



METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF NON-SMALL CELL METASTATIC LUNG CANCER PATIENTS

Duygu Bayır¹, Tarkan Yetişiyiğit²

¹Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı

Özet

Amaç: Akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanserdir ve her iki cinsiyette de kansere bağlı ölümlerin başta gelen nedenleri arasındadır. Tanı ve tedavi sürecindeki gelişmelere rağmen, bu hastalardaki genel sağkalım sürelerinin halihazırda kısa olduğu görülmektedir. Bu çalışmada küçük hücreli dışı metastatik akciğer kanserli hastaların demografik özellikleri incelenmiş ve bu faktörlerin sağkalım üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğinde 2010-2016 yılları arasında metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olarak çalışmaya kabul kriterlerini karşılayan 102 hasta dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi demografik özellikleri incelendi ve bu özelliklerin prognoz ile ilişkisini gösterebilecek istatistiksel incelemeler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya kabul kriterlerini karşılayan 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi kayıt altına alınmış olan demografik özellikleri incelendi. Çalışma grubundaki hastaların median genel sağkalım süresi 10 ay ve median progresyonsuz sağkalım süresi 6 ay olarak bulundu. Klinik parametrelere bakıldığında, ECOG Performans Skorunun 0-1 olması, yaşın ≥ 70 olması, tek bir bölgede metastaza sahip olunmasının daha uzun median genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptandı. Multivariate cox regresyon analizinde ise sadece metastaz sayısı sağkalım için bağımsız prediktif değer olarak bulundu.

Sonuç: Bu çalışma, metastaz sayısının metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda kötü prognoz tahmin edilmesine yardımcı olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, demografik özellikler, prognoz

Abstract

Aim: Lung cancer is the most common cancer in the world and is one of the leading causes of cancer-related deaths in both sexes. Despite improvements in treatment and duration of treatment, overall survival in these patients is still short. In this study, the demographic characteristics of patients with non-small cell metastatic lung cancer were examined and the effect of these factors on survival was evaluated.

Materials and Methods: The study included 102 patients with metastatic non-small cell lung cancer who met the criteria for admission to study between 2010-2016 at Namık Kemal University Hospital Medical Oncology Clinic. Pre-treatment demographic characteristics of the patients were examined and a statistical analysis was performed to show the relationship between these characteristics and prognosis.

Results: 102 patients who met the Study Admission criteria were included in the study. Demographic characteristics of patients were recorded before treatment. Patients in the study group had a median overall survival time of 10 months and a median progression-free survival time of 6 months. When clinical parameters were examined, it was determined that patients had an ECOG Performance Score of 0-1, age ≥ 70 , and that single metastasis was associated with longer overall survival. In multivariate cox regression analysis, only the number of metastases was found as an independent predictive value for survival.

Conclusion: This study has shown that the number of metastases can help predict poor prognosis in patients with metastatic non-small cell lung cancer.

Keywords: Non small cell lung cancer, demographic characteristics, prognosis

GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanserdir ve her iki cinsiyette de kansere bağlı ölümlerin başta gelen nedenleri arasındadır.⁽¹⁾ Akciğer kanseri, tedavi ve prognoz açısından küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer

kanseri(KHDAK) olarak sınıflandırılır. KHDAK tüm olguların %80-85 kadarından sorumludur ve squamoz hücreli, adenokarsinoma ve büyük hücreli karsinom olmak üzere başlıca üç tipi vardır. Tanı ve tedavi sürecindeki gelişmelere rağmen, bu hastalardaki genel sağkalım süreleri hala kısadır⁽²⁾. KHDAK'li hastalarda

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Dr Duygu Bayır
duygubayir@hotmail.com
Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Telefon:02822505000

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 26.01.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 17.03.2017

tedavi öncesi bakılan bazı parametrelerin prognostik önemi retrospektif çalışmalarla değerlendirilmiştir. Sağlıkım üzerine en önemli belirleyicilerden birinin tümör evresi olduğu gösterilmiştir (3). Cinsiyet, yaş, kilo kaybı da prognozu belirleyen diğer faktörlerdir (4-6). KHKDAK'de tanımlanmış olan bu prognostik faktörlerle beraber bireysel farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle bireysel olarak değerlendirilecek yeni prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallarına uygun olarak yapılmış olup, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan onay alınmıştır. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji ve Göğüs Hastalıkları kliniklerinde 2010-2016 yılları arasında akciğer kanseri tanısı almış olan 304 hasta çalışmaya uygunluk açısından tarandı. Daha öncesinde cerrahi kitle eksizyonu yapılmamış, hiç kemoterapi almamış olan ve tanı anında metastatik olan khdak tanılı hastalardan verilerine ulaşılan 102 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların performans durumu ECOG Performans skalasına göre 0-2 arasındaydı. Retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, cinsiyet, hastalık hikayesi, tanı tarihi, tümörün histopatolojik alt tipi, metastaz yerleri ve sayısı, ECOG Performans skalasına göre değerlendirilmiş performans durumları, progresyon tarihleri, ölüm tarihleri, hayatta olanlar için en son poliklinik kontrol tarihleri tespit edildi. Evreleme Akciğer kanserlerinde 8. TNM Sistemine göre yapılmıştır.

