

Kemoterapi Almış Olan Evre IIIB-IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularında Prognostik Faktörlerin İncelenmesi

Analysis of Prognostic Factors in Stage IIIB-IV Non-Small Cell Lung Cancer Cases who Received Chemotherapy

Sibel Arınç, Nuray Erdal, Ferah Ece, Nilgün Hatabay, Özlem Oruç, Armağan Hazar

Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: İleri evre akciğer kanserli olgularda yaşam süresini etkileyen prognostik faktörler tam olarak tanımlanmamıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2000-Eylül 2007 tarihleri arasında hastanemiz onkoloji kliniğinde ayaktan takip edilen evre IIIB, IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) 193 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların tedavi öncesi demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin sağkalım üzerine etkileri araştırıldı.

Bulgular: Olguların 170'i (%88.08) erkek ve 23'ü (%11.92) kadın olup ortalama yaşı 57.44±9.42 ve Kaplan Meier analizinde ortalama yaşam süresi 13.8±10.8 ay idi. Performans statusunun (ECOG) sıfır olması, altmış beş yaştan genç olmak, komorbid hastalığın olmaması, LDH'nin normal olması uzun süreli yaşam süresi ile ilişkili önemli faktörler olarak bulunmasına karşın (p=0.01, 0.003, 0.04, 0.003) anemi, lökositoz, sigara içimi, kilo kaybı ve plevral sıvı varlığının sağkalım üzerine etkisi yoktu. Metastazlar arasında ise kemik metastazı kötü prognostik faktör olarak bulundu (p=0.01). Cox regresyon yöntemi kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde ise, 65 yaşından genç olmak (p=0.008), LDH seviyesinin normal olması (p=0.01) ve ECOG performans statusunun 0 olması (p=0.009) evre IIIB, IV KHDAK olgularında bağımsız prognostik faktörlerdi.

Sonuç: İyi ECOG performans statusu, 65 yaştan genç olmak ve normal LDH düzeyi ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguların uzun yaşam süresinde önemli rol oynar.

(*Tur Toraks Der 2010; 11: 93-7*)

Anahtar sözcükler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, prognostik faktörler, ileri evre

Geliş Tarihi: 30. 08. 2008

Kabul Tarihi: 24. 07. 2009

GİRİŞ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir bir hastalık iken, bugün her iki cinsiyette de kanserden ölümlerinin başında yer almaktadır [1,2]. Akciğer kanserli olguların yaklaşık %80'i küçük hücreli dışı akciğer kanseridir. Yalnızca %10-15 olgu cerrahi için aday olup bunların ise yarısında lokal veya uzak nüks gözlenir [3]. İnoperabl KHDAK olgularında kişisel ve tümör ile ilgili faktörler yaşam süresini tedaviden daha çok etkiler.

ABSTRACT

Objective: Prognostic factors which influence survival which are definitive in the advanced stage of lung cancer cases are described.

Material and Method: In this study, 193 stage IIIB-IV non-small cell lung cancer (NSCLC) outpatients who were followed up in our hospital's oncology department between January 2000 and September 2007 were retrospectively analysed. The effects of demographic, clinical and laboratory findings on survival were investigated.

Results: Of the cases, 170 (88.02%) were men, 23(11.92%) were women and mean age was 57.44±9.42 years. Analysis by the Kaplan-Meier method revealed that mean survival was 13.8±10.8 months. A ECOG performance status of (0), younger than 65 age, no comorbid disease and normal LDH levels were found to be significantly important factors for long term survival (p=0.01, 0.003, 0.04, 0.003). Among metastases, bone metastasis was found to be a poor prognostic factor (p=0.01). However, anemia, leucocytosis, smoking status, weight loss and pleural effusion were not prognostic factors for survival. A multivariate analysis by Cox regression method revealed that normal LDH levels (p=0.01), <65 age (p=0.008), zero ECOG performance status (p=0.009) were independent prognostic factors in stage IIIB-IV lung cancer cases.

Conclusion: Good ECOG performance status, normal LDH levels and <65 age play important roles in longer survival with advanced non-small cell lung cancer cases.

