

# Yaşlılarda Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

## Small Cell Lung Cancer in Elderly Patients

Hüseyin Yıldırım<sup>1</sup>, Muzaffer Metintaş<sup>1</sup>, Güntülü Ak<sup>1</sup>, Sinan Erginel<sup>1</sup>, Selma Metintaş<sup>2</sup>, Emel Kurt<sup>1</sup>, Füsün Alataş<sup>1</sup>, İrfan Uçgun<sup>1</sup>, İlknur Akçayır Şahin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>3</sup>Eskişehir Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Eskişehir, Türkiye

### ÖZET

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde 65 yaş üzerinde tanı alan küçük hücreli akciğer kanserli (KHAK) hastaların genel demografik verilerini ortaya koymak ve uygulanan tedaviler ile alınan cevapları 65 yaşın altındaki aynı tanıdaki hastalar ile karşılaştırmaktır. 1995 - 2005 yılları arasında patolojik olarak KHAK tanısı alan 217 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların genel demografik özellikleri, laboratuvar verileri, semptomları, evreleri, tedavi yaklaşımları ve tedaviye bağlı yan etkiler belirlendi. Sağ kalım analizlerinde ortalama yaşam süresi hastalığın tanısının konulduğu işlemin yapıldığı günden ölüme kadar geçen süre temel alındı. Çalışmaya 15 kadın (%6.9) ve 202 erkek (%93.1) toplam 217 hasta dahil edildi. Altmış bir hasta (%28.1) 65 yaş ve üzerindediydi. En sık karşılaşılan semptomlar nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısıydı. 65 yaş üzerinde 28 hastada sınırlı hastalık, 33 hastada yaygın hastalık tespit edilirken 65 yaş altında 67 hastada sınırlı, 89 hastada yaygın hastalık tespit edildi. Hastalara 2 farklı kemoterapi rejimi uygulandı; 161 hastaya Carboplatin/ Etoposid/Ifosfamid, 56 hastaya Cisplatin/Etoposid. Genelde 65 yaş üzerinde tanıdan sonra hastaların ortalama yaşam süresi 9.53 ay, 65 yaş altı hastaların ortalama yaşam süreleri 9.93 aydı (p=0.206). 1 yıllık sağ kalım oranı 65 yaş üzerinde %31.1, 65 yaş altında %36.7 olarak hesaplandı. 65 yaş üstünde sınırlı hastalıkta ortalama yaşam süresi 10.53 ay, 65 yaş altında sınırlı hastalıkta 12.77 ay bulundu (p=0.026). 65 yaş üstü yaygın hastalıkta ortalama yaşam süresi 8.60 ay, 65 yaş altı yaygın hastalıkta 8.80 ay bulundu (p=0.805). Toplam yanıt oranı ileri yaş grubunda %65.6, 65 yaş altı grupta %71.2 olarak saptandı. Kemoterapiye bağlı en sık hematolojik yan etkiler (nötropeni, anemi, trombositopeni) ve bulantı kusma tespit edildi. Retrospektif olarak yapılan bu değerlendirme sonucunda ileri yaşta KHAK'li hastaların genç hastalar ile benzer demografik özellikler ve tedavi yanıtları gösterdikleri, bu hasta grubunda yaşın tedavi için bir kontra-endikasyon teşkil etmediği sonucuna ulaşılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** küçük hücreli akciğer kanseri, ileri yaş, kemoterapi, yan etki, ortalama sağ kalım

Geliş tarihi: 29.06.2007

Kabul tarihi: 17.12.2007

### ABSTRACT

The aim of this study was to compare the clinical characteristics, treatment and survival of young and elderly (> 65 years) patients with small cell lung cancer (SCLC). Between 1995 and 2005, a total of 217 previously untreated patients with histologically proven small cell lung cancer were included in this study. The baseline pretreatment evaluations involved a complete history, physical examination and laboratory tests. Survival was defined as the time from lung cancer diagnosis to death or the last known date that the patient was reported to be alive. Fifteen patients (6.9%) were women and 202 patients (93.1%) were men. Sixtyone patients were ≥65 years of age. The most common presenting symptoms were shortness of breath, cough and chest pain. In the elderly groups, 28 patients were defined as having a limited stage, and the 33 remaining patients had extensive disease. In the younger groups, 67 patients had limited disease, and 89 patients had extensive disease. All patients received chemotherapy consisting of Carboplatin/Etoposid/Ifosfamid (161 patients) or Cisplatin/Etoposid (56 patients) regimens. The median survival time for the elderly patients was 9.53 months with a predicted 32.8% 1-year survival, and for younger patients 9.93 months with a predicted 37.7% 1-year survival (Log rank=1.60, p=0.206). In limited stage patients, median survival was 10.53 months in the elderly patients, and 12.77 months in the younger patients (Log rank=4.93, p=0.026). In extensive stage patients, there was no significant difference in the median survival time between the two age groups (8.60 months and 8.80 months, respectively; Log rank=0.06, p=0.805). The overall response rate was 65.6% and 71.2% for the elderly and younger patients, respectively. The most common toxic effects of chemotherapy included nausea/vomiting and myelosuppression. In conclusion, there were no differences in the demographic characteristics and treatment outcome between the age groups in patients with SCLC, and advanced age alone should not preclude chemotherapy in patients with SCLC.

