



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DİŞİ
AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA YAŞAM
KALİTESİ VE SAĞKALIM ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ramazan ERDEM

Antalya, 2012



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DİŞİ
AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA YAŞAM
KALİTESİ VE SAĞKALIM ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ramazan ERDEM

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hakan Şat BOZCUK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2012

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ender TERZİOĞLU ve diğer öğretim üyelerine, tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof.Dr. Hakan Şat BOZCUK'a, birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tıp hayatına girdiğim günden beri maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anne ve babama, her zaman yanımda olan sevgili eşime ve ailemizin neşe kaynağı olan oğluma şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Risk faktörleri	2
2.1.3. Patoloji	3
2.1.4. Evreleme	4
2.1.5. Tedavi	8
2.2. Yaşam Kalitesi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	29
6. ÖZET	34
7. ABSTRACT	36
8. KAYNAKLAR	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ΔQOL	Yaşam Kalitesindeki Değişim
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
GSK	Genel Sağlıkım
HIV	Human Immunodeficiency Virus
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
QOL	Yaşam kalitesi
RT	Radyoterapi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. 7. TNM evreleme sistemi	5
2.2. Evreleme grupları	6
2.3. 6. TNM evrelemesine göre 5 yıllık genel sağ kalım ve medyan sağkalım zamanı	7
4.1. Hastaların demografik, hastalık ve tedavi özellikleri	19
4.2. EORTC QLQ-C30 anketindeki her bir skala için ortalama skorlar, minimum- maximum değerler (bazal yaşam kalitesi skorları)	20
4.3. EORTC QLQ-C30 anketindeki her bir skala için ortalama skorlar, minimum- maximum değerler (yaşam kalitesindeki erken değişiklikler)	20
4.4. EORTC QLQ-C30 anketindeki her bir skala için ortalama skorlar, minimum- maximum değerler (yaşam kalitesindeki geç değişiklikler)	21
4.5. Hastaların demografik, hastalık, tedavi faktörleri ve bazal yaşam kalitesi verilerinin sağkalım üzerine etkisinin cox univariate analiz ile değerlendirilmesi	22
4.6. QOL'deki erken değişikliğin (7. gün – 0. gün) sağkalım üzerine etkisinin cox univariate analiz ile değerlendirilmesi	23
4.7. QOL'deki geç değişikliğin (2. siklus sonrası – 0. gün) sağkalım üzerine etkisinin cox univariate analiz ile değerlendirilmesi	24
4.8. Multivariate analiz ile bazal yaşam kalitesinin sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi	24
4.9. Multivariate analiz ile yaşam kalitesindeki erken (7. gün - 0. gün) ve geç değişimin (2. siklus sonrası – 0. gün) sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi	25
4.10. Multivariate analiz ile bazal yaşam kalitesi ve yaşam kalitesindeki değişimin (erken ve geç değişiklik) beraber değerlendirildiğinde sağkalım üzerine etkisi	25

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Kemoterapi rejimi ve genel sağkalım	26
4.2. Konstipasyon ve genel sağkalım	27
4.3. Halsizlikteki değişim ve genel sağkalım	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, yüksek insidans, hızlı progresyon ve kötü sonuçlarından dolayı önemli bir halk sağlığı problemidir (1,2,3). Dünyada kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir ve yıllık bir milyondan fazla ölümle sonuçlanmaktadır (4). Akciğer kanseri veya bronkojenik karsinom terimleri ile akciğer parankimi veya havayollarından kaynaklanan malignitelerden bahsedilmektedir. Bunların %95'ini küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. KHAK tüm akciğer kanserlerinin %13'ünü oluşturur. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini KHDAK histolojisi oluşturmaktadır (5).

Akciğer kanserli hastalarda tanıdan önce başlayan, hastalık ve tedavi süresince devam eden, hastanın fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen çeşitli stres semptomları görülmektedir (6,7). Özellikle ileri evre akciğer kanserli hastaların çoğunda küratif tedavi seçeneği yoktur. Bu hastalarda tedavinin hedefi yaşam kalitesini olumsuz etkilemeden sağ kalımı uzatmaktır (8). Ne yazık ki, mevcut tedavi seçeneklerine rağmen sağ kalım zamanında belirgin değişiklik olmamıştır. Bu yüzden, akciğer kanseri için tedavi verilirken her zaman hastanın yaşam kalitesine etkileri bağlamında değerlendirilmelidir (9-12).

Bu çalışmada ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda tedavi başlangıcında, tedavi süresince ve tedavi sonrasında yaşam kalitesi ve sağ kalım arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Eğer yaşam kalitesi skorunun prediktif ve prognostik değeri varsa bu bilgi hasta için en iyi tedaviyi belirlemede klinisyene rehberlik edebilir, hastalık sürecinde öngörü sağlayabilir, gelecek çalışmaların önünü açabilir, riskli hasta gruplarının sınıflandırılması ve yeni klinik araştırmalar için uygunluk kriterleri tanımlamada önemli olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanserdir. 2008 yılında tahmini 1.600.000 yeni olgu ve 1.380.000 ölüm olduğu bildirilmiştir (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında 221.130 yeni vaka bildirilmiş ve 156.940 vaka bu hastalık nedeniyle ölmüştür (14). Akciğer kanseri olan hastalar için 1995 yılından itibaren 2001 yılına kadar 5 yıllık göreceli sağ kalım oranı %15.7'dir. 5 yıllık göreceli sağ kalım oranları tanı anındaki hastalık evresine göre değişmektedir ve lokal hastalık için %49, bölgesel hastalık için %16, uzak evre hastalık için ise %2 olarak bulunmuştur (15).

Akciğer kanserinin mutlak ve göreceli sıklığı dramatik olarak artmaktadır. Örneğin, erkeklerde 1930'dan önce, bayanlarda ise 1960'dan önce akciğer ve pankreas kanseri ölüm oranları benzerdir (16). 1953 yıllarında, akciğer kanseri erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en yaygın sebebi haline gelirken, 1985 yılında ise bayanlarda kansere bağlı ölümlerinin önde gelen nedeni olmuştur. Erkeklerde sigara içiciliğinin azalmasına bağlı olarak akciğer kanseri ölümleri azalmaya başlamıştır (17). Bütün akciğer kanseri ölümlerinin neredeyse yarısı bayanlarda görülmesine rağmen, bayanlardaki ölüm oranlarındaki artışlar bir platoya ulaşmış görülmektedir.

2.1.2. Risk faktörleri

Çevresel ve yaşam tarzı faktörleri akciğer kanser gelişimi ile ilişkilidir. Bunlardan en önemlisi sigara içiciliğidir.

Sigara: Sigara, akciğer kanseri gelişimi için primer risk faktörüdür. Bütün akciğer kanserlilerin %90'ında görülür (18). 40 yıl boyunca günlük bir paket sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riski, hiç sigara içmeyenlere göre 20 kat daha fazladır. Sigara kullanım yaygınlığı ve asbestos gibi karsinogenik faktörlere maruziyet akciğer kanseri gelişme riskini artırır.

Akciğer kanserini önlemenin en önemli yolu, insanların sigaraya başlamasını önlemek ve sigarayı bırakması yönünde uyarmaktır. Kişi sigarayı bırakırsa, akciğer kanseri gelişme riski 15 yılda kademeli olarak azalmakta ve hiç sigara içmeyenlere göre risk iki kat yüksek kalmaktadır (19).

Radyoterapi: Diğer maligniteler nedeniyle RT tedavisi almış hastalarda ikinci primer akciğer kanseri riskinde artış görülmüştür. Meme kanseri için mastektomi sonrası RT alan bayanlarda, sigara içenler arasında akciğer kanseri riskinde artış görülmüştür (20). Aynı taraf akciğerde kanser riski belirgin olarak artmıştır. Benzer şekilde, Hodgkin Lenfoma için RT alan hastalarda ikincil akciğer kanseri riski artmıştır (21,22).

Çevresel Toksinler: Çevresel faktörler akciğer kanseri gelişme riskini artırır. Bunlar, pasif sigara içiciliği, asbest, radon, metaller (arsenik, krom ve nikel), iyonize radyasyon, polisiklik aromatik hidrokarbonlardır (18).

Pulmoner Fibrozis: Çeşitli çalışmalarda pulmoner fibrozisli hastalarda akciğer kanseri riskinin yedi kat arttığı gösterilmiştir. Bu risk artışının sigara içiciliğinden bağımsız olduğu görülmüştür (23).

HİV Enfeksiyonu: HİV ile enfekte kişilerde akciğer kanseri insidansı bulaşmamış kişilere göre artmış görünüyor.

Genetik Faktörler: Genetik faktörler akciğer kanseri riski ve prognozunu etkilemektedir. Akciğer kanseri genetik temeli halen aydınlatılamamış olmasına rağmen açık bir şekilde ailesel risk belirlenmiştir.

2.1.3. Patoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) primer akciğer kanserlerinin 4 majör histolojik hücre tipine göre sınıflandırılmalarını önermektedir. Yaklaşık olarak görülme sıklıkları aşağıdaki gibidir (24):

- Adenokarsinom (%38)
- Squamöz hücreli karsinom (%20)
- Büyük hücreli karsinom (%5)
- Küçük hücreli karsinom (%13)
- Sınıflandırma yapılamayan diğer küçük hücreli dışı karsinomlar (%18)
- Diğer (%6)

2004 WHO İnvaziv Malign Epitelyal Akciğer Kanseri Sınıflaması (25)

Skumöz hücreli karsinom

Papiller, berrak hücreli, küçük hücreli, bazal hücreli

Küçük hücreli karsinom

Karışık küçük hücreli karsinom

Adenokarsinom

Adenokarsinom, miks subtip

Asiner adenokarsinom

Papiller adenokarsinom

Bronkioloalveolar karsinom

nonmüsinöz tip, müsinöz tip, karışık nonmüsinöz ve müsinöz veya belirsiz tip,

Müsin formasyonlu solid adenokarsinom

fetal adenokarsinom, müsinöz (kolloid) karsinom, müsinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, berrak hücreli adenokarsinom

Büyük hücreli karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Bazaloid karsinom

Lenfoepitelyal benzer karsinom

Berrak hücreli karsinom

Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Sarkomatoid karsinom

pleomorfik karsinom, içsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom, pulmoner blastom

Karsinoid tümörler

Tipik karsinoid, atipik karsinoid

Sekretuar gland tipi karsinom

Mukoepidermoid karsinom, adenoid kistik karsinom, epitelyal–myoepitelyal karsinom

2.1.4. Evreleme

KHDAK'nin evrelemesi için kullanılan uluslararası kabul görmüş sistem Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemidir. Bu sistem primer tümör karakteristikleri (T), bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığı (N), ve uzak metastaz

varlığı veya yokluğuna (M) dayanır. T, N ve M derecelerine göre 1'den 4'e kadar evrelenir. Eğer T, N veya M'nin durumu değerlendirilemezse sonuna x eklenir (örneğin, Tx, Nx veya Mx). Bu evreleme sistemi tedavi ve prognozun belirlenmesine rehberlik eder.

En son olarak güncellenen 7. TNM evreleme sistemidir (26). International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) tarafından geliştirildi ve 1 Ocak 2010'da kullanımı için American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve The International Union Against Cancer (UICC) tarafından onaylanarak 6. TNM sisteminin yerini aldı (27,28).

Tablo 2.1. 7. TNM evreleme sistemi (26).

