

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**İLERİ EVRE (EVRE IIIB, IIIC, IV) KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI
AKCİĞER KANSERLERİNDE TEDAVİ ÖNCESİ BAKILAN
LAKTAT DEHİDROGENAZ-ALBÜMİN ORANI (LDH/ALB)
VE SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSLERİNİN [SII
(SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKS), PNI
(PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS)] GENEL
SAĞKALIM VE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ**

Mehmet Barış CENGİZ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**İLERİ EVRE (EVRE IIIB, IIIC, IV) KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI
AKCİĞER KANSERLERİNDE TEDAVİ ÖNCESİ BAKILAN
LAKTAT DEHİDROGENAZ-ALBÜMİN ORANI (LDH/ALB)
VE SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSLERİNİN [SII
(SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKS), PNI
(PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS)] GENEL
SAĞKALIM VE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ**

Mehmet Barış CENGİZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Aziz KARAOĞLU

TEŞEKKÜR

Yazar, bu çalışmanın gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'nün tüm öğretim üyeleri ve araştırma görevlileri ile aşağıda adı geçen kişi ve kurumlara içtenlikle teşekkür eder.

Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılmasında yardımcı olmuştur. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı yan dal uzmanlık öğrencisi Uzm. Dr. Halil İbrahim ELLEZ tüm verilerin toplanması ve tasnifinde katkı sunmuştur.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ.....	iii
GRAFİKLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.İnsidans ve epidemiyoloji	4
2.2.Etyoloji ve risk faktörleri.....	5
2.3.Histopatolojik Sınıflandırma	8
2.3.1 Adenokarsinom	8
2.3.2 Adeno-skuamöz karsinom	9
2.3.3 Skuamöz hücreli karsinom.....	9
2.3.4 Büyük hücreli karsinom	9
2.3.5. Sarkomatoid karsinom	10
2.3.6. Nöroendokrin akciğer tümörleri.....	10
2.4.Klinik bulgular	14
2.5.Tarama ve tanı yöntemleri	16
2.6.Evreleme.....	16
2.7. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde prognostik faktörler	21
2.7.1. İleri evre küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde sistemik immün-inflamasyon indeks (SII), prognostik nutrisyonel indeksin (PNI) prognostik değeri.....	22
2.7.2. İleri evre küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde laktat dehidrogenaz (LDH) ve albümin (ALB) değerlerinin prognostik etkisi	24
2.8. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi	25
2.8.1. Operable küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi.....	25
2.8.2 Evre III küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi.....	26
2.8.3. Metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde tedavi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR.....	35
4.1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri	35
4.2. Demografik ve klinikopatolojik özelliklerin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.....	37

4.3. Demografik ve klinikopatolojik özelliklerin genel sağkalım ile ilişkisi.....	44
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKÇA	60
8. EKLER	77
8.1. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı.....	77



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2021-DSÖ Torasik tümörler sınıflandırılması

Tablo 2. 8. TNM Evreleme sistemi/ T-Primer tümör

Tablo 3. 8. TNM Evreleme Sistemi/N-Bölgesel lenf bezleri

Tablo 4. 8. TNM Evreleme Sistemi/M-Uzak metastaz

Tablo 5. 8. TNM Evreleme Sistemi/Evre grupları 1

Tablo 6. 8. TNM Evreleme Sistemi/Evre grupları 2

Tablo 7. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri

Tablo 8. Hasta verilerinin progresyonsuz sağkalımla ilişkisi

Tablo 9. NLO-PLO-MLO belirteçlerinin progresyon ile ilişkisi

Tablo 10. PS üzerine SII, NLO ve MLO parametrelerinin çoklu COX regresyon analizi

Tablo 11. NLO-PLO-MLO belirteçlerinin mortalite ile ilişkisi

Tablo 12. Hasta verilerinin genel sağkalımla ilişkisi

Tablo 13. Biyokimyasal ve klinik verilerin GS üzerine COX regresyon analizi

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Cinsiyet ve progresyonsuz sağkalım eğrisi

Grafik 2. Sigara öyküsü ve progresyonsuz sağkalım eğrisi

Grafik 3. EGFR durumu ve progresyonsuz sağkalım eğrisi

Grafik 4. LAO ve progresyonsuz sağkalım eğrisi

Grafik 5. SII ve progresyonsuz sağkalım eğrisi

Grafik 6. PNI ve progresyonsuz sağkalım eğrisi

Grafik 7. Cinsiyet ve genel sağkalım eğrisi

Grafik 8. Sigara öyküsü ve genel sağkalım eğrisi

Grafik 9. Hastalık evresi ve genel sağkalım eğrisi

Grafik 10. EGFR mutasyonu ve genel sağkalım eğrisi

Grafik 11. LAO ve genel sağkalım eğrisi

Grafik 12. SII ve genel sağkalım eğrisi

Grafik 13. PNI ve genel sağkalım eğrisi

KISALTMALAR

KHDAK	Küçük hücre dışı akciğer kanseri
KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
PNI	Prognostik nütrisyonel indeks
SII	Sistemik immün-inflamasyon indeks
LAO	Laktat dehidrogenaz-albümin oranı
NLO	Nötrofil-lenfosit oranı
PLO	Trombosit-lenfosit oranı
MLO	Monosit-lenfosit oranı
LDH	Laktat dehidrogenaz
ALB/Alb	Albümin
ECOG	Eastern cooperative oncology group
GS	Genel sağkalım
PS	Progresyonsuz sağkalım
PD-1	Programlı hücre ölümü 1
PD-L1	Programlı hücre ölümü ligandı 1
CTLA-4	Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
TGF- α	Transforme edici büyüme faktörü- α
HIF	Hipoksi ile indüklenen faktör
FGFR-1	Fibroblast büyüme faktörü reseptör-1
CRP	C-reaktif protein
HCC	Hepatoselüler karsinom
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotit
NADH	Nikotinamid adenin di-nükleotit hidrit

ATP	Adenin tri-fosfat
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	Epidermal growth factor receptor
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörü
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
TTF-1	Tiroit transkripsiyon faktör-1
NOS	Not otherwise specified
BT	Bilgisayarlı tomografi
PET	Pozitron emisyon tomografi
TNM	Tumor-node-metastasis
EBUS	Endobronşiyal ultrasonografi
ROS-1	Proto-onkojen tirozin protein kinaz 1
SUV	Standardized uptake value
BMI	Body-mass index

ÖZET

İleri evre (Evre IIIB, IIIC, IV) küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi öncesi bakılan laktat dehidrogenaz-albümin oranı (ldh/alb) ve sistemik inflamasyon indekslerinin [SII (sistemik immün-inflamasyon indeks), PNI (prognostik nütrisyonel indeks)] genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi

Dr. Mehmet Barış CENĞİZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı İnciraltı/İZMİR

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada hastaların ilk tedavileri öncesi bakılan, sistemik inflamasyon belirteçlerinin [sistemik immün inflamasyon indeks (SII), prognostik nütrisyonel indeks (PNI), nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO), monosit-lenfosit oranı (MLO)] ve laktat dehidrogenaz-albümin oranının (LAO), ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 18 yaş üstü, ileri evre (evre IIIB, IIIC, IV) küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan tüm erkek ve kadın hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Dışlama kriterleri kullanılarak çalışmaya 180 hasta dahil edildi. Veriler IBM SPSS 24.0 versiyonu istatistiksel analiz programı ile değerlendirildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizi için PS ve GS tanımlandı. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak tahmin edildi, bağımsız prognostik risk faktörlerini analiz etmek için Cox regresyon modeli kullanıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortancası 65 (35-90) olup, 121'i (%71,1) erkekti. Hastaların ortalama progresyonsuz sağkalımları (PS) $11,3 \pm 1,3$ ay, ortanca PS'leri $8 \pm 0,6$ ay; ortalama genel sağkalımları (GS) $30,9 \pm 2,4$ ay, ortanca GS'leri $21 \pm 1,8$ ay olarak bulundu.

Çalışmamızdaki hastaların, progresyonuz sağkalım ile ilişkisini araştırdığımız parametrelerin çoklu cox regresyon analizinde, SII >1094,98 olan hastalarda, SII<1094,98 olan hastalara göre progresyon gelişme riski 1,4 kat fazla olduğu görüldü [HR=1,49 ve %95GA (1,01-2,21), p=0,042]. Sigara öyküsü, cinsiyet ve EGFR durumu ile PS arasında istatistiksel anlamlı ilişkiler saptandı (sırasıyla p<0,000, p<0,000, p<0,000). Sigara öyküsü olan hastaların, sigara öyküsü olmayan hastalara göre ölüm risklerinin 2,4 kat daha fazla olduğu görüldü. (HR=2,46 ve %95GA (1,49-4,07), p=0,000). Metastazı olan/ evre IV hastalarda, metastazı olmayan/evre III hastalara göre ölüm riskinin 1,7 kat daha fazla olduğu görüldü (HR=1,71 ve %95GA (1,10-2,67), p=0,017).

Sonuç: Çalışmamızda sadece SII ile progresyonsuz sağkalım arasında çok değişkenli analizde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızın tek merkezli, retrospektif , hasta popülasyonunun küçük olması ve küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde güncel tedavi seçeneklerinin giderek gelişmesi nedeniyle gruplar arasında sağkalım farkının ortaya çıkması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturan faktörler olarak belirlenmiştir. Daha büyük hasta popülasyonları ve prospektif düzenlenen çalışmalar ile hem küçük hücreli akciğer kanseri hem de diğer kanserlerde SII, PNI ve LAO değerlerinin prognostik belirteç olarak incelenmesi gereklidir.

Anahtar sözcükler: SII, PNI, LAO, küçük hücre dışı akciğer kanseri

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship between SII, PNI and LAO Prognosis in Stage III and Stage IV Non-small cell lung cancer

Dr. Mehmet Barış CENĞİZ

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Department of Medical Oncology 35340 İnciraltı/İZMİR

Introduction and Aim: This study was planned to evaluate the relationship of systemic immune inflammation index (SII), prognostic nutritional index (PNI) and LDH/Albumin ratio (LAR) with progression-free survival (PS) and overall survival (OS) in patients with stage III-IV non-small cell lung cancer.

Materials and Methods: In the study, all male and female patients over the age of 18, followed up with the diagnosis of stage III-IV non-small cell lung cancer, were evaluated retrospectively. Using exclusion criteria, 180 patients were included in the study. The data were evaluated with the IBM SPSS version 24.0 statistical analysis program. The Mann-Whitney U test was used to compare independent groups. PS and OS were defined for survival analysis. Overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method, and the Cox regression model was utilized to analyze independent prognostic risk factors.

Results: The median age of the patients was 65 (35-90) and 121 (71.1%) were male. Mean progression-free survival (PS) of the patients was 11.3 ± 1.3 months, median PS of 8 ± 0.6 months; their mean overall survival (OS) was 30.9 ± 2.4 months, and their median OS was 21 ± 1.8 months. In the multiple cox regression analysis of the parameters in which we investigated the relationship of the patients in our study with progression-free survival, patients with $SII > 1094.98$ were found to be 1.4 times more likely to develop progression compared to patients with $SII < 1094.98$ [HR=1.49 and 95%CI (1.01-2.21), $p=0.042$]. Statistically significant relationships were found between smoking history, gender, EGFR status and PS ($p<0.000$, $p<0.000$, $p<0.000$, respectively). It was observed that patients with a history of smoking were 2.4 times more likely to die than patients without a history of smoking. (HR=2.46 and 95%CI

(1.49-4.07), $p=0.000$). In patients with metastases/stage IV, the risk of death was 1.7 times higher than in patients without metastasis/stage III [HR=1.71 and 95%CI (1.10-2.67), $p=0.017$].

Conclusion: In our study, a significant correlation was found between only Level II and progression-free survival in multivariate analysis. The factors constituting the limitation of our study were the fact that our study was single-center, retrospective, and the patient population was small, and the difference in survival between the groups due to the gradual development of current treatment options in non-small cell lung cancers. SII, PNI and LAR values should be examined as prognostic markers in both small cell lung cancer and other cancers with larger patient populations and prospective studies.

Keywords: SII, PNI, LAR, non-small cell lung cancer prognosis

1.GİRİŞ VE AMAC

Akciğer kanseri, Dünya’da kanser ilişkili ölüm nedenleri arasında, ilk sıralarda yer almaya devam etmektedir. 2020 yılında; 2.2 milyon kişi akciğer kanseri tanısı almıştır. 1.8 milyon kişide akciğer kanseri nedeni ile ölüm görülmüştür. 2020 yılında; akciğer kanseri, tanı koyulan en sık ikinci kanser ve kanser ilişkili en sık ölüm görülen kanser türü olarak görülmektedir. Kanser ilişkili ölümlerin %18’i akciğer kanseri nedenlidir[1]. Dünyada kanser ilişkili en sık ölüm nedeni olan akciğer kanserleri için çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. Sigara içimi akciğer kanseri gelişiminde en önemli risk faktörüdür[2]. Asbest maruziyeti, ev içi radon gazı maruziyeti, ateş kaynaklı duman maruziyeti, dizel yakıtların neden olduğu hava kirliliği, radyasyon maruziyeti ve kronik inflamatuvar akciğer hastalıkları da akciğer kanseri için risk faktörlerindendirler.

İnflamasyon; akciğer kanseri patogenezi, gelişimi ve prognozunda önemli bir role sahiptir. Sık rastlanılan kronik akciğer inflamasyonu ile seyreden hastalıklarda (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sarkoidoz vb.) akciğer kanseri gelişiminin sıklığının artmış olduğu ve kronik steroid olmayan ağrı kesici kullanımının da kanser gelişimini önlediği gösterilmiştir[3,4]. İnflamasyon sırasında salınan pro-inflamatuvar sitokinler ve büyüme ilişkili faktörlerin karsinogenez ve tümör gelişimi üstüne etkileri nedeniyle kanser hücrelerinin büyümesine, hayatta kalmasına, çoğalmasına ve yayılmasına neden olduğu bilinmektedir. Yüksek C-reaktif protein (CRP) değerlerinin tümör embolisi ve mikroskobik damar invazyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[5,6]. Periferik kan nötrofil ve trombosit sayısının artması inflamatuvar belirteçlerdendir. Kemoterapi verilen küçük hücre dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda nötrofil ve trombosit sayısının artması kötü hastalık prognozu ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmada nötrofil sayısı yüksek olan kemoterapi verilen küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda genel sağkalım, nötrofil sayısı normal olan hastalara göre 9 ay kadar kısalmıştır[7]. Ayrıca pre-operatif trombositoz, pre-operatif artmış trombosit-lenfosit oranı, pre-operatif artmış nötrofil-lenfosit oranı ve pre-operatif azalmış prognostik nütrisyonel indeks skorlarının azalmış genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu gözlenmiştir[8–10].

Yakın zamanda ortaya çıkan, periferik nötrofil-lenfosit-trombosit sayılarının kullanılarak hesaplanan, sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi sistemik immün-inflamatuvar indeks (SII) ilk olarak hepatoselüler karsinomlu (HCC) hastalarda prognostik indeks olarak araştırılmıştır. Hu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HCC tanılı hastalarda küratif rezeksiyondan sonra

yüksek SII değerleri kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur[11]. Bu çalışmadan sonra sistemik inflamasyonun akciğer kanseri prognozundaki yerini araştıran birçok yayın literatürde yerini almıştır. Berardi ve ark. yaptığı 2019 yılında yayınlanan çalışmada ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanserli hastaların tedavi öncesi bakılan SII değerlerinin hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek SII değerlerine sahip olan hastaların, SII değeri düşük olan hastalara göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda SII'nın ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde önemli bir prognoz belirleyici olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca bu çalışma, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri prognozunda host-spesifik faktörlerin en az tümör spesifik faktörler kadar önemli olduğu görülmüştür[12].

Nütrisyonel ve immün durum kanser hastalarının progresyonunda ve prognozunda önemli bir role sahiptir[13,14]. Hastaların nütrisyonel durumlarının hastalık progresyonu ile ilişkisini değerlendirmek için periferik kan albümin seviyesi ve total lenfosit sayısından hesaplanan, progresyonel nütrisyonel indeks (PNI) ilk olarak 1985 yılında gastro-intestinal kanser hastalarında, prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[15]. Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda akciğer kanserlerinde, PNI ve prognoz ilişkisi gösterilmiştir[16–18]. 2018 yılında yayınlanan meta-analiz ile düşük PNI değerlerinin azalmış genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır[19].

Kanser prognozuna etkisi olduğu gösterilmiş parametrelerden diğeri ikisi: serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve serum albümin seviyesidir. Albümin beslenme durumu, sistemik inflamatuvar yanıt ile yakından ilişkili olup, malnütrisyon ve inflamasyon göstergesi olarak kullanılmaktadır. Kolon, akciğer, tiroid ve birçok başka organ kanserleri üzerine yapılan çalışmalarda hipotalbüminemi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir[20,21]. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde de tedavi yanıtı ve genel sağkalımla ilişkili önemli prognostik faktörlerden olduğu gösterilmiştir[20,22,23]. Laktat dehidrogenaz; anaerobik koşullarda altında NADH kullanarak NAD⁺ oluşturan, oksiredüktaz aktivitesi olan, piruvatın laktata dönüşümünde anahtar rolü olan bir sitoplazma enzimidir. Kanser hücrelerinin metabolizması normal hücrelere göre farklı olup yeniden düzenlenir. Hücrelerin hızla bölünüp çoğalması nedeniyle gerekli ATP oksijen varlığında bile glikozun laktata dönüşümü ile sağlanır. Tümör hücrelerindeki mitokondri üzerinden gerçekleşen, aerobik glikoliz ile ilişkili bu laktat birikimi 'Warburg Etkisi' olarak bilinmektedir[24–26]. Prostat, kolorektal, meme, akciğer, melanom gibi solid kanserlerde yapılan çalışmalar sonucunda LDH seviyesinin, hastalık prognozu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda LDH değerinin yükseldiği durumlarda tümör

hücrelerinde proliferasyonda artış görülmüş olup, özellikle kötü diferansiyasyon ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir[27–29].

Biz çalışmamızda, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kullanılan ve prognoza etkisi olduğu düşünülen sistemik immün-inflamasyon indeks (SII), prognostik nutrisyonel indeks (PNI) ve laktat dehidrogenaz-albumin oranı (LAO) parametrelerini kullanarak Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde takip edilmiş ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguların sağkalım analizlerini ve bu parametrelerin sağkalım üzerine etkisini araştıracağız. Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda SII ve PNI'nın prognozla ilişkisi daha önceki çalışmalarda bakılmış olmasına rağmen KHDAK olguları ile yapılan çalışmalarda hem PNI hem de SII bakılan literatürde oldukça az çalışma bulunmaktadır[30,31]. Laktat dehidrogenaz-albümün oranının, kanser prognozu ile ilişkisini gösteren çalışmalara da literatürde az sayıda rastlanmaktadır[32,33]. KHDAK olgularında, LAO'nun prognostik etkisini gösteren literatürde çalışma yoktur. Tedavi öncesi bakılan LAO değerinin, KHDAK'da prognostik etkisinin araştırılması literatürde bir ilk olacaktır. KHDAK'da tedavi öncesi bakılan PNI ve SII değerlerinin prognostik etkilerinin birbiriyle karşılaştırılması literatürde yapılmış az sayıda çalışmalardan biri olacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnsidans ve epidemiyoloji

Akciğer kanseri, dünyada kanser ilişkili ölüm nedenleri arasında, ilk sıralarda yer almaya devam etmektedir. 2020 yılında; 2.2 milyon kişi akciğer kanseri tanısı almıştır. 1.8 milyon kişide akciğer kanseri nedeni ile ölüm görülmüştür. 2020 yılında; akciğer kanseri, tanı koyulan en sık ikinci kanser ve kanser ilişkili en sık ölüm görülen kanser türüdür. Kanser ilişkili ölümlerin %18'i akciğer kanseri nedenlidir. Akciğer kanseri erkek cinsiyette prostat kanserinden sonra en sık görülen kanserdir. Kadınlarda ise meme ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sıklıkta görülür. Kanser ilişkili ölümlerde ise erkeklerde birinci sırada, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırada görülür. Akciğer kanseri, erkeklerde kadınlardan 2 kat daha fazla insidans ve mortalite oranlarına sahiptir. Coğrafyaya bağlı olarak erkek-kadın oranı değişmektedir. Kuzey Amerika da erkek-kadın oranı:1,2 iken Kuzey Afrika'da 5,6 olarak gözlemlenmiştir. Gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi gelişmekte olan ülkelere göre 3-4 kat daha fazladır[1].

Erkek cinsiyette en yüksek akciğer kanseri insidansına sahip bölgeler: Mikronezya/Polinezya, Doğu ve Güney Avrupa, Doğu Asya ve Batı Asya olarak gözlemlenmiştir. Erkek cinsiyette en yüksek akciğer kanseri insidansı Türkiye'dedir. Kadın cinsiyette en yüksek akciğer kanser insidansının, Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Mikronezya/Polinezya, Avustralya-Yeni Zelanda bölgelerinde olduğu görülmektedir. Kadın akciğer kanserli olgular açısından, Bulgaristan, en yüksek ülke spesifik akciğer kanseri insidansına sahiptir[1]. Kadın-akciğer kanseri insidansı, Doğu Asya bölgesinde de yüksek olarak görülmüştür. Özellikle Çinli kadınların bu gözleme etkisi büyüktür. Çin'deki hava kirliliği, fosil yakıtların ev içinde yemek ve ısınma için kullanımının yaygınlığı, düşük sigara içme oranlarına rağmen yüksek akciğer kanseri insidansına neden olmuşlardır[34,35]. 2017 yılında tüm dünyada akciğer kanser ilişkili ölümlerin ortalama %14 ü hava kirliliği kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Bu oran Amerika Birleşik Devletleri'nde %4,4 iken Çin'de %20,5 olarak görülmüştür[34].

Uluslararası akciğer kanseri epidemiyolojik farklılıkları; erkek cinsiyette, tütün -sigara epidemisine paralel olarak çeşitlilik göstermektedir. Buna karşın kadın akciğer kanseri insidans ve mortalitesinde sigara-tütün epidemisiyle güçlü bir paralellik söz konusu değildir[36]. Kadın akciğer kanseri insidansının birçok ülkede güncel olarak artmakta olduğu gözlemlenmektedir.

Dünyada erkek-akciğer kanser insidansının azalması ve kadın akciğer insidansının artması nedeniyle Kuzey Amerika ve Avrupa'daki bazı ülkelerde kadın ve erkek akciğer kanseri insidansları nerdeyse eşitlenmiştir[37].

2010-2014 yılları arasında akciğer kanserli olguların 5 yıllık sağkalımları %10-20 olarak gözlemlenmiştir. Dünyada görülen ortalama sağkalım oranlarına rağmen Japonya da %33, İsrail de %27 ve Kore Cumhuriyeti'nde %25 gibi yüksek 5 yıllık sağkalım oranları da gözlemlenmiştir. Sağkalım oranları akciğer kanseri histolojik alt tipine göre değişmektedir[38].

40 yaşın altında akciğer kanseri insidansı oldukça düşük olarak gözlemlenmektedir. Akciğer kanseri insidansı 65-84 yaş aralığında yükselerek en üst seviyeye ulaşır. Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanseri tanısı medyan yaşı, 71 olarak tespit edilmiştir. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık olarak %90'ında tanı ve ölüm, 55 yaş sonrasında gözlemlenmiştir[39].

Akciğer kanserli hastalar, vakaların yaklaşık olarak %85-90'ını oluşturan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve %10-15'ini oluşturan küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), küçük hücre dışı akciğer kanserlerini 3 ana histolojik alt tipe kategorize etmektedir; adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom. Adenokarsinom, en sık görülen KHDAK alt tipidir. Tüm akciğer kanseri olgularının yaklaşık %40'ı adenokarsinom, %25-30'u skuamöz hücreli karsinom, %5-10'u büyük hücreli karsinomdur[40,41].

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, dünyada en sık görülen akciğer kanser grubudur. Küçük hücreli akciğer kanserlerine göre tedavi yanıtları, mortalite oranları, 5-yıllık sağkalım oranları farklıdır. 2010-2017 yılları arasında, ABD' de ulusal kanser verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada; 1,28 milyon yeni KHDAK vakası kaydedilmiştir. Bu vakaların %53'ü erkek, %67'si 65 yaştan büyüktür. KHDAK insidansının her 100.000 vakada 46,4'ten 40,9'a azaldığı gözlemlenmiştir. KHDAK prevalansının her 100.000 vakada 175,3'ten 198,3'e arttığı görülmüştür. Prevalansın genç hasta grubunda arttığı ve yaşlı hasta grubunda azaldığı gözlemlenmiştir. KHDAK 5 yıllık sağkalımı %26,4 olarak rapor edilmiştir[42].

2.2.Etyoloji ve risk faktörleri

Tütün ürünleri içmek, özellikle sigara içmek, akciğer kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Tüm akciğer kanseri vakalarının %90 'anında, sigara etyolojik faktördür[43]. Sigara dumanı maruziyetinin akciğer kanserine neden olabileceği ilk kez 1912 yılında ortaya

koyulmuştur[44]. Bu tarihten sonra yapılan kapsamlı epidemiyolojik araştırmalar sonucunda, sigara ile akciğer kanseri arasındaki neden-sonuç ilişkisi kesinleşmiştir[2,45,46]. Yaşamları süresince hiç sigara içmeyenlere kıyasla, uzun süreli sigara içen kişilerde akciğer kanseri gelişme riski 10-30 kat artmıştır. Ağır sigara içenlerde yaşam boyu akciğer kanserine yakalanma oranı %30 'dan fazla iken hiç sigara içmeyenlerde bu oran %1 'den azdır[47,48]. Sigara içiminin bırakılması, akciğer kanseri riskini azaltmaktadır. Sigaranın bırakılması ile tahmini %20-%90 arasında risk azalması öngörülmektedir. Sigarasız ilk 5 yıldan sonra risk azalması başlamaktadır. Yapılan vaka-kontrol çalışmalarında, sigara içenlere kıyasla 15 yıl veya daha fazla süredir sigara içmeyen eski içicilerde, akciğer kanser riskinin %80-%90 arasında azaldığı gösterilmiştir[49].

Asbest maruziyeti de akciğer kanseri risk faktörlerindendir. Özellikle mesleki asbest maruziyeti ile akciğer kanseri gelişimi arasında net bir ilişki söz konusudur. Asbest maruziyeti ilişkili akciğer kanseri riski doz bağımlıdır fakat solunan asbest tipine göre risk değişmektedir. Amfibol liflerini içeren asbest maruziyeti sonrasında akciğer kanseri gelişme riski, krizitol lifleri içeren asbest maruziyetine göre daha fazladır[50].

Ev içi artmış radon gazı konsantrasyonlarında küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı akciğer kanseri risk artışı söz konusudur. Radon gazı, uranyum-238 ve radyum-226 elementlerinin ayrışmasından ortaya çıkan, solunum yolu epiteline direkt toksik olan bir gazdır. Yer altı uranyum madenlerinde çalışan işçilerde mesleki radon gazı maruziyeti sonrasında akciğer kanseri riski artmıştır[51]. Radon gazı doğada toprakta, yeraltı sularında ve kayalarda bulunduğu için evlerin içinde de birikebilir. 2005 yılında Avrupa da yapılan 13 vaka-kontrol çalışmasını kapsayan bir meta-analizde; ev içi radon gazı maruziyetinin, Avrupa da akciğer kanseri ölümlerinin en az %2' sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir[52].