İstatistiksel Yöntem: Verilerin istatistiksel değerlendirmesi IBM SPSS 22.0 hazır paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortanca ve standart sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin dağılımı normal ise ikiden fazla grup varlığında ANOVA, ikili gruplardaki değişkenlerin karşılaştırılmasında ise parametrik sürekli değişkenler için T testi kullanıldı. Normal dağılımın sağlanmadığı koşullarda ise ikiden fazla grup varlığında Kruskal-Wallis testi, ikili gruplar için ise Mann-Whitney U kullanıldı. Kategorik değişkenler ise ki kare testi ile değerlendirildi. Değişkenler arası korelasyon için normal dağılım koşulu sağlanarlarda Pearson, normal dağılım sağlanmamışsa Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Bağımlı değişkenleri etkileyen bağımsız değişkenlerin arasındaki ilişki Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. GSK; tanı anından ölüme kadar geçen süre, PSK; tanı anından, progresyonun tespit edildiği tarihe veya takibe gelmeyen veya kendisine ulaşılmalayan hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağlıkım analizlerinde Kaplan-Meier metodu kullanıldı ve grupların sağkalımı log-rank ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlı fark $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmaya alınan 102 hastanın 88'i (%86,3) erkek, 14'ü (%13,7) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $63,4\pm 21,4$ yıl (42-85 yıl) idi. Tümörün histolojik alt tiplerine baktığımızda; hastaların 54'ü (%52,9) adenokarsinom, 39'u (%38,2) squamoz hücreli karsinom, 9'u (%8,8) küçük hücreli dışı akciğer kanseri diğer tanımlanmamış tip tanısı almışlardı. Hastaların

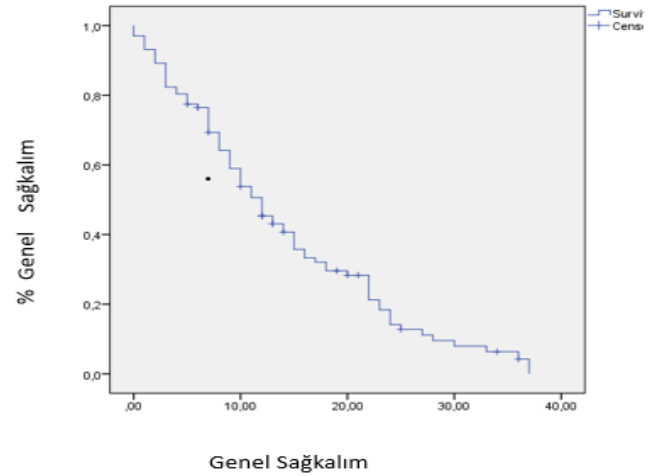
sigara içme durumları değerlendirildiğinde; 89'u (%87,3) sigara içmiş yada içiyor, 13'ü (%12,7) hiç sigara içmemişti.

Hastalarımızın tamamı metastatik hastalardan oluşmaktaydı. Hastalık evrelemesinde AJCC'nin (American Joint Committee on Cancer recommendations) önerdiği 2015 yılında yayınlanmış olan TNM evrelemesi kullanıldı. Hastalar metastaz sayısı ve metastaz bölgelerine göre değerlendirildiklerinde; 50 hastanın (%49) 2 veya daha fazla bölgede metastazı, 52 hastanın (%51) tek bölgede metastazı bulunmaktaydı.

