
Kadınlarda akciğer kanseri: Klinik özellikler ve sağkalıma etkili faktörler

Elif ŞEN, Akın KAYA, Serhat EROL, İsmail SAVAŞ, Uğur GÖNÜLLÜ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Kadınlarda akciğer kanseri: Klinik özellikler ve sağkalıma etkili faktörler

Dünya genelinde kadınlarda akciğer kanseri artmaktadır. Sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişimine yakınlıktaki farklarla başlayan süreç, hastalık seyrinde de erkeklerden farklar gösterebilmektedir. Bu çalışmada, Ocak 2000-Aralık 2005 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı alan akciğer kanserli kadın hastalarımızın klinik özellikleri ve sağkalıma etkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı. Yüz dokuz kadın hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 59.40 ± 11.56 idi ve 17 (%15.6)'si sigara içiyordu. Ailesinde kanser öyküsü olan 20 (%18.3) hastanın, %55'inin ailesinde akciğer kanseri vardı. Başvuruda öksürük (%81.7), nefes darlığı (%78.9) ve göğüs ağrısı (%40.3) en sık görülen semptomlardı. Bronkoskopik olarak tümör yerleşiminin en sık sağ üst lobda (%16.5) olduğu belirlendi. Tüm grupta histopatolojik tanıların dağılımı sırasıyla; adenokanser (%44.9), küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) (%19.3), tiplendirilemeyen küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) (%22.0), yassı hücreli kanser (%10.1) ve karsinoid tümör (%2.8) olarak belirlendi, sigara içmeyen hastalarda adenokarsinomanın sigara içenlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla olduğu (%44.9/%17.7) görüldü ($p < 0.001$). Tanı konulduğunda KHDAK'lı hastaların %61.9'u, KHAK'lı hastaların ise %57.1'inde evre IV hastalık olduğu belirlendi. En sık uzak metastaz bölgeleri; kemik (%28.4), karaciğer (%22.9) ve beyin (%11.9) olarak saptandı, 10 hastada birden fazla uzak metastaz vardı. Median sağkalım süresi 288 gün olarak bulundu. Tek değişkenli analizde; ek hastalık olması, primer tümörün büyüklüğü, kemik metastazı, ileri evre hastalık, ECOG performans skorunun ≥ 2 olması, sadece destek tedavi uygulanmasının prognozu olumsuz etkilediği görüldü. Çok değişkenli analizde ise kötü performans durumu ($p = 0.003$), ileri evre ($p = 0.002$) ve kemik metastazı bulunmasının ($p = 0.04$) sağkalımı olumsuz etkilediği belirlendi. Kadınlarda akciğer kanserinin klinik özellikleri, seyri ve sağkalıma etkili faktörlerin tanımlanması gelecekteki tedavi yaklaşımlarımızın ülkemize ait veriler ışığında belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kadın akciğer kanseri, sağkalım, prognostik faktörler.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Elif ŞEN, Mamak Caddesi No: 12/a Cebeci ANKARA - TÜRKİY

e-mail: elifsen2001@yahoo.com

SUMMARY**Lung cancer in women: Clinical features and factors related to survival**

Elif ŞEN, Akın KAYA, Serhat EROL, İsmail SAVAŞ, Uğur GÖNÜLLÜ

Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

Lung cancer in women is increasing in worldwide. This process beginning with the difference on the susceptibility of lung cancer in women smokers may be different from men in the prognosis. In this study, it was aimed to evaluate the clinical features, and prognostic factors of female patients with lung cancer diagnosed between January 2000-December 2005. The data of 109 patients data was evaluated. The mean age was 59.40 ± 11.56 and 17 (15.6%) patients were smokers. In 20 patients (18.3%) having a family history of cancer, 55% of them had a relative with lung cancer. In admission, cough (81.7%), dyspnea (78.9%), chest pain (40.3%) were the most frequent presenting symptoms. The most common site of tumoral lesion in bronchoscopy were right upper lobe (16.5%). In the study group histopathological diagnosis were as follows; adenocarcinoma (44.9%), small cell lung cancer (SCLC) (19.3%), squamous cell (10.1%), non-small cell lung cancer (NSCLC) -- undefined (22.0%), carcinoid tumors (2.8%), in non-smokers adenocarcinoma was significantly higher than smokers (44.9%/17.7%) ($p < 0.001$). 61.9% of NSCLC patients and 57.1% of SCLC patients had a stage IV disease at the initial evaluation. The most common sites of metastasis were bone (28.4%), liver (22.9%), and brain (11.9%), there were multipl metastasis in 10 patients. Median survival time was found as 288 days. In univariate analysis, comorbidity, primary tumor stage, bone metastasis, advanced disease stage, ECOG performance score ≥ 2 and supportive care alone were poor prognostic factors. In multivariate analysis, poor performance status ($p = 0.003$), advanced disease stage ($p = 0.002$) and bone metastasis ($p = 0.04$) were negatively related to survival. In women, the definition of the clinical features, disease course and survival related factors may contribute to our future treatment approaches based on our national data.

