

Küçük hücreli dışı akciğer karsinom olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi

A retrospective evaluation of non-small cell lung carcinoma

Ali İnal¹, Abdullah Karakuş², M. Ali Kaplan¹, Mehmet Küçüköner¹, Zuhat Urakçı¹,
Abdurrahman Işıkdoğan¹

ÖZET

Amaç: Akciğer kanseri tüm dünyada en sık kansere bağlı ölüm nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer karsinom (KHDAK) akciğer kanser vakalarının %80 ile %85'ini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkeler arasında KHDAK epidemiyolojik ve demografik özellikleri farklılık göstermektedir. Bu çalışmamızda kliniğimizde takibi yapılmış olan KHDAK hastaların demografik, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin geriye dönük olarak belirlenmesini amaçladık.

Gereç ve yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2000- 2012 tarihleri arasında tanısı konulup, tedavi uygulanan ve takibi yapılan 741 KHDAK'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 662 (%89,3)'sı erkek, 79 (%10,7)'u kadındı. Erkek/kadın oranı 8,4 olarak tespit edildi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde median yaş 60,0 (28-93) yıl olarak tespit edildi. Histopatolojik alt tiplerine bakıldığında %34,8 skuamöz hücreli karsinom, %29,1'inde adenokarsinom, %2'sinde büyük hücreli karsinom ve %34,1'inde ise histopatolojik tiplendirme yapılamamıştı. Kadınların sadece %10,1'i sigara kullanmakta iken, bu oran erkeklerde %92,2 idi. Hastaların %11,4'ü lokal, %35,6'sı lokal ileri ve %53'ü metastatik evredeydi.

Sonuç: Çalışmamızda hastaların skuamöz hücreli karsinom oranı ve tanı esnasındaki ileri evre hasta oranının Türkiye verilerine göre daha yüksek orandadır. Ancak diğer klinik ve patolojik bulgular ülkemiz ve dünya verileri ile uyumluydu.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer karsinom, histolojik tip, epidemiyoloji

ABSTRACT

Objectives: Lung cancer is the most common among cancer-related deaths in worldwide. Non-small cell lung cancer represents between 80% and 85% of all lung cancer cases. Epidemiologic and demographic characteristics of lung cancer may differ between the sexes in the same community and between communities. This study purposes to determine demographic, epidemiological and clinical characteristics of clinic follow-up study of lung cancer patients as retrospectively.

Materials and methods: Total 741 patients with non-small cell lung cancer who histopathologically diagnosed, treated and followed-up in Dicle University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, between 2000 and 2012, were retrospectively evaluated

Results: 662 of patients (89.3%) were males and 79 (10.7%) females. Male/female ratio was 8.4. The median patient age was 60.0 (28-93) years. The histopathological types were as follows; 34.8% squamous cell carcinoma, 29.1% adenocarcinoma, 2% large cell carcinoma and 34.1% unspecified non-small cell lung carcinoma. Smoking rate in men was found as %92.2, and 10.1% in female patients. Stage of patients was 11.4% in local stage, 35.6% was in locally advanced and 53% was in metastatic stage.

Conclusions: Ratio of squamous cell carcinoma and advanced stage in our study were higher than previous data of studies from Turkey. However, the other clinical and pathological findings were compatible with our country's and world data.

Key words: Non-Small cell lung carcinoma, histologic type, epidemiology

¹ Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD Diyarbakır, Türkiye

² Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Ali İnal,

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD Diyarbakır, Türkiye Email: dr.ainal@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 24.09.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 20.10.2012