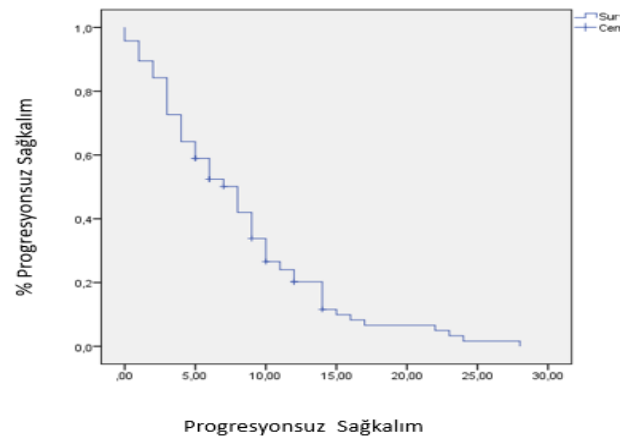
Tek bir bölgede metastazı olanların metastaz yerlerine bakıldığında; 3'ünde (%2,9) akciğer, 20'sinde (%19,6) kemik, 9'unda (%8,8) böbreküstü bezi, 13'ünde (%12,7) sinir sistemi, 6'sında (%5,8) karaciğer ve 1'inde (%0,9) böbrek metastazı bulunmaktaydı. Hastalar ECOG Performans skalasına göre değerlendirildiklerinde, Performans skoru 0 olan 16 hasta (%15,7), 1 olan 51 hasta (%50), 2 olan 35 hasta (%34,3) vardı. Hasta özellikleri Tablo-1 'de gösterilmiştir. Hastaların ortanca takip süresi 26 ay (1-66 ay) idi. Bu takip süresinin sonunda 85 (%83,3) hasta ex oldu. Hastaların tamamı standart kemoterapi rejimlerine göre kemoterapi almış hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların birinci basamak kemoterapiye yanıt oranlarına bakıldığında; 52 (%51) hastada birinci basamak kemoterapiye yanıt alınmıştı. 50 (%49) hasta birinci basamak kemoterapiye yanıtızsıdı. Hastaların genel sağkalım analizi yapıldı. Genel sağkalım median 10 ay (%95 CI 14,48-9,52) olarak saptandı. Takip süresince hastaların progresyonsuz median sağkalımı 6 ay (%95 CI 9,78-6,21) olarak saptandı.(Resim 1,2)

Tablo-1: Hasta özellikleri

Özellikler	Frekans (n)	Yüzde (%)
Hasta sayısı	102	(100)
Ortanca yaş	63,4	(42-85)
Cinsiyet		
Kadın	14	(13,7)
Erkek	88	(86,3)
Histolojik alt tip		
Adenokarsinom	54	(52,9)
Squamos hücreli karsinom	39	(38,2)
Khdak diğer tipler	9	(8,8)
Sigara öyküsü		
İçiyor/içmiş	89	(87,3)
Hiç içmemiş	13	(12,7)
Metastaz bölgesi		
Akciğer	3	(2,9)
Kemik	20	(19,6)
Böbrek üstü bezi	9	(8,8)
Sinir sistemi	13	(12,7)
Karaciğer	6	(5,8)
Diğer	1	(0,9)
Multiple metastaz	50	(49)
ECOG Performans skalası		
Skor 0	16	(15,7)
Skor 1	51	(50)
Skor 2	35	(34,3)



Resim 1: Hastaların medyan genel sağkalım eğrisi



Resim 2: Hastaların medyan progresyonsuz sağkalım eğrisi

Sağkalımın hasta özellikleri ile ilişkisi incelendi (Veriler Tablo 2'de gösterilmiştir).

Sağkalımın yaş ile ilişkisi incelendiğinde; 70 yaş ve üzerindeki 24 hastanın genel sağkalımı medyan 13 ay, 70 yaş altı 78 hastanın genel sağkalım medyan 10 aydı (p:0,035). Yaşın genel sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

70 yaş ve üzerindeki hastalarda progresyonsuz sağkalım ortanca 9 ay, 70 yaş altı hastalarda progresyonsuz sağkalım ortanca 6 aydı (p: 0,238). Yaş ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sağkalım ve cinsiyet ilişkisi incelendiğinde; cinsiyet ile genel sağkalım (p:0,597) ve progresyonsuz sağkalım (p:0,771) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sağkalım ve metastaz sayısı ilişkisi incelendiğinde; 2 ve üzeri metastaz sayısının genel sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,02). Metastaz sayısı ile

progresyonsuz sağkalım (p:0,710) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sağkalım tümör alt tipi ilişkisine bakıldığında; tümör histolojik alt tipi ile genel sağkalım (p:0,528) ve progresyonsuz sağkalım (p:0,454) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sağkalımın sigara içimi ile ilişkisi incelendiğinde; genel sağkalım (p:0,499) ve progresyonsuz sağkalım (p:0,378) ile sigara içimi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sağkalım ECOG Performans durumu ile ilişkisi incelendiğinde; ECOG Performans skoru 0-1 olanlarda genel sağkalım medyan 14 ay, ECOG Performans skoru 2 olanlarda genel sağkalım medyan 4 aydı (p<0,001). ECOG Performans skoru 0-1 olanlarda progresyonsuz sağkalım medyan 9 ay, ECOG Performans skoru 2 olanlarda progresyonsuz sağkalım medyan 3 aydı (p<0,001). ECOG Performans durumunun sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 2: Hasta özelliklerinin GSK ve PSK üzerine etkisi