Key Words: Women lung cancer, survival, prognostic factors.

Akciğer kanseri dünya genelinde hem kadınlarda hem de erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Kadınlarda akciğer kanseri, 1987 yılında meme kanserini geçerek kanserden ölüm nedenleri içinde birinci sıraya yerleşmiştir. 2007 yılında kadınlarda tüm kanser ölümlerinin %26'sının akciğer kanserine bağlı gerçekleşeceği tahmin edilmektedir. Akciğer kanseri insidansının erkeklerde azaldığı, kadınlarda ise son 30 yılda arttığı ve 2010 yılına kadar plato yapmayacağı öngörülmektedir. Son 40 yıl içinde erkeklerde akciğer kanserinden ölüm oranlarındaki düşüş sigara kullanımındaki azalmayla ilişkilidir. Kadınlarda ise sigara içme sıklığı erkeklerden 20 yıl sonra en yüksek düzeye ulaşmış ve bu nedenle akciğer kanserinden ölümler artarak devam etmektedir (1,2).

Türkiye'de kadınlarda sigara içme oranı %24, erkeklerde ise %63'tür (3). Sağlık Bakanlığı ve verilerine göre, 1999 yılında akciğer kanseri insidansı erkeklerde 7.8/100.000, kadınlarda

1.2/100.000'dir ve kadınlarda görülen kanserler içinde altıncı sırada yer almaktadır (4). Topluluğa dayalı ilk kanser kayıt çalışmasının sonuçlarına göre, akciğer kanseri insidansı erkeklerde 61.6/100.000, kadınlarda 5.1/100.000'dir ve kadınlarda tüm kanserler içinde %5.2 ile yedinci sırada gelmektedir (5). Türkiye'de günümüze kadar yayınlanan 1994-1998 yılları verilerini içeren en büyük seride ise 11.849 akciğer kanserli hastanın %9.6'sının kadın olduğu bildirilmiştir (6).

Kadınlara sigara dumanındaki karsinojenlere erkeklere göre duyarlı olduğu ve sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu konusu tartışmalıdır, ancak hem histolojik tiplerin dağılımı hem de tedavi yanıtı olarak kadınlarda akciğer kanserinin daha farklı bir hastalık olduğu görülmektedir (7,8). Sigara içme alışkanlığından bağımsız olarak tüm yaş gruplarında kadınlarda adenokarsinoma en sık görülen kanser tipidir. Kadınlarda oransal olarak

erkeklere göre adenokarsinoma ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) daha sıktır. Kadınların tedaviye yanıtları evre, tedavi yöntemi, histopatolojiden bağımsız olarak daha iyidir (9-12).

İki cinsiyet arasındaki epidemiyolojik farklılıklar sigara alışkanlığındaki değişikliklerle ilişkili olmakla birlikte, erkekler ve kadınlarda akciğer kanseri gelişiminde genetik, hormonal, davranışsal ve çevresel faktörlerin arasındaki karmaşık etkileşim sürecinden kaynaklanan farkların daha iyi anlaşılması tanı, tedavi ve sağkalım üzerindeki etkileri bakımından önemlidir. Çevresel sigara dumanına maruziyet kadınlar için önemli bir risk faktörüdür, pasif içiciliğin riski %24-30 arttırdığı bildirilmektedir. Pozitif aile öyküsünün sigara içmeyen kadınlarda adenokarsinoma gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır (9,11).

Kadınlar için akciğer kanserindeki bu artış “güncel bir epidemi” olarak tanımlanmakta ve gün geçtikçe bu konuda yapılan araştırma sayısı artmaktadır. Türkiye’de benzer şekilde toplumumuzun büyük kısmını kapsayan yüksek sigara tüketimi göz önünde tutulduğunda akciğer kanseri her iki cinsiyet için de önemli bir sağlık sorunudur. Bu nedenle, ülkemizde kadınlarda akciğer kanserine ait verilerin değerlendirilmesi, sağkalıma etkili faktörlerin incelenmesi konu hakkında yararlı olacak bilgiler sağlayabilir. Bu çalışmada akciğer kanseri tanısı alan kadın hastalarımızın klinik özellikleri ve sağkalıma etkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Ocak 2000-Aralık 2005 tarihleri arasında kliniğimizde histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan 109 kadın hastanın yaş, sigara alışkanlığı, ek hastalık, ailede kanser öyküsü, başvuru semptomları, akciğer grafisindeki bulgular, lezyonların yerleşimleri, bronkoskopik bulgular, tanı yöntemi, histolojik tanıları, hastalık evresi, “Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)” skalasına göre performans durumu hasta kayıtları üzerinden retrospektif olarak incelendi (13). Hastalara uygulanan tedavi yöntemi (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, kemoradyoterapi ve destek tedavi olarak) kaydedildi. Histopatolojik sınıflama için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması kullanıldı (14). Evreleme

küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)’nde ve KHAK’da 1997 TNM evreleme sistemine göre yapıldı (15). Hastalara evreleme ve performans durumuna uygun olarak tedavi verildi.

