

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İLERİ EVRE METASTATİK KÜÇÜK HÜCRE DİŞİ
AKCİĞER KANSER HASTALARINDA SARKOPENİ VE
PROGNOSTİK BESLENME İNDEKSİNİN (PNI) TEDAVİ
YANITI VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ

Tuğçe YILDIRIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2024-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ONKOLOJİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA ANABİLİM DALI

**İLERİ EVRE METASTATİK KÜÇÜK HÜCRE DİŞİ
AKCİĞER KANSER HASTALARINDA SARKOPENİ VE
PROGNOSTİK BESLENME İNDEKSİNİN (PNI) TEDAVİ
YANITI VE SAĞKALIMLA İLİŞKİSİ**

Tuğçe YILDIRIM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali Murat TATLI

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2024-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Anabilim Dalı
.....Programında tezi olarak kabul
edilmiştir. .../...../.....

İmza

Tez Danışmanı :
(Ünvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Üye :
(Ünvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Üye :
(Ünvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Üye :
(Ünvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Üye :
(Ünvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından
uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve
...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Tuğçe YILDIRIM

İmza

Tez Danışmanı

Prof.Dr.Ali Murat TATLI

İmza

TEŞEKKÜR

Çalışmamda tez konumun belirlenmesinden sonuçlanmasına kadar geçen süre boyunca her aşamada bana yol gösteren, ışık tutan, her türlü bilimsel ve manevi desteği sağlayan, sonsuz anlayışını esirgemeyerek çalışmam süresince motive olmama ve bitirmeme büyük katkı sağlayan çok değerli hocam tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Ali Murat TATLI'ya,

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sema Sezgin GÖKSU'ya ve değerli hocam Prof. Dr. Erkan ÇOBAN'a, bütün yoğunluğuna rağmen vakit ayırarak verilerimin tamamlanmasında ve hesaplanmasında yardımcı olan Akdeniz Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalından, Öğr. Gör. Dr. Ayşe KEVEN'e, İstatiksel analizinde yardımcı olan İstinye Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalından, Arş. Gör. Prof. Dr. Saadettin KILIÇKAP'a

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı yüksek lisans eğitimime başladığım ilk andan itibaren desteğini ve sevgisini hep hissettiğim arkadaşlarıma,

Her zaman olduğu gibi tez çalışmam sürecinde de daima sevgi, özveri ve anlayışla yanımda olan sevgili annem Ayşe YILDIRIM'a ve babam Arif YILDIRIM'a

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Sarkopeni, kanser hastalarında sık görülen, yaşam kalitesini düşüren ve kötü prognoza neden olan kaşeksi sendromunun bir parçasıdır. Son zamanlarda PNI (prognostik beslenme indeksi) ve sarkopeni parametreleri kullanılarak yapılan çalışmalar dikkat çekmeye başlamıştır. Çalışmalarda sarkopeni ve PNI'nin sağkalım üzerine etkilerine ayrı ayrı bakıldığı görülmüştür. Biz ise çalışmamızda ileri evre metastatik küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında sarkopeni ve nütrisyonel parametrelerin ilişkisine, sarkopeni ve nütrisyonel parametrelerdeki değişimin sağkalım, prognoz ve toksisite üzerine etkilerini değerlendirmek amaçlandı.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 2014-2021 tarihleri arasında başvuran ileri evre metastatik küçük hücre dışı akciğer kanser hastalarının verileri retrospektif olarak tarandı. Verileri tam olan 155 hasta çalışmaya dahil edildi. İndeksler tedaviye başlamadan ve tedavi sonrasında olmak üzere iki kere; $PNI = (10 \times \text{serum albumin (g/dL)}) + [0,005 \times \text{lenfosit sayısı (/mm}^3\text{)}]$ hesaplandı, iskelet kas alanı ise bilgisayarlı tomografi incelemelerinden Th11 vertebra seviyesinden ölçüldü.

Bulgular: Hastaların 125'i(%80.6) erkek ve 30'u(%19.4) kadın idi. Hastaların %45.8'i aktif siğara içicisiydi. En sık görülen histoloji %64.5 ile adenokanser, %23.2 ile yassı hücreli ve %6.5 ile adenoskuamöz kanser idi. En sık görülen metastaz bölgekeri sırasıyla %56.1 ile kemik %36.1 beyin ve %20.6 ile karaciğer idi. Birinci basamak kemoterapi ile objektif yanıt oranı (tam veya kısmi yanıt) %43.8 idi. Hastaların ortanca yaşı 65 idi. Ortanca BKI 25.8 ve ortanca PNI1 41,3 ve iskelet kas alanı1 7.0 idi. Ortanca BKI2 23.5 ve PNI2 41.1 ve iskelet kas alanı2 6.3 idi. PNI hastaların %51'inde azalmış ve %47.7'sinde artmış bulundu. Sağkalım ile PNI değişimi arasında anlamlı bir fark yoktur($p=0.929$). Başlangıç İskelet kas alanı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki yoktur($p=0.05$).