(*Tur Toraks Der 2010; 11: 93-7*)

Key words: Non-small cell lung cancer, prognostic factors, advanced stage

Received: 30. 08. 2008

Accepted: 24. 07. 2009

KHDAK olgularında, hastalığın yaygınlık derecesi, performans durumu, kilo kaybı, cinsiyet ve serum LDH düzeyi bilinen başlıca prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörlerin bilinmesi en iyi tedavi seçeneğinin belirlenmesinde ve hastaların daha iyi prognostik alt gruplara ayırmasına yardımcı olur [4].

Çalışmamızda, evre IIIB, IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda tedavi öncesi prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubu, Ocak 2000 ile Eylül 2007 yılları arasında Süreyyapaşa Göğüs ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi Onkoloji kliniğine başvurmuş evre III-IV küçük hücreli dışı kemoterapi almış olan 193 akciğer kanserli olgunun dosyaları geriye dönük incelenerek oluşturuldu.

Olguların sağ-kalımı süresi, tanı aldığı tarihten telefonla yakınlarından öğrenilen ölüm tarihi veya kliniğimize en son geliş tarihi arasında geçen süre olarak tanımlandı. Histopatolojik sınıflama yaparken olgular skuamöz, adeno-karsinom ve KHAK olarak üç gruba ayrıldı. Büyük hücreli, adenoskuamöz ve birden fazla histolojik alt grup bulunan olgular sayıları çok az olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Olgularda prognozu etkileyen histo-patolojik, klinik ve tedavi parametreleri araştırıldı. Bu parametreler yaş, cinsiyet, T ve N evresi, tanı anındaki uzak metastaz varlığı, plevral sıvı varlığı, LDH, tedavi cevabı, sigara içimi, performans, anemi, lökositoz, kilo kaybıydı. Kilo kaybı tanımı için, son altı ayda %10'dan fazla kilo kaybı kriteri arandı. Anemi tanımı için kadınlarda 12gr/dl erkekler için 13gr/dl altındaki hemoglobin değeri, lökositoz için ise 10.000/dl üzeri değerler alındı. Hastaların T ve N evresi TNM [2] sistemi kullanılarak, performansları ise ECOG performans skalası ile değerlendirildi. ECOG performans skalası tanımlanması [5]:

- PS0: Asemptomatik (tam aktif tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir).
- PS1: Sempotomatik fakat tamamen ayakta (zorlu fiziksel aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir).
- PS2: Sempotomatik, %50'den daha az yatakta geçirebilir.
- PS3: Sempotomatik, %50'den daha fazla yatakta geçirebilir. (Kendi bakımını yapmakta zorlanır, gündüz saatlerinde %50'sinden fazla yatakta)
- PS4: Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağlı).

Hastaların hepsine yirmi bir gün ara ile sisplatin içeren kombine tedavi protokolleri uygulandı. Tedavi yanıtları değerlendirilirken Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlemiş olduğu kriterler doğrultusunda en az üç kez kemoterapi alma şartı arandı. Komplet yanıt, hastalıkla ilgili lezyonun tesbit edilememesi, parsiyel yanıt lezyonun \geq %50'den daha fazla oranda küçülmesi, stabil hastalık lezyonun $<$ %50'den daha az oranda küçülmesi veya $<$ %25'e kadar lezyonun artması, progresif hastalık ise $>$ %25'ten daha fazla lezyonun artması veya yeni lezyonların oluşmasıydı [2].

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan-Meier Log Rank testi ve Cox regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Genç ve yaşlı olgularda komorbid hastalık oranlarını karşılaştırılması amacı ile Ki kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 33 ile 80 arasında değişmekte olan; 170 (%88.08) erkek ve 23'ü (%11.92) kadın olmak üzere toplam 193 olgu alınmış olup olguların yaş ortalamaları 57.44 ± 9.42 ve yaşam süresi 13.8 ± 10.8 ay idi ve %38.3 oranında olguda 12 ay ve %9.8'inde ise 24 ay sağ-kalım süresi saptandı.

