitesinin ilişkisinin değerlendirilmesi

LCSS	Yaş		P
	<60	≥60	
İştahsızlık	23.06 ± 30.82	31.16 ± 34.69	0.078
Yorgunluk	25.99 ± 29.30	42.82 ± 37.35	0.005
Öksürük	25.51 ± 24.46	26.26 ± 30.07	0.596
Nefes darlığı	27.11 ± 32.23	27.07 ± 32.18	0.834
Hemoptizi	8.19 ± 16.57	6.89 ± 12.34	0.959
Ağrı	28.66 ± 31.52	25.10 ± 32.07	0.292
Hastalığın belirtileri	35.72 ± 30.80	37.90 ± 31.43	0.684
Aktivite durumu	37.09 ± 34.36	43.79 ± 35.50	0.196
Yaşam kalitesi	39.51 ± 25.73	40.27 ± 29.88	0.811
Ortalama LCSS	27.87 ± 19.38	30.78 ± 21.26	0.444

Ortalama ± standart sapma; LCSS:Akciğer Kanseri Semptom Skalası

Tablo 15. Hastaların cinsiyeti ile bazal yaşam kalitesinin ilişkisinin değerlendirilmesi

LCSS	Cinsiyet		p
	Erkek	Kadın	
İştahsızlık	27.05 ± 33.40	32.70 ± 31.50	0.318
Yorgunluk	33.30 ± 34.30	55.71 ± 35.63	0.012
Öksürük	23.77 ± 25.88	49.98 ± 34.71	0.005
Nefes darlığı	24.99 ± 31.41	50.68 ± 31.99	0.002
Hemoptizi	7.46 ± 14.71	7.50 ± 11.80	0.744
Ağrı	26.38 ± 31.36	32.13 ± 37.38	0.785
Hastalığın belirtileri	37.29 ± 30.97	34.93 ± 33.18	0.694
Aktivite durumu	40.45 ± 35.03	45.91 ± 35.94	0.559
Yaşam kalitesi	40.62 ± 27.55	34.71 ± 32.42	0.409
Ortalama LCSS	28.74 ± 19.69	38.25 ± 26.15	0.167

Ortalama ± standart sapma; LCSS:Akciğer Kanseri Semptom Skalası

Tablo 16. Hastaların performans durumu ile bazal yaşam kalitesinin ilişkisinin değerlendirilmesi

LCSS	KPS		p
	<80	≥80	
İştahsızlık	44.77 ± 39.12	25.17 ± 31.71	0.029
Yorgunluk	66.52 ± 31.41	30.97 ± 33.18	<0.001
Öksürük	28.87 ± 34.34	25.53 ± 26.66	0.803
Nefes darlığı	41.60 ± 41.50	25.20 ± 30.27	0.153
Hemoptizi	6.87 ± 12.60	7.57 ± 14.67	0.775
Ağrı	52.95 ± 38.32	23.33 ± 29.29	0.001
Hastalığın belirtileri	64.24 ± 30.81	33.34 ± 29.38	<0.001
Aktivite durumu	71.66 ± 30.54	36.67 ± 33.62	<0.001
Yaşam kalitesi	65.02 ± 31.86	36.65 ± 25.79	<0.001
Ortalama LCSS	47.88 ± 17.95	27.16 ± 19.56	<0.001

Ortalama ± standart sapma; LCSS:Akciğer Kanseri Semptom Skalası

KPS:Karnofsky Performans Durumu

Tablo 17. Hastalığın evresi ile bazal yaşam kalitesinin ilişkisinin değerlendirilmesi

LCSS	Evre		p
	3A-3B	4	
İştahsızlık	25.98 ± 33.94	28.32 ± 32.73	0.258
Yorgunluk	29.41 ± 32.94	38.56 ± 35.63	0.059
Öksürük	24.88 ± 25.74	26.56 ± 28.72	0.934
Nefes darlığı	23.80 ± 29.98	29.12 ± 33.33	0.267
Hemoptizi	5.45 ± 10.26	8.75 ± 16.39	0.240
Ağrı	18.72 ± 26.11	31.69 ± 33.99	0.010
Hastalığın belirtileri	29.48 ± 29.50	41.48 ± 31.25	0.014
Aktivite durumu	30.76 ± 31.27	46.84 ± 35.96	0.008
Yaşam kalitesi	36.55 ± 25.26	42.00 ± 29.44	0.305
Ortalama LCSS	25.00 ± 18.50	32.20 ± 21.12	0.024

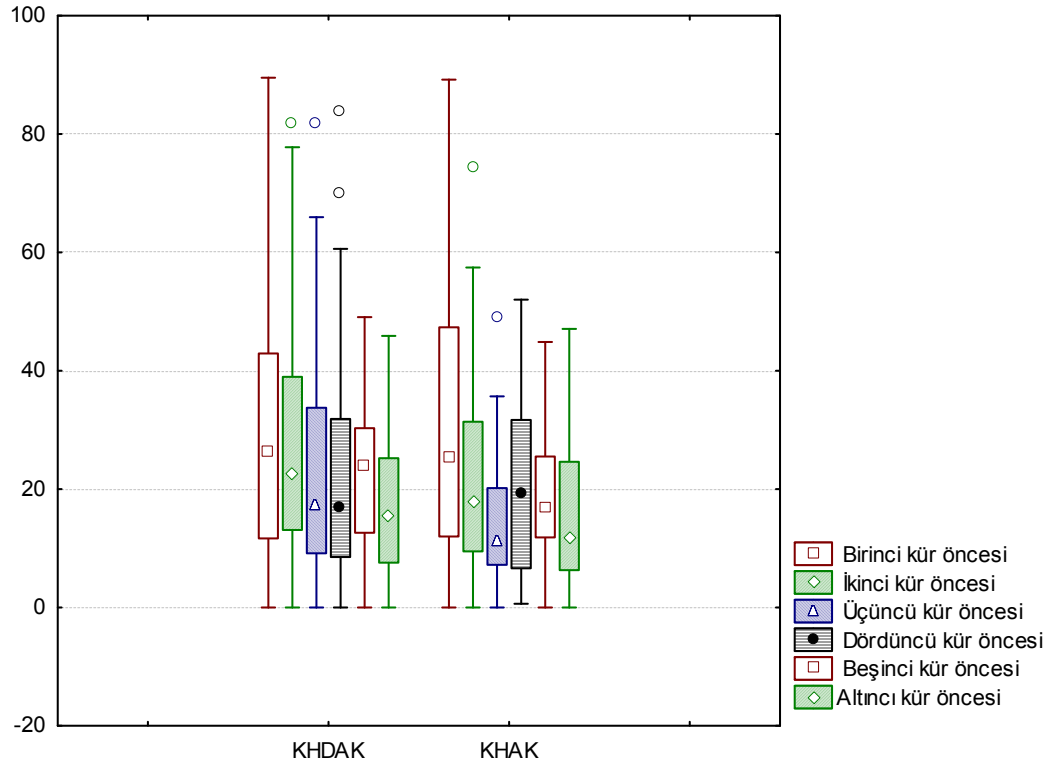
LCSS:Akciğer Kanseri Semptom Skalası

Her kür için ortalama LCSS skoru hesaplanarak bu skorların hücre tiplerine göre karşılaştırması yapıldığında; KHDAK ve KHAK için bazal LCSS skorları benzerdi. Yalnızca üçüncü kür öncesi ortalama skorlarda KHAK lehine istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p<0.05$) (Tablo 18) (Şekil 2).

Tablo 18. Hücre tiplerine göre kürler arası ortalama yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırılması

LCSS ort. skoru	Hücre tipi	n	Ort. Skor ± STD	p değeri
1. kür öncesi	KHDAK	125	29.03 ± 19.72	0.80
	KHAK	39	30.73 ± 22.66	
2.kür öncesi	KHDAK	108	26.72 ± 18.51	0.12
	KHAK	34	21.47 ± 17.02	
3. kür öncesi	KHDAK	73	22.75 ± 17.07	0.04
	KHAK	28	14.71 ± 11.56	
4. kür öncesi	KHDAK	59	21.81 ± 17.46	0.87
	KHAK	25	20.27 ± 14.50	
5. kür öncesi	KHDAK	22	22.84 ± 13.80	0.31
	KHAK	24	18.16 ± 10.96	
6. kür öncesi	KHDAK	17	18.56 ± 13.73	0.62
	KHAK	18	16.50 ± 14.27	

STD: Standart değer



Şekil 2. Hücre tiplerine göre kürler arası yaşam kalitesinin karşılaştırılması

Hücre tipi ile (KHDAK/KHAK) kürler arası ortalama yaşam kalite skorları karşılaştırıldı. KHDAK’da kemoterapi ile kürler arası ortalama yaşam kalite skorları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kürler arası yaşam kalitesinin karşılaştırılması

LCSS ort.skor	n	Ortalama \pm STD	Medyan	p değeri
1. kür öncesi	125	29.03 \pm 19.72	26.28	>0.05
2. kür öncesi	108	26.72 \pm 18.51	22.55	>0.05
3. kür öncesi	73	22.75 \pm 17.07	17.35	>0.05
4. kür öncesi	59	21.81 \pm 17.46	16.71	>0.05
5. kür öncesi	22	22.84 \pm 13.80	23.98	>0.05
6. kür öncesi	17	18.56 \pm 13.73	15.46	>0.05

STD: Standart değer; Wilcoxon Signed Test.

Küçük hücreli akciğer kanseri için de kürler arası yaşam kalitesi ortalama skorları karşılaştırıldığında 3. kür öncesi yaşam kalitesi skorunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı ($p<0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Küçük hücreli akciğer kanserinde kürler arası yaşam kalitesinin karşılaştırılması

LCSS ort. skor	n	Ortalama ± STD	Medyan	p değeri
1. kür öncesi	39	30.73 ± 22.66	25.24	>0.05
2. kür öncesi	34	21.47 ± 17.02	17.86	>0.05
3. kür öncesi	28	14.71 ± 11.56	11.04	<0.05
4. kür öncesi	25	20.27 ± 14.50	19.24	>0.05
5. kür öncesi	24	18.16 ± 10.96	16.87	>0.05
6. kür öncesi	18	16.50 ± 14.27	11.67	>0.05

STD: Standart değer; Wilcoxon Signed Test.

Lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde radyoterapi alan ve almayan hastaların yaşam kaliteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi şekline göre yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

LCSS ort. skoru	Tedavi şekli	n	Ort. Skor ± STD	p değeri
1. kür öncesi	KT	33	24.20 ± 17.50	>0.05
	KT ve radikal RT	19	23.80 ± 17.80	
2. kür öncesi	KT	28	22.40 ± 16.90	>0.05
	KT ve radikal RT	19	19.60 ± 14.60	
3. kür öncesi	KT	15	22.70 ± 17.00	>0.05
	KT ve radikal RT	15	16.40 ± 12.40	
4. kür öncesi	KT	12	22.79 ± 17.09	>0.05
	KT ve radikal RT	12	16.41 ± 12.43	
5. kür öncesi	KT	3	22.61 ± 7.06	>0.05
	KT ve radikal RT	3	14.29 ± 16.85	
6. kür öncesi	KT	3	23.99 ± 13.14	>0.05
	KT ve radikal RT	2	4.10 ± 4.01	

STD: Standart değer; Student T testi

Tedaviye Bağlı Yan Etkiler

Hastaların her kür sonrası tedaviye bağlı yan etkileri soruldu (Tablo 22). En sık gözlenen yan etki alopesi idi (%96.7). Bunu azalan sıra ile halsizlik (%73.2), bulantı-kusma (%65.4) ve konstipasyon (%41.8) izledi. Diyare, periferik nöropati, myalji / artralji, stomatit / mukozit de diğer sık gözlenen yan etkilerdi. Özellikle periferik nöropatinin kemoterapi sayısı arttıkça daha çok arttığı saptandı ($p<0.001$).

Kemoterapi sırasında hastaların 6'sında (%3.6) tedaviye bağlı hastanede yatışı gerektiren beklenmeyen yan etki (advers etki) gözlemlendi. 1 hastada ishale bağlı ciddi hipotansiyon, 1 hastada nekrotizan pankreatit, 1 hastada derin ven trombozu, 2 hastada

şiddetli konstipasyona bağlı anal fissür ve 1 hastada yaygın döküntüler gözlemlendi.

Tablo 22. Her kür sonrası gözlenen yan etkiler

Yan etkiler	1.KS %	2. KS %	3. KS %	4. KS %	5.KS %	6.KS %
Bulantı-kusma	55.3	63.9	64.1	72.6	65.2	71.4
Periferik ödem	11.2	12.2	11.7	7.1	10.9	2.9
Flebit	3.0	1.4	1.0	2.4	0	0
Alerji	6.5	4.1	3.9	2.4	2.2	0
Myalji / artralji	18.8	12.9	18.4	13.1	13	2.9
Stomatit / mukozit	18.2	14.3	11.6	11.9	13	11.4
Diyare	20.7	20.4	18.5	15.5	8.7	11.4
Konstipasyon	45.3	41.5	42.7	39.3	39.1	42.9
Alopesi	92.4	96.6	97.1	96.4	97.8	100
Tırnak değişikliği	3.5	5.4	5.8	3.6	10.9	2.9
Cilt değişikliği	6.5	4.8	6.8	2.4	2.2	5.7
Halsizlik	73.5	72.8	72.9	77.5	73.9	68.6
Periferik nöropati	20	21.3	23.3	20.3	28.3	37.2
İşitme kaybı	12.9	21.2	13.6	13.2	17.4	14.3
Nötropenik ateş	4.7	5.4	5.8	6.0	6.5	5.7
ET gereksinimi	9.1	9.8	16.8	17.9	28.3	14.3
TT gereksinimi	0.6	0.7	1.0	2.4	6.5	0
KSF gereksinimi	0.6	0.7	1.0	1.2	0	0

KS: Kür sonrası, ES:eritrosit transfüzyonu, TS:trombosit transfüzyonu
KSF:Koloni stimulan faktör

Yaşam Süresi

Hastalarımızın ortalama yaşam süresi 269.4 ± 213.5 gün, medyan sağkalım süresi ise 210 gün olarak bulundu. Hücre tiplerine göre 1 yıllık sağkalım oranlarını değerlendirdiğimizde KHDAK için %18.3, KHAK için %16.7 olarak saptandı ($p>0.05$).

Sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olabileceğini düşündüğümüz olası prognostik faktörler cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, düşük hemoglobin ve albumin değerinin, düşük performans durumunun, yüksek alkalen fosfotaz değerinin, bazal yaşam kalitesi skorlarından iştahsızlık, öksürük, nefes darlığı, ağrı ve yaşam kalitesinin sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olduğunu saptadık (Tablo 23).

Tablo 23. Akciğer kanserinde sağkalımı belirleyen prognostik faktörler

Değişkenler	p değeri	r	%95 GA
Hb	0.000	1.606	1.421 - 2.407
KPS	0.009	0.968	0.921 - 0.982
Albumin	0.000	0.332	0.113 - 0.533
Alkalem fosfataz	0.05	0.998	0.994 - 1.000
İştahsızlık	0.003	0.986	0.969 - 0.994
Öksürük	0.006	0.983	0.969 - 0.994
Nefes darlığı	0.004	1.016	1.002 - 1.028
Ağrı	0.03	1.010	0.998 - 1.020
Yaşam kalitesi	0.028	1.012	1.000 - 1.034

KPS: Karnofsky performans durumu; **GA:**Güven Aralığı

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanserli hastalar için ayrı ayrı evrelere göre sağkalım analizi değerlendirildiğinde KHDAK için evre 3A'da sağkalımın evre 3B (p=0.006) ve evre 4'e (p=0.005) göre anlamlı olarak daha iyi olduğu, KHAK'da sınırlı hastalıkta yaygın hastalığa göre sağkalımın anlamlı daha iyi olduğu saptanmıştır (p=0.016) (Tablo 24).

Tablo 24. Evrelere göre sağkalım analizi

	n	OYS (gün) ± STD	p
KHDAK			
Evre 3A	13	633.57 ± 102.86	<0.05
Evre 3B	39	280.20 ± 34.60	
Evre 4	73	283.96 ± 28.79	
KHAK			
Sınırlı	11	550.97 ± 117.10	<0.05
Yaygın	30	322.29 ± 46.12	

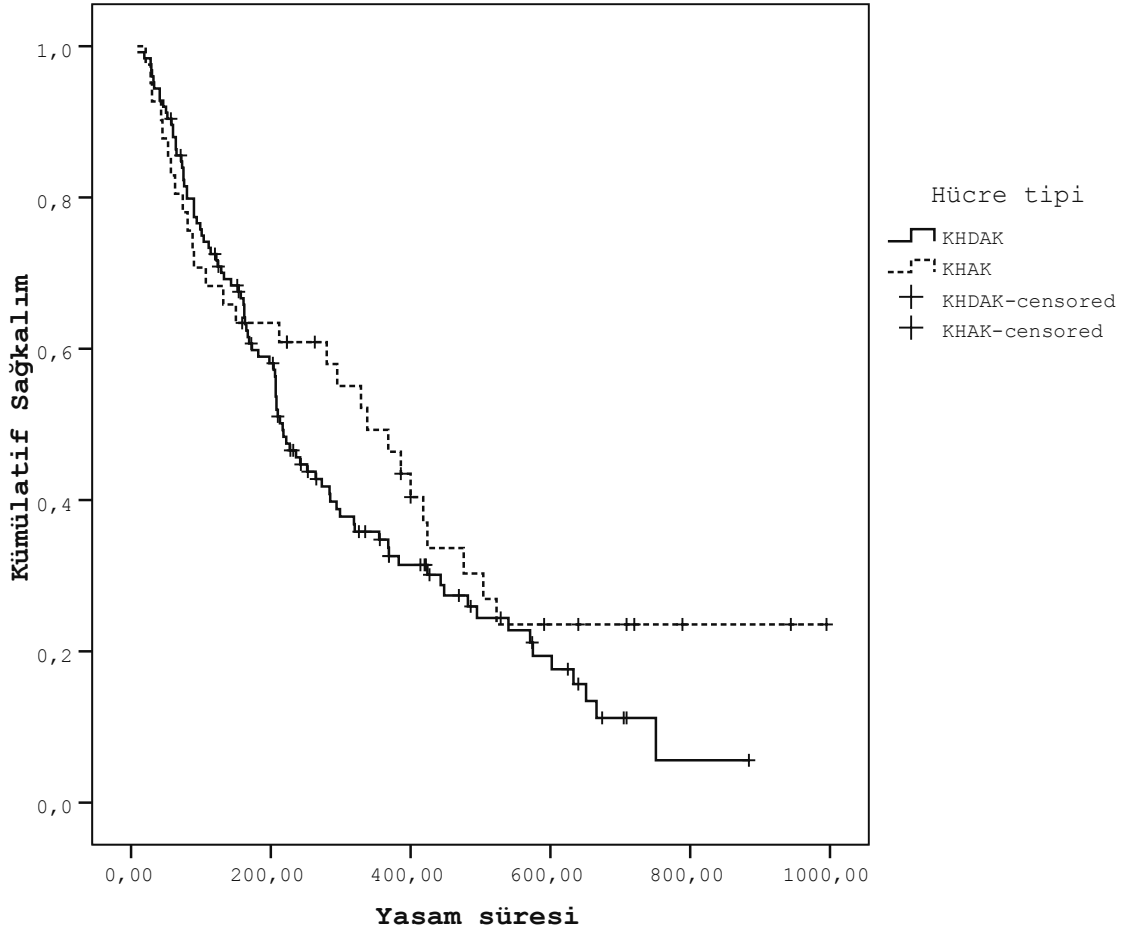
OYS: Ortalama yaşam süresi; **STD:** Standart değer

Hücre tiplerine göre yaşam süreleri karşılaştırıldığında her iki hücre tipinde yaşam süreleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 25) (Şekil 3).

Tablo 25. Hücre tiplerine göre yaşam süresinin karşılaştırılması

	n	OYS (gün) ± STD	MS (gün) ± STD	p
KHDAK	125	315.69 ± 25.18	217.00 ± 14.24	>0.05
KHAK	41	414.83 ± 58.80	338.00 ± 63.48	

OYS: Ortalama yaşam süresi; STD: Standart değer; MS: Medyan sağkalım.



Şekil 3. Hücre tiplerine göre sağkalım analizi

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde verilen kemoterapi ajanına göre yaşam süreleri ve 1.kür öncesi ve 4. kür öncesi yaşam kalitesi ortalama skorları karşılaştırıldığında platin ve etoposid alan hastalar ile platin ve dosetaksel alan hasta grubunun yaşam süreleri ve yaşam kaliteleri benzerdi ve arada anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 26).