Hastaların tanı anından ölüm veya en son takip tarihine kadar sağkalım süreleri belirlendi, düzenli olarak kontrole gelmeyen hastalarda telefonla ulaşılarak hasta hakkında bilgi alındı ve 95 hastanın sağkalımı incelendi. Hastaların sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemiyle, sağkalıma etkili faktörler log-Rank testiyle incelendi. Sağkalıma etkisi araştırılan faktörler; yaş ($\leq 50 / > 50$), sigara, ek hastalık, performans durumu ($0-1 / \geq 2$), %10’dan fazla kilo kaybı, T (tümör) faktörü (1, 2/3/4), N (nodal) faktör (0, 1/2/3), uzak metastaz, metastaz bölgeleri (kemik, karaciğer, beyin), evre (IIA-IIIB/IIIA-IIIB/IV), hücre tipi (KHAK, tanımlanmamış KHDAK, yassı hücreli, adenokarsinoma) ve tedavi (destek/diğer tedavi yöntemleri) olarak belirlendi. Cox regresyon analizi ile değişkenlerin bağımsız prognostik önemi değerlendirildi. İstatistiksel incelemeler SPSS for Windows 11.0 ile yapıldı ve p değerinin 0.05’in altında olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 109 hastanın yaş ortalaması 59.40 ± 11.56 (34-88) yıl olarak bulundu. Hastaların epidemiyolojik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. On yedi (%15.6) hastada sigara içme öyküsü vardı, sigara tüketimi ortalama 41.82 ± 21.71 (8-80) paket/yıl olarak belirlendi. Kırk iki (%38.5) hastada ek hastalık öyküsü vardı, bu hastaların 10 (%23.8)’unda akciğer hastalığı bulunuyordu. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan altı hasta sigara içicisiydi. Yirmi (%18.3) hastada ailede kanser öyküsü olduğu belirlendi ve 11 (%55) hastanın ailesinde akciğer kanseri vardı.

Hastaların başvuru semptomları sırasıyla; öksürük (%81.7), nefes darlığı (%78.9), göğüs ağrısı (%40.3), iştahsızlık-kilo kaybı (%31.2) ve hemoptizi (%13.8) olarak belirlendi (Tablo 2). Akciğer grafisinde %45.8’inde plevral sıvı, %42.2’sinde santral kitle ve %23.8’inde periferik kitle saptandı. Lezyonların bronkoskopik olarak yerleşimi incelendiğinde en fazla sağ üst lob bronşu (%16.5) ve sırasıyla sol ana bronş

Tablo 1. Epidemiyolojik özellikler.

Hasta sayısı	109
Yaş (ortalama ± SD)	59.40 ± 11.56
≤ 50	27 (%24.8)
> 50	82 (%75.2)
Sigara	
İçen	17 (%15.6)
İçmeyen	92 (%84.4)
Ek hastalık	
Yok	67 (%61.5)
Var	42 (%38.5)
Kardiyovasküler sistem	32 (%29.3)
Diabetes mellitus	11 (%10.1)
Solunum sistemi*	13 (%11.9)
Ailede kanser	
Var	20 (%18.3)
Akciğer	11 (%10.1)
Diğer	9 (%8.3)
Yok	89 (%81.7)

* Kronik obstrüktif akciğer hastalığı 6 (%14.3), geçirilmiş akciğer tüberkülozu 4 (%9.5), astım 1 (%2.4).

(%14.7), sol üst lob bronşu (%13.8), sağ ana bronş (%12.8), sağ alt lob bronşu (%12.8), sol alt lob bronşu (%11), orta lob bronşu (%7.3) ve lingulada (%2.7) olduğu belirlendi. Fiberoptik bronkoskopi yapılan 81 hastanın altısında bronkoskopi normal, 40'ında endobronşiyal lezyon, 14'ünde submukozal infiltrasyon, 21'inde dıştan bası bulguları saptandı.

Histopatolojik tanılar görülme sıklığına göre bronş mukoza biyopsi (%49.5), torasentez (%27.6) ve transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsi (TTİAB) (%15.6) ile konuldu (Tablo 3). Histopatolojik olarak hastaların 49 (%44.9)'una adenokarsinoma, 11 (%10.1)'ine yassı hücreli kanser, 24 (%22)'üne tiplendirilememiş KHDAK, 21 (%19.3)'üne KHAK, 3 (%2.8)'üne karsinoid ve 1 (%0.9)'üne mikst tipte karsinom tanısı konuldu. Tüm grupta en sık görülen histopatolojik tip adenokarsinoma, sigara içen kadın hastalar değerlendirildiğinde ise KHAK idi (%52.9) (Tablo 2) (Şekil 1). Sigara içen ve içmeyen hastalarda saptanan hücre tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Adenokarsinoma sigara içmeyenlerde anlamlı olarak fazlaydı (%44.9/%17.7) ($p < 0.001$). Ailesinde akciğer kanseri olan hastaların histopatolojik tanılarının dağılımına bakıldığında en sık olarak adenokar-

Tablo 2. Hastalık özellikleri.

