TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İKİNCİ BASAMAK KEMOTERAPİ ALAN VEYA ALMAYAN İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA YAŞAM KALİTESİ VE SAĞKALIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nurettin SUNA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Bülent YALÇIN

ANKARA
2010

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İKİNCİ BASAMAK KEMOTERAPİ ALAN VEYA ALMAYAN İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA YAŞAM KALİTESİ VE SAĞKALIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nurettin SUNA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Bülent YALÇIN

ANKARA
2010

KABUL VE ONAY

T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"İkinci Basamak Kemoterapi Alan veya Almayan İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Yaşam Kalitesi ve Sağkalımın Değerlendirilmesi" başlıklı, Dr.Nurettin Suna'ya ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 23 /12 / 2010

Prof.Dr.Selim KARAYALÇIN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Doç.Dr.Bülent YALÇIN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Doç.Dr.Ender SOYDAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selim Karayalçın olmak üzere eğitim hayatıma katkıda bulunan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Bülent Yalçın'a,

Tezime katkıları ve Tıbbi Onkoloji Kliniğinin olanaklarından yararlanmamı sağlayan Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof Dr Fikri İçli 'ye

Tezimin gerçekleşmesinde büyük emekleri olan Prof.Dr. Ahmet Demirkazık'a

Vakaları bulmamda her türlü desteklerini sağlayan AÜTF Göğüs Hastalıkları öğretim üyeleri Prof Dr. İsmail Savaş, Prof Dr Uğur Gönüllü ve kemoterapi hemşiresi Neslihan Gün'e,

Aynı şekilde vakaları bulmamda her türlü desteklerini sağlayan T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştıma Hastanesi Başhekimi ve Tıbbi Onkoloji Klinik şefi Doç. Dr. Nurullah Zengin ve Uzman Dr. Nuriye Yıldırım Özdemir'e,

İstatistiklerimi yapmama yardımcı olan Dr. Zeynep Bıyıklı'ya,

Eğitim hayatım süresince desteklerinden dolayı aileme

Teşekkür ederim.

Dr. Nurettin SUNA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR vii
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
TABLOLAR DİZİNİ x
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. AKCİĞER KANSERİ 3
2.1.1. Epidemiyoloji 3
2.1.2. Etyoloji 4
2.1.2.1. Sigara 4
2.1.2.2. Radon 5
2.1.2.3. Mesleki Maruziyet 5
2.1.2.4. Asbestozis 5
2.1.2.5. Beslenme 6
2.1.2.6. Hava Kirliliği 6
2.1.2.7. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları 6
2.1.2.8. Aile öyküsü 6
2.1.2.9. Genetik yatkınlık 7
2.1.2.10. Yaş, Cinsiyet ve Etnik farklar 7
2.1.3. Semptom ve Bulgular: 7
2.1.3.1. Primer Tümöre Ait Belirti ve Bulgular 7
2.1.3.2. Metastazlara ait Belirti ve Bulgular 8
2.1.3.3. Paraneoplastik Sendromlar 8
2.1.4. Tarama ve Erken Tanı 9
2.1.5. Tanı Yöntemleri 9
2.1.5.1. Radyografi 9
2.1.5.2. Bilgisayarlı Tomografi 10
2.1.5.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme 10

2.1.5.4. Pozitron Emisyon Tomografisi.....10
2.1.5.5. Balgam Sitolojisi 11
2.1.5.6. Bronkoskopi.....11
2.1.5.7. Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi 12
2.1.5.8. Mediastinoskopi.....12
2.1.5.9. Video Yardımlı Torasik Cerrahi.....12
2.1.6. Patoloji.....13
2.1.6.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri.....14
2.1.6.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri: 14
2.1.7. Evrelendirme.....15
2.1.7.1. KHAK'de Evrelendirme.....16
2.1.8. Tedavi 17
2.1.8.1. Birinci Basamak Kemoterapi.....17
2.1.8.2. İkinci Basamak Kemoterapi 18
2.1.8.3. İkinci Basamak Kemoterapi Rejiminin Seçimi 20
2.2. YAŞAM KALİTESİ 20
2.2.1. "Yaşam Kalitesi" Kavramının Gelişimi 20
2.2.2. Yaşam Kalitesi Ölçekleri 21
2.2.3. Kanser Hastalarında Yaşam Kalitesi 22
2.2.4. Kanser Hastlarında Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler 22
2.2.4.1. Psikososyal Durum 22
2.2.4.2. Anksiyete 23
2.2.4.3. Depresyon 23
2.2.4.4. Beden İmajı 23
2.2.4.5. Belirsizlik, Ümitsizlik, Gelecek ve Ölüm Kaygısı 24
2.2.4.6. Sosyal Destek 24
2.2.4.7. Primer Tümörün Durmu 24
2.2.4.8. Tedavi 25
2.2.5. Akciğer Kanser Hastalarında Yaşam Kalitesi 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ 26
3.2. HASTA ALMA ve DIŞLANMA KRİTERLERİ.....26

3.3. YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 27
3.3.1. EORTC QLQ–30 Yaşam Kalitesi Ölçeği.....27
3.4. SAĞKALIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ 29
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 30
3.6. ETİK KURUL ONAYI 30
4. BULGUAR 31
4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ 31
4.2. YAŞAM KALİTESİ.....32
4.2.1. Genel Sağlık Durumu Skoru (GHS) 32
4.2.2. Fonksiyonel Skorlar.....33
4.2.2.1. Toplam Fonksiyonel Skoru (GFS) 33
4.2.2.2. Fiziksel Fonksiyon Skoru (PFS).....34
4.2.2.3. Uğraş Fonksiyon Skoru (RFS) 35
4.2.2.4. Duygusal Fonksiyon Skoru (EFS).....36
4.2.2.5. Kavrama Fonksiyon Skoru (CFS) 37
4.2.2.6. Sosyal Fonksiyon Skoru (SFS).....38
4.2.3. Semptom Skorlar 39
4.2.3.1. Toplam Semptom Skoru (GSS).....39
4.2.3.2. Yorgunluk Skoru (FAS) 40
4.2.3.3. Bulantı-Kusma Skoru (NVS).....41
4.2.3.4. Ağrı Skoru (PAS) 42
4.2.3.5. Nefes Darlığı Skoru (DYS) 43
4.2.3.6. Uykusuzluk Skoru (SLS).....44
4.2.3.7. İştahsızlık Skoru (APS) 45
4.2.3.8. Konstipasyon Skoru (COS) 46
4.2.3.9. Diyare Skoru (DIS).....47
4.2.3.10. Mali Zorluk Skoru (FIS).....48
4.3. SAĞKALIM 49
4.4. TEDAVİYE YANIT (WHO'ya göre) 49
5. TARTIŞMA 52
6. SONUÇ 56
ÖZET.....57

SUMMARY 58
KAYNAKLAR .....
EKLER.....71
EK1: EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Türkçe Anket Formu.....71
Ek 2 Etik Kurul onayı 73

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

APS : İştahsızlık Semptom Skoru

AJCC : American Joint Committee on Cancer

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CFS : Kavrama Fonksiyon Skoru

COS : Konstipasyon Semptom Skoru

DIS : Diyare Semtom Skoru

DYS : Nefes Darlığı Semptom Skoru

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EFS : Duygusal Fonksiyon Skoru

EORTC QLQ-C30 : European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

FAS : Yorgunluk Semptom Skoru

FDA : Food and Drug Administration

FLIC : Functional Living Index Cancer

FIS : Mali Zorluk Semptom Skoru

GFS : Toplam Fonksiyon Skoru

GHS : Genel Sağlık Durumu Skoru

GSS : Toplam Semptom Skoru

IUAC : International Association for the Study Lung Cancer

KHAK : Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK : Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri

KOAH : Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı

LCSS : Lung Cancer Symptom Scale

MOS SF-36 : The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form

NVS : Bulantı-Kusma Semptom Skoru

PAS : Ağrı Skoru

PET : Pozitron Emisyon Tomografi

PFS : Fiziksel Fonksiyon Skoru

PS : Performans Status

RFS : Uğraş Fonsiyonu Skoru

SDS : Symptom Distress Scale

SFS : Sosyal Fonsiyon Skoru

SLS : Uykusuzluk Semptom Skoru

TKI : Tirozin Kinaz İnhibitörü

TNM : Tümör Nod Metastaz

TIQ : Therapy Impact Questionnaire

VALG : Veterans Administration Lung Cancer Group

VATS : Video Yardımlı Torasik Cerrahi

VKSS : Vena Kava Superior Sendromu

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

18 F FDG : 18 F Flourodeoksi Glukoz

ŞEKİLLER DİZİNİ

SayfaNo

Şekil 4.1: Ortalama Genel Sağlık Durumu Skoru (GHS).....32
Şekil 4.2: Ortalama Toplam Fonksiyonel Skoru (GFS) 33
Şekil 4.3: Ortalama Fiziksel Fonksiyon Skoru (PFS).....34
Şekil 4.4: Ortalama Uğraş Fonksiyon Skoru (RFS) 35
Şekil 4.5: Ortalama Duygusal Fonksiyon Skoru (EFS).....36
Şekil 4.6: Ortalama Kavrama Fonksiyon Skoru (CFS) 37
Şekil 4.7: Ortalama Sosyal Fonksiyon Skoru (SFS).....38
Şekil 4.8: Ortalama Toplam Semptom Skoru (GSS) 39
Şekil 4.9: Ortalama Yorgunluk Skoru (FAS) 40
Şekil 4.10: Ortalama Bulantı-Kusma Skoru (NVS) 41
Şekil 4.11: Ortalama Ağrı Skoru (PAS) 42
Şekil 4.12: Ortalama Nefes Darlığı Skoru (DYS) 43
Şekil 4.13: Ortalama Uykusuzluk Skoru (SLS).....44
Şekil 4.14: Ortalama İştahsızlık Skoru (APS) 45
Şekil 4.15: Ortalama Konstipasyon Skoru (COS) 46
Şekil 4.16: Ortalama Diyare Skoru (DIS) 47
Şekil 4.17: Ortalama Mali Zorluk Skoru (FIS).....48
Şekil 4.18: Tanıdan tibaren tüm hastalarda sağkalım eğrisi 50
Şekil 4.19: Progresyondan itibaren tüm hastalarda sağkalım eğrisi 50
Şekil 4.20: Tanıdan itibaren iki gruba ait sağkalım eğrileri 51
Şekil 4.21: Progresyondan itibaren iki gruba ait sağkalım eğrileri 51

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1: WHO 2004 sınıflamasına göre akciğer malign epitelyal tümörlerin sınıflaması 13

Tablo 2.2: Akciğer kanser evrelemesinde TNM tanımlıyıcısı 15

Tablo 2.3: Akciğer Kanserinin TNM'ye göre evrelemesi[75] 16

Tablo 2.4: İleri evre KHDAK'li hastalarda bazı birinci basamak kemoterapi rejimleri 18

Tablo 2.5: İleri evre KHDAK'li hastalarda bazı ikinci basamak kemoterapi rejimleri 19

Tablo 3.1: EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Türkçe Anketinde Alt Başlıklar 29

Tablo 4.1: Hasta Özellikleri 31

Tablo 4.2: Genel Sağlık Durum Skoru (GHS) 32

Tablo 4.3: Toplam Fonksiyonel Skoru (GFS) 33

Tablo 4.4: Fiziksel Fonksiyon Skoru (PFS) 34

Tablo 4.5: Uğraş Fonksiyon Skoru (RFS) 35

Tablo 4.6: Duygusal Fonksiyon Skoru (EFS) 36

Tablo 4.7: Kavrama Fonksiyon Skoru (CFS) 37

Tablo 4.8: Sosyal Fonksiyon Skoru (SFS) 38

Tablo 4.9: Toplam Semptom Skoru (GSS) 39

Tablo 4.10: Yorgunluk Skoru (FAS) 40

Tablo 4.11: Bulantı-Kusma Skoru (NVS) 41

Tablo 4.12: Ağrı Skoru (PAS) 42

Tablo 4.13: Nefes Darlığı Skoru (DYS) 43

Tablo 4.14: Uykusuzluk Skoru (SLS) 44

Tablo 4.15: İştahsızlık Skoru (APS) 45

Tablo 4.16: Konstipasyon Skoru (COS) 46

Tablo 4.17: Diyare Skoru (DIS) 47

Tablo 4.18: Mali Zorluk Skoru (FIS) 48

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artarak günümüzde erkeklerde birinci sırada, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.[1] Kansere bağlı ölüm sebepleri açısından her iki cinstede ilk sırada yer almaktadır. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin %31'i, kadınlarda ise %25'i akciğer kanserine bağlıdır.[2] Her yıl dünyada yaklaşık bir milyon kişi akciğer kanseri nedeniyle ölmektedir.[3,4] Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2005 yılı verilerine göre, tüm kanser türleri içinde %31,1 ile birinci sırada akciğer kanseri gelmektedir. Erkeklerde akciğer kanseri birinci sırada iken, kadınlarda dördüncü sırada yer almaktadır.[5] Ülkemizde her yıl 20.000–25.000 yeni akciğer kanseri hastası ortaya çıkmakta ve bu rakamın önümüzdeki bir iki dekatta 30.000–40.000'e ulaşabileceği tahmin edilmektedir.[6]

Akciğer kanserli hastaların %85-94'ünde sorumlu etiyolojik faktör sigaradır. Etyolojisinde büyük oranda sigaranın rol oynaması, bu hastalığın önlenebilir bir kanser türü olma özelliğini göstermektedir.[7] Kadınlarda sigara kullanım alışkanlığındaki artış nedeniyle akciğer kanseri sıklığı kadınlarda giderek artmaktadır.[8]

Akciğer kanserli hastaların çoğu başvuru sırasında lokal, metastatik yada tümörün sistemik etkilerine bağlı olarak semptomatiktir. Akciğer kanserinin semptom ve bulguları, primer tümörün gelişmesi ve büyümesi, tümörün mediastene bölgesel yayılımı, tümörün sistemik yayılımı ve paraneoplastik sendromların oluşumu sonucunda ortaya çıkmaktadır.[9] İleri evre akciğer kanserli hastalarda hastalık sürecinden kaynaklanan semptomlar kadar kemoterapi ve radyoterapinin uygulamasına bağlıda bir çok semptom ve bulgu oluşmaktadır.[10] Tüm bu semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.[11,12]

Kanser tedavisinde geleneksel amaç, hastalığın ortadan kaldırılması ve hastanın sağkalım süresinin uzatılmasıdır. Günümüzde ise uygulanacak tedavide hastanın tekrar sosyal ve ekonomik hayata kazandırılması, bireyin içinde bulunduğu toplum ile ilişkileri gibi yaşamı ilgilendiren pek çok konuda mutlu olabilmesi

sağlanarak yaşam kalitesinin arttırılması göz önünde bulundurulmaktadır. Yaşam kalitesi birey üzerinde etkili olan tüm durum ve faktörleri kapsar. Kanser tedavisine yaklaşımda bu faktörler iyi değerlendirilip hastalığın ve tedavisinin insanların yaşamlarını ne derece etkilediği konusunda bilgi sahibi olunmalıdır.[13]

İleri evre akciğer kanserli hastalarda küratif tedavi şansı yoktur ve bu hastaların çoğu semptomatiktir. Aynı şekilde bu hastalar arasında progresyon gelişme oranı yüksektir.[14] Uygulanan tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesinde tedaviye yanıt oranı ve sağkalım süresi ölçütleri yetersiz kalmaktadır. Tedavinin amacı sağkalımın uzatılması yanında semptomların palyasyonu sağlanarak yaşam kalitesinde düzelme olmalıdır. Bu durumda yaşam kalitesinin sorgulanması tedavinin palyatif etkisini, 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 sağlaması bakımından önemlidir.[15,16,17]

Tüm akciğer kanserlerin %80'ini oluşturan küçük hücreli dışı akciğer kanserde (KHDAK) birinci basamak kemoterapi tedavisindeki gelişmelere rağmen, lokal ileri ve metastatik hastalarının çoğunda progresyonu gelişmektedir. Progresyon gelişen hastaların yaklaşık %50-60'ına ikinci basamak kemoterapi tedavisi uygulanmaktadır. İleri evre KHDAK'nin kür edilemez tabiatı ve ikinci basamak kemoterapi tedavisi uygulamasında görülen ılımlı sağkalım süresi göz önüne alındığında, ikinci basamak kemoterapi tedavisi seçilirken, hastanın yaşam kalitesi ve tercihi öncelikli olarak göz önünde bulundurulmalıdır.[18] İleri evre KHDAK hastalarında ikinci basamak kemoterapi etkinliğini değerlendiren çalışmalarda genellikle sağkalım ve tedavi yanıt ölçütleri kullanılmıştır. Buna karşın çok az çalışmada semptom kontrolü ve yaşam kalitesi ana değerlendirme ölçütü olarak kullanılmıştır.[19]

Çalışmamızda, birinci basamak kemoterapi tedavisi sonrasında progresyon gelişen ileri evre KHDAK'li hastalarda, ikinci basamak kemoterapi alanlar ile sadece destek tedavisi alanlarda yaşam kalitesini karşılaştırılması amaçlanmıştır. İkincil amacımız ise iki grubun sağkalım sürelerini karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1 Epidemiyoloji

Akciğer kanseri 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artarak günümüzde erkeklerde birinci sırada, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında her iki cinstede ilk sırada yer almaktadır. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin %31'i, kadınlarda ise %25'i akciğer kanserine bağlıdır. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin oranı kolon, meme ve prostat kanserine bağlı ölümlerin toplamından daha fazladır.[1] 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 215,000 akciğer kanserli hasta saptandı ve 161,000 ölüm tahmin ediliyordu.[20] Akciğer kanseri tüm dünyada kanserler arasında %12,8 oranında görülmektedir.[21] 2000 yılında dünyada yeni tanı alan 1,2 milyon akciğer kanserli hasta olup, bunların da %52'si gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanseri nedeniyle ölmektedir.[3,4]

Etyolojisinde büyük oranda sigaranın rol oynaması, bu hastalığın önlenebilir bir kanser türü olma özelliğini göstermektedir. Akciğer kanseri gelişiminde %85-94'ünde sorumlu etiyolojik faktör sigaradır.[7] Kadınlarda sigara kullanımı alışkanlığındaki artış nedeniyle akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır.[8] Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü akciğer kanserlerin yaklaşık %6-15'inde sorumlu tutulmaktadır.[22]

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının 2005 yılı verilerine göre, tüm kanser türleri içinde %31,1 ile birinci sırada akciğer kanseri gelmektedir. Erkeklerde akciğer kanseri birinci sırada iken, kadınlarda dördüncü sırada yer almaktadır.[5] Ülkemizde her yıl 20.000-25.000 yeni akciğer kanseri hastası ortaya çıkmakta ve bu rakamın

önümüzdeki bir iki dekatta 30.000-40.000'e kadar ulaşabileceği tahmin edilmektedir. Akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde daha fazla görülmektedir.[6]

2.1.2. Etyoloji

2.1.2.1. Sigara

Sigaranın akciğer kanserine sebep olduğu yönünde ilk bulgular 1962 yılında yayınlanmıştır.[1] Akciğer kanseri gelişiminden %85-94 oranında sigara sorumludur.[7] Sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlere göre 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk 3,5 kat kadar artmaktadır. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkilemektedir.[22]

Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda %20-40, erkeklerde %30-40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla %2-10 ve %40-60'tır.[24] Erkekler kadınlara göre sigara içmeye daha küçük yaşlarda başlamaktadırlar. Erkekler daha uzun süreli, yüksek katran içerikli ve derin inhalasyonlu sigara alışkanlığına sahiptirler. Ancak günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü göz önünde bulundurulmadığı zaman sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riski erkeklere göre daha yüksektir.[1]

Türkiye'de ise sigara içme prevalansı 1998 yılında kadınlarda %24, erkeklerde %63 saptanmıştır. Toplumumuzun büyük kısmını kapsayan yüksek sigara tüketimi göz önüne alındığında, gerekli önlemler alınmazsa yakın gelecekte bir akciğer kanseri epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu söylemek yanlış olmaz.[24]

Sigara içen ve içmeyenler arasında akciğer kanserinin histolojik tip dağılımı farklılık göstermektedir. Sigara içmeyen erkek ve kadınlarda adenokanser daha sık görülmesine rağmen, sigara içen erkeklerde epidermoid kanser, kadınlarda ise küçük hücreli kanser daha sık görülmektedir.[25]

Sigara dumanına maruz kalan bronş epitelinde gelişen morfolojik bir takım değişiklikler kanser gelişimine yol açmaktadır. Bu değişiklikler sırasıyla, hiperplazi, metaplazi, displazi, karsinoma in situ ve invaziv kanserdir. Karsinoma insitu'nun invaziv kanser haline gelmesi için beş yıllık bir sürenin geçmesi gerekmektedir.[26]

2.1.2.2. Radon

Akciğer kanserini gelişiminde rol oynayan radon gazı bir radyoaktif maddedir ve doğada farklı bölgelerde değişik oranlarda bulunabilmektedir. Radyum 226'nın bozunmasıyla ortaya çıkan radon gazı, akciğer kanserinin ikinci sıradaki sebebidir. Radyum 226 izotopun bozunması ile alfa partikülleri yayan maddelerin oluşur, bu partiküller hücre hasarına yol açarak malign dönüşüm potansiyelini artırabilirler.[27] Radonla ilişkili risk artışı, konutlarda ortama yayılan parçalanma ürünlerinin inhalasyonuyla ilişkilidir. İnhale edilen radonda karsinojenik risk, partiküle radon emülsiyonuna oranla daha fazladır. Akciğer kanseri gelişiminde %10–14 oranında radonun sorumlu olabileceği tahmin edilmektedir.[28]