Tablo 26. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapi protokolüne göre yaşam sürelerinin ve yaşam kalitesinin karşılaştırılması

KT protokolü	n	OYS (gün) ± STD	LCSS		p
			1.KÖ	4.KÖ	
Platin-etoposit	93	320.31 ± 28.56	31.04 ± 20.51	23.19 ± 16.15	>0.05
Platin-dosetaksel	32	305.38 ± 49.28	22.34 ± 18.50	19.74 ± 13.03	

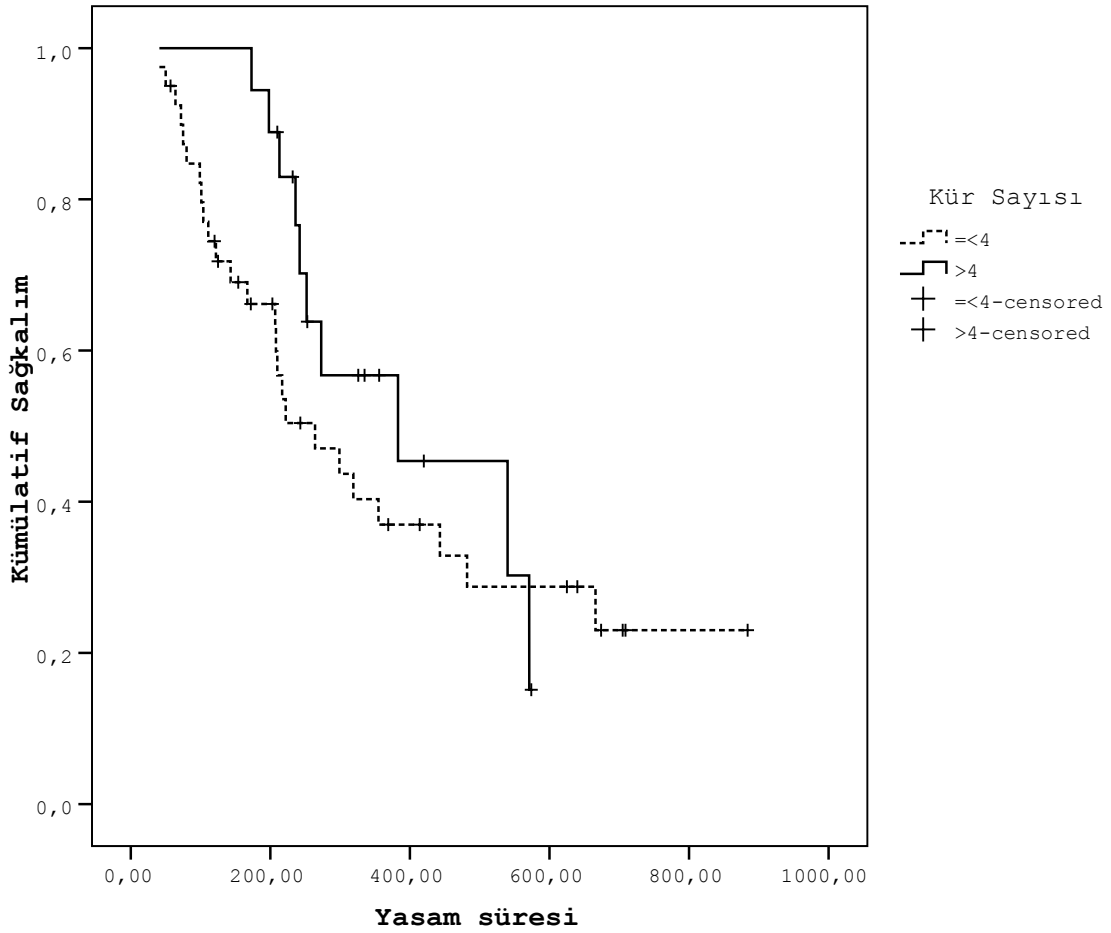
OYS: Ortalama yaşam süresi; STD: Standart değer; KÖ:Kemoterapi öncesi
LCSS:Akciğer Kanseri Semptom Skalası

Yaş, cinsiyet, evre ve tedavi yanıtı aynı olan KHDAK'da ≤ 4 kür ve > 4 kür verilmesinin yaşam süresi ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 27) (şekil 4).

Tablo 27. Kür sayısının yaşam süresi ile ilişkisi

Kür sayısı	n	OYS (gün) ± STD	MS ± STD	p
≤ 4	24	394.2±55.0	355.0 ± 143.7	>0.05
>4	18	397.5±41.4	383.0 ± 143.7	

OYS: Ortalama yaşam süresi; STD: Standart değer; MS: Medyan sağkalım
Kaplan Meier



Şekil 4. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapi sayısı ve yaşam süresi ilişkisi

52 hasta lokal ileri evre KHDAK'lı idi.19 hasta kemoterapi ve radikal radyoterapi aldı. 12 hasta radyoterapi almayı kabul etmedi. 7 hasta RT randevusu alınmasına rağmen radyoterapi tedavisine başvurmadı. 14 hastanın da tedavi anında plevra efüzyonu olduğu için radyoterapi alamadı. Lokal ileri evre KHDAK'da kemoterapi ile kemoterapi ve radikal radyoterapi alan hastaların yaşam süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0.05$) (Tablo 28).

Tablo 28. Lokal ileri evre (evre 3A ve 3B) küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi şeklinin yaşam süresi ile ilişkisi

	n	OYS (gün) ± STD	p
KT	33	244.6 ± 196.7	>0.05
KT ve radikal RT	19	311.1 ± 211.8	

OYS: Ortalama yaşam süresi; STD: Standart değer; Student T testi

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde bazal aktivite durumu ile ilgili yaşam kalitesi skoru ile yaşam süresi arasında –korelasyonu çok güçlü olmasa da ($r=0.226$)- anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$) (Tablo 29).

Küçük hücreli akciğer kanserinde bazal iştahsızlık, yorgunluk, nefes darlığı, aktivite durumu ve ortalama yaşam kalitesi skoru ile yaşam süresi arasında ilişki saptandı ($p<0.05$) (Tablo 30).

Tablo 29. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yaşam süresi ile bazal yaşam kalitesi skorunun ilişkisi

Bazal LCSS skorları	Yaşam süresi	
	r	p
İştahsızlık	0.001	0.99
Yorgunluk	0.069	0.44
Öksürük	0.049	0.58
Nefes darlığı	0.091	0.31
Hemoptizi	0.054	0.55
Ağrı	0.098	0.27
Hastalığın belirtileri	0.131	0.14
Aktivite durumu	0.226	0.01
Yaşam kalitesi	0.153	0.08
Bazal ort.skor	0.124	0.09

LCSS:Akciğer Kanseri Semptom Skalası

Tablo 30. Küçük hücreli akciğer kanserinde yaşam süresi ile bazal yaşam kalitesi skorunun ilişkisi

Bazal LCSS skorları	Yaşam Süresi	
	r	p
İştahsızlık	0.470	0.002
Yorgunluk	0.476	0.002
Öksürük	0.024	0.885
Nefes darlığı	0.410	0.009
Hemoptizi	0.004	0.983
Ağrı	0.291	0.068
Hastalığın belirtileri	0.288	0.072
Aktivite durumu	0.628	0.000
Yaşam kalitesi	0.464	0.003
Bazal ort.skor	0.554	0.000

LCSS: Akciğer Kanseri Semptom Skalası

Hastanede Geçirilen Gün Sayısı

Tüm hastaların tedavi boyunca hastanede geçirdikleri ortalama gün sayısı 42.8 ± 26.9 (2 - 148) gün olarak saptandı. KHAK'da 46.82 ± 32.71 , KHDAK'da ise 41.53 ± 24.80 gündü ($p > 0.05$).

Tam yanıtı olan hastalar yaşam sürelerinin %9.5'ini hastanede geçirirken, progresif hastalığı olanlar yaşam sürelerinin %19.7'sini hastanede geçirmiştir ($p < 0.001$) (Tablo 31).

Tablo 31. Tedaviye yanıt şekli ile hastanede geçirilen gün sayısının ilişkisi

Tedaviye yanıt	Yaşam süresi	Hggs	%	p
Tam yanıt	421.6	40.4	9.5	<0.001
Kısmi yanıt	300.2	41.5	13.8	
Stabil hastalık	256.8	37.9	14.7	
Progresif hastalık	254.7	50.2	19.7	

Hggs: Hastanede geçirilen gün sayısı

TARTIŞMA

Akciğer kanseri Dünya’da ve Türkiye’de en sık görülen kanser türlerinden biri olup, mortalitesi çok yüksektir. Sağlık Bakanlığı’nın son verilerine göre (1999) 16023 kanser hastasının 4707’si (%29.38) akciğer kanseridir. Ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde %29.4 ile ilk sırada, kadınlarda %4.1 ile 6. sıradadır (11). Akciğer kanserinin en sık görüldüğü yaş aralığı 6. dekattır (9). Çalışmamızdaki hastaların da çoğunluğu (%91,6) erkek ve hastaların yaş ortalaması 59.8 ± 9.9 idi.

Türkiye’deki en büyük veri serisinde hastaların %79.5’ini KHDAK ve %20.5’ini KHAK oluşturmaktadır (52). Bizim çalışmamızda da KHDAK’lı hastalar çalışma grubumuzun %75.3’ünü ve KHAK’lı hastalar ise %24.7’sini oluşturmaktaydı.

Akciğer kanserli olgular büyük oranda ileri (evre 4) ya da lokal ileri evrede (evre 3A ve 3B) saptanmaktadır. Hastaların %70’i tanı anında radikal tedavi yöntemi olan cerrahi şansına sahip olamamaktadır (1). Ülkemizde bu oran daha yüksektir. Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu’nun araştırmasında hastaların %86.7’sinin ileri evrede yer aldığı gösterilmiştir (74). Özellikle bu evredeki hastalarda tedavi konusunda zorluklar olduğu için çalışmamıza bu evredeki hastaları dahil ettik.

