

İleri Evre Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserlerinde Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler

Necla Songür¹, Bekir Kuru², Uğur Ok¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

ÖZET

Çalışmada, ileri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) tanısı alan hastalarda sağkalımın incelenmesi ve bu hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlandı. Mayıs 2001-Ocak 2003 tarihleri arasında, kliniğimizde ileri evre KHOAK tanısı alarak tedavisi yapılan toplam 80 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalarda sağkalımı etkileyebileceğini düşündüğümüz cinsiyet, yaş, performans durumu, evre (TNM), klinik yakınmalar (öksürük, balgam, nefes darlığı, yorgunluk, ses kısıklığı, ağrı), kilo kaybı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hemoglobin, lökosit, lenfosit, serum albümin, prealbümin, laktat dehidrojenaz (LDH), kolesterol, transferrin ve depresyon varlığı gibi değişkenlerin sağkalıma etkisi tek değişkenli analizle incelendi. Tedavi öncesi değişkenlerin her birinin bağımsız prognostik önemini ortaya çıkarmak amacıyla çok değişkenli analiz, Cox Proportional Hazard model kullanılarak ve "backward stepwise logistic regression" yöntemiyle yapıldı. Tek değişkenli analizde Kaplan-Meier yöntemi ile "log-rank" test kullanıldı. Tüm seride ortalama sağkalım 180 gündü. Tek değişkenli analizde evre IV hastalık, performans düşüklüğü, kilo kaybı, semptom skorunun 5 ve üzerinde olması, depresyon varlığı, artmış LDH düzeyi, azalmış serum albümin, prealbümin ve hemoglobin düzeyinin sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü. Çok değişkenli analizdeyse, evre IV hastalık, performansın zayıf olması, düşük serum albümin ve prealbümin düzeyi ile depresyon varlığı sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak bulundu. İleri evre KHOAK'li hastalarda TNM evreleme sisteminin kullanılması hasta prognozunun değerlendirmesinde tek başına yeterli değildir. TNM sınıflamasına ek olarak, performans durumu, serum albümin ve prealbümin düzeyleri ile depresyon varlığının araştırılması tedavi modellerinin seçiminde ve/veya tedavi verip vermeme kararlarının alınmasında yol gösterici olacaktır.

Anahtar sözcükler: akciğer kanseri, sağkalım, prognostik faktörler

Toraks Dergisi, 2005;6(2):91-97

ABSTRACT

Prognostic Factors Affecting Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients

The aim of this study was to analyze the survival of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and to evaluate the factors of dominating prognostic influence. This prospective study includes 80 consecutive patients with advanced NSCLC who were diagnosed and treated from May 2001 to January 2003. Routine pretreatment evaluation consisted of age, performance status, stage of disease (TNM), complaints (cough, sputum discharge, dyspnea, tiredness, hoarseness), weight loss during the last six months, presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hemoglobin level, white blood cell count, lymphocyte count, levels of serum albumin, prealbumin, lactate dehydrogenase (LDH), cholesterol, and transferrin, and presen-

ce of depression. Prognostic importance of each characteristic was initially evaluated by unifactorial analysis followed by multifactorial analysis using Cox Proportional Hazards Model and with the method of backward stepwise logistic regression analysis. Long-rank test with the method of Kaplan-Meier was used in univariate analysis. Median survival time was 180 days. The factors affecting survival on univariate analysis were stage IV disease, poor performance status, weight loss, a symptom score of five and more, presence of depression, an increased level of serum LDH, a low level of albumin, prealbumin and hemoglobin. Multivariate analysis revealed that stage IV disease, poor performance status, low serum albumin and prealbumin and presence of depression were independent prognostic factors on survival. Prognostic evaluation of the patients with advanced NSCLC based exclusively on TNM staging is clearly insufficient to predict the prognosis of the patients. Addition of predictive factors such as performance status, serum albumin and prealbumin levels, investigation of the presence of depression to the TNM staging procedure will result in a better prognostic assessment and an easier selection of groups for the different therapeutic approaches.

