

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**EVRE IV KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA
PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKSİN İMMÜNÖTERAPİ CEVABI VE
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur Çetinağaç

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Lokman Koral

Çanakkale 2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EVRE IV KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA
PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL İNDEKSİN İMMÜNÖTERAPİ CEVABI VE
SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öznur Çetinağaç

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Lokman Koral

Çanakkale 2023

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, bana yol gösteren tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Lokman Koral'a,

İç hastalıkları asistanlık eğitim hayatım boyunca bilgi birikimleri ve tecrübeleri ile mesleki gelişimimde çok büyük katkıları olan İç Hastalıkları ABD öğretim üyesi saygıdeğer hocalarıma,

4 yıllık asistanlık sürecim boyunca beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum canım arkadaşlarım İrem Nesil Özgün ve Tuğba Eren başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini hep hissettiğim, varlıkları ile bana güç veren canım annem Şükran Çetinağaç, babam ve ilkokul öğretmenim Nihat Çetinağaç ve abim Gökhan Çetinağaç 'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Öznur Çetinağaç

ÖZET

Evre IV Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Prognostik Nütrisyonel İndeksin İmmünoterapi Cevabı ve Sağkalım Üzerine Etkisi

Giriş ve Amaç: Kanser hastalarında tedavi yararı hastalığın evresine göre değişmektedir. Erken evrede teşhis edilen hastalarda cerrahi veya radyoterapi gibi küratif tedavi yaklaşımları söz konusu olurken, ileri evre hastalarda uygulanan tedaviler daha çok palyatif olmaktadır. Yine ileri evre kanser hastalarında gerek iştah kaybına bağlı yetersiz beslenme, gerek kanser hastalığının lokalizasyonuna bağlı gıda tüketiminde azalma sonucunda hastalarda malnütrisyon ve daha ileri aşamada kaşeksi gelişebilmektedir. Literatürde beslenme durumu kötü olan hastalarda tedavi cevaplarının az olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Son yıllarda tedaviye cevabı öngörmede ve yine hastaliksız ve genel sağkalımı öngörmede kullanılan birtakım belirteçler ile yapılmış çalışmalar dikkati çekmektedir. Hastalarda kemoterapi öncesi bakılan biyokimyasal analizlerdeki albümin düzeyi ve hemogramda bakılan lenfosit değeri ile hesaplanan prognostik nütrisyonel indeksin tedavi yanıtları ile doğru orantılı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda prognostik nütrisyonel indeksin; immünoterapi yanıtı, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine prediktif etkilerinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Method: Çok merkezli olarak yürütülen bu çalışmada; 2018-2023 yılları arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran akciğer kanseri hastaları retrospektif olarak incelendi. Metastatik küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı olup immünoterapi alan hastaların klinik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Hastaların OPNI, NLR, PLR, SII skorları

hesaplandı. Biyokimyasal parametreler ve hesaplanan indekslerin prognoz üzerine etkileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda immünoterapi tedavisi almış olan toplam 186 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 19'u (%10,2) kadın, 167'si (%89,8) erkekti. Çalışmaya dahil olan hastaların medyan yaşı 64'tü. En yaygın histolojik alt tip adenokanser (%51,6) olarak bulundu. 158 hasta cerrahiye uygun bulunmamış, sadece 28 hastada cerrahi müdahale yapılabilmmişti. 125 (%67,2) hasta 6 kür veya daha fazla immünoterapi almıştı. 116 (62,4%) hastada progresyon görülürken, 90 (%48,4) hasta kanser ilişkili nedenlerden dolayı exitus olmuştu. Medyan PFS 5,16 ay iken medyan OS 8,4 aydı.

Sonuç: İmmünoterapi alan KHDAK hastalarında; immünoterapi kür sayısı, immünoterapi tedavi basamağı, hemogloblin değeri, albümin değeri, NLR, SII ve OPNI prognostik olarak bulundu. Bağımsız prognostik faktörler ise OPNI, immünoterapi kür sayısı ve hemogloblin değeri idi.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, İmmünoterapi, Prognostik nütrisyonel indeks, Prediktif belirteç, Prognostik belirteç

ABSTRACT

Effect of Prognostic Nutritional Index on Immunotherapy Response and Survival in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer

Introduction and Purpose: The benefit of treatment in cancer patients varies according to the stage of the disease. Curative treatments such as surgery or radiotherapy are applied in patients diagnosed at an early stage. However, treatments in advanced stage patients are more palliative. In advanced stage cancer patients, malnutrition due to loss of appetite and decreased food consumption due to the localization of the cancer disease can be observed. Therefore, patients may develop malnutrition and cachexia at a later stage. There are many studies in the literature showing that treatment responses are low in patients with poor nutritional status. In recent years, studies with some markers used to predict response to treatment and to predict disease-free and overall survival draw attention. The prognostic nutritional index is calculated by the albumin level in the biochemical analyzes before chemotherapy and the lymphocyte values in the hemogram. And many studies have shown that this index is directly proportional to treatment responses. In our study, we aimed to evaluate the predictive effects of the prognostic nutritional index on immunotherapy response, disease-free survival and overall survival.

Material-Method: In this multicenter study; Lung cancer patients admitted to Çanakkale 18 Mart University Medical Faculty Hospital, Bezm-i Alem Vakıf University Medical Faculty Hospital, Konya Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital, Tekirdağ Namık Kemal University Medical Faculty Hospital, Diyarbakır Dicle University Medical Faculty Hospital and Kayseri Erciyes University Medical Faculty Hospital between 2018-2023 were retrospectively analyzed. The clinical features and biochemical parameters of patients treated with immunotherapy for metastatic non-small cell lung cancer were evaluated. OPNI, NLR, PLR, and SII scores of the patients were calculated. The effects of biochemical parameters and calculated indices on prognosis were evaluated.

Findings: A total of 186 patients who received immunotherapy treatment were evaluated in our study. Of these patients, 19 (10,2%) were female and 167 (89,8%) were male. The median age of the patients included in the study was 64 years. The most common histological subtype was adenocarcinoma (51,6%). 158 patients were not suitable for surgery, surgical intervention could be performed in only 28 patients. 125 (67,2%) patients received 6 cycles or more of immunotherapy. 61 (32,8%) patients received less than 6 cycles of immunotherapy. Progression was seen in 116 (62,4%) patients, while 90 (48,4%) died due to cancer-related reasons. The median PFS was 5,16 months, while the median OS was 8,4 months.

Conclusion: As a result of our study, in NSCLC patients receiving immunotherapy; The number of immunotherapy courses, immunotherapy treatment step, hemoglobin value, albumin value, NLR, SII and OPNI were found to be prognostic. Independent prognostic factors were OPNI, number of courses of immunotherapy, and hemoglobin value.

Keywords: Non-small cell lung cancer, Immunotherapy, Prognostic nutritional index, Predictive marker, Prognostic marker

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 AKCİĞER KANSERİ	3
2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.2 ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
2.1.2.1 Sigara	7
2.1.2.2 Mesleki ve Çevresel Maruziyet.....	8
2.1.2.2.1 Radon	8
2.1.2.2.2 Arsenik	9
2.1.2.2.3 Asbest	10
2.1.2.3 Diğer Olası Nedenler	10
2.1.3 AKCİĞER KANSERİ KLİNİK BELİRTİLERİ	12
2.1.3.1 İntratorasik Yayılım Nedenli Oluşan Belirtiler	13
2.1.3.2 Ekstratorasik Yayılım Nedenli Oluşan Belirtiler	15
2.1.3.3 Paraneoplastik Sendromlar	17
2.1.4 AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOLOJİ.....	20
2.1.4.1 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	20
2.1.4.2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	22

2.1.4.2.1 Adenokarsinom	22
2.1.4.2.2 Skuamöz Hücreli Karsinom	23
2.1.4.2.3 Büyük Hücreli Karsinom	23
2.1.5 EVRELEME	25
2.1.6 KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİ	29
2.1.6.1 Evre 1 ve Evre 2 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi	29
2.1.6.2 Evre 3 ve Evre 4 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi	30
2.1.7 İMMÜNOTERAPİ.....	34
2.1.7.1 İmmünoterapi Mekanizması	34
2.1.7.2 Biyobelirteçler	36
2.1.7.3 Yan Etkiler	36
2.1.7.4 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Kullanılan İmmünoterapi Ajanları	37
2.1.8 ONODERA'NIN PROGNOTİK NÜTRİSYONEL İNDEKSİ	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM	42
4.BULGULAR	44
5.TARTIŞMA.....	49
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
7.KAYNAKÇA.....	56

KISALTMALAR LİSTESİ

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- ACTH:** Adrenokortikotropik hormon
- ADH:** Anti-diüretik hormon
- ALI:** Akciğer kanseri inflamasyon indeksi
- AUC:** Eğri altındaki alan
- BCC:** Büyük hücreli karsinom
- CTLA-4:** Sitotoksik T-lenfosit antijen-4
- EMA:** Avrupa İlaç Ajansı
- FDA:** Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
- HL:** Hodgkin lenfoma
- HPO:** Hipertrofik pulmoner osteoartropati
- HR:** Hazards ratio
- HSGM:** Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
- İKNİ:** İmmün kontrol noktası inhibitörleri
- KHAK:** Küçük hücreli akciğer kanseri
- KHDAK:** Küçük hücre dışı akciğer kanseri
- KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- LEMS:** Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu
- LMR:** Lenfosit/monosit oranı
- LPA:** Lepidik baskın adenokarsinom
- mOS:** Medyan genel sağkalım
- mPFS:** Medyan progresyonsuz sağkalım
- NLR:** Nötrofil/lenfosit oranı
- OPNİ:** Onodera'nın prognostik nütrisyonel indeksi

OS: Genel sağkalım

PAH: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar

PD-1: Programlanmış hücree ölümü reseptörü-1

PDL-1: Programlanmış hücree ölümü ligandı-1

PDL-2: Programlanmış hücree ölümü ligandı-2

PFS: Progresyonsuz sağkalım

PLR: Platelet/lenfosit oranı

PNI: Prognostik nütrisyonel indeks

PS: Performans skoru

PTH: Parathormon

PTHrP: Paratiroid hormonu ile ilişkili protein

RFA: Radyofrekans ablasyon

ROC: Alıcı çalışma karakteristiği

SBRT: Stereotaktik vücut radyasyon tedavisi

SCC: Skuamöz hücreli karsinom

SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi

SRS: Stereotaktik radyocerrahi

TKİ: Tirozin kinaz inhibitörleri

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

VCS: Vena cava superior

VCSS: Vena cava superior sendromu

VKP: Vokal kord paralizisi

VTE: Venöz tromboembolizm

WBRT: Tüm beyin radyoterapisi

ŞEKİLLER

Şekil 1: GLOBOCAN 2020 verilerine göre kadınlarda kanser türlerinin insidansı ve mortalitesi[26].....	5
Şekil 2: GLOBOCAN 2020 verilerine göre erkeklerde kanser türlerinin insidansı ve mortalitesi[26].....	6
Şekil 3: Akciğer kanseri histolojik alt tipleri ve oranları	20
Şekil 4: İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin T hücresi üzerine etkisi[6]	35
Şekil 5: OS'ye yönelik ideal cut-off saptamak için yapılan ROC-AUC analizi ..	46
Şekil 6: Bağımsız prognostik faktörlerin kaplan meier grafikleri; (A) Yüksek PNI ve düşük PNI'ye göre OS, (B) İmmünoterapi siklus sayılarına göre OS, (C) düşük ve yüksek hemoglobin düzeyine göre OS	48

TABLolar

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü 2021 torasik malign tümör ve öncüllerinin sınıflandırması[118].....	24
Tablo 2: Tümör boyutuna bağlı olarak T evresi[119]	25
Tablo 3: Niteliksel özelliklere bağlı olarak T evresi[119]	26
Tablo 4: N evrelemesi[119].....	27
Tablo 5: M evrelemesi[119]	27
Tablo 6: Akciğer kanserinin 8. baskı TNM'e göre evreleri[122]	28
Tablo 7: İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin yan etkileri[5]	37
Tablo 8: Çalışma diyagramı.....	43
Tablo 9: İdeal cut-off baz alınarak çalışmadaki hastaların laboratuvar değerlerinin düşük/yüksek olarak sınıflanması.....	44
Tablo 10: Çalışmaya katılan hastaların özellikleri.....	45
Tablo 11: Genel sağkalım için faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi	47

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, her geçen gün artan teşhis ve tedavi olanaklarına rağmen hala tüm dünyada ölüm nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir. Özellikle akciğer kanseri insidans ve mortalite açısından tüm kanser türleri arasında ön sıralarda yer almaktadır. GLOBOCAN 2020 verilerine göre tahmini 2,2 milyon yeni tanı akciğer kanseri tespit edilmiş ve akciğer kanseri nedeni ile tahmini 1,8 milyon ölüm gerçekleşmiştir.[1] Bu nedenle akciğer kanserindeki yeni tedavi seçenekleri ve prognoza etkileri büyük önem taşımaktadır.

Akciğer kanseri patolojik olarak sınıflandırılırken temel olarak 2 alt gruba ayrılır; küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK). Tüm akciğer kanserlerinin %80'den fazlasını KHDAK oluşturur.[2,3] Tedavi modalitesinin belirlenmesinde bu patolojik sınıflama ve hastalığın evrelemesi büyük önem taşır. Akciğer kanseri hastalarının çoğunluğu metastatik ya da lokal ileri evrede saptandığı için bu evrelerde cerrahi dışı yaklaşımlar öne çıkmaktadır. Bu hastalarda kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi tedavi seçenekleri arasındadır.[4,5]

İleri evre KHDAK tedavisinde uzun yıllardır, başlangıç tedavisi olarak sistemik sitotoksik kemoterapiler kullanılmaktadır. Ancak kemoterapinin yararının sınırlı derecede olduğu bilinmektedir. Bu nedenle daha spesifik tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalar güncelliğini korumuştur. İmmünoterapi bu tedavi yaklaşımlarından biri ve son on yılda birçok kanser türünde öne çıkan tedavi yaklaşımı olmuştur.[6–9] İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin (İKNİ) kullanımı ile progresyonsuz hastalık süresi ve genel sağkalımda standart kemoterapi tedavilerine göre daha iyi sonuçlar elde edilmeye başlandı. PDL-1 düzeyi ve tümör mutasyon yükü, İKNİ tedavisine yanıtı öngörmede önemli belirteçlerdendir.[5,10] KHDAK'da da mutasyon yükünün nispeten daha fazla olması, immünoterapi tedavisinin faydasına yönelik beklentileri artırmıştır.[11]

Kanserde tedavi yanıtını etkileyen birçok değişken vardır. Tedavinin gidişatını öngörmede hastalığın evresi, tümör yükü, hastanın performans skoru

gibi sık kullanılan verilerin yanında on yılı aşkın süredir hastanın nütrisyonel durumu da tedavi yanıtı ile ilgili bir belirteç olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Onodera'nın prognostik nütrisyonel indeksi (OPNI), beslenme durumunun prognoza etkisini daha net olarak ortaya koyabilmek amacı ile geliştirilmiştir. Prognostik beslenme indeksi (PNI), albümin ve lenfosit sayılarının çarpılmasıyla hesaplanan ve hastanın hem inflamatuvar durumunu hem de beslenme durumunu yansıtan yeni bir prognostik skordur. Bu indeks çok sayıda çalışmada nütrisyonel durumun önemini belirlemek için kullanılmıştır ve literatürde beslenme durumu kötü olan hastalarda tedavi cevaplarının az olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. [12–15] Diğer taraftan OPNI skorunun, tedavilerinde immünoterapi uygulanan metastatik KHDAK hastalarındaki prognostik önemini gösteren çalışma sayısı azdır.[16,17] Son yıllarda nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), lenfosit monosit oranı (LMR) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) gibi immün prognostik skorların birçok malignite tipinde prognostik olduğu bulunmuştur.[18–21]

Biz de bu çalışmamızda Evre 4 KHDAK hastalarında prognostik nütrisyonel indeksin, immünoterapi cevabı ve sağkalım üzerine etkisini göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 AKCİĞER KANSERİ

2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri prevalans ve mortalitesi göz önüne alındığında tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Dünya genelindeki kanser vakalarının büyük bir kısmını akciğer kanseri oluşturmaktadır. Akciğer kanseri, ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte artan yaşam beklentisi önünde engel oluşturmaktadır.

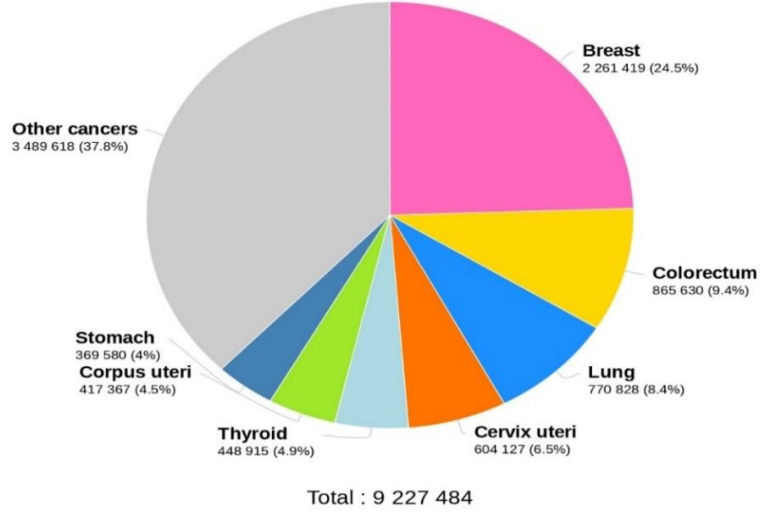
GLOBOCAN 2020 yılı verilerine göre tahmini olarak 19 milyon insan yeni kanser tanısı almış ve 10 milyon insan kanser nedeni hayatını kaybetmiştir. Ölümlerin ve vakaların yarısından fazlası, nüfus yoğunluğunun en fazla olduğu ve küresel nüfusun yaklaşık %60'ının ikamet ettiği Asya kıtasında görülmüştür. Toplam nüfusun yalnızca %9,7'sini barındıran Avrupa kıtasında ise vaka oranı %22,8 ve ölüm oranı %19,6 olarak tespit edilmiştir.[1] Akciğer kanseri 2020 yılı verilerine göre erkeklerde insidansı en yüksek olan kanserdir, kadınlarda ise meme ve kolorektal kanserlerden sonra 3. sırada yer almaktadır. Mortalitede erkeklerde yine ilk sırada akciğer kanseri yer almaktadır. Kadınlarda mortalitede 1. sırayı meme kanseri alırken, 2. sırada akciğer kanseri gelmektedir. Her iki cinsiyetin birlikte değerlendirildiği total mortalitede ise yine akciğer kanseri ilk sıradadır.[22]

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) tarafından 2017 yılında yayınlanan verilere göre ülkemizde akciğer kanseri erkek cinsiyette en sık görülen kanser türü iken; kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal kanserden sonra 4. sırada gelir. Ve yine HSGM verilerine göre ülkemizdeki akciğer kanserlerinin %56,5'inde uzak organ metastazı bulunmaktadır.[23] Sadece %15,4'ü lokalizedir, yani erken evrededir. İstatistiklerde de görüldüğü üzere akciğer kanseri çoğunlukla ileri evrelerde yakalanmakta ve bu da tedavi başarısını düşürmektedir.

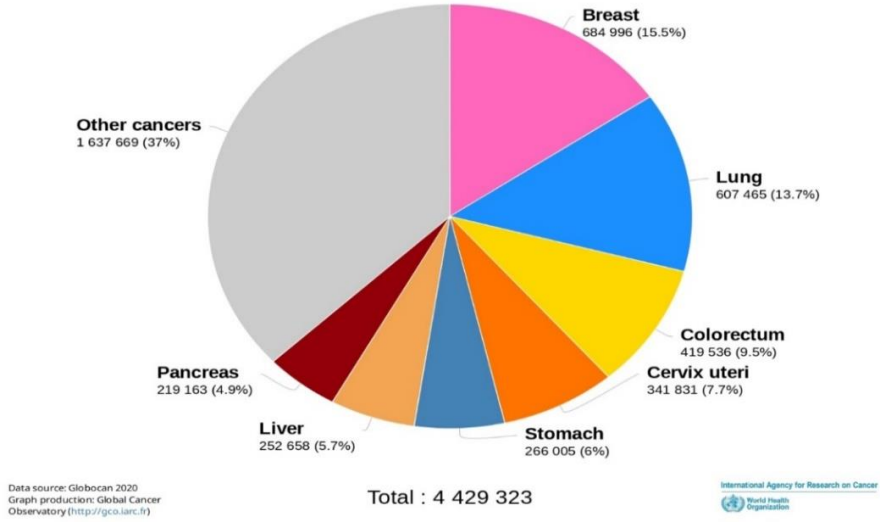
2019 verilerine göre Türkiye ölüm istatistiklerinde, en sık ölüm nedeni dolaşım sistemi hastalıkları olurken (%36), bunu %18'lik oranla tümörler izlemektedir. Kansere bağlı ölümlerin en büyük kısmını ise %30 ile akciğer ve solunum yolu kanserleri oluşturmuştur. [24]

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ülkemizde yaşlı nüfusu son beş yılda %24 artarak, 2021 yılında 8 milyon 245 bin 124 kişi oldu ve toplam nüfus içindeki oranları %8,3'ten %9,7'ye yükseldi. Yine TÜİK tarafından yapılan nüfus projeksiyonları sonucunda yaşlı nüfus oranının 2030 yılında %12,9 ve 2080 yılında %25,6 olacağı öngörüldü. Bu veriler göz önüne alındığında ülkemizde nüfus yaşlanmasının gelecek yıllarda da artması beklenmektedir.[25] Yaşla birlikte hücrel onarım mekanizmalarındaki aksaklıklar ve çevresel kanserojenlere maruziyet süresinin kümülatif olarak artması gibi nedenler kanser riskini artırmaktadır. Türkiye için mevcut duruma baktığımızda birçok etkenin yanında nüfusun gittikçe yaşlanmasının da kanser istatistiklerine yansıtacağı öngörülmektedir.