**Key words:** small cell lung cancer, elderly patients, chemotherapy, side effects, median survival time

Received: 29.06.2007

Accepted: 17.12.2007

### GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en önde gelen nedenidir. Küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %14-20'sini oluşturmaktadır [1,2]. Hastalığın hızlı ve yıkıcı seyrine ilave olarak güncel tedavi yaklaşımlarının kısmen fayda gös-

termesi temel sorunları oluşturur. Yaygın kullanılan kemoteropetik ajanlara bağlı yan etkiler de bir diğer sorundur. Günümüzde KHAK'de temel tedavi yaklaşımı kemoterapi ve radyoterapiden oluşur. Hastalığın kemoterapiye duyarlılığına rağmen uzun dönem prognozu kötüdür [3].

Akciğer kanserli hastaların %50'sinden fazlası 65 yaşından sonra, %30'u da 70 yaş civarında tanı alırlar [3]. İleri yaşta tanı alan akciğer kanserli hastalarda eşlik eden hastalıkların sıklığı, çeşitli geriatrik sorunlar ve beslenme bozuk-

Yazışma Adresi: Dr. Hüseyin Yıldırım, Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye. Tel.: +90 222 239 29 79 E-posta: heylul2002@yahoo.com

lukları önemli sorunlardır. Bunlara ilave olarak uygulanacak kemoterapi sonrası gelişebilecek komplikasyon oranlarının fazlalığı tedaviyi yönlendirecek hekimleri korkutmaktadır. Genel olarak tedavi gençlerde yaşam süresini uzatmak, yaşlılarda semptomları kontrol altına almak amacı ile uygulanır. Bununla birlikte tek başına yaş tedavi için bir kontraendikasyon oluşturmamaktadır [4,5]. Genel olarak hastalarda kemoterapiye başlamak için üst yaş sınırını kestirmek zor olsa da 65 yaş bir sınır olarak önerilmektedir. Klinik pratikte ise kronolojik yaştan ziyade biyolojik yaş kullanılmaktadır [3].

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde 65 yaş üzerinde tanı alan KHAK'li hastaların genel demografik verilerini retrospektif olarak değerlendirmek ve uygulanan tedaviler ile alınan cevapları 65 yaşın altındaki aynı tanıdaki hastalar ile karşılaştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1995-2005 yılları arasında patolojik olarak KHAK tanısı alan 357 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonrası verileri eksik olan, 2 kürden daha az kemoterapi almış olan ve takip dışı kalan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Tüm hastaların genel demografik özellikleri olarak yaş, cins, sigara hikayesi, eşlik eden hastalıkları, semptomları ve semptom süreleri, Karnofsky performans durumları ve tedavi öncesi ölçülen temel laboratuvar parametreleri (biyokimyasal ve hematolojik) kayıt edildi.

Tüm hastalar tanı sonrası evreleme amacı ile toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), kemik sintigrafisi, abdominal ultrasonografi ve/veya BT ve beyin BT ve/veya MR ile değerlendirildiler. Evreleme "the Veterans Administration Lung Cancer Group" tarafından önerilen yöntem dahilinde yapıldı [6]. Evrelemede bu sistem sınırlı ve yaygın hastalık olmak üzere 2 gruba ayrılır. Sınırlı hastalık bir hemitoraksa sınırlı tümör; aynı yada karşı taraf hiler, mediastinal ve supraklavikular lenf bezi metastazı; aynı taraf malign plevral sıvı kavramlarını içerirken sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör yaygın hastalık olarak kabul edildi.

Genel olarak değerlendirildiğinde hastalar 2 farklı rejimde kemoterapi aldılar. Birinci rejim Karboplatin (300 mg/m<sup>2</sup>; birinci gün) /Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup>; bir-üç gün) /Ifosfamid (2 gr/m<sup>2</sup>; birinci gün-Mesna ile birlikte) [K-E-I rejimi] kombinasyonundan, ikinci kemoterapi rejimi ise Sisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>; birinci gün)/Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup>; bir-üç gün) [S-E rejimi] kombinasyonundan oluşuyordu. Tedavi 21 günde bir tekrarlandı. Her kür öncesi hematolojik ve biyokimyasal parametreler rutin olarak çalışıldı. Kemoterapi esnasında rutin olarak tüm hastalara antiemetik ilaç (5-HT3 antagonistleri) uygulandı. Kemoterapi uygulanmasını takiben yan etki değerlendirmesi amacıyla 7. ve 14. günlerde elde edilmiş olan tam kan sayımı ve bi-

