

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda Tedavi Öncesi Serum LDH Düzeylerinin Prognostik Önemi

Feyyaz ÖZDEMİR*, Özlen BEKTAŞ**, İrfan URUÇ***, Yılmaz BÜLBÜL****,
Murat TOPBAŞ*****, Halil KAVGACI*, Mustafa YILMAZ******, Fazıl AYDIN*

* Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

** Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

*** Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**** Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

***** Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

***** Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, TRABZON

ÖZET

Bu çalışmada küçük hücreli akciğer kanseri (KHDAK) tanısı almış olguların tanı sırasındaki LDH düzeylerinin bu hastaların prognozları üzerine etkilerinin araştırılması planlandı. Çalışmaya KTÜ Tıp Fakültesi tıbbi onkoloji ve göğüs hastalıkları kliniğine ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi onkoloji kliniğine başvuran tanıdaki LDH seviyeleri bilinen küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış 96 hasta dahil edildi.

Yüksek LDH seviyeli gruptaki hastaların sağkalım süreleri (6.5 ay) normal LDH seviyeli gruba (12.9 ay) göre anlamlı oranda daha kısa bulundu ($p=0.0011$). Serum LDH seviyelerine göre normal ve yüksek olan gruplardaki hastaların alt grup analizlerinde, hastalar arasında yaş, cinsiyet, performans durumu, evre durumu, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı açısından fark yoktu.

Yüksek LDH seviyeli hastaların kötü prognozlu olmalarının sebebi bu hastaların kemoterapiye daha dirençli, rekürrens oranlarının yüksek ve düşük remisyon oranlarına sahip olmaları olabilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, LDH, Sağkalım

ABSTRACT

The Prognostic Significance of Pretreatment Serum LDH Level in Non-Small Cell Lung Cancer

The aim of this study was to investigate the effect of pretreatment LDH levels on the prognosis of patients with non-small-cell lung cancer. Ninety-six patients who were diagnosed with non-small-cell lung cancer in the departments of medical oncology and chest disease of Karadeniz Technical University and the department of medical oncology of Ankara University and had LDH measurements were included in the study.

Normal LDH level group had significantly better prognosis (12.9 months) compared to high LDH level group (6.5 months) ($p=0.0011$). In the subgroup analysis of LDH groups, the groups were statistically uniform in age, sex, performance status, stage and preferred treatment modality (surgery, radiotherapy, chemotherapy) parameters.

The poor prognosis, seen in high LDH level group may be due to their resistance to chemotherapy and high recurrence and low remission rates. More comprehensive studies are needed in this area.

Key Words: Non-small cell lung cancer, LDH, Survival

GİRİŞ

Akciğer kanserleri kansere bağlı ölümlerin en önemli nedeni olup 2002 yılında ABD de 154.000 kişinin bu hastalığa bağlı öldüğü bildirilmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Bu kanser grubu adenokarsinomlar, yassı hücreli karsinomlar ve büyük hücreli karsinomlar olmak üzere 3 majör histolojik tipi içermektedir (1).

KHDAK'inde en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Performans status ve kilo kaybı da anlamlı prognostik faktörlerdendir (1). Son yıllarda KHDAK'li hastalarda tanı sırasındaki serum LDH seviyelerinin prognostik önemini araştıran çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında tanı sırasındaki serum LDH seviyelerindeki yüksekliğin olumsuz prognostik etki gösterdiği bildirilmişken (2-4) bazı çalışmalarda (5-8) LDH yüksekliğinin bağımsız kötü prognostik faktör olmadığı ancak hastalığın evresi ile ilgili bir parametre olabileceği ileri sürülmüştür (8).

Biz bu çalışmada KHDAK tanısı konmuş 96 olgu üzerinde tanı sırasındaki LDH seviyelerinin olası prognostik etkilerini araştırmayı planladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya KTÜ Tıp Fakültesi tıbbi onkoloji ve göğüs hastalıkları kliniğine ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi onkoloji kliniğine başvuran tanıdaki LDH seviyeleri bilinen küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış 96 hasta dahil edildi.