Estimated number of new cases in 2020, World, females, all ages

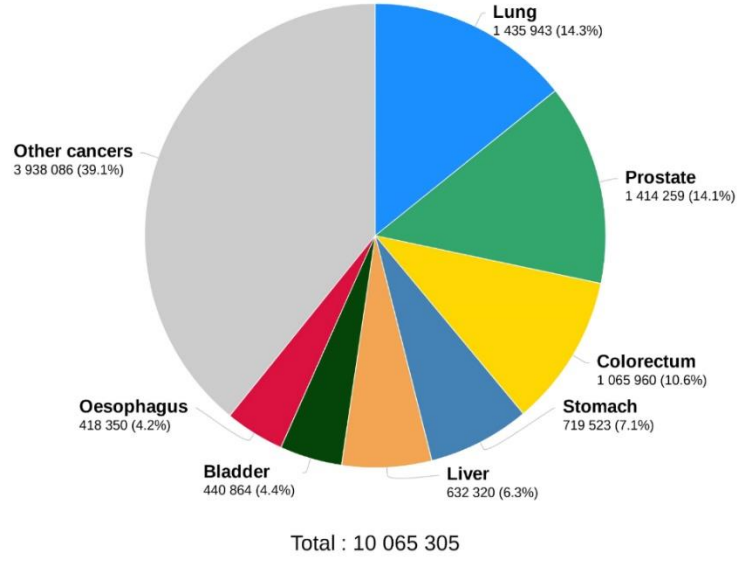


Estimated number of deaths in 2020, World, females, all ages

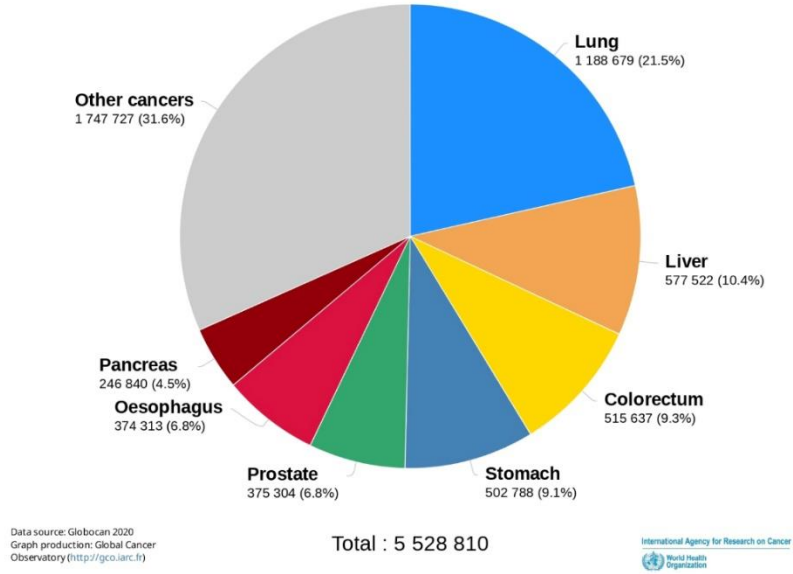


Şekil 1: GLOBOCAN 2020 verilerine göre kadınlarda kanser türlerinin insidansı ve mortalitesi[26]

Estimated number of new cases in 2020, World, males, all ages



Estimated number of deaths in 2020, World, males, all ages



Şekil 2: GLOBOCAN 2020 verilerine göre erkeklerde kanser türlerinin insidansı ve mortalitesi[26]

2.1.2 ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

2.1.2.1 Sigara

Sigara bağımlılığının esas nedeni nikotin olsa da toksisitesinin çoğu sigaranın diğer bileşenleri ile ilişkilidir. Sigara dumanında 60'tan fazla kanserojen vardır. Tütüne özgü nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve aromatik aminler bu kanserojenler arasında sayılabilir.[27] Sigara içenlerdeki hastalıkların çoğu sigaranın neden olabileceği hastalıklardır. Sigara içenlerde en sık görülen dört hastalık: akciğer kanseri, kronik akciğer hastalıkları, kalp hastalığı ve inme'dir.

Akciğer kanseri için en büyük risk faktörü sigara olarak kabul edilmektedir. Sigara içmenin yaygın olduğu ülkelerde akciğer kanserlerinin %90'ından sigara sorumlu tutulmaktadır.[28,29] Ülkemiz de bu grupta yer almaktadır. Yaşam boyu sigara kullanmamış olanlarda akciğer kanseri riski %1'den azdır. Hiç sigara içmeyenlere kıyasla sigara içenlerde akciğer kanseri riski 20 kat artmıştır. Yoğun sigara kullanımında bu risk 30 kata kadar çıkabilir. [29,30] Pasif içicilik ise akciğer kanseri riskini, hiç sigara kullanmayan bir insana kıyasla %25'e kadar artırabilir.[31] Akciğer kanseri riski içilen sigara miktarı, sigara kullanım süresi ile ilişkili olduğu gibi kullanılan sigaranın filtresiz olması ve yüksek katran miktarına sahip olması gibi özelliklerin de risk üzerinde etkili olduğu görülmüştür.[32]

Günümüzde tütün kullanımının azaltılması ve bırakılması yönündeki çabalar çoğu ülkede görülmektedir. Bu tütün kontrol çalışmalarının akciğer kanseri insidansını azaltması beklenmektedir. Amerika'da 1960'lardan beri tütün kontrolü çalışmaları yapıldığı bilinmektedir. Amerika verilerini kullanan bir modelleme çalışmasında, sigara kullanımında devam eden azalma varsayımı altında; yaşa göre düzeltilmiş akciğer kanseri ölüm oranının 2015 ile 2065 arasında yüzde 79 oranında azalacağı öngörülmüştür.[33]

İngiltere'de kadınlar üstünde yapılan bir araştırmaya göre 30 yaşından önce sigarayı bırakanlar, sigara içmeye devam edenlere kıyasla akciğer kanseri ölüm oranı ve genel ölüm oranının %97'sinden kaçınmış oldular. Sigara içmeyi 40 yaşından önce bırakanlar, sigara içmeye devam edenlere kıyasla akciğer

kanseri ölüm oranı ve genel ölüm oranının %90'ından kaçınmış oldular. Yaklaşık 49 yaşında sigarayı bırakanların ise 60'lı yaşlarına geldiğinde, sigara içmeyen popülasyona kıyasla riskleri oldukça yüksekti. Ancak genel ölüm oranları sigara içmeye devam edenlerin 1/3'ü kadardı. [34]

Bu oranlar sigarayı bıraktırma çalışmalarının halk sağlığına katkısını açıkça göstermektedir. Tüm çabalara rağmen sigara günümüzde önlenabilir ölümlerin ve sağlık sorunlarının büyük bir nedeni olmaya devam etmektedir.

2.1.2.2 Mesleki ve Çevresel Maruziyet

2.1.2.2.1 Radon

Radon, uranyum-238'in bozunma serisinden kaynaklanan; toprakta, suda, havada bulunabilen doğal radyoaktif bir soy gazdır. Alfa parçacık emisyonu yoluyla solunum epiteline zarar verebilir. Radon düşük oranda da olsa yapı malzemelerinde bulunabilir ve bu nedenle konutlarda radona maruziyet gerçekleşebilir. Radonun hava konsantrasyonu ise mevsimsel ve günlük olarak değişir. Yer kabuğundaki kayalardan yer altı sularına geçebilir ve bu yer altı su kaynağı kullanan kişiler için potansiyel bir risktir.[23] Yapılan çalışmalar uranyum madencileri arasında maruz kalınan radona bağlı olarak akciğer kanseri riskinin arttığını göstermektedir.[35,36]

Çeşitli modelleme yaklaşımları kullanılarak, madencilerdeki akciğer kanseri riskinin sonuçları, evsel radona maruz kalan genel nüfus için akciğer kanseri riskini tahmin etmekte kullanıldı. Sonuçlar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) toplam akciğer kanseri ölümlerinin %10-15'inin evlerdeki radon maruziyetine atfedilebileceğini ve radonun akciğer kanseri ölümlerinde tütün dumanından sonra ikinci önde gelen neden haline geldiğini ortaya koydu.[35]

2.1.2.2 Arsenik

Arsenik genotoksiktir. Hücresel sinyalleşme, proliferasyon, DNA yapısı, epigenetik düzenleme ve apoptoz üzerinde birçok etkiye sahiptir.[37] İnorganik formunda toprakta, havada ve suda bulunabilir. Gıdalar, mesleki ve çevresel etmenler gibi birçok yolla arseniğe maruziyet gerçekleşebilir. Mesleki maruziyet tipik olarak inhalasyon maruziyetinden kaynaklanır ve demir dışı metaller gibi cevherlerin madenciliği veya eritilmesi yoluyla meydana gelebilir.[38] İçme suyu ve diyetdeki gıdalar gibi çeşitli yollarla da arseniğe maruz kalınabilir. Ancak içme suyu maruziyeti gıda maruziyetinden daha ön plandadır. Bangladeş başta olmak üzere Hindistan ve ABD'nin de içinde bulunduğu birçok ülkede su kaynakları ile arsenik maruziyeti önemli bir endişe kaynağı oluşturmaktadır.[39] İçme suyu kirleticileri arasında arsenik, ciddi bir kanser riski teşkil eder. Aynı seviyedeki diğer kirleticilere oranla kanser açısından 10-100 kat arası daha risklidir.[40] Arsenik maruziyeti için gıdalardan ise pirinç ve pirinç ürünleri, meyve suları ön planda gelir.[41]

Arsenik maruziyetinin çeşitli mekanizmalarla, vücuttaki tüm sistem ve organları etkilediği düşünülmektedir. Akciğer, cilt, mesane, böbrek ve karaciğer kanseri ile ilişkili olduğu bilinen bir kanserojendir. Arseniğe bağlı ölümlerin büyük bir bölümünün ise akciğer kanserinden kaynaklandığını gösteren kanıtlar mevcuttur.[39] Arsenik maruziyeti ile ilişkili olduğu gösterilen akciğer kanseri tipleri KHAK ve skuamöz hücreli karsinomdur (SCC).[42,43]

Arsenik, oral veya inhalasyon yoluyla maruz kalma yollarından bağımsız olarak akciğerde kanserojendir ve akciğer kanserinin içme suyunda >100 µg/L arseniğe maruz kalma ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Ancak daha düşük dozlara uzun süre maruz kalmanın da akciğer kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir. Yani risk artışı maruziyet yolu ile değil, maruz kalınan doz ile ilişkilidir.[42,44] Arsenik maruziyeti ve sigara kullanımının ise akciğer kanseri riski üzerine sinerjistik etki yaptığı düşünülmektedir.[45]

2.1.2.2.3 Asbest

Asbest ana bileşeni silika olan bir grup doğal mineral lifine verilen isimdir ve yer kabuğunda yaygın olarak asbest bulunur. Asbest liflerinin solunması, küçük miktarlarda bile tehlikeli kabul edilir.[46] Çevresel ya da mesleki yollarla asbest maruziyeti görülebilir.

Asbest lifleri iki ana gruba ayrılır. İlk grup krizotilin de içinde bulunduğu serpentin'lerdir. İkinci grup ise amfibiol formlarıdır. Krizotil formunun amfibiolle oranla daha az toksik olduğu kabul edilir.[46] Krizotil asbest havadaki asbest liflerinin yaklaşık %99'unu oluşturur ve amfibiol asbeste göre akciğerden daha hızlı temizlenir.[47]

Asbest maruziyeti sadece asbest işçilerini etkilemez. Birçok farklı yoldan çok sayıda insan asbeste maruz kalabilir. Asbest kullanılan ısıtma-havalandırma sistemleri, inşaat malzemeleri gibi yollarla asbest maruziyeti söz konusudur. Sanayi ve üretimde asbest kullanımı karlı gibi görünse de uzun vadede sağlık giderlerinin yapılan kardan daha fazla arttığı görülmektedir.[48]

Ülkemizde asbest endemik olarak bulunur. Türkiye, endemik asbeste bağlı akciğer hastalığı prevalansının en yüksek olduğu ülkedir. Bunda kırsal kesimde yaşayan halk tarafından duvarlar ve zeminlere, badana ve sıva yapmak amacıyla asbest içeren ürünler kullanılmasının da etkili olduğu düşünülmektedir.[49]

Dünyada her yıl yaklaşık 125 milyon insan asbeste mesleki olarak maruz kalmaktadır ve bu maruziyet sonucu en az 90.000'i asbest ilişkili akciğer kanseri, mezotelyoma ve asbestozis nedeni ile ölmektedir.[50]

2.1.2.3 Diğer Olası Nedenler

Hava kirliliği: Hava kirliliği ile akciğer kanseri arasındaki ilişki yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Özellikle ince partiküllü hava kirliliği ve buna maruz kalma süresi akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir.[51,52] Hava kirliliğinin nedenlerinden biri olan dizel motor egzozunun da yapılan çalışmalarda maruz

kalma süresi ile orantılı olarak akciğer kanseri riskini artırdığı gösterildi. Bunun muhtemel nedeni hem dizel egzozunun

içeriği hem de partikül boyutlarının küçük olması nedeni ile yüksek oranda solunabilir ve akciğerin derinliklerine nüfuz edebilir olmasıdır.[53]

Katı yakıt dumanı: Odun, kömür gibi katı yakıtların kapalı ortamlarda yakılması ile maruz kalınan duman da akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir.[54,55] Gelişmekte olan ülkelerdeki nüfusun tahminen %70'i yemek pişirmek ve ısınmak için katı yakıt kullanmaktadır. Katı yakıtların yanmasıyla yüksek konsantrasyonlarda polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve benzo[a]piren gibi akciğer kanseri ile ilişkili olduğu gösterilen bileşikler ortaya çıkmaktadır.[55]

Kanser tedavisi: Özellikle Hodgkin lenfomalı (HL) hastalarda yapılan çalışmalar, kanser nedeni ile radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavileri alan popülasyonda ikincil kanser riskinin arttığını göstermiştir. Özellikle toraksa alınan radyoterapi ve alkileyici kemoterapi ajanlarının bunda etkisi olduğu düşünülmektedir.[56–58] HL tedavisinden sonra en sık görülen ikinci kanser türü akciğer kanseridir. Solid tümörler içinde ise akciğer kanseri ilk sıradadır. HL nedeniyle tedavi alan hastalarda sigara kullanımı ile sekonder akciğer kanseri arasında da güçlü bir bağlantı olduğu gösterilmiştir.[56,58] Meme kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda yapılan bir çalışmada ise yine akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir.[59]

Kanser dışı akciğer hastalıkları: Kanser dışı bazı akciğer hastalıklarının akciğer kanserini artırdığına dair birçok veri vardır. Örneğin amfizem, kronik bronşit, pnömoni ve tüberküloz çeşitli çalışmalarda akciğer kanseri riski artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bunun en olası açıklamasının akciğer dokusundaki inflamatuvar yanıt olduğu düşünülmektedir.[60,61] Alfa-1 antitripsin eksikliği taşıyıcılarında ise akciğer kanseri riskinin 2 kata kadar arttığını gösteren çalışmalar vardır.[62] Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ise akciğer kanseri için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.[63]

Genetik faktörler: Akciğer kanseri etyolojisinde sigara başta olmakta üzere çevresel etkenler ön plandadır. Ancak bazı ailelerde akciğer kanseri kümelenmeleri görülmesi, bilim adamlarını genetik yatkınlığı araştırmaya yöneltmiştir. Yapılan çalışmalar etkilenmiş bir akrabaya sahip olmanın diğer aile bireyleri için de akciğer kanseri riskini önemli oranda artırdığını göstermektedir. Genç yaşta tanı konulan vakaların akrabalarında ve birden fazla etkilenen aile üyesi olanlarda risk daha fazla görünmektedir.[64,65] Bu durumu açıklamak için çeşitli gen polimorfizmleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri de glutatyon S-transferaz polimorfizmi ve spesifik kombinasyonlarıdır. Bu genlerdeki polimorfizmler, tütün dumanındakiler de dahil olmak üzere çeşitli substratlara yönelik enzimatik aktivitenin azalmasıyla ilişkilidir ve bazı spesifik kombinasyonların özellikle erken başlangıçlı akciğer kanseri için risk oluşturduğu bulunmuştur.[66,67]

Diyet ve beslenme: Özellikle turpgil grubundan sebzelerin akciğer kanseri riskini azaltabileceği üzerine çalışmalar yapılmıştır. Turpgiller, izotiyosiyanat açısından oldukça zengin sebzelerdir. İzotiyosiyanatlar tütün dumanında bulunan karsinojenlerin aktivasyonunu inhibe edebilir. Ayrıca kanserojen metabolitlerin DNA'ya zarar vermeden önce atılımını artırabilirler. Bu nedenle akciğer kanserine karşı bir miktar koruyucu etki gösterebilirler.[68] Yüksek miktarda ve özellikle iyi pişmiş kırmızı et tüketiminin de akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur.[69]

2.1.3 AKCİĞER KANSERİ KLİNİK BELİRTİLERİ

Akciğer kanseri çok çeşitli klinik belirtiler ile ortaya çıkar. Semptomlar primer tümör kitlesinin yaptığı etkiye, lokal ya da uzak metastazlara veya paraneoplastik sendromlara bağlı olarak ortaya çıkabilir.[70]

Toplamda 2293 KHDAK hastasının dahil edildiği bir retrospektif incelemede, başvuru anındaki en yaygın semptom %55 ile öksürük olarak bulunmuştur. Ardından nefes darlığı (%45), ağrı (%38), kilo kaybı (%36), gece terlemesi (%20) ve hemoptizi (%17) gelmiştir.[71]

2.1.3.1 İnratorasik Yayılım Nedenli Oluşan Belirtiler

Öksürük: Primer tümör kitlesinin, bronşiyal peristaltizme müdahale etmesi ya da bronşiyal mukoza ülserasyonu nedeni ile akciğer kanserinde öksürük meydana gelebilir.[70] Öksürük akciğer kanseri belirtileri arasında en yaygın olan belirtidir. Vakaların yarısından fazlasında öksürük şikayeti mevcuttur.[71] Bu nedenle sigara kullanmaya devam eden ya da eskiden kullanmış olan bir hastada yeni başlayan öksürük her zaman incelenmesi gereken önemli bir semptomdur.

Göğüs ağrısı: Göğüs ağrısı da akciğer kanserinde sık görülen semptomlar arasındadır. Pariyetal plevraya tümör invazyonu genellikle sürekli ve delici tarzda göğüs ağrılarına neden olur. Narkotik analjezik kullanımı gerektirecek kadar şiddetli göğüs ağrılarının sebebi ise genellikle pleval metastazlardır. Torakstaki kemik yapıların harabiyeti ile oluşan devamlı göğüs ağrısına ise genellikle skuamöz hücreli karsinom neden olur.[70]

Hemoptizi: Hemoptizili 208 hastanın tarandığı retrospektif bir analizde en sık hemoptizi nedeni bronşektazi (%20) olarak belirlenmiştir. Akciğer kanseri ise çok yakın bir oranla (%19) bronşektazinin ardından 2. sırada yer alır. Hemoptizinin bunların yanında pnömoni, bronşit, tüberküloz gibi birçok nedeni olsa da 50 yaş üstü özellikle sigara kullanan hastalarda akciğer kanserini ekarte etmek gerekmektedir.[72]

Dispne: Nefes darlığı, nefes alırken yaşanan subjektif rahatsızlık deneyimi, hava açlığı olarak tanımlanabilir. Kansere bağlı bronş tıkanıklığı, pleval yayılım, perikardiyal efüzyon, kemik iliği tutulumu sonrası görülen anemi ya da kanser tedavisi yan etkisi gibi çeşitli nedenlerle hastalar nefes darlığı hissedebilirler. Dispne kanser hastaları arasında oldukça yaygın bir semptomdur. [73]

Kanada'da yapılan bir çalışmada 923 kanser hastasından %46'sının nefes darlığı bildirdiği görüldü. Bu hastalardan sadece %4'ünün primer akciğer kanseri, %5,4'ünün ise akciğer metastazı olduğu bulundu. Bu araştırma da göstermiştir ki nefes darlığı sadece primer akciğer kanserinde değil tüm kanserler arasında yaygın bir semptomdur.[73]

Vokal kord paralizisi: Rekürren laringeal sinir hasarı sonucu vokal kord paralizisi (VKP) gelişebilir. VKP'nin travma, malignite ve cerrahi dahil olmak üzere bilinen birçok nedeni vardır.[74] VKP olan 291 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada; VKP'nin en sık nedeni %40 ile cerrahi, 2. en sık nedeni ise %29 ile maligniteler olarak bulunmuştur. Maligniteler arasında ise VKP'ye en sık neden olan akciğer kanseridir.[75]

Vena Cava Superior Sendromu (VCSS): Vena cava superiorun (VCS) kitle nedeni ile basısı, trombozu veya kitle tarafından invazyonu VCSS'ye neden olabilir. Kliniği çok değişkendir. Asemptomatik vakalar olabildiği gibi hayati tehlike arz eden bir klinik ile de karşılaşılabilir. Hastaların semptomları tipik olarak sırtüstü pozisyonda artar ve öksürme ya da eğilme sırasında ortaya çıkan hipotansiyon ve senkop görülebilir.[76] Semptomatik hastalarda torako-abdominal venlerde ve üst ekstremitelerdeki venlerde dilatasyon, baş-boyun ve göğüste şişme, yüzde kızarıklık şeklinde belirtiler görülebilir. Eğer ciddi derecede obstrüksiyon gelişmişse nefes almakta güçlük yaşanabilir. Obstrüksiyonun kademeli olarak geliştiği hastalar ise genellikle asemptomatiktir.[77]