Sonuç: PNI ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki elde edilememiştir. İskelet kas alanı ile de sağkalım arasında anlamlı bir ilişki elde edilememiş olsa da numerik olarak bir fark elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Prognostik beslenme indeksi, sarkopeni, küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalığı, sağkalım

ABSTRACT

Objective: Sarcopenia is a component of cachexia syndrome, a condition that is prevalent in cancer patients and is associated with a reduction in quality of life and an unfavorable prognosis. Recently, studies employing the prognostic nutritional index (PNI) and sarcopenia parameters have garnered significant attention. In these studies, the effects of sarcopenia and PNI on survival were examined separately. The objective of this study was to evaluate the relationship between sarcopenia and nutritional parameters and the effects of changes in sarcopenia and nutritional parameters on survival, prognosis, and toxicity in advanced metastatic non-small cell lung cancer patients.

Methods: The data of advanced metastatic non-small cell lung cancer patients admitted to the Medical Oncology outpatient clinic of Akdeniz University Hospital between 2014 and 2021 were retrospectively reviewed. A total of 155 patients with complete data were included in the study. The prognostic nutritional index (PNI) was calculated before and after treatment, and skeletal muscle area was measured at the Th11 vertebra level from computed tomography examinations.

Result: Of the patients, 125 (80.6%) were male and 30 (19.4%) were female. 45.8% of patients were active smokers. The most common histology was adenocarcinoma with 64.5%, squamous cell carcinoma with 23.2% and adenosquamous carcinoma with 6.5%. The most common sites of metastasis were bone (56.1%), brain (36.1%) and liver (20.6%). The objective response rate (complete or partial response) to first-line chemotherapy was 43.8%. The median age of patients was 65 years. The median BMI was 25.8, the median PNI1 was 41.3 and the median skeletal muscle area1 was 7.0. Median BMI2 was 23.5 and PNI2 was 41.1 and skeletal muscle area2 was 6.3. PNI was decreased in 51% and increased in 47.7% of patients. There is no statistically significant difference between survival and PNI change ($p = 0.929$). There is no statistically significant relationship between baseline skeletal muscle area and survival ($p = 0.05$).

Conclusion: There was no significant correlation between PNI and survival. Although there was no significant relationship between skeletal muscle area and survival, a numerical difference was obtained.

Key words: PNI, sarcopenia, non-small cell lung cancer, disease-free survival

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi Ve Risk Faktörleri	6
2.3. Performans Durumu(Ps).....	8
2.4. Histopatoloji.....	8
2.5. Patoloji Ve Patagenez	10
2.6. Klinik Bulgular.....	11
2.6.1. İntratorasik Yayılım Bulguları ve Belirtileri	11
2.6.2. Ekstratorasik Yayılım Bulgu Ve Belirtileri	13
2.6.3. Paraneoplastik Sendromlar	13
2.7. Khdak Tanısı ve Evreleme	14
2.8. Tedavi.....	18
2.8.1. Cerrahi	18
2.8.2. Radyoterapi	19
2.8.3. Kemoterapi	19
2.8.4. Hedefe Yönelik Tedaviler.....	20
2.8.5. İmmünoterapi.....	21

2.9. Kaşeksi ve Beslenme.....	22
2.10. Sarkopeni.....	24
2.10.1. Egzersiz.....	27
2.10.2. Beslenme Desteği	28
2.10.3. Hormon Bazlı İlaçlar	29
2.11. Prognostik Nütrisyonel İndeksi (Pnı).....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
3.1. Araştırmanın Şekli	30
3.2. Araştırma Örneklemine Tanımlanması.....	30
3.3. Çalışma Tasarımı	31
3.4. Nütrisyonel İndeksler.....	32
3.5. Sarkopeni.....	32
3.6. Araştırmanın Etik Yönü	32
3.7. İstatiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	34
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	34
4.2. Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörler	38
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR	53
EKLER.....	61
Ek-1 Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Veri Kullanım İzni	61
Ek-2 Etik Kurul İzin Formu	62
ÖZGEÇMİŞ.....	64