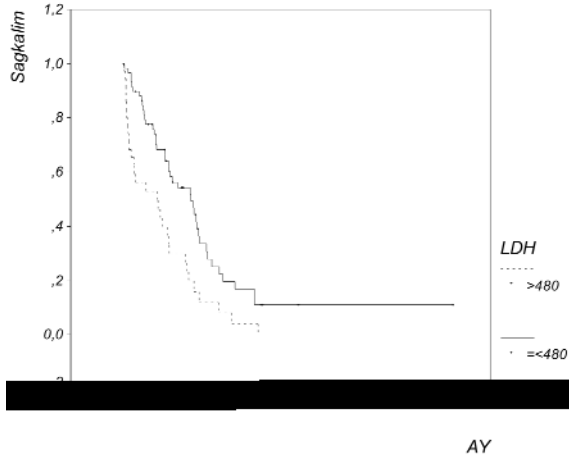
Çalışmaya dahil edilen 96 hastanın 88'i (%91.7) erkek, 8'i (%8.3) kadındı. Tüm hastaların 53'ü (%55.2) 60 yaş ve üzerinde 43'ü (%44.8) 60 yaşının altındaydı. Evresi bilinen toplam 89 hastanın 33'ü (%37.1) evre 3B ve daha düşük evredeki hastalar iken 56'sı (%62.9) evre 4'deydi. Performans statusu (PS) bilinen toplam 82 hastanın 54'ünün (%65.9) PS'u 0-1 iken 28'inin (%34.1) PS'u 3-4 dü. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış 96 hastadan 3'üne (%3.1) standart tedavi olarak cerrahi uygulanmış, 28'ine (%29) radyoterapi uygulanmış ve 74'üne de (%77.1) kemoterapi uygulanmıştı. Hastaların ortalama izlem süreleri 9.23 ± 9.17 aydı (0.17 - 62.9 ay). Prognozları belirlemek için sağkalım süreleri esas alındı. İzlem sırasında 96 hastanın 72 si (%75) öldü, 24'ü ise (%25) izlem sonunda hayattaydı. Hastalar serum LDH seviyelerine göre normal (40-480) ve yüksek (>480) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu iki gruptaki hastaların sağkalım süreleri ile serum LDH düzeyleri arasındaki olası ilişki incelendi.

İstatistiksel Analiz

Serum LDH seviyelerine göre normal ve yüksek olarak tespit edilen KHDAK'li hastalar arasında sağkalım açısından fark olup olmadığını araştırmak için Kaplan Meier yöntemiyle yaşam analizi yapıldı. LDH'nın normal ve yüksek düzeylerine göre elde edilen sağkalım eğrileri log rank testi ile karşılaştırıldı. Serum LDH düzeylerine göre normal ve yüksek LDH düzeyli hastaların alt grup analizleri (yaş grubu, cinsiyeti, performans durumu, evre durumu, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı) Ki kare testi ile incelendi.

Tablo 1. Serum LDH seviyelerine göre normal ve yüksek olan gruplardaki hastaların klinik özellikleri ve bu özelliklerin karşılaştırılması

	LDH NORMAL	LDH YÜKSEK	TOTAL HASTA	p DEĞERİ
KADIN	3 %37.5	5 %62.5	8	p=0.147
ERKEK	57 %64.8	31 %35.2	88	
YAŞ <60	28 %65.1	15 %34.9	43	p=0.633
YAŞ ≥60	32 %60.6	21 39.6	53	
PERFORMANS STATUS 0-1	35 %64.8	19 %35.2	54	p=0.497
PERFORMANS STATUS 2-4	16 %57.1	12 %42.9	28	
EVRE ≤ 3B	20 %60.6	13 %39.4	33	p=0.991
EVRE 4	34 %60.7	22 %39.3	56	
CERRAHİ YAPILMAMIŞ	57 %61.3	36§ %38.7	93	p=0.168
CERRAHİ YAPILMIŞ	3 %100	0 %0	3	
KEMOTERAPİ UYGULANMAMIŞ	11 %50	11 %50	22	p=0.168
KEMOTERAPİ UYGULANMIŞ	49 %66.2	25 %33.8	74	
RADYOTERAPİ UYGULANMAMIŞ	44 %69.7	21 %32.3	65	p=0.194
RADYOTERAPİ UYGULANMIŞ	15 %53.6	13 %46.4	28	