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2012, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık kansere bağlı ölüm nedenidir.¹ Küçük hücreli dışı akciğer karsinom (KHDAK) akciğer kanser vakalarının %80 ile %85'ini oluşturmakta olup tanı esnasında vakaların yaklaşık olarak 2/3'ü ileri evredir. Cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere, yeni kemoterapik ilaçlara, sınıflama ve evrelemelerdeki yapılan düzenlemelere rağmen 5 yıllık sağkalım 1974-76'lı yıllarda yaklaşık olarak %12 civarındayken, günümüzde ancak %15 düzeylerine ulaşabilmiş olup ileri evre vakalarda ise bu oran %10'un altındadır.^{2,3} ABD'de 2010 yılı için 221 000 yeni vaka 157 000 akciğer kanserine bağlı ölüm olarak hesaplanmıştır.⁴

Ülkemizde kanserli hastaların verilerinin toplanmasındaki eksiklikler nedeniyle, maalesef gerçek istatistiksel rakamlara ulaşamamaktadır. Ülkemizde kanserler, yetmişli yıllarda ölüm nedenleri arasında dördüncü sıradayken, günümüzde kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sıraya gelmektedir.^{5,6} Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi (SBKSD)'nin 1997 yılında yayınladığı raporuna göre, 1994 yılında akciğer kanserleri tüm kanserler vakalarının %17,6'si ile birinci sırada gelmektedir. Yine SBKSD raporuna göre genel kanser insidansı 33,1/100 000'dir. Akciğer kanseri insidansı ise 5,9/100 000'dir.⁵⁻⁷

Akciğer kanseri ile sigara ilişkisi, tüm kanserler arasında en net şekilde belirlenmiş olanıdır. Akciğer kanserinin tüm histolojik alt tiplerinin sigara ile ilişkisi bilinmekte olup, sigara kullanımındaki farklılıklara bağlı olarak toplumlar ve cinsler arasında akciğer kanser insidansı ve histolojik alt tipi değişiklik göstermektedir. Son iki on yılda filtreli sigara kullanımı ve düşük katran içeren sigaraların kullanılması nedeniyle akciğer kanserinin alt tiplerinde değişiklik olmuştur. Filtreli sigara kullanımı ile birlikte büyük partiküllerin santral hava yollarında depolanmasının azalması nedeniyle skuamöz hücreli karsinomunun azaldığı, bunun aksine küçük partiküllerin akciğer periferine kadar kolayca ulaşarak küçük hava yollarında birikmesiyle adenokarsinomun sıklığında artma olduğu iddia edilmektedir.⁸ Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda nitrat bileşenlerinin adenokanser oluşumunu artırdığı tespit edilmiştir. Bilindiği gibi düşük katranlı ve

filtreli sigarada nitrat bileşenleri daha fazla bulunmaktadır.⁹

Bu çalışmamızda kliniğimizde takibi yapılmış KHDAK vakalarının demografik, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin geriye dönük olarak araştırılmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2000- 2012 tarihleri arasında tanısı konulup, tedavi uygulanan ve takibi yapılan 741 KHDAK'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 741 vakanın epidemiyolojik, klinik, radyolojik özellikleri ve evreleri belirlendi. KHDAK'li vakaların histopatolojik alt grup ayrımı yapıldı. Skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve KHDAK'e ait alt tipi belirlenemeyenler olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

İstatistiksel analiz

Tüm analizler için SSPS 16.0 programı kullanıldı. İki grup arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde Student t-testi ve ki-kare(χ^2) testi kullanıldı. Farklılıklar p değeri 0,05 den küçük olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

2000- 2012 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takibi yapılmış olan 741 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların 662 (%89,3)'sı erkek, 79 (%10,7)'u kadındı. Erkek/kadın oranı 8,4 olarak tespit edildi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde median yaş 60,0 (28-93) yıl olarak tespit edildi. Tüm olguları yaş gruplarına göre sınıflandırdığımızda; 40 yaş altı olgular vakaların 20 (%2,7)'sini, 40-65 yaş arası 499 (%67,3)'ünü, 65 yaş üstü 222 (%30,0)'sini oluşturmaktaydı. Hastaların histopatolojik alt tiplerine bakıldığında en sık skuamöz hücreli karsinom (%34,8) görülmekte iken vakaların %29,1'inde adenokarsinom, %2'sinde büyük hücreli karsinom tespit edildi. Hastaların %34,1'inde ise histopatolojik tiplendirme yapılamamıştı. Vakaların %89,7' si sigara kullanmaktaydı. Tanı esnasındaki evreleri değerlendirildiğinde; vakaların %11,4'ü lokal, %35,6'sı lokal ileri ve %53'ü metastatik evredeydi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların genel karakteristikleri