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kanserin genel nedenleri.....	6
Tablo 2.2. ECOG ve KPS skalası.....	8
Tablo 2.3. Sekizinci TNM evreleme sistemi	15
Tablo 2.4. N-Bölgesel lenf bezleri	16
Tablo 2.5. M-Uzak metastaz	17
Tablo 2.6. T-Primer tümör.....	17
Tablo 4.1 Ortanca Başlangıç PNI değerine göre demografik veriler ve toksisite	34
Tablo 4.2. Tedavi ile PNI değerindeki değişime göre demografik veriler ve toksisite	35
Tablo 4.3. Ortanca Başlangıç İskelet kas alanı değerine göre demografik veriler ve toksisite.....	36
Tablo 4.4. Tedavi sonrası ortanca İskelet kas alanı değerine göre demografik veriler ve toksisite	37
Tablo 4.5. Ortanca Başlangıç PNI değerine göre ortanca progresyonsuz ve genel sağkalım	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kanser İnsidansı	4
Şekil 2.2. Türkiye Kanser İnsidansı.....	5
Şekil 2.3. Türkiye Kansere Bağlı Ölüm Ölümler	5
Şekil 2.4. Evre 4 KHDAK’de tedaviye genel yaklaşım.....	21
Şekil 2.5. Ortaya çıkan kapalı bölgelerin alanı	26
Şekil 2.6. Cilt altı yağ dokunun volümü	26
Şekil 2.7. Visseral yağ miktarı volümü.....	27
Şekil 4.1. Sigara kullanım durumlarına göre progresyonsuz sağkalım	39
Şekil 4.2. Kemik metastazına göre kemoterapi sonrası progresyonsuz sağkalım	40
Şekil 4.3. Hastaların birinci basamak kemoterapi yanıtına göre progresyonsuz sağkalımı	41
Şekil.4.4. Başlangıç iskelet kas alanına(İKA1) göre genel sağkalım	42
Şekil 4.5. Kemik metastazına göre birinci basamak kemoterapi sonrası genel sağkalım	43
Şekil 4.6. Birinci basamak kemoterapi yanıtına göre genel sağkalım	44
Şekil 4.7. Sigara kullanım durumuna göre genel sağkalım	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	:Ektopik Adrenokortikotropik Hormon
ADH	:Antidiüretik Hormon
AJCC	:Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ALK	:Anaplastik Lenfoma Kinaz
BBS	:Beslenme Bakım Süreci
BKI	:Beden Kitle İndeksi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CRH	:Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CTCAE	:Common Terminology Criteria for Adverse Events
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	:Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	:Epidermal Büyüme Faktörü
ESPEN	:Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği
GLOBOCAN	:Global Cancer Statistics
HPV	:Human Papilloma Virüs
IL-1/6	:İnterlökin 1/6
İKA	:İskelet Kas Alanı
KHAK	:Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	:Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KT	:Kemoterapi
KPS	:Karnofsky Performance Status

KRAS	:Kirsten Sıçan Sarkomaviral Onkogen
KY	:Kısmı Yanıt
LEMS	:Lambert-Eaton Miyastenik Sendrom
NCI	:Ulusal Kanser Enstitüsü
NOS	:İnvaziv Duktal Karsinoma
ÖBS	:Ölüm Bildirim Sistemi
PD-L1	:Programlanmış Ölüm Ligandı
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
PNI	:Prognostik Beslenme İndeksi
PS	:Persormans Durumu
PTHrP	:Paratiroidhormone İlişkili Protein
REE	:Dilenmiş Metabolizma Hızı
ROI	:Region of Interest
ROS1	:C-ROS Onkogen
RT	:Radyoterapi
TKI	:Tirozin Kinaz İnhibitörü
TNF- α	:Tümör Nekrozis Faktör
TNM	:Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TUİK	:Türkiye İstatistik Kurumu
TY	:Tam yanıt
SVC	:Superior Vena Cava
UICC	:Uluslar Arası Kansere Karşı Birlik

1.GİRİŞ

Kanser, normal beden hücresinin değişimi (mutasyon) sonucu, denetimsiz olarak hızla çoğalması ile oluşan hastalıktır. Kanser 200’den fazla türü vardır. Bu türler oluştukları organ ya da dokuya göre adlandırılır. Örneğin meme kanseri, akciğer kanseri gibi.

Kanser dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ), GLOBOCAN verilerine bakıldığında 2022 yılında dünya genelinde 20 milyon yeni vaka görüldüğü ve kansere bağlı 9 milyon kişinin yaşamını yitirdiği belirtilmiş. Bu verilere bakıldığında akciğer kanseri ise dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer alan kanser türüdür.

Akciğer kanseri iki ana histolojik gruba ayrılır; küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücre dışı akciğer kanseri. Bütün akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85’ini küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturur. Akciğer kanseri kötü prognozludur ve tanı anında hastaların yaklaşık yarısı ileri evre metastatiktir.