Keywords: lung cancer, survival, prognostic factors

Toraks Dergisi, 2005;6(2):91-97

Geliş tarihi: 27.01.2004

Kabul tarihi: 14.05.2004

GİRİŞ

Akciğer kanseri günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde kayıt sistemlerinin yeterli olmaması nedeniyle kanser insidansı hakkında çok sağlıklı istatistiksel veriler mevcut değildir. 1993-1994 Sağlık Bakanlığı kanser kayıt verileri değerlendirildiğinde, 1994 yılında genel kanser insidansının 33.1/100 000 olduğu ve tüm kanserlerin %17.6'sını akciğer kanserinin oluşturduğu görülmektedir [1]. Ülkemizde, topluluğa dayalı ilk kanser kayıt çalışmasına göre, erkeklerde görülen kanserlerin %17.6'sını akciğer kanserleri oluşturmaktadır ve yaşa göre standartlaştırılmış insidans 61.6/100 000'dir [2]. Türkiye'deki en büyük veri serisine göre, olguların %90.4'ü erkek, %9.6'sı kadındı ve %79.5'ini küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK), %20.5'i küçük hücreli akciğer kanseriydi [3]. Primer akciğer kanserlerinin %70-80'ini KHOAK oluşturmaktadır. Heterojen bir biyolojik davranış özelliğine sahip olmalarından dolayı, çoğu hastada uzak metastazlar erken dönemde görülürken, bazı hastalarda geç dönemde görülmektedir. Tanı anında KHOAK'nin %50'sini toraks dışında klinik olarak tanımlanabilmiş metastazlı olgular, %10-15'ini ise lokal ilerlemiş rezeksiyona uygun olmayan olgular oluşturmaktadır [4,5].

İleri evre akciğer kanserli hastalarda mevcut tüm yeni tedavi modellerine karşın hastalığın kontrolü son derece zordur [6,7]. Benzer histolojik tip de olsalar da, olgularda radyoterapiye ve kemoterapiye yanıt yönünden farklılıklar vardır. Prognoz genellikle kötüdür ve ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %2'dir [4].

Kanserlerde prognostik faktörler sonucu önceden tahmin etmede önemlidir. Kanser biyolojik davranışı tedaviye başlamadan önce belirlenebilirse, bu bilgiler tedaviyi de-

ğerlendirme ve klinik çalışmaları planlamada kullanılabilir. KHOAK'li hastalarda prognostik faktörlerle ilgili olarak Brüksel'de düzenlenen 1993 IASLC Çalışma Toplantısı'ndan sonra ortaya çıkan görüş birliği raporu, 1997 yılında 8 ayrı ülkeden araştırmacının katılımıyla güncelleştirilmiş ve ayrı bir rapor halinde yayımlanmıştır [8]. Raporunda performans durumu, kilo kaybı ve hastalığın evresi en önemli prognostik faktör olarak bildirilirken, serum laktik dehidrojenaz (LDH) ve albümin düzeyi ile cinsiyet, yaş, histolojik özellikler ve biyolojik faktörler olası prognostik faktörler olarak gösterilmiştir.

Kliniğimizde hastalarımızın büyük bir bölümünü ileri evre KHOAK'li hastalar oluşturmaktadır. Sağkalım oranları oldukça düşük olan bu hasta grubunda, tedaviyle ilgili karar ve değerlendirmeler oldukça zordur. Bu nedenle, bu hasta grubunda sağkalımı etkileyebilecek faktörlerin ortaya çıkarılması, hastalarla ilgili tedavi modellerinin seçiminde ve/veya tedavi verip vermeme kararlarının alınmasında yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda, tedavi öncesinde hastaya ve tümöre ait özellikler ile çeşitli laboratuvar parametrelerinin ileri evre KHOAK'li hastalarda prognostik önemini ortaya koyabilmeyi amaçladık ve prognostik faktörler için hazırlanan görüş birliği raporlarından yola çıkarak prospektif bir çalışma planladık [8-10].