2.1.2.3. Mesleki Maruziyet

Mesleki bazı ajanlara maruziyet sonucunda, akciğer kanseri 1,3–1,6 kat artmaktadır. Mesleki ajanlara maruziyet sonucu gelişen akciğer kanserli vakaların yarıdan fazlası asbest maruziyeti ile ilişkilidir. Avrupa'da çalışanların %23'ünün mesleki karsinojene maruz kaldıkları saptanmış. Asbest dışında, mesleki olarak radon, krom, nikel, kömür, kadmiyum, uranyum parçalanma ürünleri, demir, arsenik, alüminyum, polisiklik hidrokarbonlar ve formaldehit gibi ajanlara maruz kalmanın akciğer kanseri riskini arttırdığına dair yayınlar mevcut.[29,30]

2.1.2.4. Asbestozis

Asbest, ısıya ve kimyasal maddelere dirençli olan bir grup fibröz silikatın genel adıdır. Uçak, gemi, otomobil, tekstil ve inşaat sanayiinde kullanılmaktadır. Türkiyede ise, İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde çevresel asbest maruziyeti mevcuttur. Akciğer kanseri asbest liflerinin inhalasyonuna bağlı olarak gelişebilmekte ve bu risk maruz kalınan asbest miktarı ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir.[29,30] Akciğer kanseri riski asbest maruziyetinde 5 kat artarken, sigara ile birlikte bu risk 50-100 kat kadar artmaktadır.[31] Asbest, tüm akciğer kanserli olguların %3-4'ünde sorumlu tutulmaktadır.[32]

2.1.2.5. Beslenme

Beslenmenin akciğer kanser gelişiminde, hem koruyucu hem de zarar verici etkisi olduğu varsayılmakdır. A vitamini ve Beta-karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini arttırabilir. E vitamini ve selenyum kanser gelişme riskini azaltabilir.[33,34] Sebze ve meyveler, içerdikleri antioksidan ve vitaminler sayesinde koruyucu olabilirler. Zeytinyağı, omega–3 ve omega–6 yağ asitlerinden zengin diyetin akciğer kanseri gelişme riskini azalttığına dair bazı yayınlar mevcuttur.[35]

2.1.2.6. Hava Kirliliği

Hava kirliliğinin akciğer kanseri gelişiminde rol oynadığı yaklaşık 50 yıldır ileri sürülmektedir.[36,37,38] Sigara içimi, mesleksel maruziyet gibi önemli karıştırıcı faktörlerin etkisi kontrol altına alındığında dahi, bu iki olgu arasında güçlü bir ilişki olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir.[39] Başta poliaromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel, krom gibi metaller olmak üzere fosil yakıt ürünleri, motorlu araçların egzos dumanı ve kömür dumanı hava kirliliği yapan karsinojenik maddelerdir.[40]

2.1.2.7. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları

Akciğer kanser riskini artıran hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüberküloz, silikozis ve akciğer fibrozisidir. Patofizyolojisi, karsinojenlerin hücrelere penetrasyonu sonucu akciğer dokusunda oluşan inflamasyon ile açıklanmaktadır. Akciğer kanseri için en yüksek riski KOAH oluşturmakdır.[3,30]

2.1.2.8. Aile öyküsü

Akciğer kanserli hastaların birinci dereceden akrabalarında, akciğer kanseri olmayan kontrol grubuna göre akciğer kanserinin daha çok görüldüğüne dair çeşitli yayınlar mevcuttur.[41] Akciğer kanserli hastaların hem sigara içen, hem de içmeyen akrabalarında akciğer kanseri riskinin 2,4 kat arttığı bildirilmektedir.[29]

2.1.2.9. Genetik yatkınlık

Tüm sigara içicilerin sadece %10-20'sinde akciğer kanseri gelişimi, genetik yatkınlığın önemine işaret etmektedir. Genetik aktarım, sigaradan sonra en önemli risk faktörüdür. Genetik aktarım temelde iki enzimatik grupla ilişkilidir. Bunlar multipl genler tarafından kodlanan faz I ve faz II enzim sistemleridir. Bu gen gruplarının esasını sitokrom P450 süperailesi, glutatyon S-transferaz ve N-asetil transferaz süperailesi oluşturmaktadır. Faz I enzim sistemi, ekzojen maddeleri reaktif bileşenlere dönüştürme yeteneğine sahiptir. Faz II ise, konjugasyon veya suda çözünürlüğü değiştirerek bu maddelerin eliminasyonunu sağlayabilmektedir. Bu enzim sistemlerinin karsinojenlere karşı az veya daha fazla başarılı olmasının genetik aktarım ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir.[35,42] Akciğer kanser gelişminde en çok suçlanan CYP1A1, CYP2D6 ve GSTM1 genleridir.[43,44]

2.1.2.10. Yaş, Cinsiyet ve Etnik farklar

Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde sıklığı daha azdır.[45] Erkeklerde daha sık görülmektedir ancak son yıllarda insidans, kadınlarda erkeklere göre daha hızlı artış göstermektedir.[38] Tüm dünyada erkekler arasında en yüksek insidans oranı, Kuzey Amerika ve Avrupa'da görülmektedir. Bunun dışında daha az olmakla birlikte, Avustralya, Yeni Zelenda ve Doğu Asya'da da yüksek oranlar saptanmıştır. Ayrıca beyazlara oranla zencilerde daha sık görülmektedir.[46]

2.1.3. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserinin semptom ve bulguları, primer tümörün gelişmesi ve büyümesi, tümörün mediastene bölgesel yayılımı, tümörün sistemik yayılımı ve paraneoplastik sendromların oluşumu sonucunda ortaya çıkmaktadır.[9]

2.1.3.1. Primer Tümöre Ait Belirti ve Bulgular

Hastalığın bölgesel yayılımı (genellikle santral mediastinal, paratrakeal, parahiler ve subkarinal lenf nodlara) ağrı, öksürük, dispne, hemoptizi ve nadiren obstrüktif pnömoniye sekonder abse oluşumuna neden olabilir. Rekürren laringeal

sinir tutulumu ses kısıklığına, kanserin özefagusa yayılımı veya basısı ise disfajiye neden olabilmektedir. Tümörün vena kava süperioru invaze etmesi ya da bası yapması sonucunda vena kava superior sendromu (VKSS) gelişebilmektedir. VKSS, en sık KHAK'de, ikinci sıklıkta ise epidermoid karsinomada görülür.[9,47] Süperior sulkus tümörlerinde (Pankoast) servikal sempatik sinir tutulumuna bağlı olarak Horner sendromu gelişebilir. Frenik sinir invazyonunda, hıçkırık ve diyafram paralizisi görülebilmektedir Akciğer kanseri hastalarının %15-50'sinde plevral effüzyon görülmektedir. Periferik tümörlerin en sık bulgusu plöritik göğüs ağrısıdır. En sık nedeni epidermoid karsinomadır. Perikarda en sık metastaz yapan tümör akciğer kanseri olup kardiyomegali, aritmi ve tamponat gelişebilmektedir.[47,48]

2.1.3.2. Metastazlara Ait Belirti ve Bulgular

Otopsi serilerinde KHDAK'ın ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda %54, adenokarsinomda %82, büyük hücreli karsinomda %86'dır.[49] KHAK'de ise bu oran %74-96 civarındadır.[50] Hasta hekime başvurduğu sırada olguların çoğunda elimizdeki evreleme yöntemleri ile saptanamasa bile toraks dışına yayılım vardır. Hematojen yayılım en sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve adrenal bezlere olmaktadır. Kemik metastazları sıklıkla osteolitik tipte görülmekle beraber adenokarsinomada osteoblastik tipte, asemptomatik veya ağrılı olabilmektedir. Karaciğer metastazında sağ üst kadranda hassasiyet, bulantı, kilo kaybı ve anemi görülebilmektedir. Merkezi sinir sistemi tutulumu ise asemptomatik olabileceği gibi başağrısı, konvülziyon, parezi-parelizi gibi semptomlara yol açabilmektedir. Adrenal bezlerin tutulumu genellikle asemptomatiktir.[5,48]

2.1.3.3. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, metastatik hastalık veya primer tümörle direkt ilişkisi olmayan bulgu ve yakınmaları kapsamaktadır. Bu bulgular akciğer kanserli hastaların %10'undan fazlasında görülür. Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar, endokrin (hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik salınımı, Cushing Sendromu vb.), nörolojik (Lambert-Eaton Sendromu, ensefalomyelit, nöropati vb.), metabolik (hipoürisemi, hiperamilazemi vb.), renal (glomerülonefrit, nefrotik

sendrom), hematolojik (trombositoz, lökositoz, eozinofili vb.), iskelet (hipertrofik osteoartropati, çomak parmak), kollajen-vasküler (dermatomyozit, vaskülit, sistemik lupus eritematozus, polimiyozit), cilt (Sweet Sendromu, Bazex Sendromu, hipertrikoz, eritrodermi vb.), koagülopati (Dissemine İntravasküler Koagülasyon, tromboflebit vb.) ve diğer (ateş, kaşeksi vb.) olarak gruplandırılabilir.[51,52]

.

2.1.4. Tarama ve Erken Tanı

Asemptomatik akciğer kanserli olguların erken evrede olduğunun düşünülmesi, risk gruplarında tarama yapılması düşüncesini ortaya çıkarmıştır. 1970'li yıllarda, akciğer kanseri prevalansını ve erken tanının yaşam süresi ve mortaliteye etkisini değerlendirmek amacıyla akciğer radyografisi ve balgam sitolojisi sıkça kullanılmıştır. Mayo klinik,[53] Memorial-Sloan-Kettering kanser merkezi,[54] Johns Hopkins hastanesi[55] ve Çekoslovakya[56] çalışmalarında, sigara içen erkeklerde balgam sitolojisi ve akciğer radyografisinin erken tanı yönünden etkileri araştırılmıştır. Tüm bu çalışmalarda, tarama grubunda kontrol grubuna göre daha fazla akciğer kanseri tanımlanmıştır. Tarama grubundaki olgularda daha erken evrede, daha küçük boyutta akciğer kanseri saptanmasına rağmen mortalite oranlarında azalma görülememiştir. Bu nedenle riskli grupların taranmasında akciğer radyografisi ve balgam sitolojisi önerilmemektedir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile tarama sırasında saptanan KHDAK'li olguların %70-80'i evre I veya II iken klinik pratikte semptom ile başvuran olguların yaklaşık %20'si evre I veya II'dir. Mortalite oranını azalttığını gösteren randomize çalışmaların olmaması nedeniyle BT'yi risk gruplarının rutin kitle taramalarında önerilmemektedir.[57]

2.1.5. Tanı Yöntemleri

2.1.5.1. Radyografi

İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Yan grafi, posterior-anterior akciğer grafisine derinliği eklemektedir. Akciğer garfisinde kör

noktalar denilen yerlerdeki lezyonların görülememesi nedeniyle ortaya çıkan sorunlar bulunmaktadır. Kör noktalar; sağ veya sol paratrakeal alanlar, klavikulanın sternal ucu ya da birinci kostanın kostokondral bileşim yeri, akciğerin periferik bölgesi, direkt grafide diyafram çizgisinin hemen alt ve üst bölümünde yer alan akciğer alanı ile kalp arkasını kapsar. Buralardaki lezyonları gözden kaçırmamak için, her göğüs filminde bu alanlar dikkatli taranmalı, her alan karşı tarafıyla ve eski filmlerle karşılaştırmalı olarak incelenmeli ve şüpheli durumlarda toraks BT çekilmelidir.[59]

2.1.5.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi, akciğer kanserinin tanı ve evrelemesinde önemli bir yer tutmaktadır. Mediastinal lenf nodları, parankim lezyonları ve plevral boşluk hakkında bilgi verir. Akciğer parankimini görüntülemedeki üstünlüğü, 5 mm'den küçük pulmoner nodülleri saptamada daha sensitif oluşu, daha ucuz olması, mediastinal lenf nodlarının ve nodüllerin kalsifikasyonunu saptaması avantajlı özellikleridir. Ayrıca akciğer kanserinde uzak metastazların saptanmasında BT yaygın olarak kullanılmaktadır.[60]

2.1.5.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme

Akciğer kanserinin tanısında Magnetik Rezonans Görüntülemenin (MRG) yeri bulunmadığı söylenebilir. MRG, çok düzeyli görüntü eldesi, vasküler anatomi ve kan akımının görüntülenebilme özelliği, yüksek yumuşak doku kontrastı gibi birtakım özelliklere sahiptir. MRG, "Pancoast tümörlerinin" rezektabilitesinde, mediastinal yapılara, göğüs duvarı ve vertebralara tümör invazyonunda belirgin tanısal değere sahiptir.[61]

2.1.5.4. Pozitron Emisyon Tomografisi

Kanser hücrelerinde normal hücrelere oranla artmış glukoz tüketimi gözlenmektedir. 18F-Fluoro deoksi glukoz (18F-FDG), izotopla işaretlenmiş glukoz

analoğu bir radyofarmosötiktir. Tümör histopatolojisine göre 18F-FDG tutulum yoğunluğu değişiklik göstermektedir. Epidermoid karsinom gibi KHDAK'leri iyi derece tutulum gösterirken, bronkoalveolar ve karsinoid tümörler gibi yoğun müsinöz içerikli veya yavaş büyüyen tümörlerde patolojik düzeyde 18F-FDG tutulumu olmayabilir. 18F-FDG PET soliter pulmoner nodüllerde benign-malign ayrımında, akciğer kanserinin ilk ve yeniden evrelemesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, radyoterapi planlamasında etkin rol oynamaktadır.[55]

Hem BT hem de PET akciğer kanseri evrelemesinde önemli rol oynayan görüntüleme teknikleridir. PET/BT bu iki görüntüleme tekniğinin kombinasyonu ile elde edilmiş hibrid görüntüleme sistemidir. PET ile dokuların metabolik ve biyolojik işlevi hakkında fikir edinilirken, bu bilgiler BT'de elde edilen anatomik görüntüler ile birleştirilmekte, böylece PET sayesinde yüksek duyarlılıkla saptanan anormal metabolizma gösteren dokular, BT ile vücut içerisinde anatomik olarak doğru lokalize edilebilmekte, boyut ve karakterlerinin anlaşılması mümkün olmaktadır.[62]

Soliter pulmoner nodüllerde, benign-malign ayrımında 18F-FDG PET'in duyarlılığı %97, özgüllüğü ise %78 bulunmuştur. Ancak PET bronkolveolar karsinom ve karsinoid tümörlerde yalancı negatiflik gösterebilmektedir. Aktif tüberküloz, sarkoidoz gibi enfeksiyöz-inflamatuar durumlarda ise yalancı pozitiflik gözlenebilir. Artmış 18F-FDG tutulumu gösteren nodüller, aksi ispatlanıncaya kadar malign kabul edilmelidir.[62]

2.1.5.5. Balgam Sitolojisi

Akciğer kanseri tanısında kullanılan noninvaziv tanı yöntemlerindendir. Tanı için en az 3 örnek alınması önerilmektedir. Tanı oranı tek örnek için %68, iki örnek için %78 ve üç örnek için %85 olarak ölçülmüştür. Ortalama sensitivite değeri, santral lezyonlarda %71, periferik lezyonlarda %49 olarak rapor edilmiştir.[63]

2.1.5.6. Bronkoskopi

Akciğer kanseri tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Santral tümörlerin tanısında yüksek tanı değerine sahiptir. Santral tümörlerde histopatolojik

tanı oranı %79–98 iken, periferik tümörlerde bu değer %48-80'e düşmektedir. Bronkoskopi ile tümörün yaygınlığı hakkında bilgi edinilir. Bronkoskopi ile ulaşılabilen bronş içi tümörlerde bronkoskopik evrelemenin doğruluğu %95'e ulaşabilmektedir.[64]

2.1.5.7. Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Bu invaziv yöntem, özellikle periferik lezyonların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Akciğer kanserinin tanısında, transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİİAB), yüksek sensitivitesi olan bir tekniktir (%88-92). İnce iğne aspirasyonu kör perkütan biyopsi alarak yada floroskopi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans eşliğinde yapılabilir.[64]

2.1.5.8. Mediastinoskopi

Mediastinoskopinin en önemli endikasyonu akciğer kanserinin ilk tanısı ve torakotomi öncesi lenf nodlarından biyopsi yaparak evrelendirilmesidir. Mediastinoskopinin sensitivitesi %87, spesifitesi %100'dür. Mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama %9'dur. Yalancı negatiflik oranı, paratrakeal bölgede çok düşük iken (%1-2), subkarinal bölgede %6 oranındadır.[65]

2.1.5.9. Video Yardımlı Torasik Cerrahi

Video yardımlı torasik cerrahi (VATS) tüm plevral boşluğun, göğüs yan duvarı ve mediastinal yüzeyinin direkt olarak izlenmesi ve değerlendirilmesini kullanılmaktadır. Aynı zamanda pulmoner metastazların, göğüs duvarının tümör tarafından invazyonunun değerlendirilmesi ve ipsilateral tüm lenf nodu istasyonlarının araştırılmasında faydalıdır. Metastaz açısından şüpheli alanlarda biyopsi alabilme imkanı sunmaktadır. Ayrıca VATS plevral metastazların tanısında çok yararlı bir yöntemdir.[66]

2.1.6. Patoloji

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2004 yılında yeniden düzenlendi. Tablo 2.1'de özetlendi.[67]

Tablo 2.1 WHO 2004 sınıflamasına göre akciğer malign epitelyal tümörlerin sınıflaması

1.Yassı hücreli karsinom Varyantları - Papiller - Şeffaf hücreli - Küçük hücreli - Basaloid
2. Küçük hücreli karsinom Varyant - Kombine küçük hücreli karsinom
3. Adenokarsinom Subtipler - Asiner - Papiller - Bronkoalveoler karsinom - Nonmüsinöz (Clara hücresi/ tip II pnömosit tipleri) - Müsinöz (goblet hücre tipi) - Mikst müsinöz ve non müsinöz veya hücre tipi belirlenemeyen - Müsin yapan solid adenokarsinom - Mikst - Varyantlar - iyi diferansiye fötal adenokarsinom, - müsinöz adenokarsinom - müsinöz kist adenokarsinom - taşlı yüzük hücreli - şeffaf hücreli
4. Büyük hücreli karsinom Varyantlar - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom - Basaloid karsinom - Lenfoepitelyoma benzeri karsinom - Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli karsinom
5- Adenoskuamöz karsinom
6- Pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar - Spindl ve/veya dev hücre içeren karsinomlar (pleomorfik karsinom, spindl hücreli karsinom, dev hücreli karsinom) - Karsinosarkom - Blastom (pulmoner blastom)
7- Karsinoid tümör - Tipik karsinoid - Atipik karsinoid - Diğerleri
8- Tükrük bezi karsinomları - Mukoepidermoid karsinom - Adenoid kistik karsinom ve diğerleri

2.1.6.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Epidermoid (skuamöz hücreli) karsinoma, proksimal segment bronşlarından köken alır ve tüm akciğer kanserlerinin %30'unu oluşturmaktadır. En erken formu karsinoma in situ'dur. Skuamöz metaplaziden displaziye, karsinoma in situ'ya, invaziv karsinomaya ilerleyiş 5–15 yıl gibi bir zaman alabilir. Radyolojik olarak nekroza bağlı merkezi kavitasyon, mikroskobik olarak da keratin ve intersellüler köprü oluşumu görülebilmektedir.[41,68]

Adenokarsinoma, tüm akciğer kanserlerinin %25-30'unu oluşturmaktadır. Genellikle periferal yerleşimli olup, kadınlarda daha sık görülmektedir. Alveolar yüzey epiteli ya da bronş mukoza bezlerinden köken almaktadır. İnterstisyel akciğer hastalığı ve akciğer infeksiyonlarına bağlı gelişen fibrozise ikincil adenokarsinoma gelişebilir. Skar karsinomu olarak da anılan bu tipin prognozu diğer adenokarsinomalardan daha kötüdür.[67,69,70]

Büyük hücreli karsinoma, tüm akciğer kanserlerinin %9'unu oluşturmaktadır. Santral veya periferik yerleşim gösterebilir. Histolojik olarak büyük nükleuslu, belirgin nükleuslu ve kötü diferansiye özellik göstermektedir. Büyük hücreli nöroendokrin tümörler, KHAK'lerine benzemekte ve periferal palizatlanma, rozet formasyonu gibi nöroendokrin özellik taşıyanları kötü prognoz göstermektedir.[67,69,70]

2.1.6.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri:

Küçük hücreli karsinom (KHAK), genellikle sigara içenlerde görülmekte ve akciğer kanserlerinin %20-25'ini oluşturmaktadır. Sıklıkla santral-peribronşiyal yerleşimli, submukoza ve periferik parankimal dokuları infiltre eden, erken ve yaygın metastaz gösteren agresif bir tümördür. Yoğun nükleuslu, dar sitoplazmalı, düzenli küçük hücrelerden oluşmaktadır. Primer akciğer kanserleri içinde en hızlı seyirli olması, erken dönemde hematojen ve lenfatik metastaz yapması ve bu nedenle cerrahi tedaviden daha çok medikal ve radyasyon tedavisi uygulanması nedeniyle, diğer akciğer kanserlerinden farklı bir grup olarak değerlendirilmektedir.[70,71]

2.1.7. Evrelendirme

Akciğer kanserinin evrelemesi ilk olarak Mountain ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu evreleme sistemi 1997'de güncelenerek, American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (IUAC) tarafından kabul görmüştür.[72,73,74] En son 2009 yılında TNM (tümör, nod, metastaz) sınıflaması tekrar güncelleştirilmiştir (Tablo 2.2).[75]

