

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Komorbiditenin Prognostik Önemi ve Diğer Prognostik Faktörlerle İlişkisi

M. Alpaslan ÖZGÜN¹, Bülent KARAGÖZ¹, Oğuz BİLGİ¹, E. Gökhan KANDEMİR¹, Orhan TÜRKEN²

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET

Akciğer kanseri hastalarında komorbidite sık görülmektedir. Ancak, akciğer kanseri ve komorbidite arasındaki ilişki bugüne kadar yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konmuş 358 hastadaki komorbidite sıklığı incelenmiş, komorbiditenin diğer bilinen prognostik faktörlerle ilişkisi ve prognostik önemi araştırılmıştır. Komorbiditenin tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde Charlson komorbidite indeksi kullanılmıştır. Komorbidite derecesi ile yaş, evre ve performans durumu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p=0.0001$). Komorbidite derecesi ile cinsiyet ve histopatolojik tip arasında ise anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p=0.9$, $p=0.5$). Tek değişkenli analizde komorbidite derecesi, yaş, evre, performans durumu ve histopatolojik tip ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur ($p=0.00001$). Çok değişkenli analizde ise, yüksek komorbidite derecesinin diğer faktörlerden bağımsız olarak genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediği bulunmuştur ($p=0.0001$). Sonuç olarak, küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında komorbiditenin diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak kötü prognostik bir faktör olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, Komorbidite

ABSTRACT

The Prognostic Significance of Comorbidity and Relation of Comorbidity with the Other Prognostic Factors in Patients with Non Small Cell Lung Cancer

Comorbidities often be encountered in lung cancer patients. However, the relationship between lung cancer and comorbidity has not been investigated sufficiently yet. In this study, the prevalence of comorbidity in 358 patients with non small cell lung cancer diagnosed in Gülhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital was reviewed and its association with other known prognostic factors and impact of comorbidity on the prognosis was investigated. Comorbidity was significantly correlated with age, disease stage and performance status ($p=0.0001$). There was no association of comorbidity grade with sex and histopathological type ($p=0.9$, $p=0.5$). Univariate analysis demonstrated significant associations between overall survival and comorbidity, as well as, age, disease stage, performance status and histopathological type ($p=0.00001$). In multivariate analysis, high comorbidity grade, as independent from the other prognostic factors, influences overall survival negatively ($p=0.0001$). As a result, it was found that comorbidity is an independent poor prognostic factor in patients with non small cell lung cancer.

Key Words: Non small cell lung cancer, Comorbidity

GİRİŞ

Akciğer kanseri, günümüzde kansere bağlı ölümlerin en sık görülen nedenidir. Sigara içiminin yaygınlaşmasıyla birlikte akciğer kanseri insidansı giderek artmaktadır.¹

Akciğer kanserinin ileri yaşlarda daha sık görülmesi ve sigara içimi ile doğrudan ilişkili olması nedeniyle, akciğer kanseri hastalarında ileri yaş ve sigara içimiyle ilişkili komorbiditeler daha sık görülmektedir. Bunun yanında, özellikle gelişmiş ülkelerde yaşam süresinin uzaması ve geriatric nüfusun giderek artması, akciğer kanseri ve komorbidite ilişkisinin gelecekte daha büyük önem taşıyacağını göstermektedir.

Akciğer kanseri hastalarında komorbiditenin sağkalm ve tedaviye etkisi üzerine sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır.²⁻⁴ İleri yaş ve komorbiditesi olan hastaların birçok araştırmada çalışma dışında bırakılması nedeniyle, akciğer kanseri hastalarında komorbiditenin sıklığının tahmini ve prognostik önemi konusunda sağlıklı bilgi edinilememektedir.

Bu çalışmada; küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında komorbiditenin diğer prognostik faktörler ile olan ilişkisi ve bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı araştırılmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde KHDAK tanısı konmuş olan 358 hasta alınmıştır. Bilgiler hasta dosyası, hastane otomasyon sistemi ve gerektiğinde hasta yakınlarının telefonla aranması ile elde edilmiştir.