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2001-Ocak 2003 tarihleri arasında, hastanemiz Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde ileri evre KHOAK tanısı konularak tedavisi yapılan toplam 80 hasta, tedavisine başlamadan prospektif olarak çalışmaya alındı. Tüm hastalarda akciğer kanseri tanısı sitolojik ve/veya histolojik muayene

ile konuldu. Lenf nodu metastazları akciğer bilgisayarlı tomografisiyle (BT) ve uzak organ metastazları beyin ve abdominal BT ve kemik sintigrafisiyle değerlendirildi. TNM evrelendirmesine göre evre IIIB ve IV hastalar ileri evre KHOAK olarak kabul edildi [11]. İleri evre KHOAK tanısı alan 80 hastada hastalarda sağkalımı etkileyebileceğini düşündüğümüz faktörler tedavi öncesi değerlendirildi; cinsiyet, yaş, performans durumu, evre (TNM), klinik yakınmalar (öksürük, balgam, nefes darlığı, yorgunluk, ses kısıklığı, ağrı), son 6 ayda kilo kaybı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), hematolojik değişkenler (hemoglobin, lökosit, lenfosit), vücut kitle indeksi (VKİ), biyokimyasal değişkenler (serum albümin, prealbümin, LDH, kolesterol ve transferin) ve depresyon varlığı.

Tedavi öncesinde her hastada performans durumu Karnofsky Performans Skalası'yla değerlendirildi [12]. Beck Depresyon Ölçeği'nden yararlanarak hastalarda depresyon bulguları araştırıldı. Kullanılan ölçekte 17 ve üzerindeki sonuçlar depresyon olarak kabul edildi [13]. Her hastanın boy ve kilosunu ölçülüp, vücut kitle indeksi (ağırlık/boy²) hesaplandı. Son 6 ayda önceki kilosunun %10'undan fazlasını kaybetmesi, kilo kaybı olarak kabul edildi. Hasta ile yapılan görüşme sırasındaki mevcut hasta semptomları "öksürük, dispne, yorgunluk, iştahsızlık, ağrı, ses kısıklığı" 1 (yok), 2 (hafif), 3 (orta veya tolere edilebilir), 4 (şiddetli) olarak skorlandı ve her hasta için toplam semptom skoru belirlendi.

Evreleme sonrasında onkoloji grubuyla birlikte yapılan değerlendirme sonucunda, her hasta için uygun tedavi yaklaşımı belirlendi. Performans durumu kötü ve beraberinde diğer hastalıklar (kardiyak, renal vb.) bulunan hastalara yalnızca destek tedavisi verildi. Antineoplastik tedavi toplam 66 (%82.5) hastaya verildi. On dört (%17.5) hastaya yalnızca radyoterapi (RT), 19 (%23.7) hastaya yalnızca kemoterapi (KT) ve 33 (%41.2) hastaya kombine tedavi (KT+RT) ardışık olarak olarak uygulandı. On dört (%17.5) hastaya ise yalnızca destek tedavisi uygulandı. Ağrı, hemoptizi, vena kava superior sendromu ve dispne gibi yakınmaları olan hastalara semptomatik rahatlatma amacıyla palyatif RT verildi. Hastalar tanı anından ölüme ve/veya en son takip tarihine kadar belli aralıklarla izlendi. Kontrole düzenli gelmeyen hastalara telefon ya da mektupla ulaşılarak son durumları hakkında bilgi edinildi.

İstatistiksel Yöntemler

Hastaların tüm özellikleri SPSS 10.0 for Windows hazır programına kaydedildi. p değerinin 0.05'in altında olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle çizildi ve gruplar arası karşılaştırmalar "log-rank" analiziyle yapıldı.

Tedavi öncesi değişkenlerin her birinin bağımsız prognostik önemini ortaya çıkarmak amacıyla çok değişkenli analiz, Cox Proportional Hazard modeli kullanılarak ve "backward stepwise logistic regression" yöntemiyle yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 58.72±11.31 idi. En genç hasta 22, en yaşlı hasta 81 yaşındaydı. Hastalara ait değişkenlerin gruplara göre dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. Tüm seride ortalama sağkalım 180 (109-250) gündü ve 2 yıllık takip sonrası hastaların yalnızca %7'si yaşamaktaydı.