Ateş kaynaklı duman maruziyetinde (ağaç, kömür) akciğer kanseri risk artışı görülmüştür. Çin de yapılan retrospektif kohort çalışmasında ziftli kömür kullananlarda, antrasit kömür (dumansız kömür) kullananlara kıyasla yaklaşık 40 kat akciğer kanseri gelişme riski görülmüştür[53].

Akciğer kanseri riskini arttıran bir diğer faktör dizel yakıt kaynaklı hava kirliliğidir. Dizel yakıt kaynaklı hava kirliliğinin akciğer kanseri riskini arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir[54,55].

Diğer maligniteler için tedavi olarak kullanılan radyasyon terapisi sonrasında ikincil akciğer kanseri vakaları görülmüştür. Radyasyon terapisine ikincil akciğer kanseri risk artışı, sigara kullananlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Lorigan P. ve ark. derlemesinde, hodgkin's lenfoma tanılı hastalarda ikincil akciğer kanseri risk artışı görülmüştür[56]. Çin de yapılan

kohort çalışmasında, invaziv meme kanserli hastalarda radyasyon terapisi alanlarda, radyasyon terapisi almayanlara göre; ikincil akciğer kanseri risk artışı görülmüştür[57].

Çeşitli benign hastalıklarda da akciğer kanseri risk artışı görülmüş olup kronik inflamasyonun akciğer kanseri riskine neden olduğu düşünülmüştür. Bununla ilgili en kapsamlı çalışma, Uluslararası Akciğer Konsorsiyum 'un verileri kullanılarak, 24,607 akciğer kanseri vakası ve 81,829 kişilik kontrol grubunun olduğu toplamda 17 adet çalışma derlenmiştir. Geçmişinde amfizem, kronik bronşit, pnömoni ve tüberküloz öyküsü olanlarda akciğer kanseri riski artmıştır. Risk artışı tüm histolojik tiplerde görülmüştür. Hiç sigara içmeyen, daha önce kullanıp bırakan ve aktif sigara içenlerde akciğer kanseri risk artışı benzerdir (Hiç sigara içmeyen kronik bronşit hastaları dışında) [58]. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı sigara içmekten bağımsız, akciğer kanseri için bir risk faktörüdür. Akciğer dokusunda oluşan inflamasyon ve yara dokuları nedeniyle akciğer kanserine neden olduğu düşünülmektedir[59,60]. Sigara içiciliğinden sonra en sık rastlanılan risk faktörüdür. Akciğer kanseri riskini 2-5 kat arttırmaktadır[61].

Genetik faktörlerin akciğer kanseri gelişimine neden olduğu çeşitli kanıtlarla gösterilmiştir fakat net anlaşılmamıştır. Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri tanısı alan kişilerde akciğer kanseri görülme sıklığı artmıştır. 17 vaka-kontrol ve 28 gözlemsel kohort çalışmasının derlendiği bir meta-analizde akciğer kanseri tanısı alan akrabaları olan kişilerde akciğer kanseri riski 1,8 kat artmış olarak bulunmuştur. En fazla risk artışı, genç yaşta akciğer kanseri tanısı alan akrabaları olan ve birden fazla aile üyesinde akciğer kanseri tanısı olan bireylerde görülmüştür [62].

Akciğer kanserinin, insan ırklarına ya da etnisiteye göre görülme insidansları çeşitlilik göstermesine rağmen hispanik kökenli insanlarda hispanik olmayanlara göre akciğer kanseri riski daha az olduğu görülmüştür[63].

Yapılan birçok gözlemsel çalışmada, akciğer kanseri ile vücut-kütle indeksi arasından ters bir ilişki söz konusudur. Vücut-kütle indeksi arttıkça akciğer kanseri görülme riski azalmaktadır[64–67].

B vitamini kullanımının özellikle B6 ve B12 kullanımının erkek cinsiyette akciğer kanseri riskini arttırdığını tespit eden gözlemsel çalışmalar mevcuttur. 77,000 kişinin katıldığı "VITAL" kohort çalışmasında erkek cinsiyette, B6 ve B12 kullanımının %30-40 oranında akciğer kanseri risk artışı yaptığı görülmüştür. B6 ve B12 içeren multivitamin kullananlarda akciğer kanseri risk artışı görülmemiştir. B6 ve B12 kullanan kadınlarda akciğer kanseri risk artışı görülmemiştir[68].

2.3.Histopatolojik Sınıflandırma

Akciğer kanseri sınıflandırmasında DSÖ tarafından belirlenen sınıflandırma kullanılmaktadır. En güncel sınıflandırma, 2021 yılında yayınlanan akciğer kanseri sınıflandırma sistemidir [69]. **(Tablo 1)**. Yeni yayınlanan sınıflandırmanın, 2015'teki sınıflandırmayla birçok benzerlikleri bulunmaktadır. Güncel sınıflandırma, immün histokimyasal bulgular ile ışık mikroskopi bulgularına dayanmaktadır. Güncel sınıflandırma, alt tiplendirmeye izin vererek tedavi stratejilerine ve klinik seçire rehberlik etmektedir.

2.3.1 Adenokarsinom

Adenokarsinom en sık görülen akciğer kanseri alt tipidir. Akciğer kanseri vakalarının neredeyse yarısını adenokarsinom oluşturmaktadır. Adenokarsinom insidansının artışının sebebi olarak 1960'larda piyasaya çıkan düşük-katran filtreli sigaralar olduğu düşünülmektedir[70]. Fakat kanıtlanamamıştır. DSÖ-2021 sınıflandırmasında, doku örneklerinin patolojik tanı için değerlendirilmesine ek olarak, tedaviyi değiştirecek moleküler çalışmalar için de değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır. Akciğer adenokarsinomlu ve diğer küçük hücre dışı karsinomlu hastaların tedavisine yön vermek için hastalardaki sürücü mutasyonların tespit edilmesi önem arz etmektedir. (Epidermal growth factor receptor-EGFR, anaplastic lymphoma kinase (ALK) translokasyonu)

Histolojik olarak adenokarsinom tanısı için; neoplastik bez proliferasyonu, pnömosit hücre işaretlerinin pozitifliği (TTF-1(tiroit transkripsiyon faktör-1), Napsin) veya intrasitoplazmik müsin varlığı gerekmektedir. Neoplastik bez büyümesinin, boyut ve yapısal olarak çok farklı alt tipleri bulunmaktadır. Başlıca müsinöz olmayan alt tipleri; asinar, papiller, mikro papiller, lepidik ve solid adenokarsinomdur. Bu alt tiplerin hastalığın tedavisinde prognostik önemleri mevcuttur[71]. Kribriform, solid ve mikro papiller adenokarsinom tanılı hastaların prognozları genelde kötü olduğu bilinmektedir. Solid ve mikro papiller kanserli hastalar tam rezeksiyon sonrasında adjuvan kemoterapiden kısmen yarar görebilirler[72,73].

Lepidik şekilde büyüme; tümör hücrelerinin invazyon yapmadan ve alveolar septa yapısını bozmadan büyüyen tümörler için kullanılmaktadır. Lepidik kelimesi hem tümör tipini hem de büyüme paternini belirtmek için kullanılmaktadır. İnvaziv müsinöz olmayan adenokarsinomlar baskın paternlerine göre sınıflandırılırlar (Asinar, solid, papiller, mikro papiller vb.). Müsinöz adenokarsinom, eski adıyla müsinöz bronko-alveolar karsinom, çoğu zaman lepidik büyüme

paterni içerir. Müsinöz ve müsinöz olmayan komponentlerin her birinden %10'dan fazla mevcut ise tümör mix adenokarsinom olarak adlandırılır.

2.3.2 Adeno-skumöz karsinom

Tümör hücresinin %10'dan fazla malign bez yapısı ve skumöz yapı içermesi adeno-skumöz karsinom olarak adlandırılmaktadır. Adeno-skumöz karsinom, akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %0,4-%4'ünü oluşturmaktadır. Agresif bir tümör olduğu bilinen adeno-skumöz kanserler, diğer adenokanserlerden ve skumöz hücreli akciğer kanserlerinden daha kötü prognoza sahiptirler[74,75].

2.3.3 Skumöz hücreli karsinom

1980'lerin ortalarına kadar en sık görülen histolojik tip olan skumöz hücreli akciğer kanseri, günümüzde yerini adenokarsinoma bırakmıştır. Skumöz hücreli kanser tanısı için tümör hücrelerinin keratin üretmesi ve immün-histokimyasal skumöz hücre belirteçleri ile boyanması gerekmektedir (p40, p63, CK5, CK5/6, desmoglein). Keratinize, keratinize olmayan ve bazaloid olarak adlandırılan 3 tane skumöz hücreli kanser alt tipi mevcuttur. Tümör hücrelerinin berrak hücre yapısı içermesi ayrı bir alt tipten ziyade sitolojik bir özellik olarak görülmektedir[69,76]. Tümör hücrelerinde keratinizasyon varsa keratinize skumöz kanser, keratinizasyon yoksa keratinize olmayan skumöz kanser ve tümörün %50'den fazlasında bazaloid özellik varsa bazaloid skumöz kanser olarak adlandırma yapılmaktadır. Keratinize olmayan skumöz kanserler, immün-histokimyasal belirteçler kullanılarak adenokanserlerden ve büyük hücreli kanserlerden ayrılır.

Skumöz akciğer kanserlerinin %60-%80'i proksimal trakeobronşiyal hava yolundan, skumöz metaplazi-displazi-karsinoma in-situ karsinogenez basamaklarından gelişerek oluşur. Akciğer periferinden gelişen skumöz kanserlerde günümüzde giderek artış göstermektedir[77].

2.3.4 Büyük hücreli karsinom

Büyük hücreli karsinom, ışık mikroskopisi ve immün-histokimyasal yöntemlerle skumöz, nöroendokrin ve glandüler diferansiyasyonun az olduğu, küçük hücreli karsinom sitolojik

özelliklerini göstermeyen malign epitelyal akciğer kanseridir. Büyük hücreli karsinom genelde akciğerin periferinde, yaygın nekrozu olan büyük kitle şeklinde görülür.

Büyük hücreli karsinom histolojik olarak; yuvarlak, çok köşeli çarşaf şeklinde dizilim gösteren, belirgin hücre çekirdekleri olan eozinofilik sitoplazması olan ayrılaşmamış hücrelerdir. Büyük hücreli karsinoma immün-histokimyasal tanı işlemleri yapılmalıdır. Başlangıçta büyük hücreli karsinom tanısı alan ve immün-histokimyasal tanısall işlemlerden sonra tümörün histopatolojik tanısı değişebilmektedir. Çok az ayrılaşmış karsinoma, p40 ile boyanma olması skuamöz hücreli karsinom, TTF-1 ile boyanma olması adenokarsinom, sinaptofizin-kromagranin ile boyanma olması nöroendokrin akciğer kanseri tanısı konulabilir[78]. Akciğer kanseri tanısında immün-histokimyasal belirteçler ile yeterli boyanma olmadığından büyük hücreli akciğer karsinomu düşünölmelidir.

2.3.5. Sarkomatoid karsinom

Sarkomatoid karsinom, heterojen küçük hücreli dışı akciğer kanserlerini temsil eden bir terimdir. Malign epitelyal hücrelerden oluşan ve bu hücrelerin sarkom özellikleri göstermesi sarkomatoid karsinoma için tipiktir. Pleomorfik, karsino-sarkom ve pulmoner blastom olarak başlıca alt tipleri mevcuttur. Kapsamlı gözlemsel bir çalışmaya göre; sarkomatoid akciğer karsinoma, tüm akciğer kanserlerinin %1'inden daha azını oluşturmaktadır. Diğer akciğer kanserlerine göre kötü genel sağkalıma sahiptir[79].

2.3.6. Nöroendokrin akciğer tümörleri

Nöroendokrin özellikler gösteren birkaç akciğer kanseri tipi mevcuttur. Küçük hücreli akciğer karsinoma, büyük hücreli nöroendokrin akciğer karsinoma, tipik akciğer karsinoid tümörü ve atipik akciğer karsinoid tümörleri nöroendokrin akciğer tümörleri içinde sınıflandırılırlar. Bunların yanında, diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi, nöroendokrin akciğer kanseri prekürsör lezyonu da bu kategoride sınıflandırılabilir. Küçük hücreli akciğer karsinoma ve büyük hücreli nöroendokrin akciğer karsinoma, akciğer karsinoid tümörlerine göre klinik olarak daha agresif ve daha yüksek mitotik indekse sahip tümörlerdir.

Küçük hücreli akciğer karsinoma (KHAK), tüm akciğer kanserlerini yaklaşık olarak %15'ini oluşturur. KHAK ile sigara içimi arasında güçlü bir birliktelik mevcuttur. Hiç sigara

içmeyen kişilerde çok nadir olarak rastlanılır. Tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda da KHAK görülme sıklığı giderek artmaktadır[80].

KHAK, histopatolojik olarak heterojendir. Bazı küçük hücreli karsinomlarda izole büyük hücre karsinom özellikleri görülebilir. Küçük hücreli karsinomların %5'inde küçük hücre dışı kanser içeriği görülmektedir (Adenokarsinom, skuamöz karsinom vb.).

Küçük hücreli kanser hücreleri, lenfosit hücre çekirdeklerinin 3 katından daha az bir büyüklüğe sahiptirler. Oval, yuvarlak veya açılı şekilde yapısal özellikleri olabilir fakat küçük sitoplazmaları mevcuttur. Hücre çekirdekleri tipik olarak hiper kromatik ve dağınık yerleşimlidir. Tuz-karabiber görüntüsü oluştururlar. Hücreler kırılğan ve nekrotiktirler bu yüzden küçük örneklerden tanı koymak zorlaşır. Tümör hücreleri genelde sinaptofizin ve kromograninden en az birisiyle boyanmalarına rağmen %10 tümör hücresinde hem sinaptifizin hem de kromogranin ile reaksiyon görülmez. Sitokeratin ile genelde nokta şeklinde boyanma gösterirler. Küçük hücre akciğer kanseri alt tipleri günümüzde daha yeni tanımlanmaya ve anlaşılmaya başlamıştır. Gelecekte bu alt tipler, prognoza ve tedavi yöntemlerine etki edebilirler[81].

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom hücre mimarisi, nöroendokrin ayrımlaşma özellikleri gösterirler: hücreler trabeküler ve 'çit' şeklinde organize olmuşlardır. Nekroz genelde baskındır ve infarkt şeklinde yaygın olabilir. Genelde kromogranin ve sinaptofizin ile boyanma gösterirler. Bu tümörler genelde yüksek dereceli tümörlerdir. Tümör hücreleri genelde lenfosit hücre çekirdeklerinin 3 katından daha fazla bir büyüklüğe ve geniş-eozinofilik bir sitoplazmaya sahiptirler. Hücre çekirdekleri kaba-granüler kromatin yapı içerirler[82].

Akciğer nöroendokrin karsinoid tümörleri, küçük hücreli akciğer kanseri ya da büyük hücreli nöroendokrin akciğer kanserlerinden daha düşük dereceli epitelyal malignitelerdir. Düşük dereceli olanlarını tipik karsinoid tümör, orta dereceli olanlarını atipik karsinoid tümör olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür[83].

Tipik karsinoid tümörler (düşük dereceli nöroendokrin tümörler), histolojik olarak ince görünümlü hücrelerdir. Düzgün oval ya da yuvarlak hücre çekirdekleri, dağınık görünümlü kromatinleri, çok küçük çekirdekçikleri vardır. Tipik karsinoid hücreleri genellikle çok köşeli bir yapıya sahiptirler. Organ şeklinde, bölmecikli şekilde ve adacıklı şekilde büyüme paternleri gösterirler. Mitotik indeksleri azdır ($<2/10/2 \text{ mm}^2$). Nekroz görülmez[83].

Atipik karsinoid tümör (Orta dereceli nöroendokrin tümör), iyi differansiye nöroendokrin tümör özellikleri içeren hücrelerden oluşur. Hücrelerde nekroz olması ya da 2 mm^2 de her 10 büyütme alanında 2-10 arasında mitoz olması, kriterlerinden en az birinin olması halinde

patolojik olarak atipik karsinoid tümör tanısı koyulabilir. Hücrelerde sitolojik atipi karakteristiktir fakat patolojik tanı kriteri değildir[83].

Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi, nöroendokrin hücrelerin havayolu mukozasında sınırlı, lokal invaziv ya da invaziv olarak çoğalmasını tanımlamaktadır. Lokal invazyon olması halinde tümörlet olarak, tam invazyon olması halinde invaziv nöroendokrin tümör olarak adlandırılırlar. Hücreler oval, yuvarlak ya da iğsi şekilde olabilirler. Geniş bir eozinofilik sitoplazma içinde oval ya da yuvarlak hücre çekirdekleri bulunur. Tuz-karabiber şeklinde kromatin yapısına sahiptirler. Tümörlet hücreleri, belirgin fibrotik stromaları ve düzensiz infiltrasyon sınırları nedeniyle zor tanınırlar. Genellikler 5mm den küçük çapları vardır. Rezekte edilen tipik karsinoid tümör patolojilerinde çoğu zaman diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi görülmektedir. Akciğer nöroendokrin tümörlerinin prekürsörü olduğu düşünülmektedir. Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazi tanısı alan hastaların yarıya yakınında senkron akciğer nöroendokrin tümör saptanmaktadır[84].

Tablo 1. 2021-DSÖ Torasik tümörler sınıflandırılması

Prekürsör glandüler lezyonlar	Sarkomatoid karsinomlar
• Atipik adenomatöz hiperplazi • Adenokarsinoma in-situ - Adenokarsinoma in-situ, non-müsinöz - Adenokarsinoma in situ, müsinöz	• Pleomorfik karsinom - Büyük hücreli karsinom - İğsi hücreli karsinom • Pulmoner blastom • Karsinosarkom
Adenokarsinomlar	
• Minimal invaziv adenokarsinom (MİA) - MİA, müsinöz - MİA, non-müsinöz • İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom - Lepidik adenokarsinom - Asinar adenokarsinom - Papiller adenokarsinom - Mikro papiller adenokarsinom - Solid adenokarsinom	• İnvaziv müsinöz adenokarsinom - Mix invaziv müsinöz ve non- müsinöz adenokarsinom • Kolloid adenokarsinom • Fetal adenokarsinom • Adenokarsinom-enterik tip • Adenokarsinoma, NOS
Skumöz prekürsör lezyonlar	Skumöz hücreli karsinomlar
• Skumöz hücreli karsinom in-situ • Orta skumöz displazi • Yüksek skumöz displazi • Çok yüksek skumöz displazi	• Skumöz hücreli karsinom, NOS - Skumöz hücreli karsinom, keratinize - Skumöz hücreli karsinom, non-keratinize - Bazaloid skumöz hücreli karsinom • Lenfoepitelyal karsinom

Tablo 1.(Devamı) 2021-DSÖ Torasik tümörler sınıflandırılması

Büyük hücreli karsinomlar	Adeno-skuamöz karsinomlar
• Büyük hücreli karsinom	• Adeno-skuamöz karsinom
Tükürük bezi tip tümörleri	Akciğer nöroendokrin neoplazmları
• Adenoid-kistik karsinom • Epitelyal-myoepitelyal karsinom • Muko-epidermoid karsinom • Hyalinize – berrak hücreli karsinom • Myoepitelyal karsinom	• Prekürsör lezyon - Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi
Nöroendokrin tümörler	Nöroendokrin karsinomlar
• Karsinoid tümör, NOS / Nöroendokrin tümör, NOS - Tipik karsinoid/Nöroendokrin tümör Grade 1 - Atipik karsinoid/Nöroendokrin tümör Grade 2	• Küçük hücreli karsinom - Kombine küçük hücreli karsinom • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Diğer epitelyal tümörler	
• NUT karsinom • Torasik SMARCA4 eksik-undifferansiye tümör	

2.4.Klinik bulgular

Akciğer kanseri hastaları klinik olarak bulgu verdiklerinde genelde ileri evre hastalıkları mevcuttur. Akciğer kanserli hastalarda metastatik evre ya da lokal ileri evre söz konusu olmadıkça semptom genelde gözlenmez. Yüksek riskli hastalar, düşük doz akciğer tomografileri ile tarama programları sayesinde asemptomatik dönemde tanı alabilirler. Akciğer kanserli hastalarda tümörün lokal etkisi, bölgesel ya da uzak yayılımı ve metastaz olmadan uzak yayılımına bağlı (para neoplastik sendrom) semptomlar oluşur. Tarama programında olmayan hastaların tanı anında 4'te 3'ünde bir ya da daha fazla semptom mevcuttur. Yapılan bir çalışmada en sık rastlanılan semptomların; öksürük (%55), nefes darlığı (%45), ağrı (%38), kilo kaybı (%36) olduğu gözlemlenmiştir[85].

Öksürük, akciğer kanserli hastaların %50-75'inde gözlenir. Skuamöz hücreli karsinomlar ve küçük hücreli karsinomlar büyük hava yollarında daha sık olduğu için bu kanserlerde en sık klinik, öksürüktür. Balgamlı öksürük daha sık müsinöz adenokarsinom ya da ileri evre hastalarda daha sık görülür. Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin hızlı büyümesinden dolayı bronşektazi, akciğer kanserli hastalarda çok sık gözlenen bir bulgu değildir. Yavaş büyüyen akciğer tümörlerinde, pulmoner hamartom veya akciğer karsinoidlerinde bronşektazi kliniği sık gözlenir[85-87].

Hemoptizi, akciğer kanserli hastaların %15-30' unda gözlenmesine rağmen hemoptizinin en sık nedeni bronşittir[85-87]. Hemoptizisi olan bir hastanın akciğer kanseri olma olasılığı, kişinin yaşı ve sigara içme öyküsüne bağlı olarak %3-34 arasından değişim göstermektedir[88].

Göğüs ağrısı, akciğer kanserli hastaların %20-40'ında gözlenir. Genç hastalarda yaşlı hastalara göre daha fazla rastlanılmaktadır. Göğüs ağrısı genelde tümörün olduğu tarafta keskin olamayan, acıtıcı ve devamlı olan ağrı şeklinde klinik oluşturur[85,86,89].

Nefes darlığı, akciğer kanseri tanı anında sık rastlanılan semptomlardandır. Akciğer kanseri tanı hastaların %25-40'ında gözlemlenir. Ekstresek veya intra-luminal hava yolu darlığı, obstrüktif pnömoni-atelektazi, lenfanjitik tümör yayılımı, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral efüzyon -perikardiyal efüzyon gibi çeşitli etyolojilere bağlı olarak akciğer kanserli hastalarda nefes darlığı oluşur[85,86,90].

Plevral tutulum; plevral kalınlaşma, plevral nodülerite ve malign plevral efüzyon olarak klinik bulgu verir. Malign plevral efüzyonun öksürük ve nefes darlığına sebep olduğu bilinmesine rağmen, plevral metastazı olan akciğer kanserli hastaların dörtte biri asemptomatiktir[91]. Akciğer kanserli hastalarda gelişen plevral efüzyonların hepsi malign değildir. Akciğer kanserli hastalarda, lenfatik tıkanıklık, post-obstrüktif pnömoni-atelektazi gibi nedenlere bağlı benign plevral efüzyon da oluşabilmektedir. Tek taraflı plevral efüzyonu olan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların %5-14 'ünde benign plevral efüzyon olduğu gözlemlenmiştir[92,93]. Akciğer kanserli hastaların klinik seyri boyunca %10-15 hastada malign plevral efüzyon gelişimi gösterilmiştir[94].

2.5.Tarama ve tanı yöntemleri

Asemptomatik hastalarda akciğer kanseri tarama programları 1960'lı yıllarda başlamıştır. Bu yıllarda akciğer kanseri taraması için balgam sitolojisi ve göğüs röntgeni kullanılmıştır. Bu yöntemlerle yapılan taramalarda akciğer kanseri insidansının ve erken rezeksiyon sayılarının artmasına rağmen yapılan çalışmalarda mortalite üzerine etkisi gözlenmemiştir[95–98]. 1990'lı yıllarda akciğer lezyonları saptamada düşük doz bilgisayarlı tomografinin, göğüs röntgenine üstünlüğü klinik olarak gözlemlenmiş ve yapılan çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır[99–101]. 2011 yılında yayınlanan “National Lung Screening Trial (NSLT)” çalışması akciğer kanseri taramasında yeni bir eşik olmuştur. Bu çalışmayla düşük doz bilgisayarlı tomografinin akciğer kanseri taramasında kullanılmasının mortalitede kesin olarak azalmaya yol açtığı kanıtlanmıştır[102].

Akciğer kanserinden şüphe edilen her hastaya kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. Akciğer lezyonun tanınmasında ve tanı için gerekli biyopsi yerinin belirlenmesinde bilgisayarlı tomografinin yeri yadsınamazdır. Fakat akciğer kanseri evrelemesinde lenf nodu tutulumunu göstermede pozitron-emisyon tomografiye göre duyarlılığı düşük kalmıştır. Günümüzde akciğer kanseri tanısı için minimal invaziv teknikler kullanılmaya başlanmıştır. Bunun için tutulu lenf nodlarından biyopsi almak büyük önem taşır. Biyopsi yerinin seçilmesinde pozitron-emisyon tomografi daha sık kullanılmaya başlanmıştır[103,104]. Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda görüntüleme yöntemlerinden sonra doku biyopsisi yapılması gerekir. Akciğer kanserinin kesin tanısı doku biyopsisinde akciğer kanserinin gösterilmesi ile konur.

2.6.Evreleme

Akciğer kanseri evrelemesinde ulusları kabul görmüş yöntem olarak TNM (the tumor-node-metastasis) evreleme sistemi kullanılmaktadır. 2018 yılından beri akciğer kanseri evrelemesinde TNM akciğer kanseri evreleme sistemi sekizinci versiyonu (**Tablo 2-3-4-5-6**) kullanılmaktadır[105]. TNM evrelemesinde tümör özelliklerine göre hastalar çeşitli evrelere ayrılırlar. Bu evrelere göre tedavi yaklaşımları ve sağkalım beklentileri farklıdır. TNM evreleme sistemi ile tedavi ve prognoz açısından aynı özellikleri sahip akciğer kanserli hastalar gruplara ayrılırlar[105].

Cerrahi rezeksiyondan önce ve sonra olmak üzere TNM evrelemesinde iki farklı evreleme mevcuttur. Klinik-tanısal evreleme (cTNM), görüntüleme yöntemleri ve minimal invaziv

biyopsilerden (Endo-bronşial ultrason (EBUS) ile alınan biyopsiler) elde edilen sonuçlarla yapılan evrelemedir. Cerrahi-patolojik evreleme (pTNM), cerrahi olarak çıkarılan tümör ve lenf nodlarının incelenmesine ek olarak görüntülerle elde edilen sonuçlarla yapılan evrelemedir. TNM evreleme sistemi dünyada daha çok küçük hücre dışı akciğer kanserleri evrelemesinde kullanılır. Küçük hücreli akciğer kanseri evrelemesinde klinik -evreleme kullanılır. En güncel TNM versiyonunun küçük hücreli akciğer kanserinde de uygulanabilir olduğu gözlemlenmiştir[105,106].