VCSS ile gelen genç hastalarda spontan VCS trombozu var ise bu durum genellikle trombofili veya behçet hastalığı ile ilişkilendirilirken, yaşlı hastalarda genellikle maligniteden şüphelenilir. VCSS'nin en sık nedeni malign hastalıklardır. Akciğer kanseri ise bu malign hastalıklar içinde büyük yer kaplar. VCSS tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %2-4'ünde görülür. Bunların da büyük çoğunluğunu küçük hücreli dışı akciğer kanseri oluşturur.[76]

Pancoast Sendromu: Superior pulmoner sulcus tümörleri pancoast tümörü olarak adlandırılır. Pancoast tümörlerinin %95'inden fazlası KHDAK'dır. Pancoast tümörleri içinde eskiden en yaygın KHDAK alt tipi SCC iken son çalışmalarda adenokarsinom daha baskın çıkmaktadır. Bu tümörler brakial plexus, servikal paravertebral sempatik sinir sistemi ve stellat ganglion gibi çevre yapıları tutabilir. Çevre yapılar tutulduğunda pancoast sendromu olarak adlandırılan bir grup belirti ve semptomu neden olur. Pancoast sendromu;

ipsilateral omuz ve kol ağrısı, elin tenar kaslarında parestezi, parezi ve atrofi ve Horner sendromu (pitoz, miyoz ve anhidroz) ile karakterizedir.[78]

2.1.3.2 Ekstratorasik Yayılım Nedenli Oluşan Belirtiler

Akciğer kanserinde uzak metastazlar büyük bir sorun teşkil etmektedir. Yeni tanı KHDAK hastalarının yaklaşık %30-40'ı metastatiktir. En sık metastaz bölgeleri kemik başta olmak üzere akciğer, beyin, karaciğer ve adrenal bezlerdir.[79] KHAK'ta ise ilk tanı anında uzak metastaz insidansının %60'lara kadar çıkabildiğini gösteren çalışmalar vardır. Metastaz bölgeleri ise yine KHDAK ile benzer olarak karaciğer, kemik, beyin, akciğer ve adrenal bezlerdir.[80]

Kemik metastazı: Kemik metastazları patolojik kırıklara, ağrıya, sinir sıkışmalarına ve hiperkalsemiye neden olabilir. En sık meme, prostat, akciğer ve renal kanserler kemik metastazı yapar. Tümörler kemik metastazı yaptığında tedavisi oldukça zorlaşır ve bu aşamadan sonra tedavi yaklaşımları çoğunlukla palyatiftir. Kemik metastazları osteolitik veya osteoblastik karakterde olabilir. Ancak çoğunluğu osteolitik karakterdedir, dominant lezyon litik ve destrüktiftir. Akciğer kanseri metastazı da bu kategoridedir.[81] Akciğer kanseri hastalarının büyük bölümünde tanı anında kemik metastazı vardır. Akciğer kanserinde kemik metastazı oranı yaklaşık %22'dir ve kemik metastazlarının yaklaşık yarısı vertebra metastazıdır.[82]

Beyin metastazı: Yetişkinlerde en sık görülen intrakraniyal tümörler beyin metastazlarıdır. Beyin metastazları, primer intrakraniyal neoplazmlardan daha sık görülür ve kötü prognozu işaret eder. Hastalarda nöbet, felç, bilişsel aktivitelerde gerileme gibi yaşam kalitesini oldukça kötü etkileyen durumlar ortaya çıkabilir.[83] Son yıllarda beyin metastazlarının giderek artması, primer kanserlerin daha erken teşhis ve tedavisi ile yaşam süresinin uzamasına bağlanır. Beyin metastazı sıklıkla primer akciğer, meme, melanom, böbrek ve kolorektal kanserli hastalarda görülür. Bunlar arasında en fazla sayıda beyin metastazına akciğer kanseri neden olsa da oransal olarak beyine metastaz yapma eğilimi en yüksek malign tümör melanomdur.[84] Tüm primer maligniteler dahil edildiğinde malignite

hastalarının yaklaşık %15'inde merkezi sinir sistemi metastazı mevcuttur. Akciğer kanserinin beyin metastazı için literatürde çok farklı oranlar görülmektedir. Bu farklılığın çalışmalardaki hasta seçimine, histolojik alt tipe ve takip süresi gibi değişkenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Serilerdeki en düşük insidans %9,7 iken en yüksek insidans %54 ile primer akciğer adenokarsinomlu hastaların incelendiği bir otopsi serisinden gelmiştir.[85]

Karaciğer metastazı: Karaciğer yaygın olarak metastaz alan bir organdır. Çoğu malignite lenf nodlarından sonra karaciğere metastaz yapma eğilimindedir. Bu nedenle karaciğer metastazları primer karaciğer tümörlerinden daha sık görülür. Karaciğer, metastatik lezyonun yoğun infiltrasyonu altında olsa dahi çok geç aşamalara kadar işlevselliğini koruyabilir. Bu nedenle karaciğer metastazı yaygın olarak görülmesine rağmen genellikle semptom vermediği için atlanabilir. Diğer organ metastazları nispeten daha semptomatik olduğu için karaciğere göre daha kolay tespit edilirler.[86] Karaciğer metastazı akciğer kanseri hastalarında da sık görülür. Akciğer kanserli hastaların yaklaşık üçte birinde karaciğer metastazı vardır ve prognoz açısından kötüye işarettir.[87]

Adrenal metastaz: Sürrenal metastazlar çoğunlukla asemptomatiktir. Semptomatik olması için tahminen adrenal dokunun %90'ının yok olması gerekmektedir. %90 ve üstü harabiyette anormal adrenal bez fonksiyonları görülür. Literatürde nadir de olsa metastazlara bağlı addison hastalığı, sürrenalde kanama gibi semptomatik vakalar vardır. Günümüzde adrenal beze metastaz yapma olasılığı yüksek olan akciğer, meme gibi malign hastalıkların insidansı arttığı için sürrenal metastaz prevalansı da artmaktadır.[88] Otopsi serileri akciğer kanserli vakalarda adrenal metastaz oranının %35-59 arasında olduğunu göstermektedir. Ancak adrenal kitle saptanan KHDAK hastalarının yaklaşık üçte ikisinde benign adenomlar bulunur. Sadece üçte biri malign karakterlidir. Bu nedenle tanıda dikkatli olunmalıdır.[89]

2.1.3.3 Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, iyi huylu veya kötü huylu tümörlerle birlikte görülen ancak doğrudan invazyon, kitle etkisi veya metastaz ile ilişkili olmayan bozukluklardır.[90] Akciğer kanserlerinin yaklaşık %10'unda paraneoplastik sendrom görülür. Hastalık seyrinde paraneoplastik sendrom semptomları görülebileceği gibi nüks belirtisi de olabilir ya da tanıdan önce de ortaya çıkabilir. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı, cushing sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, hiperkalsemi bunlardan yalnızca birkaçıdır.[91]

Cushing Sendromu: Cushing sendromu vücudun yüksek miktarlarda kortizole maruz kalması ile meydana gelir. Vakaların çoğunda hipofiz adenomuna bağlı aşırı adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanması ile cushing sendromu görülür. Yaklaşık %10'luk bir grupta ise hipofiz dışı tümörlerden ACTH salınımı ile ektopik cushing sendromu gelişir.[92] Akciğer kanserinde cushing sendromunun en sık nedeni ektopik ACTH üretimidir.[93] Ektopik ACTH üretimine en sık neden olan alt tipler ise KHAK ve bronşiyal karsinoid'dir.[94] ACTH adrenal korteksi uyararak aşırı miktarda glukokortikoid üretimine neden olur. Bu glukokortikoid üretimi de cushing'e bağlı tipik bulgu ve belirtilerin oluşmasına neden olur.[93] Tipik bulgulara örnek olarak yuvarlak yüz görünümü, akneler, mor strialar, proksimal kas zayıflığı, periferik ödem, hipertansiyon ve hipokalemi sayılabilir. Cilt hiperpigmentasyonu da genellikle ektopik ACTH üretimi durumlarında daha belirgindir.[94]

Hiperkalsemi: Kanserli hastalarda hiperkalsemi paraneoplastik bir bulgu olarak sık görülür. Hiperkalsemi malign hastalıkların seyri sırasında yaklaşık %8 ile %12 oranında görülür. Akciğer kanseri seyri sırasında ise diğer malignitelere oranla daha yüksek oranda görülür. Hiperkalsemi ile en yakın ilişkili akciğer kanseri histolojik alt tipi SCC'dir ve bu hastalarda %23 oranında hiperkalsemi tespit edilmiştir. Malignite hastalarında metastatik kemiklerdeki artmış osteoklastik aktivite ve malignite nedenli oluşan humoral hiperkalseminin buna neden olduğu düşünülür. Kanser hücreleri tarafından paratiroid hormonu ile ilişkili protein (PTHrP) salgılanması, yine tümör tarafından parathormon (PTH) salgılanması, 1-25 hidroksi vitamin D'nin ektopik sekresyonu veya artmış

aktivitesi de kansere bağlı hümoral hiperkalsemi sebeplerindedir. Hiperkalsemi orta düzeyde ise dehidratasyon, poliüri, polidipsi, bulantı-kusma, akut böbrek hasarı, kas zayıflığı, depresyon gibi belirtileri olabilir. Eğer ileri derecede bir hiperkalsemi mevcutsa bilinç bozuklukları, bradikardi, hipotansiyon gibi hayatı tehdit edici durumlarla karşılaşılabilir.[95]

Uygunsuz ADH (anti-diüretik hormon) sendromu: Kanser hastalarında hiponatreminin en yaygın nedenlerinden biri uygunsuz ADH'tır. Uygunsuz ADH, maligniteler içinde ise en sık KHAK'ta görülür.[96] KHAK tanılı hastaların yaklaşık %15'inde uygunsuz ADH saptanır. Malignitelerde özellikle ektojik vasopressin salınımı nedeni uygunsuz ADH gelişebilir. Artan vazopressin ve buna bağlı diüretik etkiler nedeni ile övolemik hiponatremi meydana gelir.[97] Hafif düzeydeki hiponatremilerde yorgunluk, halsizlik, mide bulantısı gibi semptomlar görülür. Ciddi hiponatremilerde ise nöbet, koma, beyin hasarı, bilişsel bozukluklar görülür ve mortalitede önemli ölçüde artış meydana gelir.[98]

Hipertrofik pulmoner osteoartropati (HPO): HPO, bilekler, dirsek, diz gibi eklemleri tutan ağrılı simetrik bir artropatidir. Uzuvarın distal uzun kemiklerinde periosteal yeni kemik oluşumu ve tırnak matriksi altındaki bağ dokuda artış görülür. Karakteristik olarak el-ayak parmaklarında görülen çomaklaşma bu bağ doku artışı nedeni ile olur.[94] HPO genelde pulmoner semptomlar ortaya çıkmadan aylar-yıllar önce ortaya çıkar ve maligniteler içinde en sık akciğer kanseri ile birlikte görülür.[99]

Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu (LEMS): LEMS, paraneoplastik ya da otoimmün olabilir. Paraneoplastik tipte nöromüsküler kavşaktaki presinaptik kalsiyum kanallarına karşı oto-antikorlar mevcuttur. Paraneoplastik LEMS yüksek oranda KHAK ile ilişkilidir.[100] LEMS'li hastaların neredeyse yarısından fazlasında altta yatan bir malignite vardır. Bu nedenle semptomlar başladıktan sonra en az 2 yıl boyunca 3-6 ayda bir kanser taraması yapılması önerilir. Semptomları proksimal kaslarda zayıflık, arefleksi ve otonomik disfonksiyondur. Bu semptomlar LEMS triadı olarak kabul edilir. Semptomlar

genellikle yavaş ve sinsi başlar. Genelde ilk önce alt ekstremite kaslarında tutulum olur.[101]

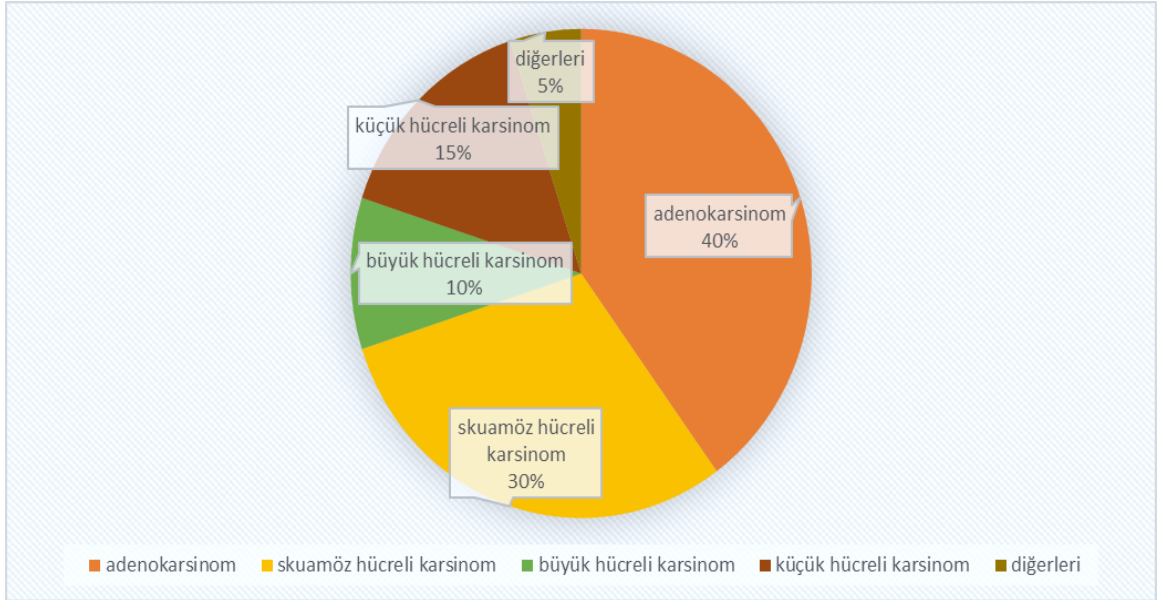
Dermatomyozit: Her 100.000 yetişkin içinde ortalama 6-7 kişide görülür. Özellikle kasları etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. Proksimal kaslarda simetrik zayıflık, ağrı ve karakteristik döküntüler mevcuttur. Bu hastalarda genellikle artrit, disfaji gibi ek semptomlar da görülebilir. Mor-leylak renkli simetrik heliotropik raş, şal belirtisi, proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemlerin ekstansör yüzünde gottron papülleri karakteristik bulgulardır. Dermatomyozit vakalarının ortalama %30'unun malignite ile ilişkisi vardır. Çoğu hastada önce dermatomyozit tanısı alır ve tanıdan sonra yaklaşık bir yıl içinde ilişkili malignite ortaya çıkar. Bu nedenle dermatomyozit tanısı sonrası ayrıntılı kanser taraması önerilmektedir. Bağlantılı maligniteler ise genellikle akciğer, serviks, over, meme, pankreas, mesane ve mide adenokarsinomudur.[102]

Anemi: Akciğer kanseri hastalarının neredeyse tamamında, hastalığın seyri sırasında belirli bir aşamada anemi görülür. Genellikle erken evrelerde ortaya çıkar ve hafif düzeydedir. Demir tedavisine yanıtıdır. Mekanizması yetersiz eritropoetin ya da kemik iliğinin eritropoetine yanıtının zayıflamasıdır. Lökositoz, artmış-azalmış trombositler gibi hemogram anormallikleri de görülebilir.[99]

Venöz tromboembolizm (VTE): VTE akciğer kanseri hastalarında normal popülasyondan daha sık görülür. Akciğer kanseri teşhisinden sonra 2 yıl içinde bu hastaların yaklaşık %3'ünde VTE tespit edilir. Genel popülasyonda yıllık insidans her 1000 kişide 1-2 iken, akciğer kanserli hastalar için yıllık insidans her 1000 kişide 40-100 arasındadır. KHDAK, VTE için KHAK'dan daha risklidir. Özellikle VTE ile daha yakın ilişkili olan KHDAK tipleri ise SCC ve adenokarsinomdur. VTE tanısı, KHDAK veya KHAK'lı hastalarda 2 yıl içinde daha yüksek ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir.[94]

2.1.4 AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOLOJİ

Akciğer kanseri temelde histolojik olarak 2 alt tipe ayrılır; küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer (KHDAK) kanseri. Akciğer kanserinin büyük çoğunluğunu yaklaşık %85 ile KHDAK oluşturur. Yaklaşık %15'ini ise KHAK oluşturur. KHDAK kendi arasında histolojik alt tiplere ayrılır. Başlıca alt grupları: adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur.[3]



Şekil 3: Akciğer kanseri histolojik alt tipleri ve oranları

2.1.4.1 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük hücreli akciğer kanseri son derece kötü prognoza sahip olan yüksek dereceli bir nöroendokrin karsinomdur. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'i KHAK'dır.[103]

İkiye katlanma hızının yüksek oluşu, erken ve yaygın metastaz yapma eğilimi KHAK'ı diğer akciğer kanserlerinden ayıran özelliklerdendir.[104] Yeni tanı alan hastaların yaklaşık üçte ikisinde uzak metastazlar mevcuttur. KHAK'ın en

sık metastaz yaptığı bölgeler ise kontralateral akciğer, beyin, karaciğer, adrenal bezler ve kemiktir.[103]

Diğer akciğer kanserlerine göre başlangıçta kemoterapi ve radyoterapiye daha duyarlıdır ve daha iyi yanıtlar verir.[104] Tedaviye verdiği yüksek başlangıç yanıtlarına rağmen çoğu hasta tekrarlayan hastalıktan kaybedilmektedir. Kemosensitif bir kanser olmasına rağmen prognozu kötüdür. Hiç tedavi almayan hastalarda ise çok daha agresif bir klinik seyir görülür.[105]

Sigara kullanımı KHAK için çok önemli bir risk faktörüdür. Vakaların %90'ından fazlasında sigara kullanım öyküsü mevcuttur. Risk artışı sigara kullanım süresi ve yoğunluğu ile bağlantılı olarak değişmektedir.[106] KHAK vakalarının sadece %2'sinde sigara kullanım öyküsü yoktur.[107]

ABD'de yapılan bir çalışmada, tüm akciğer kanserleri arasında KHAK oranının yıllara göre değişimine bakıldığında; 30 yıllık bir süreçte KHAK insidansındaki azalma göze çarpmaktadır. 1986'da %17,26 olan KHAK oranı 2002'de %12,95'e düşmüştür. KHAK hastalarının cinsiyet dağılımına bakıldığında ise kadınların oranı 1973'te %28 iken 2022'de %50'ye yükselmiştir. İnsidansın azalmasındaki muhtemel nedenler arasında sigara kullanımının azalmasının yanında düşük katranlı ve düşük nikotinli filtreli sigaralara geçilmesi de sayılabilir. Cinsiyetler arasındaki farkın kapanması ise erkeklerde sigara kullanımı azalırken kadınlar arasında sigara kullanımının artması ile ilişkilendirilmiştir.[106]

KHAK hastalarının sadece %20-25'inde, küratif amaçla kemoterapi veya radyoterapi verilebilecek sınırlı hastalık mevcuttur.[105] Çünkü tanı anında genelde ileri evrededir. Erken evre hastalık için medyan sağkalım süresi yaklaşık 2 yıldır. Metastatik hastalık için ise bu süreler daha da kısalmaktadır ve medyan sağkalım süresi yaklaşık 1 yıldır.[103]

2.1.4.2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Tüm akciğer kanseri vakalarının %85'inden fazlası küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılmaktadır. KHDAK'ın tüm alt tipleri birlikte değerlendirildiğinde tahmin edilen 5 yıllık sağkalım oranı %15,9'dur.[108]

KHDAK histolojik yapısına göre alt gruplara ayrılır. Majör histolojik tipleri oluşturan adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve büyük hücreli karsinomdur (BCC).[109] Bunlar arasında en sık görüleni adenokarsinomdur ve genelde distal havayollarında çıkar. SCC ise 2. en sık görülen gruptur. SCC, adenokarsinoma göre daha proksimal havayollarında ortaya çıkma eğilimindedir ve sigara ile daha yakından ilişkilidir.[108]

2.1.4.2.1 Adenokarsinom

Akciğer kanserinin en yaygın histolojik alt tipi adenokarsinomdur. Tüm akciğer kanserleri içinde yaklaşık %40'lık bir orana sahiptir ve diğer histolojik alt tiplere göre göreceli sıklığı giderek artmaktadır. Kadınlarda akciğer kanserinin en yaygın alt tipi de adenokarsinomdur. Kadınlar arasında sigara kullanımının daha geç yaygınlaşması nedeni, sigara ile daha sıkı ilişki içinde olan histolojik alt tiplerden daha fazla görüldüğü düşünülmektedir.[110]

Tüm histolojik alt tipler arasında sigara ile en ilişkili alt tipler KHAK ve SCC'dir.[111] Hiç sigara içmeyen insanlarda daha yaygın olan tip ise adenokarsinomdur.[112]

ABD'de sigara kullanıcıları arasında adenokarsinom insidansında, SCC den daha hızlı bir artış olduğu görüldü. Bu tezatin olası nedenleri için ortaya bazı hipotezler atıldı. Amerika Birleşik Devletleri'nde satılan sigaralar arasında filtreli olanların oranı 1980'de %0,56 iken 1990'da %97'ye yükseldi. Filtreli sigara içimi kullanıcı için düşük nikotin verimi sağlar. Nikotin verimini artırmak için daha fazla sigara içme ve dumanı daha derin soluma çabası oluşabilir. Bu nedenle periferik akciğerin kansorejenlere daha fazla maruz kalabileceği ve adenokarsinom insidansındaki artışın nedeninin bu olabileceği iddia edilmiştir.[113]