yokimyasal parametreler ile sistem sorgulaması kayıt edildi. Yan etkiler "WHO yan etki skalası" temelinde değerlendirildi [7]. Kliniğimizde KHAK'li hastaların tedavi yaklaşımında sınırlı hastalıkta 2.kür kemoterapi sonrası hastaya torasik radyoterapi uygulanması ve takibinde kemoterapiye devam edilmesi şeklindedir. Dört-altıncü kür kemoterapi değerlendirmesi sonrası tam cevap elde edilen hastalara profilaktik kranial radyoterapi uygulanması, yaygın hastalıkta ise progresyon olmadığı taktirde 6 kür kemoterapi ve gerekli durumlarda torasik palyatif radyoterapi uygulanması şeklindedir.

Kemoterapiye yanıt değerlendirmesi WHO kriterleri kullanılarak her 2 kürden sonra yapıldı [8]. Bu değerlendirmeye göre kemoterapi sonrası 4. hafta değerlendirmesinde görülebilir tüm lezyonların ortadan kaybolması Tam Cevap (TC), kemoterapi sonrası 4. hafta değerlendirmesinde görülebilir lezyonlarda en az %50 azalma olması Kısmi Cevap (KC), kemoterapi sonrası ölçülebilir lezyonlarda %25 artış olması veya yeni lezyonların ortaya çıkması Progresif Hastalık (PH), KC ve PH kriterleri ile uyumlu olmayan hastalar Stabil Hastalık (SH) olarak sınıflandırılmıştı. Tam cevap alınan hastalar ile kısmi cevap alınan hastaların toplamı Toplam Yanıt (TY) olarak kabul edildi.

Hastalarda kemoterapiye bağlı yan etkiler her kemoterapiden sonra WHO kriterlerine göre değerlendirildi [8]. Hastalarda belirlenen yan etkiler o hasta için toplam kemoterapi süresi esnasında maruz kaldıkları en ciddi yan etki olarak belirlenmiştir.

### İstatistiksel Analizler

İstatistik programı olarak SPSS paket programı (SPSS, version 10.0; SPSS, Inc; Chicago, IL) kullanıldı, p değeri 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sağ kalım analizlerinde ortanca yaşam süresi hastalığın tanısının konulduğu işlemin yapıldığı günden ölüme kadar geçen süre olarak alındı. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle ve gruplar arası karşılaştırmalar "log-rank" analiziyle yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 15 kadın (%6.1) ve 202 erkek (%93.9) toplam 217 hasta alındı. Altmış bir hasta (%28.1) 65 yaş ve üzerindedeydi. Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

65 yaşın üstündeki ve altındaki hastalarda birbirlerine yakın oranlarda olmak üzere başvuruda en sık karşılaşılan semptomlar nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısı oldu. İleri yaşta karaciğer metastazları daha sık görülürken genç yaşta kemik ve karaciğer metastazları ön plana çıkmaktaydı (Tablo I). Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde 65 yaş üstündeki hastaların anlamlı derecede daha düşük kan hemoglobin ve serum albumin değerlerine sahip olduğu gö-

**Tablo I.** Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri\*

Özellikler	≥ 65 (n=61)	< 65 (n=156)
Yaş	69.7±4.0	53.6±7.1
Cinsiyet		
Erkek	58	144
Kadın	3	12
Sigara (Paket/yıl)	63	47
Semptom süresi (gün)	68	73
Semptomlar (%)		
Nefes darlığı	%72.1	%60.3
Öksürük	%83.6	%78.2
Göğüs ağrısı	%70.5	%67.9
Hemoptizi	%37.7	%36.8
Kilo kaybı	%5.4	%44.9
Ateş	%32.8	%23.7
Ses kısıklığı	%18.0	%22.4
Metastaz, n (%)		
Karşı akciğer	5 (%8.2)	11 (%7.1)
Kemik	11 (%18)	37 (%23.7)
Beyin	1 (%8.2)	24 (%15.4)
Karaciğer	13 (%21.3)	31 (%20.1)
Plevral sıvı	5 (%8.2)	20 (%12.8)

\*Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

rülmemektedir (p=0.012 ve p<0.001, sırasıyla). Böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak kabul edilen BUN ve kreatinin değerleri 65 yaş üstündeki hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.016 ve p=0.027, sırasıyla) (Tablo II).