Evreleme, primer tümörün yaygınlığını veya ciddiyetini ve metastazın boyutunu tanımlamak için hekimler ve diğer tıbbi profesyoneller tarafından kullanılan bir sistemdir. Evreleme, primer tümörün derecesine ve metastaz derecesine dayanmaktadır. Evreleme, kanser tanısı konulduğunda önemlidir. Çünkü doktorun tedavi planına hastanın prognozunu ve hastanın dahil olabileceği klinik araştırmaların belirlenmesine yardımcı olur. Evreleme, kanser kayıtları ve araştırmacıları için de önemlidir çünkü kanser raporlaması ve klinik araştırmaların sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması için ortak bir dil sağlamaktadır. Kanser için evreleme sistemleri, bilim adamları hastalıkla ilgili bilgi edindikçe devamlı olarak gelişmektedir. Birçok evreleme sistemi halı hazırda kullanımdadır. Bazıları birçok farklı kanser tipini kapsarken, bazıları belirli bir kanser türüne özeldir. Çoğu evreleme sisteminde ortak öğeler şunları içermektedir;

- Primer tümörün yeri
- Tümör boyutu ve tümör sayısı
- Lenf nodu tutulumu

- Hücre tipi ve tümör derecesi
- Metastaz varlığı veya yokluğu

Kanser tedavisine yaklaşım multidisipliner bir yaklaşımdır. Her hastanın evreye göre yaklaşımı değişmektedir. Hastalığın tedavisinin yanında nütrisyonel yaklaşım da evreye göre değişebilmektedir. Evre 4 hastalıkta özellikle nütrisyonel desteğin daha fazla olması ve tedavi süresinde hastanın bu parametrelerinin daha iyi takip edilmesi gerekmektedir.

Kanser tedavisi boyunca hastalarda sarkopeni sık olarak gelişebilmektedir. Sarkopeni, kanser tanısı almış hastalarda sık görülen, hayat kalitesini düşüren ve kötü prognoza neden olan kaşeksi sendromunun bir parçasıdır. Sarkopeni, iskelet kaslarında atrofi ve kas dokusu kalitesinin düşmesiyle karakterize kas gücünde kayıp, kolay yorulma ve çeşitli metabolik problemlere eşlik eden iskelet kas kütlesinde azalma olarak tanımlanmaktadır. Sarkopeni gelişen hastalarda kemoterapi ilaçlarına toleransın azaldığı, yan etki sıklığının arttığı ayrıca verilen tedavinin sarkopeniyi arttırabileceği bilinmektedir. Küçük hücre dışı akciğer kanseri gibi kanserin kendisi de sarkopeniye neden olabilmektedir. Kanser tanısı almış hastalarda sarkopeni varlığının erken tespit edilmesi ve sarkopeni ciddiyetinin anlaşılması, uygulanacak erken önlem ve tedaviyi yönlendirebilir. Sarkopeni ve KHDAK arasında güçlü bir ilişki vardır. Özellikle ileri evre akciğer kanseri hastalarında sarkopeni sıklığının yüksek olduğu görülmüştür.

Kanser hastalarında sarkopeniyle birlikte nütrisyonel parametrelerinin tanı anından itibaren tedavi sonuna kadar değişebildiği de bilinmektedir. Hastaların beslenme durumunu değerlendirmek amacıyla farklı yöntemler ve testler kullanılmaktadır. Beslenme ve diyetetik akademisi tarafından tanımlanan Beslenme Bakım Süreci (BBS), ‘Diyetisyenlerin beslenme ile ilgili sorunları saptamak, güvenli ve etkin bir şekilde kaliteli beslenme hizmeti sunmak, eleştirel düşünmek ve karar vermek için kullandıkları sistematik bir problem çözme yöntemidir’ olarak tanımlanmaktadır. BBS, beslenme bakımının tutarlılığını ve kalitesini arttırmak ve beslenme bakım sonuçlarının öngörülebilirliğini geliştirmek üzere tüm diyet uzmanları tarafından beslenme servisi sağlamak ve süreci belgelemek için kullanılır.

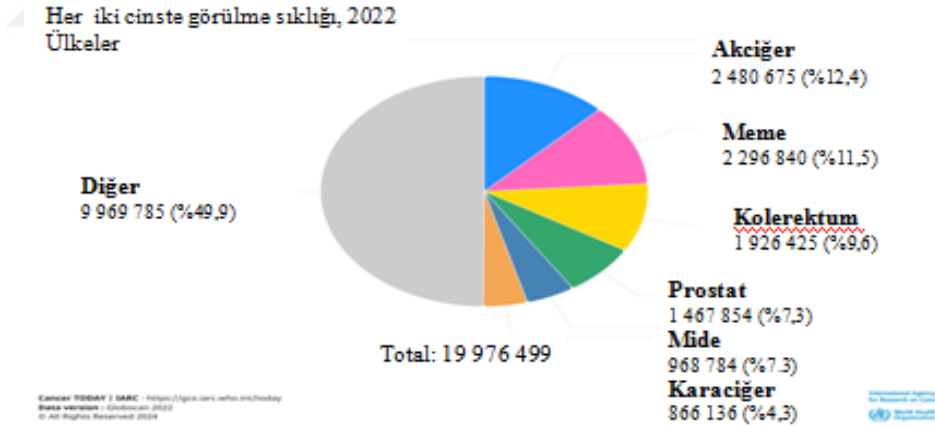
BBS dört basamaktan oluşmaktadır: Beslenme değerlendirmesi(assessment), beslenme tanısı(diagnosis), beslenme müdahalesi(intervention) ve beslenme izlemi(monitoring) ile yeniden değerlendirme(evaluation). Ayakta hasta veya hastaneye yatırılan hastanın değerlendirilmesi, beslenme risklerini tanımlamak, tanı koymak ve uygun müdahaleleri planlamak için etkili hasta bakımının ilk adımıdır. İskelet kası kütlesinde ve fonksiyonunda kayıp olarak tanımlanan sarkopeninin kanser hastalarında prognostik belirteç olduğu bilinmektedir. Prognostik nutrisyonel indeksi (PNI), sarkopeniye ilave olarak; immün durum, inflamasyon ve beslenmenin bir göstergesidir. Beslenme değerlendirme yöntemlerinden biri olan prognostik beslenme indeksi (PNI) ilk defa Onodera ve arkadaşları tarafından önerilen ve lenfosit sayısı ile serum albümin düzeyinin kombinasyonu ile hesaplanan, temelde sistemik inflamasyona dayanan yeni bir prognostik sonuçtur.