Primer tümör (T)	
T1	Tümör ≤ 3 cm
T1a	Tümör ≤ 2 cm
T1b	Tümör > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör > 3 cm fakat ≤ 7 cm Ana bronшта karinadan uzaklık ≥ 2 cm, visseral plevra invazyonu, parsiyel atelektazi
T2a	Tümör > 3 cm fakat ≤ 5 cm
T2b	Tümör > 5 cm fakat ≤ 7 cm
T3	> 7 cm; göğüs duvarı, diafram, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikardiyum invazyonu, Ana bronшта karinadan uzaklık < 2 cm, total atelektazi veya obstrüktif pnömoni, aynı lobda farklı tümör nodülleri
T4	Mediasten, kalp, büyük damar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, karina, vertebra invazyonu; aynı akciğerde farklı lobda ayrı tümör nodülleri
Bölgesel lenf nodu (N)	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşial veya hiler lenf nodu metastazı
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodül(leri)ü metastazı
N3	Kontralateral mediastinal veya hiler, aynı veya karşı taraf skalene ya da supraklaviküler lenf nodül(leri)ü
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Karşı akciğerde tümör nodül(leri)ü; plevral nodüller ya da malign plevral ya da perikardial effüzyon
M1b	Uzak metastaz

Tablo 2.2. Evreleme grupları.

Evre IA	T1a-T1b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a,b T2a,b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a veya M1b

Temel olarak 7. sürümde 6. sürümünden farklı olarak;

Primer tümör (T):

- T1 lezyonlar T1a (≤ 2 cm) ve T1b (> 2 cm fakat ≤ 3 cm)
- T2 lezyonlar da T2a (> 3 cm fakat ≤ 5 cm) and T2b (> 5 cm fakat ≤ 7 cm) olarak iki subgruba ayrılmıştır.
- > 7 cm olan T2 tümörler T3 olarak sınıflandırılır.
- Aynı lobda yerleşen satellit nodüller T4 değil T3 hastalık, aynı akciğer fakat farklı lobdaki nodül M1 olarak değil T4 olarak değerlendirilmektedir.
- Malign plevral ve perikardiyal effüzyon veya plevral nodül artık T4 değil metastatik hastalık olarak değerlendirilmekte ve M1a olarak belirtilmektedir.

Bölgesel lenf nodları (N):

- N evrelemesinde değişiklik olmamıştır.

Metastaz (M):

- M1, M1a ve M1b olarak ayrılmıştır.
- Malign plevral veya perikardiyal effüzyon, karşı akciğerdeki tümör nodülleri M1a olarak kabul edilir
- M1b uzak metastazı tanımlar

Evreleme grupları:

- T2aN1M0 lezyonlar evre 2B değil evre 2A olarak sınıflanır
- T2bN0M0 lezyonlar evre 1B olarak değil evre 2A olarak sınıflanır
- T3 (>7 cm), N0M0 lezyonlar evre 1B olarak değil evre 2B olarak sınıflanır
- T3 (>7 cm), N1M0 lezyonlar evre 2B olarak değil evre 3A olarak sınıflanır
- T3N0M0 (aynı lobda nodül) lezyonlar evre 3B olarak değil evre 2B olarak sınıflanır
- T3N1M0 veya T3N2M0 (aynı lobda nodül) evre 3B olarak değil evre 3A olarak sınıflanır
- T4M0 (aynı akciğerde nodül) lezyonlar evre 4 yerine eğer N0-1 ise evre 3A, N2-3 ise evre 3B olarak sınıflanır
- T4M0 (direk invazyon ile) lezyonlar evre 3B yerine eğer N0-1 ise evre 3A olarak sınıflanır
- Malign plevral effüzyonlar (M1a) evre 3B yerine evre 4 olarak sınıflandırılmaktadır.

Akciğer kanserinin prognozunun belirlenmesinde major ölçütlerden biri hastalığın evresidir. Hastalığın 6. TNM evrelemesine göre 5 yıllık sağkalım beklentileri Tablo 2.3’de gösterilmiştir (29).

Tablo 2.3. 6.TNM evrelemesine göre 5 yıllık genel sağ kalım ve medyan sağkalım zamanı.

Evre	MST	5 yıllık GSK (%)
IA	60	50
IB	43	43
IIA	34	36
IIB	18	25
IIIA	14	19
IIIB	10	7
IV	6	2

MST: Medyan sağkalım zamanı, GSK: Genel sağkalım.

2.1.5. Tedavi

Akciğer kanserinin tedavisi hücre tipine (küçük hücreli dışı veya küçük hücreli olması), tümör evresi, moleküler özellikleri ve hastanın genel medikal durumuna bağlıdır.

Evre I, II ve III KHDAK olan hastalar küratif cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve kombine yöntemlerle tedavi edilirler.

Evrelemenin önemli komponenti mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesidir. KHDAK’de mediastinal lenf nodu tutulumu olmaması potansiyel olarak rezektabl hasta seçimi için en önemli faktördür. Bilgisayarlı tomografide genişlemiş mediastinal lenf nodu veya FDG-PET (flouro deoxiglucose – positron emission tomografi) görüntülemesinde metabolik olarak aktif lenf nodu varsa hastanın primer cerrahi rezeksiyona uygunluğunu belirlemede mediastindeki lenf nodlarının patolojik veya sitolojik değerlendirilmesi gereklidir. Eğer patolojik olarak lenf nodu pozitif ise hasta evre 3’tür ve kombine tedavi uygundur.

Evre 3 KHDAK akciğer dışı yapılara (T3-T4) invazyonundan veya mediastinal lenf nodu tutulumu (N2-N3) olduğu için lokal ileri hastalık olarak adlandırılır. Evre 3A hastalar klinik olarak mediastinal lenf nodlarına göre “bulky” ya da “non-bulky” olarak sınıflanır. “Bulky” mediastinal lenfadenopati tanımı literatüre göre değişmekle birlikte en kabul göreni; Tomografi ile ölçülen kısa eksen çapı 3 cm’den büyük lenf nodu, gruplar halinde çok sayıda küçük lenf nodları veya 2’den fazla istasyonda lenf nodu tutulumu olarak tanımlanır (30,31). “Bulky” ve “non-bulky” evre 3A / 3B başlıca neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon için uygun hasta seçiminde kullanılır.

Genelde “non-bulky” evre 3A KHDAK hastalar tedavi için potansiyel rezektabl kabul edilirken, “Bulky” evre 3A / 3B hastalar inoperabl kabul edilir. Ancak, mediasteninin rutin patolojik evrelemesinin yapılması ve primer cerrahi ile kötü sonuçların tanınması ile evre 3 KHDAK hastalarda primer cerrahinin rolü azalmıştır.

Klinik olarak evre 1 veya 2 hastalıkta preoperatif patolojik mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmazsa cerrahi rezeksiyon tercih edilir. Dikkatli preoperatif evrelemeye rağmen bu hastalarda postoperatif dönem patolojik değerlendirmesinde %20 oranında mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Klinik olarak evre IA olan 169 hastalık bir seride hastaların %13’ü cerrahiyi takiben evre IIIA olarak yeniden

sınıflandırılmıştır (32). Son yapılan çalışmalarda böyle mikroskopik nodal hastalığı olanlarda adjuvan kemoterapinin anlamlı sağkalım yararı sağladığı gösterilmiştir.

Evre 3A tümörlerde T3N1 olanlar teknik olarak mümkünse önce cerrahi rezeksiyon ardından adjuvan kemoterapi uygulanır. Tek istisnası süperior sulkus (pancost) tümörleri ve hiler lenf nodu tutulumu (T3-4 N1 M0) olanlarda önce kemoradyoterapi ardından uygunsa cerrahi rezeksiyon genel olarak tercih edilen tedavi yöntemidir.

T4 N0-1 olan hastalar direk mediastinal invazyondan dolayı operasyon öncesi kemoterapi ve kemoradyoterapi değerli olabilir ve bu hastalar evre 3b gruptan prognozu mediastinal lenf nodu tutulumu olmadığı için daha iyidir. Böyle olduğu halde neoadjuvan kemoradyoterapiyi takiben cerrahi total pnömonektomiye gerektiriyorsa uygun değildir.

Rezeksiyon şansı olmayan evre 3A ve evre 3B hastalarda kombine kemoradyoterapi tercih edilen yöntemdir. Eşzamanlı kemoradyoterapi ardışık olarak uygulanan kemoterapi ve radyoterapiye üstündür. Bildirilmiş iki adet büyük randomize faz 3 çalışmada neoadjuvan eş zamanlı kemoradyoterapi veya indüksiyon kemoterapi sonrası cerrahinin sağ kalıma belirgin katkısı olmamıştır (33,34). Eş zamanlı kemoradyoterapi öncesi indüksiyon kemoterapisinin değerlendirildiği CALGB çalışmasında artan toksisiteye rağmen bir sağkalım katkısı yoktur (35). Her ne kadar bu böyle olsa da definitif tedavi öncesi indüksiyon kemoterapisi tümör alanı radyoterapi portundan geniş ve kabul edilemez derecede yüksek radyasyon pnömonitis riski mevcutsa gerekli olabilir. Böyle vakalarda indüksiyon kemoterapisini takiben yeterli yanıt alındıysa kemoradyoterapi veya definitif radyoterapi uygulanabilir.

Randomize bir klinik çalışmada eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon kemoterapisinin ve Gefitinib'in (EGFR Tirozin Kinaz-Inhibitörü) katkısı gösterilememiştir (36–39).

Metastatik hastalık (evre 4) veya daha önce definitif tedavi alıp ileri evre ile nüks eden hastalarda palyatif sistemik tedaviler uygundur.

Pek çok sitotoksik ilaç ileri evre KHDAK'de etkinliğe sahiptir;

- Platinum bileşikleri (cisplatin, carboplatin) (40,41)
- Taksanlar (paclitaksel, docetaksel) (42,43)
- Vinorelbine (44)

- Gemcitabine (45,46)
- Pemetrexed (47)
- Kamptotesinler (irinotecan, topotecan) (48,49)

Tek ajan kemoterapi genellikle yaşlılarda ve performans durumu sınırda olanlarda başlangıç rejimi olarak kullanılabilir.

Altmış yaşından genç ve iyi performanslı hastalarda sağkalım katkısından dolayı kombinasyon kemoterapileri ve bazı biyolojik ajanlar (bevacizumab veya cetuximab), tercih edilen birinci basamak tedaviyi oluşturur.

3. kuşak kombinasyon kemoterapilerinde, cisplatin veya carboplatinin yeni aktif tek ajanlarla kombinasyonu yada platin içermeyen yeni ajanların kombinasyonunu kullanılmaktadır.

Platin bileşikleri (cisplatin veya carboplatin) içeren sıkça kullanılan kombinasyon kemoterapileri:

- Platin ve vinorelbine (50-54)
- Platin ve paclitaksi (55-59)
- Platin ve docetaksi (52,53)
- Platin ve gemcitabine (59-63)
- Platin ve irinotekan (50)
- Platin ve etoposide (64,65)
- Platin ve pemetrexed (63,66)

Platin içermeyen kombinasyon rejimleri:

- Gemcitabine ve docetaksi (67,68)
- Gemcitabine ve paclitaksi (59, 62, 69)
- Gemcitabine ve vinorelbine (70-73)
- Paclitaksi ve vinorelbine (74)
- Pemetrexed ve gemcitabine (75-77)

Birçok klinik çalışmada, en iyi destek tedavisi ile platin bileşiklerini içeren rejimler karşılaştırılmış ve sistemik kemoterapi yaşam kalitesini olumsuz etkilemeden sağkalımı artırmıştır (78–80).