2.1.4.2.2 Skuamöz Hücreli Karsinom

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) histolojik alt tiplerinin görülme sıklığı yıllar içinde değişime uğramıştır. Eskiden KHDAK'ın en sık görülen alt tipi skuamöz hücreli karsinomdu (SCC). Yıllar içinde azalan sigara kullanımı ve sigara içeriklerinin değişmesi ile son yıllarda SCC oranı gittikçe düşmektedir. Şu an en sık görülen alt tip adenokarsinom olsa da SCC hala yaygın bir alt tip olmaya devam etmektedir. SCC ve sigara içimi arasındaki yakın ilişki güncel çalışmalarda da kendini göstermektedir.[114]

Güncel çalışmalardaki oranlar; tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %30'unun SCC olduğunu göstermektedir ve bu SCC'lerin yaklaşık üçte ikisinin akciğerin santral kısmından, geri kalan üçte birinin ise daha periferik kısımlardan kaynaklandığı bildirilmiştir.[115]

2.1.4.2.3 Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli akciğer karsinomu (BCC) kötü prognozlu nadir bir malignitedir. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %9'unu BCC oluşturur. BCC'nin genellikle merkezinde nekroz olan büyük bir kitle olarak ortaya çıktığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda daha çok sigara içenlerde, erkeklerde ve ileri yaşlarda ortaya çıktığı görülmüştür.[116]

DSÖ, büyük hücreli karsinomu; "hem küçük hücreli karsinomun sitolojik ve mimari özelliklerinden yoksun hem de glandüler veya skuamöz farklılaşmadan yoksun" olarak tanımlar. Akciğerin büyük hücreli karsinomu; skuamöz hücreli karsinomlarda görülen keratinizasyon veya hücreler arası köprülerin olmadığı, tümörü bir adenokarsinom veya küçük hücreler olarak sınıflandıracak herhangi bir bez veya müsin oluşumu gibi tanımlayıcı özelliklerin bulunmadığı, az diferansiye bir karsinomdur. Bu yönüyle heterojen bir tümör grubunu temsil eder.[117]

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü 2021 torasik malign tümör ve öncüllerinin sınıflandırması[118]

Precursor glandular lesions	Sarcomatoid carcinomas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atypical adenomatous hyperplasia ▪ Adenocarcinoma in situ <ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma in situ, non-mucinous • Adenocarcinoma in situ, mucinous 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pleomorphic carcinoma <ul style="list-style-type: none"> • Giant cell carcinoma • Spindle cell carcinoma ▪ Pulmonary blastoma ▪ Carcinosarcoma
Adenocarcinomas	Other epithelial tumors
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Minimally invasive adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> • Minimally invasive adenocarcinoma, non-mucinous • Minimally invasive adenocarcinoma, mucinous ▪ Invasive non-mucinous adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> • Lepidic adenocarcinoma • Acinar adenocarcinoma • Papillary adenocarcinoma • Micropapillary adenocarcinoma • Solid adenocarcinoma ▪ Invasive mucinous adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> • Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma ▪ Colloid adenocarcinoma ▪ Fetal adenocarcinoma ▪ Adenocarcinoma, enteric-type ▪ Adenocarcinoma, NOS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NUT carcinoma ▪ Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor
Squamous precursor lesions	Salivary gland-type tumors
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Squamous cell carcinoma in situ ▪ Mild squamous dysplasia ▪ Moderate squamous dysplasia ▪ Severe squamous dysplasia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adenoid cystic carcinoma ▪ Epithelial-myoeithelial carcinoma ▪ Mucoepidermoid carcinoma ▪ Hyalinizing clear cell carcinoma ▪ Myoepithelial carcinoma
Squamous cell carcinomas	Lung neuroendocrine neoplasms
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Squamous cell carcinoma, NOS <ul style="list-style-type: none"> • Squamous cell carcinoma, keratinizing • Squamous cell carcinoma, non-keratinizing • Basaloid squamous cell carcinoma ▪ Lymphoepithelial carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Precursor lesion <ul style="list-style-type: none"> • Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia
Large cell carcinomas	Neuroendocrine tumors
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Large cell carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoid tumor, NOS/neuroendocrine tumor, NOS <ul style="list-style-type: none"> • Typical carcinoid/neuroendocrine tumor, grade 1 • Atypical carcinoid/neuroendocrine tumor, grade 2
Adenosquamous carcinomas	Neuroendocrine carcinomas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adenosquamous carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Small cell carcinoma <ul style="list-style-type: none"> • Combined small cell carcinoma ▪ Large cell neuroendocrine carcinoma <ul style="list-style-type: none"> • Combined large cell neuroendocrine carcinoma

NOS: not otherwise specified; NUT: nuclear protein in testis.

2.1.5 EVRELEME

Kanser hastalarında evreleme; prognozu öngörme, sağkalımı tahmin etme ve tedavi seçeneklerini belirleme açısından oldukça önemlidir. Günümüzde kullanılan TNM evrelemesi Pierre Denoix tarafından kavramsallaştırılmıştır. Yaklaşık 1970'lerden beri kullanımda olan evreleme sisteminin son baskısı olan 8. baskı ise 2018'den itibaren uluslararası kullanıma girmiştir. 8. baskıda 16 farklı ülkeden 35 kaynak kullanılmış ve 77.156 hasta verisi çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 70.967'si KHDAK iken 6.189'u KHAK tanılıydı. En çok veri %49 ile Avrupa'dan alınmıştır. Asya %44 ile temsil edilirken, Kuzey Amerika %5 ve Avusturalya ise %1,9 ile temsil edilmiştir.[119]

TNM evreleme sistemi dünya çapında kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılan bir sistemdir. Ana olarak 3 sınıf vardır. Bunlardan T sınıflaması primer tümörü, N sınıflaması lenf nodlarını, M sınıflaması ise metastazı tariflemek için kullanılır.[120]

Tablo 2: Tümör boyutuna bağlı olarak T evresi[119]

Tumour size	8 th edition
Cannot be assessed, not visualized on imaging	Tx
No evidence of primary tumour	T0
Carcinoma <i>in situ</i>	Tis
≤1 cm	T1a
>1-≤2 cm	T1b†
>2-≤3 cm	T1c†
>3-≤4 cm	T2a
>4-≤5 cm	T2b†
>5-≤7 cm	T3†
>7 cm	T4†

Tablo 3: Niteliksel özelliklere bağlı olarak T evresi[119]

Tumour descriptor	g th
Within main bronchus >2 cm of carina	T2
Within main bronchus <2 cm of carina	T2 ₁
Invasion of visceral pleura	T2
Obstructive atelectasis (partial)	T2
Obstructive atelectasis (whole lung)	T2 ₁
Local invasion of chest wall, parietal pericardium, phrenic nerve	T3
Invasion to mediastinum, trachea, heart/great vessels, oesophagus, vertebra, carina, recurrent laryngeal nerve	T4
Satellite nodule (same lobe)	T3
Satellite nodule (different lobe, same lung)	T4

N kategorisi lenf nodu metastazını gösterdiği için kötü bir prognostik gösterge olarak kabul edilir. Temelde NX, N0, N1, N2, N3 olarak 5 alt kategoriye ayrılır. Hastalığın doğru evrelendirilmesi için cerrahi rezeksiyon sırasında en az 6 lenf nodu istasyonunun örneklenmesi önerilir. Bu istasyonlardan 3'ü N1 istasyonu ve 3'ü N2 istasyonu olmalıdır. Önerilenden az sayıda lenf nodu örneklense bile lenf nodlarının mikroskopik incelenmesinde bir N kategorisi belirlenmesi oldukça önemlidir. Özellikle N1 ve N2 ayrımının yapılması tedavi kararı için son derece önemlidir.[121] Bu nedenle N1'in, N1a ve N1b olarak; N2'nin N2a1, N2a2 ve N2b olarak ayrılması önerilmiş ve alt grupların tanımlaması ise aşağıdaki gibi yapılmıştır.[119]

N1a: Tek istasyon, ipsilateral tutulum

N1b: Çoklu istasyon tutulumu

N2a1: N1 tutulumu olmadan tek N2 istasyonu tutulumu olması

N2a2: N1 tutulumu olan ve tek N2 istasyonu tutulumu olan

N2b: Birden çok N2 istasyonu tutulumu

Tablo 4: N evrelemesi[119]

N-stage	Nodal descriptor
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or hilar lymph node and intrapulmonary node, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph nodes
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral, or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)

Tablo 5: M evrelemesi[119]

M-stage	Descriptor
M0	No distant metastasis
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; pleural nodules or malignant pleural or pericardial effusion
M1b	Single extrathoracic metastasis or involvement of a single distant (non-regional) node
M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or several organs

Evreleme: 8. baskı TNM’de prognoz ve tedaviye yön verecek birçok güncelleme yapılmıştır. N tanımlaması nispeten aynı kalsa da T ve M tanımında önemli değişiklikler olmuştur. Önemli ölçüde farklı sağkalım ve farklı tedavi gereksinimi gerektiren grupları ayırmak için genel evrelemede de değişikliklere gidilmiştir.[119] 8. baskıdaki değişiklikler göz önüne alınarak oluşturulan güncel evreleme tablosu aşağıdaki gibidir.

Tablo 6: Akciğer kanserinin 8. baskı TNM'e göre evreleri[122]

TNM'ye göre evre grupları				
Evre		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
		T4	N1	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0	
	T4	N3	M0	
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.1.6 KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİ

2.1.6.1 Evre 1 ve Evre 2 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

KHDAK tedavisi evreye özĐü olarak belirlenir. Evre 1 ve evre 2 KHDAK hastalarının tedavisinde eğer tıbbi bir kontrendikasyon yoksa öncelikli tercih edilen yaklaşım tam cerrahi rezeksiyondur.[123,124] EĞer hastaya kúratif amaçla cerrahi rezeksiyon yapılıyorsa mediastinal lenf nodu örnekleme veya diseksiyonu mutlaka yapılmalıdır. Evre 1 KHDAK'lı hastalarda intraoperatif değerlendirmede hilar ve mediastinal lenf nodu örnekleme ile N0 olduğu gösterilirse, mediastinal lenf nodu diseksiyonu önerilmez ve sağkalıma fayda sağlamaz. Evre 2 hastalarda ise cerrahi rezeksiyon yapılacaksa mediastinal lenf nodu örneklemesinden ziyade mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilir ve sağkalım avantajı sağlayabilir. Cerrahi rezeksiyona uygun evre 1-2 KHDAK'lı hastalar için sublobar rezeksiyon yerine lobektomi önerilir. EĞer hasta evre 1 ve operasyonu kaldırabilecek düzeyde ancak komorbid durumları nedeniyle lobar rezeksiyonu tolere edemeyecekse, cerrahi olmayan seçeneklerdense sublobar rezeksiyon önerilir. Riskli hastalarda sublobar rezeksiyon sırasında, lezyon 2 cm'den küçükse tümör çapından daha büyük bir rezeksiyon yeterli olurken; 2 cm'den büyük tümörlerde pozitif cerrahi sınır bırakmamak ve lokal nüks olasılığını en aza indirmek için en az 2 cm temiz cerrahi sınır bırakılmalıdır. Daha büyük tümörlerde daha geniş cerrahi sınırlar gerekebildiği akılda tutulmalıdır. Evre 1 olan ve 2 cm'den küçük buzlu cam lezyonu olan hastalarda lobektomi yerine negatif sınırlarla sublobar rezeksiyon yapılması önerilir.[123] Lobektomi ve sublobar rezeksiyona iliŐkin veriler karıŐıktır ancak genel görüŐ lobektomi lehinedir. Sublobar rezeksiyon ile nüks oranında 3 kat artış bildiren ve sağkalımın lobektomiden daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle genelde lobektominin tercih edilmesi önerilir. Bununla birlikte birkaç küçük prospektif çalışmadan, 2 cm'den küçük periferik ve N0 olan vakada kama rezeksiyon veya segmentektomi sonrası uzun süreli sağkalım verileri gelmiştir.[124]

Lobektomi ve segmentektomiye tolere edemeyecek düzeyde olan evre 1 KHDAK'lı hastalar için stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (SBRT) ve cerrahi kama (wedge) rezeksiyonu önerilir. SBRT'nin yüksek riskli veya opere edilemeyen hastalarda radyoterapiden daha yüksek oranda lokal kontrol sağladığına dair kanıtlar mevcuttur. Yüksek riskli ve evre 1 olan hastalarda ablatif tedavilerin rolü artmaktadır. Radyofrekans ablasyon (RFA), opere edilemeyen evre 1 ve 3 cm'den küçük periferik kitleli KHDAK hastalarında etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Primer olarak radyasyon tedavisi ise inoperabl olan veya cerrahi reddeden hastalarda birincil küratif yaklaşım olarak kullanılabilir.[123]

Cerrahi sonrası tamamen rezeke edilmiş evre 1 hastalar için postoperatif dönemde kemoterapi önerilmez. Eğer hasta evre 2A-2B (N1) ve performans durumu da uygun ise postoperatif dönemde platin bazlı kemoterapiler önerilir. Ancak lenf nodu tutulumu olmayan büyük tümörler için adjuvan kemoterapi ile ilgili net bir öneri bulunmamaktadır. Tamamen rezeke edilmiş evre 1 ve evre 2 hastalarda postoperatif radyasyon tedavisi önerilmez. Ancak evre 1-2 hastalarda pozitif cerrahi sınır mevcutsa postoperatif radyoterapi önerilir.[123]

Neoadjuvan kemoterapi ise mikro metastazların erken tedavisi ve tam rezeksiyon olasılığı olan tümörün evresinin düşürülmesi için kullanılabilir. Ancak günümüzde evre 1 ve 2 hastalarda neoadjuvan tedavinin rolü henüz net değildir ve sağkalıma faydası bildirilmemiştir.[124]

2.1.6.2 Evre 3 ve Evre 4 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

KHDAK tanısı alan hastaların yaklaşık %70'i ileri evre veya metastatik hastalığa sahiptir. Yani bu hastalarda genellikle tanı anında evre 3 ya da evre 4 hastalık mevcuttur.[125] Bu hastalarda tedavi modalitesini belirlerken birçok etken göz önünde bulundurulur. Hastalığın evresi, histolojisi, genetik mutasyonlar, hastanın performans durumu göz önünde bulundurulması gereken değişkenlerdendir. Bu değişkenlere göre tedavide cerrahi, radyoterapi,

kemoterapi, immünoterapi, moleküler hedefli tedaviler tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir.[126]

Rezeke edilebilir evre 3 KHDAK'lı hastalarda, standart tedavi cerrahi ve sonrasında kemoterapidir. Klinik çalışmalar adjuvan kemoterapi ve adjuvan radyoterapinin bu hastalarda genel sağkalımı ve hastalığın kontrolünü iyileştirebileceğini göstermiştir.[125] Evre 2-3A hastalıkta adjuvan platin bazlı kemoterapilerin kullanımı 5 yıl içindeki mutlak ölüm riskini %5,4 azaltır. Bu nedenle adjuvan kemoterapi, evre 2-3A hastalarda cerrahi sonrasında önerilir.[126]

Rezeke edilemeyen evre 3 hastalar için ise standart tedavi eş zamanlı kemoradyoterapidir. Bu hastalar genellikle tek başına cerrahiye uygun değildir.[124–126] Bu hastalarda kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları uygulanır ve bunun ardından immünoterapi gibi seçenekler denenebilir.[126]

Oligometastatik hastalık, primer tümörle birlikte lokal cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilebilen, 1 veya 2 organ sistemini etkileyen sınırlı metastatik hastalığı ifade etmek için kullanılır. Etkilenen organa bağlı olarak tedavi seçimi yapılır.[124] Beyin metastazlarında cerrahi rezeksiyon, stereotaktik radyocerrahi (SRS), tüm beyin radyoterapisi (WBRT) ve bunların kombinasyonları kullanılır. Tek beyin metastazı varlığında rezeksiyon + WBRT standart tedavidir. SRS enerjiyi, kesin olarak tanımlanmış küçük bir hedefe odaklayan bir radyasyon tedavisi şeklindedir. SRS dört adede kadar küçük beyin metastazında (boyutu 4 cm'ye kadar) cerrahiye etkili bir alternatif olabilir. Tümörün beyindeki yerleşimi veya diğer tıbbi zorluklar nedeni ile ameliyat için uygun olmayan hastalarda SRS'nin WBRT'ye eklenmesi de faydalı olabilir.[125] Adrenal metastazlarda da rezeksiyon seçilebilir. Son çalışmalardan gelen veriler oligometastatik KHDAK için radyoterapinin olumlu etkisini göstermiştir. Sistemik tedavi altında stabil ya da regrese olan oligometastatik KHDAK'ta sistemik tedaviye ek olarak metastatik alanlara yönelik radyoterapi kullanılabilir.[124]

Evre 4 KHDAK ise yeni tanı konulan KHDAK hastalarının %40'ını oluşturur. Evre 4 hastalarda tedavi seçimi performans skoru (PS), komorbidite, histoloji, kanserin yaygınlığı gibi birçok etkene bağlıdır. Bu hastalarda hastalık durumuna göre kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi gibi tedavi seçenekleri arasından seçim yapılır.[125]

Metastatik hastalıkta sistemik tedavi uygulanır. PS 0 ve 1 olan KHDAK'lı hastalar kemoterapiyi iyi tolere edebilirler ancak PS 3 ve 4 olan hastalarda genellikle palyatif bakım uygulanır. Evre 4 ve PS 0-1 olan hastalarda platin bazlı ikili sitotoksik kemoterapi kullanılabilir. PS 2 olan evre 4 hastalarda ise ilaç intoleransı ve daha yüksek toksite nedeniyle tek sitotoksik kemoterapi kullanımı tercih edilir.[125] Standart kemoterapi rejimi karboplatin ya da sisplatinin yanına gemsitabin, vinorelbin ya da taksanlar (paklitaksel, dozetaksel) eklenerek oluşturulur. Sisplatin ile birlikte pemetrexed'in, sisplatin + gemsitabin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada skuamöz olmayan histolojik tipe sahip hastalarda sisplatin + pemetrexed lehine anlamlı sağkalım farkı saptandı. Pemetrexed kombinasyonunun daha iyi tolere edildiği bulundu. Bu nedenle non-skuamöz tipte bu kombinasyon daha sık tercih edilir.[124]

Moleküler hedefli tedaviler ise şimdiye kadar erken evre hastalarda genel sağkalıma fayda sağlamamıştır. Ancak ilerlemiş hastalığa sahip olan KHDAK'lı hastalarda ise hedefe yönelik tedavilerin klinik olarak iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF V600E, MET Exon 14 ve NTRK genetik değişikliklerini hedef alan tirozin kinaz inhibitörleri, bazı KHDAK alt tipleri için tedavi onayı almıştır.[126]

KHDAK hastalarının yaklaşık %10-30'u, EGFR geninin tirozin kinaz alanında aktive edici mutasyonları barındırır ve insidans Asyalılarda %60'a kadar çıkar.[126] Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ve monoklonal antikolar, EGFR'yi hedeflemek için kullanılabilir. Bu EGFR TKİ'lerin başlıcaları birinci kuşakta erlotinib ve gefitinib, 2. kuşakta afatinib ve dakomitinib, 3. kuşakta ise osimertinib'dir.[124] Kullanılan EGFR TKİ'lerden 3. kuşak olan osimertinib, 1. kuşak TKİ'ler ile karşılaştırıldığında genel sağkalımda üstünlük sağlamıştır.[126]

Çalışmalarda TKİ'lerin daha iyi tolere edildiği ve daha az yan etki oluşturduğu görülmüştür. TKİ'ler ile elde edilen yanıtta rağmen hastalık çoğu hastada 6 ila 12 aylık tedaviden sonra ilerler ve orijinal ajana direnç gelişir. Anti- EGFR monoklonal antikoları (setuksimab, necitumumab) sistemik tedaviye eklendiğinde ise genel sağkalımda mütevazı bir iyileşme olmuştur.[124]

KHDAK hastaların %5'inde ALK gen translokasyonu, %1-2'sinde ROS1 translokasyonu mevcuttur.[124,126] Bir TKİ olan krizotinib, ALK ve ROS1 translokasyonlu hastalarda aktiviteye sahiptir. ALK pozitif hastalarda yapılan bir çalışmada krizotinib'in, dosetaksel ve pemetrexed'e kıyasla daha iyi progresyonsuz sağkalım süreleri olduğu gösterilmiştir. ROS1 pozitif KHDAK'lı hastalarda ise krizotinib başlangıç tedavisinde tercih edilebilir.[124] ALK TKİ'lerinden birinci nesil krizotinib ve ikinci nesil alektinib'i karşılaştıran bir faz 3 çalışmasında, alektinib progresyonsuz sağkalımda belirgin bir üstünlük sağlamıştır.[126] İkinci nesil TKİ'lerden alektinib, krizotinib'den daha iyi tolere edilir. Mevcut verilere göre alektinib, ALK pozitif KHDAK'ta birinci basamak tedavi için tercih edilebilecek ajanlardandır.[124] Benzer şekilde ALK pozitif KHDAK tedavisinde birinci basamak düzeyinde başka bir seçenek de brigatinib'tir. Brigatinib'in de ortalama progresyonsuz sağkalım süresi krizotinib'den daha iyidir.[126] İkinci nesil ALK TKİ'lerden seritinib, birinci basamak kombinasyon kemoterapisine oranla nerdeyse 2 kat daha uzun progresyonsuz sağkalım sağlamıştır[127]. Lorlatinib ise ALK inhibitörü direnç mutasyonu olduğunda da etkili yeni nesil ALK inhibitörüdür. Bu nedenle alektinib'e direnç geliştiğinde kullanılabilir. Lorlatinib, en az bir ALK inhibitörü ile tedavi edilmiş ve progresyon göstermiş ALK pozitif KHDAK'lı hastalar için onay almıştır.[124]