Biz çalışmamızda bu parametreleri göz önüne alarak ileri evre metastatik küçük hücre dışı akciğer kanseri hastaların tanı anında ve sistemik tedavi alındıktan sonra olmak üzere iki defa; laboratuvar sonuçları ile PNI değerine ve BT görüntüleme aracılığıyla elde ettiğimiz sarkopeni değerine bakarak sarkopeni ve nutrisyonel parametrelerin ilişkisine, sarkopeni ve nutrisyonel parametrelerdeki değişimin sağkalım, prognoz ve toksisite üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktayız. Böylelikle hastalığın seyrini maliyetli olmayan ayrıca dinamik parametrelerle ön görebiliriz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde kanser sıklığı ve kansere bağlı ölümler artmaktadır. Dolayısıyla küresel kanser yükünün de arttığı tahmin edilmektedir. Dünya Kanser İstatistikleri verilerine göre Dünyada her 5 kişiden biri yaşamları boyunca kansere yakalanır ve 8 erkekten 1'i ve 11 kadından 1'i kanser nedeniyle yaşamını kaybetmektedir. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün GLOBOCAN verilerine göre en sık görülen 5 kanser türü sırasıyla; akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser, prostat kanseri ve mide kanseridir. Erkeklerde yaygın görülen ilk 5 kanser sırasıyla; akciğer kanseri, prostat kanseri, kolorektum kanseri, mide kanseri ve karaciğer kanseridir(Şekil2.1). Kadınlarda en yaygın 5 kanser türü sırasıyla; meme kanseri, akciğer kanseri, kolorektal kanseri, serviks kanseri ve tiroid kanseridir (https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1 ,Erişim Tarihi:23 Şubat 2023)

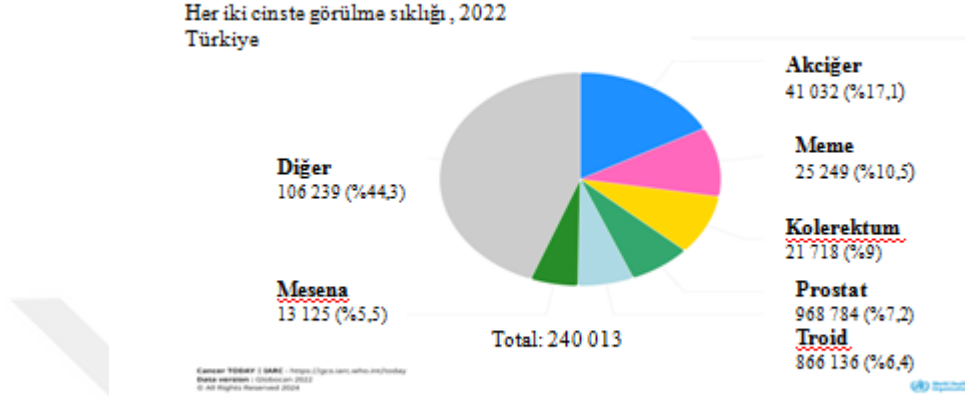


Şekil 2.1. Kanser İnsidansı

DSÖ GLOBOCAN verilerine göre Türkiye’de akciğer kanserinin yaşa standardize edilmiş hızı değerlendirildiğinde erkeklerde 100.000’de 74,8, kadınlarda ise 100.000’de 12 olduğu tespit edilmiştir.