Özellikler	%
Yaş (yıl, median)	60.0 (28-93)
<40	%2.7
40-65	%67.3
>65	%30.0
Cinsiyet	
Erkek	%89.3
Kadın	%10.7
Histopatolojik tip	
Skvamöz hücreli karsinom	%34.8
Adenokarsinom	%29.1
Büyük hücreli karsinom	%2
Tiplendirme yapılamayan	%34.1
Sigara kullanımı	
Var	%89.7
Yok	%10.3
Evre	
Lokal	%11.4
Lokal ileri	%35.6
Metastatik	%53.0

Hastaların klinik ve demografik özellikleri cinsiyetlere göre tablo 2 de değerlendirildi. Kadınlarda en sık adeno karsinom (%64,6) gözlenir iken erkeklerde en sık skuamöz hücreli karsinom (%38,1) gözlenmekteydi. Cinsiyet ile histopatolojik tip arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmaktaydı ($p<0,001$). Kadınların sadece %10,1'i sigara kullanmakta iken, bu oran erkeklerde %92,2 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmekteydi ($p<0,001$). Buna karşın cinsiyet ile tanı esnasındaki evre arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların genel karakteristiklerinin cinsiyete göre dağılımı

Özellikler	Erkek	Kadın	p
Histopatolojik tip			
Skvamöz hücreli karsinom	%38.1	%7.6	<0.001
Adenokarsinom	%24.9	%64.6	
Sigara kullanımı			
Var	%92.2	%11.9	<0.001
Yok	%7.8	%88.1	
Evre			
Lokal (Evre I ve II)	%11.5	%10.1	
Lokal ileri (Evre IIIA ve IIIB)	%35.9	%32.9	>0.05
Metastatik (Evre IV)	%52.6	%57.0	

TARTIŞMA

Akciğer kanseri yirminci yüzyılın başlarına kadar nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak insidans ve mortalitesi artmıştır.¹ Akciğer kanseri yeni kanser tanısı konan hastaların %15'ini oluşturmakta olup kanser olgularına bağlı ölümlerin %28'inden sorumludur.¹⁰ Ülkemizde de tüm kanserler arasında %17,6 ile akciğer kanseri 1.sırada gelmekte iken, erkeklerde %26,3 ile tüm kanserler arasında birinci, kadınlarda ise %4,5 ile dördüncü sıradadır.¹¹ Bu çalışmamızda kliniğimizde takibi yapılmış KHDAK vakalarının demografik, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak tespit etmeyi amaçladık.

Yaş akciğer kanseri gelişiminde etkili olan önemli belirleyicilerindedir. Akciğer kanseri insidansı yaş ile birlikte artış göstermekte olup 7. de-katta pik yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda genç erişkinlerde daha az görüldüğü tespit edilmiş olup, bu oran 50 yaş altı hastalarda %10 civarındadır.^{1,12} Bizim çalışmamızda hastaların 40 yaş altı akciğer kanserli olgular sadece hastaların %2,7'sini oluşturmaktaydı.

Wells ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yaş ortalaması 61,2 yıl bulunmuştur.¹³ Bu konuda ülkemizde yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 58,4 yıl olarak bulunmuştur.⁵ Göksel ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışmada ise yaş ortalaması 60,7 yıl tespit edilmiştir.¹⁴ Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 60,0 yıl olup literatür ile uyumluydu.