Tek değişkenli analizde yaş, KOAH varlığı, kilo kaybı, VKİ, serum transferrin ve total kolesterol, lenfosit düzeyinin sağkalıma etkisi saptanmadı. Hastalarda evre IV, performans düzeyinin (KPS) %60'ın altında olması, %10 ve üzerinde kilo kaybı, semptom skorunun 5 ve üzerinde olması, depresyon varlığı, artmış serum LDH düzeyi, azalmış serum albümin, prealbümin ve hemoglobin düzeyinin sağkalımı olumsuz olarak etkilediği görüldü (Tablo II, Şekil 1-3).

Prognoza etkili olabileceğini düşündüğümüz olası prognostik faktörler ve seçilen tedavi modelleri çok değişkenli analizle değerlendirildiğinde, evre IV hastalık, performansın %60'ın altında olması, düşük serum albümin ve prealbümin düzeyi ile depresyon varlığı sağkalımı olumsuz olarak etkileyen prognostik faktörler olarak saptandı (Tablo III, Şekil 4).

Tedavinin sağkalıma etkisi araştırıldığında, yalnızca destek tedavisi alan grupta, KT, KT+RT ve RT alan gruplara göre sağkalım süresi kısalmıştı (sırasıyla; p<0.007, p<0.05 ve p<0.01). Bununla beraber çok değişkenli analizde, tedavi, sağkalım için bağımsız bir faktör değildi.

TARTIŞMA

KHOAK'de prognostik faktörlerle ilgili olarak yayımlanan görüş birliği raporlarında, hastalığın evresinin ve performans durumunun sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler olduğu gösterilmiş; cinsiyet, kilo kaybı, LDH, albümin, hemoglobin, trombosit ve lökosit sayımı ile sisplatin içeren tedavi modeli gibi diğer faktörlerin de hastalarda sağkalımı etkileyebilecek önemli prognostik faktörler olabileceği vurgulanmıştır [8-10]. Stanley ve arkadaşlarının inoperabl KHOAK'li 5000 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların performans durumunun, hastalığın yaygınlığının ve kilo kaybının, Pater ve arkadaşları tarafından 651 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise, semptom varlığı, performans durumu, kilo kaybı ve yaş gibi anatomik olmayan faktörlerin en önemli prognostik faktörler olduğu vurgulanmıştır [14,15]. Bu çalışmaların çok de-

Tablo I. İleri evre KHOAK'li hastaların özellikleri		
	Kategoriler	Hasta Sayısı
Yaş	<60 ≥60	42 / 38
Cins	K / E	6 / 74
Evre (TNM)	IIIB / IV	39 / 41
Performans durumu (KPS)	<60 / ≥60	30 / 50
KOAH	(+) / (-)	37 / 43
Semptom skoru	<5 / ≥5	33 / 47
Kilo kaybı	<%10 / ≥%10	31 / 49
Depresyon (BDÖ)	<17 / ≥17	43 / 37
VKİ (ağırlık/boy ²)	<22 / ≥22	42 / 38
LDH (UI/L)	<300 / ≥300	48 / 32
Transferrin (mg/dl)	<200 / ≥200	42 / 38
Albümin(mg/dl)	<3.5 / ≥3.5	35 / 45
Prealbümin (gr/dl)	<15 / ≥15	22 / 58
Total kolesterol (mg/dl)	<130 / ≥130	12 / 68
Lenfosit (mm ³)	<1500 / ≥1500	50 / 30
Hemoglobin (gr/dl)	<12 / ≥12	19 / 61
Lökosit (mm ³)	<12 000 / ≥12 000	51 / 29
KHOAK: küçük hücreli olmayan akciğer kanseri; KPS: Karnofsky Performans Skalası; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; LDH: laktat dehidrojenaz; BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; VKİ: vücut kitle indeksi.		