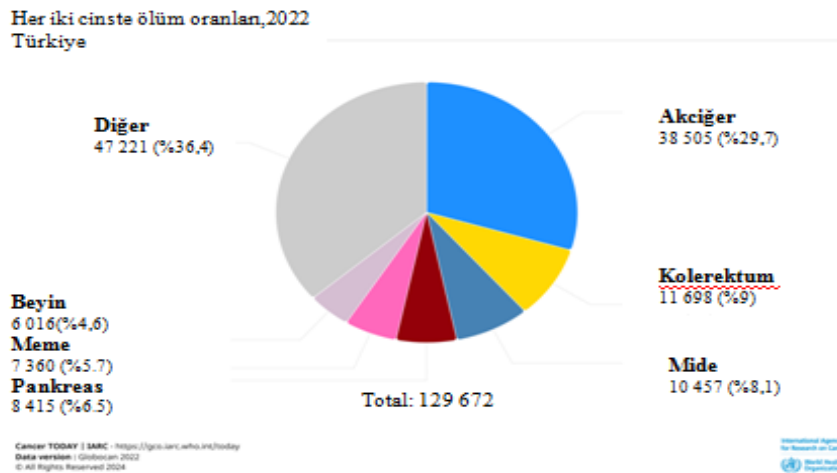
(https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&populations=792&multiple_populations=1,Erişim tarihi 23 Şubat 2023).

Dünya sağlık Örgütünün GLOBACAN verilerine göre (Globocan 2022-08.02.2024) Türkiye’de en çok görülen kanser türleri sırasıyla %17.1 Akciğer kanseri, %10.5 meme kanseri,%9.0 kolorektal kanseri, %7.2 prostat kanseri, %6.4 ile tiroid kanseridir(Şekil 2.2.)



Şekil 2.2. Türkiye Kanser İnsidansı

Dünya Sağlık Örgütü Globacan verilerine göre Türkiye’de görülen kansere bağlı ölümlerin %29.7’si akciğer kanserleri, %9.0’ı kolorektal kanseri, %8.1’i mide kanseri, %6.5’i pankreas ve % 5.7’sini meme kanseri oluşturmaktadır(Şekil 2.3) (https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&populations=792&multiple_populations=1&types=1,Erişim tarihi 23 Şubat 2023).



Şekil 2.3. Türkiye Kanserine Bağlı Ölüm

Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2020-2021 yılları arasında kansere bağlı ölümlerin %29,7'sinin nedeni akciğer kanseridir. (<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2021-45715>, Erişim Tarihi: 23 Şubat 2023). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı 2017 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri raporunda ülkemizde akciğer kanserlerinin %79.6'sı küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK), %16.5'i küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve %3.6'sı diğer olarak sınıflandırılmıştır. KHDAK'nin %47.7'si adenokarsinom, %36.8'i yassı hücreli, %1.9'u büyük hücreli, %13.7'si alt grup sınıflandırılması yapılamamıştır (NOS). (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri.html>, Erişim Tarihi: 23 Şubat 2023)

2.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi Ve Risk Faktörleri

Kanser insanlık tarihi kadar eskidir, İsa'dan önce 5000 yıllarında eski Mısırlılarda rastlandığı bildirilmektedir. Dünyanın her yerinde ve her etnik grupta rastlanan bir hastalıktır. Ancak bazı iş alanlarında çalışanlarda daha sık görülür. Bunun başlıca nedeni toksik kimyasallardır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Kanser genel nedenleri

Nedenler	Kanser Oluşumuna Katkısı %
Toksik kimyasallar	60-80
Radyasyon	5-8
Hormonlar	5-8
Virüsler	3-5
Genetik	10-12
Diğer	3-5

Bu kimyasallar; deri, akciğer ve sindirim sistemi yolu ile bedene girerler. Kan dolaşımı ile hücreye taşınırlar. Hücreleri başta DNA olmak üzere okside ederek hasara ve mutasyona neden olurlar. Hücrelerde bulunan ve antioksidan denilen ögeler toksik kimyasalları etkisiz hale getirebilirler. Ayrıca bazı bireylerde bulunan baskılayıcı genler, oksidasyonun yaptığı DNA'daki hasarı onarabilirler. Bunları taşıyan insanlar toksik kimyasalların etkisine dirençlidirler. Bunun yanında onkogen denilen genler oksidasyonu önleyeceği yerde teşvik eder. Bu nedenle kanserin oluşmasında yatkınlığın da payı vardır. Baskılayıcı genleri az, onkogenleri çok taşıyan bireylerde kanser riski yüksektir.

Genelde iyonize olmamış radyasyonun kansere neden olmadığı bildirilmektedir. İyonlanmış radyasyon kanser nedeni olur. Bunlardan biri güneşten yayılan, diğeri radyo aktif moleküllerdir. Radyoaktif moleküller nükleer enerji santralleri ve tıbbi atıklarla insana bulaşır. Özellikle lenfoma ve löseminin önemli nedenidir.

Kısa süreler ve uygun şekilde güneşlenme D vitamini gereksinmesi için gerekli olmasına karşın yoğun olarak güneş ışınlarına maruz kalma deri kanseri riskini arttırır.