65 yaşın üstünde ortalama yaşam süresi 9.53 ay, 65 yaşın altında ortalama yaşam süresi 9.93 ay olarak bulundu. Ara-

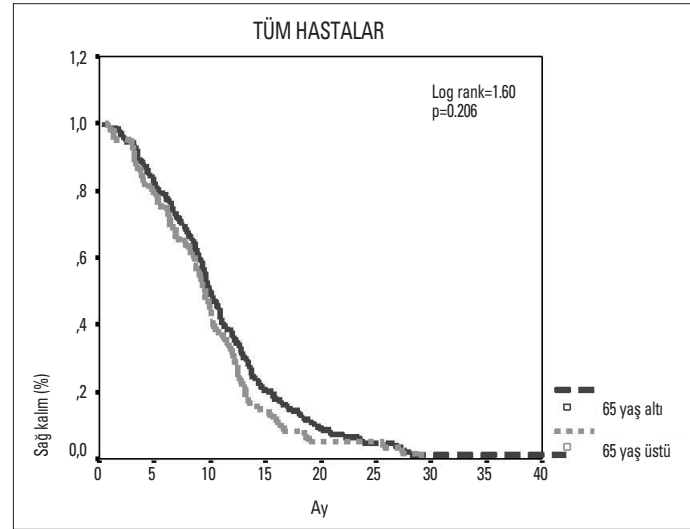
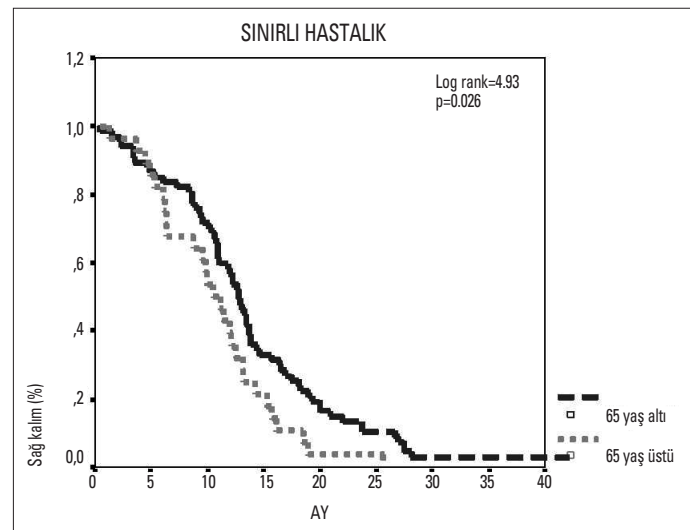
**Tablo II.** Hastaların laboratuvar verileri\*,\*\*

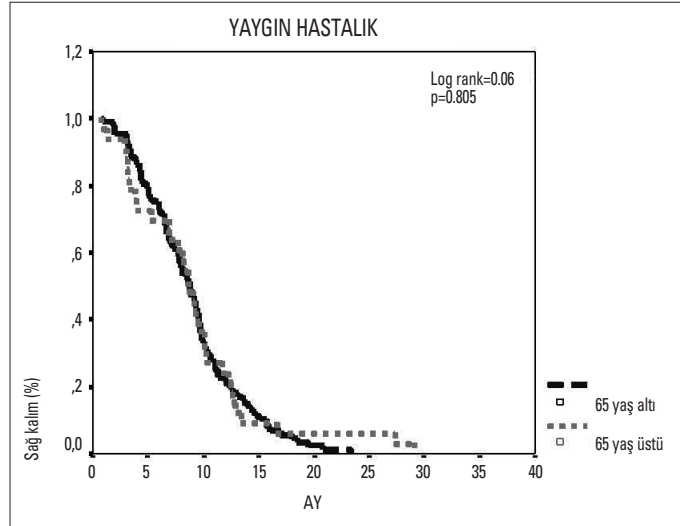
Laboratuvar değerleri	≥ 65 (n=61)	< 65 (n=156)	P
Hemoglobin (g/dl)	12.7±1.9	13.4±1.4	*0.012
Beyaz küre (/ul)	10088±3857	9664±3096	0.445
Trombosit (/ul)	317±118	320±116	0.886
Sedimentasyon (mm/saat)	64±35	55±33	0.116
LDH (U/L)	596±492	643±548	0.581
SGOT (U/L)	43±47	32±21	0.128
SGPT (U/L)	38±40	31±24	0.297
Total protein (g/dl)	7.0±0.7	7.2±0.7	0.076
Albumin (g/dl)	3.6±0.6	3.9±0.5	**<0.001
Glukoz (mg/dl)	119±72	117±64	0.789
BUN (mg/dl)	21.2±10.5	17.7±8.8	*0.016
Kreatinin (mg/dl)	1.1±0.4	0.9±0.3	*0.027
Kalsiyum (mg/dl)	9.4±0.7	9.5±0.7	0.277
Alkalen fosfataz (U/L)	239±171	235±136	0.872