ğişkenli analizlerindeyse, performans durumu ve kilo kaybının sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak, yüksek semptom skoru, kötü performans durumu, evre IV hastalık, serum albümin, prealbümin, LDH ve Hb düzeyleri ile hastalarda depresyonun varlığı, ileri evre KHOAK'li hastalarda tek değişkenli analizde sağkalımı olumsuz olarak etkileyen faktörlerdi [16-18]. Çok değişkenli analizde ise, evre IV hastalık, kötü performans durumu, serum albümin ve prealbümin düzeyleri ile depresyonun varlığı ileri evre KHOAK hastalarda bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Literatürde prognostik faktörlerin araştırıldığı birçok rastgele yöntemli klinik çalışmanın farklı klinik gruplarda ve farklı analiz yöntemleriyle gerçekleştirildiği dikkati çekmektedir. Bununla birlikte, tüm çalışmalarda ve çalışmamızda başlangıç performans durumu önemli bir prognostik faktör olarak bulunmuştur [19-23].

KHOAK'ler heterojen bir gruptur. Histolojik altgruplarının prognostik faktör olarak önemi hâlâ tartışmalıdır [14,24,25]. Çalışmamızda KHOAK'nin histolojik altgrupları, vaka sayısının azlığı ve bazı vakalarda histolojik alttip-

rinin ayrımındaki yetersizliklerden dolayı tek değişkenli ve çok değişkenli analizde değerlendirmeye alınmamıştır.

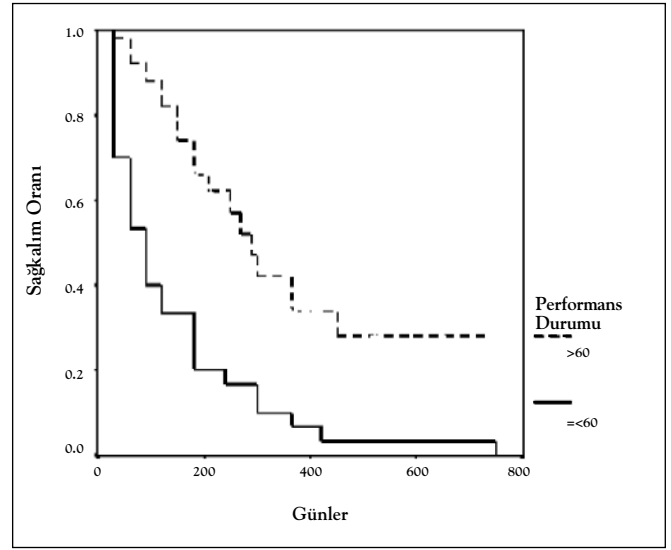
Akciğer kanserlerinin ileri evrelerinde malnütrisyon %90 oranında görülmektedir. Bu durum, tedaviye direnci ve toleransı artırmakta, yaşam kalitesini düşürmekte ve sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir. Hormonal faktörlerin ve sitokinlerin bu mekanizmada önemli rol oynayabileceği bildirilmektedir. Önceki çalışmamızda, ileri evre KHOAK'li hastalarda serum IL-6 düzeyinin ağır malnütrisyonu olan hastalarda arttığını, bu durumun sağkalımı olumsuz yönde etkilediğini gösterdik [26]. Önceki çalışmalardan farklı olarak, kilo kaybının tek başına sağkalım üzerinde önemli bir prognostik faktör olmadığını gördük [27,28]. Bu çelişki çalışma gruplarında, çalışma yöntemlerinde veya takip süresindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Hastaların nütrisyonel durumunun tek başına kilo kaybıyla değerlendirilmesi yeterli olmayabilir. Sübjektif ve/veya objektif yöntemlerinin kullanılmasının nütrisyonel durum değerlendirilmesinde daha sağlıklı olacağını düşünmekteyiz.

Son yıllarda KHOAK'de prognostik faktör olarak tümör göstergeleri, onkojenler-antionkojenler, tedaviye yanıt ve