Tek başına hiçbir rejimin ileri evre KHDAK hastalarında üstünlüğü gösterilmemiştir. En az üç kooperatif grup çalışmalarında birden fazla platin bazlı

çiftler karşılaştırılmıştır (56,81,82). Bu çalışmaların en büyüğünde, 1155 hastaya gemcitabine ve cisplatin, docetaxel ve cisplatin, paclitaxel ve carboplatin veya cisplatin ve paclitaxel içeren rejimlerden biri uygulanmıştır. Toplamda cevap oranları (%19), medyan sağkalım (ortalama 7,9 ay) ve 1-2 yıllık sağkalım oranları benzerdir. Toksite açısından farklılıklar olmasına rağmen dört kemoterapi rejiminden hiçbiri spesifik avantaj sunmamıştır.

Birçok randomize çalışmada cisplatin içeren kombinasyon rejimleri ile tek ajan tedaviler ileri evre KHDAK hastalarında karşılaştırılmıştır. Kombinasyon rejimleri daha yüksek cevap oranları ve ılımlı sağkalım yararı sağlamıştır. İki ajan yerine üç ajanın kullanıldığı daha yoğun rejimlerde ise hematolojik toksisite anlamlı derecede kötü bulunmuş ve cevap oranlarında anlamlı artış olmasına rağmen toplam sağkalımda artış saptanmamıştır (83).

American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2009'da güncellediği KHDAK'nin klinik pratik tedavi rehberinde performansı 0-1 olan evre 4 hastalıkta birinci basamakta platin içeren ikili kemoterapi rejimlerini önermektedir. Platinli rejimler platin içermeyen kombinasyonlarla kıyaslandığında cevap oranları ve sınırda da olsa sağkalım katkıları gösterilmiştir. ECOG performans durumu 0-1 olan yaşlı (>65) hastalarda platin bazlı kombinasyon rejimleri ile elde edilen faydanın genç hastalardan daha az olmadığı ancak toksisite açısından dikkatli olunması vurgulanmaktadır. Tek istisnai durum olarak PS 2 veya KPS $\leq$ 70 olan hastalarda tek ajan kemoterapi kullanımını önerilmektedir (84,85).

Cisplatin ile carboplatinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, cisplatin ile klinik olarak anlamlı olmayan sağ kalım yararı olsa da objektif yanıt oranlarının daha yüksek olduğu görülmüş ve yan etki bakımından cisplatin ile nefrotoksosite, bulantı ve kusma görülürken carboplatin ile daha çok şiddetli trombositopeni görülmektedir. Bu çalışmalarda carboplatinin toksite profilinin daha düşük olmasından dolayı özellikle yaşam kalitesinin ön planda olduğu ve yaşlı hastalar, performans durumu düşük olanlar ve önemli komorbiditeleri olan hastalar gibi cisplatin kullanımının tolere edilemeyeceği durumlarda kullanımının daha uygun olacağı görülmüştür. Cisplatin ile yapılan kombinasyon tedavilerinde bazılarının diğerlerine üstün olduğu bulunmuştur. Bir faz 3 çalışmada pemetrexet ve cisplatinli kombinasyonların skuamöz olmayan KHDAK'li grupta cisplatin ve gemcitabinli kombinasyona üstün olduğunu, tam tersinin de yani cisplatin ve gemcitabin kombinasyonunun skuamöz kanserli grupta

cisplatin ve pemetrexetli kombinasyona üstün olduğu bildirilmektedir (86,87). Birinci basamak tedavinin optimal süresi ile ilgili olarak progresyon halinde veya 4–6 kürden sonra durdurulması gerektiği kombinasyon kemoterapisinin 6 kürden daha fazla uygulanmaması önerilmektedir (84).

Birinci basamak tedavide hedefe yönelik antianjiogenik ajan olan bevasizumab (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Monoklinal Antikoru) ile ilgili olarak skuamöz dışı histolojisi olan ve beyin metastazı kontrol altında olan KHDAK'li hasta grubunda carboplatin ve paklitaksel ile kombinasyonu PSK ve GSK uzatmaktadır (88). Bir diğer çalışmada ise cisplatin ve gemcitabin kombinasyonuna ilave edilince PSK'ı uzattığı halde GSK avantajını gösterememiştir (89).

Epidermal büyüme yolağını engellemede kullanılan cetuximab (EGFR monaklinal antikoru) birinci basamak kombinasyon tedavisine ilave edildiği iki çalışmada kullanılmıştır. Birisinde EGFR eksprese eden ileri evre KHDAK'li hastalarda cisplatin vinorelbine eklenmesinin PSK'ı değiştirmeden GSK'ı anlamlı olarak uzattığı gösterilirken diğer çalışmada carboplatin docetaksel veya paklitaksel kombinasyonuna ilavesinin PSK'ı benzer olarak değiştirmemekle birlikte istatistiksel anlama ulaşmayan GSK katkısı göstermektedir (90,91).

Birinci basamak tedavide Epidermal Growth Factor Reseptör (EGFR) mutasyonu olan grupta (bu grubu predikte eden faktörler; adeno alt tipi, hiç sigara içmemiş olmak, Asya kökenli ve kadın cinsiyet) küçük moleküllü EGFR-tirozin kinaz inhibitörü olan gefitinib veya erlotinib kullanımı kombinasyon kemoterapisine tercih edilebilir (92,93). Yine anaplastik lenfoma kinaz (ALK) füzyon onkogeni bulunan grupta (bu grubu predikte eden faktörler; hiç veya hafif sigara öyküsü, genç yaş, taşlı yüzük veya asiner histolojili adenokarsinom) ALK inhibitörü crizotinib ile tedavi sağkalım yararı göstermiştir (94).

Birinci basamak tedaviye iyi yanıt veren veya bu tedavi altında hastalığı ilerlemeyen hasta grubunda bu tedaviden hemen sonra sıralı olarak kullanılan birinci basamak tedaviye çapraz direnci olmayan ilaçlarla idame tedavisi yapılabilir. Skuamöz olmayan KHDAK'de pemetrexet, adeno- ve skuamöz hücreli alt tiplerde EGFR mutasyon durumuna bakılmaksızın erlotinib tedavisi ile daha iyi PSK ve GSK'ı destekleyen çalışmalar vardır (95,96).

Birinci basamak tedaviden sonra progrese olan hastalarda ikinci kuşak tedavi (sitotoksik kemoterapi veya Epidermal Growth Factor Reseptör tirozin kinaz

inhibitörleri) seçilmiş hastalarda palyasyon ve sağkalımda artışlar sağlamıştır. Sitotoksik kemoterapi olarak docetaxel ve skuamöz olmayan KHDAK'de ise pemetrexet sağkalım yararı sağlamıştır (97). Yine EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinden erlotinib ile sağkalım yararı gösterilmiştir (98).

2.2. Yaşam Kalitesi

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

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

Kanser tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi kanser tedavisinin tüm aşamalarında önemlidir. Yaşam kalitesi ölçülmesi zor bir durumdur. Konuyla ilgili olarak toplumdan topluma, kültürden kültüre, klinikten kliniğe, hastalıktan hastalığa göre değişebilen ölçekler geliştirilmiştir. Klinik anlamda yaşam kalitesi üzerine yapılan çalışmaların sayısı artmaktadır. Yaşam kalitesi değerlendirmesinin önemi hakkında kanıtlar artmaktadır, ancak ölçülmesi muhtemelen en zor taraftır. Bunun da en önemli nedenlerinden biri birçok faktörden etkilenmesinin yanı sıra subjektif yorumların değerlendirmesinin zor olmasıdır (99).

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

hem de hekim için kolaylık sağlayacağı bir araç olabilir. Bu nedenle birçok yaşam kalitesi anketleri geliştirilmiştir.

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

Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) ve EORTC QLQ - C30 gibi anketlerin Türkçe çevirisi yapılmıştır ve hasta takiplerinde kullanılabilmektedir. Özellikle ileri evre akciğer kanserli hastalarda uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde hastanın yaşam kalitesindeki değişikliklerin değerlendirilmesi son derece önemlidir (100-102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından daha önce öncül verileri toplanmış unrezektabl evre 3 veya evre 4 KHDAK tanılı 50 hastanın güncellenmiş sağ kalım verileri toplanarak retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Biopsi kanıtlı hastalık
- Hastaların, uygulanacak kemoterapi rejimine yazılı onayı
- Eş zamanlı radyoterapi almamış olmak
- ECOG performans durumu 0-2 arasında olmak
- Kemoterapi başlangıcında, 7. gün ve 2. siklus sonrasında yaşam kalitesinin değerlendirilmiş olması

Hastalara 1. kuşak ve 2. kuşak kemoterapi verildi. Birçok hasta 1. kuşak platinum bazlı rejim alırken 2. kuşak kemoterapi alan hastaların çoğu ise tek ajan kemoterapi aldı. 1. kuşak kemoterapi kemo-naif hastalara kemoterapi uygulanması olarak tanımlanırken, 2. kuşak kemoterapi ise 1. kuşak kemoterapi başarısız olmuş hastalara kemoterapi uygulanması olarak tanımlandı.

Çalışmaya katılan hastalara 1. siklus öncesinde, 7. gün ve 2. siklus sonrasında EORTC-QLQ-C30 anketi yapıldı. Tedavi, hastalık, hasta faktörleri (yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu, komorbidite, kemoterapi rejimi, kemoterapi cevabı, histoloji ve metastaz durumu verileri tıbbi kayıtlarından elde edildi. Kemoterapiye tümör cevabı RECİST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre değerlendirildi.

EORTC QLQ-C30 anketi yaşam kalitesinin çeşitli yönlerini değerlendirmek için geliştirilmiştir. EORTC QLQ-C30 anketi toplam 30 maddeden oluşmuştur. Bunlar; Fonksiyonel skala fiziksel (pf, 1–5. sorular), rol (rf, 6. ve 7. soru), kognitif (bilişsel) (cf, 20. ve 25. soru), emosyonel (ef, 21- 24. sorular) ve sosyal (sf, 26. ve 27. soru) olmak üzere beş alt boyut, genel yaşam kalitesi (qol, 29. ve 30. soru) ve semptom skalası yorgunluk (fa, 10. 12. ve 18. sorular), bulantı ve kusma (nv, 14. ve 15. soru), ağrı (pa, 9. ve 19. soru), dispne (dy, 8. soru), uyku bozukluğu (sl, 11. soru), iştahsızlık

(ap, 13.soru), kabızlık (co, 16. soru), ishal (di, 17. soru) ve mali etki (fi, 28. soru) olmak üzere dokuz alt boyuttan oluşmaktadır.

Anket sorularının değerlendirmesinde “EORTC QLQ-C30 Scoring Manual” kullanıldı ve 1.-28. sorularda 4’lük, 29–30. sorularda 7’lik skorlar, 0- 100’lük skalaya uyarlandı. Fonksiyonel skalada yüksek puan sağlık ve fonksiyon seviyesinin daha iyi olduğunu, semptom-soru skalasından elde edilen yüksek puan, semptomatik açıdan kötü bir durumu göstermektedir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde ve grafik çiziminde SPSS 18 (Statistical Program for Social Sciences) programı kullanıldı. Verilerin analizinde Standart Kaplan – Meier ve Cox Regresyon testi kullanıldı. Univariante testlerde $<0,10$ P değerlerine sahip değişkenler ek olarak multivariate analizde değerlendirilmiştir. Bunun dışındaki testlerde P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Genel özellikler

Çalışmaya 50 hasta alınmıştır. Hastalar 36 ile 80 yaş arasında olup medyan yaşı 56,5'dir. Çalışmaya katılan hastaların çoğunluğunu metastazı olan (43/50, %86) erkek hastalar (46/50, %92) oluşturmaktadır. Sadece 7 (%14) hastada lokal ileri evre hastalık vardı. 37 hasta 1. kuşak kemoterapi almıştır. Bunlardan; 25 (%68) hasta platinum + etoposide, 4 (%11) hasta platinum + vinorelbine, 4 (%11) hasta platinum + gemcitabine, 1 (%3) hasta platinum + paclitaxel, 2 (%5) hasta sadece vinorelbine ve 1 (%3) hasta sadece gemcitabine almıştır. 13 hasta 2. kuşak kemoterapi almıştır. Bunlardan; 6 (%46) hasta sadece docetaxel, 3 (%23) hasta sadece gemcitabine ve 4 (%31) hasta diğer rejimleri almıştır. Çalışmaya katılan hastalardan kemoterapi öncesinde sadece 21 (%42) hastanın genel QOL puanı >50 iken 29 hastanın genel QOL puanı <50 olarak bulundu. Hastaların, demografik, tedavi ve hastalık özelliklerinin ayrıntılı detayları Tablo 4.1'de verilmektedir.