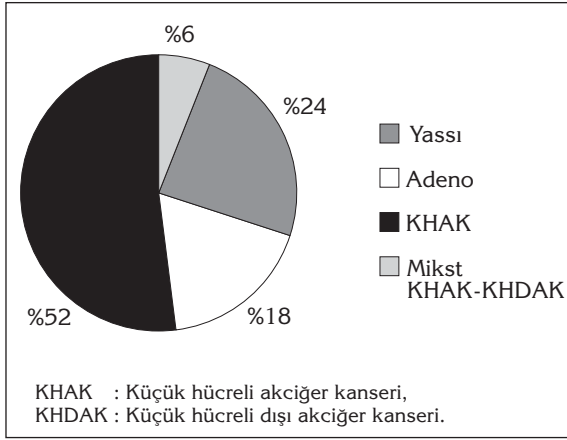
Özellikler	Sayı (%)
Başvuru yakınması	
Öksürük	89 (81.7)
Nefes darlığı	86 (78.9)
Göğüs ağrısı	44 (40.3)
İştahsızlık-kilo kaybı	34 (31.2)
Hemoptizi	15 (13.8)
Histopatolojik tanı	
KHDAK	84 (77.0)
Adenokarsinoma	49 (44.9)
Yassı	11 (10.1)
Tiplendirilemeyen	24 (22.0)
KHAK	21 (19.3)
Mikst KHDAK-KHAK	1 (0.9)
Karsinoid	3 (2.8)
Evre	
KHDAK	
IIB	4 (3.7)
IIIA	4 (3.7)
IIIB	24 (22.0)
IV	52 (50.5)
KHAK	
IIIA	1
IIIB	8 (%8.3)
IV	12 (%11)
Metastaz	
Yok	41 (37.6)
Var	59 (62.4)
Kemik	31 (28.4)
Karaciğer	25 (22.9)
Beyin	13 (11.9)
Adrenal	6 (5.5)
Birden fazla	19 (17.4)
ECOG performans	
0	21 (19.3)
1	57 (52.3)
≥ 2	31 (28.4)

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri,
KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri.

Tablo 3. Tanısal yöntemler.

Tanı yöntemi	Sayı (%)
Bronş mukoza biyopsi	52 (49.5)
Torasentez	30 (27.6)
TTİAB	17 (15.6)
VATS	4 (3.7)
Lenf bezi eksizyonel biyopsi	2 (1.8)
Metastatik lezyon biyopsi	2 (1.8)

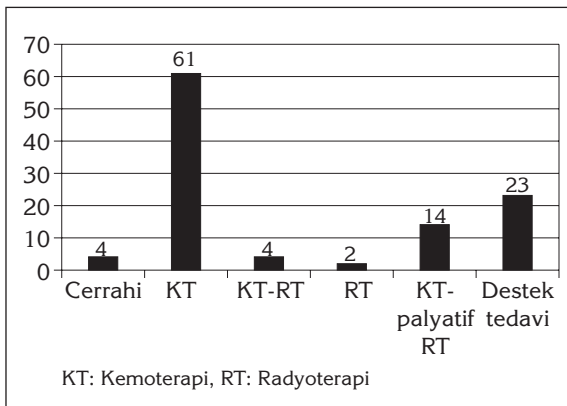
TTİAB: Transtorakal ince iğne aspirasyon biyopsi,
VATS: Video yardımcı torakoskopik cerrahi.



Şekil 1. Sigara içenlerde hücre tipine göre dağılım.

sinoma (n= 6) olduğu, bunu KHAK (n= 3) ve tiplendirilemeyen KHDAK (n= 2)'in izlediği belirlendi. Genç hasta grubunda (≤ 50 yaş), en sık görülen hücre tipi %37 oranında adenokarsinomdu (n= 10).

Tanı konulduğunda KHDAK'lı hastaların %61.9'unda, KHAK'lı hastaların ise %57.1'inde evre IV hastalık olduğu belirlendi. En sık uzak metastaz bölgeleri sırasıyla kemik (%28.4), karaciğer (%21.1) ve beyin (%11.9) idi, 19 (%17.4) hastada birden fazla uzak metastaz vardı. Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri Şekil 2'de gösterilmiştir. Hastalara evreleme ve performans durumuna uygun olarak belirlenen tedaviler uygulandı. Altmış bir (%56) hastaya kemoterapi, 23 (%21.1) hastaya performans durumu veya tedaviyi kabul etmemeleri nedeniyle destek tedavi ve 14 (%12.8) hastaya kemoterapi-palyatif radyoterapi verildi.