HASTA ÖZELLİKLERİ	n	(%)	GENEL SAğKALIM (AY)	p	PROGRESYONSUZ SAğKALIM (AY)	p
YAŞ						
≥70	24	(23,5)	13	0,035	9	0,238
<70	78	(76,5)	10		6	
CİNSİYET						
ERKEK	88	(86,3)	10	0,597	6	0,771
KADIN	14	(13,7)	8		6	
METASTAZ SAYISI						
TEK METASTAZ	52	(49)	11	0,02	6	0,71
2 VE ÜZERİ METASTAZ	50	(51)	8		6	
ECOG PERFORMANS SKALASI						
SKOR 0-1	67	(65,7)	14	<0,001	9	<0,001
SKOR 2	35	(34,3)	4		3	
SİGARA ÖYKÜSÜ						
İÇİYOR/İÇMİŞ	89	(87,3)	10	0,499	7	0,378
HİÇ İÇMEMİŞ	13	(12,7)	12		6	
HİSTOLOJİK ALT TİP						
ADENO	54	(52,9)	9	0,528	6	0,454
SQUAMOZ	39	(38,2)	11		7	
DİĞER	9	(8,8)	12		6	

p<0,05 istatistiksel anlamlı

Genel sağkalıma etkili parametreler üzerinden yapılan multivariate logistik regresyon analizinde sadece metastaz sayısının bağımsız predikte edici olduğu saptanmıştır (p:0.021, OR: 4.96 , %95 CI: 1.275-19.36) (Veriler Tablo 3'de verilmiştir.)

Tablo 3: Genel sağkalımda etkili olan parametrelerin çok değişkenli analiz sonucu

Değişken	OR (Risk katsayısı)	%95 Güven aralığı	P
Yaş (≥70- <70)	0,522	0,128-2,125	0,364
ECOG (0-1/2)	7,385	0-0,57	0,997
Metastaz sayısı(1-≥2)	4,96	1,275-19,364	0,021

p<0,05 istatistiksel anlamlı

TARTIŞMA:

Akciğer kanseri en sık tanı alan kanser türlerinden biridir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1). KHDAK tüm akciğer kanseri olgularının %80'den fazlasını oluşturur. KHDAK'de ana tedavi seçenekleri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiye ek olarak spesifik gen mutasyonlarına sahip olan olgularda hedefe yönelik tedavilerden oluşmaktadır (7,8). KHDAK'de tanı anında olguların üçte ikisinden fazlasının lokal ileri ya da metastatik evrede olması sebebi ile beş yıllık sağkalım oranları %16 civarındadır (9,10). Evre 4 hastalarda bu oran yaklaşık %1 civarında kalmaktadır. İleri evre KHDAK'de; yaş, cinsiyet, performans durumu, kilo kaybı, histolojik alt tip, sigara içme durumu, hemoglobın düzeyi, zorlu expiratuvar volüm düzeyleri (FEV1), tutulan organ sayısı, birinci basamak kemoterapinin tipi gibi literatürde belirtilmiş olan prognostik faktörler mevcuttur (11). EGFR mutasyonları ve ALK

gen yeniden düzenlemeleri de sınırlı hasta grubunda klinik yaklaşıma katkıda bulunabilmektedir (12,13).

Çalışmamızda KHDAK'li hastalarda tanı anındaki klinik özelliklerinin prognoz üzerine etkisi değerlendirildi. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan hastaların kilo kaybına yönelik güvenilir verilere ulaşamadığı için çalışmada bu verilere yer verilemedi. Çalışmadaki hastaların yaş dağılımları (63,4 ±8,43), tümör histolojik alt tip dağılımları (adenokarsinom %52, squamoz cell karsinom %38,2, KHDAK diğer tanımlanmamış tipler %8,8), cinsiyet dağılımları (erkek %86,3 kadın %13,7) ve sigara kullanım öyküleri (sigara içmiş olanlar %87,3 içmeyenler %12,7) literatür verileri ile uyumluydu (14-16). Hastaların ortanca genel sağkalımı 10 ay, ortanca progresyonsuz sağkalımı 6 ay olarak bulunmuştur. Sağkalım süreleri literatür ile uyumluydu (17).