Tablo2. 8. TNM Evreleme sistemi/ T-Primer tümör

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntülemelerle saptanmadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (Adenokarsinom in situ ya da skuamöz hücreli karsinom in situ yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. anabronşta olmayan)
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤ 3 cm

Tablo2.(Devamı) 8. TNM Evreleme sistemi/ T-Primer tümör

T2		Tümörün en geniş çapı> 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması *Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör *Visseral plevra invazyonu *Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı> 3 cm, ≤4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı> 4 cm, ≤5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı> 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı> 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

Tablo3. 8. TNM Evreleme Sistemi/N-Bölgesel lenf bezleri

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

Tablo4. 8. TNM Evreleme Sistemi/M-Uzak metastaz

M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz yok
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
	M1b	Tek bir ekstra-torasik organda, tek metastaz (Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.)
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstra-torasik metastaz

Tablo5. 8. TNM Evreleme Sistemi/Evre grupları 1

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Tablo6. 8. TNM Evreleme Sistemi/Evre grupları 2

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	NO	MO
Evre 0		Tis	NO	MO
EVRE I	IA1	T1mi	NO	MO
		T1a	NO	MO
	IA2	T1b	NO	MO
	IA3	T1c	NO	MO
	IB	T2a	NO	MO
EVRE II	IIA	T2b	NO	MO
	IIB	T1a	N1	MO
		T1b	N1	MO
		T1c	N1	MO
		T2a	N1	MO
		T2b	N1	MO
		T3	NO	MO
EVRE III	EVRE IIIA	T1a	N2	MO
		T1b	N2	MO
		T1c	N2	MO
		T2a	N2	MO
		T2b	N2	MO
		T3	N1	MO
		T4	N0	MO
		T4	N1	MO
	EVRE IIIB	T1a	N3	MO
		T1b	N3	MO
		T1c	N3	MO
		T2a	N3	MO
		T2b	N3	MO
		T3	N2	MO
		T4	N2	MO

Tablo6.(Devamı) 8. TNM Evreleme Sistemi/Evre grupları 2

EVRE		T	N	M
EVRE III	EVRE IIIC	T3	N3	MO
		T4	N3	MO
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

2.7. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde prognostik faktörler

TNM evresi, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin prognozunu etkileyen en önemli prognostik faktörlerdendir. Genel sağkalım, ileri evrelerde progresif olarak azalmaktadır. Evre I hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %68-92 arasında, evre II hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %53-60 arasında, evre III hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %13-36 arasında, evre IV hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %1-10 arasında değişmektedir[105].

Düşük performans durumu ve kilo kaybının, azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. İştah azalması da kilo kaybına neden olduğu için prognoz üzerine olumsuz etkisi gözlenmiştir. Afro-Amerikan ırka sahip olmak kötü prognostik faktör olarak görülmemektedir. Diğer klinik parametreler olan; yaş ve sigara içiminin de prognostik önemi vardır[107–113].

Tümör histopatolojisinin de prognoza etki eden faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde yapılan çalışmalarda tümör tipinin adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom olmasının hastalık prognozuna etkisi tartışmalıdır[114–118]. Prognoza etki eden diğer histopatolojik faktörler; tümörün differansiyasyon derecesi[119], [120], lenfatik invazyonu[121], gizli lenf nodu metastazı ve tümör lenfosit infiltrasyonu olarak gözlenmiştir[122].

Her histolojik alt tipin değişken differansiyasyon dereceleri mevcuttur. Tümör differansiyasyon derecesinin, rezektable küçük hücreli dışı akciğer kanserlerindeki prognoza

etkisi belirsizdir. Bazı çalışmalarda iyi differansiye tümörlerin kötü differansiye tümörlere göre prognozlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir. Buna rağmen tümörün iyi differansiye olmasının prognozunun daha iyi olacağı kesin değildir[119,120].

Yapılan birçok çalışmada saptanan moleküler anormalliklerin, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda tedavi seçimi ve prognoz üstüne etkili olduğu görülmüştür. Doğu Asyalı, kadın ve hiç sigara içmeyen akciğer adenokarsinomlu hastalarda daha sık rastlanılan EGFR (epidermal growth factor receptor) aktive edici mutasyona sahip olan hastalarda EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine tedavi yanıtının yüksek olduğu ve mutant olmayan hastalara göre prognozlarının daha iyi olduğu gözlemlenmiştir[123]. Diğer bir moleküler anormallik olan ROS-1 ya da EML4-ALK füzyon onkogen aktivasyonu, sigara içmeyenlerde ya da sigaraya bırakan genç hastalarda daha sık gözlenmektedir. Bu hastalarda ALK inhibitörleri ile tedavi yanıtları yüksektir. Yapılan bir çalışmada, ALK pozitif KHDAK olgularında standart kemoterapiye göre ALK tirozin kinaz inhibitörlerinin, progresyonsuz sağkalım, hayat kalitesi ve tedavi yanıt hızında anlamlı bir üstünlüğü görülmüştür[124].

Tümör hücrelerinin metabolik aktivitesi, PET-CT kullanılarak ölçülebilir. Yüksek metabolik aktiviteye sahip hastalarda kanser prognozunun kötü olacağı öngörülebilir. KHDAK olgularıyla yapılan, 21 retrospektif çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, yüksek standardize alım değeri (SUV) değerlerine sahip olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir[125]. Yine yapılan bir meta-analizde düşük SUV değerlerine sahip hastaların prognozlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir[126].

2.7.1. İleri evre küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), prognostik nutrisyonel indeksin (PNI) prognostik değeri

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) yönetimi, histopatolojik tanı ve hastalık evresine göre belirlenir. Tanı anındaki hastalık evresi tedaviyi şekillendiren ana belirleyicilerden birisi olmasına rağmen prognostik önemi tartışmalıdır[127]. Aynı evredeki ve aynı tedavileri alan hastaların sonuçları homojen değildir. Tümör ilişkili faktörlerin (vasküler ya da lenfatik emboli, tümör derecesi gibi) bu heterojen sonuçlara neden olduğu düşünülmektedir[128,129]. Yine benzer olarak, bu heterojeniteye, sürücü onkogenlerdeki mutasyonların neden olduğu öngörülmektedir[130].

Geniş literatür bilgisine göre host-ilişkili faktörlerin prognostik etkisinin, tümör-ilişkili faktörlere göre daha az araştırıldığı görülmektedir. Operable KHDAK (Evre I-III) hastaların yaklaşık olarak yarısında sistemik inflamasyon varlığı gösterilmiştir. Bu hastalarda CRP

seviyelerinin prognostik bir belirleyici olarak kullanılması öngörülmüştür. CRP seviyelerinin tümör yükü ile pozitif korele olduğu görülmüştür.[131]. Berardi ve ark. yaptığı 2019 yılında yayınlanan çalışmada ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanserli hastaların tedavi öncesi bakılan SII değerlerinin yüksekliğinin hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek SII değerlerine sahip olan hastaların, SII değeri düşük olan hastalara göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımlarının daha az olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda SII'in ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde önemli bir prognoz belirleyici olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri prognozunda host-spesifik faktörlerin en az tümör spesifik faktörler kadar önemli olduğu görülmüştür[12].

İnflamasyon sırasında salınan pro-inflamatuvar sitokinler ve ilişkili büyüme faktörlerinin karsinogenez ve tümör gelişimi üstüne etkileri nedeniyle kanser hücrelerinin büyümesine, hayatta kalmasına, çoğalmasına ve yayılmasına neden olurlar. Yüksek C-reaktif protein (CRP) değerlerinin tümör embolisi ve mikroskobik damar invazyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[5,6]. Yüksek CRP değerlerinin prognostik önemi, sistemik inflamasyon ve nutrisyonel durum arasındaki ilişki ile açıklanabilmektedir. Kronik inflamasyon katabolik süreçleri arttırarak ve kalori alımını azaltarak yağ ve kas kaybına yol açar. Hastalarda böylece kanser semptomları oluşmaya başlar[132]. Yapılan bir çalışmada, pnömonektomi gerektiren küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda yüksek CRP değerleriyle birlikte düşük beden-kütle endeksi (BMI) ve sarkopeninin olumsuz prognostik faktör olduğu gösterilmiştir[133].

Sistemik inflamasyon ayrıca tümöral immün mikro çevrede de bozucu etkilere neden olmaktadır [132]. Rezekte edilen akciğer dokularındaki olgun dendritik hücre (mDC) ve CD+8 lenfosit sayılarının yüksekliği güçlü pozitif prognostik faktör olarak görülmüştür. Bu hücrelerin yüksekliği anti-tümör mikro çevrenin iyi organize olduğunu yansıtmaktadır[132,134]. Tümörlü akciğer doku örneklerindeki mDC ve CD+8 lenfosit hücre sayılarının direkt olarak albümin ve pre-albümin değerleri (nutrisyonel durum belirteçleri) ile pozitif, pre-operatif CRP seviyeleri (sistemik inflamasyon belirteci) ile negatif korelasyonu vardır[135]. İmmünitinin karmaşıklığına rağmen immünite hücreleri ile yapılan çalışmalarda, CD+8 lenfosit hücreleri genellikle anti-tümöral aktiviteye, CD+4 regülatör T lenfositler ve nötrofiller pro-tümöral aktiviteye sahip oldukları görülmüştür[136].

Plazma trombositleri kanser metastazı gelişiminde anahtar rol oynamaktadırlar. Kanda sirküle olan tümör hücreleri adezyon molekülleri aracılığıyla aktive trombositlerle etkileşerek mikro-trombüsler oluştururlar. Daha sonra bu tümör mikro-trombüsleri küçük damarların endotel hücrelerine tutunurlar. Böylelikle hematojen kanser metastazının ilk basamağı

tamamlanmış olur. Tümör hücreleri, hücre yüzeylerinde bulunan glikozaminoglikanlar, sialyl Lewis X ya da sialyl Lewis A, sayesinde trombosit ve vasküler endotel hücrelere tutunurlar. Tümör hücrelerinde sialyl Lewis X ya da sialyl Lewis A bulunması kötü prognoz ile ilişkilidir. Trombosit ve vasküler endotel hücrelerde bu glikozaminoglikanların reseptörü olarak P-selektin molekülü görev almaktadır. P-selektin molekülünün azalması, hayvan deneylerinde kanser metastazını azalttığı gösterilmiştir[137,138]. Yüksek trombosit sayıları venöz mikrotrombi oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca trombositler kanda sirküle olan tümör hücrelerini kalkan gibi naturel kill (NK) hücrelerinden korumaktadır. Trombositler, kendilerinden salgılanan büyüme faktörleri ve anjiogenez uyarıcı moleküller nedeniyle tümör büyümesi ve metastazına neden olmaktadır[139,140].

Nütrisyonel ve immün durum kanser hastalarının progresyonunda ve prognozunda önemli bir role sahiptir[13,14]. Hastaların nütrisyonel durumlarının hastalık progresyonu ile ilişkisini değerlendirmek için periferik kan albümin seviyesi ve total lenfosit sayısından hesaplanan, progresyonel nütrisyonel indeks (PNI) ilk olarak 1985 yılında gastro-intestinal kanser hastalarında, prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[15]. Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda akciğer kanserlerinde, PNI ve prognoz ilişkisi gösterilmiştir[16–18]. 2018 yılında yayınlanan meta-analiz ile düşük PNI değerlerinin azalmış genel sağkalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır[19].

2.7.2. İleri evre küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde laktat dehidrogenaz (LDH) ve albümin (ALB) değerlerinin prognostik etkisi

Laktat dehidrogenaz; anaerobik koşullarda altında NADH kullanarak NAD⁺ oluşturan, oksiredüktaz aktivitesi olan, pirüvatın laktata dönüşümünde anahtar rolü olan bir sitoplazma enzimidir. Kanser hücrelerinin metabolizması normal hücrelere göre farklı olup yeniden düzenlenir. Hücrelerin hızla bölünüp çoğalması nedeniyle gerekli ATP oksijen varlığında bile glikozun laktata dönüşümü ile sağlanır. Tümör hücrelerindeki mitokondri üzerinden gerçekleşen, aerobik glikoliz ile ilişkili bu laktat birikimi ‘Warburg Etkisi’ olarak bilinmektedir[24–26]. Prostat, kolorektal, meme, akciğer, melanoma gibi solid kanserlerde yapılan çalışmalar sonucunda LDH seviyesinin, hastalık prognozu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda LDH değerinin yükseldiği durumlarda tümör hücrelerinde proliferasyonda artış görülmüş olup, özellikle kötü diferansiyasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[27–29]. İleri evre küçük hücreli akciğer kanserlerinde de yüksek LDH

seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu, yüksek LDH seviyelerine sahip hastalarda genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım sürelerinin azaldığı gösterilmiştir[141–143].

Serum albümini (SA) plazmada en çok bulunan proteindir. SA karaciğerde ilk olarak pre-pro albüminden pro-albümine sentezlenir. Moleküler ağırlığı 66500Da olup normal plazma konsantrasyonu 3,5 -5 g/dl aralığındadır. Yarı ömrü yaklaşık olarak 14-21 gün arasında değişmektedir. Albüminin birçok fonksiyonu vardır. Kolloid osmotik basıca katkıda bulunması, anti-oksidan etkisinin olması, uzun zincirli yağ asitleri, bilirubin, hematin, bazı katyonların ve ilaçların plazmada taşınması gibi albüminin çok önemli fonksiyonları mevcuttur[144,145]. Albümin, nütrisyonel durum ve sistemik inflamasyonla yakından ilişkili olup malnütrisyon ve inflamasyon göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu yüzden sistemik inflamasyon varlığında veya yetersiz beslenme durumlarında hipoalbünemi görülmektedir. Birçok kanserde hipoalbünemi görülmektedir ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir[146].

2.8. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi

2.8.1. Operable küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi

Evre I, evre II ve seçilmiş evre III küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde standart tedavi cerrahi tam rezeksiyondur. Cerrahi sonrasında hastalara adjuvan sistemik tedavi verilebilir. Yapılan bir meta-analizde, komple rezeksiyon yapılan küçük hücreli dışı akciğer kanserlerine adjuvan terapi olarak sisplatin bazlı duble tedavi rejimi verilmiştir. Adjuvan terapinin yararı tümör evresine göre değişiklik göstermiştir. Evre IB hastalarda, 5 yıllık ölüm riskinde %3 azalma görülmüştür. Evre IB hastalarda sadece yüksek rekürrens riski mevcutsa adjuvan sistemik tedavi vermek öngörülmüştür. Evre III hastalarda adjuvan kemoterapi verilmeyenlere göre adjuvan kemoterapi alan hastalarda 5 yıllık ölüm riskinde %13 azalma gözlenmiştir[147]. Komple rezeksiyondan sonra adjuvan kemoterapi evre IB (yüksek risk) den evre III kadar verilmelidir[148]. Adjuvan kemoterapi verilmesine rağmen evre IB hastaların yaklaşık yarısında, evre III hastaların dörtte üçünde relaps ve metastatik hastalık gelişmektedir [147]. 2020 yılı öncesinde adjuvan tedaviden sonra ek sistemik tedavi yaklaşımının tedavide yeri yoktu. Son zamanlarda adjuvan tedavi olarak immünoterapi ya da oral tirozin kinaz inhibitörü kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Osimertinib, üçüncü jenerasyon oral EGFR-tirozin kinaz inhibitörüdür. Selektif olarak EGFR sürücü mutasyonlarına ve EGFR T790M direnç mutasyonlarına bağlanır[149]. Evre II

ve evre III KHDAK hastalarında komple rezeksiyondan sonra adjuvan tedavi için onaylanmıştır. “ADAURA” çalışmasında adjuvan osimertinib ve plasebo alan hastalar 3 yıl boyunca takip edilmişlerdir. EGFR ekzon 19 delesyonu ya da EGFR ekzon 21 L858R sürücü mutasyonu olan evre IB den evre IIIA kadar küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgular, komple rezeksiyon sonrasında iki gruba ayrılmışlardır. Bir gruba adjuvan osimertinib diğer gruba plasebo verilmiştir. Çalışmanın sonucunda adjuvan osimertinib tedavisinin iki yıllık hastalıksız sağkalım süresinde %37 kesin gelişme, %80 göreceli gelişme olduğu gösterilmiştir[150]. Evre III ve evre IV hastalıkta kullanılan immünoterapinin etkisi görüldükçe, adjuvan immünoterapiye ilgi artmaktadır. “IMpower010” çalışmasında, evre IB den evre IIIA kadar küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalara tam rezeksiyondan sonra 4 kür kemoterapi verilmiştir. Daha sonra iki gruba ayrılıp, bir gruba 16 kür adjuvan atezolizumab diğer gruba destek tedavisi verilmiştir. Evre II-III KHDAK ve PD-L1(programlanmış ölüm ligandı-1) ekspresyonu %1’den fazla olan hastalarda, 16 kür atezolizumab tedavisi ile üç yıllık hastalıksız sağ kalımda %44 göreceli gelişme gözlenmiştir[151]. “ADAURA” ve “IMpower010” çalışmalarındaki hastalıksız sağkalım sürelerindeki artışlara rağmen her iki çalışmada da genel sağkalımda anlamlı farklılıklar saptanmamıştır[150,151].

2.8.2 Evre III küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi

Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı koyulan hastaların tanı anında %20’ si evre III hastalık olarak görülmektedir. Bu hastalar metastaz olmaksızın mediastinel lenf nodları olan(N2) -herhangi bir T evresinde ya da büyük kitleleri olan lokal lenf nodu invazyonu olan (T3N1, T4N0) hastalardır[152]. Evre III KHDAK heterojen bir hastalıktır öyle ki tedavi seçenekleri tümör yükü, semptom yükü ve hastaya bağlı faktörlere göre değişmektedir. Cerrahi tedavi evre III KHDAK tedavisinde tartışmalıdır. Trimodalite tedavi diye adlandırılan, neo-adjuvan kemoterapi ve radyasyon terapisinden sonra cerrahi tedavi, tek istasyon mediastinel lenf nodu invazyonu olan seçilmiş hastalarda düşünülebilir. “Intergroup 0139” çalışmasında, lobektomi yapılması uygun olan hastalarda pre-operatif kemo-radyoterapiden sonra yapılan cerrahi tedavi ile anlamlı sağ kalım artışı gözlenmiştir. Pnöminektomi yapılan hastalarda, peri-operatif mortaliteden dolayı aynı sağ kalım artışı gözlenmemiştir[153]. Bu yüzden evre III hastalıkta cerrahi tedavi için hasta seçimi önemlidir. Multi-disipliner karar verilmesi gerekir.

Evre III KHDAK olguların çoğu tam rezeksiyona uygun olmayan hastalardır. Bu yüzden eş zamanlı ya da sıralı kemo-radyo terapi tedavisi, bu hastalarda uzun sağ kalım için en iyi seçeneklerden biridir. Eş zamanlı kemo-radyo terapinin, sıralı kemo-radyo terapiden daha iyi

sonuçları mevcuttur. Eş zamanlı kemo-radyoterapi, performans durumu iyi olan ve eş zamanlı tedaviyi tolere edebilecek hastalara verilmelidir. Eş zamanlı kemo-radyo terapide hematolojik toksisite, özeafajit, pnömonit gibi sık yan etkiler görülebilir. Performans durumu sınırda olan hastalarda sıralı kemo-radyoterapi alternatif olarak kullanılabilir [154].

Un-rezektable evre III KHDAK ile yapılan çalışmalarda kemoterapi ve radyasyon terapisi kombinasyonları geliştirilmeye çalışılmıştır. Genel sağ kalım sürelerini uzatmak için kemoterapi döngü sayılarının ve radyasyon dozlarının artırılması, başarısızlıklar ile sonuçlanmıştır[155,156]. İmmünoterapinin, kemo-radyo terapiye kombine edilmesiyle ilk kez genel sağ kalımda anlamlı gelişmeler başlamıştır. Son zamanlarda yayınlanan ‘‘PACIFIC’’ çalışmasına göre; konsolidasyon tedavisi olarak bir yıl boyunca durvalumab alan hastalarda, plaseboya göre ölüm riskinde %29 azalma görülmüştür. İmmünoterapi alan hastalarda dört yıllık sağkalım %49.6, immünoterapi almayan hastalarda dört yıllık sağkalım %36.3 olarak saptanmıştır[157].

Evre III küçük hücre dışı akciğer kanserlerindeki kötü tedavi sonuçları ve yüksek lokal relaps oranları nedeniyle neo-adjuvan tedavi rejimlerine yeniden ilgi başlamıştır. Yapılan bir çalışmada; evre III khdak olgulara neo-adjuvan durvalumab immünoterapisi ve kemoterapi verilmiş ardından hastalara cerrahi uygulanmıştır. Majör patolojik yanıt, cerrahi materyalinde %10’dan daha az viable tümör hücresi olması olarak tanımlanmıştır. Hastaların %62’sinde majör patolojik yanıt gözlemlenmiştir. Ayrıca %10 hastada komple patolojik yanıt gözlemlenmiştir[158]. Bu çalışmalardaki sonlanım noktaları genel sağkalım ile koreledir. Neo-adjuvan tedavide immünoterapi kullanılan birçok çalışma devam etmektedir.

2.8.3. Metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde tedavi

Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan birçok olgunun tanı anında uzak metastazı bulunmaktadır. Erken evre ya da lokal ileri evre birçok hastada da metastatik hastalık gelişmektedir. Metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserinde tedavideki ana amaç, hayat kalitesini ve genel sağkalımı arttırmaktır. Tedavinin erken aşamalarında palyatif bakımın tedaviye eklenmesi, hastaların hayat kalitesini arttırması ve depresyonu azaltmasının yanında genel sağ kalımda iyileşmeye de neden olduğu gösterilmiştir[159]. Sistemik tedavi seçenekleri kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapidir. Bütün skuamöz olmayan tümörler sürücü mutasyonları açısından test edilmelidirler. Sigara kullanım öyküsü olmayan ya da çok hafif sigara kullanım öyküsü olan hastalarda sürücü mutasyonları için şüphe edilmelidir. Hatta sigara öyküsü olmayan skuamöz histolojisi olan hastalarda bile sürücü mutasyonu varlığı

düşünülebilir. Genel yaklaşım olarak sürücü mutasyonu olan hastalarda (EGFR, ALK-ROS1), daha az toksik ve daha etkili olan hedefe yönelik tedaviler tercih edilmelidir. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu, en azından EGFR, ALK ve ROS-1 sürücü mutasyonları için test yapılmasını önermektedir. Yeni kılavuzlar, BRAF, KRAS, MET, NTRK ve RET mutasyon testlerinin de yapılmasını önermektedirler[160,161]. Sürücü mutasyonu olmayan hastalar tek ajan immünoterapi, kombinasyon immünoterapileri ya da kemoterapi ile tedavi edilebilirler.

2.8.3.1. Kemoterapi

İmmünoterapiye uygun olmayan hastalarda ilk tedavi seçeneği kemoterapidir. Bu hastalarda platin bazlı tedaviler kullanılır. Skuamöz olmayan metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde karboplatin ya da sisplatinin yanında 4-6 kür pemetreksat tedavisi ilk sıra tedavide kullanılır. Hastalık progresyonuna ya da ilaç toksisitesine kadar idame pemetreksat tedavisi verilir. Skuamöz histolojide olanlara karboplatin ya da sisplatinin yanında paklitaksel ya da gemesitabin tedavisi verilir.

2.8.3.2. Hedefe yönelik tedaviler

2.8.3.2.1. EGFR mutasyonu

Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutasyonu, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa’da küçük hücre dışı akciğer kanseri olgularının %10’unu oluşturmaya karşın Doğu Asya’da vakaların %30-50’sini oluşturmaktadır[162]. EGFR mutasyonu bulunan ileri evre KHDAK hastalarının, EGFR-tirozin kinaz inhibitörlerine (TKİ) tedavi yanıtları yüksektir. Bu hastalarda, PDL-1 durumuna bakılmaksızın ilk sıra tedavide EGFR-TKİ kullanılmalıdır. EGFR mutant hastalarda immünoterapi tedavi yanıtları çok düşüktür. 2017 yılında yapılan “FLAURA” çalışmasında; ekzon 21 L858R ve ekzon 19 delesyon mutasyonu olan eş zamanlı T790M mutasyonu bulunan ya da bulunmayan ileri evre KHDAK hastaları 2 gruba ayrılmış ve bir gruba osimertinib diğer gruba erlotinib ya da gefitinib tedavisi verilmiştir Osimertinib alan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresinde diğer gruba göre %54’lük bir artış ve genel sağkalım süresinde 6,8 aylık artış gözlemlenmiştir[149,163]. Osimertinib tedavisiyle hastalarda QTc uzaması ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma görülmüş olup tedaviyi kesince yan etkiler geri dönmüştür[164]. Nadir görülen EGFR mutasyonlarında tedavide en iyi çalışılmış ajan

afatinibtir. Yapılan çalışmalarda nadir görülen EGFR mutasyonlu ileri evre KHDAK hastalarında, afatinib kullanımının fayda sağladığı görülmüştür[165]. Afatinib kullanımında en sık görülen yan etkiler: ishal, deride kızarıklık, stomatit, paronişi ve deride kuruluk olarak bildirilmiştir.

EGFR ekzon 20 insersiyon mutasyonu, tipik olarak EGFR-TKİ direnci ile ilişkili özgün mutasyonlardan biridir. EGFR-TKİ tedavileri ile düşük tedavi yanıtları vardır. Bu mutasyon olan hastalarda, EGFR-TKİ tedavisi ile düşük tedavi yanıtı görüldüğünde daha yeni jenerasyon EGFR-TKİ tedavileri kullanılmamalıdır. Standart platin bazlı kemoterapiler kullanılmalıdır[166]. Yakın geçmişte EGFR ekzon 20 insersiyonu olan hastalarla ilgili amivantamab ve mobocertinib tedavileri ile yapılan faz 1 çalışmalarının erken sonuçları yayınlanmıştır. İntravenöz, bispesifik EGFR VE MET reseptör antikoru olan amivantamab ile yapılan faz 1 çalışmada genel tedavi yanıtı %40 ve ortanca progresyonsuz sağkalım 8,3 ay olarak gözlemlenmiştir[167]. Oral EGFR-TKİ olan mobocertinib çalışmasında, genel tedavi yanıtı %28 ve ortanca progresyonsuz sağkalım 7,3 ay olarak gözlemlenmiştir[168].

2.8.3.2.2. ALK yeniden düzenlenmesi

Tüm khdak olguların %2-5'inde anaplastik lenfoma kinaz (ALK) yeniden düzenlenmesi görülür[169]. Bu yeniden düzenleme, ALK-TKİ tedavilerine duyarlıdır. ALK-TKİ tedavileri ile hastalık prognozu yıllar ile ölçülebilir. ALK pozitif ileri evre KHDAK olgularında beyin metastazı ve lepto-meningeal tutulum sık görülür bu yüzden ilk sıra tedavinin santral sinir sistemi etkisinin güçlü olması önceliklidir. ALK-TKİ tedavileri, PDL-1 durumuna bakılmaksızın ilk sıra tedavide kullanılırlar. İlk sıra tedavi için alektinib, brigatinib ve lorlatinib ajanlarından herhangi biri önerilmektedir. Bu tedavi ajanlarının ilk ALK-TKİ ajanlarına (crizotinib) göre progresyonsuz sağkalım ve santral sinir sistemi etkileri daha üstündür[170].