Yaşam kalitesi ölçümleri

Hastalara 1. siklus öncesi, 7. gün ve 2. siklus sonrasında EORTC QLQ-C30 anketi uygulanmış ve EORTC QLQ-C30 anketindeki her bir skala için ortalama skorlar Tablo 4.2, 4.3 ve 4.4'de verilmektedir. Örneğin bazal genel yaşam kalitesi ortalama 57 (0-100) olarak bulunmuştur. Genel yaşam kalitesindeki erken ve geç değişiklik ise ortalama -4,5 (-66,6-75) ve 3,07 (-66,6-75) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların GSK'ı 397 gün olarak bulundu.

Sağkalım analizi

Hastaların demografik, hastalık, tedavi özellikleri ve bazal yaşam kalitesi verileri cox univariate analiz ile değerlendirildiğinde aşağıdakiler anlamlı bulunmuştur; kemoterapi rejimi [ktreix, Exp(B)=1,859, p=0,057] ve konstipasyon [co, Exp(B)=1,018, p=0,041]. Tablo 4.5'de ayrıntıları verilmektedir.

Yaşam kalitesi ölçeğindeki erken değişiklik ve sağkalım arasındaki ilişki cox univariate analiz ile değerlendirildiğinde sadece konstipasyon [edifco, Exp(B)=0,984, p=0,067] anlamlı bulunmuştur. Tablo 4.6'da ayrıntıları verilmektedir.

Yaşam kalitesi ölçeğindeki geç değişiklik ve sağkalım arasındaki ilişki cox univariate analiz ile değerlendirildiğinde ise fiziksel fonksiyon [difpf, Exp(B)=0,984, p=0,003], sosyal fonksiyon [difsf, Exp(B)=0,972, p=0,036], genel yaşam kalitesi [difqol, Exp(B)=0,987, p=0,014], halsizlik [diffa, Exp(B)=1,023, p=0,001], dispne [difdy, Exp(B)=1,009, p=0,092] ve insomnia [difsl, Exp(B)=1,023, p=0,016] sağkalımla anlamlı ilişkisi bulunmuştur. Tablo 4.7’de ayrıntıları verilmektedir.

Univariate analizdeki anlamlı sonuçlar multivariate analiz ile değerlendirildiğinde aşağıdakiler anlamlı bulunmuştur;

Multivariate analiz ile sadece bazal QOL dikkate alındığında analize kemoterapi rejimi (ktrejsx) ve konstipasyon (co) girmiştir ve konstipasyonun [co, Exp(B)=1,018, p= 0,041] sağkalımla anlamlı ilişkisi bulunmuştur. Tablo 4.8’de ayrıntıları verilmiştir.

Multivariate analiz ile sadece Δ QOL ve sağkalım ilişkisine bakıldığında analize kemoterapi rejimi (ktrejsx), fiziksel fonksiyon (difpf), sosyal fonksiyon (difsf), genel yaşam kalitesi (difqol), yorgunluk (diffa), dispne (difdy), insomnia (difsl) ve konstipasyon (edifco) girmiştir. Kemoterapi rejimi [ktrejsx, Exp(B)=0,363, p= 0,011], halsizlikteki geç değişiklik [diffa, Exp(B)=1,026, p< 0,001] ve konstipasyondaki erken değişiklik [edifco, Exp(B)=0,983, p= 0,074] sağkalımla anlamlı ilişkili bulunmuştur. Tablo 4.9’da ayrıntıları verilmiştir.

Multivariate analiz ile bazal QOL ve Δ QOL beraber değerlendirilip sağkalım ilişkisine bakıldığında ise analize kemoterapi rejimi (ktrejsx), konstipasyon (co), fiziksel fonksiyon (difpf), sosyal fonksiyon (difsf), genel yaşam kalitesi (difqol), halsizlik (diffa), dispne (difdy), insomnia (difsl) ve konstipasyon (edifco) girmiştir. Kemoterapi rejimi [ktrejsx, Exp(B)=0,404, p=0,021], konstipasyon [co, Exp(B)=1,025, p=0,010] ve halsizlik [diffa, Exp(B)=1,031, p< 0,001] sağkalımla anlamlı ilişkili bulunmuştur. Tablo 4.10’da ayrıntıları verilmektedir.

Sonuç olarak; yaşam kalitesindeki bazal veriler değerlendirildiğinde konstipasyon sağkalımı belirlemekte, erken değişiklikte konstipasyondaki değişim sağkalımı belirlemekte ve geç değişiklik değerlendirildiğinde ise halsizlikteki değişim sağkalımla ilişkili bulunmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların demografik, hastalık ve tedavi özellikleri.

Klinik özellikler	n (%)	Mean (SD)	Median	Min, Max
Hasta sayısı	50 (100)			
Hasta faktörleri				
Yaş		55,9 (10.1)	56.5	36, 80
<50	13 (26)			
50-60	20 (40)			
>60	17 (34)			
Cinsiyet				
Kadın	4 (8)			
Erkek	46 (92)			
ECOG performans durumu				
1	27 (54)			
2	23 (46)			
Komorbidite				
Yok	41 (82)			
Var	9 (18)			
Bazal Yaşam Kalitesi				
Global YK puanı ≤ 50	29 (58)			
Global YK puanı > 50	21 (42)			
Tedavi Faktörleri				
Önceki cerrahi				
Evet	13 (26)			
Hayır	37 (74)			
2 kür sırasında grade 3-4 toxite				
Yok	34 (68)			
Var	16 (32)			
Cevap				
Progresif hastalık	21 (42)			
Stabil hastalık + parsiyel cevap	29 (58)			
Kemoterapi tipi				
1. kuşak	37 (74)			
2. kuşak	13 (26)			
Hastalık Faktörleri				
Histopatoloji				
Adenokarsinom	20 (40)			
Squamöz hücreli karsinom	18 (36)			
Diğerleri	12 (24)			
Metastaz tipi				
Kemik ve/ veya karaciğer met.	18 (36)			
Hastalık süresi (günler)		111.5 (140.0)	56.0	2, 728

Tablo 4.2. EORTC QLQ-C30 anketindeki her bir skala için ortalama skorlar, minumum- maximum değerler (bazal yaşam kalitesi skorları).

Yaşam kalitesi bileşeni	Mean (SD)	Min-Max
pf	73,2 (25,4)	0-100
rf	68,66 (19,2)	33,3-100
ef	81,33 (16,7)	41,6-100
cf	91,00 (15,8)	16,6-100
sf	79,33 (19,5)	16,6-100
qol	57,00 (24,4)	0-100
fa	31,33 (22,9)	0-100
nv	4,66 (10,6)	0-50
pa	28,00 (28,2)	0-100
dy	31,33 (32,5)	0-100
sl	16,66 (23,5)	0-100
ap	21,33 (28,3)	0-100
co	15,33 (18,0)	0-66,6
di	6,00 (17,4)	0-66,6
fi	28,00 (22,6)	0-100

pf: fiziksel fonksiyon, rf: rol fonksiyon, ef: emosyonel fonksiyon, cf: kognitif fonksiyon, sf: sosyal fonksiyon, qol: genel yaşam kalitesi, fa: halsizlik, nv: bulantı-kusma, pa: ağrı, dy: dispne, sl: insomnia, ap: iştah kaybı, co: konstipasyon, di: diyare, fi: finans durumu,

Tablo 4.3. EORTC QLQ-C30 anketindeki her bir skala için ortalama skorlar, minumum-maximum değerler (yaşam kalitesindeki erken değişiklikler).

Yaşam kalitesi bileşeni	Mean (SD)	Min-Max
edifpf	-5,60 (22,1)	-120 - 20
edifrf	5,66 (13,7)	-16,6 - 50
edifef	0,83 (11,3)	-33,3 - 25
edifcf	-0,33 (8,5)	-33,3 - 33,3
edifsf	-4,66 (10,6)	-33,3 - 16,6
edifqol	-4,50 (23,2)	-66,6 - 75
ediffa	7,55 (14,6)	-33,3 - 33,3
edifnv	18,66 (17,7)	-33,3 - 66,6
edifpa	-3,00 (15,6)	-50 - 33,3
edifdy	-4,00 (17,3)	-66,6 - 33,3
edifsl	0,66 (18,4)	-66,6 - 66,6
edifap	16,00 (23,5)	-33,3 - 66,6
edifco	2,66 (21,1)	-33,3 - 33,3
edifdi	2,66 (17,6)	-66,6 - 33,3
ediffi	2,66 (11,3)	-33,3 - 33,3

edifpf: fiziksel fonksiyondaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifrf: rol fonksiyonundaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifef: emosyonel fonksiyondaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifcf: kognitif fonksiyondaki erken değişiklik (7. gün – 0.gün), edifsf: sosyal fonksiyondaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifqol: genel yaşam kalitesindeki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), ediffa: halsizlikteki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifnv: bulantı-kusmadaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifpa: ağrıdaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifdy: dispnedeki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifsl: insomniadaki erken değişiklik (7. gün–0. gün), edifap: iştah kaybındaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifco: konstipasyondaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifdi: diyaredaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), ediffi: finans durumundaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün),

Tablo 4.4. EORTC QLQ-C30 anketindeki her bir skala için ortalama skorlar, minumum- maximum değerler (yaşam kalitesindeki geç değişiklikler).

Yaşam kalitesi bileşeni	Mean (SD)	Min-Max
difpf	-8,26 (28,4)	-80 - 40
difrf	4,34 (19,0)	-66,6 - 33
difef	5,97 (13,7)	-16,6 - 41,6
difcf	-2,89 (10,7)	-33,3 - 33,3
difsf	-6,15 (12,3)	-33,3 - 0
difqol	3,07 (33,2)	-66,6 - 75
diffa	9,66 (26,6)	-33,3 - 77,7
difnv	7,97 (19,1)	-33,3 - 66,6
difpa	0,362 (24,9)	-66,6 - 66,6
difdy	-1,44 (28,0)	-66,6 - 66,6
difsl	0,72 (22,7)	-66,6 - 66,6
difap	11,59 (39,2)	-66,6 - 100
difco	0,00 (23,3)	-33,3 - 66,6
difdi	-0,72 (20,4)	-66,6 - 33,3
diffi	7,24 (17,0)	-33,3 - 33,3

difpf: fiziksel fonksiyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), difrf: rol fonksiyonundaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifef: emosyonel fonksiyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifcf: kognitif fonksiyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifsf: sosyal fonksiyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifqol: genel yaşam kalitesindeki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), ediffa: halsizlikteki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifnv: bulantı-kusmadaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifpa: ağrıdaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifdy: dispnedeki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifsl: insomniadaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifap: iştah kaybındaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifco: konstipasyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifdi: diyaredeki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), ediffi: finans durumundaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün)

Tablo 4.5. Hastaların demografik, hastalık, tedavi faktörleri ve bazal yaşam kalitesi verilerinin sağkalım üzerine etkisinin cox univariate analiz ile değerlendirilmesi.