RET gen düzenlemeleri, KHDAK tanılı hastaların %1-2'sinde mevcuttur. RET füzyon geni pozitif KHDAK'lı hastalarda selpercatinib ve kabozantinib'in etkili olduğu yönünde bir çalışma yapılmıştır.[128,129] BRAF V600E mutasyonları KHDAK hastalarının %1-3'ünde bulunur ve kemoterapide progresyon sonrasında trametinib ile kombinasyon halinde BRAF inhibitörleri, dabrafenib kombinasyonu için adaydır.[130] NTRK gen füzyonları ise KHDAK'ta %0,2 oranında görülür. Hem entrectinib hem de larotrektrinib bu hastalarda bir

tedavi seçeneğidir.[131,132] KHDAK'ta %2-4 oranında görülen MET ekson 14 mutasyonu mevcuttur. Bu mutasyona sahip metastatik KHDAK'lı hastalar kapmatinib'den fayda görebilir.[133] Progresyon halinde krizotinib veya cabozantinib kullanılabilecek diğer seçeneklerdir.[126]

2.1.7 İMMÜNÖTERAPİ

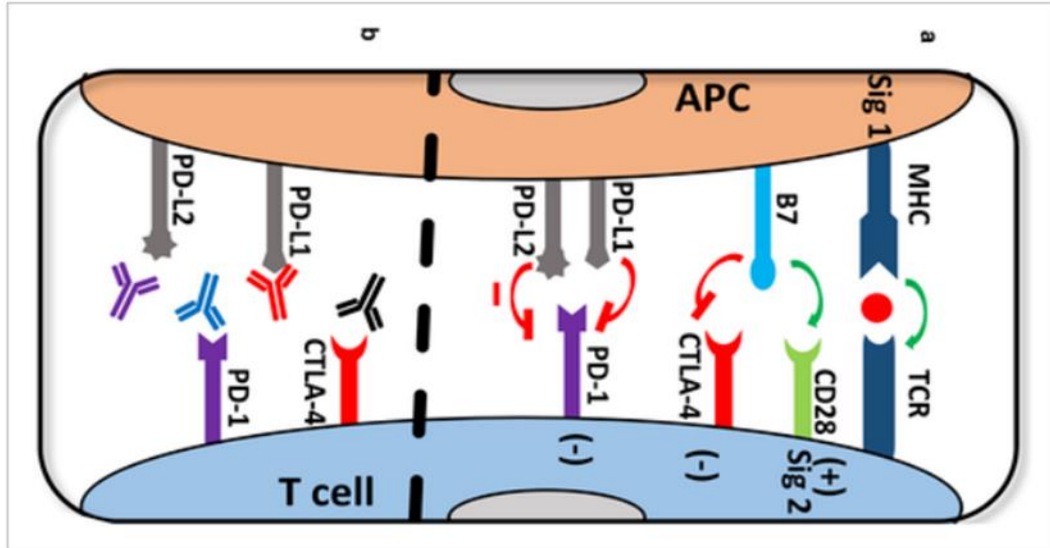
Tıp alanındaki gelişmelere rağmen, dünya genelindeki kansere bağlı ölümlerin büyük bölümü akciğer kanseri nedeni ile gerçekleşmektedir.[5] İleri evre KHDAK tedavisinde, sistemik kemoterapi etkisi göz ardı edilemez bir tedavi modalitesi olsa da kemoterapiden alınan fayda platoya ulaşmış durumdadır.[6] Bu nedenle yeni tedavi modaliteleri gereksinimi ve arayışı devam etmektedir. Bu arayış neticesinde solid tümörlerin tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiye ilave olarak son dekatta immünoterapi de kullanılmaya başlanmıştır.[5]

2.1.7.1 İmmünoterapi Mekanizması

Kanser büyümesi ve yayılması yalnızca tümör hücresi özelliklerine bağlı değildir, aynı zamanda bağışıklık sistemi ile etkileşimden de etkilenir.[6] Çünkü immün sistemin önemli görevlerinden biri de neoplastik hücreleri klinik olarak anlamlı hale gelmeden önce yok etmektir. Bu süreç sağlıklı hücrelere zarar vermemek için aktive edici ve inhibe edici yollar ile düzenlenir.[124] Eğer malign hücreler immün sistemden kaçmayı başarırsa hastalığa yol açabilir. Yani tümör bazı immün kontrol noktalarından yararlanarak T hücre saldırısından kaçabilir.[5,124] Bu kontrol noktaları arasında programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) reseptörü, programlanmış hücre ölümü ligandı-1 (PDL-1) ve sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA-4) yer almaktadır. İmmün kontrol noktaları, T hücreleri için inhibe edici bir sinyal üretir. Bu inhibe edici sinyal sayesinde proliferasyon, sitokin salınımı ve sitotoksik granüllerin salgılanması gibi T hücre fonksiyonları azaltılır. Böylece tümör büyüüp yayılmak için fırsat bulabilir. Bu nedenle immün kontrol noktalarına yönelik terapötik ajanlar geliştirildi ve immün kontrol noktası inhibitörleri (İKNİ) olarak tedavide yerlerini aldılar.[5]

PD-1, çeşitli dokularda üretilen bir transmembran reseptördür. Ligandı PDL-1, T hücrelerinin inaktivasyonuna yol açar. Maligniteler, konağın bağışıklık sistemine karşı bir savunma mekanizması olarak PDL-1'i aşırı eksprese edebilir. Böylece bağışıklık sisteminden kaçmayı hedefleyebilir. Bu kaçış, PD-1 veya ligandına yönelik antikörlerle bloke edilebilir. [124] PDL-1, akciğer kanserinde arttığı bulunan membran inhibe edici ligandlardandır. PDL-1, KHDAK hastalarının yaklaşık yarısında tümör hücrelerinde eksprese edilir ve ekspresyonu T hücresi fonksiyonunu baskılar. Tümör hücresinin immün sistemden kaçışını destekleyerek kötü prognoza katkıda bulunabilir. Hem PDL-1 hem de PDL-2, PD-1'e bağlanabilir. PDL-2 büyük ölçüde dentritik hücreler ve makrofajlarda ifade edilirken, PDL-1 çeşitli epitelyal ve hematopoetik hücre tiplerinde ifade edilebilir.[6]

CTLA-4 proteini ise T hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir ve CD28 ile B7 bağlanması için inhibe edici bir şekilde rekabet eder, bu nedenle T hücresi aktivasyonunu baskılayıcı olarak işlev görür.[6]



Şekil 4: İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin T hücresi üzerine etkisi[6]

- Normal reseptör-ligand ilişkisi
- İmmün kontrol noktası inhibitörleri varlığında reseptör ligand ilişkisi

2.1.7.2 Biyobelirteçler

Kanser genomundaki somatik mutasyonların fazla olması İKNI'den fayda görme olasılığının yüksek olduğunu gösterir. Yani tümör mutasyon yükü, İKNI'ye verilen yanıtı ön görmede kullanılabilir.[5,124] KHDAK'ta somatik mutasyonlar, diğer malignitelere oranla göreceli olarak daha yüksek prevalansta görülür. Bu nedenle KHDAK, İKNI'den fayda görmesi beklenen ideal kanser türlerinden biridir.[5]

Tümör mutasyon yükünün yanında malign hücrelerdeki PDL-1 ekspresyon düzeyi de İKNI'ye yanıtı tahmin etmede kullanılan belirteçlerdendir. PDL-1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda immünoterapinin yararının daha fazla olduğu gösterilmiştir.[5,6,124] Ancak tümör içi heterojenite olabileceği ve alınan biyopsi materyalindeki PDL-1 ekspresyon düzeyinin bu nedenle yanıltıcı olabileceği akılda tutulmalıdır.[6,124] Bazı hastalarda, PDL-1 ekspresyonu negatif olduğu halde immünoterapiden fayda sağlandığı görülmüştür. Bu nedenle prediktif belirteçler kullanılırken son derece dikkatli olunmalıdır.[5,6] T hücre reseptör dizilimi, gen ekspresyon imzaları gibi potansiyel İKNI yanıtı belirteçleri üzerinde çalışmalar ise devam etmektedir.[124]

2.1.7.3 Yan Etkiler

İmmün kontrol noktası inhibitörleri çoğunlukla iyi tolere edilen ajanlardır. Herhangi bir yan etki geliştiğinde tedavi devam kararı yan etkinin ciddiyeti, hastanın kliniği, diğer tedavi seçenekleri gibi birçok durum göz önüne alınarak verilir. Eğer hafif düzeyde bir immün-ilişkili advers etki geliştirse yakın takip ve monitörizasyon ile tedavi devam ettirilebilir. Ancak orta veya ciddi bir advers reaksiyon geliştirse, hızlıca tanı ve tedaviye yönelik adımlar atılmalıdır. Bu tip reaksiyonlar yaşam kalitesinde azalmadan mortaliteye kadar uzanan ciddi sonuçlar doğurabilir. [5]

CTLA-4 inhibitörleri ile görülebilen en ciddi yan etkilerden biri kolittir. PD-1 kontrol noktası inhibitörlerinin en ciddi yan etkisi ise pnömonitistir.[6] Pnömonitis, enfeksiyon dışı bir nedenle (örneğin: kanser, kimyasal maddeler, ilaçlar,

radasyon vs.) oluşan akciğer inflamasyonunu tanımlamak için kullanılır. Nadir görülür ancak fatal seyredebilir. Hastalık progresyonu ile karışabileceği için dikkatli olunmalıdır.[5] Akciğer kanseri popülasyonunda zaten akciğer rezervinin kısıtlı olması nedeni ile pnömonitis tablosu ciddi bir yan etkidir.[6]

Tablo 7: İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin yan etkileri[5]

Sistem/organ	Advers olay/toksosite
Cilt	Döküntü/inflamatuvar dermatit, büllöz dermatoz, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ilaç-indüklü hipersensitivite
Gastrointestinal	Kolit, hepatit
Akciğer	Pnömonitis
Endokrin	Hipotiroidi, hipertiroidi, adrenal yetmezlik, hipofiz inflamasyonu (hipofizit), diyabet gelişimi veya mevcut diyabette kötüleşme
Kas iskelet	İnflamatuvar artrit, miyozit, polimiyalji benzeri sendrom
Böbrek	Nefrit, semptomatik nefrit
Sinir sistemi	Myastenia gravis, Guillain-Barre sendromu, periferik nöropati, otonomik nöropati, aseptik menenjit, ensefalit, transvers miyelit
Hematolojik	Otoimmün hemolitik anemi, kazanılmış trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, aplastik anemi, lenfopeni, immün trombositopeni, kazanılmış hemofili,
Kardiyovasküler	Miyokardit, perikardit, aritmi, kalp yetmezliği, ventriküler fonksiyon bozukluğu, vaskülit, venöz tromboemboli,
Oküler	Üveit/irit, episklerit, blefarit

2.1.7.4 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Kullanılan İmmünoterapi Ajanları

Son yıllarda, ilerlemiş KHDAK'ta (eğer hedeflenebilir mutasyonlar yoksa); birinci basamak tedavi için seğimler, kemoterapiden immünoterapiye dayalı rejimlere doğru yönelmiştir. Klinik uygulamada, kemoterapi içeren veya içermeyen immünoterapi rejimi seçimi genellikle tümör PDL-1 ekspresyon düzeyine bağlıdır. PDL-1 ekspresyon düzeyi yüksek olan hastalarda (%50 ve üstünde) genellikle anti-PDL-1 monoterapisi tercih edilir.[134] Hastalık yükü fazla olan veya PDL-1 ekspresyonu düşük olan hastalarda ise kemoterapi + immünoterapi tercih edilebilir.[135]

Pembrolizumab ve nivolumab (IgG4 monoklonal anti-PD-1 antikoru) ve atezolizumab (IgG1 monoklonal anti-PDL-1 antikoru), KHDAK için standart tedavi olarak ortaya çıkmıştır. Ek olarak, durvalumab ve avelumab, klinik çalışmalarda aktif olarak araştırılan anti-PDL-1 ajanlardır.[5] İpilimumab ise anti-CTLA-4 antikordur. İpilimumab, T hücresi proliferasyonunu ve de-novo anti-tümör T hücresi tepkilerini indüklerken, nivolumab mevcut anti-tümör T hücrelerinin işlevini eski haline getirir.[135,136] Nivolumab ve ipilimumab, farklı ancak tamamlayıcı mekanizmalara sahip immün kontrol noktası inhibitörleridir.[135] Bu nedenle birlikte kullanımının incelendiği çalışmalar da yapılmıştır. Onkolojik tedaviler arasında immünoterapi, diğer tedavi modalitelerine kıyasla daha yeni ve gelişmeye açık bir alandır. İmmünoterapi alanında yapılan ve devam etmekte olan birçok faz 3 çalışma mevcuttur.

CheckMate-227 çalışmasında, ilerlemiş KHDAK'ta birinci basamak için, platin bazlı ikili kemoterapiye karşı nivolumab + ipilimumab değerlendirildi. İmmünoterapi kolunda (en az %1 PDL-1 ekspresyonu olan hastalar içerisinde), daha uzun takiple sürdürülen kalıcı yanıtlar ve genel sağkalım (OS) yararı sağlandığı gösterildi. Aynı çalışmada, %1'den daha az PDL-1 ekspresyonu olan hastalarda da benzer fayda gözlemlendi.[135,136] Nivolumab artı ipilimumab ile tedavi edilen hastaların üçte biri, 3 yılda hala hayattaydı. Kemoterapi kolunda ise bu oran %22 olarak bulundu.[136] Nivolumab + ipilimumab, tek başına nivolumab ile karşılaştırıldığında ise (%1 ve daha fazla PDL-1 ekspresyonu olan hastalarda); OS ve PFS (progresyonsuz sağkalım) eğrileri, 12-18 aydan başlayarak nivolumab + ipilimumab lehine daha iyi sonuçlar alındığını gösterdi. CheckMate 227'den elde edilen sonuçlar ile nivolumab + ipilimumab, Amerika Birleşik Devletleri'nde, EGFR veya ALK mutasyonları olmayan, en az %1 PDL-1 ekspresyonu olan metastatik KHDAK hastaları için birinci basamak tedavi olarak onaylanmıştır. Japonya ve Arjantin'de ise tümör PDL-1 ekspresyon düzeyinde bağımsız olarak onay almıştır.[135]

CheckMate-9LA çalışmasında nivolumab + ipilimumab + 2 kür platin bazlı kemoterapiye karşı tek başına 4 kür kemoterapi alan KHDAK hastaları karşılaştırıldı. Nivolumab + ipilimumab iki kür kemoterapi ile kombine edildiğinde,

tümör histolojisinden ve PDL-1 ekspresyonundan bağımsız olarak, tek başına kemoterapiye kıyasla önemli ölçüde iyileştirilmiş bir sağkalım yararı sağladı. İki kür kemoterapi ile birlikte nivolumab + ipilimumab, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır.[9,136]

KEYNOTE-024'te yüksek PDL-1 ekspresyonu olan (tümör hücrelerinin en az %50'sinde PDL-1 ekspresyonu olan) 305 KHDAK hastası çalışmaya alındı. Bu hastalar EGFR ve ALK gibi mutasyonları olmayan (hedefe yönelik tedaviye uygun olmayan) hastalardan seçildi. Bu çalışmada platin bazlı kemoterapi ile pembrolizumab karşılaştırıldı. Birincil son nokta olan medyan PFS'de pembrolizumab lehine önemli bir iyileşme elde edildi, (medyan PFS 10,3 aya karşı 6,7 ay). Pembrolizumab kolunda tedaviye bağlı ciddi advers olayların daha düşük olması da dikkat çekti. Pembrolizumab, 5 yıllık takip sonucunda medyan OS'de de önemli ölçüde uzama sağladı (medyan OS 26,3 aya karşı 13,4 ay).[9,124]

KEYNOTE-042'de ise tedavi edilmemiş ve PDL-1 ekspresyonu %1 ve üstündeki 1274 KHDAK hastası çalışmaya dahil edildi. Yine pembrolizumab ile standart kemoterapi karşılaştırıldı. Pembrolizumab genel sağkalımda önemli bir uzama sağladı (medyan OS 16,7 aya karşı 12,1 ay). Bununla birlikte en çok sağkalım yararı sağlanan grup yüksek PDL-1 ekspresyonu (%50) olan grup olarak bulundu. %1 ile %49 arasında PDL-1 ekspresyonu olan ara grupta ise sonuçlar kemoterapi ile benzer bulundu. Bu çalışma ile pembrolizumab, PDL-1 ekspresyonu %1 olan grup için FDA ve %50 olan grup için ise EMA tarafından onay aldı.[9]

KEYNOTE-189'da metastatik non-skvamöz KHDAK hastaları çalışmaya dahil edildi. Bir kolda pembrolizumab+ pemetred+ platin bazlı kemoterapi kullanılırken diğer kolda plasebo+ pemetred+ platin bazlı kemoterapi kullanıldı. Pembrolizumab kolu OS ve PFS'de, PDL-1 ekspresyonundan bağımsız olarak önemli ölçüde daha başarılıydı.[137]

IMpower-110 çalışmasında PDL-1 ekspresyonu %1 ve üstünde olan tedavi edilmemiş 572 KHDAK hastası çalışmaya alındı. Atezolizumab ile platin bazlı kemoterapiyi kıyaslayarak hayatta kalma faydası araştırıldı. Atezolizumab, yüksek PDL-1 ekspresyonu olan 205 hastadan oluşan alt grupta, OS'de (medyan 20,2 ay- 13,1 ay) anlamlı bir iyileşme bildirdi. PFS'de de (medyan 8,1 aya karşı 5,0 ay) uzama sağladı. Atezolizumab da FDA ve EMA tarafından yüksek PDL-1 eksprese eden KHDAK hastaları için monoterapi olarak onaylanmıştır.[9]

2.1.8 ONODERA’NIN PROGNOTİK NÜTRİSYONEL İNDEKSİ

Onodera'nın prognostik nütrisyonel indeksi (OPNI), başlangıçta gastrointestinal cerrahi geçiren hastalarda operasyon sonrası komplikasyon riskini ve mortaliteyi belirlemek amacı ile kullanılmıştır. 1984 yılında Onodera tarafından, gastrointestinal cerrahi geçiren 200 hastanın incelenmesi sonucunda oluşturulmuş bir indekstir.[138,139]

OPNI, çoğu hastada yapılan basit laboratuvar tetkikleri ile hesaplanan, kolay ve maliyeti düşük bir indeks olması nedeni ile postoperatif hastaların yanında malignite hastalarında da sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.[140] OPNI hesaplanırken kandaki lenfosit sayısı ve albümin konsantrasyonu kullanılır. Albümin düzeyi beslenme durumunu yansıtırken, lenfosit sayısı da hastanın immünolojik durumu hakkında fikir verir.[12]

Kanser hastalarında yapılan birçok çalışmada, beslenmenin hastalık seyri üzerinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Yetersiz beslenme, kemoterapi intoleransı, yaşam kalitesinde düşüş ve yaşam süresinde azalma ile ilişkilidir.[12] Kemoterapi sonrası ilaç ilişkili ciddi advers reaksiyonların araştırıldığı bir çalışmada ise; düşük OPNI skoruna sahip hastalar (beslenme durumu kötü olan hastalar), yüksek OPNI skorlu hastalara (beslenme durumu iyi olan hastalar) göre çok daha fazla ciddi advers reaksiyonlarla karşılaşmıştır (%47,14'e karşı %27,13).[140]

Kemoterapi alan metastatik KHDAK hastalarında yapılan bir araştırmada; tedavi öncesi OPNI skoru yüksek olan hastalarda, düşük olanlara kıyasla daha

uzun bir genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım olduğu saptanmıştır.[12] Berrak hücreli renal karsinom, kolorektal kanser, pankreas kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, mide kanseri, mesane kanseri vb. birçok kanser türünde de OPNI'nin yararlı bir prognostik gösterge olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur.[15,138,139]



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 30.11.2022 tarih ve 15-07 no'lu kararla etik kurul onayı aldı.

