

Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların sağkalımını etkileyen faktörler

The factors effecting survival of stage IV non-small cell lung cancer patients

Turgut Kaçan*, Nalan Akgün Babacan, Birsen Yücel, Saadettin Kılıçkap, Ebru Atasever Akkaş, Mehmet Metin Şeker, Mehmet Fuat Eren, Ayfer Ay Eren

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı (Dr. T. Kaçan, Yrd. Doç. Dr. N. A. Babacan, Yrd. Doç. Dr. M. M. Şeker, Doç. Dr. S. Kılıçkap), Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. B. Yücel Yrd. Doç. Dr. M. F. Eren, Yrd. Doç. Dr. A. A. Eren), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas, Radyasyon Onkolojisi Kliniği (Dr. E. A. Akkaş), Sivas Numune Hastanesi, TR-58040 Sivas

Özet

Amaç. Bu çalışmada evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda tedavi öncesi prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı. **Yöntem:** Bu çalışma 2006-2011 tarihleri arasında merkezimize tedavi edilen evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli 113 hastanın dosyalarının retrospektif incelenmesi ile yapıldı. Hastalara ait demografik, klinik ve histopatolojik veriler hasta dosya ve hastane kayıtları incelenerek elde edildi. Kontrolde gelmemiş hastalar sağkalım analizi için, izin alınarak kimlik sorgulama sisteminde sorgulandı. Analiz için sıklık testleri, Mann-Whitney U testi ve Kaplan-Meier analizi kullanıldı. **Bulgular.** Yüzü (%88) erkek, 13'ü (%12) kadın toplam 113 hastanın verisi analiz edildi. Ortanca yaş 62 (37-82) idi. Sigara kullanımı 90 (%80) hastada, aile hikayesi 27 (%24) hastada, komorbidite 40 (%35) hastada mevcuttu. Histopatolojik alt tip olarak 24 (%21) hasta epidermoid, 30 (%27) hasta adenokarsinom, 3 (%2) hasta nöroendokrin alt tipine sahipti. Elli altı (%50) hastanın ise histopatolojik alt tipi belirlenememişti. En sık rastalanan Eastern Cooperative Oncology Group Performance Statusu ECOG 1 idi. En sık metastaz yerleri beyin (%35), kemik (%32), karaciğer (%21) ve karşı akciğer (%18) idi. Hastaların 83'üne (%73) kemoterapi uygulanırken 30'una (%27) destek tedavisi verildi. Analjezik kullanımı 84 (%74) hastada var iken palyatif radyoterapi 69 (%61) hastaya uygulandı. Ortanca takip 8 ay (1-47), ortanca sağkalım 8 ay idi. Bir yıllık genel sağkalım %35 olarak tespit edildi. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Statusu ($p<0,001$), kemoterapi uygulaması ($p<0,001$), tedavide cisplatin ($p<0,001$) ve docetaxel ($p=0,043$) kullanımı, laktik dehidrogenaz yüksekliği ($p=0,007$) sağkalımı belirleyen prognostik faktörlerdi. Kemoterapi uygulaması ($p<0,001$) ve laktik dehidrogenaz yüksekliği ($p=0,004$) ise bağımsız prognostik faktörlerdi. **Sonuç.** Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler hastaya kemoterapi uygulanması ve laktik dehidrogenaz yüksekliği olarak tespit edildi.

Anahtar sözcükler: Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri, sağkalım, prognosis

Abstract

Aim. The purpose of this study is to examine the prognostic factors effecting the survival of stage IV non-small cell lung cancer patients. **Method.** Demographic, clinical and histopathologic data from 2006 to 2011 were collected from non-small cell lung cancer patients who were treated in our clinic. With the permission of the patients who didn't attend to routine follow-ups, their names were searched in identification interrogation system in order to use their identity information in survival analysis. In order to analyze frequency distributions, Mann-Whitney U test and Kaplan-Meier survival analysis were used. **Results.** A hundred (88%) male, 13 (12%) female of total 113 patients data were analyzed. The mean age was 62 (37-82). 90 (80%) of the patients were smokers, family history existed in 27 (24%) of the patients, 40 (35%) of patients were with comorbidities. According to the histopathological aspect; 24 (21%) patients were epidermoid, 30 (27%) adenocarcinoma, 3 (2%) neuroendocrine, 56 (50%) patients had unspecified non-small cell lung carcinoma. The most common Eastern Cooperative Oncology Group Performace Status was ECOG 1. Frequent sites of metastasis: 40 (35%) brain, 36 (32%) bone, 24 (21%) liver, 20 (18%) opposite lung. Chemotherapy was given to 83 (73%) patient whereas supportive therapy was given to 30 (27%) of the patients. Pain-killers were used in 84 (74%) patients, palliative radiotherapy