Metastatik hastalıkta ilk sıra tedavi olarak alektinib ve crizotinibi karşılaştıran üç çalışma mevcuttur. Japon çalışması "J-ALEX", Asya çalışması "ALESIA" ve uluslararası çalışma "ALEX", sırasıyla bu çalışmalardaki progresyon ya da ölüm riskindeki azalma %66, %78 ve %53 olarak gözlemlenmiştir[171,172]. Genel sağkalım verisi hala kesinleşmemiştir. "ALEX" çalışmasındaki 5 yıllık analizler sonucunda, ortanca sağkalım verisi alektinib alan hastalardaki genel sağkalımı karşılamamaktadır. Buna karşın aynı çalışmadaki crizotinib alan hastaların ortalama genel sağ kalımı 54,7 ay olarak kaydedilmiştir[173]. Anemi, myalji, bilirubin yüksekliği, kilo alımı ve fotosensivite alektinib tedavisinin sık yan etkileri olarak görülmektedir.

İleri evre hastalardaki ilk sıra tedavide brigatinib ve crizotinib tedavilerinin karşılaştırıldığı ‘‘ALTA 1L’’ çalışmasında, brigatinib kolundaki hastalarda progresyon ya da ölüm riskinde %51 azalma görülmüştür[174]. Genel sağkalım verisi hala oluşmamıştır. Kreatin kinaz (CK) yüksekliği, öksürük ve hipertansiyon brigatinib tedavisinde en sık görülen yan etkiler olarak gözlemlenmiştir. İntersitisyel akciğer hastalığı, brigatinib alan hastalarda %4 oranında görülmüştür. Brigatinib ilişkili pnömonit, özellikle tedavinin ilk birkaç haftasında görülür. Bu yüzden brigatinib tedavisinin erken aşamalarında hastalar bu yönden sıkı takip edilmelidirler[175].

Lorlatinib, özellikle kan-beyin bariyerini geçmesi için tasarlanan, santral sinir sisteminde yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşabilen üçüncü kuşak ALK tirozin kinaz inhibitörüdür. İleri evre hastalarda ilk sıra tedavide crizotinib ve lorlatinibi karşılaştıran ‘‘CROWN’’ çalışmasında; lorlatinib tedavisi alan hastalarda progresyon ya da ölüm riskinde %72 azalma görülmüştür. Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, ödem ve periferik nöropati lorlatinib tedavisi alan hastalarda en sık görülen yan etkiler olarak gözlemlenmiştir. Bilişsel becerilerde azalma ve mod durumunda labilite gibi lorlatinibe özgü nörolojik yan etkileri görülmüştür. Bu yan etkiler lorlatinib tedavisinin kesilmesi ile sonlanmışlardır[176].

2.8.3.2.3. ROS-1 yeniden düzenlenmesi

İnsülin reseptör ailesinden bir reseptör tirozin kinaz olan ROS-1, küçük hücre dışı akciğer kanserlerinin yaklaşık %1-2’sinde saptanır[177]. Bu yeniden düzenleme, ROS-1/MET inhibitörü crizotinibe duyarlı bir mutasyondur. ROS-1 pozitif khdak hastalarda crizotinib kullanımını destekleyen erken evre çalışmalarda, genel tedavi yanıtı %72 ve ortanca tedavi yanıtında kalış süresi 25 ay olarak gözlemlenmiştir[178]. ALK pozitif khdak tedavisinde onaylanmış ajan lorlatinib, ROS-1 pozitif khdak crizotinibe kazanılmış dirençli hastalarda tedavi etkinliği olduğu gözlemlenmiştir[179]. Oral ROS-1/TRK inhibitörü olan entrectinib, ROS-1 pozitif khdak tedavisinde onaylanmıştır.

2.8.3.2.4. İmmünoterapi

İmmünoterapi, metastatik KHDAK tedavisinde önemli değişimlere neden olmuştur. Metastatik khdak tedavisinde immünoterapinin etkinliği ilk olarak 2015 yılında yapılan geniş ölçekli bir faz 2 çalışması olan ‘‘Phase II Checkmate 063’’ çalışmasında gösterilmiştir. Çoklu tedaviye dirençli olan hastalarda nivolumab kullanımında anlamlı yarar ve kabul edilebilir

toksosite görülmüştür[180]. Bu çalışmadan kısa süre sonra çoklu immünoterapi tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Bazı metastatik khdak hastalarında uzun sağ kalımlara ulaşılmıştır. Bu yüzden immünoterapiye, İngilizce bir tabir olan “tail of the survival cure”, Türkçe karşılığı “yaşam boyu kürün habercisi” diye adlandırılmıştır[181].

İmmünoterapiye tedavi yanıtları tümörün PDL-1 ekspresyonuna göre değişmektedir. Tümörlerin PDL-1 ekspresyonları üç gruba ayrılmaktadır; PDL-1 negatif (tümör hücrelerinde %1’den az PDL-1 ekspresyonu), PDL-1 düşük pozitif (tümör hücrelerinde %1-49 arasında PDL-1 ekspresyonu) ve PDL-1 pozitif (>%50). Tümör hücrelerinin PDL-1 ekspresyonları arttıkça hastaların yaşam süreleri ve tedavi yanıtında kalma süreleri artmaktadır. PDL-1 pozitif hastalarda tek ajan immünoterapinin kemoterapiye göre sağ kalım ve toksisite açısından üstünlüğü ısrarla gösterilmiştir. Pembrolizumab ve kemoterapinin karşılaştırıldığı “KEYNOTE O24” çalışmasında pembrolizumab tedavisi alan hastalarda ortanca sağkalım süresinin 26,3 ay olduğu ve %31,9 hastanın 5 yıllık sağkalıma ulaştığı kaydedilmiştir[182]. PDL-1 pozitif hastalarla yapılan benzer çalışmalarda immünoterapi ajanları olan atezolizumab ve cemiplimab tedavilerinin kemoterapiden daha etkili olduğu gözlemlenmiştir[183,184]. Bu çalışmalardan sonra ilk kez bazı KHDAK olgularında kemoterapiden sakınılması gerekliliği gösterilmiştir.

PDL-1 negatif ya da PDL-1 düşük pozitif hastalarda yeni kombinasyon stratejileri ilk sıra tedavide standart olmaya başlamıştır. Metastatik skuamöz olmayan KHDAK olgularla yapılan kemoterapi ve immünoterapi-kemoterapi kombinasyonu karşılaştıran “KEYNOTE 189” çalışmasında; immünoterapi-kemoterapi kombinasyonu tedavisi alan hastalarda genel sağkalım 22 ay olarak gözlemlenmiştir. Sadece kemoterapi alan hastalara göre ölüm riskinde %44’lük bir azalma görülmüştür[185]. Yine benzer olarak, skuamöz metastatik KHDAK olgularla yapılan çalışmada, immünoterapi-kemoterapi kombinasyonu alan hastalarda ölüm riskinde %36’lık bir azalma görülmüştür[186]. İkili immünoterapi kombinasyon tedavi stratejileri de çalışılmaya başlanmıştır. Skuamöz olan veya skuamöz olmayan metastatik KHDAK olgularla yapılan “Checkmate 9LA” çalışmasında; bir gruba platin bazlı standart kemoterapi diğer gruba ipilimumab ve nivolumab tedavileri verilmiştir. Her iki gruba ek olarak iki döngü platin bazlı kemoterapi verilmiştir. İkili immünoterapi ve kemoterapi kombinasyonu alan hastalarda sadece kemoterapi alan hastalara göre ölüm riskinde %28’lik azalma gözlemlenmiştir. İkili immünoterapi ve kemoterapi alan hastalarda ortanca genel sağkalım 15,8 ay olarak görülmüştür[187].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışmaya 2010-2021 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde Evre IIIB, IIIC ve IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile takip edilen, ilk tedavileri kemoterapi ya da tirozin kinaz inhibitörü olan 18 yaş üstü, tüm erkek ve kadın hastalar dahil edildi. 180 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta bilgilerine hastane veri kayıt programından ulaşıldı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 1-) Evre III B, III C ya da evre IV Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış olmak,
- 2-) Birinci basamak tedavide kemoterapi ya da moleküler hedefe yönelik tedavi almış olması
- 3-) Daha önce herhangi bir solid ya da hematolojik malignite öyküsü bulunmaması
- 4-) Hastalık takibinin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleştirilmiş olması,
- 5-) Tanı sırasında (tedaviye başlangıçtan en az bir hafta önce) LDH, Albümin ve Hemogram bakılmış olması,
- 6-) Hastaların >18 yaş olması.

Dışlama kriterleri:

- 1-) Akciğer dışında ikinci bir solid ya da hematolojik malignite varlığı,
- 2-) Hastanın tedavi öncesinde, herhangi bir biçimde akut veya kronik inflamatuvar hastalığı veya enfeksiyonu olması,
- 3-) Tanı sonrasında ilk tedavi olarak radyoterapi, eş zamanlı kemo-radyoterapi veya cerrahi tedavi almış olması
- 4-) Hemoliz varlığı,
- 5-) Hastada kronik karaciğer hastalığı olması,
- 6-) Hastada son dönem kronik böbrek hastalığı olması (GFR<15),
- 7-) Hastanın takiplerinin başka bir onkoloji merkezinde yapılıyor olması

Klinikopatolojik parametreler Tıbbi Patoloji rapor arşiv kayıtlarından derlenmiş olup 2018 güncel Akciğer TNM evreleme kılavuzuna göre yeniden evrelendirilmiştir. Sağkalım verileri Tıbbi Onkoloji arşivinden elde edilmiştir.

3.2. Etik kurul onayı

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığının 17/11/2021 tarihli ve 2021/33-1 karar numaralı etik kurul onayı sonrası başlatıldı.

3.3. Araştırmanın tipi

Çalışmamız retrospektif kohort tipi bir çalışmadır.

3.4. Verilerin toplanılması

Hastaların demografik verileri, doğum tarihi ve cinsiyet olarak belirlendi. Hastaların tanı tarihleri patolojik olarak tanının kesinleştiği tarih olarak kaydedildi. Hastaların tanı tarihi izlemin başlangıç tarihi olarak kabul edildi. Mortalite görülmeyen hastalarda son vizit tarihi, mortalite olan hastalarda ölüm tarihi izlemin son günü olarak belirlendi. Hastaların dosyalarından cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, ilk sıra tedavileri, ilk sıra tedavi sonrası ilk progresyon tarihleri, tümörlerin patoloji tipleri, evresi ve metastaz lokalizasyonları, ilk tedavi tarihinden önceki tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri, sigara kullanım öyküleri, performans durumları ve izlem süreleri kaydedildi. Hastaların genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım tanımlandı. Genel sağkalım; tanı tarihinden ölüm ya da son vizit tarihine kadar olan süre olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım; ilk tedavi tarihinden, ilk progresyon görülen tarih ya da mortalite tarihi ya da son vizit tarihi olarak tanımlandı.

Hastaların tedavi öncesi hematolojik parametrelerden total lökosit sayısı (WBC), nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, trombosit, PCT kaydedilmiştir. Biyokimyasal parametrelerden AST, ALT, ALP, GGT, BUN, CRE, LDH, ALB kaydedilmiştir.

Çalışmamızda değerlendirilen immün inflamasyon temelli skorlamalar literatüre uygun olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda PLO: Trombosit Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, NLR/NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, LAR/LAO: LDH Albumin Oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamasyon Skorlaması, PNI: Prognostik Nutrisyonel İndex, kullanılmıştır. Hesaplamalar her skorlama için parantez içerisinde verilmiştir. PLO (Platelet $10^3/uL$ / Lenfosit $10^3/uL$), MLO (Monosit $10^3/uL$ / Lenfosit $10^3/uL$), NLO (Nötrofil $10^3/uL$ / Lenfosit

$10^3/\mu\text{L}$), LAO (LDH U/L / Albümin g/dL), SII [Platelet $10^3/\mu\text{L}$ x (Nötrofil $10^3/\mu\text{L}$ / Lenfosit $10^3/\mu\text{L}$)], PNI: $(10 \times \text{Albümin g/dL}) + (0.005 \times \text{Mutlak Nötrofil sayısı } 10^3/\mu\text{L})$.

3.5. İstatiksel analiz

Çalışma kapsamında toplanan veriler IBM SPSS 24.0 versiyonu kullanılarak analiz edilmiştir. Katılımcılara ilişkin tanımlayıcı istatistikler kategorik veriler için yüzde ve sayı (n) olarak, sürekli veriler için ortalama $\pm$ SS olarak gösterilmiştir. Ölçek puanlarının ortalama ve standart sapma değerleri belirlenerek anlamlılık testleri gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde, ki-kare ve fisher's exact testi kullanılmıştır. Hipotez testleri gerçekleştirilmeden önce verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri, Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sağkalım analizi için progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalım (GS) tanımlanmıştır. PS, tedavi başlangıç tarihinden progresyon veya ölüm tarihine kadar olan süre, progresyon olmayan hastalarda son vizit tarihine kadar olan süre olarak belirlenmiştir. GS, tanı tarihinden ölüm tarihine kadar olan süre, mortalite olmayan hastalarda son vizit tarihine kadar olan süre olarak belirlenmiştir. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak tahmin edilmiştir ve sonuçlar log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bağımsız prognostik risk faktörlerini analiz etmek için cox-regresyon modeli kullanılmıştır.

SII, PNI ve LAO değerleri için kesim değeri roc analizinde anlamlı sonuç olmadığı için hastaların ortanca değerleri kesim değeri olarak kabul edilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik özellikleri

Bu çalışmaya 2010-2021 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji birimine başvuran evre IIIB, IIIC, IV küçük hücre dışı akciğer kanseri tanılı 180 hasta dahil edildi.

Hastaların 128'i (%71,1) erkek, 52'si (%28,9) kadındı (Grafik 1). Hastaların medyan yaşı 65 (35-90) olarak görüldü. Hastaların 131'inde (%72,8) sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların performans durumları için ECOG-PS ölçeği kullanıldı. ECOG $\geq$ 2 olan 25 hasta (%13,9), ECOG $<$ 2 olan 155 hasta (%86,1) mevcuttu. **(Tablo 7)**

Hastalar 8. TNM Akciğer kanseri evreleme sistemi ile evrelendirildiler. 48 hastada (%26,7) evre III hastalık, 132 hastada (%73,3) evre IV hastalık mevcuttu. Hastaların 132'sinde (%73,3) metastaz mevcuttu. Kemik metastazı olan 66 hasta (%36,7), akciğer metastazı olan 72 hasta (%40), SSS metastazı olan 30 hasta (%16,7) saptandı. **(Tablo 7)**

Hastaların tümör patolojileri incelendiğinde; 116 hastanın (%64,4) adenokarsinom, 60 hastanın (%33,3) skuamöz hücreli karsinom, 4 hastanın (%2,2) orijini belirlenemeyen karsinom olduğu görüldü. Hedefe yönelik tedavi açısından bakılan mutasyonlardan, EGFR mutant olan 38 kişi (%38), ALK pozitif olan 7 kişi (%3,9) ve ROS-1 pozitif olan 3 kişi (%1,7) olarak saptandı. **(Tablo 7)**

Çalışmamızda hastaların ilk sıra tedavi rejimleri ve tedavi yanıtları da bakılmıştır. İlk sıra tedavi olarak 140 kişi (%77,3) platin bazlı tedavi, 2 kişi (%1,1) platin bazlı olmayan ve 38 kişi (%21,1) tirozin kinaz inhibitörü almışlardır. İlk sıra tirozin kinaz inhibitörü alan hastalardan 33 kişide (%86,9) EGFR-TKİ, 4 kişide (%10,6) ALK-TKİ ve 1 kişide (%2,6) ROS-1-TKİ kullanımı mevcuttu. Hastaların ilk tedavi sonrası yanıtları dosyalarından bakılarak kaydedildi. İlk sıra tedavi sonrasında, 92 hastada (%51,1) parsiyel yanıt, 65 hastada (%36,1) progresyon, 17 hastada (%9,4) stabil hastalık ve 6 hastada (%3,3) tama yakın yanıt alındığı kaydedildi. **(Tablo 7)**

Çalışmamızdaki hastaların izlem süreleri incelendiğinde, toplam izlem süresinin ortalama 21 ay ($\pm$ 16,4), progresyonsuz izlem süresinin ortalama 9,5 ay ($\pm$ 10,1) olduğu görülmüştür.

Tablo 7. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri

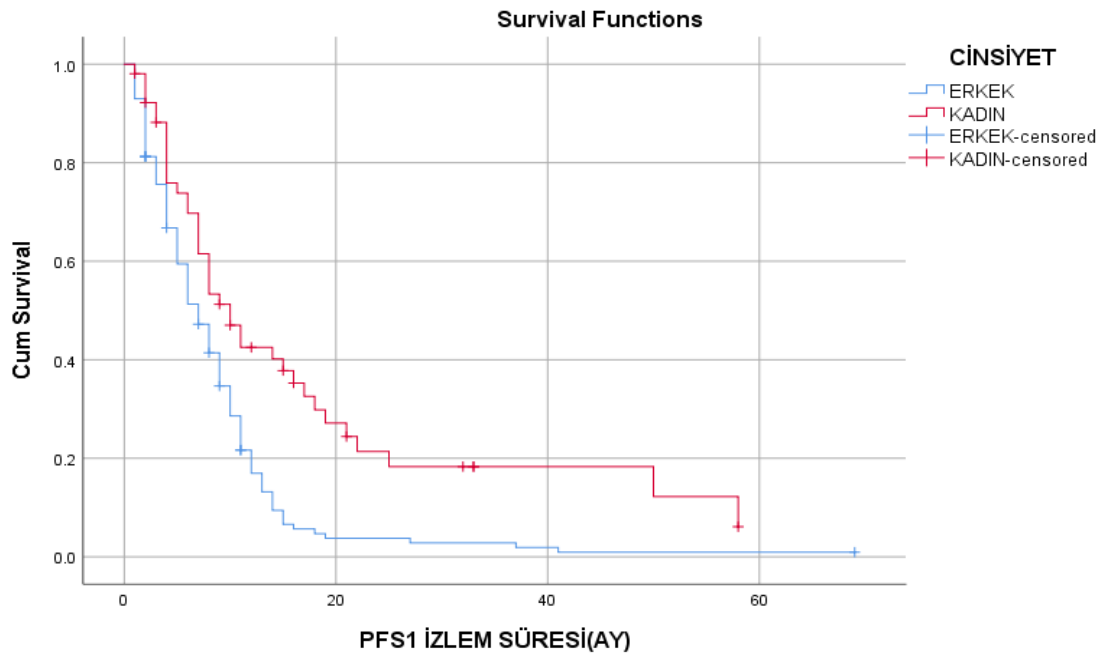
Değişkenler	Toplam (n=180)
Medyan yaş- (Max.-Min.), yıl	65 (35-90)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	121 (%71,1)
Kadın	52 (%28,9)
Performans durumu, n (%)	
ECOG $\geq$ 2	25 (%13,9)
ECOG <2	155 (%86,1)
Sigara öyküsü, n (%)	
Sigara öyküsü var	131 (%72,8)
Sigara öyküsü yok	49 (%27,2)
Tümör histopatolojisi, n (%)	
Adenokarsinom	116 (%64,4)
Skuamöz hücreli karsinom	60 (%33,3)
Diğer (NOS, Mix. vb.)	4 (%2,2)
TNM Evresi, n (%)	
Evre III	48 (%26,7)
Evre IV	132 (%73,3)
Metastaz yeri, n (%)	
Akciğer	72 (%40)
Kemik	66 (%36,7)
SSS	30 (%16,7)
Tümör mutasyonları, n (%)	
EGFR mutant	38 (%21,1)
ALK mutant	7 (%3,9)
ROS-1 mutant	3 (%1,7)
İlk sıra tedavi rejimleri, n (%)	
Platin içerikli	140 (%77,8)
Platin içerikli olmayan	2 (%1,1)
TKİ	38 (%21,1)
İlk sıra TKİ tedavisi alanlar, n (%)	
EGFR-TKİ	33 (%86,9)
ALK-TKİ	4 (%10,5)
ROS-1 TKİ	1 (%2,6)
İlk sıra tedavi yanıtları, n (%)	
Tam yanıt	6 (%3,3)
Parsiyel yanıt	92 (%51,1)
Stabil hastalık	17 (%9,4)
Progresyon	65 (%36,1)

4.2. Demografik ve klinikopatolojik özelliklerin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

Çalışmamızdaki hastaların sağkalım analizleri yapıldı. Hastaların ortalama progresyonsuz sağkalımları (PS) $11,3 \pm 1,3$ ay, ortanca PS'leri $8 \pm 0,6$ ay; ortalama genel sağkalımları (GS) $30,9 \pm 2,4$ ay, ortanca GS'leri $21 \pm 1,8$ ay olarak hesaplandı. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri sağkalım analizlerine tabi tutularak progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkileri araştırıldı.

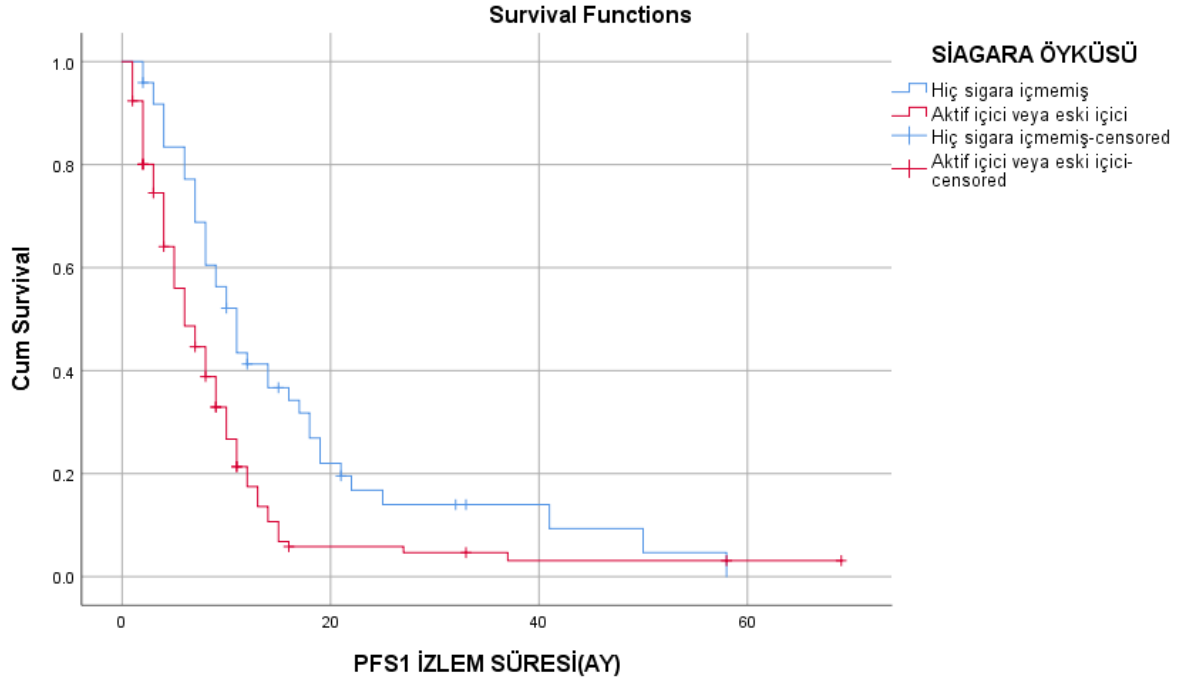
Erkek cinsiyette PS ortalama $8,5 \pm 0,8$ ay, ortanca $7 \pm 0,7$ ay olarak gözlemlendi. Kadın cinsiyette PS ortalama $18,1 \pm 2,9$ ay, ortanca $10 \pm 1,5$ ay olarak gözlemlendi. Erkek ve kadın hastalar karşılaştırıldığında, erkek cinsiyette progresyonsuz sağkalımın kadınlara göre daha az olduğu görüldü. Cinsiyetin, progresyonsuz sağkalıma anlamlı bir etkisinin olduğu görüldü ($p < 0,000$). (Tablo.8) (Grafik 1)

Grafik 1. Cinsiyet ve progresyonsuz sağkalım eğrisi



Sigara öyküsü olan hastalarda PS ortalama $9,3 \pm 1,1$ ay, ortanca $6 \pm 0,7$ ay olarak gözlemlendi. Sigara öyküsü olmayan hastalarda PS ortalama $16,2 \pm 2,3$ ay, ortanca $11 \pm 1,1$ ay olarak daha uzun bulundu. Sigara öyküsü olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında, sigara öyküsünün progresyonsuz sağkalıma anlamlı bir etkisinin olduğu görüldü ($p < 0,000$). (Tablo.8) (Grafik 2)

Grafik 2. Sigara öyküsü ve progresyonsuz sağkalım eğrisi

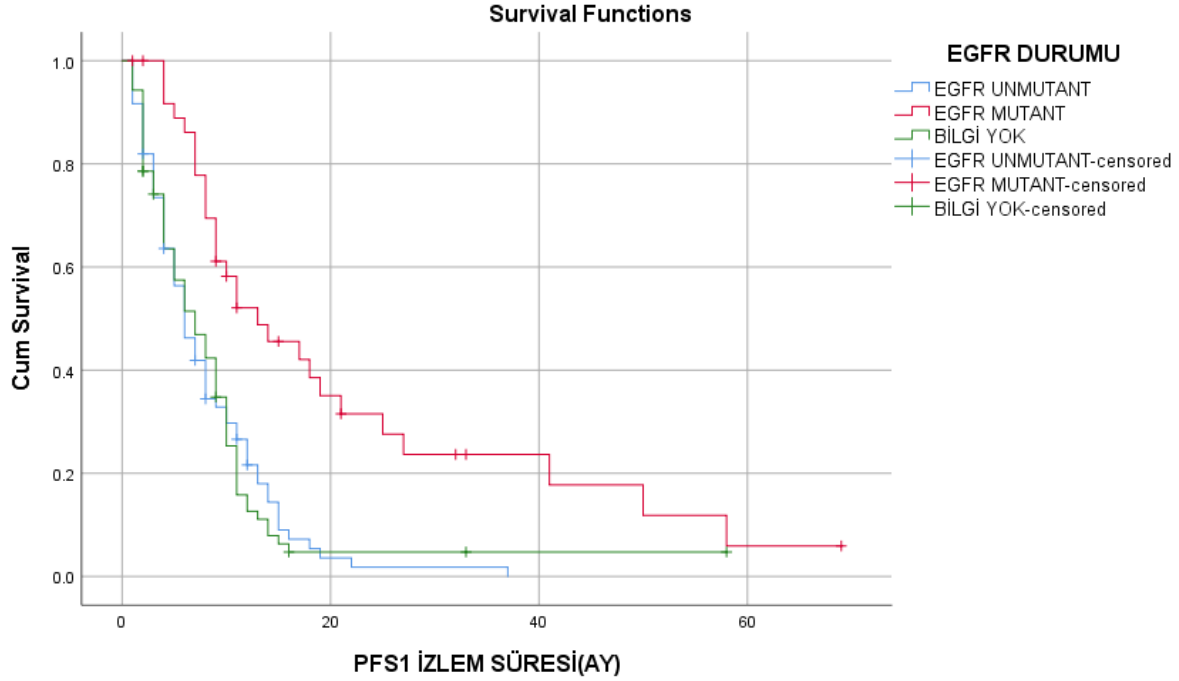


Çalışmamızdaki hastaların hastalık evrelerinin progresyonsuz sağkalıma etkisi araştırıldı. Evre III hastalığı olan hastalarda PS ortalama $13,9 \pm 2,5$ ay, ortanca $9 \pm 1,5$ ay olarak gözlemlendi. Evre IV hastalığı olan hastalarda PS ortalama $10,3 \pm 1,1$ ay, ortanca $7 \pm 0,7$ ay olarak kaydedildi. Evre IV hastalığı olan hastalarda PS daha uzun olmasına rağmen yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak, hastalığın evresi ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,14$). Hastaların metastaz varlığı ile PS arasındaki ilişkiye de bakıldı. Metastazı olan hastalar evre IV, metastazı olmayan hastalar evre III olduğu için aynı sonuç tekrarlandı. Metastaz varlığı ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,14$). (Tablo.8)