Tablo 2.2 Akciğer kanser evrelemesinde TNM tanımlıyıcısı

Tx	Tümörün büyüklüğü değerlendirilememesi	
T0	Primer tümör kanıtı yok	
Tis	Karsinoma insitu	
T1	Tümörün en geniş çapı 3 cm ya da küçük, akciğer ya da visseral plevra ile çevrili, bronkoskopide lob bronşundan daha proksimale invazyon bulgusu yok	
	tm≤2cm	T1a
	2cm<tm≤3cm	T1b
T2	Tm>3cm fakat ≤7cm ya da aşağıdaki özelliklerden birine sahip ise Karinadan en az 2 cm uzaklıkta ana bronş tutulumu	
	Visseral plevra invazyonu	
	Hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömonitis	
	Tm büyük çapı>3cm fakat ≤5cm	T2a
	Tm büyük çapı>5cm fakat ≤7cm	T2b
T3	Tm>7cm ya da göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra, parietal perikard birine doğrudan invazyon; ya da	
	ana bronşta karinaya 2 cm'den daha yakın ama karinayı tutmayan tümör; ya da tüm akciğerde atelektazi ya da obstrüktif pnömonitis ile birlikte olan tümör ya da aynı lobda ayrı tümör nodülleri	
T4	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup: Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea**,** özofagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; ya da aynı tarafta farklı lobda ki tümör nodülleri	
Nx	Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi	
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok	
N1	Aynı taraf peribronsiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması	
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz	
N3	Karsı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı	
Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendilememesi	
M0	Uzak metastaz yok	
M1	M1a: Malign plevral sıvı, malign plevral nodül ve malign perikardial sıvı veya karşı akciğerdeki nodüller	
	M1b Akciğer ya da plevra dışındaki uzak metastazlar	

Tablo 2.3 Akciğer Kanserinin TNM'ye göre evrelemesi[75]

Okkült Karsinoma	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1-3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0-1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	T1-4	N3	M0
Evre IV	HerT	HerN	M1a
	HerT	HerN	M1b

2.1.7.1. KHAK'de Evrelendirme

KHAK'de TNM evrelendirmesinden ziyade yaygın hastalık olma özelliği nedeniyle Veterans Administration Lung Cancer Group'un (VALG) önerdiği sınırlı ve yaygın evre hastalıktan oluşan ikili sınıflandırma daha çok kullanılmaktadır. Buna göre sınırlı ve yaygın evre olmak üzere iki evre söz konusudur. Sınırlı hastalık evresinde, bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal, supraklavikular lenf nodu metastazı, aynı taraf malign plevral effüzyon (TNM'ye göre evre I-III) mevcuttur. Yaygın hastalıkta ise, sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümörler vardır (TNM'ye göre evre IV tümör).[76]

2.1.8. Tedavi

KHDAK'inde tedavi tanı anındaki evreye göre planlanmalıdır. Erken evre (Evre I-II) tek küratif tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. KHDAK'li olguların yaklaşık %50'si metastatik (evre IV), %20-40'ı lokal ileri evrede (Evre IIIA ve IIIB) teşhis edilirler.[76] Evre IIIA hastaların 1/3 potansiyel olarak rezeke edilebilir hastalıktır.[65] Neoadjuvan kemoterapi ile patolojik evrenin azaltılması rezektabilite ve ortanca sağkalım üzerine olumlu etkileri saptanmıştır. Opere edilemeyen evre III hastalar, küratif amaçlı radyoterapi ile tedavi edilmektedir. Bu grup hastada uzun süreli sağkalım oranı düşüktür. Radyoterapiye kemoterapinin eklenmesinin klinik yararı da gösterilmiştir.[77,78] Opere edilemeyen lokal ileri ve metastatik KHDAK hastalarda kemoterapinin sağkalıma katkısı sınırlıdır, ancak hastaların bir kısmında semptomatik palyasyon ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlamaktadır.[78]

2.1.8.1. Birinci Basamak Kemoterapi

1990'lı yılların başında yapılan meta analizde ileri evre KHDAK'li hastalarda sisplatin içeren kombinasyon tedavilerinin sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı hafif bir artış sağladığı gösterilmiştir.[79] Kemoterapi ile sadece destek tedavisini karşılaştıran ve kemoterapinin sağkalım avantajını gösteren çalışmalarda hastaların ECOG PS $\leq$ 2 olan grupta olduğu saptanmıştır. Genel olarak performansı uygun olan grupta sisplatin içeren ikili tedavi kombinasyonları önerilmektedir.[77] Sisplatin içeren ve içermeyen kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında, sağkalım ve yanıt oranları sisplatin içeren grupta üstün bulunmuştur.[80] Karboplatin içeren ve içermeyen kombinasyon tedavileri karşılaştırıldığında sağkalımda anlamlı artış saptanmamıştır. Sisplatin alan hastalarda yanıtın karboplatine göre daha iyi olduğu ancak bunun sağkalıma etkisinin ihmal edilebilir olduğu öngörülmektedir. Çok sayıda randomize çalışma ve karşılaştırma yapılsada hiçbir platin tabanlı kemoterapi rejiminin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Schiller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Sisplatin+paklitaksel, sisplatin+dositaksel, sisplatin+gemstabin, Karboplatin+paklitaksel tedavileri karşılaştırılmış ve tedavi gruplarının birbirine üstünlüğü gösterilememiştir.[81]

Tablo 2.4 İleri evre KHDAK'li hastalarda bazı birinci basamak kemoterapi rejimleri

Çalışma	Rejimler	Tedavi Yanıtı (%)	Ortanca. Sağkalım (ay)	Bir yıl Sağkalım (%)
Belani et al. n = 369[82]	Cisplatin + etoposide	15	9.0	37
	Carboplatin + Paclitaxel	23	7.8	32
Schiller et al. ECOG 1594, n =1,155[83]	Cisplatin + paclitaxel	21	7.8	31
	Cisplatin + gemcitabine	21	8.1	36
	Cisplatin + docetaxel	17	7.4	31
	Carboplatin + Paclitaxel	16	8.1	34
Fossella et al. [TAX 326, n = 1,218[84]	Cisplatin + vinorelbine	25	10.1	41
	Cisplatin + docetaxel	32	11.3	46
	Carboplatin +Docetaxel	24	9.4	38
Kelly et al. SWOG9509, n = 408[85]	Cisplatin+ vinorelbine	28	8.1	36
	Carboplatin + Paclitaxel	24	8.6	38

2.1.8.2. İkinci Basamak Kemoterapi

İleri evre KHDAK'li hastalarda birinci basamak kemoterapi tedavisindeki gelişmelere rağmen çoğunda hastalık progresyonu görülmektedir. Bunların %50-60'ına ikinci basamak kemoterapi tedavisi uygulanmaktadır. Yeni aktif ilaçlar, yaşam kalitesi, sağkalım ve semptom kontrolünde düzelmeye olanak tanımaktadır.[86] Tablo 2.5'de ileri evre KHDAK'li hastalarda uygulanan bazı ikinci basamak kemoterapi rejimlerinin sonuçları özetlendi.

Kemoterapi kılavuzlarının büyük çoğunluğu birinci basamak kemoterapinin başarsız olduğu KHDAK hastalarında, ikinci basamak kemoterapi tedavisi olarak dosetaksel önermektedirler.[87] Dosetaksel ileri evre KHDAK'li hastalarda ikinci basamak kemoteapi tedavisinde yararı kanıtlanmış ilk kemoterapötik ajandır.[88] TAX 317 çalışmasında dosetaksel alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre sağkalım süresi ve yaşam kalitesi üzerine faydası gösterilmiştir.[89]

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), dosetaksel ile pemetreksedi karşılaştıran randomize bir faz III çalışmasının verilerine dayanarak 6 yıl önce pemetrexedi ileri evre KHDAK hastalarda ikinci basamak kemoterapi için onaylamıştır. Yanıt oranları ve hastalık progresyonuna kadar geçen süre her iki ajan için benzer olup, pemetreksed alanlarda, dosetaksel alanlara göre yan etki daha düşük saptanmıştır.[90]

Randomize faz II ve faz III çalışmalarda ileri evre KHDAK'li hastalarda paklitakselin ikinci basamak kemoterapi olarak etkinliği gösterilmiştir.[91] Bonomi ve ark. yaptıkları faz III çalışmasında daha önce tedavi almış 849 ileri evre KHDAK'li hastada dosetaksel ile paklitaksel karşılaştırılmıştır. Paklitaksel ve dosetaksel alanlarda benzer sağkalım süreleri bulunmuş ancak farklı toksisite profilleri saptanmıştır. Dosetaksel ile karşılaştırıldığında, paklitaksel alanlarda daha az alopesi ve febril nötropeni oluşmuştur.[92]

Bir tirozin kinaz inhibitörü (TKI) olan erlotinib, hücre yüzeyinde tirozin kinaz aktivitesi olan hücre yüzey reseptörü olan epidermal büyüme faktör resetörünü (HER1) inhibe eder. BR 21 çalışmasında progresyon gelişen evre III/VI KHDAK hastalarda erlotinip alan 488 hasta ile sadece destek tedavisi alan 243 hasta karşılaştırılmıştır. Sağkalım süresi ve yaşam kalitesi erlotinip alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.[93]

Başka bir tirozin kinaz inhibitörü (TKI) gefitinibtir. İleri evre KHDAK hastalarında, faz II ikinci basamak tedavi çalışmalarında sağkalım avantajı gösterilmiştir.[94,95] Ancak daha sonra yapılan ve daha büyük bir çalışma olan Iressa Survival Evaluation in Lung cancer trial 709 (ISEL) çalışmasında gefitinibin sağkalıma herhangi bir etkisi kanıtlanamamıştır.[96]

Tablo 2.5 İleri evre KHDAK'li hastalarda bazı ikinci basamak kemoterapi rejimleri

Çalışma	Kol	Hasta Sayısı	Tedavi yanıtı (%)	Ortanca Yaşam (ay)	1 Yıllık Sağkalım (%)	Grad 3-4 Nötropeni (%)	Febril Nötropeni (%)	G. 3-4 Non-Hematolojik Toksisiteler (%)
TAX 317[89]	D100	49	6.3	5.9	37	85.7	22.4	Pulmoner (37)
	D75	55	5.5	7.5	37	67.3	1.8	Pulmoner (20)
	Destek.	100	-	4.6	4.6	19	-	Pulmoner (30)
TAX 320[88]	D100	125	10.8	5.5	21	77	12	Halsizlik (17)
	D75	125	6.7	5.7	32	54	6	Halsizlik (12)
	V/I	123	0.8	5.6	19	31	1	Halsizlik (11)
JMI[90]	Pem	283	9.1	8.3	29.7	5.3	1.9	Halsizlik (5.3)
	D75	288	8.8	7.9	29.7	40..2	12.7	Halszilik (5.4)
ISEL[96]	G250	1.129	8	5.6	27	0	0	Diyare (3)
	Destek	563	1	5.1	21	-	-	Diyare (3)
BR.21[93]	E150	488	8.9	6.7	31	0	0	Halsizlik (19)
	Destek	243	0.9	4.7	22	-	-	Halszilik (23)

Kısaltmalar: Destek, Destek tedavisi; D100, dosetaksel 100 mg/m2 /3 hafta; D75, dosetakse l 75 mg/m2 /3hafta;E150, erlotinib 150 mg/gün; G250, gefitinib 250 mg/gün; ISEL, Iressa Survival Evaluation in Lung cancer; Pem, pemetreksed 500 mg/m2/3hafta; TAX, Taxotere®; V/I, vinorelbin/ifosfamid

2.1.8.3. İkinci Basamak Kemoterapi Rejiminin Seçimi

İkinci basamak kemoterapide ajanın seçimi hasta tercihi, hekim tercihi, performans durumu ve hasta komorbiditeleri, sigara içme öyküsü, birinci basamak kemoterapiye yanıt ve son çalışmalara göre tümörün histolojik tipini içeren birçok faktöre bağlıdır. İleri evre KHDAK'nin kür edilemez olması ve ikinci basamak kemoterapi tedavisinde görülen ılımlı sağkalım göz önüne alındığında, ikinci basamak kemoterapi için bir ajan seçilirken hasta konforu ve tercihi öncelikli olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta tercihine ek olarak performans durumu ve komorbiditeler de ikinci basamak tedavilerin seçimini etkilemektedir. Renal yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı <40 mL/dk/L) olan hastalarda pemetreksed kontrendikedir. Renal yetmezliği olan hastalara dosetaksel verilebilir ancak karaciğer bozukluğu olanlarda doz ayarlamasını gerektirir. Dosetakselin pemetreksede göre daha yüksek nörotoksisite oranı vardır. Diyabetik nöropatisi veya birinci basamak tedaviden kalan rezidüel nöropatisi olan hastalarda pemetreksed veya TKI tercih edilebilir.[86]

Yapılan çalışmalarda KHDAK'li hastalarda sağkalım bakımında ikinci basamak kemoterapi tedavisinde tek ajanlı ile kombine rejimler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İkinci basamak kemoterapide kombine rejimler sağkalım süresini artırmaksızın toksisiteyi artırırdığı görülmüştür. Sonuç olarak şu ana kadar yapılan meta analizlerde KHDAK'li hastalarda uygulanan ikinci basamak kemoterapilerde kombinasyon rejimi desteklenmemektedir.[97]

2.2. YAŞAM KALİTESİ

2.2.1. "Yaşam Kalitesi" Kavramının Gelişimi

''Yaşam Kalitesi" kavramının tarihi gerek sosyolojik ve gerek tıbbi alanda çok eski zamanlara kadar dayanmaktadır. Tıp alanında ise Hipokrat zamanında bile hekimlere, hastaların iyileştirilmesi ve yakınmalarının giderilmesi sırasında olabildiğince iyilik halinin en yükseğe çıkarılması konusunda sorumluluk almaları öğretilmekteydi. Ancak terim olarak yaşam kalitesi, ilk olarak Priestley'in 1943'deki

"Cumartesi Işıkları" (Daylight on Saturday) adlı oyununda kullanılmıştır.[98] Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1946 yılında sağlığı "Yalnızca hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik hali" olarak olumlu bir şekilde tanımlamasından sonra "Yaşam Kalitesi" kavramına karşı ilgi son yıllarda oldukça artmıştır.[99] Günümüzde çoğu hastalık tedavi edilebilmektedir. Buna bağlı olarak yaşam süresi uzamış ve kronik hastalıklar ile daha uzun süre birlikte yaşama zorunluluğu doğmuştur. Ayrıca hastalıklar için etkili ilaçlar piyasaya sürüldükçe, bu ilaçlar arasındaki farkı da belirleyen hastanın tedavi sırasındaki konforu olmuştur. Böylece hastaların yaşam kalitesi giderek daha önemli hale gelmektedir. Ayrıca "yaşamın kutsallığı" (sanctity of life) ideolojisinin gelişmesi, tıp içinde de etkisini göstermektedir.[100] Bunun sonucu, doktorların sadece hastayı yaşatması değil, yaşamaya devam eden bireylerin yaşam kalitesine de önem vermesi gerektiği fikri kabul görmektedir. 1970'li yıllara kadar sağlık çalışanları etkinliklerini morbidite, mortalite ve fizyolojik ölçümlere dayandırarak yapıyorlardı. Ancak 1992 yılında sağlığın kazanılmasındaki en önemli göstergeler arasında "Yaşam Kalitesi"ne de yer verilmiştir.[101] Sonuçta artık günümüzde tıbbi tedavinin değerlendirilmesinde fiziksel ve fizyolojik parametrelerin ölçümü ile saptanabilen; yakınmaların azaltılması veya yaşam süresinin uzatılması gibi göstergeler yetersiz kalmaktadır. Hastanın bakış açısını da içeren yeni kriterlerin bu değerlendirmeye dahil edilmesi gerekmektedir. Günümüzde artık tıbbi bakım ve tedavinin birincil amacı belki de sadece yaşam süresini uzatmak ve kür sağlamak değil, "Yaşam Kalitesi"nin de birlikte sağlanması olmalıdır.

2.2.2. Yaşam Kalitesi Ölçekleri

Yaşam kalitesi ölçekleri psikometrik prensipleri kullanarak, anketler ya da değerlendirme ölçekleri yardımıyla yaşam kalitesi ölçen çeşitli metodlardan oluşur. Bu metodlar klinik psikologlar ve sosyal bilimciler tarafından geliştirilmiştir. Genel yaşam kalitesi ölçekleri farklı tip ve şiddetteki hastalıklara, çeşitli tıbbi tedavi ya da sağlık girişimlerine ve farklı demografik gruplarda ve kültürlerde uygulanabilecek şekilde planlanmıştır. Hastalığa özel yaşam kalitesi ölçekleri ise belli hasta popülasyonlarını, tanı gruplarını ya da bireysel farklılıkları değerlendirmek için

planlanmıştır. Bugün dünyada kullanılmakta olan ve daha çok batılı toplumlarda geçerlilik ve güvenilirlikleri kanıtlanmış olan genel amaçlı veya hastalığa özel olarak geliştirilmiş çok sayıda anket mevcuttur.[102]

2.2.3. Kanser Hastalarında Yaşam Kalitesi

Kanser tedavisinde geleneksel amaç, hastalığın ortadan kaldırılması ve hastanın sağkalım süresinin uzatılmasıdır. Günümüzde ise tedavide hastanın tekrar sosyal ve ekonomik hayata kazandırılması, bireyin içinde bulunduğu toplum ile ilişkileri gibi yaşamı ilgilendiren pek çok konuda mutlu olabilmesi sağlanarak yaşam kalitesinin arttırılması göz önünde bulundurulmaktadır. Yaşam kalitesi birey üzerinde etkili olan tüm durum ve faktörleri kapsar. Kanser tedavisine yaklaşımda bu faktörler iyi değerlendirilip hastalığın ve tedavilerinin insanların hayatlarını ne derece etkilediği konusunda bilgi sahibi olunmalıdır.[13]

2.2.4. Kanser Hastlarında Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler

2.2.4.1. Psikososyal Durum

Kanserli hastalarda görülen psikolojik tepkileri, yadsıma ve yalıtma (inkar ve izolasyon), öfke, pazarlık, depresyon ve kabullenme aşamalarıyla açıklanmıştır. Hastalığını öğrenen kişi karşı karşıya kaldığı bu ürkütücü gerçeği gizlemek amacı ile hastalığını inkar eder. Her şeyi kabul ettiğinde ise bu durumun neden kendisinin başına geldiğini düşünür ve çevresindeki insanlara öfke duyar. İlerleyen dönemlerde ölüm ve hastalık gerçeğini kabul eder. Geçmişte yapamadıklarının, pişmanlıklarının, kaybettiklerinin ve ölümün yasını tutmaya başladığında da depresyona girer. En son aşamada ise hasta artık bütün enerjisini kaybetmiş ve zayıf düşmüştür. Bu aşamadan sonra hastalığı kabullenme süreci başlar.[103,104]

Kanser tüm aile sistemini etkileyip ailenin dengesini bozabilir. Sonuçta hastanın, aile üyelerinin hatta hasta ile birlikte yaşamayan yakınlarının bile gerginlik ve stresleri artabilir.

Bu üzüntülü durumun uzun sürmesi ile de hasta depresyona girebilir. [103]

2.2.4.2. Anksiyete

Kanser hastalarında hastalığın bilinen ya da bilinmeyen özelliklerinden dolayı yaşanan korku, gelecek kaygısı, tedavinin işe yaramayacağı düşüncesi, olumsuz sonucu bekleme; hastanede yatarken ailenin desteğini yeterince görememe ve belirsizlik yaşama anksiyeteye yol açabilir. Anksiyeteli bir kişi belirsizlik ve yardımsızlık duygusuna eşlik eden belli olmayan bir gelecek korkusu ya da endişe duygusu yaşar. Buna bağlı olarak kişi gerginlik, sinirlilik ya da üzüntü duygularını yaşar. Bütün bunlar ise hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.[103,104]

2.2.4. 3. Depresyon

Depresyon, kanser hastalarında en yaygın ruh sağlığı sorunu olarak belirtilir. Kanser hastasının karşılaştığı birçok olumsuzluklar sonucunda örneğin tedavinin uzun sürmesi, belirsizlik, ekonomik sorunlar, iş ve aile yaşamındaki değişiklikler, beden imajının bozulması, benlik saygısının düşmesi gibi durumlar hastanın depresyona girmesine neden olur. Depresyona giren kişinin iş ve sosyal yaşantısı olumsuz etkilenmekte aynı zamanda baş etme yöntemleri yetersiz kalmakta ve bütün bunların sonucunda da kişinin yaşam kalitesi azalmaktadır.[103,105]

2.2.4.4. Beden İmajı

Bireyin bedeni ile ilgili bilinç-bilinç dışı tüm bilgi, duygu ve algılardan oluşan bir özellik ve kimliğin temelini oluşturan, davranışların belirlenmesinde etkili olan bir kavramdır. Kanser beden imajı değişikliğinin en yoğun yaşandığı bir hastalıktır. Kemoterapinin yan etkileri olan saç dökülmesi, kilo kaybı, bulantı, kusma bireyin beden imajını etkiler. Bu etkiler kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkilediği gibi yaşam kalitesini de düşürmektedir.[103]

2.2.4.5. Belirsizlik, Ümitsizlik, Gelecek ve Ölüm Kaygısı

Kanser hastalığında yaşanan belirsizlik, hastanın korku ve öfke yaşamasına, kendisini çaresiz hissetmesine neden olmaktadır. Hastanın bu karmaşık duygu durumu sonucunda kendini çaresiz hissetmesi ümitsiz olduğu için geleceğine yönelik planlar yapamaması, hastalık ve tedavi ile ilgili yaşadığı olumsuz duygular gelecek kaygısına neden olmaktadır. Hastanın yaşadığı ümitsizlik, belirsizlik, çaresizlik, gelecek kaygısı, hastalık ve tedavi ile ilgili edinilen olumsuz duygulara ilave olarak kişi ölüm korkusu ile karşı karşıya kalmaktadır.[102-104]

2.2.4.6. Sosyal Destek

Kanser, hastanın yaşamını fiziksel, duygusal ve sosyal yönden etkileme gücüne sahiptir. Hastanın, aile bireyleri, iş arkadaşları ve işvereni ile olan ilişkileri hastalık ve tedavi ile etkilenebilmektedir. Aile üyelerinden birine koyulan kanser tanısı tüm aileyi kriz durumu ile karşı karşıya koyarak aile sistemini direkt olarak etkiler. Evde aile üyelerinden bakım alan hastaların genelde aldıkları bakım ile ilgili güçlü ve güçsüz yönler bulunmaktadır. Çünkü bakım verme işlevi bireye tam günlük bir sorumluluk getirmektedir ve birçok kişilerin bu rolü ev işleri, işsizlik, ebeveynlik rolü ile beraberce yürütmeleri hasta bireye olan yeterli bakımın verilememesine neden olabilmektedir. Bu düşünceyle yola çıkılarak sosyal destek alması gereken hastaların gereksinimlerinin karşılanmasında güçlü ve güçsüz yönlerin saptanarak yaşam kalitelerinin artırılması hedef alınmalıdır.[103-104]

2.2.4.7 Primer Tümörün Durmu

Primer tümörün gelişmesi ve büyümesi, tümörün sistemik yayılımı ve paraneoplastik sendromların sonucu fiziksel semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkilmektedir.