Tablo 1'de bu hastaların yaş, cinsiyet, T, N, performans, histoloji, kilo kaybı, sigara alışkanlığı, komorbid hastalık varlığı ve efüzyonun yaşam süresi üzerine etkisi gösterilmiştir. Olguların 49'unda akciğer kanseri ile birlikte diabetes mellitus, hipertansiyon, hipotroidi, hepatitis B, KOAH ve konjestif kalp yetmezliği, dudak kanseri, panhipopütitarizm, timoma gibi komorbid hastalığın eşlik ettiği görüldü. Performansı sıfır, 65 yaşından daha genç ve komorbid hastalığı olmayan olguların yaşam süreleri diğerlerine göre anlamlı olarak uzun bulunurken ($p=0.01$, 0.003 , 0.04) T, N evresi, histo-patolojik alt grup, sigara içimi, kilo kaybı, cinsiyet farkının ve plevral sıvı varlığının yaşam süresi üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu ($p > 0.05$). Komorbid hastalık oranı 65 yaş üstü olgularda (18/46 %39.1) genç hastalara göre yüksek oranda bulundu (31/147 %21.08) (Tablo 1) (χ^2 test $p=0.001$).

Metastaz yerleri değerlendirilirken en çok metastaz görülen beyin, kemik, srenal, karaciğer, karşı akciğer metastazı karşılaştırıldı. Yalnızca kemik metastazı varlığı yaşam süresini kısaltan bir parametre olarak bulundu (Tablo 2).

Hematolojik ve biyokimyasal değerler incelendiğinde aneminin, lökositozun, yaşam süresi üzerine etkisi bulunmazken yüksek LDH seviyesi olanların olmayanlara göre yaşam süresinin daha kısa olduğu görüldü (Tablo 3).

Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde tedavi yanıtı yanıtı olan grubun (parsiyel ve komplet) tedavi yanıtı olmayan (stabil ve progresyon) daha uzun yaşam süresine sahip olduğu görüldü (Tablo 4).

Multivariate analiz yapıldığında ise (cox regresyon analizi) iyi performans ($p=0.009$ HR:1.4) ve GH ($p=0.008$ HR:1.8), LDH yüksekliği ($p=0.01$ HR:1.7) bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

İleri evre KHAK'de, kemoterapi ve radyoterapi kombine tedavilerinin iyi yanıtlarına rağmen olguların ancak %30-35'inde 12 aylık ve %11'inde ise 24 aydan uzun yaşam süresi bulunmuştur [1,6,7]. Çalışmamızda olgularımızın %38.3'ünde 12 aydan uzun ve %9.8'inde ise 24 aydan uzun yaşam süresi ile literatürle benzerlik göstermektedir ve tedavi yanıtının (parsiyel, komplet) yaşam süresi üzerine önemli katkısı bulunmaktadır (Tablo 4).

Wigren ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 65 yaşından genç olguların iki yıllık yaşam şansının 65 yaşından daha yaşlı olgulara göre daha fazla olduğunu görmüşlerdir. İleri yaş grubunda tedavi komplikasyonları, diğer hastalıklar nedeniyle çok az sayıda olgu uzun süreli yaşar [4]. Albain ve arkadaşları ise yaşlı olguların (>70) prognozunun diğer gruba göre daha iyi olduğunu bildir-

Tablo 1. Yaşam süresini etkileyen demografik ve klinik parametrelerin karşılaştırılması

		Ortanca yaşam süresi (ay)	Olgu sayısı (n)	p
	<65	12.00±0.57	147	0.0013**
	≥65	8.00±0.97	46	
Cinsiyet	Erkek	13.16±0.7	170	0.9
	Kadın	10.0±1.68	23	
T	T2	12.00±2.42	35	0.5
	T3	8.0±2.90	19	
	T4	11.0±0.67	139	
N	N0	11.0±1.29	35	0.5
	N1	6.0±1.64	5	
	N2	12.0±0.58	127	
	N3	8.0±1.02	26	
PS	0	13.0±0.99	63	0.01*
	1	9.0±1.37	57	
	2	8.0±1.03	17	
Histoloji	Skuamoz kanser	11.0±0.83	100	0.5
	Adenokanser	10.0±1.67	61	
	KHDAK	11.0±0.81	32	
Kilo Kaybı	Yok	12.0±1.08	108	0.06
	Var	9.0±1.35	66	
Sigara	İçen	10.0±1.35	160	0.91
	İçmeyen	11.0±0.63	29	
Komorbid hastalık	Var	10.0±1.35	49	0.04*
	Yok	11.0±0.63	133	
Plevral sıvı	Var	8.5±0.48	70	0.3
	Yok	12.0±0.5	119	

Log Rank test kullanıldı. * p<0.05 ** p<0.01

mişlerdir [8]. Çalışmamızda genç olguların (<65) yaşam süresi diğer yaş gruplarından daha uzundu. Bu durumu ≥65 yaş üzeri olgularda komorbid hastalığın daha fazla olması ile ilişkilendirdik (%39.1) (p=0.001).