Değişken	Exp (B)	P
Yaş	0,999	0,960
Cinsiyet	0,767	0,615
ECOG	1,248	0,299
Komorbidite	0,622	0,203
ktrejx	1,859	0,057
ktrejy	1,387	0,348
RT	0,639	0,140
cerrahi	0,305	0,255
pf	1,001	0,823
rf	1,002	0,788
ef	0,999	0,872
cf	1,001	0,884
sf	1,001	0,853
qol	1,008	0,196
fa	1,000	0,955
nv	1,001	0,943
pa	0,999	0,805
dy	0,996	0,437
sl	0,993	0,208
ap	0,992	0,121
co	1,018	0,041
di	0,990	0,271
fi	0,996	0,547

Yaş: hasta yaşı, Cinsiyet: hastanın cinsiyeti, ECOG: ECOG performans durumu, Comorbid: komorbid hastalık olup olmaması, ktrejx: kombinasyon kemoterapisi veya tek ajan kemoterapi, ktrejy: platin bazlı kemoterapi veya diğerleri, RT: daha önce radyoterapi almış veya almamış, cerrahi: daha önce cerrahi olmuş veya olmamış, pf: fiziksel fonksiyon, rf: rol fonksiyon, ef: emosyonel fonksiyon, cf: kognitif fonksiyon, sf: sosyal fonksiyon, qol: genel yaşam kalitesi, fa: halsizlik, nv: bulantı-kusma, pa: ağrı, dy: dispne, sl: uyku bozukluğu, ap: iştah kaybı, co: konstipasyon, di: diyare, fi: finans durumu

Tablo 4.6. QOL'deki erken değişikliğin (7. gün – 0. gün) sağkalım üzerine etkisinin cox univariate analiz ile değerlendirilmesi.

Değişken	Exp (B)	P
edifpf	1,002	0,699
edifrf	1,003	0,806
edifef	1,008	0,560
edifcf	0,992	0,603
edifsf	0,996	0,799
edifqol	0,992	0,194
ediffa	1,002	0,793
edifnv	0,991	0,225
edifpa	1,011	0,207
edifdy	1,007	0,448
edifsl	1,006	0,483
edifap	1,008	0,160
edifco	0,984	0,067
edifdi	1,002	0,794
ediffi	1,000	0,981

edifpf: fiziksel fonksiyondaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifrf: rol fonksiyonundaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifef: emosyonel fonksiyondaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifcf: kognitif fonksiyondaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifsf: sosyal fonksiyondaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifqol: genel yaşam kalitesindeki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), ediffa: halsizlikteki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifnv: bulantı-kusmadaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifpa: ağrıdaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifdy: dispnedeki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifsl: insomniadaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifap: iştah kaybındaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifco: konstipasyondaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), edifdi: diyaredaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün), ediffi: finans durumundaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün),

Tablo 4.7. QOL'deki geç değişikliğin (2. siklus sonrası – 0. gün) sağkalım üzerine etkisinin cox univariate analiz ile değerlendirilmesi.

Değişken	Exp (B)	P
difpf	0,984	0,003
difrf	0,998	0,850
difef	0,997	0,829
difcf	0,984	0,287
difsf	0,972	0,036
difqol	0,987	0,014
diffa	1,023	0,001
difnv	0,994	0,465
difpa	1,009	0,248
difdy	1,009	0,092
difsl	1,023	0,016
difap	1,006	0,144
difco	0,990	0,149
difdi	0,999	0,906
diffi	0,994	0,542

difpf: fiziksel fonksiyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), difrf: rol fonksiyonundaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifef: emosyonel fonksiyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifcf: kognitif fonksiyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifsf: sosyal fonksiyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifqol: genel yaşam kalitesindeki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), ediffa: halsizlikteki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifnv: bulantı-kusmadaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifpa: ağrıdaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifdy: dispnedeki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifsl: insomniadaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifap: iştah kaybındaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifco: konstipasyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifdi: diyaredaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), ediffi: finans durumundaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün)

Tablo 4.8. Multivariate analiz ile bazal yaşam kalitesinin sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

Değişken	Exp (B)	P
ktrejx	0,592	0,109
co	1,018	0,041

ktrejx: tek ajan veya kombinasyon kemoterapisi, co: konstipasyon

Tablo 4.9. Multivariate analiz ile yaşam kalitesindeki erken (7. gün – 0. gün) ve geç değişimin (2. siklus sonrası – 0. gün) sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

Değişken	Exp (B)	P
ktrejx	0,363	0,011
difpf	0,989	0,165
difsf	0,982	0,199
difqol	0,996	0,557
diffa	1,026	< 0,001
difdy	1,004	0,542
difsl	1,007	0,526
edifco	0,983	0,074

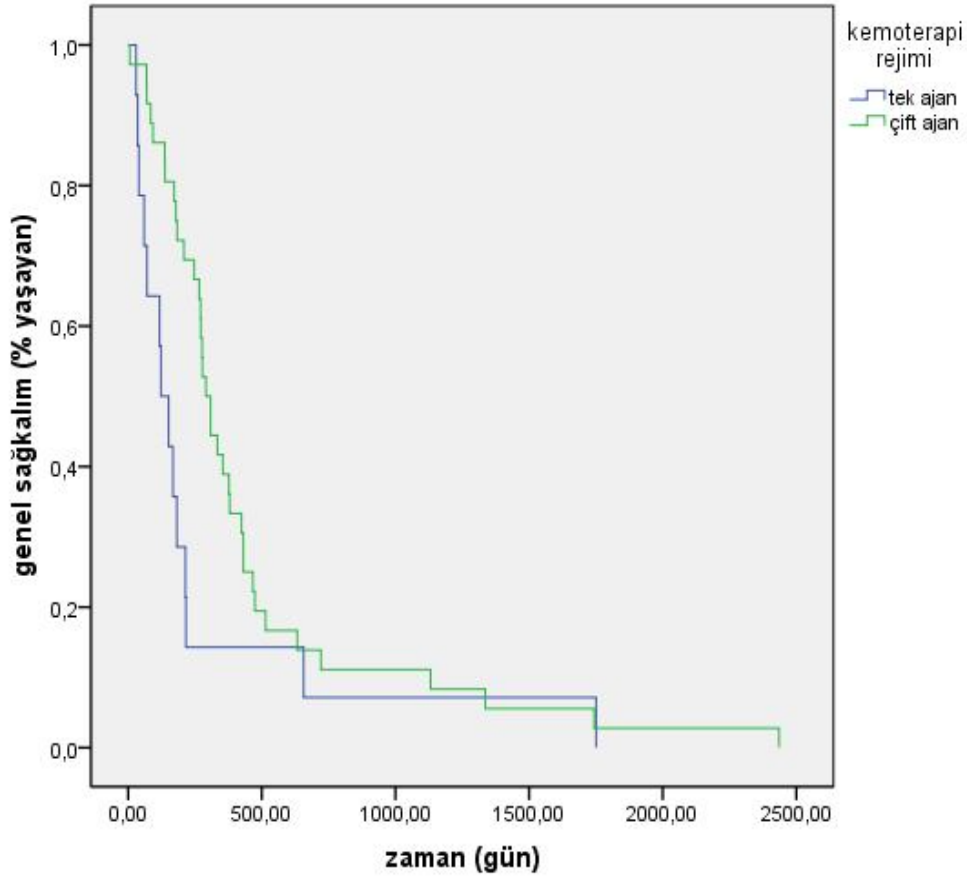
ktrejx: tek ajan veya kombinasyon kemoterapisi, difpf: fiziksel fonksiyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), difsf: sosyal fonksiyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), difqol: genel yaşam kalitesindeki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), diffa: halsizlikteki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), difdy: dispnedeki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), uyku bozukluğundaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifco: konstipasyondaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün)

Tablo 4.10. Multivariate analiz ile bazal yaşam kalitesi ve yaşam kalitesindeki değişimin (erken ve geç değişiklik) beraber değerlendirildiğinde sağkalım üzerine etkisi.

Değişken	Exp (B)	P
ktrejx	0,404	0,021
co	1,025	0,010
difpf	0,992	0,327
difsf	0,990	0,492
difqol	0,991	0,115
diffa	1,031	< 0,001
difdy	1,006	0,335
difsl	1,014	0,175
edifco	0,993	0,523

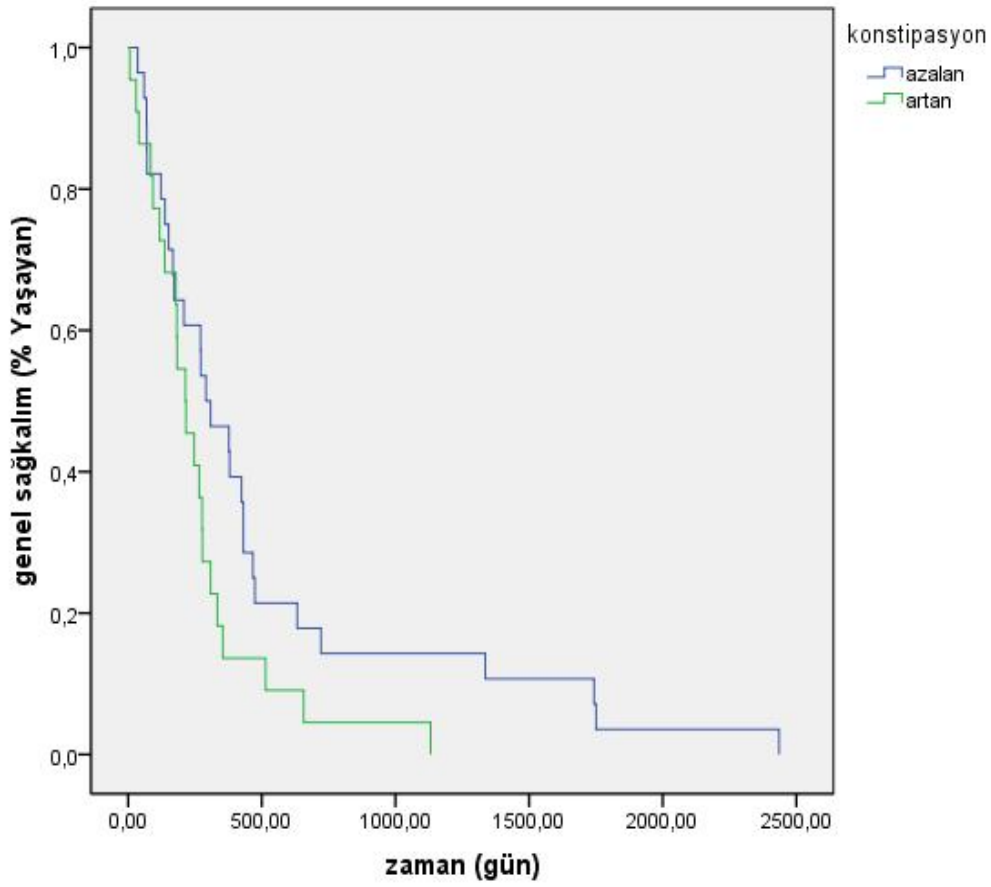
ktrejx: tek ajan veya kombinasyon kemoterapisi, co: konstipasyon, difpf: fiziksel fonksiyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), difsf: sosyal fonksiyondaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), difqol: genel yaşam kalitesindeki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), diffa: halsizlikteki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), difdy: dispnedeki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), uyku bozukluğundaki geç değişiklik (2. siklus sonrası – 0. gün), edifco: konstipasyondaki erken değişiklik (7. gün – 0. gün)

Kemoterapi rejimi açısından değerlendirildiğinde, 14 hasta tek ajan kemoterapi alırken 36 hasta platin bazlı kombinasyon kemoterapisi almıştır. Tek ajan kemoterapi alan hastaların GSK [272 vs 445, Exp(B)=0,404, p=0,021]'ları belirgin olarak azalmış bulundu (Şekil 4.1).