was applied to 69 (61%). Median follow-up was 8 months (1-47), median survival was 8 months. One-year overall survival was 35 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ($p<0.001$), and chemotherapy ($p<0.001$), and usage of cisplatin ($p<0.001$) and docetaxel ($p=0.043$) during the treatment, increased levels of lactic dehydrogenase ($p=0.007$) were the prognostic factors effecting the survival. Chemotherapy ($p<0.001$) and high lactic dehydrogenase levels ($p=0.004$) were the independent prognostic factors. **Conclusion.** In stage IV non-small cell lung cancer the most important prognostic factors effecting the survival are chemotherapy and elevated lactic dehydrogenase levels.

Keywords: Stage IV non-small cell lung cancer, survival, prognosis

Geliş tarihi/Received: 02 Şubat 2013; **Kabul tarihi/Accepted:** 11 Temmuz 2013

***İletişim adresi:**

Dr. Turgut Kaçan, Onkoloji Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas. E-posta: kacanturgut@gmail.com

Giriş

Akciğer kanseri dünyada en sık karşılaşılan kanserlerdendir [1]. Yaklaşık olarak %95 kadarı küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK %15) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK %80) olarak sınıflandırılır. Bu ayrım hastalığın evrelendirilmesi, tedavi kararı ve prognoz açısından önemlidir. Diğer hücre tiplerinden kaynaklan akciğer kanserleri ise %5 kadardır [2].

Yaklaşık olarak KHDAK hastalarının üçte ikisi tanı anında ileri evredir [3]. Yeni tedavi modalitelerinin gelişmesi ile birlikte ileri evre KHDAK hastalarının yaşam süreleri de artmıştır. Ancak hastalığın kontrolü halen zordur [4]. Kişisel ve tümöre ait faktörlerin yanısıra uygulanan kemoterapi rejimleri de yaşam süresini etkilemektedir. Hastalığın alt grubu, hastalığın evresi, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), kilo kaybı, cinsiyet, serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi prognostik faktörlerdir [5]. İleri evre KHDAK hastalarında tedavi kararı verilirken prognostik faktörlerin değerlendirilmesi son derece önemlidir

Bu çalışmada evre IV Küçük hücreli dışı akciğer kanseri sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Onkoloji Merkezi'nde takip ve tedavi edilen evre IV KHDAK hastalarda prognostik faktörler ve sağkalım arasındaki ilişki irdelenmeye çalışıldı. Bu nedenle hasta dosyaları ve hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait yaş ve cinsiyet gibi demografik verilerin yanı sıra, tümörün histopatolojik alt grupları, metastaz varlığı gibi hastalık ilişkili faktörler kaydedildi. Hastaların performans durumu ECOG PS ile değerlendirildi [6].

Hastalara ait tanı anındaki tam kan sayımı, total biyokimya, LDH (Normal: 120-246 U/L) gibi parametreler kaydedildi. Çalışmaya histopatolojik olarak KHDAK tanısı almış evre IV hastalar dahil edildi. KHAK ve metastatik olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analiz

Analiz için SPSS versiyon 15.0 ile sıklık testleri, Mann-Whitney U testi kullanılırken, sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Sağkalım üzerine bağımsız faktörleri değerlendirmek için ise çok değişkenli analiz (cox regresyon analizi) yapıldı. P değeri $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma öncesinde verilerin toplanması, değerlendirilmesi, analizi ve yorumlanabilmesi için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kuruldan onay alındı.

Bulgular

Çalışmada 2006-2011 tarihleri arasında bölümümüze başvuran verileri yeterli olan, evre IV KHDAK tanısı almış toplam 113 hastanın verileri analiz edildi. Çalışmaya alınan hastaların ortanca yaşı 62 (37-82) idi. Erkek hastalarda ortanca yaş 62 (37-82) iken kadın hastalarda 67 (50-79) olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.471$). Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de gösterilmektedir.

En sık metastaz yerleri sırasıyla; beyin (%35), kemik (%32), karaciğer (%21), karşı akciğer (%18) idi. Hastaların 83'üne (%73) kemoterapi uygulanırken 30'una (%27) destek tedavisi verildi. Hastaların 69'una (%61) palyatif radyoterapi uygulandı. Analjezik ihtiyacı ise 84 (%74) hastada oldu.