Hastaların EGFR mutasyonları ve progresyonsuz sağkalımları arasındaki ilişki araştırıldı. EGFR mutant olan hastalarda PS ortalama $22 \pm 3,5$ ay, ortanca $13 \pm 3,6$ ay olarak hesaplandı. EGFR un-mutant hastaların ortalama PS'leri $7,9 \pm 0,8$ ay, ortanca $6 \pm 0,8$ ay olarak kaydedildi. EGFR mutasyonu hakkında bilgi olmayan hasta grubunda ortalama PS $9,2 \pm 1,4$ ay, ortanca PS $7 \pm 1,2$ ay olarak bulundu. EGFR mutant hastaların, mutant olmayan hastalara göre progresyonsuz hastalık sürelerinin daha uzun olduğu saptandı. Yapılan karşılaştırmada

istatistiksel olarak EGFR mutasyonu ve PS arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,000$). (Tablo.8) (Grafik 3)

Grafik 3. EGFR durumu ve progresyonsuz sağkalım eğrisi

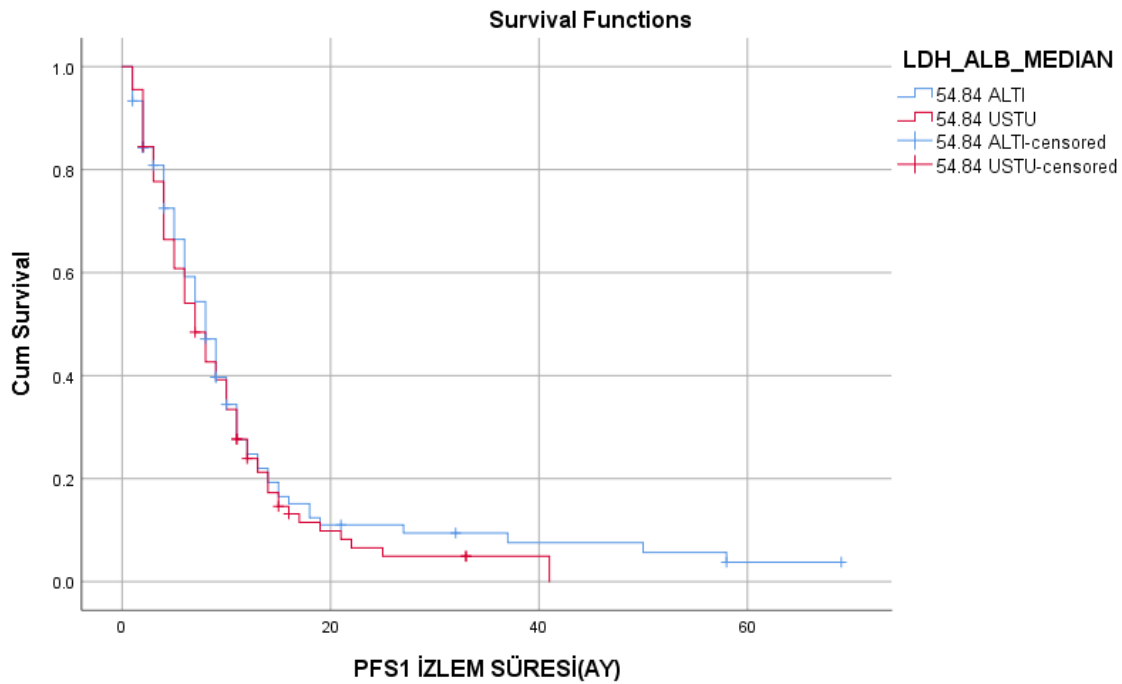


İnflamasyon belirteçlerinden olan biyokimyasal parametreler ile hastalık progresyonu arasındaki ilişki araştırıldı. Hastaların nötrofil-lenfosit oranları (NLO), trombosit-lenfosit oranları (PLO) ve monosit-lenfosit oranları (MLO) ile hastalardaki progresyon varlığını araştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Progresyon olan hastalarda NLO, PLO ve MLO ortalamaları sırasıyla $3,8\pm2,1$, $197,7\pm115,8$, $0,4\pm0,2$ olarak hesaplandı. Progresyon olmayan hastalardaki NLO, PLO ve MLO ortalamaları sırasıyla $3,9\pm3,2$, $213,8\pm148,1$, $0,3\pm0,2$ olarak hesaplandı. Yapılan karşılaştırmada progresyon gelişimi ile NLO, PLO ve MLO arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,53$, $p=0,86$, $p=0,07$). (Tablo 9)

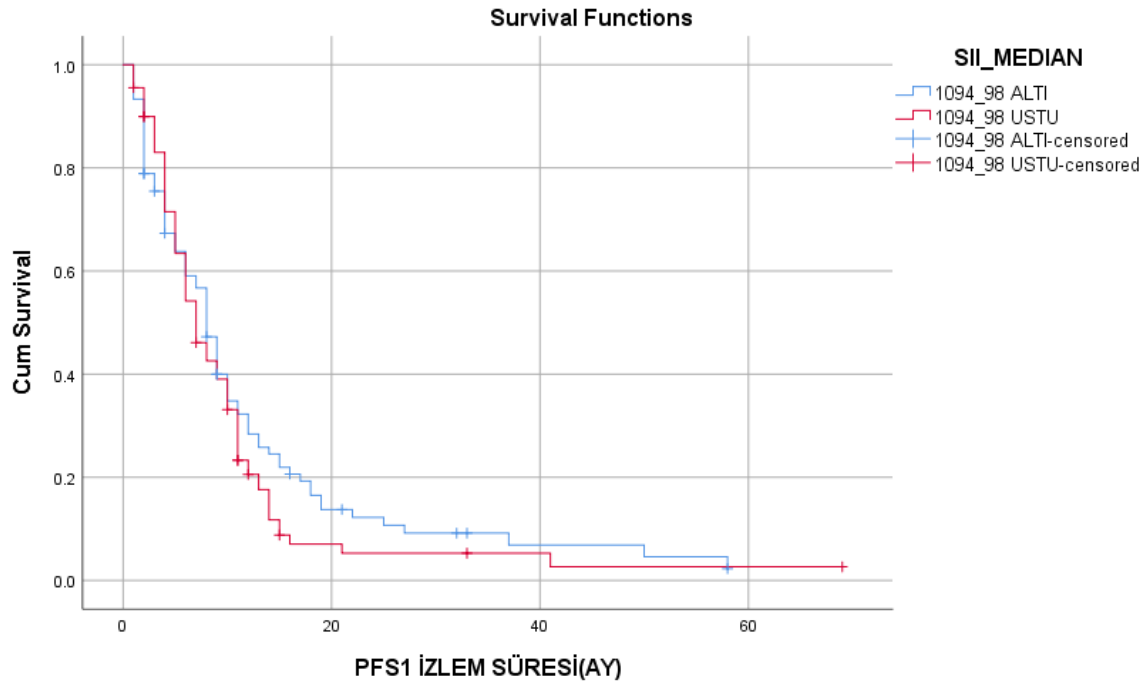
Çalışmamızdaki araştırdığımız temel parametreler olan, inflamasyon skorları (Sistemik immün inflamasyon indeks (SII), Prognostik nütrisyonel indeks (PNI)) ve laktat dehidrogenaz-albümin (LAO) oranının PS ile ilişkisi araştırıldı. Bu oranların her biri için roc analizi ile kesim noktası araştırıldı. Fakat yapılan roc analizlerinde uygun kesim noktası bulunamadığı için LAO, SII ve PNI ortanca değerleri ile progresyonsuz sağkalım analizleri gerçekleştirildi. Yapılan

hesaplamalarda LAO, SII ve PNI için sırasıyla ortanca değerler, 54,84, 1094,98, 48,35 olarak bulundu. LAO >54,84 olanlarda ortalama PS $9,6 \pm 1$ ay, ortanca PS $7 \pm 0,8$ ay olarak gözlemlendi. LAO <54,84 olan hastalarda ortalama PS $12,5 \pm 1,7$ ay, ortanca PS $8 \pm 0,8$ ay olarak gözlemlendi. LAO oranı yüksek olan hastalarda ortalama PS'nin daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak LAO ve PS arasından anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,44$). SII >1094,98 olan hastalarda ortalama PS $10,1 \pm 1,4$ ay, ortanca PS $7 \pm 0,7$ ay kaydedildi. SII <1094,98 olan grupta ortalama PS $12,2 \pm 1,5$ ay, ortanca PS $8 \pm 0,6$ ay olarak kaydedildi. Yüksek SII skoru olan hastaların PS'lerinin daha az olduğu gözlemlenmesine rağmen SII ve PS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,30$). PNI >48,35 olan hastalarda ortalama PS $11,5 \pm 1,5$ ay, ortanca PS $8 \pm 0,6$ ay olarak bulundu. PNI <48,35 olan hastalarda PS $10,9 \pm 1,5$ ay, ortanca PS $7 \pm 1,1$ ay olarak bulundu. PNI ile PS arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,87$). (Tablo.8) (Grafik4-5-6)

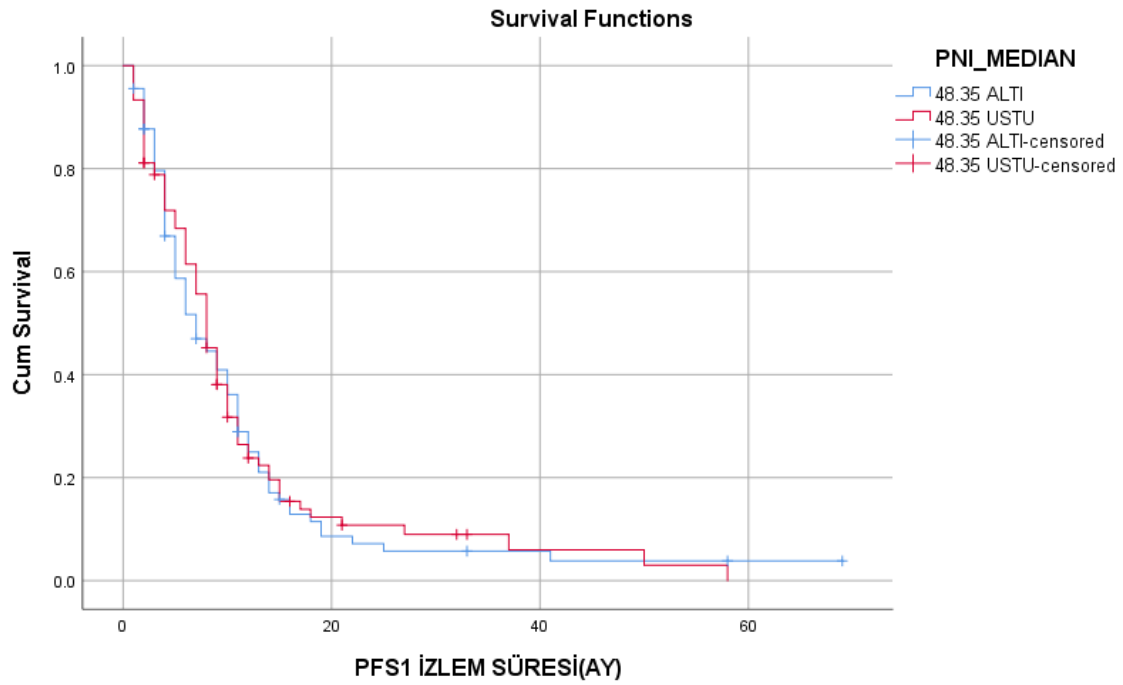
Grafik 4. LAO ve progresyonsuz sağkalım eğrisi



Grafik 5. SII ve progresyonsuz sağkalım eğrisi



Grafik 6. PNI ve progresyonsuz sağkalım eğrisi



Tablo 8. Hasta verilerinin progresyonsuz sağkalımla ilişkisi

Değişkenler	Ortalama PS $\pm$ SH (ay)	Ortanca PS $\pm$ SH (ay)	p değeri
Cinsiyet			
Erkek	8,5 $\pm$ 0,8	7 $\pm$ 0,7	<0,000
Kadın	18,1 $\pm$ 2,9	10 $\pm$ 1,5	
Sigara öyküsü			
Var	9,3 $\pm$ 1,1	6 $\pm$ 0,7	<0,000
Yok	16,2 $\pm$ 2,3	11 $\pm$ 1,1	
Tümör Evresi			
Evre III	13,9 $\pm$ 2,5	9 $\pm$ 1,5	0,14
Evre IV	10,3 $\pm$ 1,1	7 $\pm$ 0,7	
EGFR mutasyonu			
Mutant	22 $\pm$ 3,5	13 $\pm$ 3,6	<0,000
Un-mutant	7,9 $\pm$ 0,8	6 $\pm$ 0,8	
Bilgi yok	9,2 $\pm$ 1,4	7 $\pm$ 1,2	
LAO			
>54,84	9,6 $\pm$ 1	7 $\pm$ 0,8	0,44
<54,84	12,5 $\pm$ 1,7	8 $\pm$ 0,8	
SII			
>1094,98	10,1 $\pm$ 1,4	7 $\pm$ 0,7	0,3
<1094,98	12,2 $\pm$ 1,5	8 $\pm$ 0,6	
PNI			
>48,35	11,5 $\pm$ 1,5	8 $\pm$ 0,6	0,87
<48,35	10,9 $\pm$ 1,5	7 $\pm$ 1,1	

*Kaplan-Meier

*Log-rank (Mantel-Cox)

Tablo 9. NLO-PLO-MLO belirteçlerinin progresyon ile ilişkisi

Değişkenler	Progresyon		p değeri*
	Var Ortalama değer ±SS	Yok Ortalama değer ±SS	
NLO	3,8±2,1	3,9±3,2	0,53
PLO	197,7±115,8	213,8 ±148,1	0,86
MLO	0,4±0,2	0,3±0,2	0,07

*Mann-Whitney U testi ile elde edilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların, progresyonuz sağkalım ile ilişkisini araştırdığımız parametrelerin çoklu cox regresyon analizinde, SII >1094,98 olan hastalar, SII<1094,98 olan hastalara göre progresyon gelişme riski 1,4 kat fazla olduğu görüldü (HR=1,19 ve %95GA (1,01-2,21), p=0,042). Diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki bulunmadı. (**Tablo 10**)

Tablo 10. PS üzerine SII, NLO ve MLO parametrelerinin çoklu COX regresyon analizi

Değişkenler	Beta	HR	%95 GA	p
SII	0,405	1,499	1,01-2,21	0,042
NLO	-0,163	0,849	0,74-0,97	0,020
MLO	1,109	3,03	0,84-10,8	0,088

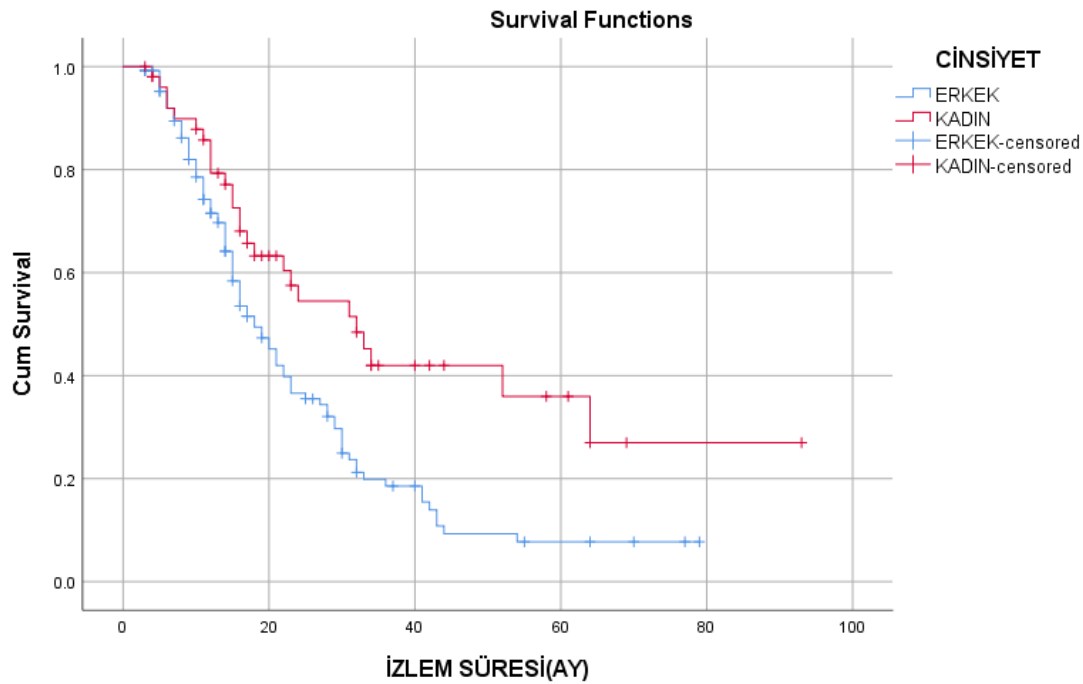
4.3. Demografik ve klinikopatolojik özelliklerin genel sağkalım ile ilişkisi

Çalışmamızdaki hastaların sağkalım analizleri yapıldı. Hastaların ortalama progresyonsuz sağkalımları (PS) $11,3 \pm 1,3$ ay, ortalama PS'leri $8 \pm 0,6$ ay; ortalama genel sağkalımları (GS) $30,9 \pm 2,4$ ay, ortalama GS'leri $21 \pm 1,8$ ay olarak hesaplandı. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri sağkalım analizlerine tabi tutularak genel sağkalım üzerindeki etkileri araştırıldı.

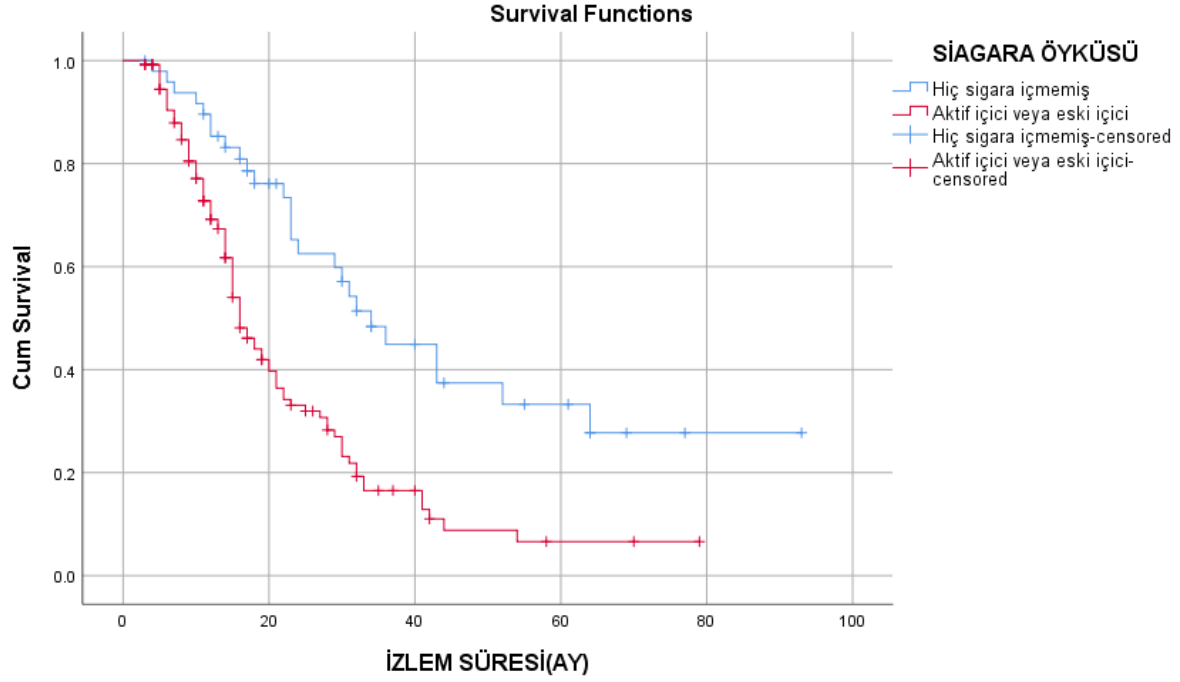
Erkek cinsiyette GS ortalama $24,7 \pm 2$ ay, ortalama $18 \pm 1,7$ ay olarak gözlemlendi. Kadın cinsiyette GS ortalama $44,3 \pm 5,8$ ay, ortalama $32 \pm 5,6$ ay olarak gözlemlendi. Erkek ve kadın hastalar karşılaştırıldığında, erkek cinsiyette genel sağkalımın kadınlara göre daha az olduğu görüldü. Cinsiyetin, genel sağkalıma anlamlı bir etkisinin olduğu görüldü ($p < 0,002$). (Tablo12.) (Grafik 7.)

Sigara öyküsü olan hastalarda GS ortalama $23,2 \pm 2$ ay, ortalama 16 ± 1 ay olarak gözlemlendi. Sigara öyküsü olmayan hastalarda GS ortalama $46,3 \pm 5,4$ ay, ortalama $34 \pm 3,9$ ay olarak daha uzun bulundu. Sigara öyküsü olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında, sigara öyküsünün genel sağkalıma anlamlı bir etkisinin olduğu görüldü ($p < 0,000$). (Tablo12.) (Grafik 8)

Grafik 7. Cinsiyet ve genel sağkalım eğrisi



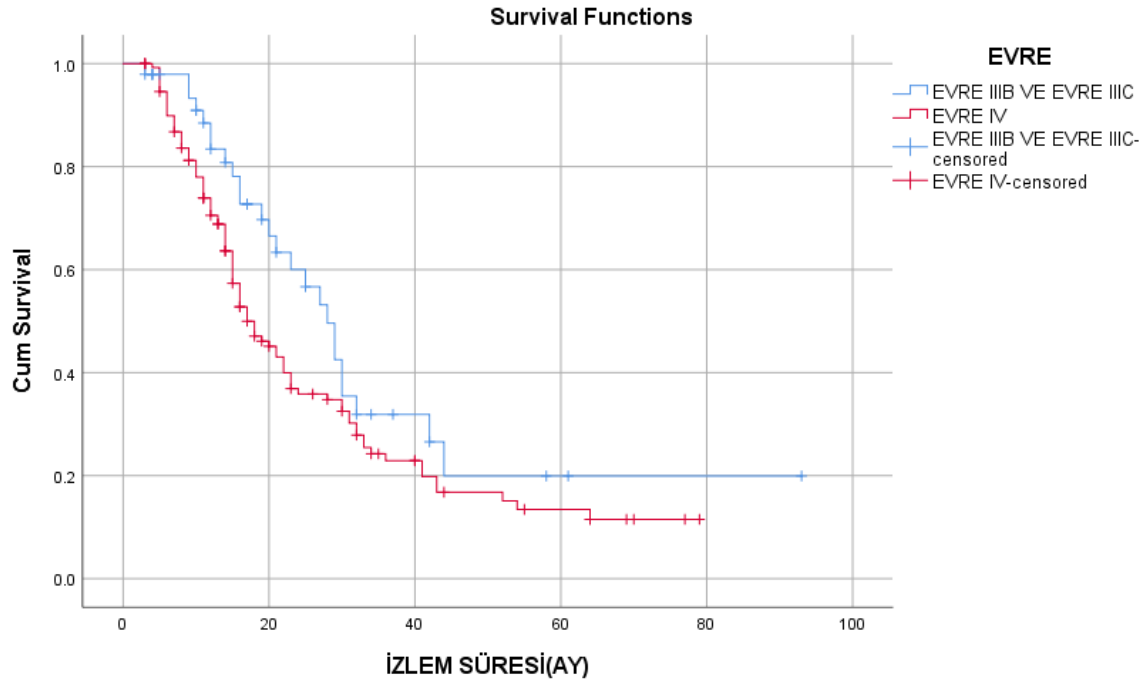
Grafik 8. Sigara öyküsü ve genel sağkalım eğrisi



Çalışmamızdaki hastaların hastalık evrelerinin genel sağkalıma etkisi araştırıldı. Evre III hastalığı olan hastalarda GS ortalama $37,6 \pm 5,6$ ay, ortanca $28 \pm 2,4$ ay olarak gözlemlendi. Evre IV hastalığı olan hastalarda GS ortalama $27,2 \pm 2,2$ ay, ortanca $17 \pm 1,9$ ay olarak kaydedildi. Evre IV hastalığı olan hastalarda GS daha uzun olmasına rağmen yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak, hastalığın evresi ve genel sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,072$). Hastaların metastaz varlığı ile GS arasındaki ilişkiye de bakıldı. Metastazı olan hastalar evre IV, metastazı olmayan hastalar evre III olduğu için aynı sonuç tekrarlandı. Metastaz varlığı ve genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,072$). **(Tablo12.) (Grafik 9.)**

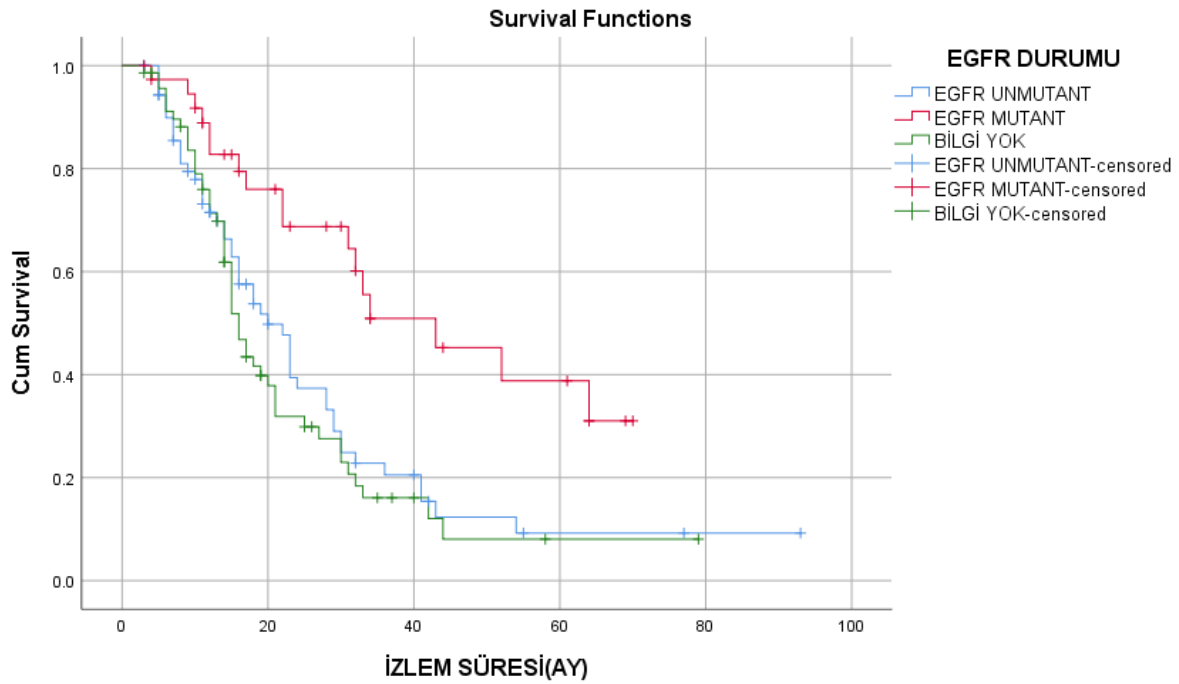
Çalışmaya dahil edilen hastaların histopatolojik tümör tiplerinin genel sağkalıma etkisi araştırıldı. Adenokarsinom tanılı hastaların ortalama GS süresi $32,5 \pm 3,1$ ay, ortanca GS süresi $23 \pm 1,9$ ay olarak gözlemlendi. Skuamöz karsinom tanılı hastaların ortalama GS süresi $25,1 \pm 3,3$ ay, ortanca GS süresi $17 \pm 2,2$ ay olarak bulundu. Diğer (NOS vb.) tanılı hastaların GS süresi $28,5 \pm 9,5$ ay, ortanca GS süresi 15 ay olarak hesaplandı. Adenokarsinom tanılı hastaların genel sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür. Yapılan istatistiksel analizde tümör alt tipi ile genel sağkalım arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,262$). **(Tablo12.)**

Grafik 9. Hastalık evresi ve genel sağkalım eğrisi



Hastalarımızın EGFR mutasyon durumlarına göre genel sağkalımları arasındaki ilişki araştırıldı. EGFR mutant olan hastalarda ortalama GS süresi $42,6 \pm 4,5$ ay, ortanca GS süresi $43 \pm 11,6$ ay olarak hesaplandı. EGFR un-mutant olan hastalarda ortalama GS süresi $27,4 \pm 3,4$ ay, ortanca GS süresi $20 \pm 2,5$ ay olarak hesaplandı. EGFR mutasyonu hakkında bilgi olmayan hastaların ortalama GS süresi $23,4 \pm 2,8$ ay, ortanca GS süresi 16 ± 1 ay olarak kaydedildi. EGFR mutant olan hastalarda genel sağkalım, mutant olmayan ve bilgi olmayan hastalara göre sayısal olarak daha uzun olduğu gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analizde EGFR mutasyonu ve genel sağkalım arasından anlamlı ilişki saptandı. EGFR mutant olmanın, genel sağkalımı arttırdığı görüldü ($p=0,001$). (Tablo12.) (Grafik 10.)