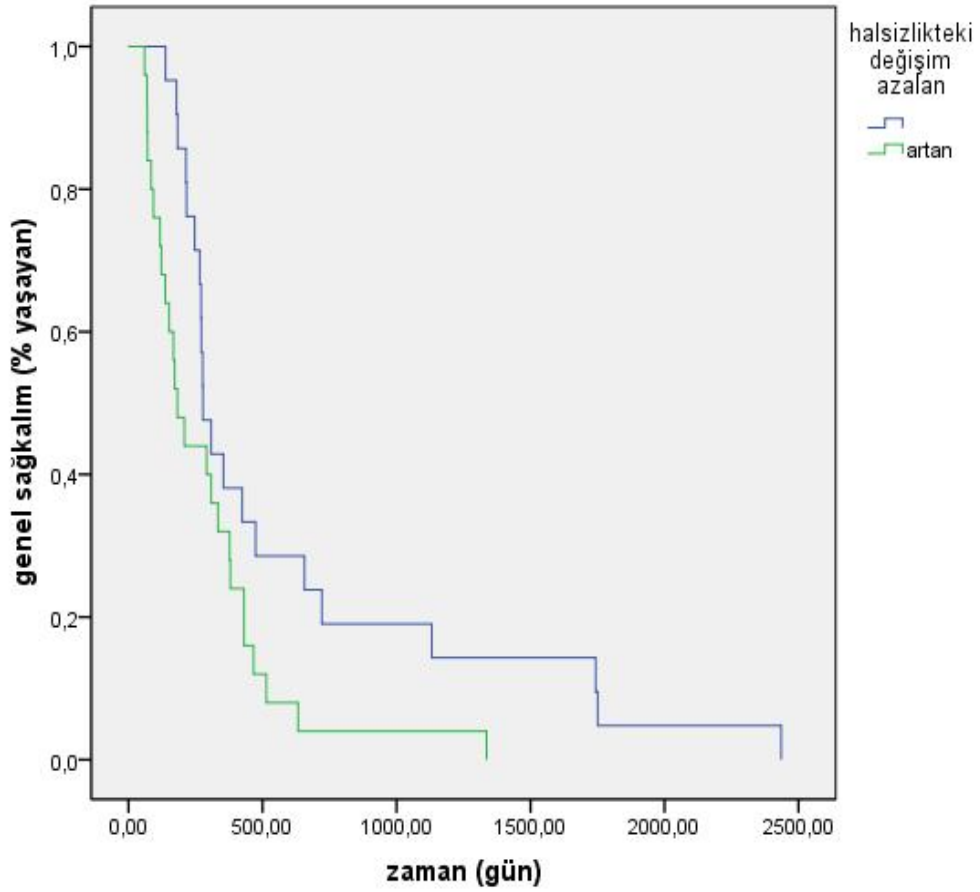
Şekil 4.1. Kemoterapi rejimi ve genel sağkalım.

Hastalar konstipasyon açısından değerlendirildiğinde, kemoterapiye başlamadan önce 22 hastada konstipasyon şikayeti varken, 28 hastanın konstipasyon şikayeti yoktu. Konstipasyon şikayeti olan hastaların GSK [265 vs 500, $\text{Exp}(B)=1,025$, $p=0,010$]’ları olumsuz etkilendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Konstipasyon ve genel sağkalım.

Kemoterapi öncesine göre 2. siklus kemoterapi sonrasında halsizlik şikayeti artan hastaların GSK [288 vs 597, $\text{Exp(B)}=1,031$, $p<0,001$]’ları istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Halsizlikteki değişim ve genel sağkalım.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmamızda unrezektabl evre III ve evre IV KHDAK'lı hastalarda bazal yaşam kalitesi yanısıra tedavi sonrasında yaşam kalitesindeki değişimin sağkalım üzerindeki prediktif ve prognostik rolünü araştırdık. Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için EORTC QLQ-C30 gibi güvenilir ve geçerli bir araç kullandık. Öncelikle yaş, cinsiyet, ECOG performans durumu, komorbidite, kemoterapi rejimi, RT ve uygulanan cerrahi gibi ileri evre KHDAK hastalarında sağkalımı etkileyebileceğini düşündüğümüz faktörler ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceledik.

İnoperabl KHDAK'de performans durumu, kilo kaybı ve hastalık evresi en önemli ve iyi kabul gören prognostik faktörlerdir (103-113). Fakat bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz ECOG performans durumu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Literatürde yapılan birçok randomize çalışmada platin bazlı kombinasyon rejimlerinin tek ajan tedavilerle karşılaştırıldığında daha yüksek cevap oranları ve sağ kalım yararı sağladığı görülmüştür (83). Çalışmamızda da platin bazlı kombinasyon tedavisi alan hastalarda tek ajan tedavi alan hastalara göre sağkalım anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.

Çalışmamızda bazal yaşam kalitesi ve sağkalım arasındaki ilişkiyi incelediğimizde kemoterapi öncesinde konstipasyon şikayeti fazla olan hastaların sağkalım zamanlarında anlamlı şekilde azalma saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında bazal yaşam kalitesi ve sağkalım arasındaki ilişkinin incelendiği çok sayıda çalışma vardır. Brown ve arkadaşlarının KHDAK 239 hasta ile yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde konstipasyon ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada genel QOL, rol fonksiyon, halsizlik, iştah kaybı sağkalımın bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur (114).

Montazeri ve arkadaşlarının akciğer kanseri 129 hasta ile yaptıkları çalışmada sadece genel QOL'nin sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır (115).

Herndon ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, 206 ileri evre KHDAK hastası çalışmaya alınmış ve univariate analiz ile değerlendirildiğinde artmış ağrı, iştah kaybı, yorgunluk, akciğer kanser semptomları, düşük genel yaşam kalitesi, düşük fiziksel fonksiyon anlamlı olarak düşük sağkalımla ilişkili iken multivariate

analiz ile değerlendirildiğinde sadece ağrı sağkalımla anlamlı ilişkili bulunmuştur (116).

Langendijk ve arkadaşları yüksek doz radyoterapi tedavisi alan 129 inoperabl KHDAK hastasını semptom skorları ve tedavi öncesi yaşam kalitesinin önemi açısından analiz etmişler ve sadece genel QOL güçlü prognostik faktör olarak bulunmuştur (117).

Maione ve arkadaşları ise ileri evre KHDAK 566 hastada fonksiyonel durum, komorbidite ve yaşam kalitesi ile sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yaşam kalitesini değerlendirmek için EORTC QLQ-C30 ve QOQ-LC13 kullanmışlar ve prognostik faktör analizine sadece genel QOL'sini dahil etmişlerdir. Sonuçta genel QOL ve enstrümental günlük yaşam aktivite skoru sağkalım için anlamlı belirleyiciler olarak bulunmuştur (118).

Braun ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise KHDAK olan hastalarda yaşam kalitesi bileşenleri ile sağkalım arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya 1194 hasta katılmış, ortalama yaş 58,3 yıl, 601 erkek 593 bayan, tanı anındaki hastalık evresi; evre 1:100, evre2: 63, evre3: 348, evre 4: 656 ve 27 hastanın da evresi saptanamamış. Univariate analizde genel QOL, fiziksel fonksiyon, rol fonksiyon, emosyonel fonksiyon, kognitif fonksiyon, sosyal fonksiyon, halsizlik, bulantı-kusma, ağrı, dispne, iştah kaybı, konstipasyon ve diyare sağkalımın anlamlı belirleyicisi olarak bulunurken multivariate analizde sadece fiziksel fonksiyon diğer yaşam kalitesi skalaları, cinsiyet, hastalık evresi ve tedavi öyküsünden bağımsız olarak sağkalımın anlamlı belirleyicisi olarak bulunmuştur (119).

Efficace ve arkadaşlarının 391 ileri evre KHDAK hasta ile yaptıkları çalışmada multivariate analiz ile değerlendirildiğinde bazal yaşam kalitesi bileşenlerinden sadece ağrı ve disfaji sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur (120).

Literatürde, yaşam kalitesi ve sağkalım arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar yanı sıra kemoterapinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda vardır. Bozcuk ve arkadaşlarının ileri evre KHDAK 50 hasta ile yaptıkları çalışmada hastalar platin bazlı kombinasyon kemoterapisi veya tek ajan kemoterapi almıştır. Hastalara kemoterapi öncesinde, 7. gün ve 2. siklus sonrasında EORTC QLQ-C30 anketi uygulanmıştır. Kemoterapi öncesindeki genel QOL durumunun fiziksel fonksiyon, genel yaşam kalitesi ve halsizlikteki değişimin derecesini anlamlı olarak etkilediği saptanmış. Başlangıçta genel yaşam kalitesi puanı

≤ 50 olan hastalarda kemoterapi ile birlikte 2. siklus sonrasında genel yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon artarken halsizlik şikayeti azalmış. Bunun aksine, başlangıçta genel yaşam kalitesi puanı >50 olan hastalarda aynı zaman zarfında fiziksel fonksiyon ve genel yaşam kalitesinde azalma saptanırken halsizlikte artma saptanmış. Bu durumun genel yaşam kalitesi daha iyi olan hastaların semptomları daha az olduğu için kemoterapi toksitesinin daha etkili olabileceği kanısına varmışlar. Bu çalışmada ayrıca kemoterapi başlangıcındaki yaş ile yaşam kalitesi kazancı arasında anlamlı ilişki saptanmış. Başlangıçta 50 yaşından daha küçük hastaların yaşam kalitesi bakımından daha kazançlı oldukları saptanmış. Bu durumun kemoterapi yan etkilerinin daha iyi tolere edilebileceğinden dolayı olabileceği düşünülmüş. Yine, ikinci kuşak kemoterapi alan hastalarda (tek ajan, platin içermeyen) halsizlik şikayetinin anlamlı olarak daha az olduğu saptanmış (121).

Kemoterapi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelendiği başka bir çalışmada da docetaxel tek ajan veya kombinasyon kemoterapisi olarak ileri evre KHDAK hastalarında kullanıldığında daha az kilo kaybı ve performans durumunu daha fazla düzelmeler sağlayarak yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır (122).

Ayrıca biz bu çalışmamızda sadece Δ QOL ve sağkalım arasındaki ilişki yanısıra hem bazal QOL hem de Δ QOL beraber değerlendirilip sağkalımla ilişkisini inceledik. Sadece Δ QOL ve sağkalım arasındaki ilişkiye baktığımızda erken dönemde konstipasyon şikayetindeki artış ve geç dönemde halsizlikteki artışın sağkalımı anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür. Bazal QOL ve Δ QOL beraber değerlendirilip sağkalımla ilişkisine bakıldığında ise başlangıçta konstipasyon şikayeti fazla olan hastalarda ve yine geç dönemde halsizlik şikayetinde artma olan hastalarda sağkalım anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Literatüre bakıldığında ileri evre KHDAK hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrasında Δ QOL'in sağkalım ile ilişkisinin incelendiği çok az çalışma vardır.