Ortanca izlem süresi 8 ay (1-47) idi. 1-yıllık genel sağkalım %35, 2-yıllık sağkalım %9 idi. Hastaların prognostik özellikleri incelendiğinde; cinsiyet, yaş, histopatoloji, kilo kaybı, anemi, kemoterapi protokolleri sağkalımı etkilemezken, ECOG performans durumu, LDH yüksekliği, kemoterapi uygulaması, platin ve taksan uygulamaları sağkalımı anlamlı etkileyen prognostik faktörlerdi. Tablo 2'de tek değişkenli analizde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Hastaya ait özellikler	Hasta sayısı (n, %)
Cinsiyet	
Erkek	100 (89)
Kadın	13 (11)
Yaş	
≤65 yaş	67 (59)
>65 yaş	46 (41)
Sigara	90 (80)
Alkol	9 (8)
Aile hikayesi	27 (24)
Kilo kaybı	60 (47)
Komorbidite	24 (21)
Performans durumu	
ECOG-0	20 (18)
ECOG-1	43 (38)
ECOG-2	35 (31)
ECOG-3	15 (15)
Anemi	
Yok	37 (49)
Var	38 (51)
LDH	
≤246	37 (64)
>246	21 (36)
Histopatoloji	
Epidermoid	24 (21)
Adeno	30 (27)
Non-small	59 (52)
Tedavi	
Kemoterapi	83 (73)
Palyatif tedavi	30 (27)
Kemoterapi protokolleri	
Platin+docetaxel	23 (29)
Platin+paclitaxel	29 (37)
Platin+gemcitabin	17 (22)
Platin+etoposid	8 (10)
Diğer	6 (8)

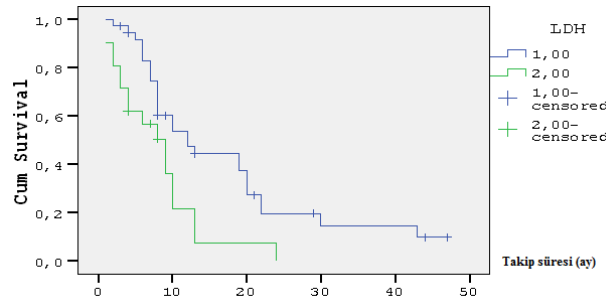
LDH ve kemoterapi uygulaması ayrıca sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörlerdi (Tablo 3). Şekil 1 ve 2'de LDH düzeyine ve kemoterapi uygulamalarına ait sağkalım eğrileri görülmektedir.

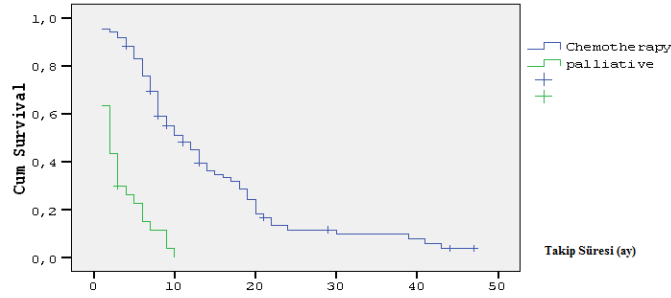
Tablo 2. Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sağkalımı etkileyen prognostik faktörler.

	Tek değişkenli analiz				
	Hasta sayısı	Ortanca sağkalım (ay)	1 yıllık genel sağkalım (%)	2 yıllık genel sağkalım (%)	p değeri
Cinsiyet					
Erkek	100	8	36	10	0,840
Kadın	13	7	21	-	
Yaş					
65 yaş altı	67	9	39	10	0,060
65 yaş üzeri	46	6	24	-	
Performance status					
ECOG-0	20	9	48	19	<0,001
ECOG-1	43	11	48	11	
ECOG-2	35	6	25	-	
ECOG-3	15	2	-	-	
LDH					
<246 U/L	37	12	54	20	0,007
≥246 U/L	21	9	22	-	
Anemi					
Yok	37	12	52	14	0,063
Var	38	8	36	3	
Histopatoloji					
Epidermoid	24	7	25	10	0,247
Adeno	30	11	50	12	
Kilo kaybı					
Yok	53	8	33	10	0,543
Var	60	8	34	8	
Tedavi					
KT	83	11	48	12	<0,001
Palyatif tedavi	30	2	-	-	
Platin					
Yok	33	2	-	-	<0,001
Var	80	11	48	10	
Taxan					
Yok	52	4	25	7	0,003
Var	61	10	41	10	
KT protokol					
Platin+docetaxel	23	11	43	6	0,837
Platin+paclitaxel	29	8	30	8	
Platin+gemsitabin	17	13	5	-	

Tablo 3. Sağkalım üzerine bağımsız risk faktörleri (cox regresyon analizi).