Grafik 10. EGFR mutasyonu ve genel sağkalım eğrisi



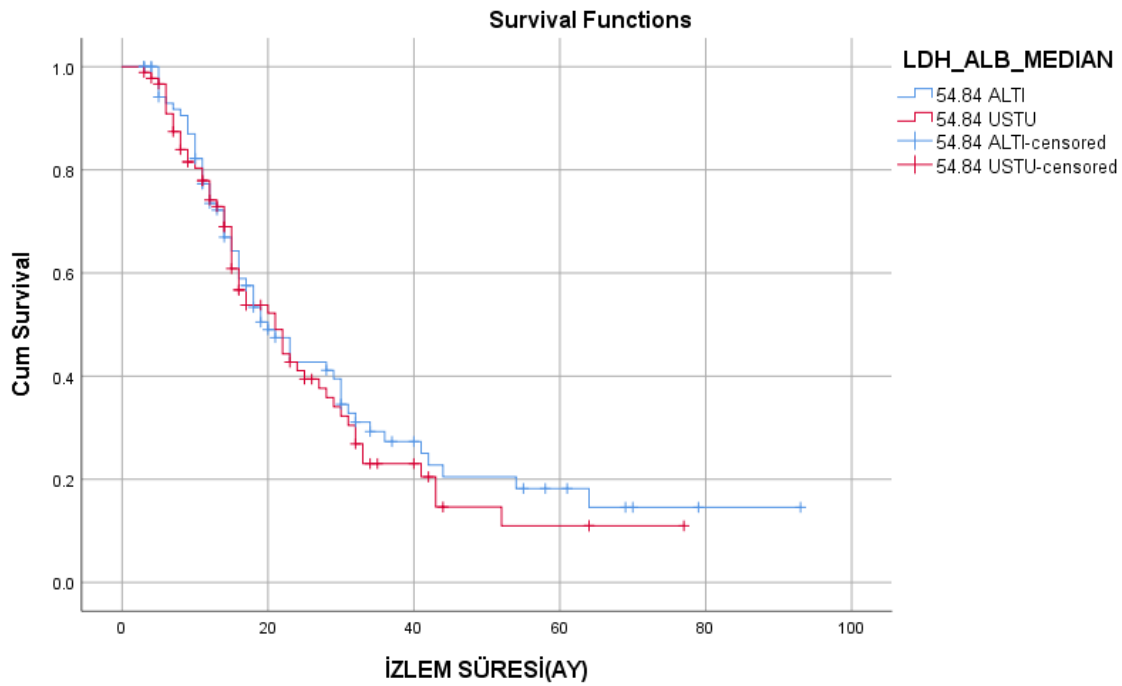
İnflamasyon belirteçlerinden olan biyokimyasal parametreler ile mortalite arasındaki ilişki araştırıldı. Hastaların nötrofil-lenfosit oranları (NLO), trombosit-lenfosit oranları (PLO) ve monosit-lenfosit oranları (MLO) ile hastalardaki mortaliteyi araştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Mortalite gözlenen hastalarda NLO, PLO ve MLO ortalamaları sırasıyla $3,9\pm 2,4$, $202,9\pm 127,5$, $0,4\pm 0,2$ olarak hesaplandı. Mortalite gözlenmeyen hastalardaki NLO, PLO ve MLO ortalamaları sırasıyla $3,5\pm 2,2$, $193,9\pm 105,7$, $0,3\pm 0,1$ olarak hesaplandı. Yapılan karşılaştırmada mortalite ile NLO, PLO ve MLO arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,250$, $p=0,906$, $p=0,237$). (**Tablo 11.**)

Çalışmamızdaki araştırdığımız temel parametreler olan, inflamasyon skorları (Sistemik immün inflamasyon indeks (SII), Prognostik nütrisyonel indeks (PNI)) ve laktat dehidrogenaz-albümin (LAO) oranının GS ile ilişkisi araştırıldı. Bu oranların her biri için roc analizi ile kesim noktası araştırıldı. Fakat yapılan roc analizlerinde uygun kesim noktası bulunamadığı için LAO, SII ve PNI ortanca değerleri ile genel sağkalım analizleri gerçekleştirildi. Yapılan hesaplamalarda LAO, SII ve PNI için sırasıyla ortanca değerler, 54,84, 1094,98, 48,35 olarak bulundu. LAO $>54,84$ olanlarda ortalama GS $27,2\pm 2,2$ ay, ortanca GS $21\pm 2,8$ ay olarak gözlemlendi. LAO $<54,84$ olan hastalarda ortalama GS $32,5\pm 3,6$ ay, ortanca GS $20\pm 2,3$ ay olarak gözlemlendi. LAO oranı yüksek olan hastalarda ortalama GS'nin daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak LAO ve GS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,568$). SII $>1094,98$ olan

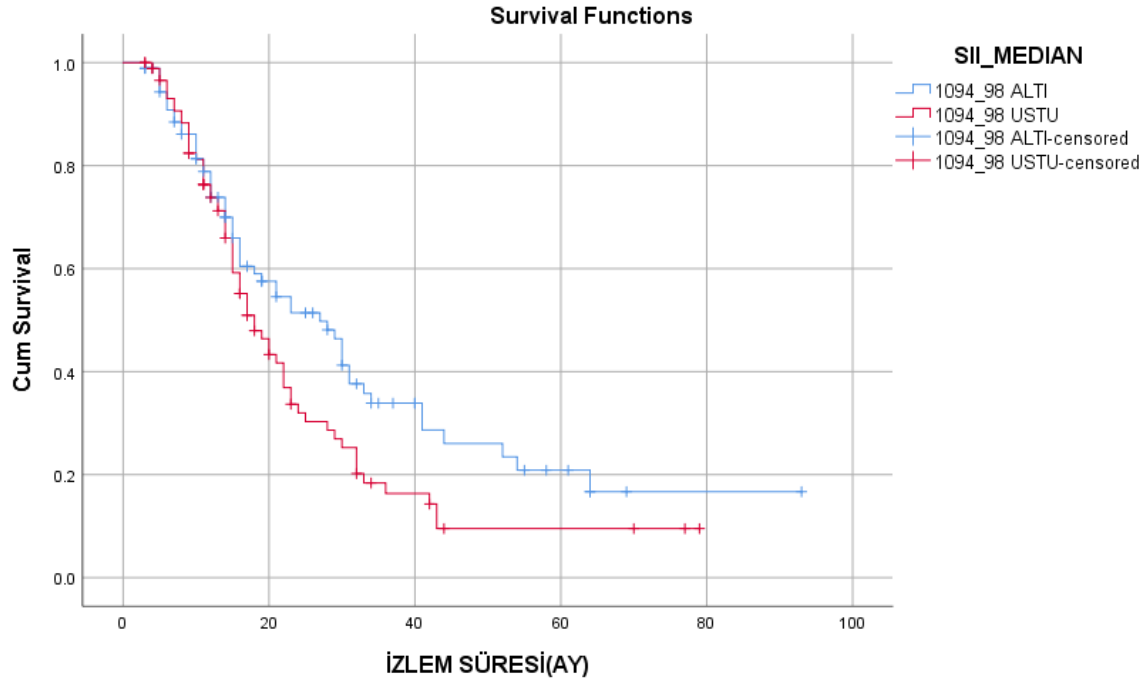
hastalarda ortalama GS $24,9 \pm 2,5$ ay, ortanca GS $18 \pm 1,9$ ay kaydedildi. SII < 1094,98 olan grupta ortalama GS $35,6 \pm 3,8$ ay, ortanca GS $27 \pm 3,9$ ay olarak kaydedildi. Yüksek SII skoru olan hastaların GS'lerinin daha az olduğu gözlemlenmesine rağmen SII ve GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,051$).

PNI > 48,35 olan hastalarda ortalama GS $32 \pm 3,1$ ay, ortanca GS $25 \pm 4,9$ ay olarak bulundu. PNI < 48,35 olan hastalarda GS $27,6 \pm 3,2$ ay, ortanca GS $20 \pm 2,6$ ay olarak bulundu. PNI ile GS arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,133$). **(Tablo12.) (Grafik11-12-13)**

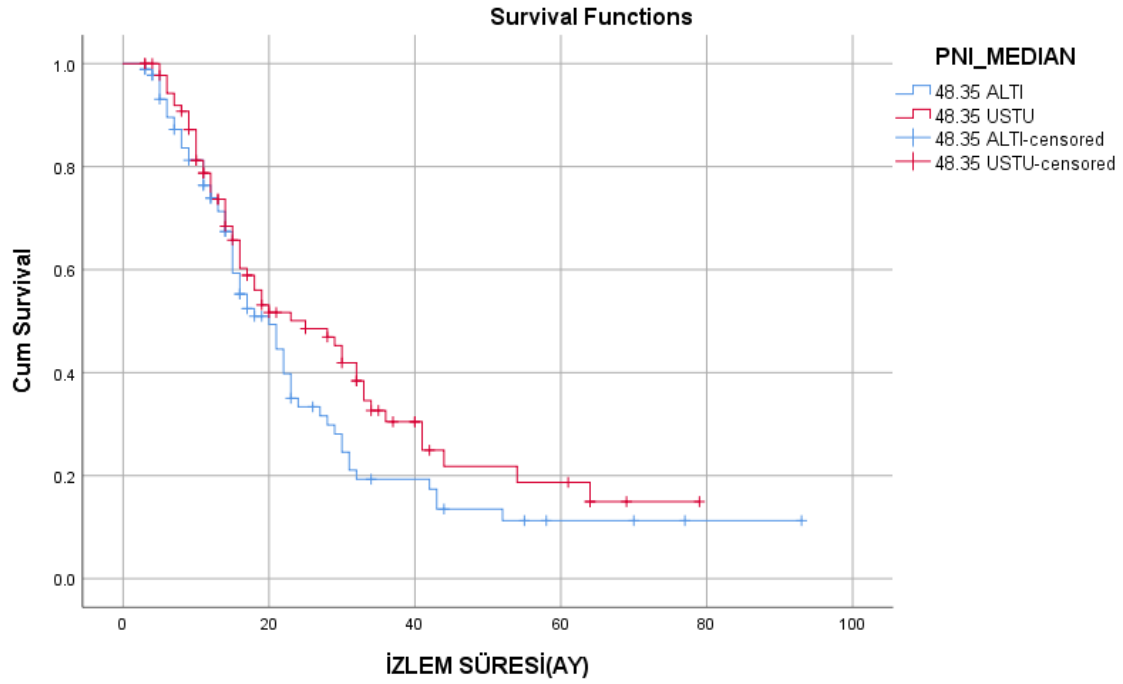
Grafik 11. LAO ve genel sağkalım eğrisi



Grafik 12. SII ve genel sağkalım eğrisi



Grafik 13. PNI ve genel sağkalım eğrisi



Tablo 11. NLO-PLO-MLO belirteçlerinin mortalite ile ilişkisi

Değişkenler	Mortalite		p değeri*
	Var Ortalama değer ±SS	Yok Ortalama değer ±SS	
NLO	3,9±2,4	3,5±2,2	0,250
PLO	202,9±127,5	193,9±105,7	0,906
MLO	0,4±0,2	0,3±0,1	0,237
*Mann-Whitney U testi			

Tablo 12. Hasta verilerinin genel sağkalımla ilişkisi

Değişkenler (Birim)	Ortalama GS ±SH (ay)	Ortanca GS ±SH (ay)	p değeri
Cinsiyet			0,002
Erkek	24,7±2	18±1,7	
Kadın	44,3±5,8	32±5,6	
Sigara öyküsü			<0,000
Var	23,2±2	16±1	
Yok	46,3±5,4	34±3,9	
Tümör Evresi			0,072
Evre III	37,6±5,6	28±2,4	
Evre IV	27,2±2,2	17±1,9	
Tümör histolojisi			0,262
Adenokarsinom	32,5±3,1	23±1,9	
Skuamöz karsinom	25,1±3,3	17±2,2	
Diğer (NOS vb.)	28,5±9,5	15	

Tablo 12. (Devamı) Hasta verilerinin genel sağkalımla ilişkisi

Değişkenler (Birim)	Ortalama GS $\pm$ SH (ay)	Ortanca GS $\pm$ SH (ay)	p değeri
EGFR mutasyonu			0,001
Mutant	42,6 $\pm$ 4,5	43 $\pm$ 11,6	
Un-mutant	27,4 $\pm$ 3,4	20 $\pm$ 2,5	
Bilgi yok	23,4 $\pm$ 2,8	16 $\pm$ 1	
LAO			0,568
>54,84	27,2 $\pm$ 2,2	21 $\pm$ 2,8	
<54,84	32,5 $\pm$ 3,6	20 $\pm$ 2,3	
SII			0,051
>1094,98	24,9 $\pm$ 2,5	18 $\pm$ 1,9	
<1094,98	35,6 $\pm$ 3,8	27 $\pm$ 3,9	
PNI			0,133
>48,35	32 $\pm$ 3,1	25 $\pm$ 4,9	
<48,35	27,6 $\pm$ 3,2	20 $\pm$ 2,6	
*Kaplan-Meier	*Log-rank (Mantel-Cox)		

Hastaların genel sağkalımlarını etkileyebilecek faktörlerle yapılan çok değişkenli cox regresyon analizinde; sigara öyküsü olan hastaların, sigara öyküsü olmayan hastalara göre ölüm risklerinin 2,4 kat daha fazla olduğu görüldü. (HR=2,46 ve %95GA (1,49-4,07), p=0,000). Metastazı olan hastalarda, metastazı olmayan hastalara göre ölüm riskinin 1,7 kat daha fazla olduğu görüldü (HR=1,71 ve %95GA (1,10-2,67), p=0,017). Çalışmamızda araştırılan ana etkenlerle ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (**Tablo 13.**)

Tablo 13. Biyokimyasal ve klinik verilerin GS üzerine çoklu cox regresyon analizi

Değişkenler	B	HR	%95 GA	P
Cinsiyet	-0,238	0,78	0,48-1,2	0,34
Sigara öyküsü	0,90	2,46	1,49-4,07	0,000
Metastaz	0,54	1,71	1,1-2,6	0,017
SII (ortanca)	0,24	1,27	0,8-1,8	0,21
PNI (ortanca)	-0,20	0,81	0,5-1,1	0,29
LAO (ortanca)	-0,06	0,93	0,64-1,37	0,74

5. TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavi algoritmaları, histopatolojik tanı ve hastalık evresine göre belirlenir. Tanı anındaki hastalık evresi tedaviyi şekillendiren ana belirleyicilerden birisi olmasına rağmen prognostik önemi tartışmalıdır[127]. Aynı evredeki ve aynı tedavileri alan hastaların sonuçları homojen değildir. Tümör ilişkili faktörlerin (vasküler ya da lenfatik emboli, tümör derecesi gibi) bu heterojen sonuçlara neden olduğu düşünülmektedir[128,129]. Yine benzer olarak, bu heterojeniteye, sürücü onkogenlerdeki mutasyonların neden olduğu öngörülmektedir[130]. Bu heterojeniteden dolayı prognoza etki eden yeni biyo-belirteç arayışları devam etmektedir. Literatürde daha çok tümör spesifik faktörler üzerine çalışmalar olmasına rağmen host spesifik faktörlerin de bu heterojeniteye neden olabileceği öngörülmektedir. Sistemik inflamasyon da bu faktörlerden biri olarak ele alınmaktadır. Bu nedenle biz çalışmamızda, host-spesifik faktörlerden olan sistemik inflamasyonun, küçük hücreli dışı akciğer kanseri prognozuna etkisini değerlendirdik.

Çalışmamızdaki hastaların 128'i (%71,1) erkek, 52'si (%28,9) kadındı. Hastaların medyan tanı yaşı 65 (35-90) olarak gözlemlendi. Dünya genelinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da akciğer kanseri medyan tanı yaşı 65-70 yaş aralığında olduğu görülmüştür[1]. Küçük hücreli dışı kanser epidemiyolojisinde dünya genelinde erkeklerde kadınlardan ortalama 1,5 kat daha fazla insidans olduğu bilinmektedir[42]. Dünyada erkek cinsiyette en fazla akciğer kanseri insidansına sahip ülke Türkiye olduğu için çalışmamızda görülen 2 kattan daha fazla olan erkek-kadın oranı ülkemizin akciğer kanseri epidemiyolojisi ile uyumlu bulunmuştur[1]. Sistemik immün inflamasyon indeksi ve prognostik nutrisyonel indeks ile yapılan çalışmalarda cinsiyetin genel sağkalıma etkisinin olmadığı görülmektedir[12,188,189]. Bizim çalışmamızda, sağkalım analizi ve karşılaştırma testlerinde anlamlılık ($p=0,002$) saptanmış olmasına rağmen çok değişkenli cox analizinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,34$).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri epidemiyolojisinde en sık saptanan histolojik alt tip adenokarsinom olarak görülmektedir. Ardından ikinci sırada skuamöz karsinom gelmektedir. Tüm küçük hücre dışı akciğer kanserli olguların yaklaşık %40'ı adenokarsinom, %25-30'u skuamöz karsinomdur[40,76]. Hasta grubumuzdaki tümör histolojik tipleri incelendiğinde, 116 kişide (%64,4) adenokarsinom, 60 kişide (%33,3) skuamöz karsinom olduğu görülmektedir. Hastalarımızın tümör histolojik tiplerinin oranları literatürle yaklaşık olarak benzerdir. Çalışmamızdaki adenokarsinom tanılı hasta sayısının yüksekliği, çalışmamızdaki toplam hasta sayısının azlığı, ülkemizde ve dünyada giderek adenokarsinom histolojik tipinin görülme

sıklığının artması ile açıklanabilir. Çalışmamızda tümör histolojik tipi ile genel sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında: adenokarsinom tanılı hastaların ortalama genel sağkalımları $32,5 \pm 3,1$ ay, skuamöz karsinom tanılı hastaların genel sağkalımları $25,1 \pm 3,3$ ay ve diğer (NOS, Mix) tanılı hastaların ortalama sağkalımları $28,5 \pm 9,5$ ay olarak hesaplandı. Tümör histolojik tipi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($p=0,262$). Wei Huang ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde, tümör histolojik tipi ile genel sağkalım arasından ilişki saptanmamıştır[190]. Bizim çalışmamızda da aynı sonuca varılmıştır. Çalışmamız bu yönüyle literatürle uyumlu olarak görülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 132 kişinin (%73,3) evre IV, 48 kişinin (%26,7) evre III hastalıkları mevcuttu. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarla yapılan SII ve PNI skorlarının genel sağkalıma etkisinin araştırıldığı literatürdeki çalışmalarda da benzer oranlarda hastalık evresindeki hastalar olduğu görüldü[12,191]. Li ve arkadaşlarının yaptığı evre III ve evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, prognostik nutrisyonel indeksin sağkalım üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada tümör evresi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır[191]. Berardi ve arkadaşlarının yaptığı, evre III / evre IV küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde sistemik immün-inflamasyon indeksin sağkalım üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada tümör evresinin hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım ile arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır[12]. Bizim çalışmamızda progresyonsuz sağkalım ile tümör evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,14$). Genel sağkalım ile tümör evresi ya da metastaz varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır($p=0,01$). Çalışmamız bu yönüyle literatür ile örtüşmektedir.

Tütün ürünleri içmek, özellikle sigara içmek, akciğer kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Tüm akciğer kanseri vakalarının %90 'ında, sigara etyolojik faktördür[43]. Çalışmamıza dahil edilen 180 hastadan 131 kişide (%72,8) sigara öyküsü saptandı. Çalışmamızdaki sigara öyküsü olan hastaların sayısının fazlalığı, sigara kullanımının önemli etyolojik faktörlerden biri olduğunu göstermiştir.

Sigara kullanımı akciğer kanserinde sadece etyolojik bir faktör değil aynı zamanda hastalık prognozunu belirleyen bir faktör olabilir. Lukas L. ve arkadaşlarının yaptığı popülasyon tabanlı kohort çalışmasında sigara öyküsü olmayan küçük hücre dışı akciğer kanserli hastaların sigara öyküsü olan hastalara göre genel sağkalımlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir[192]. İnflamasyon belirteçlerinin küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımla ilişkisinin araştırılan çeşitli çalışmalarda da sigara kullanım öyküsü olan hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımın daha kısa olduğu, sigara

kullanımının öyküsünün sağkalımları azalttığı istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür[191,193]. Bizim çalışmamızda sigara öyküsü olan hastalarda PS ortalama $9,3\pm1,1$ ay, ortanca $6\pm0,7$ ay olarak gözlemlendi. Sigara öyküsü olmayan hastalarda PS ortalama $16,2\pm2,3$ ay, ortanca $11\pm1,1$ ay olarak daha uzun bulundu. Sigara öyküsü olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında, sigara öyküsünün progresyonsuz sağkalıma anlamlı bir etkisinin olduğu görüldü ($p<0,000$). Sigara öyküsü olan hastalarda GS ortalama $23,2\pm2$ ay, ortanca 16 ± 1 ay olarak gözlemlendi. Sigara öyküsü olmayan hastalarda GS ortalama $46,3\pm5,4$ ay, ortanca $34\pm3,9$ ay olarak daha uzun bulundu. Sigara öyküsü olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında, sigara öyküsünün genel sağkalıma anlamlı bir etkisinin olduğu görüldü ($p<0,000$). Çalışmamızdaki bu sonuçlar literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Akciğer adenokarsinomlu EGFR mutant hastalarda oral EGFR-TKİ kullanımıyla beraber hastaların tedavi yanıtlarında ve progresyonsuz sağkalımlarında artışlar görülmeye başlanmıştır. Genel sağkalımlarında da artış görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmemiştir[194–196]. İnflamasyon ve nütrisyonel skorların sağkalımlara etkisinin araştırıldığı çalışmalarda da EGFR durumu ve PS arasından anlamlı bir ilişki saptanmasına rağmen GS ile EGFR durumu arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır[12,191]. Bizim çalışmamızda da EGFR mutasyonu bulunan 38 kişi (%21,1), EGFR mutasyonu olmayan 72 kişi (%40) ve EGFR durumu bilinmeyen 70 kişi (%38,9) bulunmaktadır. Çalışmamızda EGFR mutasyon durumu ile sağkalımlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. EGFR mutant olan hastalarda PS ortalama $22\pm3,5$ ay, ortanca $13\pm3,6$ ay olarak hesaplandı. EGFR un-mutant hastaların ortalama PS'leri $7,9\pm0,8$ ay, ortanca $6\pm0,8$ ay olarak kaydedildi. EGFR mutasyonu hakkında bilgi olmayan hasta grubunda ortalama PS $9,2\pm1,4$ ay, ortanca PS $7\pm1,2$ ay olarak bulundu. EGFR mutant hastaların, mutant olmayan hastalara göre progresyonsuz hastalık sürelerinin daha uzun olduğu saptandı. Yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak EGFR mutasyonu ve PS arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,000$). EGFR mutant olan hastalarda ortalama GS süresi $42,6\pm4,5$ ay, ortanca GS süresi $43\pm11,6$ ay olarak hesaplandı. EGFR un-mutant olan hastalarda ortalama GS süresi $27,4\pm3,4$ ay, ortanca GS süresi $20\pm2,5$ ay olarak hesaplandı. EGFR mutasyonu hakkında bilgi olmayan hastaların ortalama GS süresi $23,4\pm2,8$ ay, ortanca GS süresi 16 ± 1 ay olarak kaydedildi. EGFR mutant olan hastalarda genel sağkalım, mutant olmayan ve bilgi olmayan hastalara göre sayısal olarak daha uzun olduğu gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analizde EGFR mutasyonu ve genel sağkalım arasından anlamlı ilişki saptandı. EGFR mutant olmak, genel sağkalımı arttırdığı görüldü ($p=0,001$). Çalışmamızda PS ile EGFR mutasyon durumu arasından anlamlı bir ilişki olması literatüre uygun olarak yorumlanmaktadır. EGFR mutant hastalarda GS artışının istatistiksel olarak anlamlı olması

literatürle çelişmektedir. Fakat bizim çalışmamızda adenokanserli olguların yanında skuamöz kanserli olgularında olması, çalışmaya katılan hasta sayısının yeterli olmaması ve çalışmamızın bire bir tedavileri karşılaştıran bir çalışma olmaması nedeniyle çalışmamızın literatürle olan çelişkisini açıklamaktadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) yönetimi, histopatolojik tanı ve hastalık evresine göre belirlenir. Tanı anındaki hastalık evresi tedaviyi şekillendiren ana belirleyicilerden birisi olmasına rağmen prognostik önemi tartışmalıdır [127]. Aynı evredeki ve aynı tedavileri alan hastaların sonuçları homojen değildir. Tümör ilişkili faktörlerin (vasküler ya da lenfatik emboli, tümör derecesi gibi) bu heterojen sonuçlara neden olduğu düşünülmektedir [128,129]. Bu nedenle küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tümör ilişkili faktörler host ilişkili faktörlerden daha fazla araştırılmıştır. Host ilişkili faktörle ilgili çalışma sayısı görece azdır. Bu hastalarda görülen sistemik inflamasyonun derecesi aynı evre hastalığı sahip bireylere arasındaki prognoz farklarını açıklayabilir. Deng C. ve arkadaşlarının yaptığı, EGFR-TKİ tedavisi alan ileri evre akciğer adenokarsinomlu hastalarda sistemik immün inflamasyon indeks (SII) ve sağkalımlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yüksek SII değerleri olan hastalarda düşük SII değerleri olan hastalara göre 2,5 kat progresyon riski (HR=2.577 ve %95GA (1.677–3.958), $p<0.001$) ve 2,8 kat ölüm riski (HR=2.802 ve %95GA (1.659–4.733), $p<0.001$) daha fazla olduğu görülmüştür[189]. Benzer bir çalışma olan Berardi R. ve arkadaşlarının yaptığı evre III ve evre IV küçük hücreli akciğer kanserli hastalarla yapılan çalışmada yüksek SII olan grupta, düşük SII olan gruba göre 1,4 kat progresyon riski [HR=1,48 ve %95GA (1,05-1,67), $p=0,026$] ve 1,9 kat ölüm riskinin [HR=1.98 ve %95GA (1.47–2.68), $p<0.001$] daha fazla olduğu görülmüştür[12]. Bizim çalışmamızda; SII kesim değeri için yapılan analizde uygun kesim değeri bulunamadığı için SII medyan değeri, kesim noktası olarak belirlendi. Yapılan çok değişkenli cox regresyon analizinde; yüksek SII değerleri olan hastalarda, düşük SII değerleri olan hastalara göre progresyon gelişme riski 1,4 kat fazla olduğu görüldü (HR=1,19 ve %95GA (1,01-2,21), $p=0,042$). Yüksek SII değerleri olan hastalarda ortalama GS $24,9\pm2,5$ ay, ortanca GS $18\pm1,9$ ay kaydedildi. Düşük SII değerleri olan grupta ortalama GS $35,6\pm3,8$ ay, ortanca GS $27\pm3,9$ ay olarak kaydedildi. Yüksek SII değeri olan hastaların GS'lerinin daha az olduğu gözlemlenmesine rağmen SII ve GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,051$). Çalışmamızda SII değeri ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması literatürle çelişmektedir. Literatürdeki çalışmalarda hasta sayılarının bizim çalışmamızdan çok olmasının bu çelişkiyi açıklayabileceği düşünülmektedir.