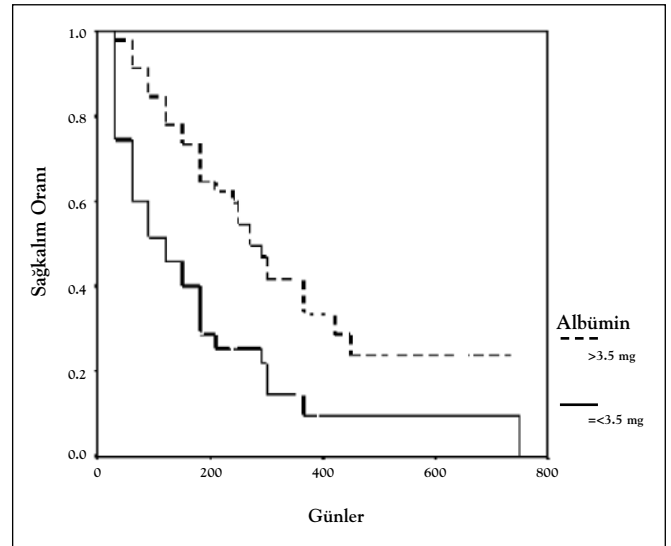
Tablo II. Tek değişkenli analizde prognostik faktörlerin sağkalıma etkisi

Değişken	Sağkalım (Gün) (Ortalama)	%95 GA Üst-Alt	p Değeri (Log-rank)
Yaş			
<60	250	161-338	AD
≥60	150	82-217	
Evre (TNM)			
IIIB	365	271-458	0.0001
IV	120	78-161	
PS (KPS)			
>60	290	240-339	0.000
≤60	90	54-125	
KOAH			
Yok	250	196-303	AD
Var	120	53-186	
Semptom skoru			
<5	365	292-437	0.0004
≥5	150	93-206	
Depresyon (BDÖ)			
<17	300	154-445	0.0014
≥17	150	77-222	
Kilo kaybı			
<%10	210	113-306	0.03
≥%10	180	112-247	
VKİ (Ağırlık/boy ²)			
>22	270	177-362	AD
≤22	150	102-137	
LDH (IU/L)			
<300	270	212-327	0.023
≥300	120	83-156	
Transferrin (mg/dl)			
>200	210	135-284	AD
≤200	150	63-236	
Albümin (mg/dL)			
>3.5	270	220-319	0.0008
≤3.5	120	43-194	
Prealbümin (gr/dl)			
>15	210	131-288	0.047
≤15	180	78-281	
Total kolesterol (mg/dl)			
>130	210	150-269	AD
≤130	90	22-157	
Lenfosit (mm ³)			
>1500	300	244-355	AD
≤1500	180	134-225	
Hemoglobin (gr/dl)			
>12	250	163-336	0.05
≤12	150	102-197	
Lökosit (mm ³)			
>12 000	300	132-467	AD
≤12 000	180	154-205	

KPS: Karnofsky Performans Skalası; BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; LDH: laktat dehidrojenaz; VKİ: vücut kitle indeksi; GA: güven aralığı; AD: anlamlı değil.



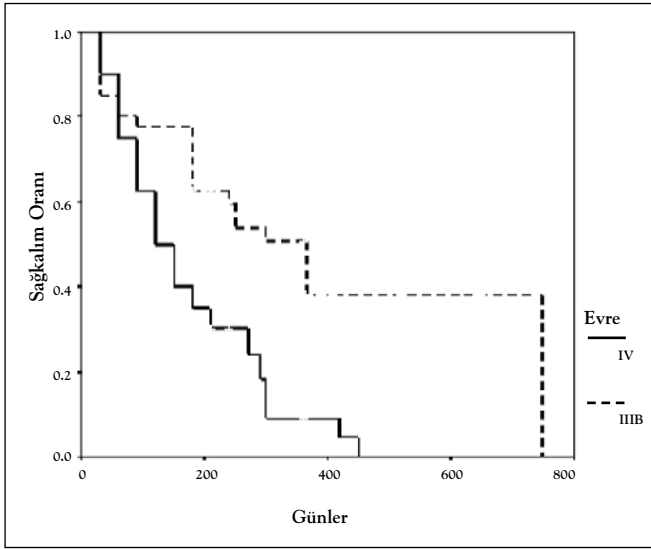
Şekil 1. Performans durumuna göre sağkalım eğrileri (p=0.0001).