2.2.4.8. Tedavi

Kanser tedavisi uzun süreli bir tedavi olup çoğu zaman hastanın, fiziksel iyilik haline, psikolojik durumuna ve sosyal yönüne zarar verir. Kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan yöntemler, kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavilerdir. Hastalar aldıkları tedavilere bağlı birçok yan etkiyle karşı karşıya kalabilmektedirler.[106]

2.2.5 Akciğer Kanser Hastalarında Yaşam Kalitesi

İleri evre akciğer kanserli hastalarda küratif tedavi şansı yoktur ve çoğu semptomatiktir. Aynı şekilde bu hastalar arasında progresyon gelişme oranı yüksektir.[14] Uygulanan tedavilerin değerlendirilmesinde yalnızca yanıt oranı ve sağkalım ölçütleri yetersiz kalmaktadır. Tedavinin amacı sağkalımın uzaması ve semptomların palyasyonu sonucunda yaşam kalitesinde düzelme olmalıdır. 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 sağlayacak bir araç olabilir.[16-17]

Performans değerlendirmeleri için kullanılan Karnofsky ve ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale) hastaların sadece performansını değerlendirir. Tüm olarak yaşam kalitesini değerlendirmede yetersizdir ancak yaşam kalitesi hakkında bir fikir verir. Bu nedenle birçok yaşam kalitesi anketleri geliştirilmiştir. Bunlar; EORTC QLQC30 (EORTC QOL-LC13 Lung Cancer Module), MOS 36–Item Short Form Health Survey (MOS SF-36), Functional Living Index Cancer (FLIC), 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. EORTC QLQ-C30 (EORTC QOL-LC13 Lung Cancer Module) ve Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) gibi anketlerin Türkçe çevirileri yapılmıştır ve hasta takiplerinde kullanılabilmektedir. Özellikle ileri evre akciğer kanserli hastalarda uygulanan tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde en önemli noktalardan biri hastanın yaşam kalitesindeki artış olduğu unutulmamalıdır.[15-17]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Mayıs 2009 ile mayıs 2010 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniklerinde takip edilen birinci basamak kemoterapi tedavisi sırasında veya sonrasında progresyon gelişen ileri evre KHDAK'li hastalar çalışmaya alındı. İkinci basamak kemoterapi alan 24 hasta ve sadece destek tedavisi alan 16 hasta olmak üzere toplam 40 hasta çalışmaya alındı. İkinci basamak kemoterapi kararı ve uygulanacak kemoterapi rejimleri hastaların takip edildiği merkezler tarafından belirlendi. Hastaların temel demografik ve klinik bilgileri veri toplama formlarına kaydedilerek toplandı. Bu bilgiler hastaların kendilerinden ve dosyalarından edinildi. Toplanan veriler, hastanın yaşı, cinsiyeti, performans skoru, patolojisi, hastalığın evresi, teşhis tarihi, daha önce aldığı birinci basamak kemoterapi (şeması, kaç kür aldığı ve en iyi yanıtı), progresyona kadar geçen süre, progresyon tarihi, ikinci basamak kemoterapi (şeması, kaç kür aldığı ve en iyi yanıtı), en son iletişim kurulduğu tarih veya ölüm tarihini içeriyordu. Kayıtlarımızdaki telefon numaralarından hastalara ulaşılarak her ay kontrole çağrıldılar.

3.2. HASTA ALMA ve DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmaya ilk tedavi sırasında ve sonrasında yeni progresyon gelişen lokal ileri (Evre IIIB) veya metastatik (Evre IV) KHDAK'li hastalar alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18–80 yaşları arasında olunması
- Birinci basamak kemoterapi almış ve hastalık progresyonu gelişmiş olması
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu < 3 olması
- Bilinen başka bir malignitesinin olmaması
- Akciğer operasyonu geçirmemiş olması
- Olur formunu kabul eden ve imzalayanlar

3.3. YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Örnekleme kapsamına alınan hastaların yaşam kalitelerini belirlemek amacıyla hasta bilgilendirme ve onay formu doldurulduktan sonra, kanser hastaları için hayat kalitesi ölçeği olan EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)'nin QLQ-C30 Version 3.0 Türkçe anket formu hastalar tarafından doldurulduldu. Birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişen KHDAK'li hastalar, çalışmaya alındığı tarihte bazal olarak ilk anketi yapıldıktan sonra, aynı anket ayda bir olmak üzere iki kez daha tekrarlandı.

3.3.1. EORTC QLQ–30 Yaşam Kalitesi Ölçeği

EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Türkçe (EK1) yaşam kalitesi ölçeği akciğer kanseri için spesifik bir anket olmayıp tüm dünyada kanserli hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.[25]

Bu ölçek Genel Sağlık Durumu Ölçeği (GHS), Fonksiyonel Ölçek (FS), Semptom Ölçeği (SS) olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Toplam 30 sorudan oluşmaktadır (Tablo 3.1). Hastalar tarafından doldurulan, EORTC QLQ-C30 skorlama anketi kılavuzu kullanılarak fonksiyonel, semptom ve genel sağlık durum skorları belirlendi.

15 sorudan oluşan fonksiyonel ölçekte; fiziksel fonksiyon (1.–5.), uğraş fonksiyon (6. ve 7.), duygusal fonksiyon (21.–24.), kavrama fonksiyon (20. ve 25.), sosyal fonksiyon (26. ve 27.) sorularını içermekte olup hastanın günlük yaşamını sürdürme fonksiyonları sorgulanmaktadır.

13 sorudan oluşan semptom ölçeğinde ise, yorgunluk (10.,12. ve 18), bulantı ve kusma (14. ve 15.), ağrı (9.,19.), nefes darlığı (8.), uykusuzluk (11.), iştah kaybı (13.), konstipasyon (16.), diyare (17.), mali zorluk (28.) soruları yer almakta olup hastanın yaşam kalitesini etkileyen spesifik semptomları sorgulanmaktadır.

Son iki (29. ve 30.) soruda ise, genel sağlık durum ölçeğini temsil etmekte olup hastanın bir bütün olarak kendi hayat kalitesini değerlendirmesini gösterir.

Fonksiyonel ve semptom ölçeklerini gösteren 28 soruda, her soru için hiç (1 puan), biraz (2 puan), oldukça (3 puan), çok (4 puan) şeklinde dört değişik cevaplama seçeneği vardır.

Genel sağlık ölçeğinde ise çok kötüden mükemmele kadar değişen 7 değişik cevaplandırma seçeneği vardır.

Hastalar tarafından doldurulan anketlerde (EORTC QLQ-C30 skorlama kılavuzu kullanılarak) fonksiyonel, semptom, genel sağlık skorları belirlendi. Skorlamada alabilecekleri toplam en düşük puan 0, en yüksek puan ise 100'dür. Fonksiyonel ve genel sağlık skorlarındaki yüksek puan, hastaların yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Buna karşın semptom skorunda yüksek puan, hastaların yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu göstermektedir. Fonksiyonel, semptom ve genel sağlık durumu skorları asağıdaki formüllerle hesaplanmıştır.

Toplam fonksiyonel skor (GFS) hesaplanırken hastanın 15 sorudan aldığı toplam puan, toplam soru sayısına (15) bölünerek ham skor (HS) hesaplanır. Cevaplara verilen en yüksek puan (4) ve en düşük puan (1) arasındaki fark (3) aralık değerini verir. Bu değerler kullanılarak; **GFS={1-(HS-1)/aralık}x100** formülü ile hesaplandı.

Fonksiyonel ölçekte sosyal fonksiyon skoru (SFS) hesaplanırken hastanın 26. ve 27. sorulardan aldığı toplam puan, toplam soru sayısı olan 2'ye bölünerek ham skor (HS) hesaplanır. Cevaplara verilen en yüksek puan (4) ve en düşük puan (1) arasındaki fark (3) aralık değerini verir. Bu değerler ile; **SFS = {1-(HS-1)/aralık}x100** formülü ile saptandı.

Toplam Semptom skoru (GSS) hesaplanırken 13 sorudan alınan toplam puan, toplam soru sayısına (13) bölünerek ham skor (HS) hesaplanır. Cevaplara verilen en yüksek puan (4) ve en düşük puan (1) arasındaki fark (3) aralık değerini verir. Buna göre, **GSS={(HS-1)/aralık}x100** formülü ile hesaplandı.

Semptom ölçeğinde yorgunluk skoru (FAS) hesaplanırken hastanın 10.,12. ve 18. sorulardan aldığı toplam puan, toplam soru sayısına 3'e bölünerek ham skor (HS) hesaplanır. Cevaplara verilen en yüksek puan (4) ve en düşük puan (1) arasındaki fark (3) aralık değerini verir. Böylece, **FAS ={(HS-1)/aralık}x100** formülü ile hesaplandı.

Genel Sağlık Skoru (GHS) hesaplanırken son iki sorudan alınan toplam puan, toplam soru sayısına (2) bölünerek ham skor (HS) hesaplanır, bu iki sorudaki en yüksek puan (7) ve en düşük puan (1) arasındaki fark (6) aralık değerini verir. Buna göre, **GHS={(HS-1)/aralık}x100** formülü ile hesaplandı.

Tablo 3.1 EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Türkçe Anketinde Alt Başlıklar

Ölçek Tipleri	Soru Sayısı	Aralık	Soru Numarası
Genel Sağlık Durumu Ölçeği			
Genel Sağlık Durumu (GH)	2	6	29, 30
Fonksiyonel Ölçekler			
Fiziksel fonksiyon (PF)	5	3	1, 2, 3, 4, 5
Uğraş Fonksiyon (RF)	2	3	6, 7
Duygusal Fonksiyon (EF)	4	3	21, 22, 23, 24
Kavrama fonksiyonu (CF)	2	3	20, 25
Sosyal fonksiyon (SF)	2	3	26, 27
Semptom Ölçekleri			
Yorgunluk (FA)	3	3	10, 12, 18
Bulantı ve kusma (NV)	2	3	14, 15
Agrı (PA)	2	3	9, 19
Nefes darlığı (DY)	1	3	8
Uykusuzluk (SL)	1	3	11
İştah kaybı (AP)	1	3	13
Konstipasyon (CO)	1	3	16
Diyare (DI)	1	3	17
Mali Zorluk (FI)	1	3	28

3.4. SAĞKALIMIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağkalım süresi değerlendirilmesinde zaman birimi olarak gün kullanıldı. Hastalar gruplara ayırmaksızın tüm hastalar birlikte değerlendirilerek tanıdan itibaren ve birinci basamak kemeoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişmesinden itibaren ortanca sağkalım süreleri ayrı ayrı belirlendi. Ayrıca ikinci basamak kemoterapi alanlar ve sadece destek tedavisi alanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Tanıdan itibaren ve birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişmesinden itibaren ortanca sağkalım süreleri belirlenerek, iki grup arasında karşılaştırıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows version 15) paket programı kullanıldı. İki grup arasında yüzde karşılaştırırken Ki-kare testi kullanıldı. İki grup arasında ortalama karşılaştırırken dağılım normal olmadığı için Mann Whitney U testi kullanıldı. Her iki grup üç zamanda ayrı ayrı değerlendirildiği için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi yapıldı. $P<0.017$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Zamanlar arasında dağılım normal ise General Linear Model, normal değilse Friedman testi kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 151–4736 (Ek 1) sayılı izin alınmış ve Helsinki kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya birinci basamak kemoterapi tedavisi sırasında veya sonrasında yeni progresyon gelişen lokal ileri evre ve metastatik KHDAK'li 40 hasta alındı. İkinci basamak kemoterapi tedavisini 26 (%65) ve sadece destek tedavisini 14 (%35) hasta aldı. Çalışmaya katılan hastaların 6'sı (%15) kadın, 34'ü (%85) erkekti. Hastaların ortanca yaşı 61 (yaş aralığı; 38–78 yıl) yıl olarak saptandı. Hücre tipi değerlendirildiğinde, yassı hücreli kanser 15 (%37.5), adenokanser 12 (%30), tiplendirilemeyen KHDAK 13 (%32.5) hastada saptandı. Hastaların 15'i (%37.5) evre IIIB, 25'i (%62.5) evre IV oldukları tespit edildi. Performans skoru değerlendrildiğinde 14 (%35) hastanın PS'u (ECOG) 0-1 iken, 26 (%65) hastanın PS'u (ECOG) 2 idi. İkinci basamak kemoterapi ile sadece destek tedavisi alanlar arasında yaş, cinsiyet, histo-patoloji, evre, birinci basamak kemoterapi tedavsine en iyi yanıt açısından anlamlı fark bulunmadı. Hasta özellikleri Tablo 4.1'de özetlendi.

Tablo 4.1: Hasta Özellikleri

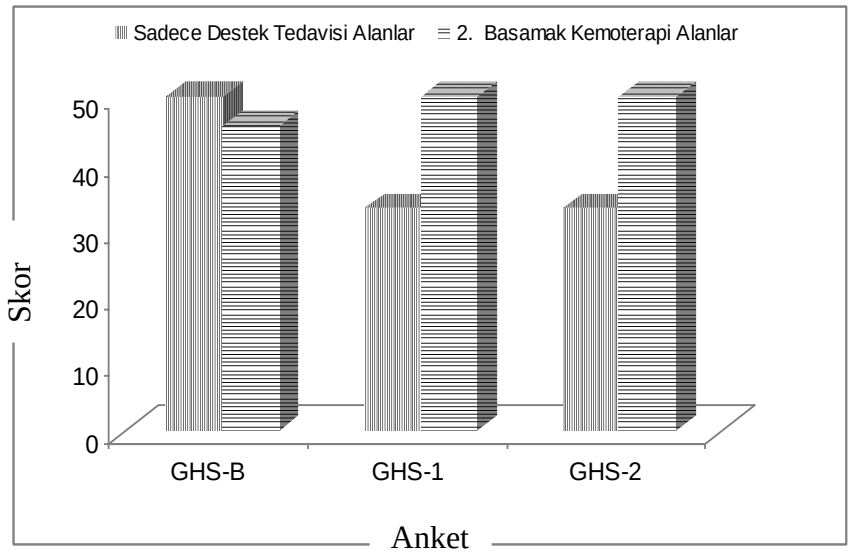
Özellikler		İkinci basamak kemoterapi alanlar		Sadece destek tedavisi alanlar		Total	
		Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%
Dağılım		26	65	14	35	40	100
Cinsiyet	**E:**	22	85	12	85.8	34	85
	K:	4	15	2	14.2	6	15
Yaş (yıl)	**Ortanca:**	60.8		63.4		61	
	Aralık:	48-78		38-78		38-78	
Evre	**IIIB:**	10	38.5	5	35.7	15	37.5
	IV:	16	61.5	9	64.3	25	62.5
Histo-patolojik tip	**Yassı Hücreli Ca**	10	38.5	5	35.5	15	27.5
	Adeno Ca	8	30.8	4	28.6	12	32.5
	Tiplendirilemeyen	8	30.8	5	35.5	13	30
1. Basamak kemoterapiye en iyi yanıt	**Parsiyel Yanıt:**	9	34.6	4	28.6	13	32.5
	Stabil:	13	50	7	50	20	50
	Progresyon	4	15.4	3	21.4	7	17.5

4.2. YAŞAM KALİTESİ

İkinci basamak kemoterapi alan 26 hasta ile sadece destek tedavisi alan 14 hastada yaşam kalitesi değişiklikleri değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların 34'üne üç anket 6'sına ise hastalıktan öldükleri için iki anket yapılabildi.

4.2.1. Genel Sağlık Durumu Skoru (GHS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (GHS-B), birinci (GHS-1) ve ikinci (GHS-2) aylardaki ortalama genel sağlık durum skorları şekil 4.1'de gösterilmiştir. İki grup arasında GHS-B, GHS-1 ve GHS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.2). Ortalama GHS-B'de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (P=0.769). İkinci basamak kemoterapi alanlarda, destek tedavisi alanlara göre ortalama GHS-1 ve GHS-2 daha iyi bulundu (sırasıyla P=0.001 ve P=0.009).



Şekil 4.1: Ortalama Genel Sağlık Durumu Skoru (GHS)

Tablo 4.2: Genel Sağlık Durum Skoru (GHS)

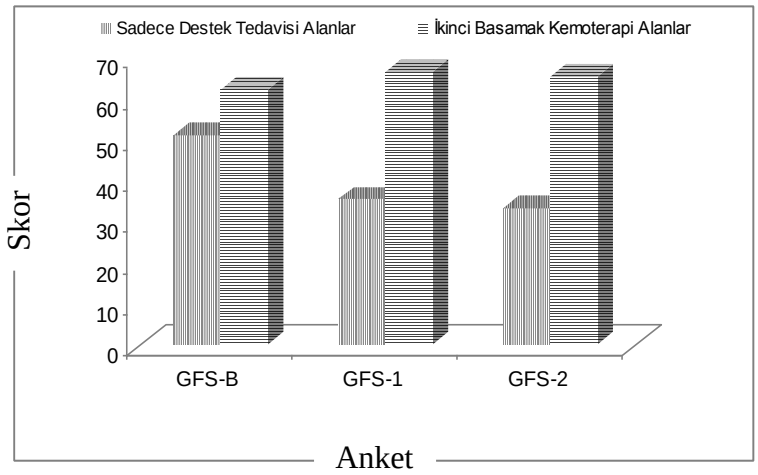
Anket		GHS-B	GHS-1	GHS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	**Hasta Sayısı**	26	26	23
	Ortalama	49,0385	53,5256	52,5362
	Standart Sapma	17,84609	17,34824	20,01180
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	**Hasta Sayısı**	14	14	11
	Ortalama	45,8333	35,7143	33,3333
	Standart Sapma	10,20621	11,04989	12,90994
P		0.769	0.001	0.009

4.2.2. Fonksiyonel Skorlar

Toplam Fonksiyon (GF) ve alt tipleri olan fiziksel fonksiyon (PF), uğraş fonksiyon (RF), duygusal fonksiyon (EF), kavrama fonksiyon (CF), sosyal fonksiyon (SF) her iki grupta değerlendirildi.

4.2.2.1. Toplam Fonksiyonel Skoru (GFS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (GFS-B), birinci (GFS-1) ve ikinci (GFS-2) aylardaki ortalama toplam fonksiyon skoru Şekil 4.2'de gösterilmiştir. İki grup arasında GFS-B, GFS-1 ve GFS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.3). FS-B'de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken (P=0.036), ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortalama GFS-1ve GFS-2 daha iyi saptandı (sırasıyla P=0.001 ve P=0.003).



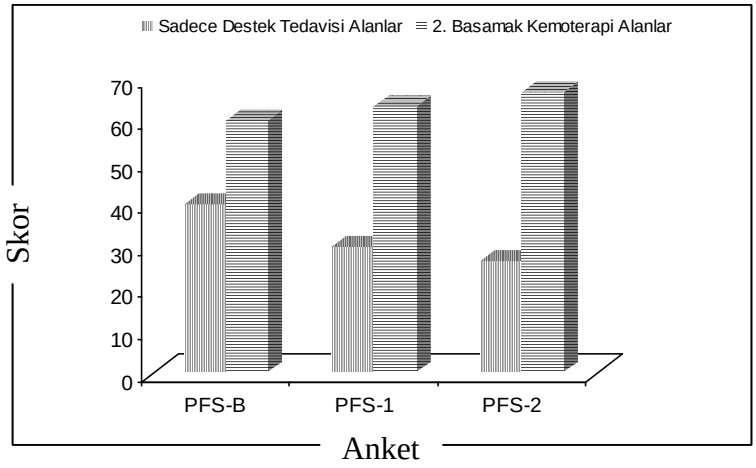
Şekil 4.2: Ortalama Toplam Fonksiyonel Skoru (GFS)

Tablo 4.3: Toplam Fonksiyonel Skoru (GFS)

Anket		GFS-B	GFS-1	GFS-2
2. Basamak Kemoterapi Alanlar	**Hasta Sayısı**	26	26	23
	Ortalama	64,1026	68,2407	64,1414
	Standart Sapma	17,34692	15,88308	18,68449
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	**Hasta Sayısı**	14	14	11
	Ortlama	52,3810	39,6825	34,8148
	Standart Sapma	18,15234	18,21799	21,82987
P		0.36	0.001	0.003

4.2.2.2. Fiziksel Fonksiyon Skoru (PFS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (PFS-B), birinci (PFS-1) ve ikinci (PFS-2) aylardaki ortalama fiziksel fonksiyon skoru şekil 4.3'de gösterilmiştir. İki grup arasında PFS-B, PFS-1 ve PFS-2'nin ortalama, standart sapma, ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.4). PFS-B'de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (P=0.067). İkinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortalama PFS-1 ve PFS-2 daha iyi bulundu (sırasıyla P=0.000 ve P=0.001).