Şekil 2. Tedavi yöntemleri.

Tablo 4. Sağkalıma etkili faktörler.

	Ortalama sağkalım süresi (gün)	p
Tek Değişkenli Analiz		
Ek hastalık		
Yok	507	0.001
Var	193	
Performans skoru		
< 2	532	0.000
≥ 2	105	
T faktör		
T1-2	1160	0.024
T3	345	
T4	320	
Kemik metastazı		
Yok	470	0.023
Var	208	
Evre		
IIA-IIB	592	0.026
IIIA-IIIB	342	
IV	322	
Tedavi		
Diğer*	484	0.000
Destek	86	

* Kemoterapi, radyoterapi, cerrahi uygulanan hastalar.

Hastaların median sağkalım süresi 288 (5-1855) gün olarak bulundu. KHDAK için median sağkalım süresi 224 gün, KHAK için 334 gün olarak belirlendi ($p= 0.71$). Ek hastalık olması, primer tümörün büyüklüğü, kemik metastazı, ileri evre hastalık, performans skorunun 2 ve üzerinde olması, sadece destek tedavi uygulanmasının sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olduğu belirlendi. Yaş, sigara, kilo kaybı, hücre tipi ve lenf nodu için fark saptanmadı (Tablo 4). Çok değişkenli analizde ise kötü performans durumu ($p= 0.003$), ileri evre ($p= 0.002$) ve kemik metastazı bulunması ($p= 0.04$) sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak saptandı.

TARTIŞMA

Yirminci yüzyılın başında akciğer kanseri kadınlarda nadir görülen bir hastalık olarak bildirilirken, insidansı son 50 yılda %600 artarak kadınlarda kanser ölümlerinde birinci sıraya yerleşmiştir. Kadınlarda akciğer kanserinin artması erkeklerde ise azalması bu hastalık için erkek/kadın oranını değiştirmiştir (11). Patogenezdeki

farklılıklar ve kadınlarda akciğer kanserine olan yatkınlığın artmış olduğunu destekleyen sonuçlar akciğer kanserinde cinsiyete özel araştırmaların gerekliliğini gündeme getirmiştir. Artık akciğer kanserli hasta grubu değişim göstermektedir. Çoğunlukla erkeklerde görülen bir hastalık olma özelliği değişmiştir. Kadınlarda akciğer kanserinin gelişimi, hastalık seyri, tedaviye yanıtı açısından farklar vardır. Bu alandaki çalışmalarda kadınlarda akciğer kanserine ait klinik özelliklerin tanımlanması, gelecekteki yaklaşımlarımızın belirlenmesinde önem kazanmaktadır.

Akciğer kanseri tanısı alan kadın hastalarımızın klinik özellikleri ve sağkalıma etkili faktörleri belirlemeyi amaçladığımız bu çalışmada beş yıllık bir süre içinde tanı alan hastaların verileri değerlendirildi. Bu süreçte tanı alan hastaların yaş ortalamasının 59 ve çoğunluğunun (%75.2) 50 yaş üstünde olduğu görüldü. Bu oran daha önce ülkemiz ve diğer geniş sayıda olguyu içeren serilerdeki ile benzerlik göstermektedir. Ütkaner ve arkadaşları kadın akciğer kanserli hasta grubunun %90'ının 50 yaş ve üzerinde olduğunu, Yurdakul ve arkadaşları ise kadınlarda en sık 50-70 yaş arasında tanı konulduğunu belirlemişlerdir. Radzikowska ve arkadaşları toplum temelli çalışmalarında, Fu ve arkadaşları ise ulusal veri tabanına dayalı incelemelerinde sırasıyla kadın olguların %76.7 ve %91.4'ünün 50 yaş üzerinde olduğunu bildirmişlerdir (10,16-18). 2007 yılına ait Amerika Birleşik Devletleri (ABD) kanser istatistikleri kadınlarda akciğer kanserinin 60 yaş ve üstü grupta kanserden ölüm nedenleri içinde birinci sırada yer aldığını göstermektedir (2). Sigara kadınlarda akciğer kanseri gelişiminde en önemli etyolojik faktör olmakla birlikte, 2000 yılında erkeklerde akciğer kanserinin %85'inin, kadınlarda ise %47'sinin sigarayla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Avrupa'da akciğer kanseri olan kadınların %70'inin, erkeklerin ise %85'inin aktif sigara içicisi olduğu bildirilmiştir (19). Sigara akciğer kanserinde başlıca risk faktörüdür, ancak yaklaşık olarak tanı alan hastaların %10'u sigara içmeyenlerden oluşmaktadır ve hiç sigara içmemiş akciğer kanserli hastalarda kadın/erkek oranı 3/1'dir (1). Hastalarımızın %15'inde sigara öyküsü vardı. Ütkaner ve arkadaşlarının serisinde bu oran %25 olarak bulunmuştur ve bu