\*Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

\*\*1. kür kemoterapi öncesi

daki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Log rank=1.60, p=0.206) (Şekil 1). 65 yaş üzerinde 1 yıllık sağ kalım oranı %32.8, 65 yaş altında 1 yıllık sağ kalım oranı %37.7 olarak saptandı (p=0.219). Alt grup değerlendirmelerine bakıldığında sınırlı hastalıkta 65 yaşın üstünde ortalama yaşam süresi 10.53 ay iken 65 yaş altında ortalama yaşam süresi 12.77 ay olarak bulundu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (Log rank=4.93, p=0.026) (Şekil 2). 65 yaşın üstünde yaygın hastalıkta ortalama yaşam süresi 8.60 ay, 65 yaşın altında yaygın hastalıkta ortalama yaşam süresi 8.80 ay bulundu ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Log rank=0.06, p=0.805) (Şekil 3). Altmış beş yaş üzerinde uygulanan tedaviye toplam yanıt oranı % 65.6, 65 yaş altı grupta toplam yanıt oranı %71.2 olarak bulundu. 65 yaş üstü hastaların Karnofsky performans durumlarının anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edildi (p=0.028) (Tablo III).

**Şekil 1.** Kemoterapi uygulanan 217 küçük hücreli akciğer kanserli hastanın yaşa göre sağ kalım eğrisi**Şekil 2.** Sınırlı hastalığa sahip KHAK'li hastaların yaşa göre sağ kalım eğrisi



Şekil 3. Yaygın hastalığa sahip KHAK'li hastaların yaşa göre sağ kalım eğrileri

Tablo III. Hastaların yaş gruplarına göre genel özellikleri

Veriler	≥ 65 (n=61)	< 65 (n=156)	p
Evre			
Sınırlı	28 (%45.9)	67 (%42.9)	
Yaygın	33 (%54.1)	89 (%57.1)	
Karnofsky performans durumu	78	81	*0.028
Ortanca yaşam süresi (ay)			
Genel	9.53	9.93	0.206
Sınırlı hastalık	10.53	12.77	*0.026
Yaygın hastalık	8.60	8.80	0.805
Kemoterapi rejimi			
Kar/Eto/Ifos*	42	119	
Sis/Eto*	19	37	
Ortalama kemoterapi sayısı	5 (2-9)	5 (2-9)	
1 yıllık sağ kalım oranı	%32.8	%37.7	0.219
2 yıllık sağ kalım oranı	%4.9	%4.5	
3 yıllık sağ kalım oranı	%0	%1.3	
Cevap			0.627
Tam cevap	11 (%18.1)	38 (24.4)	
Kısmi cevap	29 (%47.5)	73 (%46.8)	
Stabil hastalık	10 (%16.3)	21 (%13.5)	
Progresif hastalık	11 (%18.1)	24 (%15.4)	

\*Kar: Karboplatin, Eto: Etoposid, Ifos: Ifosfamid, Sis: Sisplatin

Tablo V. Hastaların yaş gruplarına göre kemoterapi sonrası gelişen yan etkiler

YAN ETKİLER	Karboplatin – Etoposid – Ifosfamid (K-E-I)								Sisplatin – Etoposid (S-E)							
	≥ 65 (n=42)				< 65 (n=119)				≥ 65 (n=19)				< 65 (n=37)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Nötropeni, n (%)	2 (5)	1 (2)	8 (19)	18 (42) <sup>§</sup>	12 (10)	11 (9)	17 (14)	36 (30) <sup>§</sup>	--	--	3 (16)	9 (47) <sup>§</sup>	4 (11)	5 (13)	7 (19)	10 (27) <sup>§</sup>
Anemi, n (%)	14 (33)*	9 (21)	1 (2)	1 (2)	26 (22)*	24 (20)	1 (1)	2 (2)	4 (21)*	3 (16)	1 (5)	--	10 (27)	7 (19)	2 (5)	1 (2)
Trombositopeni, n (%)	6 (14)	3 (7)	4 (10)	7 (17) <sup>¶</sup>	6 (5)	9 (8)	10 (8)	11 (9) <sup>¶</sup>	2 (11)	2 (11)	2 (11)	4 (21) <sup>¶</sup>	2 (5)	4 (11)	4 (11)	3 (8) <sup>¶</sup>
Bulantı-Kusma, n (%)	1 (2)	3 (7)	--	--	1 (1)	10 (8) <sup>b</sup>	2 (2)	--	1 (5)	2 (11) <sup>b</sup>	1 (5)	--	2 (5)	10 (27) <sup>b</sup>	4 (11)	--
Mukozit-İshal, n (%)	2 (5)	2 (5)	1 (2)	--	4 (3)	4 (3)	1 (1)	--	1 (5)	2 (11)	1 (5)	--	2 (5)	5 (14)	2 (5)	--

\* p < 0.05; Anemi için K-E-I rejiminde farklı yaş grupları arasında ve iki rejim arasında 65 yaş üstü grup için,  
 ¶ p < 0.05; Trombositopeni için K-E-I rejim grubunda farklı yaş grupları arasında  
 b p < 0.001; Bulantı-kusma için iki rejim arasında 65 yaş altı grupta ve S-E grubunda iki farklı yaş grubu arasında

Kemoterapi rejimlerinin yaş gruplarındaki yaşam süreleri üzerine etkileri değerlendirildi. Tablo 4'te görüldüğü gibi, 65 yaş altı ve üstü gruplarda, hastalığın evresine göre, ortanca yaşam süreleri üzerine kemoterapi rejimleri arasında istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmedi.