Gupta ve arkadaşlarının 217 erkek ve 213 bayan olmak üzere toplam 430 KHDAK hasta ile yaptıkları çalışmada bazal QOL ve Δ QOL ile sağkalım arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya katılan hastalardan evre 3 hasta sayısı 159 iken evre 4 hasta sayısı 271'dir. Hastaların yaşam kalitesi EORTC QLQ-C30 kullanılarak değerlendirilmiş ve 3 aylık takip yapılmıştır. Bazal yaşam kalitesi skalaları univariate analiz ile değerlendirildiğinde fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon ve global yaşam kalitesi sağkalım ile ilişkili bulunurken multivariate analiz ile değerlendirildiğinde

sadece fiziksel fonksiyon ve genel QOL sağkalımla anlamlı ilişkili bulunmuştur. Fakat aynı çalışmada yaşam kalitesindeki değişim ve sağkalım ilişkisine bakıldığında hem univariate analiz, hem de multivariate analiz ile yapılan değerlendirmede yaşam kalitesi bileşenlerindeki değişimin hiçbirisi sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmada multivariate analiz ile evre 3 ve evre 4 hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde evre 3 hastalarda yaşam kalitesindeki değişim ile sağkalım arasında yine anlamlı ilişki saptanamaz iken evre 4 hastalarda ise 3 aylık periyotta fiziksel fonksiyondaki değişiklik ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (123). Bizim çalışmamıza göre hasta sayısının daha fazla olması, bizim çalışmamızda bazal, 7. gün ve 2. siklus sonrası yaşam kalitesi değerlendirilirken bu çalışmada bazal ve 3 ay sonrası yaşam kalitesinin değerlendirilmiş olması sonuçların farklı bulunmasında etken olmuş olabilir.

Djarv ve arkadaşlarının özefagogastrik kanserli 132 hasta ile yaptıkları başka bir çalışmada ise bazal yaşam kalitesi ve sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sadece dispne ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmışken, yaşam kalitesindeki değişim dikkate alındığında ise fiziksel fonksiyondaki artış daha iyi sağkalımla ilişkili bulunurken, ağrı ve halsizlikteki artışın ise sağkalımı olumsuz etkilediği bulunmuştur (124). Bu çalışmada da bizim çalışmamızdakine paralel olarak halsizlikteki artış ve sağkalım arasında olumsuz ilişki saptanırken, diğer bulguların farklı olması hasta sayısının fazlalığı, yaşam kalitesi değerlendirme aralıklarının daha uzun olması ve çalışmanın özefagogastrik kanserli hastalarda yapılmış olmasına bağlı olabilir.

Evre 3-4 kolorektal kanserli 396 hasta ile yapılan başka bir çalışmada da hastaların bazal yaşam kalitesi ve 3 ay sonraki yaşam kaliteleri değerlendirilmiş. Bu çalışmada da yaşam kalitesini değerlendirmek için EORTC QLQ-C30 kullanılmıştır. Bazal yaşam kalitesi ve sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde sadece iştah kaybı ve global yaşam kalitesi sağkalım ile ilişkili bulunurken, tedavi sonrasında yaşam kalitesindeki değişim ve sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında fiziksel fonksiyon ve sosyal fonksiyondaki değişimin anlamlı sağkalım belirteçleri olduğu görülmüştür. Bu çalışmada tedaviden 3 ay sonra fiziksel fonksiyondaki artışın daha düşük ölüm riski ile ilişkili olduğu bulunmuşken, sosyal fonksiyondaki artışın ise sağkalımı artırması beklenirken sürpriz bir şekilde sağkalımı azalttığı gözlenmiştir. Yine, bazal genel QOL ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuşken tedavi sonrasında genel yaşam kalitesindeki değişim ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (125).

Bu çalışmamızın sonuçlarının hem klinik pratikte, hem de daha sonraki araştırmalar için önemli etkileri mevcuttur. Hastalara tedavi planlanırken bazal yaşam kalitesi dikkate alınmalı ve tedavi süresi boyunca da düzenli yaşam kalitesi değerlendirmeleri yapılmalıdır. Ayrıca gerektiğinde spesifik yaşam kalitesi parametrelerini düzeltmek için müdahale yapılmalıdır. Yaşam kalitesi ölçümünün prognostik önemi tedavi öncesinde değerlendirilerek, kemoterapi seçimlerinin ne kadar agresif olabileceği konusunda da fikir sahibi olunabilir. Hasta tedavisi için böyle bir yaklaşımın yararı spesifik yaşam kalitesi parametrelerinde iyileşmeler yapılabilirse sağkalım arttırılabilir.

Bu çalışmamızı kısıtlayan bazı durumlar mevcuttur; öncelikle çalışmamız retrospektif olarak tek merkezde yapılmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan hasta sayısı kısıtlıdır ve sadece Türkçe konuşan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu nedenle KHDAK hastalarının tamamını yansıtmamaktadır. Ayrıca çalışmamızda yaşam kalitesi puanları sadece kemoterapi öncesi, 7. gün ve 2. siklus sonrasında değerlendirilmiştir ki bu sağkalım için prognostik anlamı olabilecek diğer yaşam kalitesi bileşenlerinin puanlarındaki değişimin gelişmesi için yeterli bir zaman olmayabilir.

Çalışmamızı güçlü kılan yönler ise; hastaların bazal, 7. gün ve 2. siklus sonrasında EORTC QLQ-C30 anketini eksiksiz olarak tamamlamaları, güvenli ve geçerli bir yaşam kalitesi anketi kullanılmış olması ve güvenilir bir sağkalım verilerinin toplanmış olmasıdır.

Sonuç olarak, bazal yaşam kalitesi skalalarından sadece konstipasyon sağkalımla ilişkili bulunurken, tedavi ile yaşam kalitesi parametrelerindeki değişime bakıldığında halsizlik ve konstipasyondaki değişim sağkalımla ilişkili bulunmuştur.

6. ÖZET

İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA YAŞAM KALİTESİ VE SAĞKALIM ARASINDAKİ İLİŞKİ

Giriş ve Amaç: Akciğer kanseri, yüksek insidans, hızlı progresyon ve kötü sonuçlarından dolayı önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünyada kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir ve yıllık bir milyondan fazla ölümle sonuçlanmaktadır. Akciğer kanserli hastalarda tanıdan önce başlayan, hastalık ve tedavi süresince devam eden, hastanın fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen çeşitli stres semptomları görülmektedir. Özellikle ileri evre akciğer kanserli hastaların çoğunda küratif tedavi seçeneği yoktur. Bu hastalarda tedavinin hedefi yaşam kalitesini olumsuz etkilemeden sağ kalımı uzatmaktır. Ne yazık ki, mevcut tedavi seçeneklerine rağmen sağ kalım zamanında belirgin değişiklik olmamıştır. Bu yüzden, akciğer kanseri için tedavi verilirken her zaman hastanın yaşam kalitesine etkileri bağlamında değerlendirilmelidir. Bu çalışmada, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda hem tedavi başlangıcındaki yaşam kalitesi, hemde 7. gün ve 2. siklus kemoterapi sonrasında yaşam kalitesi skorlarındaki değişimin sağkalım ile ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilimdalı tarafından daha önce yaşam kalitesi verileri toplanmış unrezektabl evre 3 veya evre 4 KHDAK tanılı 50 hastanın güncellenmiş sağ kalım verileri toplanarak retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya katılan hastalara 1. siklus öncesinde, 7. gün ve 2. siklus sonrasında EORTC-QLQ-C30 anketi yapılmıştı.

Bulgular: Çalışmamızda, tek ajan kemoterapi alan hastaların GSK [272 vs 445, $\text{Exp(B)}=0,404$, $p=0,021$]'ları belirgin olarak azalmış bulundu. Bazal QOL ve sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında kemoterapi öncesinde konstipasyon şikayeti fazla olanlarda sağkalımın anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur [co , $\text{Exp(B)}=1,018$, $p=0,041$]. ΔQOL ve sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında ise 2. siklus sonrasında halsizlik şikayeti artanlarda (diffa , $\text{Exp(B)}=1,026$, $p<0,001$) ve 7. gün konstipasyon şikayeti artanlarda (edifco , $\text{Exp(B)}=0,983$, $p=0,074$) sağkalım

anlamli olarak dūřuk bulunmuřtur. Bazal QOL ve ΔQOL beraber deęerlendirilip saękalım ile iliřkisine bakıldıęında kemoterapi bařlangıcında konstipasyon řikayeti olanlarda (co, Exp(B)=1,025, p=0,010) ve 2. siklus sonrası halsizlik řikayeti artanlarda [diffa, Exp(B)=1,031, p< 0,001] saękalım anlamli olarak dūřuk bulunmuřtur.

Sonuç: Bu çalıřmamızın sonuçlarının hem klinik pratikte hem de daha sonraki arařtırmalar için önemli etkileri olabilir. Hastalara tedavi planlanırken bazal yařam kalitesi dikkate alınmalı ve tedavi sūresi boyunca da dūzenli yařam kalitesi deęerlendirmeleri yapılmalıdır. Ayrıca gerektięinde spesifik yařam kalitesi parametrelerini dūzeltmek için mūdahale edilmelidir. Yařam kalitesinin tedavi öncesinde lūmū prognostik bilgi verip, tedavi seimini etkilemekle kalmayıp, hangi hastaların yařam kalitesi desteęine ihtiya duyduęunu da gsterecektir.

Anahtar kelimeler: Kūuk hūcreli dıřı akcięer kanseri, Yařam kalitesi, Saękalım, Prognoz, European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

7. ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN CHANGES IN QUALITY OF LIFE SCORES AND SURVIVAL IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

Background and Aim: Lung cancer is well known as an important public health problem because of its high incidence, rapid progression, and poor outcome. Lung cancer is the leading cause of cancer-related death, resulting in over 1 million deaths annually worldwide. Patients with lung cancer experience a variety of distressing symptoms, many of which begin prior to diagnosis and continue throughout the course of the disease and its treatment, adversely affecting functional status and quality of life (QoL). The vast majority of patients, especially those with advanced disease, do not have curative treatment options and therefore, the goal of therapy for such patients is prolongation of survival without negatively impacting QoL. Unfortunately, differences in survival time across the spectrum of available treatments for advanced lung cancer are modest. Thus, treatment for lung cancer which offers the potential for prolonging patient survival must always be judged in the context of its effects on patient QoL. In the current study, we investigated whether pretreatment quality of life parameters as well as changes in quality of life scores from baseline, on day 7 and until second cycle after treatment could predict survival in patients with stages III–IV non-small cell lung cancer.

Methods: In this retrospective study of fifty advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, we evaluated the impact of various quality of life (QOL) parameters as well as clinical features on patient survival. We basically reported baseline and time dependent change of quality of life parameters and also correlated these parameters with overall survival. To evaluate the quality of life in this patient cohort, we used EORTC-QLQ-C30, quality of life questionnaire.

Findings: In this study, we conducted both the univariate and the multivariate analyses of potential predictive factors on survival in the advanced non-small cell lung cancer patients. We found a number of significant correlations among predictor variables and survival. Notably, both baseline and time dependent change of quality of life factors predicted overall survival in patients with NSCLC.

Conclusion: We think our findings have clinical implications to predict survival benefits in advanced stage NSCLC patients. We can utilise these predictive factors for a patient based treatment outcome. We can also determine some target group of patients in which we need to improve some of the quality of life parameters. Therefore, we need to calculate various quality of life dimensions routinely in clinical practice, both at the beginning and then after chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients.