	P değeri	Exp (B)	%95 güven aralığı
LDH	0,004	2,6	1,3-4,9
Tedavi	<0,001	6,1	2,3-15,8

**Şekil 1. LDH düzeyine göre sağkalım.**



Şekil 2. Tedaviye göre sağkalım.

Tartışma

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı en önemli ölüm nedenlerinden biridir [1]. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'i KHDAK'dır [2]. Nitrosaminlerde azalma olmaksızın, nikotini azaltılmış filtreli sigara kullanımı, sigara içerisindeki değişiklikler skuamöz hücreli ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde azalmaya, adenokanserlerde ise artışa neden olmaktadır. Bu nedenlerle son yıllarda adenokarsinom oranı giderek artmaktadır ve sıklığı yaklaşık olarak %38'dir. [1, 7]. Bu çalışmada da adenokarsinom %27 ile en sık rastlanan alt tip idi.

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde prognoz kemoterapi, radyoterapi ve kombine tedavilerinin iyi yanıtlarına rağmen kötü olup olguların bir yıllık yaşam süresi %30-35'tir. İki yıldan uzun yaşam süresi ise %11'dir [8-10]. Çalışmamızda bir yıllık sağkalım oranı %35 iken iki yıllık sağkalım oranı %9 olarak saptandı. Bu oran literatürdekine benzerdi.

KHDAK histopatolojik alt tipin yaşam süresini etkilediği bilinmektedir. İleri evre KHDAK alt tipi incelendiğinde bronkoalveoler karsinom tipinin diğer alt tiplere göre daha iyi sağkalıma sahiptir [11]. Bu çalışmada histopatolojik alt tipler incelendiğinde yaşam süresini anlamlı olarak etkilemediği saptandı.

Yapılan çalışmalarda ileri yaş grubunda olan hastaların komorbid hastalıklarının olması, komorbid hastalıklar nedeniyle performanslarının daha da kötü olması, tedavi komplikasyonlarının daha fazla olması nedeniyle prognozları genç olan hastalara göre daha kötüdür. Yapılan bir çalışmada 65 yaş altı olguların 65 yaş üzeri olan olgulara göre daha iyi sağkalıma sahip olduğu bildirilmiştir [12]. Bu çalışmada ise 65 yaş altı ve üzeri hastaların sağkalımı arasında fark yoktu.

İleri evre KHDAK olgularda cinsiyetin sağkalım üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda kadın cinsiyetin uzun sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir [13, 14]. Bu çalışmada erkek kadın oranı 7,7 bulunmuştur. Ülkemizde halen erkek cinsiyette yüksek oranda KHDAK saptanmaktadır. Literatürde kadın cinsiyetin daha uzun sağkalıma sahip olduğu bildirilse de bu çalışmada anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak çalışmamızda kadın hasta sayısı oldukça azdı.

Beslenme sorunu olan ve kilo kaybı olan hastalar malnutrisyona kadar ilerleyebilmektedir. Mevcut tablonun ilerlemesi hem performans statusunun kötüleşmesine hem de anemi oluşumunun hızlanmasını kolaylaştırmaktadır. Beslenme bozukluğu, kötü performans statusu ve anemi birlikteliğinin ileri evre KHDAK hastalarında sağkalımı olumsuz etkilediği bilinmektedir. Beslenme programına alınan akciğer kanserli hastaların ise tedavi komplikasyonlarına daha az maruz kaldığı bildirilmiştir. [15-19]. Bu çalışmada PS 0-1 olan olguların sağkalımının daha uzun olduğu saptandı. Kilo kaybı ve aneminin ise sağkalım üzerine etkisi gösterilememiş olsada hem kilo kaybının hemde aneminin düzeltilmesi hastanın yaşam kalitesinin yanı sıra performansını da düzeltebileceğinden önemlidir.

KHDAK olan hastalarda LDH seviyesi yüksek seyredilmektedir. İlaç toksisitesi gelişen ve nötropenik olan hastalarda LDH değerlerinin yüksek seyrettiği bulunmuştur. Bu yüksekliğin de kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır [20, 21]. Bu çalışmada da yüksek LDH seviyesi olan olgularda da sağkalımın daha kısa olduğu ve bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (Şekil 1).