Erken ergenliğe giren (12 yaş öncesi), geç doğum yapan ya da hiç doğum yapmayan, bebeğini emziremeyen geç menapoza giren kadınlarda (50 yaş sonrası) meme kanseri riski yüksektir. Bunun nedeni östrojen hormonuyla uzun süre temastır. Menopoz sonrası hormon yerine koyma tedavisi alanlarda da kanser riski yüksektir. Serviks kanserinin HPV ve herpes virüsleriyle ilintili olduğu ve bunu önlemek için aşı geliştirme konusunda bilgiler ortaya çıkmaktadır. (Alphan, 2018)

Bütün akciğer kanserlerinin gelişiminde en önemli etkenin, tüm akciğer karsinomlarının yaklaşık olarak %90'ını oluşturan sigara kullanımının ve/veya sigaraya maruziyetin oluşturduğu düşünülmektedir (Alberg ve Ark., 2003). Bunun yanında asbestos maruziyeti olan işlerde çalışanlarda, çeşitli kimyasal maddelerle çalışan iş kollarında çalışanlarda, akciğer kanseri riski daha yüksektir. Sigarayı bırakan kişilerde, sigara içmeye devam eden kişilere göre akciğer kanseri gelişme riskinin azaldığına dair çalışmalar da mevcuttur. (Doll ve Ark., 2004)

İngiliz doktorların yaptığı bir kohord çalışmasının 40 yıllık izlem raporu sonucunda sigarayı bırakanlarda akciğer kanseri nedeni ile ölme olasılığının değişimi incelenmiş ve sigarayı bırakanlarda kanser riskinin azaldığı görülmüştür. Sigara ne kadar erken yaşta bırakılırsa riskin o ölçüde azaldığı ortaya konmuştur. Örneğin 30 yıl boyunca sigara içen ve 50 yaşında sigarayı bırakmış olan bir kişinin akciğer kanseri nedeni ile ölme olasılığı, sigara içmeye devam eden kişinin ölme olasılığının yarısından daha az olduğu tespit edilmiştir (Peto ve Ark., 2000). Aşırı yağlı ve tuzlu besinlerin tüketimi, basit karbonhidrat içeriği yüksek besinlerin tüketiminin fazla olması, fiziksel aktivite yetersizliğinin de akciğer kanseri riskini etkileyebileceği bilinmektedir.

2.3. Performans Durumu(Ps)

Hastanın performans durumu hem prognozu şekillendirmede hem de hastaya uygulanacak tedavi için önemli bir rol oynamaktadır. Performans durumu, hastanın yardım almaksızın günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme kabiliyetini tahmin eden bir puandır.

Performans durumu için iki temel ölçek vardır; **ECOG** (Eastern Cooperative Oncology Group) ve **Karnofsky**'dir. Tablo 2.2'de bu ölçekler gösterilmiştir.

Tablo 2.2. ECOG ve KPS skalası

ECOG	KPS
0-Normal aktivite	%100-normal; hastalık bulgusu yok %90-birkaç belirti dışında normal aktivitesini sürdürebilir
1-Ayakta ve aktif, kendi ihtiyaçlarını görebilir ancak bazı belirtiler mevcut	%80-eforla normal aktivite yapabilir; bazı belirtiler mevcut %70-kendi bakımını yapabilir ancak günlük aktivitelerini yapamaz
2-Zamanın >%50 ayakta ve aktif, zaman zaman yardıma ihtiyaç duyulur	%60-ara sıra yardıma ihtiyaç duyar; çoğu ihtiyacı için bakım elzem
3-Zamanın <%50 ayakta ve aktif, hemşirelik bakımına ihtiyaç duyulur	%50-ciddi yardım gerekli %40-aktivitelerini yapamaz, özel bir yardım gerekli %30-ciddi şekilde aktivite yapamaz
4-Yatağa bağımlı	%20-çok hasta; aktif destek tedavisi gerekli %10-terminal dönem

ECOG 0, 1, 2 puanına veya KPS 60-100 arası skora sahip olan hastalar, iyi bir performans durumuna sahiptir. Performans durumu kötü olan hastalar kanser tedavisini tolere etme konusunda daha çok zorlanmaktadır. Kanser tedavilerinin olumsuz yan etkileri olduğu için düşük performans statüsü olan hastalara verilen tedavi yarardan çok risk oluşturabilir. Hastanın performans durumu zaman içinde değişebilmektedir. Kanser ilerledikçe performans durumu kötüleşebilir veya verilen tedavi etki ettikçe performans durumunda iyileşmeye yol açabilir.(West ve Ark., 2015)

2.4. Histopatoloji

Histoloji Yunancada zar ya da doku manasına gelen 'histos' ve bilim manasına gelen 'logos' kelimelerinin birleşmesi ile dilimize doku bilimi olarak çevrilir.

Histoloji canlıya ait yapıların özelliklerini, yapılarla fonksiyonların ilişkilerini mikroskopik olarak inceleyen bilim dalıdır. Onkoloji ve diğer hastalıkların doğru ve kesin teşhisi, etkili tedavinin belirlenmesi amacıyla kullanılan bir patoloji dalıdır. KHDAK farklı histopatolojik alt tipi mevcuttur. Adeno, skuamöz, adenoskuamöz ve büyük hücreli karsinom KHDAK'nin dört ana histopatolojik alt tipidir.