Tablo IV. Kemoterapi rejimlerinin yaş gruplarına göre ortanca yaşam süresi üzerine etkileri

	Kar/Eto/Ifos n=161		Sis/Eto n=56		p
		OYS (ay)		OYS (ay)	
65 yaş üstü	42	9.30 <sup>#</sup> , <sup>φ</sup>	19	10.03 <sup>*</sup> , <sup>φ</sup>	<sup>φ</sup> 0.929
65 yaş altı	119	9.93 <sup>#</sup> , <sup>§</sup>	37	9.87 <sup>*</sup> , <sup>§</sup>	<sup>§</sup> 0.458
p		<sup>#</sup> 0.225		<sup>*</sup> 0.846	

OYS: Ortanca yaşam süresi

¶ Kar: Karboplatin, Eto: Etoposid, Ifos: Ifosfamid, Sis: Sisplatin

<sup>#</sup> Kar/Eto/Ifos rejimi kullanılan 65 yaş altı ve üstü hasta arasındaki farklılık

<sup>\*</sup> Sis/Eto rejimi kullanılan 65 yaş altı ve üstü hasta arasındaki farklılık

<sup>§</sup> 65 yaş altı hasta grubunda Kar/Eto/Ifos ile Sis/Eto rejimleri arasındaki farklılık

<sup>φ</sup> 65 yaş üstü hasta grubunda Kar/Eto/Ifos ile Sis/Eto rejimleri arasındaki farklılık

Hastalara toplam 1125 kez kemoterapi rejimi uygulanmıştı. En fazla gözlenen yan etkiler nötropeni, trombositopeni ve anemi idi. Özellikle ileri yaş grubunda grade 3-4 nötropeni ve trombositopeni daha yüksek oranda olma eğilimindeydi. Grade 3-4 nötropenin ileri yaştaki KHAK'li 38 hastada (%62.3), genç yaş grubunda ise 70 hastada (%44.9) en az 1 kez geliştiği tespit edildi. Grade 3-4 trombositopeni 65 yaş üstü grupta 17 hastada (%27.9) gelişti. Buna karşılık 65 yaş altı hasta grubunda 28 hastada (%17.9) meydana geldi. İki farklı kemoterapi rejimine bağlı gelişen yan etkilerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 5'te görülmektedir.

## TARTIŞMA

İleri yaşta tespit edilen küçük hücreli akciğer kanserli hastaların demografik verilerinin ve tedavi şekilleri ile tedaviye yanıtın retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçlarına göre her iki yaş grubunda da hastalar benzer oranda semptomlara ve semptom sürelerine sahipti. Her iki grupta da öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı en sık rastlanan semptomlar olarak belirlendi. Metas-

tazların en sık saptandığı organlar karaciğer ve kemik olarak bulundu. Tedavi öncesi değerlere bakıldığında ileri yaşta Karnofski performans durumu ile karaciğer ve kemik iliği rezervlerinin bir göstergesi olan hemoglobin ve albumin değerlerinin gençlere oranla daha düşük, böbrek fonksiyonlarının göstergesi olan BUN ve kreatinin değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte uygulanan tedavi sonrası sınırlı hastalık hariç her iki yaş grubunda ortanca yaşam süreleri, toplam cevap oranları ve sağ kalım oranları benzer bulundu. Yan etki profillerine bakıldığında ileri yaş grubunda grade 3-4 nötropeni ve trombositopeni daha sık görülme eğilimindeydi.