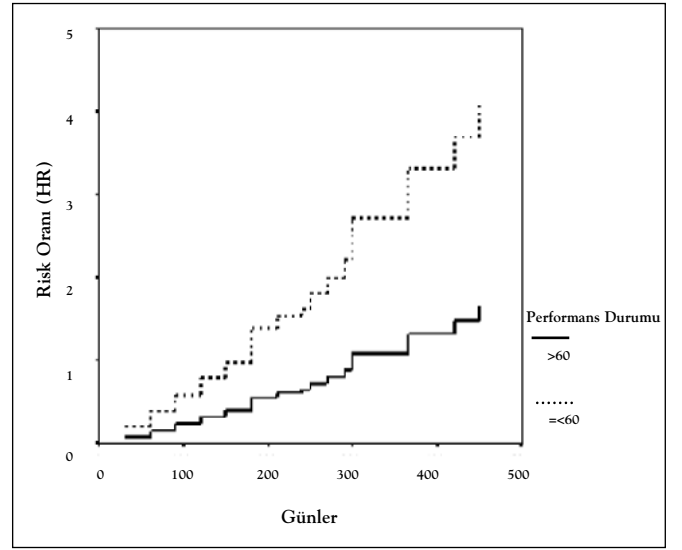
Şekil 2. Serum albümin düzeyine göre sağkalım eğrileri (p=0.0008).

hücre-tümör kinetiği üzerinde çalışmalar yapılmış, birkaçı dışında çoğu pratikte uygulama alanı bulamamıştır [29-31].

Bilindiği gibi, ileri evre kanserlerde depresyon oldukça sık görülmekte ve bu durum tedavinin devamlılığında ve semptomların kontrolünde zorluklara yol açarak hastalarda sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir [32-37]. Çalışmamızda, önceki çalışmalardan farklı olarak ileri evre KHOAK'lı hastalarda hastanın duygusal durumları da diğer faktörlerle birlikte değerlendirmeye alınmış ve Beck Depresyon Ölçeği kullanılarak depresyon varlığı araştırılmıştır [13]. Yaptığımız değerlendirme sonucunda, hastalarımızın yaklaşık %46'sında depresyon mevcuttu ve gerek tek değişkenli ge-



Şekil 3. Evrelere göre sağkalım eğrileri (p=0.0001).



Şekil 4. Çok değişkenli analizde 80 hastada performans durumlarına göre risk oranı (HR=2.90).

Tablo III. Çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktörler			
Değişken	Risk Oranı	p Değeri	%95 GA Üst-Alt
TNM			
IV	1*		
IIIB	2.01	0.029	1.07-3.76
Performans status (KPS)			
≤60	1*		
>60	0.34	0.001	0.18-0.64
Albümin (mg/dl)			
≤3.5	1*		
>3.5	0.50	0.026	0.27-0.92
Prealbümin (gr/dl)			
≤15	1*		
>15	2.28	0.038	1.05-4.95
Depresyon (BDÖ)			
>17	1*		
≤17	2.49	0.004	1.33-4.79

KPS: Karnofsky Performans Skalası; GA: güven aralığı; BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; *referans.

rekse çok değişkenli analizde sağkalımı etkileyen önemli bir prognostik faktördü. Bu sonuçlar göstermektedir ki, hasta tedavisiyle görevli doktor ve hemşirelerin hastaların emosyonel durumlarını yakından takip etmeleri, tanı ve tedavi aşamasında yaşanacak birçok zorluğu ortadan kaldıracak ve sağkalımı olumlu yönde etkileyebilecektir.

Sonuç olarak, ileri evre KHOAK'li hastalarda TNM evreleme sisteminin kullanılması, hasta prognozunu değerlendirilmesinde tek başına yeterli değildir. TNM sınıflamasına ek olarak performans durumu, serum albümin ve prealbümin düzeyleri ile depresyon durumunun araştırılması daha iyi bir prognostik değerlendirme sağlayacağı gibi, farklı tedavi yaklaşımlarının seçimini de kolaylaştırıcaktır.