Akciğer kanser görülme insidansı erkeklerde, kadınlardan daha fazladır. Gelişmiş ülkelerde erkek insidansı 1980'li yıllara kadar akciğer kanser insidansı erkeklerde hızlı bir artış gösterir iken daha sonraki yıllarda insidanstaki artış yavaşlamıştır. Kadınlarda ise 1980'li yıllardan sonra insidansında hızlı artış olmuştur. Bu konuda yapılmış geniş ölçekli çalışmalarda 1985-1990 yılları arasında erkeklerdeki akciğer kanser insidansındaki artış %15 iken kadınlarda ki artış oranı %23 olarak bulunmuştur.¹⁵ Gelişmekte olan ülkelerde ise gelişmiş ülkelerin aksine her iki cinste sigara kullanımındaki artışa bağlı olarak akciğer kanser görülme insidansında artma beklenmektedir.¹⁶ Levi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, erkek/kadın oranı yıllar içinde 8,3' ten 4,1'e gerilediği rapor edilmiştir.¹⁷ Türkiye'de yapılan çalışmada 1985-1990 yıllarında

akciğer kanserli olgularda erkek/kadın oranı 10: 1 iken,¹⁸ 1998 yılında da bu oranın korunduğu görülmüştür.¹⁹ Yurdakul ve arkadaşlarının 2216 vaka üzerinde yapmış olduğu çalışmada da erkek/kadın oranı 8,9 olarak görülmüştür.²⁰ Yine ülkemizde Göksel ve arkadaşlarının 7303 olgu üzerinde yapmış oldukları bir başka çalışmada olguların %90,5'ini erkekler, %9,5'ini kadınların oluşturduğu rapor etmişlerdir.¹⁴ Yapmış olduğumuz çalışmada olguların %89,3'ü erkek, %10,7'si kadın olup erkek/kadın oranı 8,4 olarak tespit ettik. Bu veriler ülkemiz verileri ile uyumluydu.

Dünya genelinde KHDAK histopatolojik alt tiplerinin görülme sıklıklığı farklılık göstermektedir. Amerika da bu konuda yapılan çalışmalarda adenokanser en sık görülen histopatolojik tip iken,²¹ Avrupa ve gelişmekte olan bir çok ülkede ise en sık skuamöz hücreli kanser görülmektedir.²² Cinsiyet açısından bakıldığında da kadınlarda en sık adenokanser görüldüğü rapor edilmektedir.²³ Göksel ve arkadaşlarının ülkemizde yapmış oldukları çalışmada skuamöz hücreli kanser oranı %29,2 ile en sık görülen histopatolojik alt tip olmaya devam ettiği görüldü.¹⁵ Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise yine benzer şekilde en sık skuamöz hücreli karsinomun görüldüğü rapor edilmiştir.²⁴ Çalışmamızda olgularımızın %34,8 lik oran ile en sık skuamöz hücreli karsinom tespit edildi. Bu oran gelişmekte olan ülkelerin verileri ile uyumlu olmakla birlikte ülkemiz verilerine göre daha yüksekti. Güncel veriler içeren çalışmamızda skuamöz hücreli karsinom oranının ülkemiz verilerinden fazla görülmesinin; çalışmamızda olguların %34,1'lik kısmında alt tip ayrımı yapılamamış olmasından, coğrafik ve sosyo-ekonomik farklılıktan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Histopatolojik alt tip ayrımı yapılmamış grubunun yüksek olmasının daha önce yapılan patolojik değerlendirmelerde immunohistokimyasal boyamanın fakültemizde yapılmadığından kaynaklandığı düşünmekteyiz.