Pek çok klinisyen tedaviye bağlı yan etkilerin daha fazla gelişme riski nedeni ile ileri yaşta akciğer kanserli hastalarını tedavi etmekte tereddüt yaşamaktadır. Oysa küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı tümörler olup kemoterapiye başlangıç yanıtı sınırlı hastalıkta %70-80, yaygın hastalıkta %60-70 civarındadır. Hastalığın nüks oranları yüksektir. Ortanca yaşam süreleri sınırlı hastalıkta 12-16 ay, yaygın hastalıkta 9-11 ay olarak rapor edilmiştir [9]. Pehlivan ve arkadaşları farklı kemoterapi rejimleri uyguladıkları KHAK hasta grubunda ortanca sağ kalım sürelerini yaygın hastalık için 8.4 ay, sınırlı hastalık için 17.6 ay olarak rapor ettiler [10]. Gonlugur ve arkadaşları tüm yaş grupları için 1 yıllık sağ kalım oranlarını %20 ile birlikte ortanca yaşam sürelerini 7 ay olarak bildirdiler [11]. Çalışmamızda ileri yaş küçük hücreli akciğer kanserli hastaların ortanca yaşam süreleri sınırlı hastalıkta 10.53 ay, yaygın hastalıkta ise 8.60 ay olarak bulundu. Yaşam süreleri yaygın hastalıkta genç yaş grubuna göre ileri yaş grubunda bir anlamlılık göstermezken sınırlı hastalıkta anlamlılık oluşturacak şekilde kısaydı.

Doğal olarak başta böbrek, karaciğer ve kemik iliği olmak üzere pek çok organ ve sistem yaş ile ilişkili olarak fonksiyonlarında azalma olmaktadır. Glomerül filtrasyon hızı veya kreatinin klerensi ile hesaplanan böbrek fonksiyonları yaş ile azalmaktadır ki bu durum kemoterapide kullanılan çeşitli sitotoksik ajanların yan etkilerini arttırmaktadır [12]. Yaş ile ilişkili olarak karaciğerin çeşitli fonksiyonlarında bozulmalar görülmektedir. Karaciğere kan akımı ve albumin üretimi azalmakta, sitokrom P450 sistemi ile gerçekleşen ilaçların hidrosilasyonu ve alkalizasyonu ile eliminasyon yavaşlamaktadır [3]. İlave olarak kemik iliği hücreleri içeriği yaş ile azalmakta ve kemoterapi ilaçlarına bağlı nötropeni, trombositopeni veya anemi gibi yan etkilerin daha sık görülmesine yol açmaktadır [9]. Yaşlılığa bağlı nörolojik problemler özellikle platin bazlı kemoterapi ajanlarının kullanıldığı hastalarda nörotoksisitenin artmasına neden olmaktadır. Yaş ilişkili problemlerin bir diğer grubu da bu yaş grubunda daha sık görülen depresyon, algılama yeteneğindeki azalmalar ve beslenme durumundaki bozukluklarıdır [13]. Bu çalışmanın laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında da açıkça görüldüğü gibi yaşlılarda beslenme

ve karaciğer fonksiyonlarındaki azalma hemoglobin ve albumin yapımında azalma, böbrek fonksiyonlarındaki azalma ise BUN ve kreatinin değerlerindeki artış ile kendini gösterebilmektedir. Laboratuvar verilerindeki bu bozukluklar özellikle kemoterapi öncesi dönemde uygun destek tedavisi ile kontrol altına alınabilir ve kemoterapiye engel teşkil edebilecek durumdan çıkarılabilir.

İleri yaşta akciğer kanser hastalarındaki bir diğer problem eşlik eden hastalık prevalansındaki yüksekliktir. Bu hastaların çoğu uzun süreli sigara kullanım öyküsüne sahiptir ve başta KOAH, kalp-damar hastalıkları, sigara ilişkili diğer kanserler ve nörolojik problemler olmak üzere pek çok eşlik eden hastalık ile yaşamak durumundadırlar. Findlay ve arkadaşları 70 yaşın üzerinde KHAK tanısı konulan hastalarının %24'ünde iskemik kalp hastalığı, %18'inde KOAH ve %12.5'inde ikinci bir kanser varlığını gösterdiler [14]. Bunlara ilave olarak diabetes mellitus ve arteriyel hipertansiyon yaşlılarda daha sık görülmektedir. Bununla birlikte ileri yaş grubundaki hastaların hiçbirisi eşlik eden hastalık varlığı nedeni ile tedavi rejimi dışında bırakılmamıştır. Pek çok çalışma hastalara uygulanacak kemoterapi kararını vermede kronolojik yaş oranla kişinin performans durumunun göz önüne alınması gerekliliğini savunmaktadır. Değerlendirdiğimiz hasta grubunda da ileri yaşta hastaların performans durumlarında, genç yaş grubu ile karşılaştırıldığında bir azalma olduğunu tespit ettik. Bununla birlikte hastaların büyük çoğunluğu iyi kabul edilebilecek (KPS 70 ve üzeri) ortalama performans değerlerine sahipti.