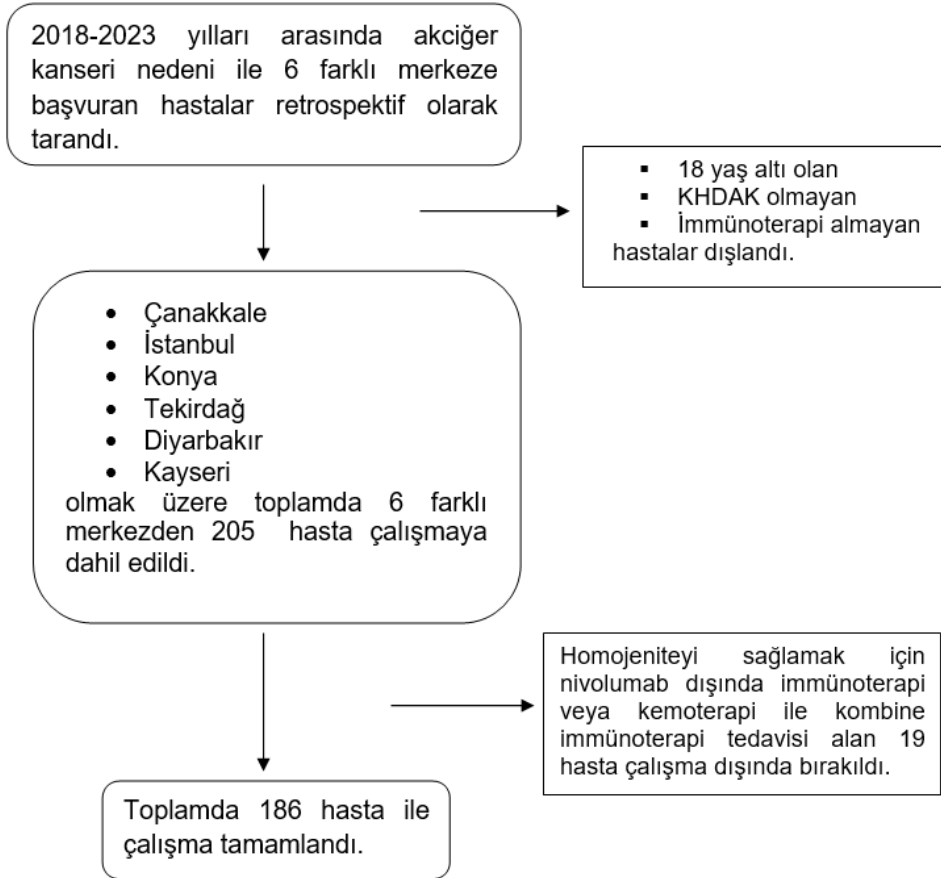
Çok merkezli olarak yürütülen bu çalışmada; 2018-2023 yılları arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran akciğer kanseri hastaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar arasından; 18 yaş ve üzerinde olan, metastatik küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı olan ve herhangi bir basamakta immünoterapi alan hastalar çalışmamıza dahil edildi. 18 yaş altı, küçük hücreli akciğer kanseri olan ve immünoterapi almayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Toplamda 205 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların çoğunluğu immünoterapi ajanı olarak nivolumab tedavisi aldı. Sadece 19 hasta nivolumab dışındaki immünoterapi ajanları ile monoterapi veya kemoterapi ile kombinasyon şeklinde tedavi edilmişti. Verileri eksik olan ve nivolumab dışı immünoterapi alan 19 hasta çalışma dışında bırakıldı ve çalışmamız 186 hasta ile tamamlandı. Hastaların laboratuvar değerlerinden; albümin, lenfosit, nötrofil, platelet ve hemoglobin parametreleri kullanıldı. Bu parametreler kullanılarak OPNI, PLR (platelet/lenfosit oranı), NLR (nötrofil/lenfosit oranı) ve SII (sistemik immün inflamasyon indeksi) hesaplandı.

Hesaplama kullanılan formüller; $OPNI = 10 \times \text{albümin (g/dl)} + 0.005 \times \text{lenfosit sayısı (/mm}^3\text{)}$, $NLR = \text{nötrofil sayısı (/mm}^3\text{)} / \text{lenfosit sayısı (/mm}^3\text{)}$, $PLR = \text{platelet sayısı (/mm}^3\text{)} / \text{lenfosit sayısı (/mm}^3\text{)}$, $SII = \text{trombosit sayısı (/mm}^3\text{)} \times \text{nötrofil sayısı (/mm}^3\text{)} / \text{lenfosit sayısı (/mm}^3\text{)}$ 'idi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, laboratuvar parametreleri, patoloji raporları, görüntüleme sonuçları ve mortalite durumları ile ilgili bilgiler hastane tıbbi bilgisayar sistemlerinden elde edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 24 (SPSS Inc., Chicago, III) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Hemogloblin, NLR, PLR, SII ve PNI (prognostik nütrisyonel indeks) için optimal cut-off değerleri, alıcı çalışma karakteristiği (ROC) eğrisi ve eğrinin altındaki alan (AUC) ile belirlendi. ROC analizi ile cut-off tespit edilemeyen albumin için median değer, cut-off olarak kullanıldı. Genel sağkalım için prognostik faktörlerin bulunması için Cox-regresyon modeli kullanılarak tek değişkenli ve çok değişkenli analiz yapıldı. Hazards Ratio (HR), karşılık gelen %95 güven aralıklarıyla (%95 CI) rapor edildi ve $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Prognostik faktörleri tahmin etmek için, çok değişkenli analizler için "Forward:LR" yöntemini kullanan multivariate regresyon kullanıldı.

Tablo 8: Çalışma diyagramı



4.BULGULAR

Çalışmamızda 6 farklı merkeze akciğer kanseri tanısı ile başvuran tüm hastalar retrospektif olarak incelendi. 18 yaş ve üstünde metastatik KHDAK tanısı olan ve tedavinin herhangi bir basamağında immünoterapi alan 205 hasta tespit edildi. Verileri eksik olan ve nivolumab dışı immünoterapi alan 19 hasta çalışma dışı bırakıldı ve 186 hasta ile çalışma tamamlandı. Bu hastaların 19'u (%10,2) kadın, 167'si (%89,8) erkekti. Çalışmaya dahil olan hastaların yaşları 39 ile 82 arasında değişiyordu. Medyan yaş ise 64'tü. Daha önce sigara kullanmış veya halen kullanmakta olan hastaların toplam sayısı 163 (%87,6) iken, 23 (%12,4) hasta hayatları boyunca hiç sigara kullanmamıştı. En yaygın histolojik alt tip adenokanser (%51,6) iken, bunu %42,5 ile SCC takip etti. Ekstra-toraksik metastaz hastaların yaklaşık yarısında mevcuttu. Beyin ve karaciğer metastazı ise ayrı ayrı değerlendirildiğinde yaklaşık %10 hastada görüldü. 158 hasta cerrahiye uygun bulunmamış, sadece 28 hastada cerrahi müdahale yapılabiliyordu. 125 (%67,2) hasta 6 kür veya daha fazla immünoterapi almıştı. Hastaların %55,9'u immünoterapiyi 1. veya 2. hat tedavi olarak almıştı. 116 (%62,4) hastada progresyon görülürken, 90 (%48,4) hasta kanser ilişkili nedenlerden dolayı ex olmuştu. Medyan PFS (mPFS) 5,16 ay (95% CI 6.4-8.0), medyan OS (mOS) 8,4 aydı (95% CI 8.3-10.1).

OS'ye yönelik ideal cut-off saptamak amacıyla ROC-AUC analizi yapıldı. Kullanılan laboratuvar parametreleri ve indeksler bulunan değerlere göre düşük ve yüksek grup olarak sınıflandırılmıştır. SII, PLR ve NLR için düşük ve yüksek gruptaki hasta sayısı eşit olarak bulunurken; PNI'de %51 ile yüksek gruptaki hasta sayısı daha fazla bulunmuştur. Albüminde %79,6 ile, hemoglobinde ise %84,4 ile yüksek grupta bulunan hasta sayısı daha fazladır.

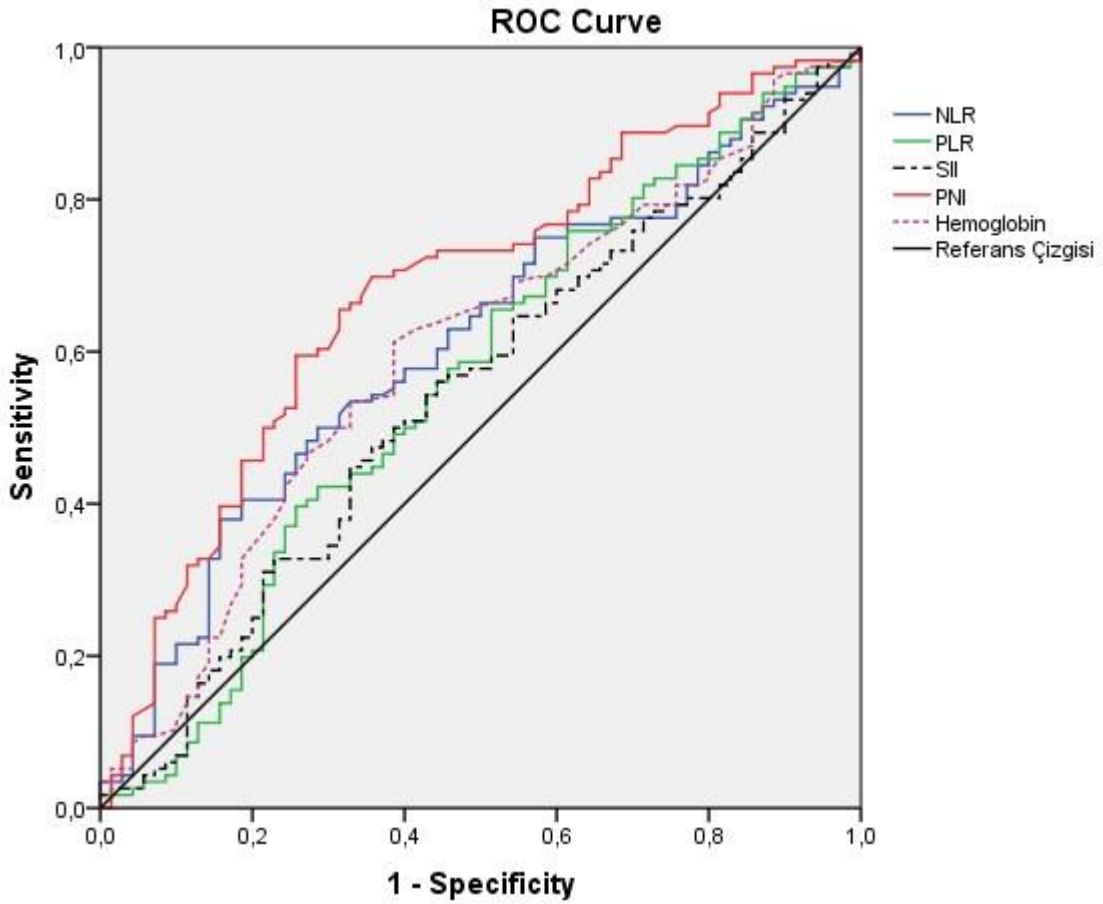
Tablo 9: İdeal cut-off baz alınarak çalışmadaki hastaların laboratuvar değerlerinin düşük/yüksek olarak sınıflanması

Serum Parametreleri	Düşük* (N/%)	Yüksek* (N/%)
Albumin	38 (20.4)	148 (79.6)
Hemoglobin (g/dl)	29 (15.6)	157 (84.4)
NLR	93 (50)	93 (50)
PLR	93 (50)	93 (50)
SII	93 (50)	93 (50)
PNI	91 (48.9)	95 (51.1)

Tablo 10: Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

Klinikopatolojik özellikler	N	%
Yaş		
<60	50	26.9
≥60	136	73.1
Cinsiyet		
Erkek	167	89.8
Kadın	19	10.2
ECOG PS		
0-1	154	82.8
≥2	32	17.2
Sigara		
Evet	163	87.6
Hayır	23	12.4
Histolojik Tip		
Adenokanser	96	51.6
Skuamoz	79	42.5
Diğerleri	11	5.9
Toraks dışı metastaz		
Evet	94	50.5
Hayır	92	49.5
Beyin metastazı		
Evet	18	9.7
Hayır	168	90.3
Karaciğer metastazı		
Evet	20	10.8
Hayır	166	89.2
İmmünoterapi basamağı		
1-2	104	55.9
≥3	82	44.1
İmmünoterapi siklusu		
<6	61	32.8
≥6	125	67.2
Radyoterapi		
Evet	120	64.5
Hayır	66	35.5
Cerrahi durumu		
Evet	28	15.1
Hayır	158	84.9
Tedaviye en iyi yanıt		
Tam	3	1.6
Parsiyel	54	29
Stabil	31	16.7
Progresyon	68	36.6
Bilinmeyen	30	16.1

OS'ye yönelik ideal cut-off saptamak amacıyla yapılan ROC-AUC analizinde; hemoglobin için 10.05 (AUC: 0.655, 95% CI 0.58-0.73, $p < 0.01$), NLR için 3.79 (AUC: 0.657, 95% CI 0.58-0.74, $p < 0.01$), PLR için 203.83 (AUC: 0.610, 95% CI 0.53-0.69, $p = 0.009$), SII için 964.17×10^3 (AUC: 0.621, 95% CI 0.54-0.70, $p = 0.004$) ve PNI için 47.43 (AUC: 0.735, 95% CI 0.66-0.81, $p < 0.01$) bulundu. Albumin için median değer 3.99 cut-off kabul edildi.



Şekil 5: OS'ye yönelik ideal cut-off saptamak için yapılan ROC-AUC analizi

Genel sağkalım süreleri için prognostik olan faktörleri tespit etmek amacıyla regresyon modelleri oluşturuldu. Kurulan tek değişkenli modelde immünoterapi kür sayısı ($p < 0.001$), immünoterapi tedavi basamağı ($p = 0.022$), hemoglobin değeri ($p = 0.010$), albümin değeri ($p = 0.011$), NLR ($p = 0.001$), SII ($p = 0.001$) ve PNI ($p < 0.001$) prognostik bulundu. Yapılan çok değişkenli analizde

immünoterapi kür sayısı (p <0.001), hemoglobin değeri (p =0.044) ve PNI (p <0.001) bağımsız prognostik faktör olarak bulundu.

Tablo 11: Genel sağkalım için faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizi

Genel Sağkalım (OS) değerleri için Univariate and multivariate analiz					
Değişkenler	Kategori	Univariate Analiz		Multivariate Analiz	
		HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P^f</i>
Klinikopatolojik özellikler					
Cinsiyet	Kadın/Erkek	1.29(0.63-2.67)	0.489		
Yaş	<60/≥60	1.27(0.79-2.03)	0.333		
Histolojik Tip	A/B/C*	1.16(0.83-1.62)	0.383		
ECOG PS	0-1/≥2	1.39(0.82-2.37)	0.221		
Sigara	No/Yes	1.95(0.85-4.47)	0.115		
Toraks dışı metastaz	No/Yes	1.20(0.79-1.83)	0.386		
Beyin metastazı	No/Yes	1.38(0.76-2.51)	0.286		
Karaciğer metastazı	No/Yes	0.83(0.43-1.62)	0.589		
Cerrahi durumu	No/Yes	0.81(0.43-1.53)	0.518		
Radyoterapi	No/Yes	1.30(0.83-2.05)	0.254		
İmmünoterapi siklusu	<6/≥6	0.43(0.27-0.68)	<0.001	0.14(0.09-0.23)	<0.001
İmmünoterapi basamağı	1-2/ >2	1.63(1.07-2.48)	0.022		
Laboratuvar Parametreleri					
Hemoglobin (g/dl)	<10.05/ ≥10.05	0.50(0.30-0.85)	0.010	0.58(0.34-0.99)	0.044
Albumin (g/dl)	<3.99/≥3.99	0.58(0.38-0.88)	0.011		
NLR	<3.79/≥3.79	2.13(1.39-3.26)	0.001		
PLR	<203.8/≥203.8	1.08(0.88-1.32)	0.458		
SII	<964.2/≥964.2	2.12(1.38-3.24)	0.001		
PNI	<47.43/≥47.43	0.37(0.24-0.58)	<0.001	0.43(0.27-0.68)	<0.001

°Anlamli değerler kalın harflerle belirtilmiştir. *P^f*=Forward-LR method.

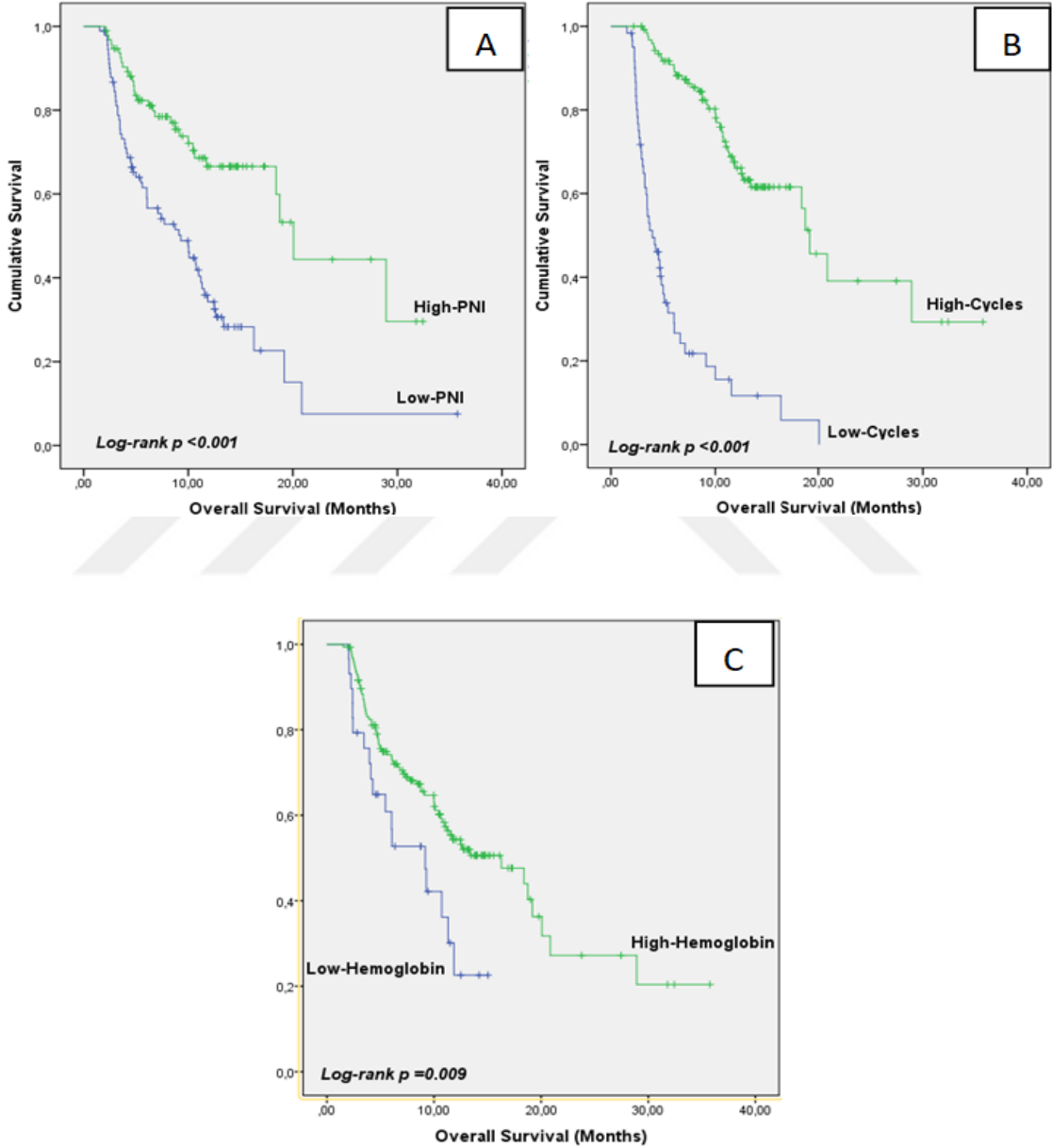
*A=Adenokanser, B= Skuamoz, C=Diğerleri.

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group- Performans Skoru;

NLR,Nötrofil-lenfosit oranı; PLR, Platelet-lenfosit oranı; PNI, Prognostik

Nütrisyonel indeks

Bağımsız prognostik faktörlerin Kaplan Meier grafikleri çizildi. Hemogloblin için mOS 9.18'e (95% CI 4.81-13.55) karşı 16.29 ay (95% CI 10.11-22.46) (Log-rank $p = 0.009$); immünoterapi kür sayısı için mOS 3.96'ya (95% CI 2.80-5.12) karşı 19.18 ay (95% CI 16.71-21.64) (Log-rank $p < 0.001$); PNI için mOS 9.29'a (95% CI 6.28-12.29) karşı 20.1 ay (95% CI 17.67-22.48) (Log-rank $p < 0.001$) olarak kaydedildi.



Şekil 6: Bağımsız prognostik faktörlerin Kaplan Meier grafikleri; (A) Yüksek PNI ve düşük PNI'ye göre OS, (B) İmmünoterapi siklus sayılarına göre OS, (C) düşük ve yüksek hemogloblin düzeyine göre OS

5.TARTIŞMA

Çalışmamızdaki hastaların tümü ileri evredeki hastalardır. Çalışmaya katılan merkezlerde verileri yeterli olan 186 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastalarımızın %55,9'unda nivolumab 1. veya 2. basamakta tedavi olarak kullanılmıştır. Çalışmaya katılan 125 (%67,2) hasta 6 kür veya daha fazla immünoterapi almıştı. Genel sağkalım süreleri analiz edildiğinde immünoterapi kür sayısı ($p < 0.001$), immünoterapi tedavi basamağı ($p = 0.022$), hemoglobin değeri ($p = 0.010$), albümin değeri ($p = 0.011$), NLR ($p = 0.001$), SII ($p = 0.001$) ve PNI ($p < 0.001$) prognostik bulundu. İmmünoterapi kür sayısı ($p < 0.001$), hemoglobin değeri ($p = 0.044$) ve PNI ($p < 0.001$) bağımsız prognostik faktör olarak bulundu.