Komorbiditenin tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde Charlson komorbidite indeksi kullanılmıştır.⁵ Bu indekse göre, komorbid hastalıklar ciddiyeti ölçüsünde puanlanmıştır. Komorbiditelere, hafif hastalık durumundan ciddi hastalık durumuna doğru sırasıyla 1, 2, 3, 4 şeklinde puan verilmiş ve komorbid hastalıkların puanları toplanarak elde edilen ağırlıklı puana göre de komorbidite derecelendirmesi yapılmıştır. Bu derecelendirmeye göre, hastalar 0, 1-2, 3-4, 5 ve üzeri olmak üzere dört dereceye ayrılarak incelenmiştir (Tablo 1, Tablo 2).

Komorbidite derecesinin; yaş, cinsiyet, evre, performans durumu ve histopatolojik tip gibi bilinen

Tablo 1. Charlson indeksine göre komorbidite değerlendirme çizelgesi

Komorbidite puanı	Hastalık
1	Koroner arter hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Kronik pulmoner hastalık Peptik ülser hastalığı Periferik damar hastalığı Serebrovasküler hastalık Diabetes mellitus Karaciğer hastalığı (hafif derecede) Konnektif doku hastalığı Demans
2	Diabetes mellitus (uç organ hasarının eşlik ettiği) Renal hastalık (orta veya ağır derecede) Hemipleji Nonmetastatik solid tümör Lösemi Lenfoma Multipl myeloma
3	Karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede)
6	Metastatik solid tümör AIDS

Tablo 2. Charlson indeksine göre komorbidite derecesi

Komorbidite derecesi	Toplam puan
0	0
1-2	1-2
3-4	3-4
5 ve üzeri	5 ve üzeri

Tablo 3. Hastaların genel özellikleri (n=358)

Özellikler	Sayı (%)	Özellikler	Sayı (%)
Yaş (yıl)		Histopatoloji	
Minimum	36	Skuamöz hücreli karsinom	190 (53.10)
Maksimum	86	Adenokarsinom	124 (34.60)
Ortalama yaş	62.69	Büyük hücreli karsinom	19 (5.30)
Ortanca yaş	64	Andiferansiye karsinom	25 (7.00)
Cinsiyet		Komorbidite skoru	
Erkek	217 (60.60)	0	45 (12.56)
Kadın	141 (39.40)	1-2	170 (47.48)
		3-4	123 (34.35)
		5 ve üzeri	20 (5.58)
Evre		Performans Durumu	
Evre I	5 (1.39)	ECOG 0	17 (4.70)
Evre II	80 (22.34)	ECOG 1	164 (45.8)
Evre IIIA	74 (20.67)	ECOG 2	143 (39.9)
Evre IIIB	111 (31.00)	ECOG 3	34 (9.5)
Evre IV	88 (24.58)		

prognostik faktörlerle birlikteliği araştırılmıştır. Komorbidite ve tüm bu prognostik faktörlerin sağkalıma etkisi tek değişkenli analiz ile ve komorbiditenin bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı ise çok değişkenli analiz ile değerlendirilmiştir.

Komorbiditenin genel sağkalım üzerine olan etkisi, sağkalım eğrisi çizilerek incelenmiştir.