Yeni gelişen kemoterapi ajanlarının üretilmesi ve tedavide kombinasyon seçeneklerinin artması ile birlikte kemoterapi cevabı giderek artmaktadır. Kemoterapi alan hastaların destek tedavisine oranla sağkalımı daha uzundur. Özellikle genç KHDAK hastalarında klinik evrenin ve tedavi modaliteslerinin bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır [22]. Günümüzde ileri evre KHDAK'inde performansı iyi olan hastalarda standart tedavi yaklaşımı platin bazlı tedavilerdir. Platin bazlı tedaviler kanser ilişkili sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir. Hem kanser ilişkili semptomların düzelmesinde hem de yaşam kalitesinde düzelmeye sağlamaktadır [23-25]. Bu çalışmada da kemoterapi alan hastaların sağkalımı kemoterapi almayanlara göre anlamlı derecede uzun olarak saptandı (Şekil 2). Ayrıca, kemoterapi uygulaması literatürdekine benzer şekilde bağımsız prognostik faktör olarak da tespit edildi. Kombinasyon kemoterapisinde sağkalım üzerine anlamlı fark yok iken kemoterapi ajanları ayrı ayrı değerlendirildiğinde taksanların (dosetaksel, paklitaxel) ($p=0,003$) ve platinlerin (sisplatin, karboplatin) kullanımı sağkalımı olumlu etkilemiştir ($p<0,001$). Dosetaksel ($p=0,043$) ve sisplatin ($p<0,001$) tedavisi alan hastaların sağkalımı daha uzundu. Paklitaksel ve karboplatin alanlarda ise fark yoktu. Taksan ile kombine edilmiş kemoterapilerde ise sağkalım açısından anlamlı fark yoktu.

Sonuç olarak evre IV küçük hücre dışı akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler hastaya kemoterapi uygulanması ve LDH yüksekliği olarak tespit edildi.

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. 4. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
2. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123: 147S-156S.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
4. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Belani CP. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3016-24.
5. Wigren T. Confirmation of a prognostic index for patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 9-15.
6. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
7. Akkoçlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U, Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. , Göksel T, Özlü T (eds), In: Akciğer ve Plevra Maliğniteleri Tedavisi Türk Toraks Derneği Okulu Kitabı, Sentez Matbaacılık, Ankara, 2008; 9-11.
8. 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: 226-243.
9. Okamoto T, Maruyama R, Shoji F, Asoh H, Ikeda J, Miyamoto T, Nakamura T, Miyake T, Ichinose Y. Long-term survivors in stage IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47: 85-91
10. Sugiura S, Ando Y, Minami H, Ando M, Sakai S, Shimokata K. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 47-50.

11. Hayes DN, Monti S, Parmigiani G, Gilks CB, Naoki K, Bhattacharjee A, Socinski MA, Perou C, Meyerson M. Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5079-90.
12. Gore E, Movsas B, Santana-Davila R, Langer C. Evaluation and management of elderly patients with lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22: 304-10.
13. Charloux A, Hedelin G, Dietemann A, Ifoundza T, Roeslin N, Pauli G, Quoix E. Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17: 123-34.
14. Wigren T, Oksanen H, Kellokumpu-Lehtinen P. A practical prognostic index for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 259-66.
15. Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, Tamura T, Ohe Y, Kojima A, Oshita F, Miya T, Okamoto H, Iemura K, 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.
16. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, Michel J, Van Cutsem O, Sergysels R, Mommen 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.
17. Scott HR, McMillan DC, Crilly A, McArdle CS, Milroy R. The relationship between weight loss and interleukin 6 in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1560-2.
18. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez E, Guevara P, Núñez-Valencia C, Oñate-Ocaña LF, Flores D, Arrieta O. Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Nutr Cancer* 2012; 64: 526-34.
19. Shintani Y, Ikeda N, Matsumoto T, Kadota Y, Okumura M, Ohno Y, Ohta M. Nutritional status of patients undergoing chemoradiotherapy for lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2012; 20: 172-6.
20. Çağlayan B, Fidan A, Salepçi B, Kiral N, Torun E, Salepçi T, Mayadağlı A. Effects of prognostic factors and treatment on survival in advanced non-small cell lung cancer. *Tuberk Toraks* 2004; 52: 323-32.
21. Brueckl WM, Herbst L, Lechler A, Fuchs F, Schoeberl A, Zirlik S, Klein P, Brunner TB, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hahn EG, Wiest GH. Predictive and prognostic factors in small cell lung carcinoma (SCLC)--analysis from routine clinical practice. *Anticancer Res* 2006; 26: 4825-32.
22. Xu CH, Yu LK, Zhang Y, Xie HY, Hao KK, Hu W, Xia N, Zhan P. Analysis of prognostic factors of non-small cell lung cancer in patients under 40 years of age. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2012; 34: 703-5.
23. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-66.
24. D'Addario G, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20: 68-70.
25. Custodio A, de Castro J. Strategies for maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: current status, unanswered questions and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 338-60.