Şekil 1. Serum LDH seviyelerine göre normal ve yüksek olan gruplardaki hastaların sağkalım analizi (p= 0.0011)

BULGULAR

Sağkalım Analizi

Kaplan-Meier analizinde Şekil 1’de izlendiği gibi Yüksek LDH seviyeli gruptaki hastaların sağkalım süreleri (6.5 ay) normal LDH seviyeli gruba (12.9 ay) göre anlamlı oranda daha kısa bulundu (p=0.0011). Normal ve yüksek LDH düzeyli gruplardaki hastaların alt grup analizlerinde yaş, cinsiyet, performans durumu, evre durumu, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı açısından gruplardaki hastalar arasında anlamlı fark yoktu. Bu alt grup analizleri Tablo 1’de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızda yüksek LDH düzeyli hastaların sağkalımını normal LDH seviyeli gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü. Bu bulgular KHDAK’li hastaların prognozları üzerine evre, performans status ve kilo kaybı gibi bilinen faktörler dışında tanıdaki serum LDH düzeylerinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Yüksek serum LDH düzeyi ile başta lenfoma olmak üzere çeşitli neoplastik hastalıkların kötü prognozları arasındaki ilişki bilinmektedir. Kötü prognoza sahip malign hastalarda izlenen yüksek LDH düzeylerinin hastalığın yaygınlığı ile bağlantısı ve

lenfomalarda kabul edildiği gibi tümör yükünün de bir göstergesi (9) olabileceği ileri sürülmektedir. Yüksek LDH seviyelerine sahip KHDAK’li hastalardaki azalmış sağkalımın nedenini araştıran bir çalışmada bu hastaların kemoterapiye düşük cevap verdikleri ve daha az oranda remisyona girdikleri bildirilmiştir (10). Bununla birlikte ortaya çıkan kötü prognoz küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda izlendiği gibi artmış tümör rekürrensiyle de ilişkili olabilir (11). KHDAK’li hastaların tedavi öncesi serum LDH seviyelerinin prognostik özelliklerini göstermek için daha kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. McKenna RJ, Movsas B, Shin DM, et al. Non-small-cell lung cancer, mesothelioma, and thymoma. In: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (eds). 6th ed. Melville, PRR, 2002: 111-148.
2. Kodaira T, Yamakawa K, Taniguchi H, et al. Clinical efficacy of concurrent carboplatin, etoposide, and definitive radiotherapy for stage 3 non-small-cell lung cancer: consideration as to therapeutic outcomes and morbidity. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 58: 497-502, 1998.
3. Muraki M, Toda Y, Haraguchi R, et al. Study of prognostic factors of survival in patients with unresectable non-small cell lung cancer. Gan To Kagaku Ryoho 18: 585-92, 1991.
4. Sorensen. Chemotherapy for advanced adenocarcinoma of the lung: the Copenhagen study and review of the literature. Semin Oncol 15(6Suppl7): 56-7, 1988.
5. Gregorc V, Darwish S, Ludovini V, et al. The clinical relevance of Bcl-2, Rb and p53 expression in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 42: 275-81, 2003.
6. Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A, et al. Natural autoantibody to MUC1 is a prognostic indicator for non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 161: 589-94, 2000.
7. Hirasawa Y, Takada M, Komiya T, et al. Prognostic significance of CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer. Anticancer Res 18: 4713-6, 1998.
8. Nieder C, Nestle U, Ukena D, et al. Tumor markers as prognostic factors in non-small cell bronchial carcinoma. Strahlenther Onkol 171: 587-93, 1995.

9. Morra E. The biological markers of non-Hodgkin's lymphomas: their role in diagnosis, prognostic assessment and therapeutic strategy. *Int J Biol Markers* 14: 149-53, 1999.
10. O'Connell 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 chemotherapy. *J Clin Oncol* 4: 1604-14, 1986.
11. Stokkel MP, Van Eck-Smit BL, Zwinderman AH, et al. The diagnostic value of pretreatment serum LDH in patients with limited disease small-cell lung carcinoma. *Int J Biol Markers* 12: 162-7, 1997.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Feyyaz Özdemir
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji B.D.
61080 TRABZON

Telefon :0 462 377 5732
Fax :0 462 325 22 70
GSM :0 532 697 08 89
e-mail : feyyazozdemir@yahoo.com