İstatistik

İstatistik hesaplamaları SPSS 12.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tüm korelasyon tablolarında Spearman'ın korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkilerini araştırmak için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapılmıştır. Tek değişkenli analiz için Log-rank testi, çok değişkenli analiz için Cox regresyon analizi yöntemi kullanılmıştır. Sağkalım eğrilerinin çiziminde Kaplan-Meier yöntemi, sağkalım eğrileri arasında istatistiksel olarak bir fark olup olmadığını araştırmak için ise Log-Rank testi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 358 hastanın 217'si (%60.60) erkek, 141'i (%39.40) kadındı. Hastaların tanı konduğu andaki yaşı 36-86 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 62.7 idi. Tanı konduğu anda 5 hasta (%1.39) Evre I, 80 hasta (%22.34) Evre II, 74 hasta (%20.67) Evre IIIA, 111 hasta (%31.00) Evre II-IB, 88 hasta (%24.58) Evre IV olduğu saptandı. Tümörün histopatolojik tipine göre dağılımında; hastaların 190'ı (%53.10) skuamöz hücreli karsinom, 124'ü (%34.60) adenokarsinom, 19'u (%5.30) büyük hücreli karsinom ve 25'i (%7.00) andiferansiye karsinom olarak bulunmuştur (Tablo 3).

313 KHDAK hastası (%87.43) tanı anında en az bir komorbid hastalığa sahipti. Charlson indeksine göre, komorbidite derecesi 0 olan hastaların sayısı 45 (%12.56), 1-2 olan hastaların sayısı 170 (%47.48), 3-4 olan hastaların sayısı 123 (%34.35), 5 ve üzeri olan hastaların sayısı ise 20 (%5.58) olduğu görüldü (Tablo 4).

Komorbidite derecesinin yaş, cinsiyet, evre, performans durumu ve histopatolojik tip gibi diğer bilinen prognostik faktörlerle olan ilişki değerlendirildi.

Tablo 4. Hastaların komorbidite derecesine göre dağılımı

Özellik	Grade 0	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 5 ve üzeri
Yaş				
≤65	33 (16.83)	103 (52.55)	52 (26.53)	8 (4.08)
>65	12 (7.40)	67 (41.35)	71 (43.82)	12 (7.40)
Cinsiyet				
Erkek	31 (14.28)	95 (43.77)	80 (36.86)	11 (5.06)
Kadın	14 (9.92)	75 (53.19)	43 (30.49)	9 (6.38)
Histopatoloji				
Skvamöz hücreli karsinom	26 (13.68)	99 (52.10)	58 (30.52)	7 (3.68)
Adenokarsinom	11 (8.87)	55 (44.35)	47 (37.90)	11 (8.87)
Büyük hücreli karsinom	2 (10.52)	4 (21.05)	11 (57.89)	2 (10.52)
Andiferansiye karsinom	6 (24.00)	12 (48.00)	7 (28.00)	0
Performans durumu				
ECOG 0	7 (41.17)	10 (58.82)	0	0
ECOG 1	23 (14.02)	97 (59.14)	42 (25.60)	2 (1.21)
ECOG 2	14 (9.79)	52 (36.36)	67 (46.85)	10 (6.99)
ECOG 3	1 (2.94)	11 (32.35)	14 (41.17)	8 (23.52)

rildiğinde komorbidite derecesi ile yaş, evre ve performans durumu arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p= 0.0001$) Cinsiyet ile genel sağkalım arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p= 0.9$, $p= 0.5$) (Tablo 5).

Komorbidite derecesi, yaş, cinsiyet, evre, performans durumu ve histopatolojik tipin yapılan tek değişkenli analizi sonucunda; komorbidite derecesi, yaş, evre, performans durumu ve histopatolojik tipin genel sağkalım üzerine olan etkisi anlamlı bulunmuştur ($p= 0.00001$). Yapılan çok değişkenli analiz sonucunda ise, histopatolojik tip ve cinsiyet anlamlı bulunmazken, diğer prognostik faktörler

önemini korumuştur ($p= 0.0001$) (Tablo 6).