Karnofsky Performans durumu, semptomlarla yakından ilişkili olan, tedavi şeklini ve dolayısıyla prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Cerrahi tedavi için Karnofsky performans skorunun 80 ve üstü, kemo-radyoterapi uygulaması için 70 ve üstü olması gerektiği kabul edilmektedir. Karnofsky Performans durumu iyi olmayan olgularda kemoterapi ile aşırı toksisite gelişmesi yaşam süresinde kısaltmaya yol açabilir. Çalışmamızda $KPS < 70$ olan 6 hasta vardı ve bu hastalarda $KPS = 60$ olarak saptandı. Bu hastalara KHAK tanılı oldukları ve kemoterapiden fayda görmeleri beklendiği için kemoterapi verildi.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılacak optimum kombinasyon kemoterapisinin hangi ilaçlardan oluşması gereği konusunda da yoğun araştırmalar yapılmıştır. Bu konuda en çok öne çıkan ilaç sisplatin'dir. Tek ajan olarak değerlendirildiğinde en yüksek cevap oranının %21 ile sisplatinde olduğu bildirilmiştir (73). Southwest Oncology Group (SWOG) (74) ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (75) çalışmaları da yaşam süresi açısından sisplatin içeren bir rejimin daha uygun olabileceğini düşündürmektedir. Sisplatin-etoposid ECOG tarafından referans olarak gösterilen bir kombinasyondur (76,77). KHAK'da standart tedavi sisplatin ve etoposid kombinasyonu olup, KHDAK'da platin bazlı kemoterapiye dosetaksel, gemsitabin ve navabin gibi yeni ajanların ilavesi güncel bir konudur. Bizim hastalarımızda da benzer tedavi seçenekleri tercih edilmiştir.

Tedavi yanıtı sağkalımı ve yaşam kalitesini etkileyen faktörlerdendir. Avrupa Akciğer Kanseri Çalışma Grubu'nun yaptığı 1052 ileri evre KHDAK'lı hastanın katıldığı çalışmada yanıt oranının sağkalım için prediktif faktör olduğu saptanmıştır. Yanıt alınan grupta ortalama sağkalım 10 ay iken, yanıt alınmayan grupta 4.5 ay bulunmuştur. SWOG çalışmasında 788 hasta analiz edilmiş ve tam yanıtı olan hastalarda sağkalım süresi 9 ay, stabil hastalıkta 7 ay ve progresif hastalıkta 3 ay olarak tespit edilmiş (74). Bizim çalışmamızda da sağkalım ile kanser yanıtı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Tam yanıtı olan hastalarda ortalama sağkalım 14 ay, stabil hastalıkta 8.5 ay, progresif hastalıkta 8.4 ay olarak saptanmıştır. Stabil hastalığı olanlar ile progresif hastalığı olan hastaların sağkalımları benzer bulunmuştur.

Tedavi yanıtı ile yaşam kalitesinin ilişkisi değerlendirildiğinde Wolf ve ark.'nın yaptığı çalışmada KHAK'lı hastalarda tedavi yanıtı ile yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (81). Yine bir çalışmada ileri evre KHDAK'lı hastalarda tümör yanıtının ardından semptomlarda iyileşme olduğu gözlenmiştir (82). Langendijk ve ark. objektif tümör yanıtının dispne ve sosyal fonksiyonları belirgin iyileştirdiğini saptamıştır (83). Biz çalışmamızda ise tam yanıtı olan hastaların bazal yaşam kalitesinin; kısmi yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalığı olan hastaların yaşam kalitelerine göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile daha iyi olduğunu bulduk.

Çalışmamızda tedavi yanıtı ile ilgili yapılan çalışmalardan farklı olarak tedavi yanıtı ile hastanede geçirilen gün sayısını karşılaştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da progresif hastalığı olanların tam yanıt, kısmi yanıt ve stabil hastalığı olanlara göre daha fazla hastanede gün geçirdiklerini saptadık. Progresif hastalığı olanların zaten kısa olan sağkalımlarının %19.7'sini hastanede geçirmeleri dikkat çekicidir.

Evre 3-4, Karnofsky Performans skoru %60-100 olan, 673 KHDAK'lı hastanın katıldığı randomize çalışmada LCSS için normatif bilgiler hesaplanmıştır. Bu hastalar için ortalama bazal LCSS skoru 26.56 olarak saptanmıştır (72). Svobodnik ve ark.'nın çalışmasında da Hollen ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde evre 3-4 KHDAK için ortalama bazal LCSS skoru 27.38 olarak bulunmuştur (79,80). KHAK'da LCSS için normatif bilgiler hesaplanmamıştır. Literatürden bulduğumuz tek çalışma ile sonuçlarımızı karşılaştırdık(80). Bu çalışmada 42 KHAK'lı hastayı değerlendirmiş ve ortalama bazal LCSS skorunu 30.79 olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde evre 3-4 KHDAK'lı hastalar için bazal LCSS skoru 29.03, KHAK'lı hastalar için ortalama bazal LCSS skoru 30.73 olarak saptandı.

Hollen ve ark.'nın çalışmasında en düşük bazal semptom skoru hemoptizi (5.11) ile ilgili sorudan elde edilirken, en yüksek skor normal aktivite (36.83) ile ilgili sorudan elde edilmiştir (72). Çalışmamızda da bu literatürü destekleyen bulgular bulunmuştur. Bazal hemoptizi skoru 7.49 ile en düşük, normal aktivite ile ilgili skor ise 40.70 ile en yüksek skor olarak saptanmıştır. Bu bulgular da gösteriyor ki akciğer kanseri, hastaların günlük normal aktivitelerini kısıtlamaktadır ve bu durum yaşam kalitesini en fazla bozan durumdur.

Yaşam kalitesi ile klinik ve demografik özelliklerin ilişkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir. Svobodnik ve ark.'nın çalışmasında LCSS kullanılarak değerlendirilen yaşam kalitesi ile yaş, cinsiyet, karnofsky performans durumu, hücre tipi ve hastalığın evresi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Yaşlı hastalarda iştah, öksürük ve hemoptizi ile ilgili yaşam kalitesi skoru daha kötü bulunurken, bayanlarda erkeklere göre öksürük, nefes darlığı, aktivite durumu ve hastalığın belirtileri ile ilgili yaşam kalitesi skoru daha iyi bulunmuştur. Düşük karnofsky performans skoru olanlarda iştahsızlık, yorgunluk, öksürük, nefes darlığı, ağrı, hastalığın belirtileri, aktivite durumu ve yaşam kalitesi ile ilgili skorların daha kötü olduğu gösterilmiştir. KHAK'da hemoptizi, aktivite durumu ile ilgili yaşam kalitesi skoru daha kötü bulunurken, evre ilerledikçe yaşam kalitesinin bozulduğu gösterilmiştir (80).

Çalışmamızda da ≥ 60 yaş olan hastalarda yorgunluk ile ilgili yaşam kalitesi skorunun < 60 yaş olan hastalara göre daha kötü olduğu saptandı. Yorgunluk akciğer kanserinde hastalığın yol açtığı en önemli semptomlardan biridir ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Svobodnik ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda bayanlarda yorgunluk, öksürük ve nefes darlığı ile ilgili yaşam kalitesinin daha kötü olduğu gösterilmiştir.

Diğer çalışmalara benzer şekilde Karnofsky Performans skoru düşük olanlarda yaşam kalitesi daha kötü saptandı. Özellikle yorgunluk, ağrı, hastalığın belirtileri, aktivite durumu ve

ortalama bazal yaşam kalitesi skorları Karnofsky Performans skoru düşük olanlarda daha kötü idi. Yine çalışmamızda ileri evre hastalarda ağrının daha sık olduğu, aktivite durumunun daha kısıtlı olduğu ve yaşam kalitesinin bu hastalarda kötü etkilendiği gösterilmiştir.

Svobodnik ve ark.'nın çalışmasında KHAK'da hemoptizi ile ilgili yaşam kalitesi skoru kötü bulunurken, bizim çalışmamızda KHAK'da hemoptizi ile ilgili yaşam kalitesi daha iyi saptandı. KHDAK'da hemoptizi daha sık gözlenmektedir (80).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde asıl tedavi cerrahi olduğu için kemoterapinin sağkalıma etkisi sınırlıdır. Bu yüzden bu hastalar için sağkalımdan çok kemoterapinin yaşam kalitesine etkisi önem taşımaktadır. Hollen ve ark.'nın çalışmasında LCSS ile değerlendirilen yaşam kalitesinde KHDAK'da kemoterapi ile yaşam kalitesinde iyileşme olduğu gösterilememiştir (72). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KHDAK'da yaşam kalitesinin kemoterapi ile istatistiksel olarak anlamlı iyileşmediği gösterilmiştir.

Küçük hücreli akciğer kanseri kemoterapiye yanıt veren ve hastaların tedaviden fayda gördüğü akciğer kanseri tipidir. Klinisyenler olarak genellikle KHAK'lı hastaların kemoterapiden klinik fayda gördüklerini saptarız (62). Literatürde KHAK'da LCSS ile kürler arası yaşam kalitesini karşılaştıran başka bir çalışma bulamadık. Biz çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak LCSS anketi ile KHAK'lı hastaların kürler arası yaşam kalitesini de değerlendirdik. KHAK'da kemoterapi ile en iyi yaşam kalitesinin 2. kür sonrası görüldüğünü ve sonraki kürlerde anlamlı iyileşme olmasa da kötüleşme olmadığını saptadık. Ayrıca bu çalışmada lokal ileri evre KHDAK'lı hastalarda tedavi şekline göre yaşam kalitesi de değerlendirildi ve kürler arası ortalama yaşam kalitesi skorlarında KT ile KT ve radikal RT alan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Akciğer kanserinde kemoterapiye bağlı yan etkiler sık gözlenmektedir. Bulantı-kusma, alopesi, konstipasyon, halsizlik, diyare, periferik nöropati en sık gözlenen yan etkilerdendir. Hastalar sıklıkla kemoterapi sonrası bu şikayetlerle başvurumaktadırlar. Biz de çalışmamızda kemoterapiye bağlı yan etkileri değerlendirdiğimizde en sık görülen yan etkileri alopesi, halsizlik, bulantı-kusma, konstipasyon olarak saptadık.

Kemoterapötik ajanlardan sisplatin ve dosetaksele bağlı periferik nöropati sık gözlenmektedir. Özellikle kümülatif dozlarında bu etki daha sık gözlenmekte ve tedavi bittikten sonra da devam edebilmektedir. Argyriou ve ark.'nın çalışmasında özellikle 4. kürden sonra periferik nöropatinin klinik olarak gözlendiği rapor edilmiştir (84). Bizim çalışmamızda da periferik nöropatinin özellikle 4. kür sonrası başladığı ve 6. kür sonrası en fazla olduğu saptandı. Bu da sisplatin ve dosetakselin kümülatif doz-yan etki ilişkisi ile yorumlandı.

Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen çok sayıda prognostik faktörler çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Özellikle kemoterapinin KHDAK'da sınırlı yararı olması nedeniyle sağkalımı etkileyen prognostik faktörler daha çok ileri evre KHDAK'da çalışılmıştır. Biz çalışmamızda hücre tipi ayırmaksızın tüm akciğer kanserli hastalardaki sağkalımı belirleyen prognostik faktörleri değerlendirdik.

İleri evre KHDAK'ın genç yaştaki hastalarda agresif seyirli olduğu ve kısa bir sağkalım gösterdiği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (85). Bizim çalışmamızda yaş ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Akciğer kanseri olan bayanlarda erkeklere göre sağkalımın daha iyi olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir. Bir çalışmada 839 erkek ve 198 bayan akciğer kanserli hasta değerlendirilmiş ve ortalama sağkalımın bayanlarda daha uzun olduğu saptanmış (86). Ferguson ve ark.'nın çalışmasında 478 akciğer kanserli hasta değerlendirilmiş ve bayanlarda sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır. Cinsiyetin bağımsız prognostik faktör olduğu bu çalışmada vurgulanmıştır (87). Yine benzer şekilde Paesmans ve ark.'nın çalışmasında ileri evre KHDAK'lı hastalarda bayanlarda sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (88). Bizim çalışmamızda ise cinsiyet sağkalımı belirleyen prognostik faktör olarak saptanmadı. Bunun nedeninin bayan hastalarımızın sayısının az olması olarak düşünüldü.

Akciğer kanserinde hastalığın evresi sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörlerden biridir. Sugiura ve ark.'nın çalışmasında sağkalımı belirleyen faktörler değerlendirildiğinde hastalığın evresinin prognozu etkilediği gösterilmiştir (89). Yine bir çalışmada evrenin önemli prognostik faktör olduğu saptanmıştır (90). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda da olduğu gibi hastalığın evresinin sağkalımla ilişkisinin gösterilemediği çalışmalar da vardır (87,91). Çağlayan ve ark.'nın çalışmasında da evre ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (92).

Performans durumu ile sağkalım arasındaki ilişki pek çok araştırmacı tarafından saptanmıştır (88,90,91). Bizim çalışmamızda da Karnofsky Performans skorunun düşük olmasının sağkalımı kötü etkilediği gösterilmiştir.

Akciğer kanserinde laboratuvar parametrelerinden prognozu etkilediği düşünülen LDH, ALP, hemoglobin ve albumin ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Shinkai ve ark.'nın çalışmasında LDH'm bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır (93). Çağlayan ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde yüksek LDH seviyesi ile sağkalım arasında negatif korelasyon saptanmış (92). Bununla beraber pek çok çalışmada da LDH ile sağkalım arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (88,90). Bizim çalışmamızda yüksek LDH seviyesinin sağkalım ile ilişkisi gösterilememiştir.

Hemoglobin ve albumin düzeylerinin düşük olması sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerdendir (74,88,94). Bizde çalışmamızda anemi ve hipoalbuminemi sağkalımı etkileyen kötü prognostik faktörler olarak saptadık.

Yüksek ALP seviyesi ile sağkalım arasındaki ilişki de akciğer kanserinde üzerinde çalışılan konulardan biridir. Pek çok çalışmada ALP ile sağkalım arasındaki ilişki saptanamamıştır (88,90,92). Bizim çalışmamızda farklı olarak yüksek ALP düzeyinin sağkalımı etkileyen kötü prognostik faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir.

Yaşam kalitesi sağkalımı etkileyen önemli prognostik faktörlerden biridir. Ruckdeschel ve ark'nın çalışmasında 438 akciğer kanserli hastanın yaşam kalitesi ile sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve total bazal yaşam kalitesi skorunun sağkalımı belirleyen önemli bir faktör olduğu saptanmıştır (95). Yine Ganz ve ark'nın çalışmasında da benzer şekilde bazal yaşam kalitesinin sağkalımı belirgin şekilde etkilediği gösterilmiştir. (96). Gralla ve ark.'nın çalışmasında da 673 KHDAK'lı hastada LCSS ile değerlendirdikleri, yaşam kalitesinin yalnızca sağkalımı etkilediğini değil, diğer bilinen prognostik faktörlerden daha etkili olduğunu saptamışlardır (97). Çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer şekilde LCSS ile değerlendirilen yaşam kalitesinin sağkalımı belirleyen prognostik faktör olduğu ve iştahsızlık, öksürük, nefes darlığı, ve ağrı ile ilgili yaşam kalitesi skorları kötü olan hastaların sağkalımlarının kısa oldukları saptandı.

Akciğer kanserli hastaların yaşam süresinde yıllar içinde çok anlamlı olarak değişiklikler olmamıştır. Tüm akciğer kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %15 iken, KHDAK'da evre 3B'nin 5 yıllık sağkalımı %5-20, ortalama medyan süre de 9 ila 20 ay arasında değişmektedir. Evre 4 KHDAK'da 1 yıllık sağkalım %30-35 iken, medyan sağkalım süresi 8-10 aydır. KHAK'da sınırlı hastalıkta medyan sağkalım 18 ay iken, yaygın hastalıkta 9 aydır (49,57,59,62). Ülkemizde Songür ve ark.'nın yaptığı çalışmada evre 4 KHDAK'da ortalama sağkalım 6 ay, Bekçi ve ark.'nın yaptığı lokal ileri ve ileri evre KHDAK'da ortalama sağkalım 7.9 ay olarak saptanmıştır (98,99). Çağlayan ve ark.'nın çalışmasında evre 3B ve evre 4 KHDAK'lı 304 hasta değerlendirilmiş ve evre 3B hastalıkta sağkalım 8 ay bulunurken evre 4 hastalıkta 4.5 ay olarak saptanmıştır (92). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada 155 KHAK'lı hasta değerlendirilmiş ve sınırlı hastalıkta sağkalım 10.3 ay, yaygın hastalıkta ise 5.4 ay olarak saptanmıştır (100). Bizim çalışmamızda tüm hastalar için ortalama yaşam süresi 9 ay, medyan sağkalım süresi 7 ay olarak saptanmıştır. KHDAK'lı hastalarda evre 3A için ortalama yaşam süresi 21 ay, evre 3B için 9.3 ay ve evre 4 için 9.3 ay saptanırken, KHAK'lı hastalarda sınırlı hastalık için ortalama yaşam süresi 18.3 ay, yaygın hastalık için ortalama 10.7 ay olarak saptandı. KHDAK'da evrenin sağkalımı etkilediği ve evre 3A hastalıkta

sağkalımın evre 3B ve 4'e göre daha uzun olduğu gösterildi. Çağlayan ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda evre 3B ve evre 4 hastalık arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmadı. KHAK'da da sınırlı hastalığı olan hastaların sağkalımı yaygın hastalığa göre anlamlı olarak daha fazla bulundu (92).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yeni ajanlarla yapılan ECOG 1594 çalışmasında sisplatin/dosetaksel ile ortalama sağkalım 7.8 ay, sisplatin/gemcitabin ile 8.1 ay, sisplatin/dosetaksel ile 7.4 ay, karboplatin/dosetaksel ile 8.2 ay olarak bulunmuştur (101). Türkiye'de Bekçi ve ark.'nın yaptığı çalışmada değişik kemoterapi protokollerinin sağkalıma etkisinin farklı olup olmadığı değerlendirildiğinde hepsi sisplatin içeren farklı protokoller arasında sağkalım farkı saptanmamıştır (99). Çalışmamızda KHDAK'da sisplatin/etoposid alan hastaların ortalama yaşam süresi 10.6 ay ve dosetaksel/sisplatin alanların 10.1 ay olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kemoterapi ileri evre KHDAK'da küratif olmamakla birlikte toksik ve maliyeti fazla olan bir tedavi yöntemidir. Bu yüzden kemoterapinin optimal süresinin ne kadar olacağı önemli bir tartışma konusudur. Bu konu ile ilgili evre 3B ve 4 KHDAK'lı hastalarda yapılmış 3 randomize çalışma vardır. İlk 2 çalışmada kısa süreli kemoterapi ile (3-4 kür) 6 kür kemoterapi karşılaştırılmış ve yanıt oranlarında, yaşam kalitesinde, sağkalımda farklılık saptanmamıştır. Bununla beraber 6 kür alan hastalarda kümülatif toksisiteler daha fazla gözlenmiştir. 3. çalışmada hastalar 4 kür platin bazlı tedavi sonrası gözlem veya 6 aylık vinoralbine tedavisi için randomize edilmişler. 4 kür sonrası gözlenen hastalar ile 6 ay vinoralbine tedavisi alan hastalar arasında sağkalım açısından farklılık saptanmamıştır. Bu 3 çalışmada da ileri evre ve metastatik KHDAK'da optimal kemoterapi tedavisinin 3-4 kür olması gerektiği vurgulanmıştır. Uzamış tedavi sağkalımı artırmamakla birlikte yan etki riskini de artırır (102). Ülkemizde lokal ileri ve ileri evre KHDAK'da kemoterapinin kaç kür verilmesi gerektiği ile ilgili bir çalışma bulamadık. Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde yaş, cinsiyet, evre ve tedavi yanıtı benzer olan KHDAK'da ≤ 4 kür ve > 4 kür kemoterapi verilmesinin yaşam süresi ile ilişkisi değerlendirildi ve anlamlı farklılık saptanmadı (394-397 gün).