durum ülkemizde kadınlarda sigara alışkanlığının erkeklerdeki kadar sık olmaması (%24/%63) ile ilişkili olarak değerlendirilebilir (17). Kadınlarda sigara alışkanlığı ile akciğer kanseri gelişme riski arasında aynı düzeyde sigara içen erkeklerle karşılaştırıldığında 1.5 kat artış olduğu bildirilmiştir, ancak kohort çalışmalarında benzer sigara tüketimi olan erkek ve kadınlar arasında bir fark bulunamamıştır (8,20). Çevresel sigara dumanına maruz kalan sigara içmeyen kadınlarda ise akciğer kanseri gelişme riski %24-30 daha fazladır (21,22).

Akciğer kanseri olan hastaların kontrol grubuna kıyasla ailelerinde daha fazla akciğer kanserli birey olduğu bildirilmiştir ve ailesel sigara öyküsünden bağımsız bir şekilde artmış risk olması bu bulgunun genetik hatta diğer çevresel faktörlerin paylaşımı ile ilişkisi olabileceğini destekler niteliktedir. Sigara içmeyen erkeklere göre kadınlarda akciğer kanseri riskinin arttığı ve bu artışın özellikle adenokarsinomada daha fazla olduğu bildirilmiştir (23,24). KOAH'lı hastalarımızın sigara içiyor olması nedeniyle ortak etyolojik faktör bulunmaktaydı. Kadınlarda sigaraya bağlı akciğer kanseri gelişiminde DNA, tamir mekanizmalarını düzenleyen genlerde mutasyona neden olur. Tümör baskılayıcı gen p53'ün baskılanması tümör gelişimini başlatır veya kolaylaştırır. Polisiklik aromatik hidrokarbonların aktivasyonu sitokrom p450 enzimleri CYP1A1 ve CYP1B1 enzimleriyle olur ve glutatyon-S-transferazlar (GST) ile inaktifleşir. Sigara içen kadınlarda CYP1A1 düzeyi erkeklere göre dört kat fazladır. Sigaradan bağımsız olmak üzere, CYP1A1 ve GSTM1 varyant genotipi kadınlarda akciğer kanseri riski artışıyla ilgili olarak bulunmuştur. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)'nde tirozin kinaz alanındaki mutasyonlar hücreyel çoğalma ve apoptozise direnç gelişimine neden olmaktadır ve bu aktifleştirici mutasyonlar kadınlarda daha fazla görülmektedir. EGFR yolunda yer alan K-RAS molekülündeki mutasyonlar da kadınlarda daha siktir, sigara içimiyle ve DNA hasarıyla ilişkilidir. Hormona duyarlı dokularda östrojen reseptörleri alfa ve beta (ER- α , ER- β) ile etkileşim sonucunda veya östrojenden bağımsız büyüme faktörü (özellikle EGFR) salınımıyla tümör oluşumuna yol açmak-

tadır. KHDAK'ın östrojene duyarlı olduğu, tümörlerde ER- β ve daha az olarak ER- α ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. ER- β ekspresyonu kadın hastalarda daha fazla görülmektedir. ER- β ekspresyonu sağkalım üzerinde olumlu etki gösterirken, ER- α ekspresyonu sağkalımı olumsuz etkilemektedir (1).

Bu çalışmada 20 hastada ailede kanser öyküsü saptandı ve bunların 11 (%55)'inin ailesinde akciğer kanseri olduğu öğrenildi. Ailesinde akciğer kanseri olan hastaların histopatolojik tanıların dağılımına bakıldığında ise en sık olarak adenokarsinoma (%54.5) tanısı aldıkları belirlendi. Kadın hastalarla ilgili geçmişte yapılan çalışmalarda, eşlik eden akciğer hastalığı sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bildirilmiştir (25). Hastalarımızın 10 (%23.8)'unda akciğer hastalığı bulunuyordu ve altı KOAH tanısı olan hasta vardı.

Akciğer kanseri histopatolojik tiplerinde cinsiyetler arasında fark bulunmaktadır. ABD'de erkeklerde adenokarsinomanın arttığı, yassı hücreli kanserin azaldığı, kadınlarda ise tüm histopatolojik tiplerin arttığı bildirilmiştir. Avrupa'da benzer şekilde bir değişim gözlenmektedir ve adenokarsinoma diğer hücre tiplerine göre artış göstermiştir, ancak yassı hücreli kanser halen Avrupa'da erkeklerde en sık görülen hücre tipidir (19,26,27). Ülkemizde de en sık görülen hücre tipi yassı hücreli kanserdir (6). Adenokarsinoma kadınlarda en sık görülen histopatolojik tiptir ve bunu sırasıyla KHAK ve yassı hücreli kanser izlemektedir (16). Erkeklerle karşılaştırıldığında oransal olarak kadınlarda adenokarsinomanın daha fazla olduğu görülmektedir (28). Adenokarsinomadaki artışın kullanılan sigara tipindeki değişime; filtreli ve düşük katranlı sigaraların daha derin inhalasyonu ve dolayısıyla sigara dumanındaki karsinogenlerin akciğerlerde periferik dağılımının bir sonucu olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (29). Bu çalışmada en sık saptanan hücre tipi adenokarsinomaydı (%44.9), ikinci sıklıkta KHAK (%19.3) vardı. Utkaner'in kadın akciğer kanserli hasta grubunda da benzer şekilde en sık adenokarsinoma (%26.7)'in, ikinci sıklıkta ise KHAK (%17.2)'in görüldüğü belirlenmiştir (17). Yurdakul ve arkadaşları kadın hastaların %45.9'unda adenokarsi-