Cinsiyet, tümör histolojik alt tipi ve sigara içme öyküsü tek değişkenli analizde sağkalımla ilişkili bulunmadı. Wakelee ve arkadaşları (18) ise ileri evre KHDAK'li hastalarda yaptıkları çalışmada kadın cinsiyeti iyi prognostik faktör olarak belirtmişlerdir. Metastaz sayısı (tek metastaz, multiple metastaz olarak değerlendirildi), ECOG performans durumu ve yaş (≥70 yaş genel sağkalım süresi daha uzun saptanmıştır) tek değişkenli analizde sağkalımla ilişkili bulundu. Koumarianou'nun yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak ileri yaş iyi prognostik faktör olarak belirtilmiştir (19). Bizim çalışmamızda ileri yaşın genel sağkalımda iyi prognostik faktör olarak bulunmasında, standart kemoterapi rejimi olarak verilen platin analoglarının her kürde verilecek olan total

dozun tek günde verilmeyip günlere bölünmüş olarak verilmesinin kemoterapi tolerabilitesini ve hasta uyumunu artırarak etkili olabildiği düşüncesindeyiz. Yine bu ileri yaştaki hastalarda metastaz yerleri incelendiğinde sadece kemik metastazının diğer metastaz bölgeleri ve diğer yaş grubuna göre daha fazla sayıda görülmüş olması da bu hastalarda genel sağkalımda uzamaya neden olmuş olabilir.

Yapılan multivariate logistik regresyon analizinde sadece metastaz sayısının sağkalım üzerine bağımsız predikte edici olduğu saptandı. Hendriks ve arkadaşlarının (20) evre 4 KHDAK'lı hastalarda yapmış oldukları çalışmada da tek organ metastazı genel sağkalım üzerine etkili prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Çalışmamız 8.TNM Akciğer Kanseri Sınıflama sistemindeki değişiklik ile uyumlu olarak, metastaz sayısının sağkalım üzerine etkili olduğunu göstermiştir.Hasta sayısının yeterli olmaması sebebi ile metastaz bölgelerinin sağkalıma etkisi istatistiki olarak değerlendirilmemiştir. Bu açıdan daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

References

- 1.Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer 2008, Section of Cancer Information. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008
3. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors of small cell lung cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2004;18(2):445-60
- 4.Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. Cancer. 2000;89(3):523-33.
5. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, Kaasa S, Hatlevoll R, Aamdal S. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. Lung Cancer. 2003;39(3):303-13.

6. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. J Clin Oncol. 1990;8(9):1563-74.
7. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2005;353(2):123-32.
8. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagaw K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. N. Engl. J. Med. 2014;371:2167-77.
9. Heist RS, Engelman JA. SnapShot: non-small cell lung cancer. Cancer Cell 2012;21:448.e442.
10. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR et al. Non-small cell lung cancer, Version 1.2015. J Natl Compr Cancer Netw. 2014;12(12):1738-61.
11. Ademuyiwa FO, Johnson CS, White AS, Breen TE, Harvey J, Neubauer M et al. Prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2007;8(8):478-82.
12. Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N. Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment. Lancet. 2013;382(9893):720-31.
13. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk factors, Treatment, and Survivorship. Mayo Clin Proc. 2008;83(5):584-94.
14. Parkin DM, Bray F, Ferlay, J, Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74-108.
15. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132(3 Suppl):29-55.
16. Müsellim B. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. Akciğer Kanseri Güncel Yaklaşım Sempozyum Dizisi 2007;58:113-8.
17. Fenchel K, Sellmann L, Dempke WC. Overall survival in non-small cell lung cancer-what is clinically meaningful?. Transl Lung Cancer Res. 2016;5(1):115-9.
18. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, Langer CJ, Sandler AB, Belani CP 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(5):441-6.
19. Koumariou A, Fountzilias G, Kosmidis P, Klouvas G, Samantas E, Kalofonos C et al. Non small cell lung cancer in the elderly: clinico-pathologic, management and outcome characteristics in comparison to younger patients. J Chemother. 2009;21(5):573-83.
20. Hendriks LE, Derks JL, Postmus PE, Damhuis RA, Houben RM, Troost EG et al. Single organ metastatic disease and local disease status, prognostic factors for overall survival in stage IV non-small cell lung cancer: Results from a population-based study. Eur J Cancer. 2015;51(17):2534-44.