Küçük hücreli akciğer kanserlerinde tedavinin temelini kemoterapi uygulaması oluşturmaktadır. Sınırlı hastalıkta kabul edilen tedavi yaklaşımı 4-6 kür halinde uygulanan platin temelli birden fazla ajanlı kemoterapi ile kombine edilen lezyon bölgesini ve mediasteni içeren radyoterapiden oluşmaktadır. Bu tedavi ile tam cevap elde edilen hastalarda profektik kranial radyoterapi önerilmektedir. Yaygın hastalıkta ise 4-6 kür kemoterapi ve lüzumu halinde palyatif radyoterapiden oluşmaktadır [12]. Seçilecek kemoterapi rejimi genellikle başlangıç laboratuvar değerlendirmesini takiben uygun böbrek ve karaciğer rezervine göre şekillendirilir. Performans durumu iyi ve normal organ fonksiyonlarına sahip hastalarda optimal tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Genel durumu kötü ve organ fonksiyonları iyi olmayan hastalarda ise kabul edilen kombinasyonlarda doz yoğunluğunun ve sıklığının azaltılması önerilmektedir [5,12]. Kemoterapide sıklıkla kabul edilen platin temelli bir ajanın etoposid ile kombinasyonudur. Sisplatin en sık tercih edilen platin derivativesi ajandır. Bununla birlikte en az sisplatin kadar etkin ve yan etki riskinin daha az olduğu kabul edilen karboplatin de bir diğer seçenektir [1-3]. Etoposid ile kombine edilmiş sisplatin ve karboplatinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada benzer ortanca yaşam süreleri (11.8 ay ve 12.5 ay) bulunmuş olup karboplatin içeren rejimin yan etkilerinin daha az olduğu ileri sürülmüştür [15].

Platin temelli kemoterapi uygulamalarındaki temel sorun başta bulantı-kusma, kemik iliği baskılanması ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmalar gibi yüksek yan etki oranlarıdır [1-3]. Çakan ve arkadaşları akciğer kanserli hastalarda kemoterapi sonrası gelişen hematolojik komplikasyonları değerlendirdikleri yayınlarında yaş ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamadıklarını rapor ettiler [16]. İncelediğimiz hasta grubunda kemoterapi sonrası gelişen grade 3-4 nötropeni ve trombositopeni her iki rejim içinde ileri yaş grubunda daha fazlaydı. Grade 1 anemi karboplatin temelli rejim için daha fazla ortaya çıkan bir yan etki iken bulantı-kusma sisplatin temelli rejimde daha fazla gözlemlendi. Bu bulgular KHAK'li hastalarda uygulanan kemoterapi rejimlerine bağlı yan etki riskini azaltabilmek için, özellikle yaşlı hastalarda ilaçların doz yoğunluğunun veya sıklığının azaltılması gerektiği yönündeki önerileri desteklemektedir.

Bu çalışmanın sonuçları uygun destek tedavisi ile kemoterapiye engel komorbid hastalığı olmayan, sağlıklı ileri yaştaki hastaların da en az genç hastalar kadar standart tedavi yaklaşımlarından fayda görebileceklerini göstermektedir. Tedavi planı yapılırken genel durumu iyi, performans durumu yüksek ve eşlik eden kemoterapiye engel teşkil edebilecek ciddi bir hastalığı olmayan ileri yaştaki küçük hücreli akciğer kanserli hastalara da aynı kaderi paylaşan genç hastalar kadar şans verilmesi gerektiği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005; 366: 1385-96.
2. Cooper S, Spiro SG. Small cell lung cancer: Treatment review. *Respirology* 2006; 11: 241-8.
3. Rossi A, Maione P, Colantuoni G et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *Oncologist* 2005; 10: 399-411.
4. Akay H, Aksel N, Altın S ve ark. Akciğer Kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7: 1-35.
5. Thatcher N, Faivre-Finn C, Lorigan P. Management of small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: ii235-9.
6. Patel AM, Dunn WF, Trastek VF. Staging system of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 475-82.
7. World Health Organization. WHO Handbook for reporting results of cancer treatments. WHO Offset Publication No. 48. Geneva: WHO 1979.
8. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-14.
9. Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 325-41.
10. Pehlivan M, Yılmaz U, İtil O ve ark. Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde kemoterapi rejimleri ve kemoterapi rejimlerinde yer alan ilaçların prognoza etkisi. *Toraks Dergisi* 2000; 2: 36-40.
11. Gonlugur TE, Gonlugur U. Comorbidity as a prognostic factor in small cell lung cancer. *Tumori* 2006; 92: 423-8.
12. Weinmann M, Jeremic B, Bamberg M, Bokemeyer C. Treatment of lung cancer in elderly part II: small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 40: 1-16.
13. Deppermann KM. Influence of age and comorbidities on the chemotherapeutic management of lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33: S115-20.
14. Findlay MP, Griffin AM, Raghavan D et al. Retrospective review of chemotherapy for small cell lung cancer in the elderly: does the end justify the means? *Eur J Cancer* 1991; 27: 1597-601.
15. Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 259-71.
16. Çakan A, Erbaycu AE, Aksel N ve ark. Akciğer kanserli olgularda kemoterapi sonrası gelişen hematolojik komplikasyonlar. *Solunum* 2004; 6: 53-61.