nomanın en sık görüldüğünü bildirmiştir (18). Köktürk ve arkadaşları ise kendi olgu serilerinde kadın hastalarda en sık görülen hücre tipinin KHAK olduğunu, bunu adenokarsinomanın izlediğini, Bozkurt ve arkadaşları kadınlarda en sık adenokarsinoma görüldüğünü bildirmişlerdir (30,31). Çalışmamızda sigara içenler değerlendirildiğinde KHAK'ın bu hastalarda en sık görülen kanser tipi olduğu belirlenmiştir (%52.9). Sigara içen ve içmeyen hastalarda saptanan hücre tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Adenokarsinoma sigara içmeyenlerde anlamlı olarak fazlaydı (%44.9/%17.7). Tüm hücre tipleri sigara içimiyle ilişkili olmakla birlikte, sigara içenlerde yassı hücreli kanser ve KHAK daha sık görülürken, bu bağıntı adenokarsinoma da diğerlerine göre daha azdır (11). Histopatolojik tiplerin dağılımındaki farkın nedenini kesin olarak açıklamak mümkün değildir, ancak sigara içme alışkanlıklarında cinsiyete özgü değişiklikler veya kullanılan sigara türlerinin farklı olmasıyla ilişkisi bulunabilir. Ayrıca, akciğer kanserinde östrojen reseptör ekspresyonunun gösterilmiş olması, ekzojen ve/veya endojen östrojenin kadınlarda akciğer adenokarsinomu gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (11,16).

Hastalarımızda bronkoskopik olarak lezyonların yerleşimi incelendiğinde en fazla sağ üst lobda (%16.5) olduğu saptandı. Bu bulgu ülkemize ait sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (31,32). Çalışmamızda tanı konulduğunda KHDAK'lı hastaların %61.9'u, KHAK tanısı alanların ise %57.1'inde evre IV hastalık olduğu belirlendi. Ülkemizde hem KHDAK'da hem de KHAK'da tanı konulduğu sırada hastaların genel olarak ileri evrede olduğu bilinmektedir ve sonuç bu durumla uyumludur (6).

Çalışmamızda hastaların median sağkalım süresi 288 gün olarak bulundu. KHDAK için median sağkalım süresi 224 gün, KHAK için 334 gün olarak belirlendi ve aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.71$). KHDAK ve KHAK'lı hastalarımızın çoğunluğu ileri ve metastatik evredeydi. Bu evredeki kadın hastalar için daha önceden bildirilen median sağkalım süreleriyle uyumluydu (33-35). Kadın hastalarımızın prognozuna etkili faktörleri incelediğimizde ek hastalık olması, pri-

mer tümörün büyüklüğü, kemik metastazı, ileri evre hastalık, performans skorunun 2 ve üzerinde olması, sadece destek tedavi uygulanmasının sağkalımı olumsuz etkilediği belirlendi. Çok değişkenli analizde ise kötü performans durumu, ileri evre ve kemik metastazı bulunması sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak saptandı. Performans durumu bozukluğu, klinik evrenin ileri olması ve sadece destek tedavi uygulanmasının daha önce birçok çalışmada akciğer kanserinin prognozunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (36).

Kadınlarda akciğer kanseri tedavisinin sonuçları ele alındığında KHDAK'da tedaviye yanıtlarının her evrede erkeklere göre daha iyi olduğu, cerrahi rezeksiyon sonrası sağkalım süresinin kadınlarda daha uzun olduğu, ileri hastalıkta kadın cinsiyet için sağkalım avantajının bulunduğu gösterilmiştir ve benzer şekilde KHAK için de kadınlarda tedaviye daha iyi yanıt alındığı bildirilmiştir (1,9,12). EGFR tirozin kinaz inhibitörleri gefitinib ve erlotinib ile ileri evre KHDAK'da nüks olan hastalarda %10 yanıt alınmaktadır. Sigara içmeyen, kadın, adenokarsinomlu hastalarda daha iyi yanıt alınması ve EGFR mutasyonlarının kadınlarda daha sık görülmesi akciğer kanserinin heterojen yapısını bir kez daha göstermiştir (37,38).