Nütrisyonel ve immün durum kanser hastalarının progresyonunda ve prognozunda önemli bir role sahiptir[13,14]. Hastaların nütrisyonel durumlarının hastalık progresyonu ile ilişkisini değerlendirmek için periferik kan albümin seviyesi ve total lenfosit sayısından hesaplanan, progresyonel nütrisyonel indeks (PNI) ilk olarak 1985 yılında gastro-intestinal kanser hastalarında, prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[15]. Zamanla diğer kanser türlerinde de çalışmalar yapılmıştır. Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda akciğer kanserlerinde, PNI ve prognoz ilişkisi gösterilmiştir[16–18]. 2018 yılında küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde, PNI ve prognoz ilişkisini inceleyen, Hu Y. ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde düşük PNI değerlerinin daha kısa genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve hastalıksız sağkalıma neden olduğu gösterilmiştir[197]. Çalışmamızda, PNI değeri için uygun kesim noktası bulunamadı ve kesim noktası olarak ortanca PNI değeri kullanıldı. Yüksek PNI değeri olan hastalarda ortalama PS $11,5 \pm 1,5$ ay, ortanca PS $8 \pm 0,6$ ay olarak bulundu. Düşük PNI değeri olan hastalarda PS $10,9 \pm 1,5$ ay, ortanca PS $7 \pm 1,1$ ay olarak bulundu. Yüksek PNI değeri olan hastalarda progresyonsuz sağkalım sayısal olarak daha fazla olmasına rağmen PNI ile PS arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,87$). Yüksek PNI değeri olan hastalarda ortalama GS $32 \pm 3,1$ ay, ortanca GS $25 \pm 4,9$ ay olarak bulundu. Düşük PNI değeri olan hastalarda GS $27,6 \pm 3,2$ ay, ortanca GS $20 \pm 2,6$ ay olarak bulundu. PNI ile GS arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,133$). Çalışmamız bu sonuçlarla literatür ile çelişmektedir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde hasta sayılarının bizim çalışmamızdan daha fazla olduğu, PNI kesim değerinin genelde roc analizi ile hesaplandığı görüldü. Çalışmamızda literatürdeki kadar hasta olamaması ve PNI kesim değeri için medyan değer kullanımız literatürle olan çelişkiye neden olmuş olabilir.

Akciğer, prostat, kolorektal, meme, melanoma gibi solid kanserlerde yapılan çalışmalar sonucunda LDH seviyesinin, hastalık prognozu ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda LDH değerinin yükseldiği durumlarda tümör hücrelerinde proliferasyonda artış görülmüş olup, özellikle kötü diferansiyasyon ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir[27–29]. İleri evre küçük hücreli akciğer kanserlerinde de yüksek LDH seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu, yüksek LDH seviyelerine sahip hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerinin azaldığı gösterilmiştir[141–143]. Albümin, nütrisyonel durum ve sistemik inflamasyonla yakından ilişkili olup malnütrisyon ve inflamasyon göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu yüzden sistemik inflamasyon varlığında veya yetersiz beslenme durumlarında hipoalbünemi görülmektedir. Birçok kanserde hipoalbünemi görülmektedir ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir[146]. Laktat dehidrogenaz-albümin oranının

(LAO) küçük hücre dışı akciğer kanseri prognozuna etkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu yüzden çalışmamızda LAO ile sağkalımlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Yüksek LAO değeri olanlarda ortalama PS $9,6 \pm 1$ ay, ortanca PS $7 \pm 0,8$ ay olarak gözlemlendi. Düşük LAO değeri olan hastalarda ortalama PS $12,5 \pm 1,7$ ay, ortanca PS $8 \pm 0,8$ ay olarak gözlemlendi. LAO oranı yüksek olan hastalarda ortalama PS'nin daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak LAO ve PS arasından anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,44$). Yüksek LAO değeri olanlarda ortalama GS $27,2 \pm 2,2$ ay, ortanca GS $21 \pm 2,8$ ay olarak gözlemlendi. Düşük LAO değeri olan hastalarda ortalama GS $32,5 \pm 3,6$ ay, ortanca GS $20 \pm 2,3$ ay olarak gözlemlendi. LAO oranı yüksek olan hastalarda ortalama GS'nin daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak LAO ve GS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,568$). Literatürde LAO ile küçük hücre dışı akciğer kanseri prognozunu araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde takipli evre III ve evre IV küçük hücre dışı akciğer kanseri tanılı 180 hastanın progresyonsuz ve genel sağkalım verileri değerlendirildi. Çalışmamızda hematolojik, biyokimyasal ve immün temelli inflamasyon skorlarının prognostik etkisinin yanında hastaların klinik özelliklerinin de prognostik etkileri araştırılmıştır.

Progresyonsuz sağkalım üzerine yapılan analizlerde; cinsiyet, sigara öyküsü, EGFR mutasyon durumu ve SII ile aralarında istatistiksel anlamlı ilişkiler bulunmuştur. PNI ve LAO ile PS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Genel sağkalım üzerine yapılan analizlerde; sigara öyküsü, cinsiyet, EGFR mutasyon durumu ve tümör evresi/metastaz varlığı ile anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde cinsiyet, sigara öyküsü ve tümör evresi/metastaz varlığının istatistiksel anlamlılığını koruduğu görülmüştür.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, sık görülen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir kanser grubudur. Hastaların erken evrede tanı alması sağkalım ve mortaliteyi etkilemesi nedeniyle risk faktörü taşıyan hastaların erken fark edilmesi ve tetkik edilmesi önemlidir. Prognostik risk faktörlerinin belirlenmesi hastalığın izlemi, tedaviye yaklaşım açısından önemlidir.

Çalışmamamızda araştırdığımız ana faktörler olan SII, PNI ve LAO oranlarının hastalık prognozunda kullanılan düşük maliyeti olan parametreler olması nedeniyle klinik uygulamada kolay uygulanabilirler. Çalışmamızda sadece SII ile progresyonsuz sağkalım arasında çok değişkenli analizde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızın tek merkezli, retrospektif , hasta popülasyonunun küçük olması ve küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde güncel tedavi seçeneklerinin giderek gelişmesi nedeniyle gruplar arasında sağkalım farkının ortaya çıkması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturan faktörler olarak belirlenmiştir. Daha büyük hasta popülasyonları ve prospektif düzenlenen çalışmalar ile hem küçük hücreli akciğer kanseri hem de diğer kanserlerde SII, PNI ve LAO değerlerinin prognostik belirteç olarak incelenmesi gereklidir.

7. KAYNAKÇA

- [1] H. Sung *et al.*, 'Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries', *CA Cancer J Clin*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] E. L. Wynder and E. A. Graham, 'Etiologic factors in bronchiogenic carcinoma with special reference to industrial exposures; report of eight hundred fifty-seven proved cases.', *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*, vol. 4, no. 3, pp. 221–35, Sep. 1951.
- [3] J. A. Baron and R. S. Sandler, 'Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention.', *Annu Rev Med*, vol. 51, pp. 511–23, 2000, doi: 10.1146/annurev.med.51.1.511.
- [4] D. M. Skillrud, K. P. Offord, and R. D. Miller, 'Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study.', *Ann Intern Med*, vol. 105, no. 4, pp. 503–7, Oct. 1986, doi: 10.7326/0003-4819-105-4-503.
- [5] M. Alifano *et al.*, 'Preresection serum C-reactive protein measurement and survival among patients with resectable non-small cell lung cancer', *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 142, no. 5, pp. 1161–1167, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.021.
- [6] A. Bobbio and M. Alifano, 'Immune therapy of non-small cell lung cancer. The future', *Pharmacol Res*, vol. 99, pp. 217–222, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.phrs.2015.06.011.
- [7] S. Teramukai *et al.*, 'Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03.', *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 11, pp. 1950–8, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2009.01.023.
- [8] K. Shimizu, R. Okita, S. Saisho, A. Maeda, Y. Nojima, and M. Nakata, 'Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict survival in patients with non-small cell lung cancer', *World J Surg Oncol*, vol. 13, no. 1, p. 291, Dec. 2015, doi: 10.1186/s12957-015-0710-7.
- [9] S.-H. Kim, H. W. Lee, S.-I. Go, S. il Lee, and G.-W. Lee, 'Clinical significance of the preoperative platelet count and platelet-to-lymphocyte ratio (PLT-PLR) in patients with surgically resected non-small cell lung cancer', *Oncotarget*, vol. 7, no. 24, pp. 36198–36206, Jun. 2016, doi: 10.18632/oncotarget.8809.
- [10] M. Kim *et al.*, 'Preoperative thrombocytosis is a significant unfavorable prognostic factor for patients with resectable non-small cell lung cancer', *World J Surg Oncol*, vol. 12, no. 1, p. 37, Dec. 2014, doi: 10.1186/1477-7819-12-37.
- [11] B. Hu *et al.*, 'Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma', *Clinical Cancer Research*, vol. 20, no. 23, pp. 6212–6222, Dec. 2014, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.

- [12] R. Berardi *et al.*, 'Pre-treatment systemic immune-inflammation represents a prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer', *Ann Transl Med*, vol. 7, no. 20, pp. 572–572, Oct. 2019, doi: 10.21037/atm.2019.09.18.
- [13] S. T. Mayne, M. C. Playdon, and C. L. Rock, 'Diet, nutrition, and cancer: past, present and future', *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 13, no. 8, pp. 504–515, Aug. 2016, doi: 10.1038/nrclinonc.2016.24.
- [14] J. Candido and T. Hagemann, 'Cancer-Related Inflammation', *J Clin Immunol*, vol. 33, no. S1, pp. 79–84, Jan. 2013, doi: 10.1007/s10875-012-9847-0.
- [15] T. Onodera, N. Goseki, and G. Kosaki, '[Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients].', *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, vol. 85, no. 9, pp. 1001–5, Sep. 1984.
- [16] W. J. Xu, Y. M. Kang, L. Zhou, F. F. Chen, Y. H. Song, and C. Q. Zhang, '[Clinical application value of prognostic nutritional index for predicting survival in patients with advanced non-small cell lung cancer].', *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, vol. 39, no. 2, pp. 146–149, Feb. 2017, doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.02.015.
- [17] S. Mori *et al.*, 'The Significance of the Prognostic Nutritional Index in Patients with Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer', *PLoS One*, vol. 10, no. 9, p. e0136897, Sep. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0136897.
- [18] F. T. Kos *et al.*, 'Assessment of Prognostic Value of "Neutrophil to Lymphocyte Ratio" and "Prognostic Nutritional Index" as a Sytemic Inflammatory Marker in Non-small Cell Lung Cancer', *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 16, no. 9, pp. 3997–4002, May 2015, doi: 10.7314/APJCP.2015.16.9.3997.
- [19] Z. Wang, Y. Wang, X. Zhang, and T. Zhang, 'Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer: Review and meta-analysis', *Clinica Chimica Acta*, vol. 486, pp. 303–310, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.cca.2018.08.030.
- [20] O. FIALA *et al.*, 'Serum albumin is a strong predictor of survival in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with erlotinib', *Neoplasma*, vol. 63, no. 03, pp. 471–476, 2016, doi: 10.4149/318_151001N512.
- [21] Z. Chen *et al.*, 'Prognostic role of pretreatment serum albumin in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis', *Onco Targets Ther*, vol. Volume 9, pp. 6701–6710, Oct. 2016, doi: 10.2147/OTT.S108469.
- [22] S. Ikeda *et al.*, 'Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status.', *BMC Cancer*, vol. 17, no. 1, p. 797, Nov. 2017, doi: 10.1186/s12885-017-3814-3.
- [23] K. Miura *et al.*, 'Clinical significance of preoperative serum albumin level for prognosis in surgically resected patients with non-small cell lung cancer', *Lung Cancer*, vol. 111, pp. 88–95, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.003.

- [24] J. Garland, 'Energy management - a critical role in cancer induction?', *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 88, no. 1, pp. 198–217, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.04.001.
- [25] K. Garber, 'Energy deregulation: licensing tumors to grow.', *Science*, vol. 312, no. 5777, pp. 1158–9, May 2006, doi: 10.1126/science.312.5777.1158.
- [26] R. A. Gatenby and R. J. Gillies, 'Why do cancers have high aerobic glycolysis?', *Nat Rev Cancer*, vol. 4, no. 11, pp. 891–899, Nov. 2004, doi: 10.1038/nrc1478.
- [27] L. Mezquita *et al.*, 'Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer.', *JAMA Oncol*, vol. 4, no. 3, pp. 351–357, Mar. 2018, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4771.
- [28] R. Liu *et al.*, 'Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L.', *Tumour Biol*, vol. 37, no. 10, pp. 14083–14088, Oct. 2016, doi: 10.1007/s13277-016-5228-2.
- [29] T. Amann *et al.*, 'GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis.', *Am J Pathol*, vol. 174, no. 4, pp. 1544–52, Apr. 2009, doi: 10.2353/ajpath.2009.080596.
- [30] W. Li *et al.*, 'Prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index are prognostic biomarkers for non-small-cell lung cancer brain metastases', *Biomark Med*, vol. 15, no. 13, pp. 1071–1084, Sep. 2021, doi: 10.2217/bmm-2020-0786.
- [31] M. Tomita, T. Ayabe, R. Maeda, and K. Nakamura, 'Comparison of Inflammation-Based Prognostic Scores in Patients undergoing Curative Resection for Non-small Cell Lung Cancer', *World J Oncol*, vol. 9, no. 3, pp. 85–90, 2018, doi: 10.14740/wjon1097w.
- [32] S. Gao *et al.*, 'Lactic dehydrogenase to albumin ratio in prediction of unresectable pancreatic cancer with intervention chemotherapy', *Future Oncology*, vol. 14, no. 14, pp. 1377–1386, Jun. 2018, doi: 10.2217/fon-2017-0556.
- [33] J.-F. Feng, L. Wang, X. Yang, and Y.-H. Jiang, 'Prognostic value of lactate dehydrogenase to albumin ratio (LAR) in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma', *Cancer Manag Res*, vol. Volume 11, pp. 7243–7251, Jul. 2019, doi: 10.2147/CMAR.S208320.
- [34] M. C. Turner *et al.*, 'Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations', *CA Cancer J Clin*, vol. 70, no. 6, pp. 460–479, Nov. 2020, doi: 10.3322/caac.21632.
- [35] L. Mu *et al.*, 'Indoor air pollution and risk of lung cancer among Chinese female non-smokers', *Cancer Causes & Control*, vol. 24, no. 3, pp. 439–450, Mar. 2013, doi: 10.1007/s10552-012-0130-8.
- [36] M. Thun, R. Peto, J. Boreham, and A. D. Lopez, 'Stages of the cigarette epidemic on entering its second century.', *Tob Control*, vol. 21, no. 2, pp. 96–101, Mar. 2012, doi: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050294.

- [37] J. Lortet-Tieulent *et al.*, 'Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988-2010.', *Eur J Cancer*, vol. 51, no. 9, pp. 1144–63, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.ejca.2013.10.014.
- [38] C. Allemani *et al.*, 'Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries.', *Lancet*, vol. 391, no. 10125, pp. 1023–1075, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [39] B. A. Kohler *et al.*, 'Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system.', *J Natl Cancer Inst*, vol. 103, no. 9, pp. 714–36, May 2011, doi: 10.1093/jnci/djr077.
- [40] W. D. Travis, E. Brambilla, A. P. Burke, A. Marx, and A. G. Nicholson, 'Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart.', *J Thorac Oncol*, vol. 10, no. 9, pp. 1240–1242, Sep. 2015, doi: 10.1097/JTO.0000000000000663.
- [41] W. D. Travis *et al.*, 'The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification.', *J Thorac Oncol*, vol. 10, no. 9, pp. 1243–1260, Sep. 2015, doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
- [42] A. K. Ganti, A. B. Klein, I. Cotarla, B. Seal, and E. Chou, 'Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US.', *JAMA Oncol*, vol. 7, no. 12, pp. 1824–1832, Dec. 2021, doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4932.
- [43] A. J. Alberg and J. M. Samet, 'Epidemiology of Lung Cancer*', *Chest*, vol. 123, no. 1, pp. 21S-49S, Jan. 2003, doi: 10.1378/chest.123.1_suppl.21S.
- [44] 'Adler L. Primary malignant growth of the lungs and bronchi, Longmans-Green, New York 1912.'
- [45] R. DOLL and A. B. HILL, 'Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report.', *Br Med J*, vol. 2, no. 4682, pp. 739–48, Sep. 1950, doi: 10.1136/bmj.2.4682.739.
- [46] R. Pearl, 'TOBACCO SMOKING AND LONGEVITY.', *Science*, vol. 87, no. 2253, pp. 216–7, Mar. 1938, doi: 10.1126/science.87.2253.216.
- [47] J. M. Samet, C. L. Wiggins, C. G. Humble, and D. R. Pathak, 'Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico.', *Am Rev Respir Dis*, vol. 137, no. 5, pp. 1110–3, May 1988, doi: 10.1164/ajrccm/137.5.1110.
- [48] J. M. Samet, 'Health benefits of smoking cessation.', *Clin Chest Med*, vol. 12, no. 4, pp. 669–79, Dec. 1991.
- [49] R. Peto, S. Darby, H. Deo, P. Silcocks, E. Whitley, and R. Doll, 'Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies.', *BMJ*, vol. 321, no. 7257, pp. 323–9, Aug. 2000, doi: 10.1136/bmj.321.7257.323.
- [50] 'Hughes JM, Weill H. Asbestos and man-made fibers. In: Epidemiology of Lung Cancer, Samet JM (Ed), Marcel Dekker, New York 1994. p.185.'

- [51] B. Grosche, M. Kreuzer, M. Kreisheimer, M. Schnelzer, and A. Tschense, 'Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998.', *Br J Cancer*, vol. 95, no. 9, pp. 1280–7, Nov. 2006, doi: 10.1038/sj.bjc.6603403.
- [52] S. Darby *et al.*, 'Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies.', *BMJ*, vol. 330, no. 7485, p. 223, Jan. 2005, doi: 10.1136/bmj.38308.477650.63.
- [53] F. Barone-Adesi *et al.*, 'Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: retrospective cohort study.', *BMJ*, vol. 345, p. e5414, Aug. 2012, doi: 10.1136/bmj.e5414.
- [54] D. T. Silverman *et al.*, 'The Diesel Exhaust in Miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust.', *J Natl Cancer Inst*, vol. 104, no. 11, pp. 855–68, Jun. 2012, doi: 10.1093/jnci/djs034.
- [55] A. C. Olsson *et al.*, '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*, vol. 183, no. 7, pp. 941–8, Apr. 2011, doi: 10.1164/rccm.201006-0940OC.
- [56] P. Lorigan, J. Radford, A. Howell, and N. Thatcher, 'Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review.', *Lancet Oncol*, vol. 6, no. 10, pp. 773–9, Oct. 2005, doi: 10.1016/S1470-2045(05)70387-9.
- [57] Y.-J. Huang, T.-W. Huang, F.-H. Lin, C.-H. Chung, C.-H. Tsao, and W.-C. Chien, 'Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis.', *J Thorac Oncol*, vol. 12, no. 5, pp. 782–790, 2017, doi: 10.1016/j.jtho.2017.01.021.
- [58] D. R. Brenner *et al.*, 'Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium.', *Am J Epidemiol*, vol. 176, no. 7, pp. 573–85, Oct. 2012, doi: 10.1093/aje/kws151.
- [59] D. J. Hole, G. C. Watt, G. Davey-Smith, C. L. Hart, C. R. Gillis, and V. M. Hawthorne, 'Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study.', *BMJ*, vol. 313, no. 7059, pp. 711–5; discussion 715-6, Sep. 1996, doi: 10.1136/bmj.313.7059.711.
- [60] L. H. Kuller, J. Ockene, E. Meilahn, and K. H. Svendsen, 'Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).', *Am J Epidemiol*, vol. 132, no. 2, pp. 265–74, Aug. 1990, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115656.
- [61] R. J. Hopkins *et al.*, 'Reduced Expiratory Flow Rate among Heavy Smokers Increases Lung Cancer Risk. Results from the National Lung Screening Trial-American College of Radiology Imaging Network Cohort.', *Ann Am Thorac Soc*, vol. 14, no. 3, pp. 392–402, Mar. 2017, doi: 10.1513/AnnalsATS.201609-741OC.

- [62] A. Matakidou, T. Eisen, and R. S. Houlston, 'Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk.', *Br J Cancer*, vol. 93, no. 7, pp. 825–33, Oct. 2005, doi: 10.1038/sj.bjc.6602769.
- [63] M. I. Patel *et al.*, 'Racial and Ethnic Variations in Lung Cancer Incidence and Mortality: Results From the Women's Health Initiative.', *J Clin Oncol*, vol. 34, no. 4, pp. 360–8, Feb. 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.63.5789.
- [64] N. U. Dewi *et al.*, 'Anthropometry and the Risk of Lung Cancer in EPIC.', *Am J Epidemiol*, vol. 184, no. 2, pp. 129–39, 2016, doi: 10.1093/aje/kwv298.
- [65] L. Smith *et al.*, 'Body mass index and risk of lung cancer among never, former, and current smokers.', *J Natl Cancer Inst*, vol. 104, no. 10, pp. 778–89, May 2012, doi: 10.1093/jnci/djs179.
- [66] Y. Yang *et al.*, 'Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis.', *Int J Cancer*, vol. 132, no. 5, pp. 1162–9, Mar. 2013, doi: 10.1002/ijc.27719.
- [67] K. Bhaskaran, I. Douglas, H. Forbes, I. dos-Santos-Silva, D. A. Leon, and L. Smeeth, 'Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults.', *Lancet*, vol. 384, no. 9945, pp. 755–65, Aug. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60892-8.
- [68] T. M. Brasky, E. White, and C.-L. Chen, 'Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism–Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 30, pp. 3440–3448, Oct. 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.72.7735.
- [69] 'WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. In: WHO Classification of Tumours, 5th ed, IARC Publications, 2021. Vol 5.'
- [70] M. L. Janssen-Heijnen, J. W. Coebergh, P. J. Klinkhamer, R. M. Schipper, T. A. Splinter, and W. J. Mooi, 'Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung?', *Epidemiology*, vol. 12, no. 2, pp. 256–8, Mar. 2001, doi: 10.1097/00001648-200103000-00020.
- [71] J. K. Kish, J. Y. Ro, A. G. Ayala, and M. J. McMurtrey, 'Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: A histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of other sites', *Hum Pathol*, vol. 20, no. 11, pp. 1097–1102, Nov. 1989, doi: 10.1016/0046-8177(89)90229-3.
- [72] M.-S. Tsao *et al.*, 'Subtype Classification of Lung Adenocarcinoma Predicts Benefit From Adjuvant Chemotherapy in Patients Undergoing Complete Resection', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, no. 30, pp. 3439–3446, Oct. 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.58.8335.
- [73] K. Kadota *et al.*, 'The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype', *Modern Pathology*, vol. 27, no. 5, pp. 690–700, May 2014, doi: 10.1038/modpathol.2013.188.