Mandrekar ve arkadaşları kötü performans skorunun, beyaz küre yüksekliğinin ve aneminin ileri evre KHDAK hastalıkta sağ-kalım üzerine olumsuz etki yaptığını belirtmişlerdir. LDH seviyesinin yaşam süresini etkilemediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bununla beraber birkaç çalışmada LDH seviyesinin bağımsız prognostik faktör olarak bulmuşlardır [9-11]. Yüksek beyaz küre sayısının, kemik iliğindeki tümör hücre yükünü veya olası subklinik enfeksiyonu artırarak ya da tümör hücrelerinden salgılanan tanımlanmamış sitokin, kemokinlerin dolaşıma verilmesi ile sağkalım üzerine olumsuz etki yaptığı düşünülmektedir [11,12]. Çalışmamızda performans skoru sıfır olan olgularda (p=0.003) daha uzun sağkalım süresi bulunmakla beraber yüksek beyaz küre sayısının, aneminin sağ kalım üzerine anlamlı fark yaratmadığı görülmüştür. LDH yüksekliği ise çalışmamızda yaşam süresini olumsuz etkilemektedir (p=0.0036).

Yapılan bir çalışmada, sigara içmeyen KHDAK olguların tümör hücre klonlarında daha az alan defekti ve genetik mutasyona bağlı olarak tedavi cevabı daha iyi bulunmuştur. Sigara içmeyen KHDAK olgulardaki uzun yaşam süresinin başka bir nedeni ise komorbid hastalığın daha az olması ve akciğer fonksiyonlarının korunmasıdır. Diğer bir çalışmada ise, farklı olarak sigara içen ve içmeyen grup arasında sağ-kalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır [13-16]. Çalışmamızda sigara içmeyen olgu oranı %15.2 olmakla birlikte sigara içiminin yaşam süresini etkilemediği görülmüştür. Bunun nedeninin ise çalışmamızda sigara içmeyen olgu grubunun az sayıda olması ve tedavi yanıtının her iki grupta benzer olmasından kaynaklandığını düşündük.

İleri evre KHDAK olgularda, subkutan deri ve karaciğer metastazı, dörtten fazla metastaz varlığı negatif prognostik faktörler olarak görülürken, bir başka çalışmada ise beyin, kemik ve karaciğer metastazlarının yaşam süresi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Soliter beyin metastazlarında ve böbreküstü bezi metastazlarında lokal kontrol terapisi amacıyla uygulanan cerrahinin ve

Tablo 2. Metastaz yerleri ile yaşam sürelerinin korelasyonu

Metastaz Yeri	Sağkalım (ay)	p	
Kemik	Var n=31	7.00±0.83	0.01*
	Yok	12.00±0.55	
Beyin	Var n=16	11.00±0.66	0.3
	Yok	12.00±4.00	
Karaciğer	Var n=31	11.00±0.66	0.3
	Yok	11.00±1.83	
Surrenal	Var n=16	8.00±0.90	0.9
	Yok	11.00±0.55	
Karşı akciğer	Var n=39	12.00±0.88	0.3
	Yok	10.00±0.75	

Log Rank test kullanıldı. *p<0.01

Tablo 3. Biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin yaşam süresi üzerine etkileri

	Sağkalım (ay)	Olgu sayısı	p	
LDH	Normal	12.00±0.8	121	0.0036**
	Yüksek	8.00±1.16	34	
Eritrosit	Normal	10.00±1.14	131	0.8
	Anemi	12.00±0.95	53	
WBC	Normal	11.00±0.77	131	0.89
	Lökositoz	11.00±1.31	49	