Randomize yapılan bir çalışmada lokal ileri evre KHDAK'da kemoterapiye radyoterapi eklenmesinin yararlı etkisi gösterilmiştir. Objektif tümör yanıtının ve sağkalımın kemoterapi ve radyoterapi alan grupta tek başına radyoterapi alanlara göre arttığı saptanmıştır (103). Pek çok randomize kontrollü büyük çalışmalarda (ECOG, SWOG) kemoterapi ve radyoterapinin birlikte verilmesinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiş ve son akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberinde kombine platin bazlı kemoterapi ve radyoterapi lokal ileri evre

KHDAK'lı hastalarda önerilen tedavi olmuştur (104,105). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak lokal ileri evre KHDAK'da kemoterapi ile kemoterapi ve radikal radyoterapi uygulanan hastaların yaşam süreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptayamadık. Bunun gruplar arasındaki sayıların eşit olmamasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Yaşam kalitesinin sağkalımı etkilediği ve diğer bilinen prognostik faktörlerden daha önemli olduğu Gralla ve ark.'nın çalışmasında rapor edilmiştir (97). Bu çalışmada ve Svobodnik ve ark. çalışmasında LCSS anketi kullanılarak yaşam kalitesinin sağkalıma etkisi araştırılmış ve iştahsızlığı olan, yorgunluk, öksürük, nefes darlığı, ağrı tarifleyen ve bu semptomlarla ilgili yaşam kalitesi skoru kötü olan hastalar ile hastalığın belirtileri ile aktivite durumu kötü olan hastaların sağkalımının daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada hücre tiplerine göre yaşam kalitesinin sağkalıma etkisi analiz edilmemiştir (80). Bizim çalışmamızda KHDAK'da aktivite durumu kısıtlı olan hastaların sağkalımı daha kötü saptanırken, KHAK'da iştahsızlık, yorgunluk, nefes darlığı, aktivite durumu ve ortalama yaşam kalitesi skorunun kötü olmasının sağkalımı olumsuz etkilediği saptanmıştır. Yani KHAK'lı hastalarda iştahsızlık, yorgunluk ve nefes darlığı semptomları sağkalımı etkilemektedir. Bu şikayetleri olan hastalarda sağkalımın kötü olacağı tahmin edilebilir ve kemoterapiye yanıt değerlendirilirken bu semptomların varlığı takip edilebilir. KHDAK'da hastanın aktivite durumu kısıtlı ise normal faaliyetleri yapabilme kapasitesi sınırlı ise sağkalımın kötü olacağı tahmin edilebilir.

SONUÇLAR

Akciğer kanseri Dünya’da olduğu gibi Türkiye’de de büyük bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Akciğer kanseri tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen sağkalımda çok fazla artış saptanamamıştır. Bu çalışmada kemoterapi uygulanan akciğer kanserli hastalarda tedaviye yanıtın, yan etkilerin, yaşam kalitesinin ve yaşam süresinin değerlendirilmesi ve hasta ve kanser cevabı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapinin yaşam kalitesi üzerine etkisi yoktur.
2. Küçük hücreli akciğer kanserinde kemoterapinin yaşam kalitesi üzerine etkisi vardır ve özellikle 2. kür kemoterapi sonrası yaşam kalitesinde iyileşmeler ortaya çıkmaktadır.
3. Yaşam kalitesi sağkalımı etkileyen prognostik faktördür.
4. Karnofsky Performans skoru ile LCSS skoru çok yakın ilişkilidir.
5. Lokal ileri ve ileri evre KHDAK’lı hastalarda >4 kür KT verilmesinin sağkalıma etkisi yoktur.

ÖZET

Akciğer kanseri Dünya’da ve Türkiye’de en sık görülen kanser türlerinden biri olup mortalitesi çok yüksektir. Tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen sağkalımda çok fazla artış saptanamamıştır. Bu çalışmanın amacı kemoterapi uygulanan akciğer kanserli hastalarda tedaviye yanıtın, yan etkilerin, yaşam kalitesinin ve yaşam süresinin değerlendirilmesi ve hasta ve kanser cevabı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Mart 2004-Eylül 2006 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde akciğer kanseri tanısı alan ve kemoterapi endikasyonu olan 166 hasta çalışmaya alındı. Çalışma prospektif gözlem çalışması olarak planlandı. Hastaların tedavi yanıtı, kemoterapi sonrası oluşan yan etkileri ve sağkalım süreleri gözlemlendi. Yaşam kaliteleri her kür öncesi Akciğer Kanseri Semptom Skalası ile değerlendirildi.

Hastalarımızın ortalama yaşam süresi 269.4 ± 213.5 gün, medyan sağkalım süresi ise 210 gün olarak bulundu. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde evre 3A’da sağkalımın (634 gün) evre 3B (280 gün) ve evre 4’e (284 gün) göre anlamlı olarak daha iyi olduğu, küçük hücreli akciğer kanserinde sınırlı hastalıkta (551 gün) yaygın hastalığa (322 gün) göre sağkalımın anlamlı daha iyi olduğu saptandı. Tam veya kısmi yanıt oranı küçük hücreli akciğer kanserinde %46.3, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde %26.4 olarak saptandı ($p<0.05$). Progresif hastalık görülme oranı ise küçük hücreli akciğer kanserinde %22 iken, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde %46.4 idi ($p<0.05$). Düşük Karnofsky Performans skoru olanlarda ve ileri evre hastalarda yaşam kalitesi skorları kötü saptandı. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapinin yaşam kalitesi üzerine etkisini gösteremezken, küçük hücreli akciğer kanserinde kemoterapinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin olduğu ve özellikle 2. kür kemoterapi sonrası yaşam kalitesinde iyileşmeler ortaya çıktığını saptadık. Alopesi, halsizlik, bulantı-kusma, konstipasyon en sık görülen yan etkilerdi. Düşük hemoglobin ve albumin değeri, yüksek alkalin fosfataz değeri, düşük performans durumu ve yaşam kalitesi sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olarak saptandı. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde >4 kür kemoterapi verilmesinin yaşam süresini arttırmadığı gösterildi. Tam yanıtı olan hastaların yaşam sürelerinin %10’nu hastanede geçirdiği saptanırken, progresif

hastalığı olanların yaşam sürelerinin %20'sini hastanede geçirdikleri saptandı ($p<0.001$).

Sonuç olarak bu çalışma küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapinin yaşam kalitesine etkisinin olmadığını, küçük hücreli akciğer kanserinde ise kemoterapinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin olduğunu, yaşam kalitesinin sağkalımı etkileyen prognostik faktör olduğunu, Karnofsky Performans skorunun LCSS skoru ile çok yakın ilişkili olduğunu ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde 4 kürden fazla verilen kemoterapinin yaşam süresi üzerine olumlu etkisi olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, yaşam kalitesi, yaşam süresi

EVALUATION OF TREATMENT RESPONSE, SIDE EFFECTS, QUALITY OF LIFE AND SURVIVAL IN LUNG CANCER PATIENTS

SUMMARY

Lung cancer is the most common cancer in the world and Turkey and has a high mortality rate. In spite of developments in the diagnosis and treatment of lung cancer, survival stay unchanged. The aim of this study was to evaluate response to treatment, side effects, quality of life and survival in lung cancer patients and establish the relationship between patient and cancer response.

166 lung cancer patients who were given chemotherapy in Trakya University Chest Department between March 2004-September 2006 were enrolled into the study. This study designed as prospective observational study. Patients' treatment response, side effects after chemotherapy and survival time were observed. Quality of life were analyzed with Lung Cancer Symptom Scale before each course.

Average survival time was 269.4 ± 213.5 days, median survival time was 210 days. A highly significant better survival was observed in stage 3A patients (634 days) compared with stage 3B (280 days) and stage 4 (284 days) in non-small cell lung cancer and in limited disease of small cell lung cancer (551 days) compared with common disease (322 days).

Complete or partial response was shown in 46.3% of small cell lung cancer patients and 26.4% of non small cell lung cancer patients ($p < 0.05$). Progressive disease was shown in 22% of small cell lung cancer patients and 46.4% of non small cell lung cancer patients ($p < 0.05$). A worse quality of life scores determined in patients with low Karnofsky Performance status and advanced disease. We could not demonstrate the improvement in quality of life with chemotherapy in non-small cell lung cancer. But in small cell lung cancer significant improvement in quality of life was shown especially after second course chemotherapy.

Common side effects of chemotherapy were alopecia, asthenia, nausea-vomiting, constipation. Low levels of hemoglobin and albumin, high levels of alkalen phosphatase, poor performance status and quality of life scores were determined as prognostic factors on

survival. We showed that >4 course chemotherapy did not appear to improve survival in non small cell lung cancer. Patients with complete response stayed in hospital 10% of their survival time while patients with progressive disease stayed in hospital 20% (p<0.001)

As a conclusion, improvement in quality of life with chemotherapy in non-small cell lung cancer.

we thought that chemotherapy has limited effects on quality of life in non-small cell lung cancer patients and in these patients giving >4 course chemotherapy didn't improve survival and basal lower quality of life indicated poor prognosis on survival.

Key words: Lung cancer, quality of life, survival time

Sonuç olarak bu çalışma küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapinin yaşam kalitesine etkisinin olmadığını, küçük hücreli akciğer kanserinde ise kemoterapinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin olduğunu, yaşam kalitesinin sağkalımı etkileyen prognostik faktör olduğunu, Karnofsky Performans skorunun LCSS skoru ile çok yakın ilişkili olduğunu ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde 4 kürden fazla verilen kemoterapinin yaşam süresi üzerine olumlu etkisi olmadığını göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer - Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96.
2. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:33-64.
3. Jemal A, Thomas A, Murray T. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
4. Payne DK. *Semin Oncol* 1996 ;23 :89-97.
5. Johnson JR, Temple R. (1985) Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat Rep* 69:1155–7.
6. Outcomes Working Group, Health Services Research Committee, American Society of Clinical Oncology (1996) Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 14:671–67.
7. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Saenior RM (Eds.). *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 3th ed. New York: McGraw Hill; 1998: p.1707-17.
8. Tai DYH, Dweik RA, Mehta AC, Ahmad M. Lung cancer. In: Bone R, Campbell GD, Payne DK (Eds.). *Bone's atlas of pulmonary and critical care medicine*. Philadelphia: Williams & Wilkins. 1999: p.6.2-14.
9. Prager D, Cameron R, Ford J, Figlin RA, Bronchogenic carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Bousey HA (Eds.). *Textbook of respiratory medicine* 3th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2000. p.1415-45.
10. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuel A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA J Clin* 2005;55:10-30.
11. Arınç S, Özvaran MK, Güngör N, Çelik O, Soğukpınar Ö, Baran İR. Hastanemizde tanı alan akciğer kanserli olguların epidemiyolojik ve histolojik özellikleri. *Akciğer Arşivi* 2005;6:149-52.
12. Takahashi T, Sidransky D. Biology of lung cancer. In: Mason J, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA (Eds.). *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders ; 2005: p.1311-28.
13. Anthony J, Alberg D, Rex C, Jonathan M. Epidemiology of lung cancer. In: Mason J, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA (Eds.). *Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine* Philadelphia: Elsevier Saunders ; 2005: p.1328-54.
14. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Boffetta P, Brennan P et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91:876-87.