KHDAK' de semptomlar ve bulgular geç tespit edilmesinden dolayı geç dönemde tanı konmaktadır. Vakaların %70'i tanı anında cerrahi şansına sahip olamamaktadır.¹ Dünya genelinde yapılan çalışmalarda olguların %30-40'luk kısmı lokal ileri evrede tanı konmaktadır.¹ Ülkemizde yapılmış geniş hasta grubunu içeren bir çalışmada lokal olarak tespit edilme oranı sadece %16.4 iken, olguların %83.6'sı lokal ileri ve metastatik dönemde tanı konmakta-

dır.¹⁵ Yapmış olduğumuz çalışmamızda vakaların %11,4'ü lokal, %35,6'sı lokal ileri ve %53'ü metastatik evredeydi. Bizim çalışmamızdaki ileri evre hasta oranının yüksek olmasının eğitim düzeyinin düşüklüğünden, coğrafik ve sosyo-ekonomik farklılıktan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların histopatolojik alt gruplarına bakıldığında skuamöz hücreli karsinom oranı ve tanı esnasındaki ileri evre hasta oranının ülkemiz verilerine göre daha yüksek oranda olduğu tespit ettik. Bunun dışındaki diğer klinik ve patolojik bulgular ülkemiz ve dünya verileri ile uyumluydu.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2):69-90.
2. Shepherd FA. Screening, diagnosis, and staging of lung cancer. *Curr Opin Oncol* 1993; 5(2): 310-22.
3. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. *J Thoracic Oncol* 2007;2(5):402-7.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(4):212-6.
5. Göksel T, Akkoçlu A. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration* 2002; 69(3): 207-10.
6. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi. 1993-1994. TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, Yayın No: 582, Ankara 1997:54-66.
7. Fırat D, Çelik I. Cancer statistics in Turkey and in the world (1993-1995) Turkish Association for cancer research and control. Ankara. 1998:25-41.
8. Ernster VL, Mustachhi P, Osann KE. Epidemiology of lung cancer . In: *Textbook of Respiratory Medicine*. Murray JF, Nadel JA (eds). 2nd edition. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1994;1504-27.
9. Zheng T, Holford TR, Boyle P, et al. Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960-1989. *Cancer* 1994;74(5):1556-67.
10. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*;2011;chapter-75,799-849.
11. Çavdar T, Ekim N, Akkoçlu A, et al. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. 1.Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:17-22.
12. Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society *AJR Am J Roentgenol* 1984;143(3):509-17).

13. Wells CK, Peduzzi PN, Feinstein AR. Presenting manifestations, cigarette smoking, and detection bias in age at diagnosis of lung cancer; *Ann Epidemiol* 2001;11(4):239-47.
14. Göksel T, Eser S. Türkiye'nin akciğer kanseri insidansı. Türk Toraks Derneği 13. Yıllık Kongresi; 05-09 Mayıs 2010, İstanbul.
15. Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83(6): 870-3.
16. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41(3):245-58.
17. Levi F, Franceschi S, Vecchia C, et al. Lung carcinoma trends by histologic type in Vaud and Neuchatel, Switzerland, 1974-1994. *Cancer* 1997;79(5):906-14.
18. Ünalp A. Kanser kayıt sisteminde patoloji biyopsi raporlarının kullanımı. *TÜBİTAK* 1994;15-8.
19. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1995-1996. T.C. Sağlık bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı yayınları, 1997;618.
20. Yurdakul AS, Çalışır HC, Demirağ F ve ark. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı. *Toraks Dergisi* 2002;3(1):59-65.
21. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf (Accessed on February 25, 2011).
22. Parkin DM, Sankaranarayanan R. Overview on small cell lung cancer in the world: Industrialized Countries, Third World, Eastern Europe. *Anticancer Research* 1994;14(1):277-82.
23. Travis WD, Lubin J, Ries L, et al. United States lung carcinoma incidence trends. *Cancer* 1996;77(12):2464-70.
24. Uzunlar AK, Kırbaş G, Arslan A. Akciğer kanserlerinde histolojik tip ve ailede kanser hikayesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2000; 28(1):123-31.