- [74] D. T. Cooke, D. v Nguyen, Y. Yang, S. L. Chen, C. Yu, and R. F. Calhoun, 'Survival comparison of adenosquamous, squamous cell, and adenocarcinoma of the lung after lobectomy.', *Ann Thorac Surg*, vol. 90, no. 3, pp. 943–8, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.05.025.
- [75] P. L. Filosso *et al.*, 'Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis.', *Lung Cancer*, vol. 74, no. 1, pp. 25–9, Oct. 2011, doi: 10.1016/j.lungcan.2011.01.030.
- [76] W. D. Travis *et al.*, 'The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors', *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 10, no. 9, pp. 1243–1260, Sep. 2015, doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
- [77] K. Funai *et al.*, 'Clinicopathologic Characteristics of Peripheral Squamous Cell Carcinoma of the Lung', *Am J Surg Pathol*, vol. 27, no. 7, pp. 978–984, Jul. 2003, doi: 10.1097/00000478-200307000-00013.
- [78] 'A Genomics-Based Classification of Human Lung Tumors', *Sci Transl Med*, vol. 5, no. 209, Oct. 2013, doi: 10.1126/scitranslmed.3006802.
- [79] S. Yendamuri *et al.*, 'Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database analysis.', *Surgery*, vol. 152, no. 3, pp. 397–402, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.surg.2012.05.007.
- [80] E. Roca, C. Gurizzan, V. Amoroso, W. Vermi, V. Ferrari, and A. Berruti, 'Outcome of patients with lung adenocarcinoma with transformation to small-cell lung cancer following tyrosine kinase inhibitors treatment: A systematic review and pooled analysis', *Cancer Treat Rev*, vol. 59, pp. 117–122, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.007.
- [81] M. K. Baine *et al.*, 'SCLC Subtypes Defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, and YAP1: A Comprehensive Immunohistochemical and Histopathologic Characterization', *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 15, no. 12, pp. 1823–1835, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.009.
- [82] W. D. Travis *et al.*, 'Neuroendocrine Tumors of the Lung With Proposed Criteria for Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma', *Am J Surg Pathol*, vol. 15, no. 6, pp. 529–553, Jun. 1991, doi: 10.1097/00000478-199106000-00003.
- [83] A. K. EL-Naggar *et al.*, 'Typical and Atypical Bronchopulmonary Carcinoids: A Clinicopathologic and Flow Cytometric Study', *Am J Clin Pathol*, vol. 95, no. 6, pp. 828–834, Jun. 1991, doi: 10.1093/ajcp/95.6.828.
- [84] A. J. J. J. et al. Gosney JR, 'Gosney JR, Austin JHM, Jett J, et al. Preinvasive lesion: Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. In: WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, 4th ed, Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al (Eds), IARC, Lyon 2015. p.78.'
- [85] F. Kocher *et al.*, 'Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: A comprehensive study from the TYROL registry', *Lung Cancer*, vol. 87, no. 2, pp. 193–200, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.006.

- [86] C. G. Chute, E. R. Greenberg, J. Baron, R. Korson, J. Baker, and J. Yates, 'Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in new hampshire and vermont', *Cancer*, vol. 56, no. 8, pp. 2107–2111, Oct. 1985, doi: 10.1002/1097-0142(19851015)56:8<2107::AID-CNCR2820560837>3.0.CO;2-T.
- [87] Pabst, Stier, Vetter, and Grohé, 'Kleinzelliges Bronchialkarzinom', *Praxis*, vol. 94, no. 20, pp. 803–810, May 2005, doi: 10.1024/0369-8394.94.20.803.
- [88] B. Hirshberg, I. Biran, M. Glazer, and M. R. Kramer, 'Hemoptysis: Etiology, Evaluation, and Outcome in a Tertiary Referral Hospital', *Chest*, vol. 112, no. 2, pp. 440–444, Aug. 1997, doi: 10.1378/chest.112.2.440.
- [89] C.-W. Kuo, Y.-M. Chen, C.-M. Tsai, R.-P. Perng, and J.-Y. Chao, 'Non-small Cell Lung Cancer in Very Young and Very Old Patients', *Chest*, vol. 117, no. 2, pp. 354–357, Feb. 2000, doi: 10.1378/chest.117.2.354.
- [90] L. Hyde and C. I. Hyde, 'Clinical Manifestations of Lung Cancer', *Chest*, vol. 65, no. 3, pp. 299–306, Mar. 1974, doi: 10.1378/chest.65.3.299.
- [91] B. Chernow and S. A. Sahn, 'Carcinomatous involvement of the pleura', *Am J Med*, vol. 63, no. 5, pp. 695–702, Nov. 1977, doi: 10.1016/0002-9343(77)90154-1.
- [92] J. R. Roberts *et al.*, 'Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer', *Ann Thorac Surg*, vol. 68, no. 4, pp. 1154–1158, Oct. 1999, doi: 10.1016/S0003-4975(99)00983-2.
- [93] D. A. Decker, D. E. Dines, W. S. Payne, P. E. Bernatz, and P. C. Pairolero, 'The Significance of a Cytologically Negative Pleural Effusion in Bronchogenic Carcinoma', *Chest*, vol. 74, no. 6, pp. 640–642, Dec. 1978, doi: 10.1378/chest.74.6.640.
- [94] S. A. Sahn, 'MALIGNANCY METASTATIC TO THE PLEURA', *Clin Chest Med*, vol. 19, no. 2, pp. 351–361, Jun. 1998, doi: 10.1016/S0272-5231(05)70082-4.
- [95] J. K. Frost *et al.*, 'Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study.', *Am Rev Respir Dis*, vol. 130, no. 4, pp. 549–554, Oct. 1984, doi: 10.1164/arrd.1984.130.4.549.
- [96] M. M. Oken *et al.*, 'Screening by Chest Radiograph and Lung Cancer Mortality', *JAMA*, vol. 306, no. 17, p. 1865, Nov. 2011, doi: 10.1001/jama.2011.1591.
- [97] W. G. Hocking *et al.*, 'Lung Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial', *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 102, no. 10, pp. 722–731, May 2010, doi: 10.1093/jnci/djq126.
- [98] R. S. Fontana, D. R. Sanderson, L. B. Woolner, W. F. Taylor, W. E. Miller, and J. R. Muhm, 'Lung cancer screening: the Mayo program.', *J Occup Med*, vol. 28, no. 8, pp. 746–50, Aug. 1986, doi: 10.1097/00043764-198608000-00038.

- [99] C. I. Henschke *et al.*, 'Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening', *The Lancet*, vol. 354, no. 9173, pp. 99–105, Jul. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(99)06093-6.
- [100] M. Kaneko *et al.*, 'Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography.', *Radiology*, vol. 201, no. 3, pp. 798–802, Dec. 1996, doi: 10.1148/radiology.201.3.8939234.
- [101] C. I. Henschke *et al.*, 'Early lung cancer action project: a summary of the findings on baseline screening.', *Oncologist*, vol. 6, no. 2, pp. 147–52, 2001, doi: 10.1634/theoncologist.6-2-147.
- [102] 'Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening', *New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 5, pp. 395–409, Aug. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1102873.
- [103] M. K. Gould *et al.*, 'Test Performance of Positron Emission Tomography and Computed Tomography for Mediastinal Staging in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer', *Ann Intern Med*, vol. 139, no. 11, p. 879, Dec. 2003, doi: 10.7326/0003-4819-139-11-200311180-00013.
- [104] G. A. Silvestri *et al.*, 'Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer', *Chest*, vol. 143, no. 5, pp. e211S–e250S, May 2013, doi: 10.1378/chest.12-2355.
- [105] P. Goldstraw *et al.*, 'The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer', *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 11, no. 1, pp. 39–51, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- [106] E. S. G. F. et al (Eds), S. Amin MB, 'American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2017.'
- [107] S. E. Schild, A. D. Tan, J. A. Wampfler, H. J. Ross, P. Yang, and J. A. Sloan, 'A new scoring system for predicting survival in patients with non-small cell lung cancer.', *Cancer Med*, vol. 4, no. 9, pp. 1334–43, Sep. 2015, doi: 10.1002/cam4.479.
- [108] J.-P. Sculier, K. Chansky, J. J. Crowley, J. van Meerbeeck, P. Goldstraw, and International Staging Committee and Participating Institutions, 'The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition.', *J Thorac Oncol*, vol. 3, no. 5, pp. 457–66, May 2008, doi: 10.1097/JTO.0b013e31816de2b8.
- [109] T. Kawaguchi *et al.*, 'Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC.', *J Thorac Oncol*, vol. 5, no. 5, pp. 620–30, May 2010, doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d2dcd9.
- [110] A. R. FEINSTEIN, 'SYMPTOMATIC PATTERNS, BIOLOGIC BEHAVIOR, AND PROGNOSIS IN CANCER OF THE LUNG. PRACTICAL APPLICATION OF BOOLEAN ALGEBRA AND CLINICAL TAXONOMY.', *Ann Intern Med*, vol. 61, pp. 27–43, Jul. 1964, doi: 10.7326/0003-4819-61-1-27.

- [111] K. E. Stanley, 'Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer.', *J Natl Cancer Inst*, vol. 65, no. 1, pp. 25–32, Jul. 1980.
- [112] A. W. Blackstock *et al.*, 'Outcomes Among African-American/Non-African-American Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Carcinoma: Report From the Cancer and Leukemia Group B', *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, vol. 94, no. 4, pp. 284–290, Feb. 2002, doi: 10.1093/jnci/94.4.284.
- [113] T. Hoang, R. Xu, J. H. Schiller, P. Bonomi, and D. H. Johnson, 'Clinical Model to Predict Survival in Chemo-naïve Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Third-Generation Chemotherapy Regimens Based on Eastern Cooperative Oncology Group Data', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, no. 1, pp. 175–183, Jan. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.04.177.
- [114] N. Martini *et al.*, 'Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer.', *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 109, no. 1, pp. 120–9, Jan. 1995, doi: 10.1016/S0022-5223(95)70427-2.
- [115] P. C. Pairolero, D. E. Williams, E. J. Bergstralh, J. M. Piehler, P. E. Bernatz, and W. S. Payne, 'Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease.', *Ann Thorac Surg*, vol. 38, no. 4, pp. 331–8, Oct. 1984, doi: 10.1016/s0003-4975(10)62281-3.
- [116] D. H. Harpole, J. E. Herndon, W. G. Young, W. G. Wolfe, and D. C. Sabiston, 'Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence.', *Cancer*, vol. 76, no. 5, pp. 787–96, Sep. 1995, doi: 10.1002/1097-0142(19950901)76:5<787::aid-cnrcr2820760512>3.0.co;2-q.
- [117] 'Postoperative T1 N0 non-small cell lung cancer. Squamous versus nonsquamous recurrences. The Lung Cancer Study Group.', *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 94, no. 3, pp. 349–54, Sep. 1987.
- [118] M. H. Gail *et al.*, 'Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group.', *Cancer*, vol. 54, no. 9, pp. 1802–13, Nov. 1984, doi: 10.1002/1097-0142(19841101)54:9<1802::aid-cnrcr2820540908>3.0.co;2-4.
- [119] A. Takise, T. Kodama, Y. Shimosato, S. Watanabe, and K. Suemasu, 'Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter.', *Cancer*, vol. 61, no. 10, pp. 2083–8, May 1988, doi: 10.1002/1097-0142(19880515)61:10<2083::aid-cnrcr2820611025>3.0.co;2-u.
- [120] E. H. Lipford, J. C. Eggleston, K. D. Lillemoe, D. L. Sears, G. W. Moore, and R. R. Baker, 'Prognostic factors in surgically resected limited-stage, nonsmall cell carcinoma of the lung.', *Am J Surg Pathol*, vol. 8, no. 5, pp. 357–65, May 1984, doi: 10.1097/00000478-198405000-00004.
- [121] L. Cagini *et al.*, 'Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer.', *J Surg Oncol*, vol. 74, no. 1, pp. 53–60, May 2000, doi: 10.1002/1096-9098(200005)74:1<53::aid-jso13>3.0.co;2-d.

- [122] E. Brambilla *et al.*, 'Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer.', *J Clin Oncol*, vol. 34, no. 11, pp. 1223–30, Apr. 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.63.0970.
- [123] S. P. D'Angelo *et al.*, 'Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib.', *J Thorac Oncol*, vol. 7, no. 12, pp. 1815–1822, Dec. 2012, doi: 10.1097/JTO.0b013e31826bb7b2.
- [124] B. J. Solomon *et al.*, 'First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK* -Positive Lung Cancer', *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 23, pp. 2167–2177, Dec. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
- [125] M. Paesmans *et al.*, 'Primary Tumor Standardized Uptake Value Measured on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Is of Prognostic Value for Survival in Non-small Cell Lung Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project', *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 5, no. 5, pp. 612–619, May 2010, doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d0a4f5.
- [126] V. S. Nair, Y. Krupitskaya, and M. K. Gould, 'Positron Emission Tomography 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake and Prognosis in Patients with Surgically Treated, Stage I Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review', *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 4, no. 12, pp. 1473–1479, Dec. 2009, doi: 10.1097/JTO.0b013e3181bccbc6.
- [127] A. Bobbio and M. Alifano, 'Immune therapy of non-small cell lung cancer. The future', *Pharmacol Res*, vol. 99, pp. 217–222, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.phrs.2015.06.011.
- [128] A. Mansuet-Lupo *et al.*, 'The New Histologic Classification of Lung Primary Adenocarcinoma Subtypes Is a Reliable Prognostic Marker and Identifies Tumors With Different Mutation Status', *Chest*, vol. 146, no. 3, pp. 633–643, Sep. 2014, doi: 10.1378/chest.13-2499.
- [129] S. Strano *et al.*, 'Prognostic Significance of Vascular and Lymphatic Emboli in Resected Pulmonary Adenocarcinoma', *Ann Thorac Surg*, vol. 95, no. 4, pp. 1204–1210, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.12.024.
- [130] A. Mansuet-Lupo *et al.*, 'Intratumoral Immune Cell Densities Are Associated with Lung Adenocarcinoma Gene Alterations', *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 194, no. 11, pp. 1403–1412, Dec. 2016, doi: 10.1164/rccm.201510-2031OC.
- [131] M. Alifano *et al.*, 'Preresection serum C-reactive protein measurement and survival among patients with resectable non-small cell lung cancer', *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 142, no. 5, pp. 1161–1167, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.021.
- [132] P. Icard, A. Iannelli, H. Lincet, and M. Alifano, 'Sarcopenia in resected non-small cell lung cancer: let's move to patient-directed strategies.', *J Thorac Dis*, vol. 10, no. Suppl 26, pp. S3138–S3142, Sep. 2018, doi: 10.21037/jtd.2018.08.34.

- [133] R. Hervochon *et al.*, 'Body Mass Index and Total Psoas Area Affect Outcomes in Patients Undergoing Pneumonectomy for Cancer.', *Ann Thorac Surg*, vol. 103, no. 1, pp. 287–295, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.06.077.
- [134] J. Goc *et al.*, 'Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8+ T cells.', *Cancer Res*, vol. 74, no. 3, pp. 705–15, Feb. 2014, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1342.
- [135] M. Alifano *et al.*, 'Systemic inflammation, nutritional status and tumor immune microenvironment determine outcome of resected non-small cell lung cancer.', *PLoS One*, vol. 9, no. 9, p. e106914, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0106914.
- [136] A. J. Gentles *et al.*, 'The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers.', *Nat Med*, vol. 21, no. 8, pp. 938–945, Aug. 2015, doi: 10.1038/nm.3909.
- [137] M. Alifano, G. Benedetti, and R. Trisolini, 'Can low-molecular-weight heparin improve the outcome of patients with operable non-small cell lung cancer? An urgent call for research.', *Chest*, vol. 126, no. 2, pp. 601–7, Aug. 2004, doi: 10.1378/chest.126.2.601.
- [138] L. Borsig, R. Wong, J. Feramisco, D. R. Nadeau, N. M. Varki, and A. Varki, 'Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis.', *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 98, no. 6, pp. 3352–7, Mar. 2001, doi: 10.1073/pnas.061615598.
- [139] X.-D. Rao, H. Zhang, Z.-S. Xu, H. Cheng, W. Shen, and X.-P. Wang, 'Poor prognostic role of the pretreatment platelet counts in colorectal cancer: A meta-analysis.', *Medicine*, vol. 97, no. 23, p. e10831, Jun. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000010831.
- [140] Z. Baranyai *et al.*, 'The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer.', *Thromb Haemost*, vol. 111, no. 3, pp. 483–90, Mar. 2014, doi: 10.1160/TH13-08-0632.
- [141] L. Peng *et al.*, 'Peripheral blood markers predictive of outcome and immune-related adverse events in advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors', *Cancer Immunology, Immunotherapy*, vol. 69, no. 9, pp. 1813–1822, Sep. 2020, doi: 10.1007/s00262-020-02585-w.
- [142] L. Mezquita *et al.*, 'Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer', *JAMA Oncol*, vol. 4, no. 3, p. 351, Mar. 2018, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4771.
- [143] S. Daher *et al.*, 'Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer: Real World Long-Term Survival Results and Blood-Based Efficacy Biomarkers', *Front Oncol*, vol. 11, Jul. 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.625668.
- [144] G. Rabbani and S. N. Ahn, 'Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: A natural cargo', *Int J Biol Macromol*, vol. 123, pp. 979–990, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.053.

- [145] D. L. Mendez, R. A. Jensen, L. A. McElroy, J. M. Pena, and R. M. Esquerra, 'The effect of non-enzymatic glycation on the unfolding of human serum albumin', *Arch Biochem Biophys*, vol. 444, no. 2, pp. 92–99, Dec. 2005, doi: 10.1016/j.abb.2005.10.019.
- [146] D. C. McMillan, W. S. Watson, P. O'Gorman, T. Preston, H. R. Scott, and C. S. McArdle, 'Albumin Concentrations Are Primarily Determined by the Body Cell Mass and the Systemic Inflammatory Response in Cancer Patients With Weight Loss', *Nutr Cancer*, vol. 39, no. 2, pp. 210–213, Mar. 2001, doi: 10.1207/S15327914nc392_8.
- [147] J.-P. Pignon *et al.*, 'Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 21, pp. 3552–3559, Jul. 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
- [148] K. M. W. Pisters *et al.*, 'Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-IIIa Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 34, pp. 5506–5518, Dec. 2007, doi: 10.1200/JCO.2007.14.1226.
- [149] J.-C. Soria *et al.*, 'Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer', *New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 2, pp. 113–125, Jan. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- [150] Y.-L. Wu *et al.*, 'Osimertinib in Resected *EGFR* -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer', *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 18, pp. 1711–1723, Oct. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2027071.
- [151] E. Felip *et al.*, 'Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial', *The Lancet*, vol. 398, no. 10308, pp. 1344–1357, Oct. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
- [152] 'Lung Cancer Statistics. Available online: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/lung/statistics> (accessed on 1 November 2021)'.
- [153] K. S. Albain *et al.*, 'Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial', *The Lancet*, vol. 374, no. 9687, pp. 379–386, Aug. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60737-6.
- [154] A. Aupérin *et al.*, 'Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 13, pp. 2181–2190, May 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.26.2543.
- [155] J. D. Bradley *et al.*, 'Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 38, no. 7, pp. 706–714, Mar. 2020, doi: 10.1200/JCO.19.01162.
- [156] E. E. Vokes *et al.*, 'Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy Compared With Chemoradiotherapy Alone for Regionally Advanced Unresectable Stage III Non-Small-Cell

- Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 13, pp. 1698–1704, May 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.07.3569.
- [157] C. Faivre-Finn *et al.*, 'Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial', *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 16, no. 5, pp. 860–867, May 2021, doi: 10.1016/j.jtho.2020.12.015.
- [158] S. I. Rothschild *et al.*, 'SAKK 16/14: Durvalumab in Addition to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Stage IIIA(N2) Non–Small-Cell Lung Cancer—A Multicenter Single-Arm Phase II Trial', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 26, pp. 2872–2880, Sep. 2021, doi: 10.1200/JCO.21.00276.
- [159] J. S. Temel *et al.*, 'Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer', *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 8, pp. 733–742, Aug. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1000678.
- [160] D. S. Ettinger *et al.*, 'NCCN Guidelines Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021', *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 19, no. 3, pp. 254–266, Mar. 2021, doi: 10.6004/jnccn.2021.0013.
- [161] N. I. Lindeman *et al.*, 'Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology', *Arch Pathol Lab Med*, vol. 142, no. 3, pp. 321–346, Mar. 2018, doi: 10.5858/arpa.2017-0388-CP.
- [162] S. v. Sharma, D. W. Bell, J. Settleman, and D. A. Haber, 'Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer', *Nat Rev Cancer*, vol. 7, no. 3, pp. 169–181, Mar. 2007, doi: 10.1038/nrc2088.
- [163] S. S. Ramalingam *et al.*, 'Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC', *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 1, pp. 41–50, Jan. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1913662.
- [164] K. Kunimasa *et al.*, 'Osimertinib is associated with reversible and dose-independent cancer therapy-related cardiac dysfunction', *Lung Cancer*, vol. 153, pp. 186–192, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.lungcan.2020.10.021.
- [165] J. C.-H. Yang *et al.*, 'Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon *EGFR* mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6', *Lancet Oncol*, vol. 16, no. 7, pp. 830–838, Jul. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00026-1.
- [166] S. Vyse and P. H. Huang, 'Targeting *EGFR* exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer', *Signal Transduct Target Ther*, vol. 4, no. 1, p. 5, Dec. 2019, doi: 10.1038/s41392-019-0038-9.
- [167] K. Park *et al.*, 'Amivantamab in *EGFR* Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study',

- Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 30, pp. 3391–3402, Oct. 2021, doi: 10.1200/JCO.21.00662.
- [168] C. Zhou *et al.*, ‘Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With *EGFR* Exon 20 Insertion–Positive Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer’, *JAMA Oncol*, vol. 7, no. 12, p. e214761, Dec. 2021, doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4761.
 - [169] L. A. Pikor, V. R. Ramnarine, S. Lam, and W. L. Lam, ‘Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications’, *Lung Cancer*, vol. 82, no. 2, pp. 179–189, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.lungcan.2013.07.025.
 - [170] N. H. Hanna *et al.*, ‘Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update’, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 9, pp. 1040–1091, Mar. 2021, doi: 10.1200/JCO.20.03570.
 - [171] C. Zhou *et al.*, ‘Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study’, *Lancet Respir Med*, vol. 7, no. 5, pp. 437–446, May 2019, doi: 10.1016/S2213-2600(19)30053-0.
 - [172] T. Hida *et al.*, ‘Alectinib versus crizotinib in patients with ALK -positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial’, *The Lancet*, vol. 390, no. 10089, pp. 29–39, Jul. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30565-2.
 - [173] T. Mok *et al.*, ‘Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study’, *Annals of Oncology*, vol. 31, no. 8, pp. 1056–1064, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478.
 - [174] D. R. Camidge *et al.*, ‘Brigatinib versus Crizotinib in ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer’, *New England Journal of Medicine*, vol. 379, no. 21, pp. 2027–2039, Nov. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1810171.
 - [175] D. R. Camidge *et al.*, ‘Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor–Naïve ALK-Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial’, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 38, no. 31, pp. 3592–3603, Nov. 2020, doi: 10.1200/JCO.20.00505.
 - [176] A. T. Shaw *et al.*, ‘First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK -Positive Lung Cancer’, *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 21, pp. 2018–2029, Nov. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2027187.
 - [177] K. Bergethson *et al.*, ‘*ROS1* Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers’, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 8, pp. 863–870, Mar. 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.35.6345.
 - [178] A. T. Shaw *et al.*, ‘Crizotinib in *ROS1* -Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer’, *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 21, pp. 1963–1971, Nov. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1406766.

- [179] A. T. Shaw *et al.*, 'Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial', *Lancet Oncol*, vol. 20, no. 12, pp. 1691–1701, Dec. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30655-2.
- [180] N. A. Rizvi *et al.*, 'Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial', *Lancet Oncol*, vol. 16, no. 3, pp. 257–265, Mar. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(15)70054-9.
- [181] H. Borghaei *et al.*, 'Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 7, pp. 723–733, Mar. 2021, doi: 10.1200/JCO.20.01605.
- [182] M. Reck *et al.*, 'Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq$ 50%', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 21, pp. 2339–2349, Jul. 2021, doi: 10.1200/JCO.21.00174.
- [183] A. Sezer *et al.*, 'Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial', *The Lancet*, vol. 397, no. 10274, pp. 592–604, Feb. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2.
- [184] R. S. Herbst *et al.*, 'Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC', *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 14, pp. 1328–1339, Oct. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1917346.
- [185] S. Gadgeel *et al.*, 'Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer', *Journal of Clinical Oncology*, vol. 38, no. 14, pp. 1505–1517, May 2020, doi: 10.1200/JCO.19.03136.
- [186] L. Gandhi *et al.*, 'Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer', *New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 22, pp. 2078–2092, May 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
- [187] M. Reck *et al.*, 'First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update', *ESMO Open*, vol. 6, no. 5, p. 100273, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100273.
- [188] Y. Bozkaya, O. Köstek, A. Sakin, D. T. Özyükseler, T. Şakalar, and İ. Çil, 'Is the prognostic nutritional index a prognostic and predictive factor in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy?', *Supportive Care in Cancer*, vol. 28, no. 5, pp. 2273–2282, May 2020, doi: 10.1007/s00520-019-05055-x.

- [189] C. Deng *et al.*, 'High systemic immune-inflammation index predicts poor prognosis in advanced lung adenocarcinoma patients treated with EGFR-TKIs', *Medicine*, vol. 98, no. 33, p. e16875, Aug. 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000016875.
- [190] W. Huang, J. Luo, J. Wen, and M. Jiang, '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*, vol. 9, Jun. 2022, doi: 10.3389/fsurg.2022.898304.
- [191] X. L. Li *et al.*, 'Prognostic impact of prognostic nutritional index in advanced (stage IIIB/IV) non-small cell lung cancer patients', *Neoplasma*, vol. 66, no. 06, pp. 971–977, 2019, doi: 10.4149/neo_2019_190125N76.
- [192] L. Löfling *et al.*, 'Clinical characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients by smoking history: a population-based cohort study', *Acta Oncol (Madr)*, vol. 58, no. 11, pp. 1618–1627, Nov. 2019, doi: 10.1080/0284186X.2019.1638521.
- [193] X. Li, P. Hu, J. Liu, J. Zhang, and Q. Liu, 'Systemic immune-inflammation index predicted overall survival and radiosensitivity in advanced non-small-cell lung cancer', *Future Oncology*, vol. 16, no. 5, pp. 103–115, Feb. 2020, doi: 10.2217/fon-2019-0761.
- [194] T. Mitsudomi *et al.*, 'Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial', *Lancet Oncol*, vol. 11, no. 2, pp. 121–128, Feb. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X.
- [195] H. Yoshioka *et al.*, 'Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer', *Annals of Oncology*, vol. 30, no. 12, pp. 1978–1984, Dec. 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz399.
- [196] V. A. Papadimitrakopoulou *et al.*, 'Osimertinib versus platinum–pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis', *Annals of Oncology*, vol. 31, no. 11, pp. 1536–1544, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2100.
- [197] Y. Hu *et al.*, 'Prognostic value of pretreatment prognostic nutritional index in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis', *Int J Biol Markers*, vol. 33, no. 4, pp. 372–378, Nov. 2018, doi: 10.1177/1724600818799876.

8. EKLER

8.1. Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul Onayı

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/33-06	Tarih:17.11.2021
	Prof.Dr. Aziz Karagözü'nün serondeği olduğu "İleri Evre (Eyre IIIb, IIIc, IV) Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde; Tedavi Öncesi Rakdan Laktat Dehidrogenaz-Albumin Oranı (LDH/ALB) Akciğer Kanseriinde; Tedavi Öncesi Rakdan Laktat Dehidrogenaz-Albumin Oranı (LDH/ALB) . PNI Ve Sistemik İnflamasyon İndekslerinin İ SH (Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi) . PNI (Prognostik Nutrisyonel İndeksi) İ Genel Sağlık Ve Progrediyonsuz Sağlık Üzerine Etkisi" isimli klinik araştırmanın ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ÇALIŞMA ESASI	ETİK KURUL BİLGİLERİ	
	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulama Kılavuzu	