KAYNAKLAR

1. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul E ve ark. Epidemiyoloji. In: Akçoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer Kanseri, Multidisipliner Yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:17-22.
2. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001;37:83-92.
3. Goksel T, Akkoçlu A; Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. Respiration 2002;69:207-10.
4. Fu XL, Zhu XZ, Shi DR et al. Study of prognostic predictors for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1999;23:143-52.
5. Shepherd FA. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. Have we reached a new plateau? Semin Oncol 1999;26:3-11.
6. Cellerino R, Tummaro D, Porfiri E et al. A prospective randomized trial with alternating chemotherapy CEP/MEC versus no treatment. Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24:1839-43.
7. Wagner H Jr. Rational integration of radiation and chemotherapy in patients with unresectable stage IIIA or IIIB NSCLC. Result from Lung Cancer Study Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Radiation Therapy Oncology Group. Chest 1993;103:35-42.
8. Feld R, Abratt R, Graziona S et al. Pretreatment minimal staging and prognostic factors for non-small cell lung cancer. Consensus report. Lung Cancer 1997;17(Suppl 1):3-10.
9. Feld R, Arriagada R, Ball DL et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A consensus report. Lung Cancer 1991;7:3-5.
10. Feld R, Borges M, Giner V et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1994;11(Suppl 3):19-23.

11. Mountain CF. Revision in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
12. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 1984;53:2002-7.
13. Teğin B. Depresyonda bilişsel süreçler. Beck Modeline göre bir inceleme. *Türk Psikoloji Dergisi* 1987;6:116-21.
14. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
15. Pater JL, Loeb M. Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung: a multivariate analyses. *Cancer* 1982;50:326-31.
16. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group Experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
17. Paesmans M, Sculier JP, Libert P et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995;13:1221-30.
18. Hespanhol V, Queiroga H, Magalhaes et al. Survival predictors in advanced nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995;13:253-67.
19. Green N, Kuroara S, George FW 3rd. Cancer of the lung. An in-depth analysis of prognostic factors. *Cancer* 1971;28:1229-33.
20. Lanzotti VJ, Thomas DR, Boyle LE et al. Survival with inoperable lung cancer: an integration of prognostic variables based on simple clinical criteria. *Cancer* 1977;39:303-13.
21. Maeda T, Ueoka H, Tabata M et al. Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: elevated serum levels of neuron specific enolase indicate poor prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:534-41.
22. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A et al. Pretreatment clinical prognostic factors in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:114-22.
23. Bonomi P, Gale M, Rowland K et al. Pre-treatment prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer patients receiving combine modality treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:247-52.
24. O'Connel JP, Kris MG, Gralla RJ et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with combination therapy. *J Clin Oncol* 1986;4:1604-14.
25. Charloux A, Hedelin G, Dietemann A et al. Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997;17:123-34.
26. Songür N, Kuru B, Kalkan F et al. Serum interleukin-6 levels correlate with malnutrition and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Tumori* 2004;90:196-200.
27. Gullon J, Fernandez R, Rubinos G et al. Non-small cell bronchogenic carcinoma in advanced stages: prognostic value of weight loss and clinical implications. *Arch Bronconeumol* 2001;37:477-81.
28. Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34:433-40.
29. Isobe H, Miyamoto H, Shimuzu T et al. Prognostic and therapeutic significance of the flow cytometric nuclear DNA content in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1990;65:1391-5.
30. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Eng J Med* 1990;323:561-5.
31. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T et al. Prognostic significance of p53 mutation and 3p deletions in primary resected nonsmall cell lung cancer. *Cancer Res* 1993;53:1-4.
32. Massie MJ, Holland JC. Depression and the cancer patients. *J Clin Psychiatr* 1990;51(Suppl):12-7.
33. Tiernan E. Depression in terminally ill cancer patients. *Ir Med J* 1998;91:47-8.
34. Koenig HG, Shelp F, Goli V et al. Survival and healthcare utilization in elderly medical inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:599-606.
35. Koenig HG, Cohen HJ, Blazer DG et al. A brief depression scale for use in the medically ill. *Int J Psychiatry Med* 1992;22:183-95.
36. Stoudemire A, Thompson TL 2nd. Medication non-compliance: systematic approaches to evaluation and intervention. *Gen Hosp Psychiatry* 1983;5:233-9.
37. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989;14:888-91.