Log Rank test kullanıldı. ** p<0.01

Tablo 4. Tedavi yanıtına göre olguların yaşam süresinin karşılaştırılması

Tedavi yanıtı	Sağ kalım (ay)	p
Parsiyel Komplet	14.0±1.00/78	0.0001
Stabil	8.00±0.85/73	
Progresyon	5.00±0.41/34	
Komplet	18.00±7.07/8	

beyin metastazlarında ilave olarak uygulanan radyoterapi ile KHK olgularda uzun süreli yaşam sağlanabilir [17,19]. Çalışmamızda ise, beyin, karaciğer, karşı akciğer ve böbreküstü metastazları ile sağ kalım arasında korelasyon kurulamazken kemik metastazlarının yaşam süresini kısalttığı görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada kilo kaybı olan olguların yaşam süresi olmayanlara göre kısadır. Kilo kaybının önlenmesinin yaşam süresi ve progresyonsuz süre üzerine olumlu katkısı vardır [20]. Çağlayan ve ark. çalışmasında ileri evre KHK olgularda plevral sıvı varlığının önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir [21]. Çalışmamızda ise plevral efüzyon varlığının ve kilo kaybı semptomunun sağ kalım süresi üzerine etkisi bulunamamıştır.

İleri evre KHK olgularda kadın cinsiyetin erkek cinsiyetle karşılaştırıldığında uzun sağ kalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğu yapılan bir çalışmada görülmüştür [22]. KHK olguların alt grupları karşılaştırıldığında, bronkoalveolar karsinomun en uzun sağ kalım süresine

sahip olduğu bunu sırası ile skuamöz hücreli, büyük hücreli, adenokarsinomun izlediği görülmüştür [23]. Çalışmamızda kadın olgu sayısı (%11.92) erkek olgulara göre az olmakla beraber cinsiyetin ve histolojik alt grubun olguların yaşam süreleri üzerine fark yaratmadığı görüldü (p=0.6, 0.58).

Sonuç olarak çalışmamızda, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde iyi performans statusunun, <65 yaşından genç olmanın ve LDH yüksekliğinin sağkalım üzerine bağımsız prognostik faktörler olduğu bulunmuştur. Bunun yanında plevral sıvı varlığı, sigara içimi, lökositoz, anemi, histolojik alt grup, kilo kaybı ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Metastazlar arasında kemik metastazının bulunması, LDH yüksekliği ve eşlik eden ko-morbit hastalığın varlığı ileri evre KHK olgularında prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerdir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Okamoto T, Maruyama R, Shoji F, et al. Long-term survivors in stage IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47:85-91.
2. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
3. The treatment of advanced non-small cell lung cancer. Spiro SG, Silvestri GA. *Curr Opin Med* 2005;11:287-91.
4. Wigren T. Confirmation of a prognostic index for patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:9-15.
5. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
6. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R; American College of Chest Physicians. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:2265-2435.
7. Sugiura S, Ando Y, Minami H, et al. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:47-50.
8. 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.
9. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, et al. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer. Pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2006;107:781-92.
10. 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 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995;13:1221-30.
11. Songür N, Kuru B, Ok U. İleri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler. *Toraks Dergisi* 2005;6:91-7.
12. Tsao AS, Liu D, Lee JJ, et al. Smoking affects treatment outcome in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2006;106:2428-36.
13. Roland M, Rudd RM. Genetics and pulmonary medicine. 7. Somatic mutations in the development of lung cancer. *Thorax* 1998;53:979-83.

14. Wistuba II, Lam S, Behrens C, et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1366-73.
15. Mao L, Lee JS, Kurie JM, et al. Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:857-62.
16. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-53.
17. Luketich JD, Burt ME. Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 1996;62:1614-6.
18. Paralkar VR, Li T, Langer CJ. Population characteristics and prognostic factors in metastatic non-small-cell lung cancer: a Fox Chase Cancer Center retrospective. *Clin Lung Cancer* 2008;9:116-21.
19. Schuchert MJ, Luketich JD. Solitary sites of metastatic disease in non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:65-79.
20. Ross PJ, Ashley S, Norton A, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004;90:1905-11.
21. Çağlayan B, Fidan A, Salepçi B, et al. Effects of prognostic factors and treatment on survival in advanced non-small cell lung cancer. *Tuberk Toraks* 2004;52:323-32.
22. Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, et al. A prognostic-factor risk index in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin-containing combination chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30:1-6.
23. 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.