Zhang H. ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde ilerlemiş/tekrarlayan KHDAK hastalarında nivolumab etkinliğini araştıran çalışmalar incelendi. Bu hasta grubunda nivolumab'ın genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve genel yanıt oranlarını iyileştirdiği görülmüştür. İleri evre KHDAK hastalarının hem 1. basamak hem 2. basamakta nivolumab tedavisinden fayda gördüğü saptanmıştır. Yine nivolumab monoterapisi etkin olmakla birlikte, nivolumab içeren kombinasyon terapilerinin daha etkili olduğu da saptanmıştır.[141] Simeone JC. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1. basamak tedavide en yaygın karboplatin + paklitaksel ve karboplatin + pemetrexed kemoterapileri kullanılmıştı. 2. ve 3. basamaktaki en yaygın tedavilerin ise nivolumab olduğu saptandı. Bu çalışmada birinci basamakta immünoterapi kullanımının sağkalımı 17,5 ay olurken, immunoterapi olmadan kombine kemoterapi ile 15 ay ve kemoterapinin tek ajan olarak kullanımı ile 6,8 aylık sağkalıma ulaşılmıştır.[142]

Düşük hemoglobin konsantrasyonlarının kötü bir prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir.[143,144] Aeo K. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, erken evre ve ileri evre akciğer kanserli 611 hastanın değerleri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların 401 tanesi KHDAK olup tüm hastaların 298'inde ilk başvuru anında anemi saptanmıştır. Bütün hastalar için bakıldığında anemisi olan grupta medyan OS 7,5 ay iken, anemisi olmayan grupta 11,8 ay olarak saptanmıştır. Hem KHDAK hem de KHAK hastalarında ilk başvuru anındaki

anemi bağımsız bir kötü prognostik gösterge olarak bulunmuştur. Çalışmada anemi ile cinsiyet, serum laktik dehidrogenaz seviyesi, klinik evre ve histolojik tip arasında bir korelasyon saptanmamıştır.[144] Wei J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre 4 KHDAK tanısı olan ve EGFR TKİ'ler ile tedavi edilen hastaların hemoglobin parametreleri geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Erkekler için hemoglobinde cut-off <12 g/dl, kadınlarda <11 g/dl olarak belirlenmiştir. Başlangıçta bu hastaların %24,6'sında anemi saptanmıştır. Anemisi olan hastalarda medyan OS, anemisi olmayanlara göre daha kısa (29.1'e karşı 36,1 ay, p= 0.001) bulunmuştur. Yine çalışmada anemi düzeyleri derecelendirilmiş olup 2. derece ve üstünde anemisi olanlarda medyan OS, anemisi daha hafif olan hastalardan anlamlı olarak daha kısa (25.1'e karşı 35 ay, p<0.001) bulunmuştur.[145] Çalışmamızdaki hastalarda hemoglobin için cut-off değeri 10 g/dl olarak saptandı. Hastaların 157'sinin (%84,4) hemoglobin değeri 10 g/dl veya üzerindeydi. Hemoglobin düşük grupta medyan OS 9,18 ay iken, hemoglobin 10 g/dl ve üstü olan grupta medyan OS 16,29 ay olarak bulundu.

Kanser hastalarında serum albümin düzeyi; beslenme durumunu, hastalığın ciddiyetini ve ilerlemesini gösterebilir. Prognozu değerlendirmede kullanılan çeşitli yöntemlerden biridir.[146] Guo Y. ve arkadaşlarının yaptığı bir retrospektif çalışmada akciğer kanseri hastalarında albümin değerleri tarandı. İleri evre KHDAK tanısı olan hastalardan; kemoterapi + immünoterapi alan hastalar ile sadece immünoterapi alan hastalar iki grup olarak çalışmaya dahil edildi. Tek başında immünoterapi alan kolda tedavi öncesi düşük albümin değeri ve tedavinin ilk ya da ikinci kürü içindeki %10'dan fazla albümin düşüşü anlamlı bulundu. Düşük albümini olan ya da ilk iki kür içinde albümin değerinde düşüş olan hastalarda anlamlı derecede daha kısa OS vardı. Sadece immünoterapi alan grupta; tedavi öncesi albümin ve tedavinin ilk 2 küründeki albümin düşüşü, OS için anlamlı ve bağımsız bir prognostik gösterge olarak bulundu. Ancak immünoterapi + kemoterapi kolunda aynı ilişki gösterilemedi.[147] Gupta D. ve arkadaşlarının yaptığı bir literatür incelemesinde ise serum albümin değerinin kanser hastalarının genel sağkalımında prognostik bir gösterge olup olmadığı incelendi. İncelenen çalışmalardan 10'u akciğer kanseri üzerineydi. Bu çalışmalardan yedisi KHDAK, biri KHAK, ikisi ise hem KHDAK hem KHAK

hastalarını içeriyordu. 10 çalışmadan 9'unda daha yüksek albümin düzeyleri ile daha iyi OS verilerinin ilişkili olduğu bulundu.[148] Çalışmamızda serum albümin değeri için cut-off 3,99 gr/dl olarak saptandı. Hastaların 148'inin (%79,6) albümin değeri 3,99 gr/dl ve üstündeydi ve bu hastalar yüksek albümin grubunda yer aldı. 38 (%20,4) hastanın ise albümin değeri 3,99 gr/dl'nin altındaydı. Genel sağkalım süreleri için prognostik olan faktörleri tespit etmek amacıyla regresyon modelleri oluşturuldu. Tek değişkenli analizde serum albümin değeri (p=0,011), OS için anlamlı bulundu.

Oku ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk hat tedavide pembrolizumab'ın tek başına veya kemoterapi ile birlikte kullanıldığı hastalarda tedavi öncesi PNI'nin OS için bağımsız prognostik bir gösterge olduğu saptandı.[149] Çoğu melanom, renal hücreli karsinom ve KHDAK hastalarından oluşan ve nivolumab'ın daha çok 2. hat ve sonrasında kullanıldığı hasta grubunda da yine yüksek PNI düzeyi daha uzun sağkalım ile ilişkili saptanmıştır.[16] 51 hastadan çoğunun immünoterapi olarak camrelizumab ve sintilimab kullandığı sadece 5 hastanın nivolumab kullanıldığı metastatik bilier trakt karsinomlu popülasyonda yüksek PNI'nin PFS ve OS'yi iyileştirdiği saptanmıştır.[150] Gastrik kanserli hastalarda PD-1 ve PDL-1 inhibitörlerinin kullanıldığı hastalarda düşük PNI'nin daha kötü OS ve PFS ile ilişkili olduğu ve PNI'nin tek başına prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir.[151] Bozkaya Y. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, birinci basamak kemoterapi ile tedavi edilen 333 metastatik KHDAK hastası retrospektif olarak incelenmiş. ROC eğrisi analizi ile OPNI için ideal kesme noktası bulunmuş. Hastalar bu kesme noktasına göre düşük ve yüksek OPNI olarak iki gruba ayrılmış. Yüksek OPNI grubundaki hastalarda, düşük gruptaki hastalara göre daha uzun bir OS (15,3'e karşı 10,6 ay, p <0.001) ve PFS (6,7'ye karşı 0,3 ay, p <0.001) bulunmuş. Aynı zamanda yüksek bir OPNI puanının OS ve PFS'nin bağımsız prognostik faktörü olduğu gösterilmiştir.[12] Peng L. ve arkadaşları, PD-1 inhibitörü alan ilerlemiş KHDAK'lı 102 hastanın retrospektif analizini yapmıştır. Çalışmaya dahil olan hastalar en az 4 kür immünoterapi alan hastalardı. Hastaların %18,6'sı 1. sıra, %50'si 2. sıra ve %34,6'sı 3. ve daha sonraki sıra tedavisi olarak immünoterapi almışlardı. Yine hastalar 4 farklı anti-PD-1 molekülünü sırasıyla nivolumab %10,8,

pembrolizumab %25,5, toripalimab %29,4 ve sintilimab %34,3 oranında kullanmışlardı. PNI \geq 45 olan hastalar, daha düşük değerlerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha iyi sonuçlarla ilişkilendirildi. PNI \geq 45 olan gruptaki hastalarda, düşük gruba göre daha iyi bir medyan OS (11,5'e karşı 4,2 ay, $p < 0.001$) ve medyan PFS'nin (6,3'e karşı 3,3 ay, $p = 0.007$) olduğu gösterildi. Yine bu çalışmadaki hastaların sadece %60,8'i metastatik KHDAK hastalarından oluşmaktaydı.[152] Çalışmamızdaki hastaların tamamı evre IV KHDAK olup, %57,4 ü 1. veya 2. hat tedavi olarak immünoterapi tedavisi aldı. Tüm hastalarımızda kullanılan anti PD-1 molekülü nivolumab'tı. Wang Z. ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde ise akciğer kanseri tedavisi öncesi OPNI ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar incelenmiştir. KHDAK hastalarını içeren 17 çalışma ve KHAK hastalarını içeren 4 çalışma olmak üzere toplam 21 çalışma incelenmiş ve düşük OPNI'ye sahip grubun daha kısa OS'ye sahip olduğu saptanmıştır.[153] Ancak söz konusu derlemedeki çalışmaların çoğunda metastatik hastalık dışında erken evre hastaların da yer alması ve yine küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının olması çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde heterojeniteye yol açmıştır. Yukarıdaki çalışmalar bize daha önce kemoterapi ile PNI ilişkilerini gösterdiği gibi PNI'nin immünoterapi alan hastalar için de prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. PD-1 inhibitörü olan nivolumab'ın kullanıldığı 186 KHDAK hastasının verilerini değerlendirdik ve çok değişkenli analizde de OPNI ($p < 0.001$) bağımsız prognostik faktör olarak bulundu.

Mandaliya H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise evre 4 KHDAK hastaları prognostik faktörler açısından incelendi. Çalışmada, dört biyobelirtecin prognostik önemi incelendi: Nötrofil lenfosit oranı (NLR), lenfosit monosit oranı (LMR), trombosit lenfosit oranı (PLR) ve ilerlemiş akciğer kanseri inflamasyon indeksi (ALI). NLR ve PLR değerlerindeki beş birimlik artış, mortalitede sırasıyla %11 ve %0,5'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir. Tedaviye başlangıçta yüksek NLR ve yüksek PLR değerleri olması; daha düşük OS ile önemli ölçüde ilişkilidir. Yüksek NLR değeri tedavi sonrası kötü OS ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur.[154] Yine benzer şekilde, Diem S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küratif cerrahi tedaviye uygun olmayan ve nivolumab tedavisi alan 52 metastatik KHDAK

hastası retrospektif olarak incelendi. Tedavi öncesi NLR ve PLR değerleri hesaplandı. Bu hastalarda tedavi öncesi NLR ve PLR değerlerinin yüksek olması, diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak daha kısa OS ve PFS ile ilişkili bulundu.[155] Bir başka çalışmada ise Liu J. ve arkadaşları nivolumab tedavisi alan 44 KHDAK hastasını retrospektif olarak inceledi. Bu hastalar 2. ya da daha ileri basamakta nivolumab alan metastatik hastalardı. $NLR \leq 3,07$ ve $PLR \leq 144$ olması bağımsız olarak daha uzun OS ve PFS ile ilişkilendirildi.[18] Cao D. ve arkadaşları ise nivolumab alan KHDAK hastalarında NLR'nin prediktif ve prognostik değerini araştıran çalışmaları derledi. Bu derlemeye toplam 14 retrospektif araştırmadan 1225 KHDAK hastası dahil edildi. NLR kesme değeri ≥ 5 olarak belirlendi. Tedavi öncesi NLR'si yüksek olan hastaların kötü OS ve PFS ile ilişkili olduğu bulundu. Başlangıçta daha düşük NLR'si olan hastalar ise daha iyi OS ve PFS gösterme potansiyeline sahipti. Bu sonuçlar NLR'nin, nivolumab'tan daha iyi fayda görebilecek KHDAK hastalarını tahmin etmekte kullanılabileceğini düşündürdü.[156] Çalışmamızda da PNI dışında hastaların tedavi öncesi NLR ve PLR değerleri de analize dahil edildi. İdeal cut-off için ROC-AUC analizi yapıldı. Hem NLR hem PLR için düşük ve yüksek gruptaki hasta sayısı eşitti. Hastaların 93'ü (%50) yüksek grupta iken, diğer 93'ü düşük gruptaydı. Genel sağkalım süreleri için prognostik olan faktörleri tespit etmek amacıyla regresyon modelleri oluşturuldu. Yapılan tek değişkenli modelde, NLR ($p = 0.001$) prognostik olarak saptanırken yukarıda söz edilen çalışmaların aksine PLR prognostik olarak saptanmadı. Yukarıdaki çalışmalar iki inflamatuvar indekse dayalıdır. Oysa SII, konak immün ve inflamatuvar durumunu kapsamlı bir şekilde yansıtan üç endekse (trombosit, nötrofil, lenfosit sayısı) dayalı yeni bir biyobelirteçtir. SII nispeten objektif bir indekstir ve iyi bir prognostik güvenilirliğe sahiptir. SII indeksi ile sağkalım arasındaki ilişki araştırıldığı çalışmada yüksek SII değerine sahip hastaların OS ve PFS'si belirgin olarak daha kısa gösterilmiştir.[157] Liu J. ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise nivolumab alan 44 metastatik KHDAK hastası retrospektif olarak incelenmiştir. SII skorunun düşük olması daha uzun PFS ile ilişkilendirilmiştir. $SII \leq 603,5$ olması ise bağımsız olarak daha uzun PFS ve OS ile ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışma içinde NLR ve PLR değerleri de bağımsız prognostik faktör olarak

bulunmuş ancak SII'ye ait verilerin diğer iki indeksten daha umut verici olduğu belirtilmiştir.[18] Biz de çalışmamızda SII skorlarını hesapladık ve hastalarımızın eşit oranda düşük ve yüksek gruba dahil olduklarını saptadık. Sonuç olarak analizde genel sağkalım süreleri için SII ($p = 0.001$) prognostik olduğu saptandı.

Çalışmanın limitasyonlarını şu şekilde ifade edebiliriz. Retrospektif olması ve immünoterapi tedavilerinin farklı hatlarda uygulanmış olması sonuçların etkilenmesi olasılığını artıracaktır. Çok merkezli olması nedeni ile radyolojik yanıt değerlendirmelerinin, RECIST kriterleri kullanılarak tek bir radyolog tarafından yapılmaması diğer bir sınırlayıcı faktördür. PDL-1 seviyeleri hastaların önemli bir kısmında çalışılmadığı için analize dahil edemedik. Hastaların tamamının Nivolumab almış olması çalışmanın pozitif yönünü oluşturmaktadır. Prospektif olarak planlı çalışmaların yapılmasının düşük maliyetli OS öngörüsü açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Akciğer kanseri, dünya çapında kanser nedenli mortalitenin en önemli sebebidir. En sık küçük hücre dışı akciğer kanseri ile karşılaşılır. Bu hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede tanı aldığı için küratif cerrahi çoğunlukla uygulanamamaktadır. Kemoterapi yararının ise belirli bir platoya ulaşması yeni tedavi modalitelerine yönelmeye neden olmuştur. Hedeflenebilir sürücü mutasyonu olan hastalarda hedefe yönelik tedaviler kullanılmaktadır. Sürücü mutasyonlara sahip olmayan hastalarda ise immünoterapi umut vadeden bir tedavi seçeneğidir. KHDAK hastalarında tümör mutasyon yükünün görece fazla olması, immünoterapiden fayda görme olasılığını artırmaktadır. Bu nedenlerle son yıllarda KHDAK hastalarında tedavi seçimleri kemoterapi ile birlikte ya da kemoterapisiz olarak immünoterapiye doğru yönelmeye başlamıştır. KHDAK hastalarında immünoterapinin yoğun bir şekilde kullanıma girmesi ile prognozu ve tedavi yanıtını öngörmede kullanılacak parametrelere ihtiyaç duyulmuştur.

Biz de çok merkezli bu çalışma ile immünoterapi alan ileri evredeki KHDAK hastalarında, başta OPNI değeri olmak üzere prognoz ve tedavi yanıtını öngörmemizi sağlayabilecek parametreleri inceledik. Bu parametreleri ve indeksleri seçerken her malignite hastasında bakılan basit biyokimyasal tetkikler ile kolay hesaplanabilir olmasına ve maliyet etkin olmasına dikkat ettik. Çalışmamız sonucunda immünoterapi alan KHDAK hastalarında; immünoterapi kür sayısı, immünoterapi tedavi basamağı, hemoglobın değeri, albümin değeri, NLR, SII ve OPNI prognostik olarak bulundu. PLR değeri prognostik olarak anlamlı bulunmadı. Bağımsız prognostik faktörler ise OPNI, immünoterapi kür sayısı, hemoglobın değeri idi.

Çalışmamızda OPNI indeksi bağımsız prognostik faktör olması ile diğer indekslerden daha öne çıktı. OPNI indeksi hem nütrisyonel durumu göstermesi hem de ucuz ve kolay hesaplanabilir olması nedeni ile de avantajlıdır. Özellikle OPNI indeksinin klinik kullanımının, prognoz ve tedavi yanıtını öngörmede fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

7.KAYNAKÇA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49.
2. Rodriguez-Canales J, Parra-Cuentas E, Wistuba II. Diagnosis and Molecular Classification of Lung Cancer. In: Reckamp KL, editor. *Lung Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2022 Nov 16]. p. 25–46. (Cancer Treatment and Research; vol. 170). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-40389-2_2
3. Skříčková J, Kadlec B, Venclíček O, Merta Z. Lung cancer. *Cas Lek Cesk*. 2018;157(5):226–36.
4. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO Guidelines and the Critical Role of Immunohistochemical Markers in the Subclassification of Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC). Moving from Targeted Therapy to Immunotherapy. *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct;52(Pt 1):103–9.
5. Karadurmuş N, Kaya A, Göksel T, Yılmaz Ü, Tülek N. [Immunotherapy and multidisciplinary approach to treatment in lung cancer]. *Tuberk Toraks*. 2020 Mar;68(1):66–75.
6. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. *Respirology*. 2016 Jul;21(5):821–33.
7. Gridelli C, Besse B, Brahmer JR, Crinò L, Felip E, de Marinis F. The Evolving Role of Nivolumab in Non-Small-Cell Lung Cancer for Second-Line Treatment: A New Cornerstone for Our Treatment Algorithms. Results From an International Experts Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Clin Lung Cancer*. 2016 May;17(3):161–8.

8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1;37(7):537–46.
9. Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-Line Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 20;40(6):586–97.
10. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR, KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823–33.
11. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin AV, Bignell GR, Bolli N, Borg A, Børresen-Dale AL, Boyault S, Burkhardt B, Butler AP, Caldas C, Davies HR, Desmedt C, Eils R, Eyfjörd JE, Foekens JA, Greaves M, Hosoda F, Hutter B, Ilicic T, Imbeaud S, Imielinski M, Imielinski M, Jäger N, Jones DTW, Jones D, Knappskog S, Kool M, Lakhani SR, López-Otín C, Martin S, Munshi NC, Nakamura H, Northcott PA, Pajic M, Papaemmanuil E, Paradiso A, Pearson JV, Puente XS, Raine K, Ramakrishna M, Richardson AL, Richter J, Rosenstiel P, Schlesner M, Schumacher TN, Span PN, Teague JW, Totoki Y, Tutt ANJ, Valdés-Mas R, van Buuren MM, van 't Veer L, Vincent-Salomon A, Waddell N, Yates LR, Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, ICGC Breast Cancer Consortium, ICGC MML-Seq Consortium, ICGC PedBrain, Zucman-Rossi J, Futreal PA, McDermott U, Lichter P, Meyerson M, Grimmond SM, Siebert R, Campo E, Shibata T, Pfister SM, Campbell PJ, Stratton MR. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013 Aug 22;500(7463):415–21.

12. Bozkaya Y, Köstek O, Sakin A, Özyükseler DT, Şakalar T, Çil İ. Is the prognostic nutritional index a prognostic and predictive factor in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy? *Support Care Cancer*. 2020 May;28(5):2273–82.
13. Qiu C, Qu X, Shen H, Zheng C, Zhu L, Meng L, Du J. Evaluation of Prognostic Nutritional Index in Patients Undergoing Radical Surgery with Nonsmall Cell Lung Cancer. *Nutrition and Cancer*. 2015 Jul 4;67(5):741–7.
14. Park S, Park S, Lee SH, Suh B, Keam B, Kim TM, Kim DW, Kim YW, Heo DS. Nutritional status in the era of target therapy: poor nutrition is a prognostic factor in non-smallcell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations. *Korean J Intern Med*. 2016 Nov 1;31(6):1140–9.
15. Go SI, Jeon H, Park SW, Kang MH, Kim HG, Lee GW. Low pre-treatment nutritional index is significantly related to poor outcomes in small cell lung cancer: Nutritional index in SCLC. *Thorac Cancer*. 2018 Nov;9(11):1483–91.
16. Guven DC, Aktepe OH, Taban H, Aktas BY, Guner G, Yildirim HC, Sahin TK, Aksun MS, Dizdar O, Aksoy S, Erman M, Yalcin S, Kilickap S. Lower prognostic nutritional index is associated with poorer survival in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Biomark Med*. 2021 Sep;15(13):1123–30.
17. Fang Q, Yu J, Li W, Luo J, Deng Q, Chen B, He Y, Zhang J, Zhou C. Prognostic value of inflammatory and nutritional indexes among advanced NSCLC patients receiving PD-1 inhibitor therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2023 Feb;50(2):178–90.
18. Liu J, Li S, Zhang S, Liu Y, Ma L, Zhu J, Xin Y, Wang Y, Yang C, Cheng Y. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Clin Lab Anal*. 2019 Oct;33(8):e22964.

19. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, Eterovic AK, Forget P. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:702.
20. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, Seruga B, Ocaña A, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jul;23(7):1204–12.
21. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2015 Dec;41(10):971–8.
22. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2022 Nov 26]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
23. 2017 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri [Internet]. [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>
24. TÜİK Kurumsal [Internet]. [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>
25. TÜİK Kurumsal [Internet]. [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasliilar-2021-45636>
26. Cancer today [Internet]. [cited 2022 Dec 18]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
27. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003 Dec;3(10):733–44.

28. Sigara Ve Kanser [Internet]. [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bagimliliklamucadele-haberler/sigara-ve-kanser.html>
29. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer*. Chest. 2003 Jan 1;123(1, Supplement):21S-49S.
30. Samet JM. The health benefits of smoking cessation. Medical Clinics of North America. 1992 Mar 1;76(2):399–414.
31. Kim AS, Ko HJ, Kwon JH, Lee JM. Exposure to Secondhand Smoke and Risk of Cancer in Never Smokers: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018 Sep;15(9):1981.
32. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. BMJ. 2004 Jan 9;328(7431):72.
33. Jeon J, Holford TR, Levy DT, Feuer EJ, Cao P, Tam J, Clarke L, Clarke J, Kong CY, Meza R. Smoking and Lung Cancer Mortality in the United States From 2015 to 2065: A Comparative Modeling Approach. Ann Intern Med. 2018 Nov 20;169(10):684–93.
34. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. The Lancet. 2013 Jan 12;381(9861):133–41.
35. Al-Zoughool M, Krewski D. Health effects of radon: a review of the literature. Int J Radiat Biol. 2009 Jan;85(1):57–69.
36. Hornung RW. Health effects in underground uranium miners. Occup Med. 2001;16(2):331–44.
37. Flora SJS. Arsenic-induced oxidative stress and its reversibility. Free Radic Biol Med. 2011 Jul 15;51(2):257–81.