Sonuç olarak; bu çalışmada belirli bir süreçte izlenen kadın akciğer kanserli hastaların sonuçları değerlendirildi, klinik özellikleri ve sağkalıma etkili faktörlerin analizi yapıldı. Hastaların çoğunluğu 50 yaş üstündeydi, en sık görülen hücre tipi adenokarsinomaydı ve tanı konulduğunda hem KHDAK'da hem de KHAK'da hastalığın ileri evrede olduğu belirlendi. Hastalığı ileri evrede olan, performans durumu bozuk ve kemik metastazı görülenlerde prognozun kötü olduğu gösterildi. Çalışmamıza ait sonuçlar bu konudaki diğer verilerle benzerlik göstermektedir. Ülkemizde de tüm dünyada olduğu gibi kadınlarda sigara alışkanlıkları değişmekte, akciğer kanserinin bundan sonra daha sık görüleceği öngörülmektedir. Gelecekteki yaklaşımlarımıza kendi verilerimiz ışığında yön verebilmek için kadınlarda akciğer kanseri konusunda yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Belani CP, Marts S, Schiller J, Socinski MA. Women and lung cancer: Epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer* 2007; 55: 15-23.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer Statistics, 2007*. *Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
3. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Haydaroğlu A (editör). *Akciğer Kanseri: Tanı ve Tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000: 15-34.
4. The Ministry of Health Department of Cancer Control. *Cancer Control Programme and Cancer Statistics in Turkey (1995-1999)*. Ankara 2002: 135-61.
5. 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.
6. 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.
7. Risch HA, Howe GR, Jain M, et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histological type. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 281-93.
8. Bain C, Feskanich D, Speizer F, et al. Lung cancer rates in men and women comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 826-34.
9. Novello S, Baldini E. Women and lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 2): 79-82.
10. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: Age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 2002; 13: 1087-93.
11. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women, a contemporary epidemic. *JAMA* 2004; 291: 1763-8.
12. Thomas L, Doyle A, Edelman MJ. Lung cancer in women, emerging differences in epidemiology, biology and therapy. *Chest* 2005; 128: 370-81.
13. 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.
14. World Health Organization. *Histological typing of lung and pleural tumors*. World Health Organization, Copenhagen, 1999.
15. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
16. Fu JB, Ying Kau T, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women, analysis of the national surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest* 2005; 127: 768-77.
17. Utkaner G, Yılmaz U, Çelikten E, Gürsoy M. Primer akciğer kanserli 116 kadın olgunun analizi. *Solunum Hastalıkları* 1996; 7: 1-9.

18. Yurdakul A, Çalışır H, Demirağ F ve ark. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı. *Toraks Dergisi* 2002; 3: 59-65.
19. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: Epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncology* 2003; 4: 45-55.
20. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: Examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 183-92.
21. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315: 980-8.
22. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women: A multicenter study. *JAMA* 1994; 271: 1752-9.
23. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 554-62.
24. Wu AF, Fontham ET, Reynolds P, et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 535-42.
25. Alavanja MCR, Browson RC, Boice JD, Hock E. Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 623-32.
26. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, et al. Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general French hospital centers. *Rev Mal Respir* 2002; 19: 727-34.
27. Charcioux A, Rossignol M, Purohit A, et al. International differences in epidemiology of lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 1997; 16: 133-43.
28. Muscat JE, Wynder EL. Lung cancer pathology in smokers, ex-smokers and never smokers. *Cancer Lett* 1995; 88: 1-5.
29. Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, et al. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer* 1997; 80: 382-8.
30. Köktürk N, Yeğin D, Çiftçi Ulukavak T ve ark. Akciğer kanserlerinde epidemiyolojik özellikler yıllar içinde değişim gösteriyor mu? *Toraks Dergisi* 2004; 5: 137-42.
31. Bozkurt B, Selçuk ZT, Fırat P ve ark. 1972-2005 döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde akciğer kanseri tanısı konulan hastaların histolojik ve epidemiyolojik değerlendirmesi. *Toraks Dergisi* 2004; 5: 148-53.
32. Çelikoğlu SI, Aykan TB, Karyel T. Bronchoscopic findings: Review of 345 cases. *Respiration* 1986; 49: 132-6.
33. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, et al. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 441-6.
34. Singh S, Parulekar W, Murray N, et al. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 850-6.
35. Johnson BE, Steinberg SM, Phelps R, et al. Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med* 1988; 85: 194-6.
36. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 925-83.
37. Siegel Lakhai WS, Beijenen JH, Schellens JH. Current knowledge and future directions of the selective epidermal growth factor receptor inhibitors erlotinib (Tarceva) and gefitinib (Iressa). *Oncologist* 2005; 10: 579-89.
38. Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non small cell lung cancer: Molecular analysis of IDEAL/IN-TACT gefitinib trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8081-92.