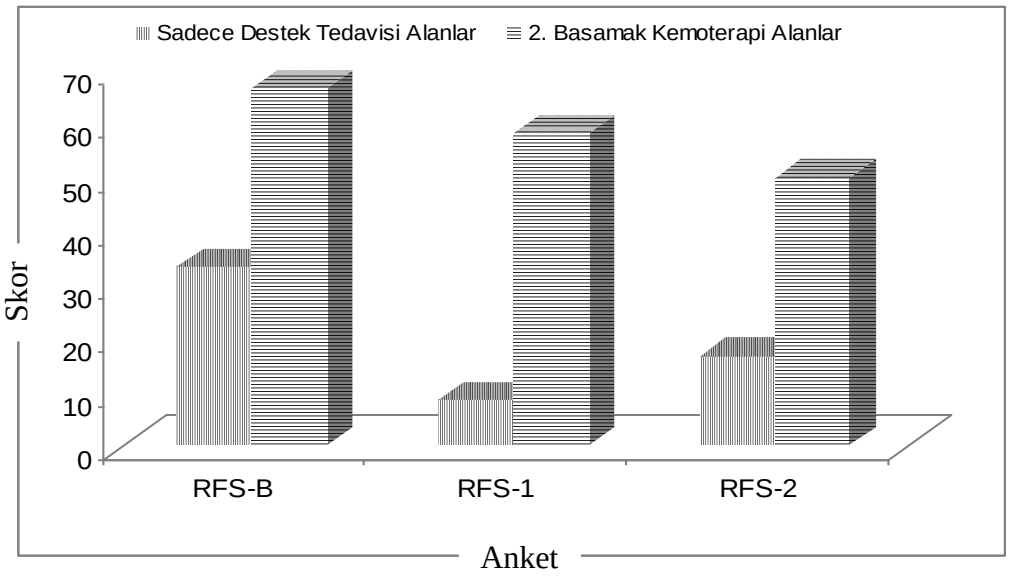
Şekil 4.3: Ortalama Fiziksel Fonksiyon Skoru (PFS)

Tablo 4.4: Fiziksel Fonksiyon Skoru (PFS)

Anket		PFS-B	PFS-1	PFS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	**Hasta Sayısı**	26	26	23
	Ortalama	57,4359	64,6154	60,8696
	Standart Sapma	20,22776	15,63691	22,32038
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	**Hasta Sayısı**	14	14	11
	Ortalama	43,8095	32,8571	30,3030
	Standart Sapma	21,67582	23,45598	21,98255
P		0.067	0.000	0.001

4.2.2.3. Uğraş Fonksiyon Skoru (RFS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (RFS-B), birinci (RFS-1) ve ikinci (RFS-2) aylardaki ortalama uğraş fonksiyon skorları şekil 4.4'de gösterilmiştir. İki grup arasında RFS-B, RFS–1 ve RFS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.5). RFS-B'de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken (P=0.039), ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortalama RFS-1 ve RFS-2 daha iyi saptandı (sırasıyla P=0.000 ve P=0.001).



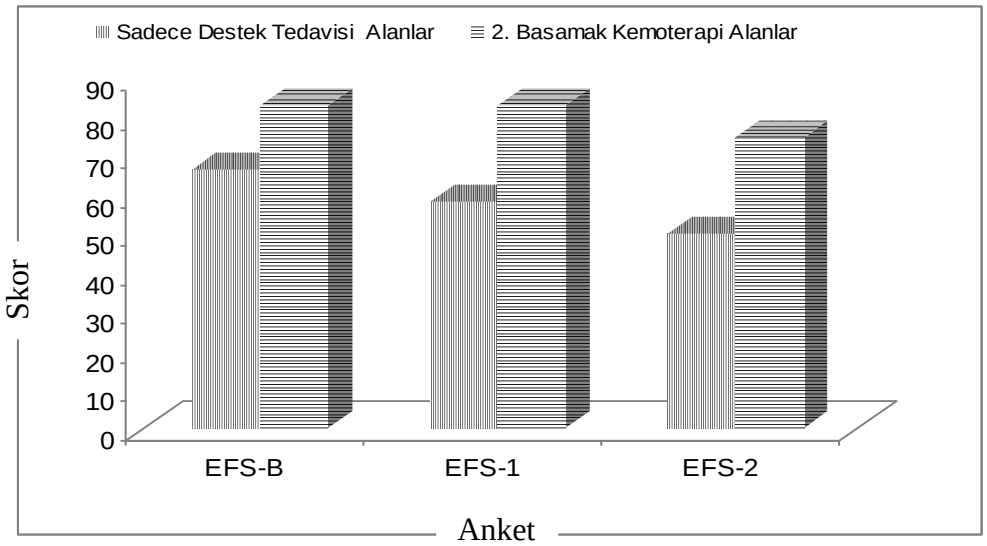
Şekil 4.4: Ortalama Uğraş Fonksiyon Skoru (RFS)

Tablo 4.5: Uğraş Fonksiyon Skoru (RFS)

Anket		RFS-B	RFS-1	RFS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	**Hasta Sayısı**	26	26	23
	Ortalama	62,1795	58,3333	52,1739
	Standart Sapma	33,51872	31,00179	28,11608
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	**Hasta Sayısı**	14	14	11
	Ortalama	36,9048	17,8571	16,6667
	Standart Sapma	26,29433	23,98743	21,08185
P		0.39	0.000	0.001

4.2.2.4. Duygusal Fonksiyon Skoru (EFS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (EFS-B), birinci (EFS-1) ve ikinci (EFS-2) aylardaki ortalama duygusal fonksiyon skorları Şekil 4.5'de gösterilmiştir. İki grup arasında EFS-B, EFS-1 ve EFS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.6). Ortalama EFS-B'de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken (P=0.076), ikinci basamak kemoterapi alanlarda, destek tedavisi alanlara göre ortalama EFS-1 ve EFS-2 daha iyi bulundu (sırasıyla P=0.001 ve P=0.006).



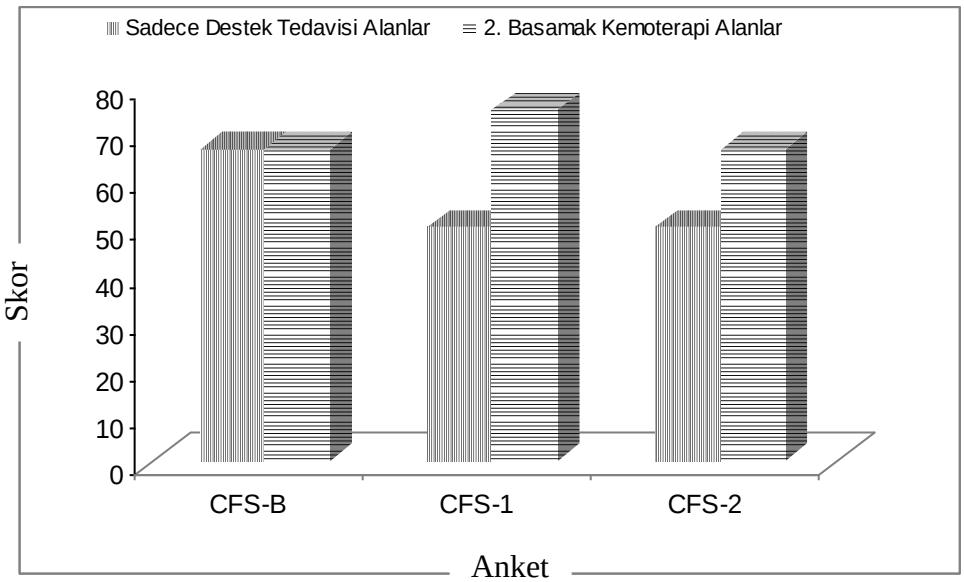
Şekil 4.5: Ortalama Duygusal Fonksiyon Skoru (EFS)

Tablo 4.6: Duygusal Fonksiyon Skoru (EFS)

Anket		EFS-B	EFS-1	EFS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	Hasta Sayısı	26	26	23
	Ortalama	74,0385	78,6667	72,4638
	Standart Sapma	20,86024	15,41854	16,93623
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	Hasta Sayısı	14	14	11
	Ortalama	70,2381	57,1429	44,4444
	Standart Sapma	24,39750	20,11111	25,00000
P		0.726	0.001	0.006

4.2.2.5. Kavrama Fonksiyon Skoru (CFS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (CFS-B), birinci (CFS-1) ve ikinci (CFS-2) aylardaki ortalama kavrama fonksiyon skorları Şekil 4.6'da gösterilmiştir. İki grup arasında CFS-B, CFS-1 ve CFS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.7). Ortalama CFS-B ve CFS1 bakımından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken (sırasıyla P=0.528 ve P=0.04), ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortalama CFS-2 daha iyi saptandı (P=0.004).



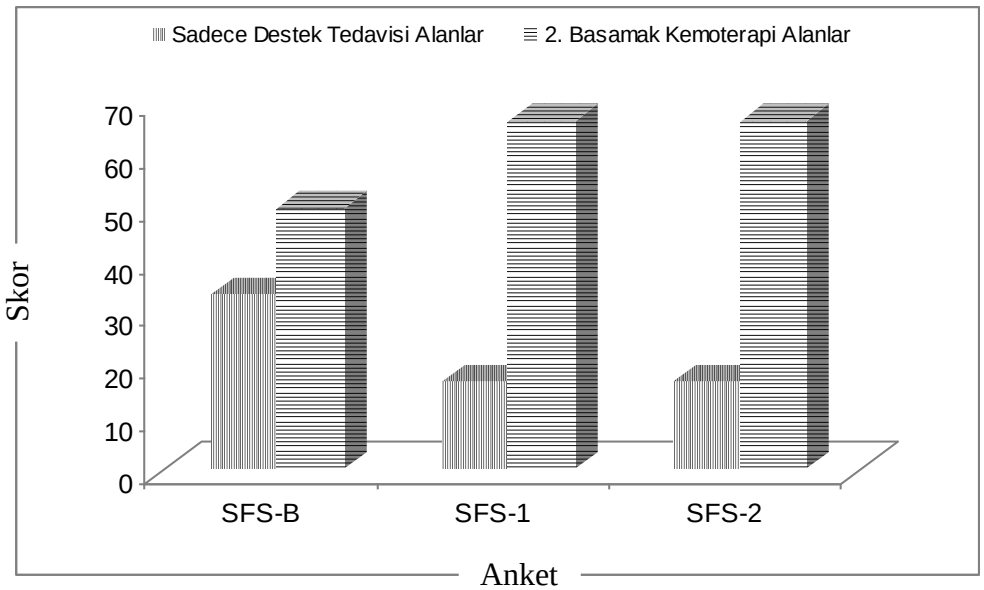
Şekil 4.6: Ortalama Kavrama Fonksiyon Skoru (CFS)

Tablo 4.7: Kavrama Fonksiyon Skoru (CFS)

Anket		CFS-B	CFS-1	CFS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	Hasta Sayısı	26	26	23
	Ortalama	71,1538	74,3056	76,0870
	Standart Sapma	20,84743	21,41107	18,68538
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	Hasta Sayısı	14	14	11
	Ortalama	66,6667	55,9524	51,5152
	Standart Sapma	20,67246	27,43068	22,91839
P		0.528	0.04	0.004

4.2.2.6. Sosyal Fonksiyon Skoru (SFS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (SFS-B), birinci (SFS-1) ve ikinci (SFS-2) aylardaki ortalama sosyal fonksiyon skorları Şekil 4.7'de gösterilmiştir. İki grup arasında SFS-B, SFS-1 ve SFS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.8). Ortalama SFS-B'de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken (P=0.086), ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortalama SFS-1 ve SFS-2 daha iyi bulundu (sırasıyla P=0.001 ve P=0.001).



Şekil 4.7: Ortalama Sosyal Fonksiyon Skoru (SFS**)**

Tablo 4.8: Sosyal Fonksiyon Skoru (SFS)

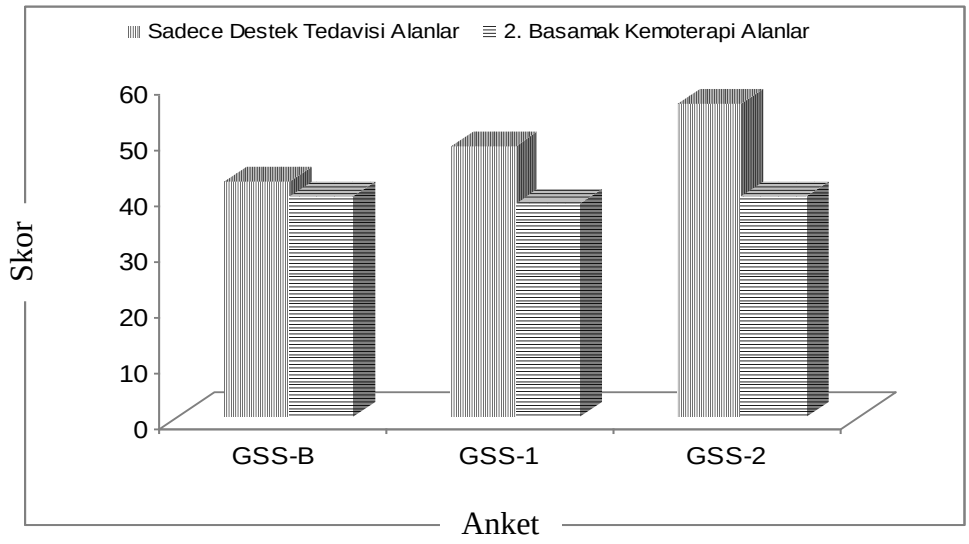
Anket		SFS-B	SFS-1	SFS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	**Hasta Sayısı**	26	26	23
	Ortalama	55,7692	62,8205	62,8205
	Standart Sapma	29,79273	28,01099	28,01099
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	**Hasta Sayısı**	14	14	11
	Ortalama	39,2857	27,3810	27,3810
	Standart Sapma	28,94671	24,98473	24,98473
P		0.086	0.001	0.001

4.2.3. Semptom Skorlar

Toplam semptom (GS) ve alt atipleri olan yorgunluk (FA), bulantı ve kusma (NV), ağrı (PA), nefes darlığı (DY), uykusuzluk (SL), istah kaybı (AP), konstipasyon (CO), diyare (DI), mali zorluklar (FI) semptomları iki grupta karşılaştırıldı.

4.2.3.1. Toplam Semptom Skoru (GSS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (GSS-B), birinci (GSS-1) ve ikinci (GSS-2) aylardaki ortalama toplam semptom skorları Şekil 4.8'de gösterilmiştir. İki grup arasında GSS-B, GSS-1 ve GSS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri karşılaştırıldı (Tablo 4.9). Ortalama GSS-B'de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken (P=0.318), ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortalama GSS-1 ve GSS-2 daha iyi bulundu (sırasıyla P=0.002 ve P=0.014).



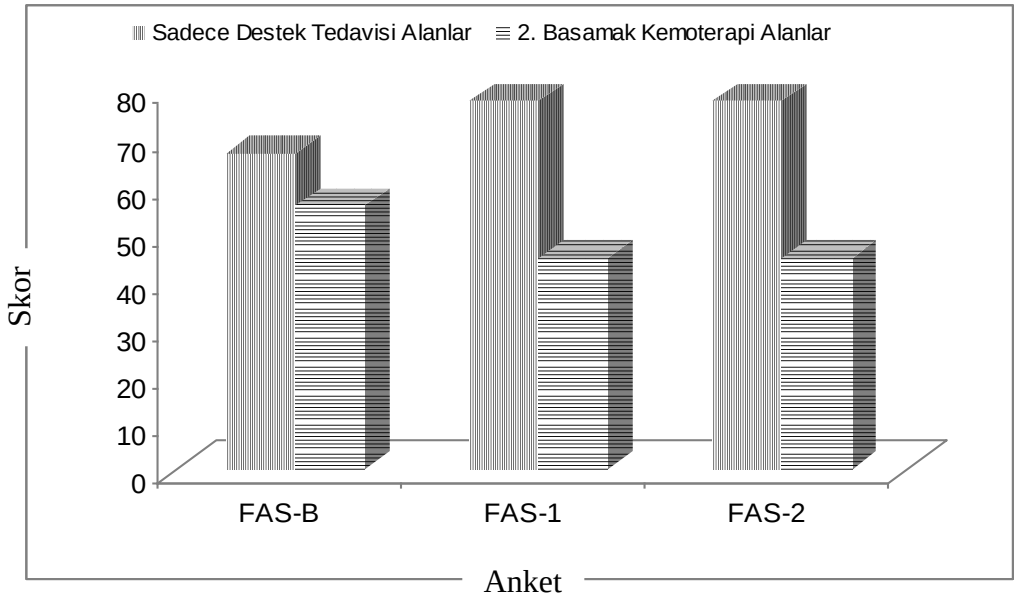
Şekil 4.8: Ortalama Toplam Semptom Skoru (GSS)

Tablo 4.9: Toplam Semptom Skoru (GSS)

Anket		GSS-B	GSS-1	GSS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	**Hasta Sayısı**	26	26	23
	Ortalama	36,7850	35,4701	37,5291
	Standart Sapma	17,14604	12,75718	16,20803
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	**Hasta Sayısı**	14	14	11
	Ortlama	42,3077	48,7179	56,4103
	Standart Sapma	13,13643	15,11456	17,40433
P		0.318	0.002	0.014

4.2.3.2. Yorgunluk Skoru (FAS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (FAS-B), birinci (FAS-1) ve ikinci (FAS-2) aylardaki ortalama yorgunluk skorları Şekil 4.9'da gösterilmiştir. İki grup arasında FAS-B, FAS-1 ve FAS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.10). Ortalama FAS-B'de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken (P=0.210), ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortalama FAS-1 ve FAS-2 daha iyi saptandı (sırasıyla P=0.000 ve P=0.005).



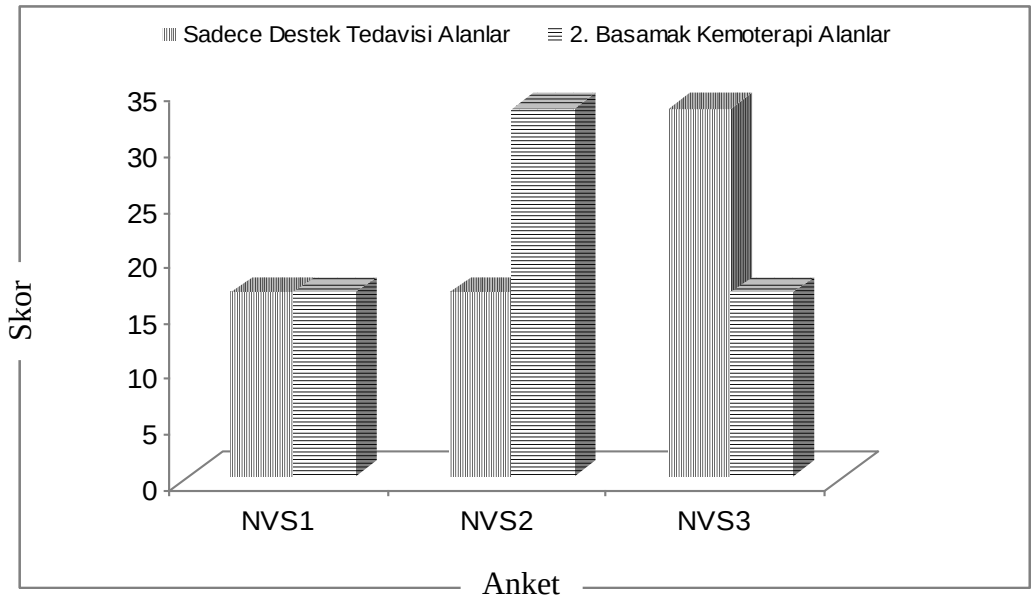
Şekil 4.9: Ortalama Yorgunluk Skoru (FAS)

Tablo 4.10: Yorgunluk Skoru (FAS)

Anket		FAS-B	FAS-1	FAS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	**Hasta Sayısı**	26	26	23
	Ortalama	52,1368	43,1111	43,4783
	Standart Sapma	21,26127	18,79059	21,16501
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	**Hasta Sayısı**	14	14	11
	Ortalama	61,9048	72,2222	69,6970
	Standart Sapma	22,94313	23,36790	22,27267
P		0.210	0.00	0.005

4.2.3.3. Bulantı-Kusma Skoru (NVS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (NVS-B), birinci (NVS-1) ve ikinci (NVS-2) aylardaki ortalama bulantı-kusma skorları şekil 4.10'da gösterilmiştir. İki grup arasında NVS-B, NVS-1 ve NVS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.11). Ortalama NVS-B, NVS-1 ve NVS-2 değerleri açışından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (P=0.492 P=0.104 ve P=0.744).