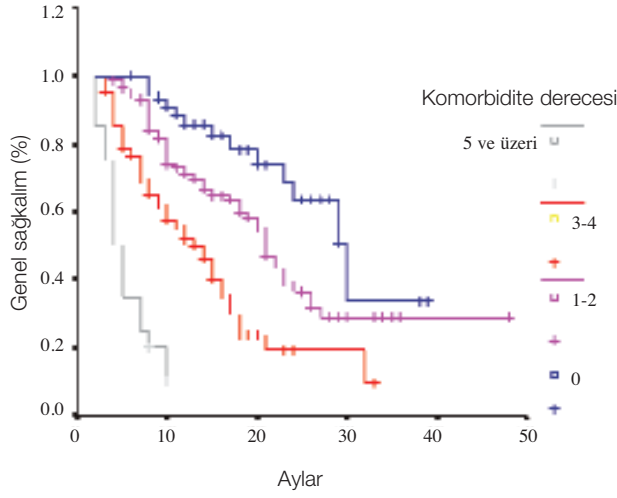
Komorbidite derecesine göre yapılan genel sağkalım eğrilerinde, komorbidite derecesi arttıkça genel sağkalım süresinin kısaldığı görülmüştür (Şekil 1).

TARTIŞMA

Akciğer kanseri ve komorbidite arasındaki ilişki bugüne kadar yeterince araştırılmamıştır. Bunun en önemli nedeni, ileri yaşta ve komorbiditesi olan hastaların genellikle çalışma dışı bırakılmasıdır. Diğer bir nedeni ise, akciğer kanserinin hızlı ilerlemesi ve hastaların çoğunun akciğer kanseri nedeniyle

Tablo 5. Komorbidite derecesi ile diğer faktörler arasındaki korelasyon

Faktör	Korelasyon katsayısı	p değeri
Yaş	0.217	0.0001
Cinsiyet	-0.004	0.941
Evre	0.240	0.0001
Histopatoloji	-0.038	0.479
Performans durumu	0.371	0.0001



Şekil 1. Komorbidite derecesine göre genel sağkalım eğrileri

ölmesi yönündeki yerleşmiş olan kanıdır. Oysa son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar, çoğunlukla Evre I ve Evre III arası olmak üzere, KHDAK hastalarının yaklaşık %20-40'ının kanser rekürrensi ve progresyonuna ilişkin hiçbir kanıt olmadan öldüğünü göstermiştir. Bu da, komorbiditenin akciğer kanseri hastalarının sağkalımı üzerine etkisinin önemine dikkat çekmiştir.⁶⁻⁹

Akciğer kanseri hastalarındaki komorbiditeler ile ilgili çalışmalar son yıllarda ağırlık kazanmaya başlamıştır. Caro ve ark. aneminin akciğer kanserinde sağkalım üzerine olan etkisini incelemiş ve sonuçta

prognozu olumsuz yönde etkilediğini bulmuştur.¹⁰

Bizim yaptığımız çalışmada, KHDAK tanılı hastalarda tanı anında komorbid hastalık varlığının ve şiddetinin diğer faktörlerle ilişkisi ve sağkalımı üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmamızdaki hastaların yaş, cinsiyet, histopatolojik tip, evre ve performans durumu bakımından daha önce yapılmış olan çalışmalarda ile benzer dağılım özelliklerine sahip olduğu görülmüştür.^{2,4} Hastalarda komorbidite görülme sıklığı yüksek olarak bulunmuştur. Literatürdeki benzer çalışmalarda da komorbidite görülme sıklığının yüksek olduğu görülmektedir.^{2,4,11-13} Çalışmamızda, komorbidite derecesinin yaş, evre ve performans durumu ile korelasyon gösterdiği ve çok değişkenli analiz sonucunda da prognostik önemini koruduğu görülmüştür. Bu da, komorbiditenin diğer faktörlerden bağımsız olarak kötü prognostik bir faktör olduğunu göstermiştir.