Key words: Non-small cell lung cancer, Quality of life, Survival, Prognosis, European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

8. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimation of the worldwide incidence of 18 major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 19; 54(4): 594-606.
2. Thatcher N, Spiro S. New perspectives in lung cancer. London: BMJ 1994.
3. Aisner J, Belani CP. Lung cancer: recent changes and expectations of improvements. *Semin Oncol* 1993; 20(4): 383-93.
4. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. IARC CancerBase [no. 5. Lyon]. IARC Press 2001.
5. Detterbeck FC. Diagnosis and treatment of lung cancer, in *An Evidence-Based Guide for the Practicing Physician*. Phyladelphia PA, WB Saunders 2000.
6. Tishelman C, Lovgren M, Broberger E, Hamberg K, Sprangers MA. Are the most distressing concerns of patients with inoperable lung cancer adequately assessed? A mixed-methods analysis. *J Clin Oncol* 2010; 10; 28(11): 1942-9.
7. Akin S, Can G, Aydiner A, Özdilli K, Durna Z. Quality of life, symptom experience and distress of lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* 2010; 14(5): 400-9.
8. Belani CP, Pereira JR, von Pawel J. Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial. *Lung Cancer* 2006; 53(2): 231-9.
9. Gralla RJ, Griesinger F. Interpreting clinical trials in lung cancer: impact of methodology and endpoints. *J Thorac Oncol* 2007; 2 Suppl 2: 51-8.
10. Boyar M, Raftopoulos H. Supportive care in lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(2): 369-87, vii.
11. Thatcher N, Hopwood P, Anderson H. Improving quality of life in patients with non-small cell lung cancer: research experience with gemcitabine. *Eur J Cancer* 1997; 33 Suppl 1: 8-13.
12. Doms CA, Pat KE, Vansteenkiste JF. The effect of chemotherapy on symptom control and quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(4): 531-44.
13. Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
14. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2011*. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2011.
15. Ries L, Eisner M, Kosary C. *Cancer Statistics Review, 1975-2002*. Bethesda, Md: National Cancer Institute 2005.

16. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5): 277-300.
17. Jemal A, Thun MJ, Ries LA. 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; 3; 100(23): 1672-94.
18. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 21-49.
19. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 26; 328(7455): 1519.
20. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 20; 26(3): 392-8.
21. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007; 1; 110(11): 2576-86.
22. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6(10): 773-9.
23. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1): 5-8.
24. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf
25. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermlink HK, Harris CC. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press Lyon 2004.
26. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. Lung. In: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, Springer, New York 2010; 253.
27. Greene FL, Page DL, Fleming ID. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed, Springer-Verlag, New York 2002; 435.
28. Sobin L, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumors, 6th ed, Wiley-Liss, New York 2002; 272.
29. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): 706-14.
30. Robinson LA, Wagner H Jr, Ruckdeschel JC. American College of Chest Physicians. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 202-20.

31. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 243-65.
32. Yoshino I, Ichinose Y, Nagashima A. Clinical characterization of node-negative lung adenocarcinoma: results of a prospective investigation. *J Thorac Oncol* 2006; 1(8): 825-31.
33. Albain KS, Swann RS, Rusch VW. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 1; 374(9687): 379-86.
34. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 21; 99(6): 442-50.
35. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1698-704.
36. Gandara DR, Chansky K, Albain KS. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21(10): 2004-10.
37. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5755-60.
38. Davies AM, Chansky K, Lau DH. Phase II study of consolidation paclitaxel after concurrent chemoradiation in poor-risk stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S9712. *J Clin Oncol* 2006; 24(33): 5242-6.
39. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2450-6.
40. Bunn PA Jr. The expanding role of cisplatin in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1989; 16(4 Suppl 6): 10-21.
41. Bunn PA Jr. Clinical experiences with carboplatin (paraplatin) in lung cancer. *Semin Oncol* 1992; 19(1 Suppl 2): 1-11.
42. Ranson M, Davidson N, Nicolson M. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(13): 1074-80.

43. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 27(3): 145-57.
44. Depierre A, Lemarie E, Dabouis G. A phase II study of Navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1991; 14(2): 115-9.
45. Anderson H, Lund B, Bach F. Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994; 12(9): 1821-6.
46. Gatzemeier U, Shepherd FA, Le Chevalier T. Activity of gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: a multicentre, extended phase II study. *Eur J Cancer* 1996; 32A(2): 243-8.
47. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1589-97.
48. Fukuoka M, Masuda N. Clinical studies of irinotecan alone and in combination with cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 34 Suppl: 105-11.
49. Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2800-7.
50. Le Chevalier T, Brisingand D, Douillard JY. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(2): 360-7.
51. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16(7): 2459-65.
52. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J. 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(16): 3016-24.
53. Belani CP, Pereira JR, von Pawel J. Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial. *Lung Cancer* 2006; 53(2): 231-9.
54. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Aasebø U. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer* 2007; 97(3): 283-9.

55. Bonomi P, Kim K, Fairclough D. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 623-31.
56. Schiller JH, Harrington D, Belani CP. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2): 92-8.
57. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr. 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(13): 3210-8.
58. Paccagnella A, Oniga F, Bearz A. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *J Clin Oncol* 2006; 24(4): 681-7.
59. Treat JA, Gonin R, Socinski MA. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(3): 540-7.
60. Crinò L, Scagliotti GV, Ricci S. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999; 17(11): 3522-30.
61. Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8380-8.
62. Kosmidis PA, Kalofonos HP, Christodoulou C. Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2008; 19(1): 115-22.
63. Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(19): 3217-24.
64. Manegold C, Bergman B, Chemaissani A. Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997; 8(6): 525-9.
65. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990; 8(9): 1556-62.

66. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 20; 26(21): 3543-51.
67. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 357(9267): 1478-84.
68. Pujol JL, Breton JL, Gervais R. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 602-10.
69. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3578-85.
70. Alberola V, Camps C, Provencio M. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3207-13.
71. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(16): 3025-34.
72. Laack E, Dickgreber N, Müller T. Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22(12): 2348-56.
73. Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M. Randomized study of vinorelbine--gemcitabine versus vinorelbine--carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49(2): 233-40.
74. Stathopoulos GP, Veslemes M, Georgatou N. Front-line paclitaxel-vinorelbine versus paclitaxel-carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2004; 15(7): 1048-55.
75. Gridelli C, Kaukel E, Gregorc V. Single-agent pemetrexed or sequential pemetrexed/gemcitabine as front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients or patients ineligible for platinum-based chemotherapy: a multicenter, randomized, phase II trial. *J Thorac Oncol* 2007; 2(3): 221-9.
76. Blakely LJ, Schwartzberg L, Keaton M. A phase II trial of pemetrexed and gemcitabine as first line therapy for poor performance status and/or elderly patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 66(1): 97-102.

77. West HL, Wakelee HA, Perry MC. Gemcitabine and pemetrexed administered in rapid sequence as front-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 2009; 20(5): 850-6.
78. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004; 59(10): 828-36.
79. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311(7010): 899-909.
80. Shanafelt TD, Loprinzi C, Marks R. Are chemotherapy response rates related to treatment-induced survival prolongations in patients with advanced cancer? *J Clin Oncol* 2004; 22(10): 1966-74.
81. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(21): 4285-91.
82. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K. 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. *Ann Oncol* 2007; 18(2): 317-23.
83. Delbaldo C, Michiels S, Syz N. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(4): 470-84.
84. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2010; 13(3): 171-89.
85. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004; 15(3): 419-26.
86. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 20; 26(21): 3543-51.
87. Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P. Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(3): 556-61.
88. Sandler A, Gray R, Perry MC. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2542-50.

89. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010; 21(9): 1804-9.
90. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373(9674): 1525-31.
91. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 911-7.
92. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma; *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947-57.
93. Zhou C, Wu YL, Chen G. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12(8): 735-42.
94. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12(11): 1004-12.
95. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374(9699): 1432-40.
96. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 521-9.
97. Kurata T, Matsuo K, Takada M. Is the importance of achieving stable disease different between epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and cytotoxic agents in the second-line setting for advanced non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol* 2006; 1(7): 684-91.
98. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123-32.
99. Warr DG. *Handbook of Supportive Care in Cancer* 1995; 541-58.
100. Fries JF, Singh G. *The hierarchy of patient outcomes. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials.* Second edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996; 33.
101. Göksel T, Güzelant A. Akciğer kanserinde yaşam kalitesi değerlendirmeleri. In: Hastürk S, Yüksel M; eds. *Akciğer kanseri.* İstanbul: Bilmedya Grup 2000; 359-75.

102. Güzelant A, Göksel T, Ozkok S. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: an examination into the cultural validity and reliability of the Turkish version of the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004; 13(2): 135-44.
103. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingstone RB. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group Experience. *J. Clin. Oncol* 1991; 9(9): 1618-26.
104. Bonomi P, Gale M, Rowland K. Pre-treatment prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer patients receiving combined modality treatment. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20(2): 247-52.
105. Capewell S, Sudlow MF. Performance and prognosis in patients with lung cancer. *Thorax* 1990; 45(12): 951-6.
106. Jeremic B, Shibamoto Y. Effect of interfraction interval in hyperfractionated radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for stage III nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(2): 303-8.
107. Kupelian PA, Komaki R, Allen P. Prognostic factors in the treatment of node-negative, nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(3): 607-13.
108. Lanzotti VJ, Thomas DR, Boyle LE, Smith TL, Gehan EA, Samuels ML. Survival with inoperable lung cancer: an integration of prognostic variables based on simple clinical criteria. *Cancer* 1977; 39(1): 303-13.
109. Nieder C, Nestle U, Ukena D, Niewald M, Sybrecht GW, Schnabel K. Tumour markers as prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 1995; 171(10): 587-93.
110. Sorensen JB, Badsberg JH, Olsen J. Prognostic factors in inoperable adenocarcinoma of the lung: a multivariate regression analysis of 259 patients. *Cancer Res* 1989; 49(20): 5748-54.
111. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Nat Cancer Inst* 1980; 65(1): 25-32.
112. Ferrigno D, Buccheri GF. A comprehensive evaluation of serum ferritin levels in lung cancer patients. *Lung Cancer* 1992; 8: 85-94.
113. Pater JL, Loeb M. Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung. *Cancer* 1982; 50(2): 326-31.
114. Brown J, Thorpe H, Napp V. Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(30): 7417-27.
115. Montazeri A, Milroy R, Hole D. Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor. *Lung Cancer* 2001; 31(2-3): 233-40.

116. Herndon JE, Fleishman S, Kornblith AB. Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced non-small cell lung carcinoma? *Cancer* 1999; 85(2): 333-40.
117. Langendijk H, Aaronson NK, de Jong JM. The prognostic impact of quality of life assessed with the EORTC QLQ-C30 in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 55(1): 19-25.
118. Maione P, Perrone F, Gallo C. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(28): 6865-72.
119. Braun D. P, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 353.
120. Efficace F, Bottomley A, Smit EF. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Annals of Oncology* 2006; 17(11): 1698-704.
121. Bozcuk H, Dalmış B, Samur M. Quality of life in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Nursing* 2006; 29(2): 104-10.
122. Horn L, Visbal A, Leighl NB. Docetaxel in non-small cell lung cancer: impact on quality of life and pharmacoeconomics. *Drugs Aging* 2007; 24(5): 411-28.
123. Gupta D, Braun DP, Staren ED. Association between changes in quality of life scores and survival in non-small cell lung cancer patients. *European Journal of Cancer Care (Engl)* 2012; 21(5): 614-22.
124. Djarv T, Metcalfe C, Avery KN, Lagergren P, Blazeby JM. Prognostic value of changes in health-related quality of life scores during curative treatment for esophagogastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(10): 1666-70.
125. Braun DP, Gupta D, Grutsch JF, Staren ED. Can changes in health related quality of life scores predict survival in stages III and IV colorectal cancer? *Health and Quality of Life Outcomes* 2011; 9: 62.