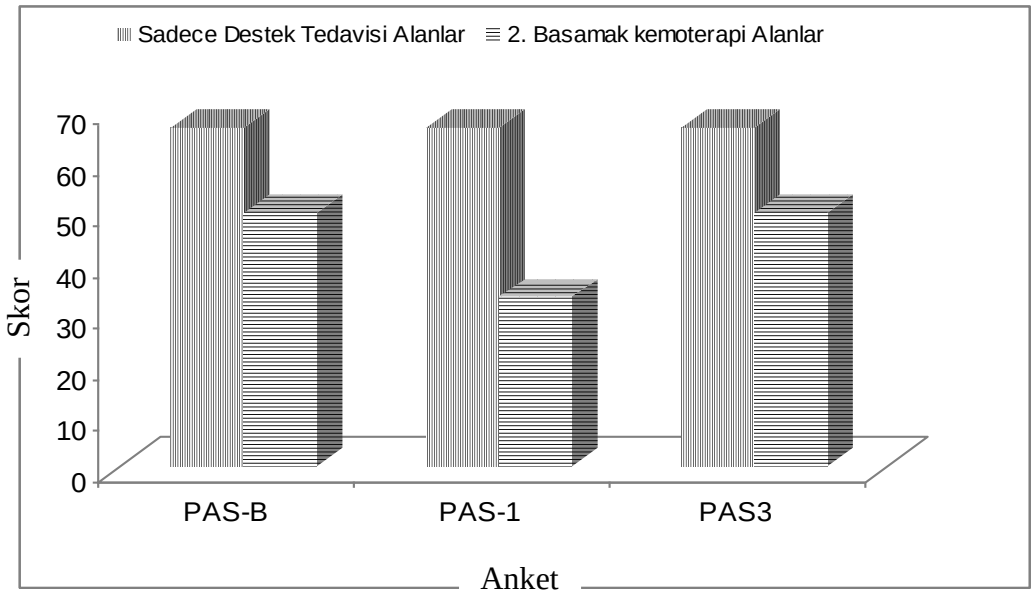
Şekil 4.10: Ortalama Bulantı-Kusma Skoru (NVS)

Tablo 4.11: Bulantı-Kusma Skoru (NVS)

Anket		NVS-B	NVS-1	NVS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	Hasta Sayısı	26	26	23
	Ortalama	20,5128	31,4103	29,7101
	Standart Sapma	18,44372	26,80254	25,10409
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	Hasta Sayısı	14	14	11
	Ortalama	15,4762	17,8571	30,3030
	Standart Sapma	16,6667	16,6667	33,3333
P		0.492	0. 104	0.744

4.2.3.4. Ağrı Skoru (PAS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (PAS-B), birinci (PAS-1) ve ikinci (PAS-2) aylardaki ortalama ağrı skoru Şekil 4.11'de gösterilmiştir. İki grup arasında PAS-B, PAS-1 ve PAS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.12). Ortalama PAS-B'de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken (P=0.171), ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortalama PAS-1 ve PAS-2 daha iyi bulundu (sırasıyla P=0.000 ve P=0.001).



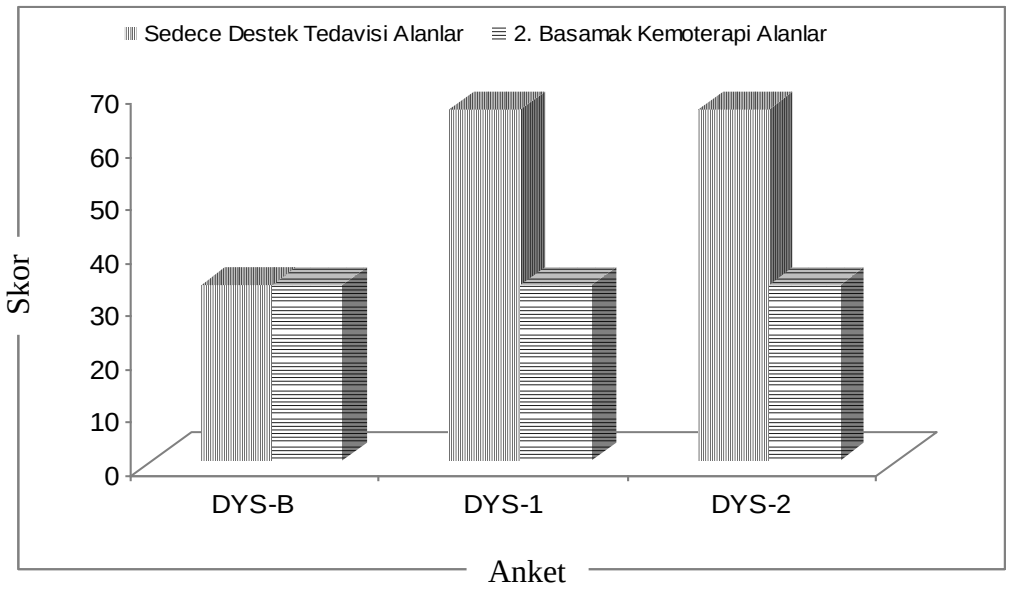
Şekil 4.11: Ortalama Ağrı Skoru (PAS)

Tablo 4.12: Ağrı Skoru (PAS)

Anket		PAS-B	PAS-1	PAS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	Hasta Sayısı	26	26	23
	Ortalama	44,2308	37,8205	42,0290
	Standart Sapma	29,41742	22,88022	26,04850
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	Hasta Sayısı	14	14	11
	Ortalama	58,3333	66,6667	75,7576
	Standart Sapma	26,75466	24,45998	18,80254
P		0.171	0.00	0.001

4.2.3.5. Nefes Darlığı Skoru (DYS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (DYS-B), birinci (DYS-1) ve ikinci (DYS-2) aylardaki ortalama nefes darlığı skorları Şekil 4.12'de gösterilmiştir. İki grup arasında DYS-B, DYS-1 ve DYS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.13). Ortalama DYS-B ve DYS-1'de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken (sırasıyla P=0.900 ve P=0.23), ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortalama DYS-2 daha iyi bulundu (P=0.007).



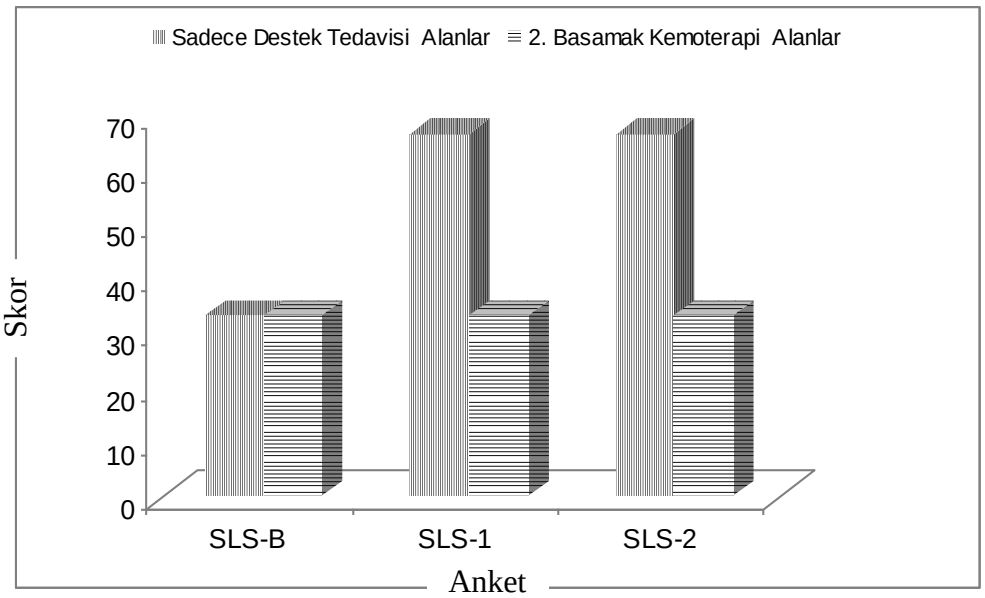
Şekil 4.12: Ortalama Nefes Darlığı Skoru (DYS)

Tablo 4.13: Nefes Darlığı Skoru (DYS)

Anket		DYS-B	DYS-1	DYS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	Hasta Sayısı	26	26	23
	Ortalama	46,1538	38,4615	39,1304
	Standart Sapma	32,76438	29,35198	29,56276
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	Hasta Sayısı	14	14	11
	Ortalama	47,6190	61,9048	69,6970
	Standart Sapma	31,25382	25,67763	27,70698
P		0.900	0.23	0.009

4.2.3.6. Uykusuzluk Skoru (SLS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (SLS-B), birinci (SLS-1) ve ikinci (SLS-2) aylardaki ortalama uykusuzluk skorları Şekil 4.13'de gösterilmiştir. İki grup arasında SLS-B, SLS-1 ve SLS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.14). Ortalama SLS-B ve SLS-2'de her iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken (sırasıyla P=0.190 ve P=0.344), ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortalama SLS-1 daha iyi saptandı (P=0.009).



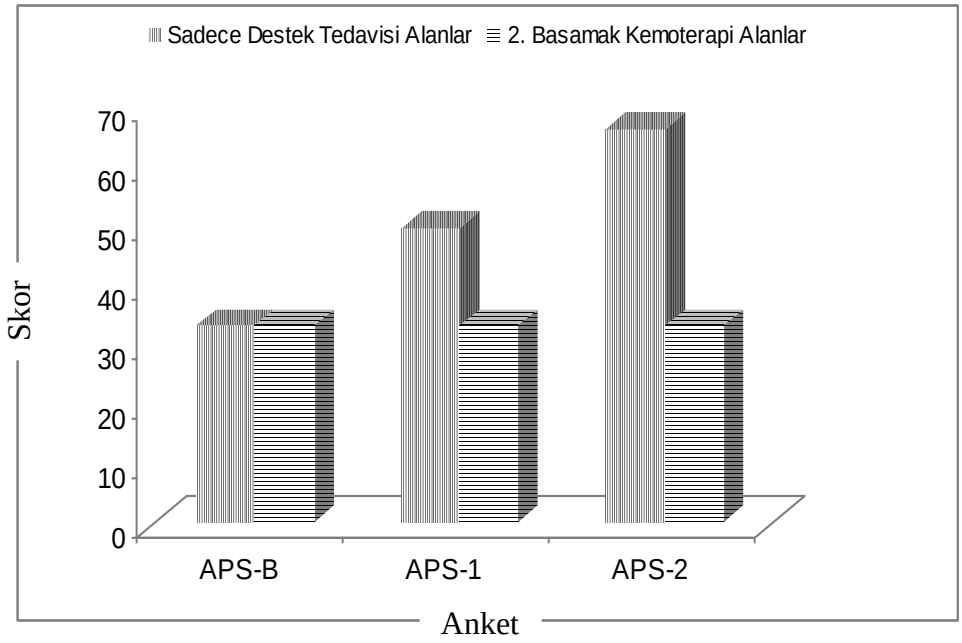
Şekil 4.13: Ortalama Uykusuzluk Skoru (SLS)

Tablo 4.14: Uykusuzluk Skoru (SLS)

Anket		SLS-B	SLS-1	SLS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	Hasta Sayısı	26	26	23
	Ortalama	35,8974	32,0513	40,5797
	Standart Sapma	33,89274	24,00142	28,34941
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	Hasta Sayısı	14	14	11
	Ortalama	52,3810	54,7619	51,5152
	Standart Sapma	36,31365	24,83154	27,33998
P		0.190	0.009	0.344

4.2.3.7. İştahsızlık Skoru (APS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (APS-B), birinci (APS-1) ve ikinci (APS-2) aylardaki ortalama iştahsızlık skorları Şekil 4.14'de gösterilmiştir. İki grup arasında APS-B, APS-1 ve APS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.15). Ortalama APS-B, APS-1 ve APS2 açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla P=0.547, P=0.146 ve P=0.258).



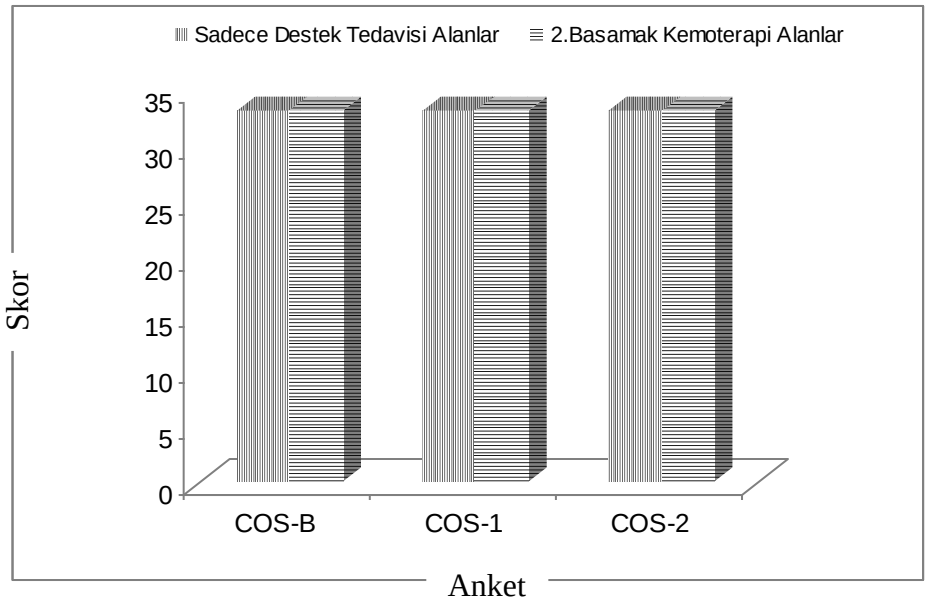
Şekil 4.14: Ortalama İştahsızlık Skoru (APS)

Tablo 4.15: İştahsızlık Skoru (APS)

Anket		APS-B	APS-1	APS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	**Hasta Sayısı**	26	26	23
	Ortalama	37,1795	38,4615	46,3768
	Standart Sapma	33,10176	22,49406	29,71095
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	**Hasta Sayısı**	14	14	11
	Ortalama	42,8571	52,3810	60,6061
	Standart Sapma	30,46245	28,38769	29,12876
P		0.547	0.146	0.258

4.2.3.8. Konstipasyon Skoru (COS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (COS-B), birinci (COS-1) ve ikinci (COS-2) aylardaki ortalama konstipasyon skorları şekil 4.15'de gösterilmiştir. İki grup arasında COS-B, COS-1 ve COS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.16). Ortalama COS-B, COS-1 ve COS2 açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla P=0.440, P=0.138 ve P=0.424).



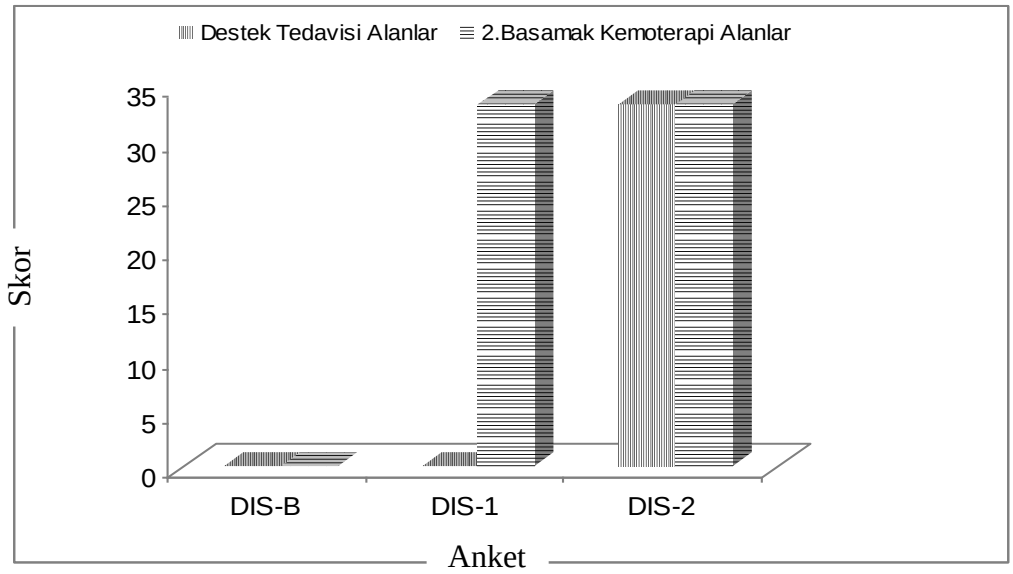
Şekil 4.15: Ortalama Konstipasyon Skoru (COS)

Tablo 4.16: Konstipasyon Skoru (COS)

Anket		COS-B	COS-1	COS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	**Hasta Sayısı**	26	26	23
	Ortalama	26,9231	25,6410	28,9855
	Standart Sapma	24,97862	23,67876	32,26210
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	**Hasta Sayısı**	14	14	11
	Ortalama	33,3333	42,8571	39,3939
	Standart Sapma	22,64554	33,14968	35,95733
P		0.440	0.138	0.424

4.2.3.9. Diyare Skoru (DIS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (DIS-B), birinci (DIS-1) ve ikinci (DIS-2) aylardaki ortlama diyare skorları şekil 4.16'da gösterilmiştir. İki grup arasında DIS-B, DIS-1 ve DIS-2'nin minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.17). Ortalama DIS-B, DIS-1 ve DIS2 açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla P=0.138, P=0.071 ve P=0.468).



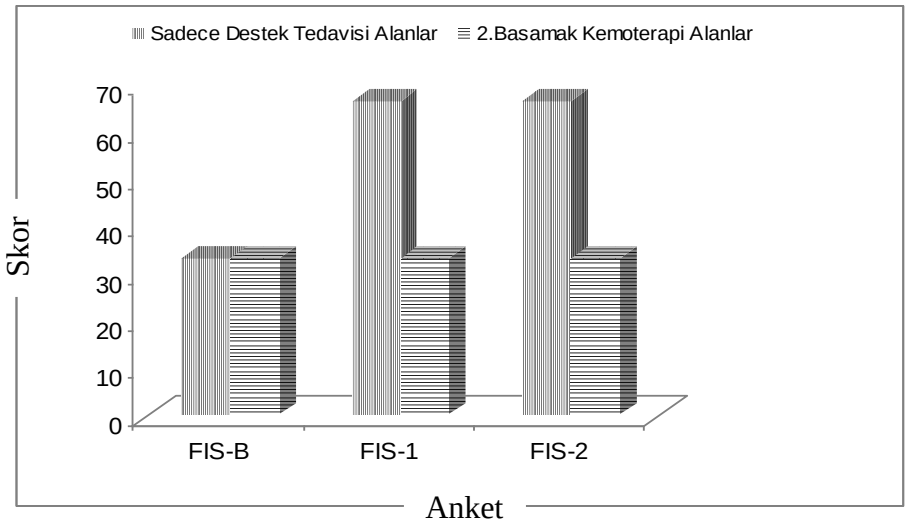
Şekil 4.16: Ortalama Diyare Skoru (DIS)

Tablo 4.17: Diyare Skoru (DIS)

Anket		DIS-B	DIS-1	DIS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	**Hasta Sayısı**	26	26	23
	Ortalama	16,6667	23,0769	28,9855
	Standart Sapma	21,60247	26,27924	30,65670
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	**Hasta Sayısı**	14	14	11
	Ortalama	4,7619	7,1429	18,1818
	Standart Sapma	12,10455	14,19384	17,40777
P		0.138	0.071	0.468

4.2.3.10. Mali Zorluk Skoru (FIS)

Her iki hasta grubuna ait bazal (FIS-B), birinci (FIS-1) ve ikinci (FIS-2) aylardaki ortalama mali zorluk skoru Şekil 4.17'de gösterilmiştir. İki grup arasında FIS-B, FIS-1 ve FIS-2'nin ortalama, standart sapma ve P değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.18). Ortalama FIS-B ve FIS2 açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla P=0.180 ve P=0.32). İkinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortalama FIS-1 daha iyi saptandı (P=0.002).



Şekil 4.17: Ortalama Mali Zorluk Skoru (FIS)

Tablo 4.18: Mali Zorluk Skoru (FIS)

Anket		FIS-B	FIS-1	FIS-2
İkinci Basamak Kemoterapi Alanlar	**Hasta Sayısı**	26	26	23
	Ortalama	29,4872	26,6667	33,3333
	Standart Sapma	31,73070	27,21655	27,21655
Sadece Destek Tedavisi Alanlar	**Hasta Sayısı**	14	14	11
	Ortalama	40,4762	57,1429	57,5758
	Standart Sapma	23,30977	24,20910	26,20818
P		0.180	0.002	0.32

4.3. SAĞKALIM

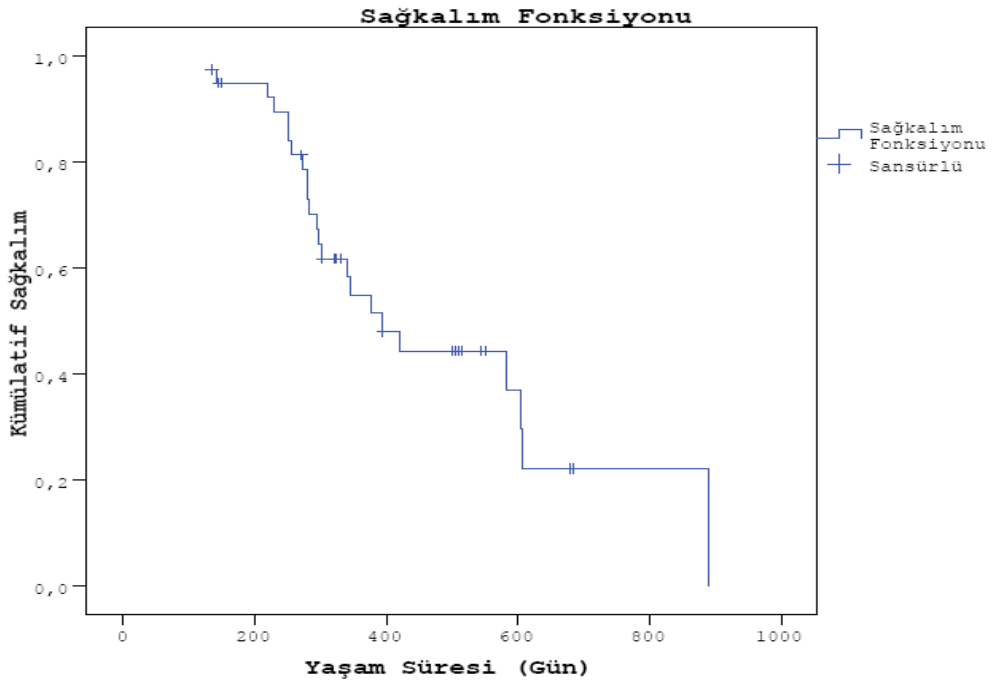
Çalışma sonunda çalışmaya katılan toplam 40 hastanın 23'ü öldü. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde tanıdan itibaren ortanca sağkalım süresi 394 (%95 güven aralığı 296-491) gün (Şekil 4.18) iken, birinci basamak tedavi sonrası progresyon gelişiminden itibaren ortanca sağkalım süresi 145 (%95 güven aralığı 117-172) gün olarak saptandı (Şekil 4.19).