Janssen-Heijnen ve ark., komorbidite ile hastalığın evresi arasındaki ilişkiyi iki farklı hipotez ile açıklamaktadır. Bunlar kamuflaj hipotezi ve tarama hipotezidir.² Kamuflaj hipotezine göre, KOAH gibi pulmoner komorbiditesi olan hastalarda akciğer kanseriyle benzer semptomlar bulunabileceğinden, bu tip hastalarda ortaya çıkabilecek bir akciğer kanserinin semptomları, mevcut komorbidite tarafından maskelenebilmektedir. Bu da, hastalığın geç evrede teşhis edilmesine neden olmaktadır. Bu hipoteze "kamuflaj hipotezi" denmektedir. Yancik ve ark. yaptığı çalışma da bu hipotezi desteklemektedir.¹⁴ Tarama hipotezine göre ise, diğer kronik hastalıkları nedeniyle daha sık doktor kontrolüne geldikleri için,

Tablo 6. Genel sağkalım için prognostik faktörler

Faktör	Tekdeğişkenli		Çokdeğişkenli	
	p değeri (log rank)		p değeri	RR (% 95 GA)
Yaş (65)	0.00001		0.0001	2.02 (1.44-2.81)
Cinsiyet	AD		AD	–
Evre	0.00001		0.0001	1.46 (1.24-1.73)
Histopatoloji	0.02		AD	–
Performans durumu	0.00001		0.0001	3.33 (2.51-4.43)
Komorbidite derecesi	0.00001		0.0001	1.70 (1.36-2.11)

GA: Güven Aralığı; RR: Rölatif Risk; AD: Anlamlı Değil

ortaya çıkabilecek bir akciğer kanserinin erken evrede yakalanması mümkün olabilmektedir. Komorbiditenin, akciğer kanserinin erken evrede yakalanmasına olanak sağladığını savunan bu hipoteze de, “tarama hipotezi” denmektedir.²

Komorbidite-evre ilişkisi açısından bizim çalışmamızdaki sonuçlar kamufraj hipotezini desteklemektedir. Çünkü, çalışmamızda komorbidite derecesi yüksek olan hastaların daha ileri evrede akciğer kanseri tanısı aldığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 1999. *CA Cancer J Clin* 49: 8-31, 1999.
2. Janssen-Heijnen ML, Schipper RM, Razenberg PP, et al. Prevalence of comorbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: A population-based study. *Lung Cancer* 21: 105-113, 1998.
3. Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE, et al. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 59: 602-607, 2004.
4. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer* 103: 792-802, 2003.
5. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and Validation. *J Chronic Dis* 40: 373-83, 1987.
6. Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, et al. Prognostic factors for surgically treated lung adenocarcinoma patients with special reference to smoking habit. *Jpn J Cancer Res* 82: 33-39, 1991.
7. Harpole DH, Herndon JE, Wolfe WG, et al. A Prognostic model of recurrence and death in stage I non-small cell lung cancer utilizing presentation, histopathology and oncoprotein expression. *Cancer Res* 55: 51-56, 1995.
8. Langendijk JA, Thunnissen FB, Lamers RJ, et al. The prognostic significance of accumulation of p53 protein in stage III non-small cell lung cancer treated by radiotherapy. *Radiother Oncol* 36: 218-224, 1995.
9. Tammemagi M, McLaughlin J, Mullen J, et al. Study of smoking, p53 tumor suppressor gene alterations and non-small cell lung cancer. *Ann Epidemiol* 10: 176-185, 2000.
10. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 91: 2214-2221, 2001.
11. Schrijvers CT, Coebergh JW, Mackenbach JP, et al. Socioeconomic status and comorbidity among newly diagnosed cancer patients. *Cancer* 80: 1482-1488, 1997.
12. Ogle KS, Swanson GM, Woods N, et al. Cancer and comorbidity: Redefining chronic diseases. *Cancer* 88: 53-63, 2000.
13. Lopez-Encuentra A. Comorbidity in operable lung cancer: A multicenter descriptive study on 2992 patients. *Lung Cancer* 35: 263-269, 2002.
14. Yancik R, Kessler L, Yates JW, et al. The elderly population: Opportunities for cancer prevention and detection. *Cancer* 62: 1823-1828, 1988.

Yazışma Adresi

Dr. M. Alpaslan ÖZGÜN
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Medikal Onkoloji Kliniği
Üsküdar İSTANBUL
TÜRKİYE

Tel.: (+90.216) 542 20 20 / 3311

E-mail: alpozgun@yahoo.com