15. Osann KE, Ernster VL, Mustacchi P. Epidemiology of lung cancer. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Bousey HA (Eds.). Textbook of respiratory medicine 3 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2000: p.1395-407.
16. Köktürk N, Öztürk C, Kırıçoğlu C. Sigara ve akciğer kanseri. Solunum Dergisi 2003;5:139-45.
17. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. N Eng J Med 1990;323:632-6.
18. Crofton J, Douglas A. Respiratory Disease. London: Blackwell Scientific Publications; 1989: 142-91.
19. Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, Giovannucci EL, Speizer FE, Willett WC et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. J Natl Cancer Inst 2000;92:1812-23.
20. Rom WN. Asbestos related lung disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Saenior RM (Eds.). Fishman's pulmonary diseases and disorders.3th ed. New York: McGraw Hill; 1998: p. 877-92.
21. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003;123: Suppl 1:21-49.
22. Siegfried JM. Biology and chemoprevention of lung cancer. Chest 1999;113 Supp 1:40-5.
23. Davidson BJ, Hsu TC, Schantz SP. The genetics of tobacco induced malignancy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993;119:1198-205.
24. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. Am J Epidemiol 1996;144:554-62.
25. Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, Swanson GM, Aston CE. Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: Heterogeneity by age at diagnosis. Genet Epidemiol 1999 (abstract);17(4):253-73.
26. Topu Z, Ülger F, Numanoğlu N. Ailesel kanser hikayesi ve akciğer kanseri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2004;52:130-6.
27. Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD. Lung cancer 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implication. Thorax 2003;58:892-900.
28. Köktürk N, Öztürk C, Kırıçoğlu CE. Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. Solunum Dergisi, 2003;5:127-38.
29. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. Drugs 2000; 60 suppl 1:15-23.
30. Mohr LC, Rodgers JK, Silvestri GA. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and the risk of lung cancer. Anticancer Res 2003;23:2111-24.
31. Annakkaya AN, Yaman M, Erturan S, Aydın G, Müsellim B, Altuğ E. İleri evre akciğer kanserinde hücrel ve hümorale immünite. Solunum 2002;4:224-8.

32. Bordow RA, Ries AL, Morris TA (Çeviri: S Gönüllü, A Kaya). Akciğer kanseri:sınıflama, patoloji ve epidemiyoloji. Akciğer hastalıklarında klinik sorunlar el kitabı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2001. s.606-9.
33. Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A, Aksel N, Halilçolar H, Özacar R. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. Solunum 2000;2:56-60.
34. Robbins K (çeviri: U Çevikbaş). Solunum sistemi. 2th. İstanbul: Nobel & Yüce; 1995: s.385-437.
35. Kaiser LR. Non-small cell lung cancer- clinical aspects, diagnosis, staging, and treatment. In: Fishman AP (Ed.). Fishman's Manual of Pulmonary Disease and Disorders. 3th ed. Philadelphia: McGraw Hill; 2002: p.615-42.
36. Atıcı AG, Erkan L, Fındık S, Uzun O, Kandemir B. Küçük hücreli akciğer dışı akciğer kanserli hastaların klinik özellikleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2004;52:150-8.
37. Johnson DH, Blanke CD. Small cell lung cancer: Diagnosis, treatment and natural history. In: Fishman AP (Eds). Fishman's pulmonary diseases and disorders.: 3th ed. Philadelphia: Mc Graw Hill; 1998. p.1819-31.
38. Margolis ML. Non-small cell lung cancer-clinical aspects, Diagnosis, staging and history . Fishman AP (Ed). Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3th ed. Philadelphia: Mc Graw Hill 1998. p.1759-81.
39. Mazzone PJ, Arroliga AC, Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. Curr Opin Pulm Med 2003;9:313-20.
40. Patel AM, Davilla DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. Mayo Clin Proc 1993;68:278-87.
41. Verschakelen JA, Wever W, Bogaert J. Role of computed tomography in lung cancer staging. Curr Opin Pulm Med 2004;10:248-55.
42. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of lung cancer. Chest 2003;123 Suppl 1:129-36.
43. Çakan A, Şahin B, Aksel N, Erbaycu AE, Özsöz A, Soy Ö. Akciğer kanseri tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde bronkoskopi ve bilgisayarlı tomografi bulgularının analizi. Solunum 2005;7(3):107-14.
44. Thomas L. Sputum cytology for the detection of early lung cancer. Curr Opin Pulm Med 2003;9:309-12.
45. Kaya A, Güngör A, Gönüllü U. İnvaziv tanı yöntemleri. Çavdar T, Ekim N (Editörler). Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım'da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:38-43.
46. Kumanlıoğlu K, Değirmenci B, Akın H. Nükleer tıbbın tanı ve izlemdeki yeri. Çavdar T, Ekim N (Editörler). Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım'da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999: s.33-7.

47. Yüksel M, Çermik TF, Karlıkaya C, Salan A, Çakır E, Gültekin A et al. Monitoring the chemotherapeutic response in primary lung cancer using ^{99m}Tc-MIBI SPET. *Eur J of Nucl Med* 2001;28:799-806.
48. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 1. *Chest* 2004;125:2294-9.
49. Albert WM. Lung cancer guidelines. *Chest* 2003;123 Suppl 1:1-2.
50. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non small cell lung cancer. *Chest* 2003;123 supp 1:147-56.
51. Akmansu M, Benekli M, Büyükberber S, Çoksun U, Demircan S, Köktürk N. Akciğer kanseri tanı ve tedavi konsepti'inde. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları; 2005. s.1-25.
52. Akkoçlu A, Yaman M, Sanal S, Öztürk C, Yılmaz U, Göksel T ve ark. Evrelere göre tedavi ve izlem. Çavdar T, Ekim N (Editörler). Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım'da. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1999: s.64-74.
53. Smythe WR. Treatment of stage I non small cell lung carcinoma. *Chest* 2003;123 Suppl 1:181-7.
54. Scott WJ, Howington J, Movsas W. Treatment of Stage II nonsmall cell lung cancer. *Chest* 2003;123 Suppl 1:188-201.
55. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS. Special treatment issues. *Chest* 2003;123 Suppl 1:244-58.
56. Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA nonsmall cell lung cancer. *Chest* 2003;123 Suppl 1:202-20.
57. Jett JR, Scott WT, Rivera MP, Sause WT. Guidelines on treatment of stage IIIB nonsmall cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 Suppl 1:221-5.
58. Dunant A, Pignon JP, Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for non small cell lung cancer: contribution of the international adjuvant lung trial. *Clin Cancer Res* 2005;11 Suppl 13:5017-21.
59. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:226-43.
60. Sause WT, Machtay M. Treatment of non small cell lung cancer: radiation therapy. In: Fishman AP (Ed.). *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 3th ed. New York: McGraw Hill;1998. p.1805-18.
61. Serman DH. Bronchoscopy ,transtoracic needle aspiration and related procedures. In: Fishman AP (Ed.). *Manual of pulmonary diseases and disorders*. 3th ed. New York: McGraw Hill;2002. p.75-95.
62. Osterlind K. Chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001;17:234-58.

63. Warr,D.G. Handbook of Supportive Care in Cancer, 1995,541-558.
64. Fries JF,Singh G.The hierarchy of patient outcomes. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Second edition. Philadelphia:Lippincott-Raven Publishers.1996;p.33.
65. Göksel T,Güzelant A. Akciğer kanserinde yaşam kalitesi değerlendirmeleri. In: Hastürk S, Yüksel M; eds. Akciğer kanseri. İstanbul:Bilmedya Grup ;2000;359-75.
66. Güzelant A, Göksel T,Ozkok S. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 :an examination into the cultural validity and reliability of the Turkish version of the EORTC QLQ-C30. Eur J Cancer Care 2004;13:135-44.
67. Karnofsky D.A &Burchenal J.H. (1949) The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of Chemotherapeutic Agents (ed. MacLeod C.M.), pp. 191–205.
68. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Potanovich LM (1993) "Quality of life assessment in individuals with lung cancer: Testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)." Eur J Cancer 29: S51-S58.
69. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C (1994) "Quality of life during clinical trials: Conceptual model for the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)." Support Care Cancer 2: 213-22.
70. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG et al. (1994) "Measurement of quality of life in patients with lung cancer in multicenter trials of new therapies: Psychometric assessment of the Lung Cancer Symptom Scale." Cancer 73: 2087-98.
71. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG. (1995) "An overview of the Lung Cancer Symptom Scale." In: Gralla RJ, Moinpour CM eds. Assessing quality of Life in Patients with Lung Cancer: A Guide for Clinicians, NCM, New York, pp 57-63.
72. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Eberly SW, Cox C. Normative data and trends in quality of life from the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Support Care Cancer. 1999;7:140-8.
73. Bretti S, Manzin E, Celano A. Low dose carboplatin combined with vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A single institution phase II study. Oncology Reports 2001; 8: 381-5.
74. 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.
75. Finkelstein D, Ettinger D, Ruchdeschel J. Long-term survival in metastatic non-small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Group Study. J Clin Oncol 1986; 4: 702-9.
76. Johnson DH. Recent advances in the treatment of non-small cell lung cancer with chemotherapy: The ECOG experience. Lung Cancer 1997; 18: 146-7.

77. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Mason BA, Creech RH. Chemotherapy for metastatic non-small cell bronchogenic carcinoma: EST-2575, generation V: a randomized comparison of four cisplatin-containing regimens. *J Clin Oncol* 1985; 3: 72-4.
78. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ* 1998; 317,771-75.
79. Hollen PJ, Gralla RJ, Cox C. A dilemma in analysis: issues in the serial measurement of quality of life in patients with advanced lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 18: 119-36.
80. Svobodnik A, Novotny P, Bass E, Garces Y, Jett J, Bonner J, et al. Quality of life in 650 lung cancer survivors 6 months to 4 years after diagnosis. *Mayo Clin. Proc.* 2004;79:1024-30.
81. Wolf M, Pritsch M, Drings P. Cyclic-alternating versus response-oriented chemotherapy in small-cell lung cancer: a German multicenter randomized trial of 321 patients. *J Clin Oncol.* 1991;9:614-24.
82. Fernandez C, Rosell R, Abad-Esteve A. Quality of life during chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Acta Oncol.* 1989;28:29-33.
83. Langendijk JA , Aaronson NK , ten Velde GP , de Jong JM , Muller MJ , Wouters EF. Pretreatment quality of life in of inoperable non-small cell lung cancer patients referred for primary radiotherapy. *Acta Oncol.*2000;39:949-58.
84. Argyriou A.A, Polychronopoulos P, Koutras A, Xiros N, Petsas T, Argyriou K, et al. Clinical and electrophysiological features of peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin plus paclitaxel-based chemotherapy *Eur J Cancer* 2007;16: 231-7.
85. Feld R, Arrigata R, Ball DR. Prognostic factors in non small cell lung cancer: A Concensus report. *Lung Cancer.*1991; 7:3-5.
86. Perrot M, Licker M, Bouchardy C. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 21-6.
87. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, Golomb HM. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8:1402-7.
88. Paesmans M, Sculier JP, Libert P. Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1221-30.
89. Sugiura S, Ando Y, Minami H. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Research* 1997; 3: 47-50.
90. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1996; 15: 67-77.

91. Martins SJ, Pereira JR. Clinical factors and prognosis in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:453-7.
92. Çağlayan B, Fidan A, Salepçi B, Kırıl B, Torun E. Effects of prognostic factors and treatment on survival in advanced non-small cell lung cancer. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2004; 52(4):323-32.
93. Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y. A prognostic factor risk index in advanced non-small cell lung cancer treated with cisplatin-containing combination chemotherapy. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1992; 30: 1-6.
94. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhaes. Survival predictors in advanced nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;13:253-67.
95. Ruchdeschel JC, Piantadosi S. Quality of life in lung cancer surgical adjuvant trials. *Chest* 1994; 106:324-8.
96. Ganz PA, Lee JJ, Siau JJ. Quality of life assesment: an independent prognostic variable for survival in lung cancer. *Cancer* 1991; 67:3131-5.
97. Gralla RJ, Hollen PJ, Eberly S, Cox C. Quality of life score predicts both response and survival in patients receiving chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer* 1995; 3:378-9.
98. Songür N, Kuru B, Ok U. İleri Evre Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserlerinde Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler. *Toraks Dergisi* 2005; 6:91-7.
99. Bekçi T, Erdal N. İleri Evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Analizi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2006; 4 (3):19-23.
100. Tatlısöz H, Erkan L, Serhat F, Kandemir B. Clinical features and outcomes of small cell lung cancer cases from Northern Turkey. *Turkish Resp. J.* 2000;1: 26-30.
101. Bonomi P, Kim K, Fairclough D. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2000;18:623-31.
102. Socinski MA, Baggstrom MQ, Hensing TA. Duration of therapy in advanced, metastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003 Jan;1(1):33-8.
103. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL. Improved survival in stage III non small cell lung cancer:a seven year followup of Cancer and Leukemia Group B (CALBG) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1210-5.
104. Robinson L, Ruckdeschel J. Treatment of non-small cell lung cancer stage 3A: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:243-65.
105. Jett J, Schild S, Keith R. Treatment of non-small cell lung cancer stage 3B: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:266-76.

EKLER

EK I



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

urum Sayısı: 09

Karar Tarihi: 08.06.06

6-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 08-06-2006 tarihinde "~~Kemoterapi uygulanan akciğer kanserli hastalarda yan etkilerin, yaşam kalitesinin, tedaviye yanıt ve yaşam süresinin değerlendirildiği gözlem çalışması~~" adlı TÜTFEK-2006/030 protokol no.lu Araş.Gör.Dr.Burcu ÖZLEN'in tez çalışmasını incelemek üzere toplandı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı, Prof.Dr.Osman N.HATİPOĞLU'nun yürütücüsü olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kuruma ödendiği koşullarda gerçekleştirilmesinde sakınca olmadığına mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

sta Adresi:
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
İlipoğlu Yerleşkesi
030-EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52

EK 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (ÖRNEK)

Bu katıldığımız çalışma bilimsel bir araştırma olup hastalığımızın tedavisinde kullanılan ilaç tedavisinin (Kemoterapi) güvenilirliğinin, etkinliğinin ve yaşam kalitesine etkilerinin değerlendirildiği gözlem çalışması'dır.

Bu çalışma için size farklı bir tedavi veya uygulama yapılması söz konusu değildir. Araştırma verilerinin daha düzenli olarak toplanmasını sağlayarak hastalığımızın tedavisi ile ilgili bilimsel değerlerde bilgiler elde edilmesi amaçlanmıştır. Kendi hekiminizin hastalığımızın tedavisi için önerdiği ilaçların yan etkileri, etkinliği ve yaşam kalitesine etkileri kaydedilecek ve istatistiksel analiz yapmak için kullanılacaktır. Bu çalışmada size her kemoterapi öncesi yaşam kalitesi anketi doldurulacak ve her kemoterapi sonrası oluşan yan etkiler değerlendirilecektir. Her iki kür sonrası tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapılacaktır. Bu çalışmada yer almanız için öngörülen süre ilaç tedavisi aldığımız (kemoterapi) süre kadardır. Daha sonra sadece hastalığın seyri takip edilecektir. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı yaklaşık 200 olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 02842357641 /2885 no.lu telefondan Dr.Burcu Özlen'e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu çalışmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırcılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (ör. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır. Konuyla ilgili olarak T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurul yönergesi okunmalıdır.

EK 3

KARNOFSKY PERFORMANS SKALASI

100	Normal, Hastalık yakınması ve kanıtı yok
90	Normal aktivitesini yapabiliyor, hastalığın önemsiz belirti ve bulguları var
80	Ancak normal eforla normal aktivite sürdürüyor. Belirti ve bulgular daha belirgin
70	Kendi kendine bakabiliyor buna karşın normal aktivitelerini yürütemiyor.
60	Kendi kendine bakabiliyor ancak ara sıra yardıma ihtiyacı olabiliyor.
50	Hatırı sayılır derecede yardıma ve sık sık tıbbi bakıma ihtiyacı var.Bazı hallarda kendi kendine bakabiliyor
40	Güçsüz ve özel bakıma ihtiyacı var
30	Ciddi derecede güçsüz hospitalizasyona ihtiyacı var. Hastalık nedeni ile acil öüm tehlikesi yok
20	Çok hasta, destek tedavisine ve hastanede bakıma ihtiyacı var
10	Ölüme yakın
0	Ölüm

EK 4

Rezektilemeyen Lokal İleri veya Metastatik
Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Karsinomunun Birinci Basamak
Tedavisinde Kullanılan Tedavi Rejimlerinin Güvenliliğinin
Değerlendirildiği Gözlem Çalışması

Merkez no

Hasta no

Hastanın adının baş harfleri

1. TEDAVİ VİZİTİ

AKCİĞER-CEA SEMPTOM SKALASI (ECSS) HASTA SKALASI

Yönerge: Lütfen, GEÇTİĞİMİZ GÜN (son 24 saat) içerisinde akciğer semptomlarını en iyi belirtecek şekilde her çizginin üzerine bir işaret koyunuz.

ÖRNEK SORU:

BUGÜN HAVA NASIL?

OLABİLDİĞİNCE
İYİ

OLABİLDİĞİNCE
KÖTÜ

1 İŞTAHINIZ NASIL?

OLABİLDİĞİNCE
İYİ

OLABİLDİĞİNCE
KÖTÜ

2 NE KADAR YORGUNLUĞUNUZ VAR?

HİÇ

OLABİLDİĞİNCE
ÇOK

3 NE KADAR ÖKSÜRÜĞÜNÜZ VAR?

HİÇ

OLABİLDİĞİNCE
ÇOK

4 NE KADAR NEFES DARLIĞINIZ VAR?

HİÇ

OLABİLDİĞİNCE
ÇOK

5 BALGAMINIZDA NE KADAR KAN GÖRÜYORSUNUZ?

HİÇ

OLABİLDİĞİNCE
ÇOK

6 NE KADAR AĞRINIZ VAR?

HİÇ

OLABİLDİĞİNCE
ÇOK

7 HASTALIĞINIZIN (AKCİĞER CEA) BELİRTİLERİ NE KADAR KÖTÜ?

HİÇ YOK

OLABİLDİĞİNCE
KÖTÜ

8 HASTALIĞINIZ NORMAL FAALİYETLERİNİZİ YAPMANIZI NE
KADAR ETKİLEDİ?

HİÇ ETKİLEMEDİ

O KADAR
ETKİLEDİ Kİ HİÇ
BİR ŞEYİ KENDİM
YAPAMIYORUM.

9 BUGÜNKÜ YAŞAM KALİTENİZİ NASIL DEĞERLENDİRİRSİNİZ?

ÇOK YÜKSEK

ÇOK DÜŞÜK

EK 5

DEĞERLENDİRİLMESİ	
Bir önceki kürden bu yana gelişen yan etkileri sorgulayıp NCI-CTC'e göre uygun evreyi işaretleyiniz.	
Bulantı / Kusma	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Periferik ödem	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Flebit	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Allerjik reaksiyonlar	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Myaljiler / Artraljiler	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Stomatit / Mukozit	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Diyare	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Konstipasyon	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Alopesi	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2
Tırnak değişiklikleri	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2
Cilt değişikliği	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Halsizlik	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Periferik nöropati	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
İşitme kaybı	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Diğer.....	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Diğer.....	<input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Bu kürde febril nötropeni oluştu mu ?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır Evet ise <input type="checkbox"/> Grade 0..... <input type="checkbox"/> Grade 1 <input type="checkbox"/> Grade 2 <input type="checkbox"/> Grade 3 <input type="checkbox"/> Grade 4
Bu kürde antibiyotik kullanıldı mı ?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
Bu kürde eritrosit transfüzyonu yapıldı mı ?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
Bu kürde trombosit transfüzyonu yapıldı mı ?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
Hasta bu kür sırasında hastaneye yatırıldı mı ?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır Evet ise Kaç gün süre ile..... Nedeni belirtiniz.....
Bu kürde CSF kullanıldı mı?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
Bu kürde eritropoetin kullanıldı mı?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır
Doz azaltımı oldu mu?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır Evet ise ilaç ismi.....
Kür gecikmesi oldu mu?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır Evet ise..... <input type="checkbox"/> Sosyal.sebeplere ile <input type="checkbox"/> Yan etki nedeniyle Süresi