İkinci basamak kemoterapi alanlarda, tanıdan itibaren ortanca sağkalım süresi 582 (%95 güven aralığı 101-1062) gün iken, sadece destek tedavisi alanlarda ortanca sağkalım süresi 297 (%95 güven aralığı 127-466) gün bulundu (Şekil 4.20). Tanıdan itibaren sağkalım süresi açısından ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre ortanca sağkalım süresi yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0.081).

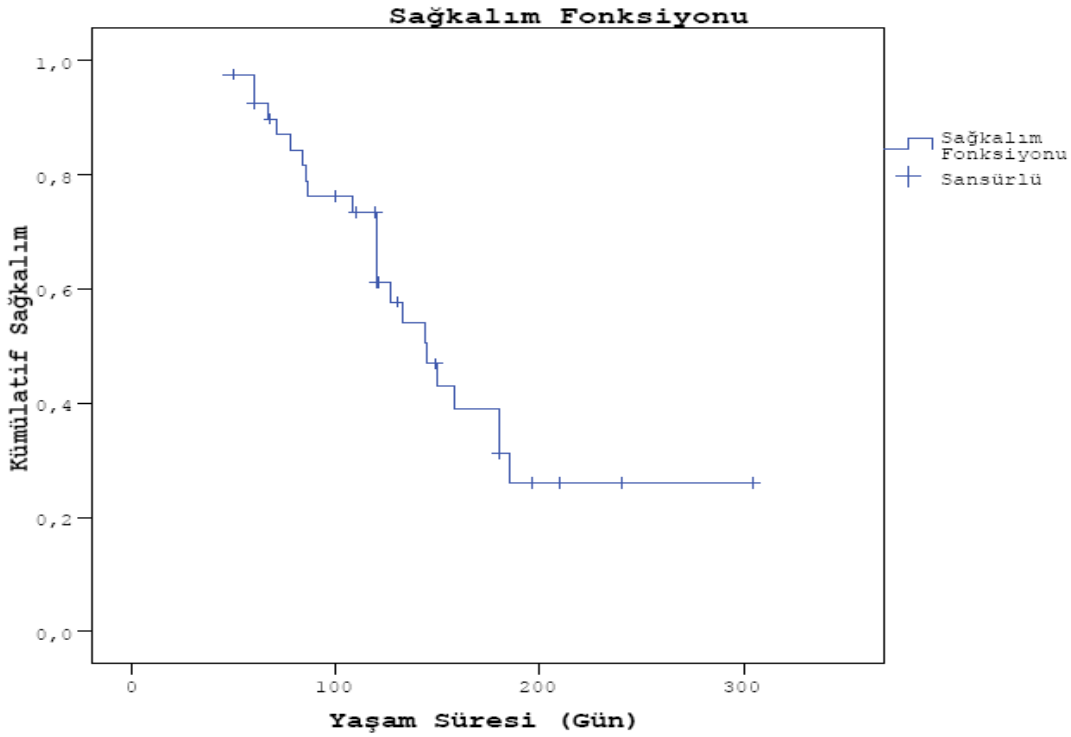
İkinci basamak kemoterapi alanlarda, birinci basamak tedavi sonrası progresyon gelişiminden itibaren ortanca sağkalım süresi 145 (%95 güven aralığı 133-156) gün iken sadece destek tedavisi alanlarda ortanca sağkalım süresi 86 (%95 güven aralığı 41-130) gün bulundu (Şekil 4.21). İkinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre birinci basamak tedavi sonrası hastalık progresyonu gelişmesinden itibaren ortanca sağkalım süresi daha yüsek bulundu (P=0,03).

4.4. TEDAVİYE YANIT (WHO'ya göre)

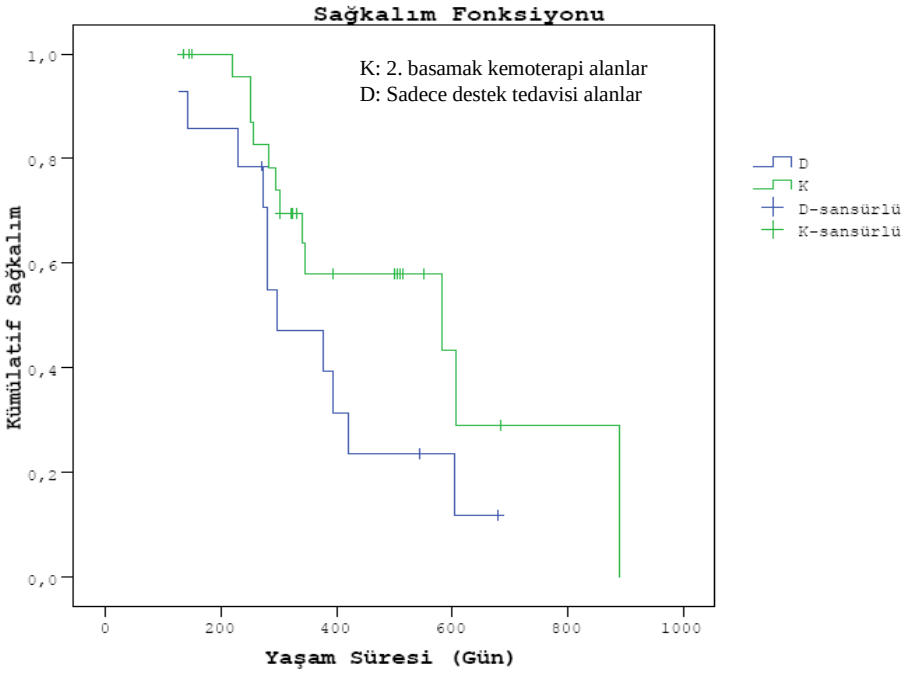
İkinci basamak kemoterapi alan hastalar içinde, 2 hastada (%7.7) parsiyel cevap saptandı.



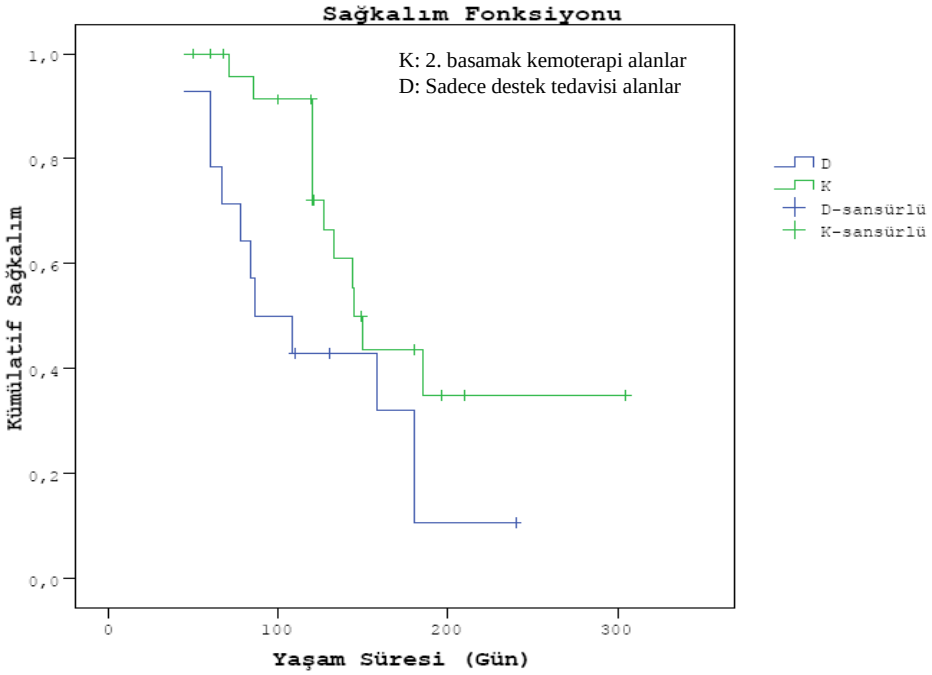
Şekil 4.18: Tanıdan tibaren tüm hastalarda sağkalım eğrisi



Şekil 4.19: Progresyondan itibaren tüm hastalarda sağkalım eğrisi



Şekil 4.20: Tanıdan itibaren iki gruba ait sağkalım eğrileri



Şekil 4.21: Progresyondan itibaren iki gruba ait sağkalım eğrileri

5. TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada, birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişen KHDAK'li hastalarda, ikinci basamak kemoterapinin yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme sağladığı gösterildi.

Bu konuda daha önce yapılmış çalışmalarda öncelikle sağkalım süresi ve tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. Yaşam kalitesi ise daha çok alt analizlerde değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran en önemli fark birincil amaç olarak yaşam kalitesinin değerlendirilmesiydi. Diğer bir fark ise daha önceki çalışmalarda ikinci basamak kemoterapide tek tip kemoterapi rejimi kullanılmışken bizim çalışmamızda farklı kemoterapi rejimleri kullanıldı. Bu anlamda çalışmamızın bu konuda ilk olmasından dolayı literatüdeki çalışmalarla tam anlamıyla karşılaştırma olanağını bulamadık.

Çalışmamızda birinci ve ikinci aylarda genel sağlık durumu ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre anlamlı derecede daha iyi bulundu. Birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişen ileri evre KHDAK'li hastalarda yapılan TAX317 çalışmasında benzer bulgular saptanmıştır. İkinci basamak kemoterapi olarak dosetaksel alan 204 hasta ile sadece destek tedavi alan 100 hasta karşılaştırılmıştır. Genel sağlık durumu dosetaksel kolunda, destek tedavisi koluna göre daha iyi bulunmuştur.[89] Her ne kadar ikinci basamakta kemoterapi kullanılmasa da, BR 21 çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, birinci basamak kemoterapi sonrası progresyon gelişen ileri evre KHDAK'li hastalardan erlotinip alan 488 hasta ile sadece destek tedavi alan 243 hasta karşılaştırılmıştır. Genel sağlık durumu erlotinip alanlarda, sadece destek tedavi alanlara göre daha iyi bulunmuştur.[93]

Çalışmamızda birinci ve ikinci aylardaki toplam fonksiyonel skoru, ikinci basamak kemoterapi alanlarda sadece destek tedavisi alanlara göre anlamlı şekilde daha iyi bulundu. Birinci ve ikinci aylarda fonksiyonel skorlama ölçeği alt tipleri olan fiziksel, uğraş, duygusal, ve sosyal fonksiyon skorları, ikinci basamak kemoterapi alanlarda sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi saptandı. Kavrama fonsiyon skoru açısından birinci ayda iki grup arasında anlamlı fark yokken, ikinci

ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulundu. BR21 çalışmasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. BR21 çalışmasında fonksiyonel skorlama ölçeği alt tipleri olan fiziksel, uğraş, duygusal, kavrama ve sosyal fonsiyon skorları erlotinip alanlarda, destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulunmuştur.[93] Yine Ranson ve arkadaşları yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer bulgular elde edilmiştir. Birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyon gelişen ileri evre KHDAK'li hastalardan paklitaksel alan 79 hasta ile sadece destek tedavisi alan 78 hasta karşılaştırlmıştır. Fonsiyonel ölçekler paklitaksel kolunda, sadece destek tedavisi koluna göre daha iyi bulunmuştur.[107]

Çalışmamızda birinci ve ikinci ayda toplam semptom skoru ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulundu. Birinci ve ikinci ayda semptom skorlama ölçeği alt tipleri olan yorgunluk ve ağrı semptom skorları ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre iyi bulundu. Nefes darlığı semptom skoru birinci ayda iki grup arasından anlamlı fark saptanmadı ancak ikinci ayda destek tedavisi alanlarda daha iyi bulundu. Bulantı-kusma, iştahsızlık, konstipasyon, diyare semptom skorları açısından birinci ve ikinci ayda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Uykusuzluk ve mali zorluk semptom skorları birinci ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre iyi bulunmasına rağmen ikinci ayda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu yönüyle bakıldığında, erlotinible yapılmış olan BR21 çalışmasında ağrı, yorgunluk ve nefes darlığı semptom skorlarında çalışmamıza benzer bulgular saptanmıştır. Bu semptom skorları ikinci basamakta erlotinib alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulunmuştur.[93] Çalışmamıza benzer olan, TAX317 çalışmasında da yorgunluk ve ağrı semptom skorları açılarından, ikinci basamak kemoterapi lehinde, çalışmamıza benzer bulgular elde edilmiştir.[89] BR21 çalışmasında çalışmamıza benzer diğer bulguları ise ekonomik zorluk, uykusuzluk, iştahsızlık, bulantı-kusma semptom skorları bakımlarından erlotinip alanlar ile sadece destek tedavisi alanlar arasında anlamlı fark saptanmamış olmasıdır.[93] Çalışmamızda elde edilen bulgulardan farklı olarak BR21 çalışmasında konstipasyon semptom skoru erlotinip alanlarda, destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulunmuştur.[93] Diğer bir fark ise BR21 çalışmasında diyare semptom skoru sadece destek tedavisi alanlarda, erlotinip alanlara göre daha iyi

saptanmış olmasıdır.[93] Konstipasyon ve diyare semptom skorlarını çalışmamızdan farklı olmasının nedeni, BR21 çalışmasında çalışmamızdan farklı olarak ikinci basamak tedavisinde kemoterapi kullanılmamış olmasından kayanaklanabilir.

Çalışmamızda birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişen ileri evre KHDAK'li hastalarda yaşam kalitesinin ikinci basamak kemoterapi alanlarda, sadece destek tedavisi alanlara göre daha iyi bulunmasını, tedavi etkinliği ile açıklamak mümkün değildir. Çünkü ikinci basamak kemoterapi alanlarda sadece iki (%7,7) hastada parsiyel yanıt alındı. Bu nedenle ikinci basamak kemoterapi alanlarda yaşam kalitesinin daha iyi olmasında başka faktörlerin rol oynadığı söylenebilir. Bu faktörlerden bir tanesi tedavi öncesi uygulanan premedikasyonlar olabilir. Çalışmamızda ikinci basamak kemoterapi rejimlerinde daha çok taksan grubu antineoplastik ilaçların kullanıldığı görülmektedir. Taksanlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları azaltmak için tedaviden önce, rutin olarak premedikasyon (kortikosteroid ve antihistaminler) uygulanmaktadır. Ayrıca kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmayı önlemek için kullanılan antiemetikler (Serotonin reseptör antagonistleri, neurokinin1 reseptör antagonistleri, kortikosteroid, Dopamin antagonistleri) de bu iyilikten sorumlu olabilir. Tüm bu premedikasyonların yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olabilir. Diğer bir faktör ise psikolojik olabilir. Kemoterapi alan hastalar genellikle kendilerinin ölüme terkedilmediğini düşünerek iyileşme ümitlerini devam ettirmektedirler. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için iyi biçimlendirilmiş daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki hastaların toplamında, tanıdan itibaren ortanca sağkalım süresi 394 (%95 güven aralığı 296–491) gün ve birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişmesinden itibaren ortanca sağkalım süresi 145 (%95 güven aralığı 117–172) gün saptandı. Tanıdan itibaren ikinci basamak kemoterapi alanlarda ortanca sağkalım süresi 582 (%95 güven aralığı 101–1062) gün iken, sadece destek tedavisi alanlarda ortanca sağkalım süresi 297 (%95 güven aralığı 127-466) gün saptandı. Tanıdan itibaren ortanca sağkalım süresi ikinci basamak kemoterapi alanlarda daha yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi. Yine, birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişmesinden sonraki ortanca sağkalım süresi ikinci basamak kemoterapi alanlarda 145 (%95 güven aralığı 133–156) gün iken sadece destek tedavisi alanlarda 86 (%95 güven aralığı 41–130) gün bulundu ve

bu anlamlıydı (P=0,03). TAX317 çalışmasında birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişen KHDAK'li hastalarda progresyondan itibaren ortanca sağkalım süresi dosetaksel 100 mg/m2 ve 75 mg/m2 ve sadece destek tedavisi kollarında sırasıyla 5,9 ay, 7,5 ay ve 4,6 ay bulunmuştur.[89] Fosella ve arkadaşları, KHDAK'li hastalarda birinci basamak tedavi sonrası progresyon gelişmesinden itibaren ortanca sağkalım süresi dosetaksel 100 mg/m2, dosetaksel 75 mg/m2 ve vinorelbine/ifosfamide kollarında sırasıyla 5,5 ay, 5,7 ay ve 5,6 ay saptanmıştır.[97] Ranson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHDAK'li hastalarda birinci basamak tedavi sonrası progresyon gelişiminden itibaren ortanca sağkalım süresi paklitaksel ve sadecer destek tedavisi kollarında sırasıyla 6,8 ay, ve 4,8 ay saptanmıştır[93]

Çalışmamızda ikinci basamak kemoterapi alanlarda en iyi yanıt değerlendirilmesinde parsiyel yanıt oranı %7,5 (2), stabil yanıt oranı %61 (16) saptandı. Parsiyel yanıt oranı diğer çalışmalardakine benzer bulundu. TAX317 çalışmasında dosetaksel 100 mg/m2 ve 75 mg/m2 kollarında parsiyel yanıt oranı sırasıyla %6,3 ve %5,5 ay bulunmuştur.[89] Fosella ve arkadaşlarının çalışmasında dosetaksel 100 mg/m2, dosetaksel 75 mg/m2 ve vinorelbin/ifosfamid kollarında sırasıyla parsiyel yanıt oranları sırasıyla %10,8, %6,7 ve ve %0,8 saptanmıştır.[97] BR21 çalışmasında erlotinip alanlarda parsiyel yanıt oranı %8,9 saptanmıştır. [93]

6. SONUÇ

Çalışmamızda, birinci basamak kemoterapi tedavisi sonrasında progresyon gelişen ileri evre KHDAK'li hastalarda, ikinci basamak kemoterapi alanlar ile sadece destek tedavisi alanlarda yaşam kaliteleri ve sağkalım sürelerinin karşılaştırılması yapıldı.

Genel sağlık durum, toplam semptom ve toplam fonksiyonel skorları ikinci basamak kemoterapi alanlarda daha iyi bulundu.

Fonksiyonel ölçek alt tiplerinden fiziksel, uğraş, duygusal, ve sosyal fonksiyon skorları ikinci basamak kemoterapi grubunda daha iyiydi. Kavrama fonksiyon skoru ise birinci ayda iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken, ikinci ayda ikinci basamak kemoterapi alanlarda daha iyi saptandı.

Semptom ölçek alt tipleri olan yorgunluk, ağrı ve nefes darlığı semptom skorları ikinci basamak kemoterapi alanlarda daha iyi bulunmasına rağmen, bulantı-kusma, iştahsızlık, konstipasyon, diyare semptom skorları açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Uykusuzluk ve mali zorluk semptomları birinci ayda, ikinci basamak kemoterapi alanlarda, daha iyi bulunmasına rağmen ikinci ayda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tanıdan itibaren ortanca sağkalım süresi, ikinci basamak kemoterapi alanlarda yüksek bulundu ancak istatistisel olarak anlamlı değildi. Birinci basamak kemoterapi tedavisi sonrası hastalık progresyonu gelişiminden itibaren ortanca sağkalım süresi ikinci basamak kemoterapi alanlarda anlamlı şekilde daha uzun bulundu.

Sonuç Olarak; birinci basamak kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gelişen ileri evre KHDAK'li hastalarda, ikinci basamak kemoterapinin, sadece destek tedavsine göre yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeye neden olduğu gösterildi.

ÖZET

İkinci basamak kemoterapi alan veya almayan ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yaşam kalitesi değerlendirilmesi

Giriş: İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanser (KHDAK)'li hastalarda tedavilerdeki gelişmelere rağmen çoğunda ilk tedavi sonrası hastalık progresyonu gelişmektedir. Çoğunlukla hastalar ikinci basamak kemoterapi tedavisi almaktadırlar.

Amaç: Çalışmamızda, birinci basamak kemoterapi tedavisi sonrası progresyon gelişen ileri evre KHDAK'li hastalarda, ikinci basamak kemoterapi alanlar ile sadece destek tedavisi alanlarda yaşam kalitesini karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Metod: Yaşam kalitesi değerlendirilmesinde EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Türkçe anket formu kullanıldı. Hastalara çalışmaya alındığı tarihte bazal olarak ilk anketi yapıldıktan sonra, aynı anket ayda bir olmak üzere iki kez daha tekrarlandı.