38. Baker BA, Cassano VA, Murray C, ACOEM Task Force on Arsenic Exposure. Arsenic Exposure, Assessment, Toxicity, Diagnosis, and Management: Guidance for Occupational and Environmental Physicians. *J Occup Environ Med*. 2018 Dec;60(12):e634–9.
39. Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, Aposhian HV, Graziano JH, Thompson C, Suk WA. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: update on a worldwide public health problem. *Environ Health Perspect*. 2013 Mar;121(3):295–302.
40. Smith AH, Lopipero PA, Bates MN, Steinmaus CM. Public health. Arsenic epidemiology and drinking water standards. *Science*. 2002 Jun 21;296(5576):2145–6.
41. Jackson BP, Taylor VF, Karagas MR, Punshon T, Cottingham KL. Arsenic, organic foods, and brown rice syrup. *Environ Health Perspect*. 2012 May;120(5):623–6.
42. Chen CL, Chiou HY, Hsu LI, Hsueh YM, Wu MM, Chen CJ. Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan. *Environ Res*. 2010 Jul;110(5):455–62.
43. Heck JE, Andrew AS, Onega T, Rigas JR, Jackson BP, Karagas MR, Duell EJ. Lung cancer in a U.S. population with low to moderate arsenic exposure. *Environ Health Perspect*. 2009 Nov;117(11):1718–23.
44. Smith AH, Ercumen A, Yuan Y, Steinmaus CM. Increased lung cancer risks are similar whether arsenic is ingested or inhaled. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2009 May;19(4):343–8.
45. Putila JJ, Guo NL. Association of arsenic exposure with lung cancer incidence rates in the United States. *PLoS One*. 2011;6(10):e25886.

46. Sichletidis L, Chloros D, Spyratos D, Haidich AB, Fourkiotou I, Kakoura M, Patakas D. Mortality from occupational exposure to relatively pure chrysotile: a 39-year study. *Respiration*. 2009;78(1):63–8.
47. Camus M, Siemiatycki J, Meek B. Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N Engl J Med*. 1998 May 28;338(22):1565–71.
48. LaDou J. The asbestos cancer epidemic. *Environ Health Perspect*. 2004 Mar;112(3):285–90.
49. Karakoca Y, Emri S, Cangir AK, Baris YI. Environmental Pleural Plaques due to Asbestos and Fibrous Zeolite Exposure in Turkey. *IBE*. 1997;6:100–5.
50. Burki T. Asbestos production increases despite WHO opposition. *Lancet Oncol*. 2009 Sep;10(9):846.
51. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002 Mar 6;287(9):1132–41.
52. Katanoda K, Sobue T, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, Nakatsuka H, Takezaki T, Nakayama T, Nitta H, Tanabe K, Tominaga S. An association between long-term exposure to ambient air pollution and mortality from lung cancer and respiratory diseases in Japan. *J Epidemiol*. 2011;21(2):132–43.
53. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, Pesch B, Siemiatycki J, Pintos J, Brüning T, Cassidy A, Wichmann HE, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Plato N, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Jöckel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Stücker I, Benhamou S, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudnai P, Fabianova E, Dumitru RS, Gross IM, Kendzia B, Forastiere F, Bueno-de-Mesquita B, Brennan P, Boffetta P, Straif K. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control

- studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 1;183(7):941–8.
54. Hernández-Garduño E, Brauer M, Pérez-Neria J, Vedal S. Wood smoke exposure and lung adenocarcinoma in non-smoking Mexican women. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 Mar;8(3):377–83.
 55. Kurmi OP, Arya PH, Lam KBH, Sorahan T, Ayres JG. Lung cancer risk and solid fuel smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012 Nov;40(5):1228–37.
 56. Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol*. 1997;8 Suppl 1:115–8.
 57. Schoenfeld JD, Mauch PM, Das P, Silver B, Marcus KJ, Stevenson MA, Ng AK. Lung malignancies after Hodgkin lymphoma: disease characteristics, detection methods and clinical outcome. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1813–8.
 58. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, Joensuu T, Lynch CF, van Leeuwen FE, Holowaty E, Storm H, Glimelius I, Pukkala E, Stovall M, Fraumeni JF, Boice JD, Gilbert E. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Feb 6;94(3):182–92.
 59. Huang YJ, Huang TW, Lin FH, Chung CH, Tsao CH, Chien WC. Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017 May;12(5):782–90.
 60. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V, Muscat JE, Yang P, Wichmann HE, Brueske-Hohlfeld I, Schwartz AG, Cote ML, Tjønneland A, Friis S, Le Marchand L, Zhang ZF, Morgenstern H, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Zaridze D, Rudnai P, Fabianova E, Foretova L, Janout V, Bencko V, Schejbalova M, Brennan P, Mates IN, Lazarus P, Field JK, Raji O, McLaughlin JR, Liu G, Wiencke J, Neri

- M, Ugolini D, Andrew AS, Lan Q, Hu W, Orlow I, Park BJ, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012 Oct 1;176(7):573–85.
61. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, Wang L, Zhang S, Metayer C, Chen K, Lei S, Cui H, Lubin JH. Previous pulmonary diseases and risk of lung cancer in Gansu Province, China. *Int J Epidemiol*. 2001 Feb;30(1):118–24.
62. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA, Thibodeau SN, Katzmann JA, Allen MS, Midthun DE, Marks RS, de Andrade M. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med*. 2008 May 26;168(10):1097–103.
63. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009 Aug;34(2):380–6.
64. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005 Oct 3;93(7):825–33.
65. Ooi WL, Elston RC, Chen VW, Bailey-Wilson JE, Rothschild H. Increased familial risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1986 Feb;76(2):217–22.
66. Cote ML, Kardia SLR, Wenzlaff AS, Land SJ, Schwartz AG. Combinations of glutathione S-transferase genotypes and risk of early-onset lung cancer in Caucasians and African Americans: a population-based study. *Carcinogenesis*. 2005 Apr;26(4):811–9.
67. Wang Y, Spitz MR, Schabath MB, Ali-Osman F, Mata H, Wu X. Association between glutathione S-transferase p1 polymorphisms and lung cancer risk in Caucasians: a case-control study. *Lung Cancer*. 2003 Apr;40(1):25–32.
68. Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, Shiels M, Hammond E, Tao X (Grant), Chen L, Robinson KA, Caulfield LE, Herman JG, Guallar E, Alberg AJ.

- Cruciferous Vegetable Consumption and Lung Cancer Risk: A Systematic Review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2009 Jan 5;18(1):184–95.
69. Sinha R, Kulldorff M, Curtin J, Brown CC, Alavanja MC, Swanson CA. Fried, well-done red meat and risk of lung cancer in women (United States). *Cancer Causes Control*. 1998 Dec;9(6):621–30.
70. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest*. 1974 Mar;65(3):299–306.
71. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, Auberger J, Nevinny-Stickel M, Sterlacci W, Tzankov A, Jamnig H, Kohler K, Zabernigg A, Frötscher J, Oberaigner W, Fiegl M. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015 Feb;87(2):193–200.
72. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest*. 1997 Aug;112(2):440–4.
73. Cachia E, Ahmedzai SH. Breathlessness in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2008 May;44(8):1116–23.
74. Wang HW, Lu CC, Chao PZ, Lee FP. Causes of Vocal Fold Paralysis. *Ear Nose Throat J*. 2022 Aug;101(7):NP294–8.
75. Chen HC, Jen YM, Wang CH, Lee JC, Lin YS. Etiology of vocal cord paralysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2007;69(3):167–71.
76. Klein-Weigel PF, Elitok S, Ruttloff A, Reinhold S, Nielitz J, Steindl J, Hillner B, Rehmenklau-Bremer L, Wrase C, Fuchs H, Herold T, Beyer L. Superior vena cava syndrome. *Vasa*. 2020 Oct;49(6):437–48.

77. Eren S, Karaman A, Okur A. The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. Imaging with multi-detector row CT. *Eur J Radiol.* 2006 Jul;59(1):93–103.
78. Villgran VD, Chakraborty RK, Cherian SV. Pancoast Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482155/>
79. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, Hizawa N. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Molecular and Clinical Oncology.* 2015 Jan 1;3(1):217–21.
80. Nakazawa K, Kurishima K, Tamura T, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, Hizawa N. Specific organ metastases and survival in small cell lung cancer. *Oncology Letters.* 2012 Oct 1;4(4):617–20.
81. Yin JJ, Pollock CB, Kelly K. Mechanisms of cancer metastasis to the bone. *Cell Res.* 2005 Jan;15(1):57–62.
82. Huang X, Shi X, Huang D, Li B, Lin N, Pan W, Yan X, Li H, Hao Q, Ye Z. Mutational characteristics of bone metastasis of lung cancer. *Annals of Palliative Medicine.* 2021 Aug;10(8):8818826–8818826.
83. Sacks P, Rahman M. Epidemiology of Brain Metastases. *Neurosurg Clin N Am.* 2020 Oct;31(4):481–8.
84. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 15;22(14):2865–72.
85. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer.* 2002 May 15;94(10):2698–705.

86. Clark AM, Ma B, Taylor DL, Griffith L, Wells A. Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016 Sep;241(15):1639–52.
87. Ying X, Ma N, Zhang X, Guo H, Liu Y, Chen B, Zhao S, Wu S, Li W, Wang L, Jia K, Wang H, Chen P, Jiang M, Tang X, Qi H, Dai C, He Y. Research progress on the molecular mechanisms of hepatic metastasis in lung cancer: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2021 Apr;10(4):4806–22.
88. Seidenwurm DJ, Elmer EB, Kaplan LM, Williams EK, Morris DG, Hoffman AR. Metastases to the adrenal glands and the development of Addison's disease. *Cancer*. 1984 Aug 1;54(3):552–7.
89. Schuurbiers OCJ, Tournoy KG, Schoppers HJ, Dijkman BG, Timmers HJLM, de Geus-Oei LF, Grefte JMM, Rabe KF, Dekhuijzen PNR, van der Heijden HFM, Annema JT. EUS-FNA for the detection of left adrenal metastasis in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2011 Sep;73(3):310–5.
90. George DR, Mohanan K, Puthussery PV, Janfir Babu KP. Pulmonary adenocarcinoma presenting with symptoms of ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Lung India*. 2018;35(2):176–8.
91. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007 Jan 1;75(1):56–63.
92. Nakhjavani M, Amirbaigloo A, Rabizadeh S, Rotondo F, Kovacs K, Ghazi AA. Ectopic cushing's syndrome due to corticotropin releasing hormone. *Pituitary*. 2019 Oct;22(5):561–8.
93. McClelland MT. Paraneoplastic syndromes related to lung cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2010 Jun;14(3):357–64.
94. Yeung SCJ, Habra MA, Thosani SN. Lung cancer-induced paraneoplastic syndromes. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2011 Jul;17(4):260.

95. Efthymiou C, Spyratos D, Kontakiotis T. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Hormones (Athens)*. 2018 Sep;17(3):351–8.
96. Kitchlu A, Rosner MH. Hyponatremia in patients with cancer. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Sep;28(5):433–40.
97. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;30(2):175–87.
98. Grohé C, Berardi R, Burst V. Hyponatraemia--SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Oct;96(1):1–8.
99. Chen G. [Lung cancer with paraneoplastic syndrome]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2014 Sep 20;17(9):706–8.
100. Hernández MA, Köhler AA, Marrodán M, Lautre A, Brand P, Nogués M, Barroso F. [Lambert-Eaton myasthenic syndrome]. *Rev Neurol*. 2021 Aug 1;73(3):96–100.
101. Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin*. 2018 May;36(2):379–94.
102. Schlecht N, Sunderkötter C, Niehaus S, Nashan D. Update on dermatomyositis in adults. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 Sep;18(9):995–1013.
103. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 14;7(1):3.
104. Elias AD. Small Cell Lung Cancer: State-of-the-Art Therapy in 1996. *Chest*. 1997 Oct 1;112(4, Supplement):251S-258S.
105. Stupp R, Monnerat C, Turrisi AT, Perry MC, Leyvraz S. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer*. 2004 Jul;45(1):105–17.

106. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EL, Piccirillo J. Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database. *JCO*. 2006 Oct;24(28):4539–44.
107. Varghese AM, Zakowski MF, Yu HA, Won HH, Riely GJ, Krug LM, Kris MG, Rekhtman N, Ladanyi M, Wang L, Berger MF, Pietanza MC. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. *J Thorac Oncol*. 2014 Jun;9(6):892–6.
108. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer*. 2014 Aug;14(8):535–46.
109. Davidson MR, Gazdar AF, Clarke BE. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013 Oct;5 Suppl 5(Suppl 5):S463-478.
110. Hutchinson BD, Shroff GS, Truong MT, Ko JP. Spectrum of Lung Adenocarcinoma. *Semin Ultrasound CT MR*. 2019 Jun;40(3):255–64.
111. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007 Oct;7(10):778–90.
112. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):561–70.
113. Hoffmann D, Rivenson A, Hecht SS. The biological significance of tobacco-specific N-nitrosamines: smoking and adenocarcinoma of the lung. *Crit Rev Toxicol*. 1996;26(2):199–211.
114. Gandara DR, Hammerman PS, Sos ML, Lara PN, Hirsch FR. Squamous cell lung cancer: from tumor genomics to cancer therapeutics. *Clin Cancer Res*. 2015 May 15;21(10):2236–43.

115. Funai K, Yokose T, Ishii G ichiro, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, Nagai K, Nishiwaki Y, Ochiai A. Clinicopathologic Characteristics of Peripheral Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2003 Jul;27(7):978.
116. Tai Q, Zhang L, Hu X. Clinical characteristics and treatments of large cell lung carcinoma: a retrospective study using SEER data. *Transl Cancer Res*. 2020 Mar;9(3):1455–64.
117. Weissferdt A. Large cell carcinoma of lung: On the verge of extinction? *Semin Diagn Pathol*. 2014 Jul;31(4):278–88.
118. 2021 WHO classification of thoracic malignant epithelial tumors - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F134099&topicKey=ONC%2F4603&search=lung%20cancer%20skuamoz%20cell&rank=2~86&source=see_link
119. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg*. 2018 Aug;8(7):709–18.
120. Van Schil PE, Rami-Porta R, Asamura H. The 8th TNM edition for lung cancer: a critical analysis. *Ann Transl Med*. 2018 Mar;6(5):87.
121. Kutob L, Schneider F. Lung Cancer Staging. *Surg Pathol Clin*. 2020 Mar;13(1):57–71.
122. Çok G. TNM Staging of Lung Cancer. *Nts*. 2018 Mar 28;4(1):1–5.
123. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e278S-e313S.

124. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug;94(8):1623–40.
125. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang YW, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Dec;1856(2):189–210.
126. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung.* 2020 Dec;198(6):897–907.
127. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017 Mar 4;389(10072):917–29.
128. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ, Shao-Weng Tan D, Alonso G, Wolf J, Park K, Goto K, Soldatenkova V, Szymczak S, Barker SS, Puri T, Bence Lin A, Loong H, Besse B. Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):385–94.
129. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, Wang L, Ni A, Albano M, Van Voorthuysen M, Somwar R, Smith RS, Montecalvo J, Plodkowski A, Ginsberg MS, Riely GJ, Rudin CM, Ladanyi M, Kris MG. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1653–60.
130. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, Giannone V, D’Amelio AM, Zhang P, Mookerjee B, Johnson BE. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant

metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1307–16.

131. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchschacher GL, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD, trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):271–82.
132. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, Nathanson M, Doebele RC, Farago AF, Pappo AS, Turpin B, Dowlati A, Brose MS, Mascarenhas L, Federman N, Berlin J, El-Deiry WS, Baik C, Deeken J, Boni V, Nagasubramanian R, Taylor M, Rudzinski ER, Meric-Bernstam F, Sohal DPS, Ma PC, Raez LE, Hechtman JF, Benayed R, Ladanyi M, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Ku NC, Cox MC, Hawkins DS, Hong DS, Hyman DM. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731–9.
133. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS, GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944–57.
134. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G, KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab

versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 May 4;393(10183):1819–30.

135. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Lee JS, Urban L, Caro RB, Park K, Sakai H, Ohe Y, Nishio M, Audigier-Valette C, Burgers JA, Pluzanski A, Sangha R, Gallardo C, Takeda M, Linardou H, Lupinacci L, Lee KH, Caserta C, Provencio M, Carcereny E, Otterson GA, Schenker M, Zurawski B, Alexandru A, Vergnenegre A, Raimbourg J, Feeney K, Kim SW, Borghaei H, O'Byrne KJ, Hellmann MD, Memaj A, Nathan FE, Bushong J, Tran P, Brahmer JR, Reck M. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *J Thorac Oncol*. 2022 Feb;17(2):289–308.
136. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Pérol M, Scherpereel A, Lu S, John T, Carbone DP, Meadows-Shropshire S, Agrawal S, Oukessou A, Yan J, Reck M. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):198–211.
137. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, Hui R, Hochmair MJ, Clingan P, Powell SF, Cheng SYS, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Garon EB, Novello S, Rubio-Viqueira B, Boyer M, Kurata T, Gray JE, Yang J, Bas T, Pietanza MC, Garassino MC. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May 10;38(14):1505–17.

138. Xu Y, Yuan X, Zhang X, Hu W, Wang Z, Yao L, Zong L. Prognostic value of inflammatory and nutritional markers for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jun 25;100(25):e26506.
139. Yenibertiz D, Ozyurek BA, Erdogan Y. Is Onodera's prognostic nutritional index (OPNI) a prognostic factor in small cell lung cancer (SCLC)? *Clin Respir J*. 2020 Mar 14;
140. Bian Y, Xie F, Han J, Ding Y. Nutritional evaluation study based on NRS 2002, OPNI, and their combined use in patients with adverse drug reactions after chemotherapy: a cross-sectional study. *Ann Transl Med*. 2022 Feb;10(4):180.
141. Zhang H, Zhang L, Chen K, Chen G. Efficacy and safety of nivolumab for advanced/recurrent non-small-cell lung cancer: an up-to-date meta-analysis of large-scale phase III randomized controlled trials. *Future Oncol*. 2022 Oct;18(32):3667–75.
142. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Klein AB. Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Oncol*. 2019 Oct;15(30):3491–502.
143. Bozkaya Y, Kurt B, Gürler F. A prognostic parameter in advanced non-small cell lung cancer: the ratio of hemoglobin-to-red cell distribution width. *Int J Clin Oncol*. 2019 Jul;24(7):798–806.
144. Aoe K, Hiraki A, Maeda T, Katayama H, Fujiwara K, Tabata M, Kiura K, Ueoka H, Tanimoto M. Serum hemoglobin level determined at the first presentation is a poor prognostic indicator in patients with lung cancer. *Intern Med*. 2005 Aug;44(8):800–4.
145. Wei J, Xiang J, Hao Y, Si J, Wang W, Li F, Song Z. Baseline anemia predicts a poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: a retrospective study. *BMC Pulm Med*. 2022 Oct 17;22(1):381.

146. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med.* 2012 Jun;33(3):209–90.
147. Guo Y, Wei L, Patel SH, Lopez G, Grogan M, Li M, Haddad T, Johns A, Ganesan LP, Yang Y, Spakowicz DJ, Shields PG, He K, Bertino EM, Otterson GA, Carbone DP, Presley C, Kulp SK, Mace TA, Coss CC, Phelps MA, Owen DH. Serum Albumin: Early Prognostic Marker of Benefit for Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy But Not Chemoimmunotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2022 Jun;23(4):345–55.
148. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.* 2010 Dec 22;9:69.
149. Oku Y, Toyokawa G, Wakasu S, Kinoshita F, Takamori S, Watanabe K, Haratake N, Nagano T, Kosai K, Takada K, Fujimoto A, Higashijima K, Shiraishi Y, Tanaka K, Takeoka H, Okamoto M, Yamashita T, Shimokawa M, Shoji F, Yamazaki K, Okamoto T, Seto T, Ueda H, Takeo S, Nakashima N, Okamoto I, Takenaka T, Yoshizumi T. Impact of the pretreatment prognostic nutritional index on the survival after first-line immunotherapy in non-small-cell lung cancer patients. *Cancer Med.* 2023 May 21;
150. Yang L, Zhong J, Wang W, Zhou F. Prognostic Nutritional Index Associates with Immunotherapy Response in Patients with Metastatic Biliary Tract Cancer. *Nutr Cancer.* 2023;75(2):696–706.
151. Sun H, Chen L, Huang R, Pan H, Zuo Y, Zhao R, Xue Y, Song H. Prognostic nutritional index for predicting the clinical outcomes of patients with gastric cancer who received immune checkpoint inhibitors. *Front Nutr.* 2022;9:1038118.
152. Peng L, Wang Y, Liu F, Qiu X, Zhang X, Fang C, Qian X, Li Y. Peripheral blood markers predictive of outcome and immune-related adverse events in

advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(9):1813–22.

153. Wang Z, Wang Y, Zhang X, Zhang T. Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018 Nov;486:303–10.
154. Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, Nordman II. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Transl Lung Cancer Res.* 2019 Dec;8(6):886–94.
155. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, Templeton AJ, Früh M. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer.* 2017 Sep;111:176–81.
156. Cao D, Xu H, Xu X, Guo T, Ge W. A reliable and feasible way to predict the benefits of Nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: a pooled analysis of 14 retrospective studies. *Oncoimmunology.* 2018;7(11):e1507262.
157. Huang W, Luo J, Wen J, Jiang M. The Relationship Between Systemic Immune Inflammatory Index and Prognosis of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Surg.* 2022;9:898304.