Bulgular: İkinci basamak kemoterapi alan 24 ve sadece destek tedavisi alan 16 hasta olmak üzere toplam 40 hasta değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bazal genel sağlık durumu, fonksiyon ve semptom skorları açılarından her iki hasta grubu arasında anlamlı fark yoktu. Genel sağlık durumu, toplam fonksiyon, toplam semptom, fiziksel fonksiyon, uğraş fonksiyon, duygusal fonksiyon, sosyal fonksiyon, yorgunluk semptom ve ağrı semptom skorları ikinci basamak kemoterapi alanlarda anlamlı şekilde daha iyi bulundu. Kavrama fonksiyon ve nefes darlığı semptom skorları ikinci aydan itibaren ikinci basamak kemoterapi alanlarda daha iyi ve anlamlı idi. Bulantı-kusma, iştahsızlık, konstipasyon, diyare semptom skorları açısından birinci ve ikinci aylarda iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Uykusuzluk ve mali zorluk semptom skorları birinci ayda, ikinci basamak kemoterapi alanlarda anlamlı olarak iyi bulunurken, ikinci ayda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: İleri evre KHDAK hastalarında, ikinci basamak kemoterapinin, sadece destek tedavisine göre yaşam kalitesinde genel olarak anlamlı iyileşme sağladığı gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, ikinci basamak kemoterapi, sadece destek tedavisi, yaşam kalitesi, EORTC QLQ-C30 Version 3.0

SUMMARY

Quality of life assesment in patients with non-small cell lung cancer patients who have or have not received second line chemotherapy

Introduction: Advances in non-small lung cancer (NSCLC) treatment is limited. Disease progression is seen in most patients after first line chemotherapy and many patients receive second line chemotherapy.

Aim: A prospective study is planned to compare the life quality of NSCLC patients who received second line chemotherapy and those without second line chemotherapy.

Methods: EORTC QLQ-C30 Version 3.0 (Turkish version) is used to evaluate the quality of life of the patients. The questionnaire is given to the patients at baseline and repeated two times with monthly intervals.

Findings: Twenty-four of the total 40 patients entered the study received second line chemotherapy and 16 patients received only supportive care. There were no statistical difference in basal demographic and clinical features (general health condition, function and symptom scores) of the two groups. The general health status, overall function, overal symptom, physical function, role function, emotional function, social function, fatigue symptom and pain symptom scores were significantly better in patients who received second line chemotherapy. Cognitive function and dyspnea symptom scores were significantly better after second month in the patients who received second line chemotherapy. There were no statistical difference for nausea, vomiting, anorexia, constipation, diarrhea symptom scores between groups during the first and second month. While insomnia and financial difficulty symptoms scores were significantly better at first month in patients who received second line chemotherapy; no difference is seen in second month.

Conclusion: Our findings shows that second line chemotherapy in advanced NSCLC patients significantly improve the general quality of life when compared to only supportive care.

Key Words: Non-small cell lung cancer, second line chemotherapy, only supportive care, quality of life, EORTC QLQ-C30 Version 3.0

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. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.

3. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123: 21–49.

4. Schottenfeld D. Etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. Lung Cancer.2nd Ed., Philadelphia: LippincottmWilliams&Wilkins, 2000; 367-388.

5. T.C. Sağlık Bakanlığı: Türkiye kanser istatistikleri (2005) Erişim:www.kanser. saglık.gov.tr

6. Köktürk N, Öztürk C, Kırışoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri Solunum 2004;5:139-45.

7. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2006; 7 (Ek 2): 1-37.

8. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. Lung Cancer 2000;27:107-18.

9. Kraut M, Wozniak A. Clinical Presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, Eds. Lung cancer. 2nd Edition Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins 2000; 29:521-534.

10. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. J Clin Oncol 13:1880-1892, 1995.

11. Yeşilbalkan U, Akyol AD, Çetinkaya Y, ve ark. Kemoterapi tedavisi alan hastaların tedaviye bağlı yaşadıkları semptomlar ve yaşam kalitesine olan etkisinin incelenmesi. Ege üniversitesi HYO Dergisi 21: 13-31, 2005

12. Myrdal G, Valtysdotir S, Lambe M, Stahle E. Quality of life following lung cancer surgery. Thorax 58: 194-197, 2003.

13. Amerikan Kanser Birliği Hemşireler İçin Kanser El Kitabı. 2. Baskı, Ankara: 4. Akşam Sanat Okulu Matbaası, 1998.

14. Bottomley A. The cancer patient and quality of life. Oncologist 2002; 7:1205.

15. Guzelant A, Goksel T, Ozkok S et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: an examination into the cultural validity and reliability of the Turkish version othe EORTC QLQ-C30. Eur J Cancer Care 2004;13:135-44.

16. Göksel T, Güzelant A.Akciğer kanserinde yaşam kalitesi değerlendirmeleri. In: Hastürk S, Yüksel M; eds. Akciğer kanseri. İstanbul: Bilmedya Grup; 2000;359-75.

17. 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.

18. First- and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer Sculier and Moro-Sibilot Eur Respir J.2009; 33: 915-930

19. David F. Cella, Jyoti D. Patel Improving Health-Related Quality of Life in Non Small-Cell Lung Cancer with Current Treatment Options Clinical Lung Cancer, Vol. 9, No. 4, 206-212, 2008

20. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, Ward E, Wu XC, Eheman C, Anderson R, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. J Natl Cancer Inst 2008;100:1672-1694

21. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49: 33-64.

22. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:17-22.

23. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.

24. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:15-34.

25. Nia PS, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Marck EV, Schil PV. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2005;47: 351–359

26. Köktürk N, Öztürk C, Kırısoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri. Solunum, 2003; 5: 139–145

27. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. 2001:925-983.

28. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility yo lung cancer: A review. Cancer and Metastasis Reviews, 1997; 16: 295–307

29. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: anupdate of the literature. Public Health, 2003; 117: 149–156.

30. Rom WN. Asbestos related lung disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, ds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 3rd Ed.,New York: Mc Graw Hill, 1998; 877-891.

31. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Özyardımcı N; eds. 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2001:35-

32. Omenn GS, Merchant J, Boatmann E et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect 1986;70:51-56.

33. Osann KE. Lung cancer in women: The importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. Cancer Res 1991; 51: 4893-7.

34. Bach PB, Niewoehner DE, Black WC. Screening for lung cancer. The guidelines. Chest 2003; 123: 83s-8s.

35. Smith JT, Yang G, Seril ND, Liao J, Kim S. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-butanone induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. Carcinogenesis, 1998; 19: 703–706

36. Stocks P, Campbell JM. Lung cancer death rates among non-smokers and pipe and cigarette smokers; an evaluation in relation to air pollution by benzyprene and other substances. BMJ 1955; (4945):923-929.

37. Carnow BW. The “urban factor” and lung cancer: cigarette smoking or air pollution? Environ Health Perspect 1978; 22: 17-21.

38. Cohen A. Outdoor air pollution and lung cancer. Environ Health Perspect 2000; 108: 743-750.

39. Nyberg F, Gustavsson P, Jarup L, et al. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. Epidemiology 2000; 11:487-495.

40. Brüske-Hohlfeld I. Environmental and occupational risk factors for lung cancer. Methods in Moleculer Biology 2009;472:3-23. Review.

41. Susan T, Joan B, Dwigth T. Familial cancer history and lung cancer risk in United States nonsmoking men and women.. Cancer Epidemiology Biomarkers-Prevention 1999; 8: 1065-9.

42. Smith JT, Yang G, Seril ND, Liao J, Kim S. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1 (3-pyridyl)-butanone induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene Carcinogenesis, 1998; 19: 703–706

43. Bouchardy C, Benhamou S, Jourenkova N, Dayer P, Hirvonen A. Metabolik genetic polymorphisms and susceptibility to lung cancer. Lung Cancer, 2001; 32: 109–112

44. Fong KM, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implication. Clinics In Chest Medicine, 2002; 23: 83–101

45. Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. Lung Cancer 2001;33:203-11

46. Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P., Global Cancer Statistics, 2002. Cancer J Clin 2005; 55:74-108

47. Spiro SG, Gould MK, Colice GL İnitial evaluation of the patient with Lung Cancer: symptoms, signs, laboratory tests and Paraneoplatic syndromes. Chest 2007; 132:149S-160S

48. Carr DT, Holoye PY, Hong WK. Broncogenic Carcinoma. Murrey JF, Nadel JA, Eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 1528–1596.

49. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus, USA, 2002;35-50.

50. Johnson DH, Blanke CD, Samall Cell lung cancer. Diagnosis, treatment and natural history In: Fishman's Pulmonary Disease and Disordes: New York, Mc Graw Hill, 1998: 1819-1931

51. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. Chest 2003; 123: 97s-104s.

52. Collins GL, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: Diagnosis and management. Am Fam Physician 2007; 75: 56-63.

53. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF et al. Early lung cancer detection: results ofthe initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic Study. Am Rev Respir Dis 1984;130:561-5.

54. Melamed MRG, Flehinger BJ, Zaman MB et al. Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York. Chest 1984;86:44-53.

55. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in screened population: The John Hopkins Study. Chest 1986;89:324S.

56. Kubik A, Parkin DM, Khlat M et al. Lack of benefit from semiannual screening for cancer of the lung: follow-up report of arandomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. Int J Cancer 1990;45:26-33.

57. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999;354:99-105.

58. Türk Toraks Dergisi Ek - Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi Ağustos 2006, Cilt 7, Sayı 2, Sayfa(lar) 001-035

59. Quankel GBA, Kessels AGH, Goei R, Engelshoven JMA. Miss rate of lung cancer on the chest radiography in clinical practice. Chest 1999;115:720-4

60. Jardin MRG, Remy J. Spiral CT of the Chest. 1. baskı. Berlin: Springer; 1996: 74-76.

61. Lung Cancer. In: Computed tomography and magnetic resonance imaging of tehe thorax Naidich DP, Müler NL, Zerhouni EA Lippincott- Rave, 3rd edition; 1999: P.343-380

62. Gould MK, Mclean CC, Kuschner WG, Rdyzak CE, Owens DK. Accuarcy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta analysis. Journal of the American Medical Association 2001;285: 914–924

63. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. Chest 2003; 123: 115s-128s.

64. Yim APC, Shioe ADL. Video-assisted thorasic surgery as a diagnostic tool. Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (). General Thorasic surgery, 6th ed. Philadephia, Lippincot Williams Wilkins, 2005

65. Rajeswaran A. Trojan A. Burnand B. Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin-and carboplatin-based doublet chemothrapotic regimens versus non platinum –based doublet chemotherapotic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: Asystematic review of randomised controlled trials. Lung Cancer 2008;59:1-11

66. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: Impact on extended followup. J Natl Cancer Inst 2000;92:1308-16

67. Perçinel S. Dizbay Sak S. Akciğer karsinomlarının patolojisi Türkiye klininikleri Medical Oncology-special topics 2008;1(2):7-33

68. Wang SY, Hu YL, Li X, et al. A comparative study of the risk factors for lung cancer in Guangdong, China. Lung Cancer 1996; 14 (Suppl 1): 99 105.

69. Travis WD, Linder J, Mackay B. Classification, histology, cytology and electron microscopy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Eds. Lung cancer principles and practice. Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkins 2nd Edition; 1996; 361–389.

70. Diagnosis and management of lung Cancer ACCP Guidlines" (2nd edition). Chest 2007;132 supplement 1S-122S

71. Mountain, CF (1997). "Revisions in the international system for staging lung cancer". Chest (American College of Chest Physicians) 111: 1710–1717

72. Mountain CF, Carr DT, Anderson WAD. A system for the clinical staging of lung carcinoma. Am J Radiol 1974;120: 130.

73. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer: Chest 1997;111:1710-1717.

74. Mountain CF. The international system for staging lung cancer. Semin Surg Oncol. 2000;18:106-115.

75. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D,Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P; International Association for the Study of LungCancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2009 Sep;4(9):1049-59.

76. Murren JR Turrisi AAT, Pass HI. Small cell Lung Cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenber SA, eds Cancer Principles and Practive oncology. 7 thedition Philadelphia: Lippincoot-Williams 2005: p.810-44

77. Non- Small Cell Lung Cancer: ESMO clinical Recommendationsfor diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2007; 18 (suppl. 2):ii30-ii31

78. Göker E, fianl› A, Uslu R, Mesut A. Akci¤er kanserlerinde kemoterapi. In: Haydaroğlu A, editor. Akciğer kanserleri tan› ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000. p. 223-36.

79. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Annals of Oncology

80. Rajeswaran A. Trojan A. Burnand B. Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin-and carboplatin-based doublet chemothrapotic regimens versus non platinum –based doublet chemotherapotic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: Asystematic review of randomised controlled trials. Lung Cancer 2008;59:1-11

81. Schiller JH. Harrington D.Belani CP.Langer C,Sandler A.,Krook J. Et al Comparison of four chemotherapy in firs line treatment of advanced non-small cell lung cancer. New England Journal of medicine 2002;346:92-98

82. Belani CP, Lee JS, Socinski MA et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Ann Oncol 2005;16:1069–1075.

83. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92–98.

84. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003;21:3016–3024.

85. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non–small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 2001;19:3210–3218.

86. First- and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer Sculier and Moro-Sibilot Eur Respir J.2009; 33: 915-930

87. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review

88. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000; 18: 2354-2362

89. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, et al. Quality of life assessment of second-linedocetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. Lung Cancer 2004; 43:183-94

90. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with nonsmall- cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597.

91. Berghmans T, Lafitte JJ, Lecomte J, et al. Second-line paclitaxel in non-small cell lung cancer initially treated with cisplatin: a study by the European Lung Cancer Working Party. Br J Cancer 2007; 96: 1644-1649.

92. Bonomi P, Langer C, O'Brien M, et al. Analysis of prognostic factors in patients with advanced relapsed/refractory NSCLC: Cox regression analysis of a randomized phase III trial comparing docetaxel and paclitaxel poliglumex (PPX). J Clin Oncol 2006; 24: Suppl. 18, 374S.

93. Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patientstreated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute ofCanada Clinical Trials Group study BR.21. J Clin Oncol 2006; 24:3831-7.

94. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non small cell lung cancer: A randomized trial. JAMA 2003;290:2149–2158.

95. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2003;21:2237–2246.

96. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet 2005;366:1527–1537.

97. US FDA. Patient Information Sheet, Gefitinib 2005 (marketed as Iressa). Rockville, MD; June 17, 2005.

98. Gerharz EW and Emberton M. Quality of life research in urology. World J Urol 1999; 17: 191-2.

99. World Health Organization. The constitution of the WHO. WHO Chronicle, 1947; 1: 29.

100. Browne JP. Health-related quality-oflife studies in urology: conceptual and methodological considerations. World J Urol 1999; 17: 193-8.

101. O'Boyle C. Quality of life assessment: an important indicator of health gain. In: Leahy A, Wiley M (eds). The Irish health system in the 21st century. Dublin, Oak Tree, 1998; 133-155.

102. Karamanoğlu A E. Kemoterapi Alan Kanser Hastalarında Yaşam Kalitesi ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Kurumları Yöneticiliği Anabilim Dalı, İstanbul, 1999.

103. Beşer N. Kemoterapi Alan Lenfomalı Hastaların Yaşam Kalitesi. Bilim Uzmanlığı Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2001.

104. Özet A, Işıkhan H, Erdoğdu E. Kanser Hastalarına Psikososyal Destek. Hematoloji-Onkoloji Güncel Derleme Dergisi, 1999;1(2):101-106.

105. Erbil P. Hodgkin Lenfoma ve Hodgkin Dışı Lenfomalı Hastaların Tedavi Öncesi-Sonrası Hayat Kaliteleri ve Kaygı Düzeylerinin Psikososyal Açıdan İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İstanbul, 1992.

106. Mystakidou K, Tsilika E, Kouloulias V, Parpa E, Katsouda E, Kouvaris J, Vlahos L. The "Palliative Care Quality of Life Instrument (PQLI)" in Terminal Cancer Patients. Health Qual Life Qutcomes (Electronic Journal), 2004;2(8):1477-7525.

107. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, Anderson H, Gustafson N, Jeynes A, Gallant G, Washington T, Thatcher N. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2000 Jul 5;92(13):1074-80.

EK1: EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Türkçe Anket Formu

TURKISH



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Siz ve sağlığınız hakkında bazı şeylerle ilgileniyoruz. Lütfen soruların tamamını size uygun gelen rakamı daire içine alarak yanıtlayınız. Soruların "doğru" veya "yanlış" yanıtları yoktur. Verdiğiniz yanıtlar kesinlikle gizli kalacaktır.

Lütfen ad ve soyadınızın başharflerini yazınız: ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋

Doğum gününüz (Gün, Ay, Yıl): ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋

Bugünkü tarih (Gün, Ay, Yıl): 31 ⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋⌊ ⌋

		Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
1.	Ağır bir alışveriş torbası veya valiz taşımak gibi zorlu hareketler yaparken güçlük çeker misiniz?	1	2	3	4
2.	Uzun bir yürüyüş yaparken herhangi bir zorluk çeker misiniz?	1	2	3	4
3.	Evin dışında kısa bir yürüyüş yaparken zorlanır mısınız?	1	2	3	4
4.	Günün büyük bir kısmını oturarak veya yatarak geçirmeye ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
5.	Yemek yerken, giyinirken, yıkanırken ve tuvaleti kullanırken yardıma ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4

Geçtiğimiz hafta zarfında:		**Hiç**	**Biraz**	**Oldukça**	**Çok**
6.	İşinizi veya günlük aktivitelerinizi yapmaktan sizi alıkoyan herhangi bir engel var mıydı?	1	2	3	4
7.	Boş zaman aktivitelerinizi sürdürmekten veya hobilerinizle uğraşmaktan sizi alıkoyan bir engel var mıydı?	1	2	3	4
8.	Nefes darlığı çektiniz mi?	1	2	3	4
9.	Ağrınız oldu mu?	1	2	3	4
10.	Dinlenme ihtiyacınız oldu mu?	1	2	3	4
11.	Uyumakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
12.	Kendinizi güçsüz hissettiniz mi?	1	2	3	4
13.	İştahınız azaldı mı?	1	2	3	4
14.	Bulantınız oldu mu?	1	2	3	4
15.	Kustunuz mu?	1	2	3	4

Lütfen arka sayfaya geçiniz

Geçtiğimiz hafta zarfında:		**Hiç**	**Biraz**	**Oldukça**	**Çok**
16.	Kabız oldunuz mu?	1	2	3	4
17.	İshal oldunuz mu?	1	2	3	4
18.	Yoruldunuz mu?	1	2	3	4
19.	Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi?	1	2	3	4
20.	Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
21.	Gerginlik hissettiniz mi?	1	2	3	4
22.	Endişelendiniz mi?	1	2	3	4
23.	Kendinizi kızgın hissettiniz mi?	1	2	3	4
24.	Bunalıma girdiniz mi?	1	2	3	4
25.	Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
26.	Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz aile yaşantınıza engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
27.	Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz sosyal aktivitelerinize engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
28.	Fiziksel durumunuz veya tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı?	1	2	3	4

Aşağıdaki sorular için 1 ila 7 arasındaki size en uygun rakamı daire içine alınız

29. Geçen haftaki sağlığınızı genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1	2	3	4	5	6	7
Çok kötü						Mükemmel

30. Geçen haftaki hayat kalitenizi genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1	2	3	4	5	6	7
Çok kötü						Mükemmel

Ek 2 Etik Kurul onayı

1

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, ANKARA UNIVERSITY
ANKARA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	
	PROTOKOL ADI	İlk tedavi sonrasında progresyon gelişen metastatik küçük hücre dışı akciğer karsinomalı (KHDAK) hastalarda EORTC'nin Türkçeleştirilmiş QLQ-C30 anket formu ile yaşam kalitelerini değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç.Dr.Bülent Yalçın
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BİLGİLER	Belge Adı	Değişiklik No. / Tarihi	Dili
	PROTOKOL		
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU		
	OLGU RAPOR FORMU		

ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 151-4736	Tarih: 04 Mayıs 2009
	Araştırmada kullanılacak olan Türkçeleştirilmiş QLQ-C30 anket formunun geçerlilik ve güvenilirliği yapıldıktan sonra, araştırma protokolüne tamamen uyulmak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesinde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve Yönergenin 11/h maddesi gereği sorumluluk araştırıcılara ait olmak üzere anket çalışmasının fakültemizde yürütülmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oybirliği ile karar verildi.	

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ayhan Başkan	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Efser Kerimoğlu Başkan Yardımcısı	Çocuk Psikiyatrisi	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Özden Palaoğlu Sekreter	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	

09 Aralık 2010

Prof. Dr.Handan Onur Üye	Tıbbi Onkoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof.Dr. Ajlan Tükün Üye	Tıbbi Genetik	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof.Dr. Esra Erden Üye	Patoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Aydan İkincioğulları Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Ethem Geçim Üye	Genel Cerrahi	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Erdal Onar Üye	Hukuk	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E	
Prof. Dr. Yasemin Oğuz Üye	Deontoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	Toplantıda
Prof. Dr. Bülent Gümüşel Üye	Farmakoloji-Eczacı	Hacettepe Üniv. Eczacılık Fakültesi	E	
Doç.Dr.Aslıhan Avcı Üye	Biyokimya	Ankara Tıp Fakültesi	K	Kongrede
Gülsüm Aslan	Sağlık Mesleği Dışı	Emekli	K	

Hasan Ali...
...Tıp Fakültesi
İdari Personel ...rosu Şefi
09 AĞUSTOS 2010