- Adenokarsinom: Neoplastik bez oluşumu veya intrasitoplazmik müsin.
- Skuamöz Hücreli: Tümör hücreleri ve/veya hücreler arası desmosomlarla (hücreler arası köprüler) keratin üretiminin varlığı.
- Adenoskuamöz Karsinom: %10'dan fazla malign glandüler ve skuamöz komponentler.
- Büyük Hücreli Karsinom: Bez yapılarının veya skuamöz farklılaşma özelliklerinin olmaması.

KHDAK'lerinde skuamöz hücreli karsinomlar daha çok görülürken yapılan çalışmalar son on yılda adenokarsinom insidansında bir artış olduğunu ve skuamöz hücreli karsinomların insidansını geçtiği belirtmiştir.(Fong ve Ark., 2018) Bunun nedenini ise bazı çalışmalar değişen sigara içeriğinin sebep olduğunu ortaya koymaktadır. Sigara içen bireylerde; sigara içme sıklığının sigaranın içinde bulunan nikotine bağlı olduğu belirtilmektedir. Günümüzdeki sigaralara bakıldığında daha az nikotin ve katran gibi etken maddeler içerdiği de belirtilmektedir. Bu durumda sigara içicilerinin vücutlarına daha fazla nikotin almak için sigara içme sıklıklarını ve derin inhalasyonu arttırdığı belirlenmiştir. Günümüzde üretilen sigaralar bireysel maruz kalmayı görmezden gelmektedir. Bu durumunun akciğer adenokarsinomunun artışına sebep olduğu düşünülmektedir.(Wynder ve Ark., 1994)

Uzak Doğu kökenli sigara içmeyen kadınlarda gelişen adenokarsinomların %10-%35'inde epidermal büyüme faktörü (EGFR) mutasyonu tespit edilmiştir. EGFR mutasyonu, Kuzey Amerikalı KHDAK hastalarının %10-15'inde belirlenmiştir. Adenokarsinomların %4-6'sında ise anaplastik lenfoma kinaz (ALK) mutasyonu belirlenmiştir.(Horn ve Ark., 2018)) Bu genetik mutasyonların tespit edilmesi ilaç seçiminde 'kişiselleştirilmiş' tedavi için önemlidir.(Husian, 2014)

2.5. Patoloji Ve Patagenez

4.Evre KHDAK'inde hastalara etkin bir tedavinin verilmesi için hastalığın histopatolojik alt tipinin ayrımının önemi 2008'den beri ortaya konulmaktadır. Aynı zamanda belirli gen mutasyonlarına yönelik tedavilerde geliştirilmiş. Bu açıdan spesifik inhibitörü bulunan sürücü mutasyon varlığının bilinmesi de etkin tedavi yönteminin geliştirilmesi için gereklidir. Aynı zamanda programlanmış ölüm ligand 1 ekspresyon varlığının bilinmesi de 4.Evre hastalıkta etkin tedavinin seçilmesinde önemli rol alır. (Ettinger ve Ark., 2017)

KHDAK'nin patolojik alt tiplerini genellikle; epidermal büyüme faktörü (EGFR), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ve C-ROS onkogen 1(ROS1) mutasyonları oluşturmaktadır. Bu mutasyonların; hedefe yönelik uygulanan kemoterapi tedavilerinin, klasik kemoterapiden daha etkin bir tedavi yanıtı aldığı gösterilmiştir .(Sholl, 2015)

EGFR mutasyonuna sahip hastalarda tirozin kinaz inhibitörüne (TKİ) sahip ilaçların kullanılması önerilmektedir. Hiç sigara içmeyen kadın hastalarda EGFR mutasyonları genellikle iyi prognostik belirteç olarak değerlendirilir (Kerr ve Ark., 2013). Tirozin kinaz inhibitörü içeren ilaçları birinci basamak tedavide alan hastaların tedavi yanıtlarının, klasik platin bazlı kemoterapi alan hastalardan daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (Soria ve Ark., 2018). ALK mutasyonuna sahip hastalarda tirozin kinaz inhibitörü olan ilaçların kullanılması gerektiği belirtilmiştir. ALK füzyon genleri ve BRAF mutasyonları ileri evre adenokarsinomların tedavisinde hedef alınan onkogenik sürücü mutasyonlardır. ALK füzyonu, rezeke edilmiş ileri evre adenokarsinomlar için iyi bir prognostik belirteç olabilir (Kerr ve Ark., 2013).

KHDAK'li hastalarda ROS-1,BRAF,KRAS gibi daha az görülen mutasyonlarda mevcuttur. KRAS mutasyonu, aktif sigara kullanımı, kötü tümör farklılaşması ve ileri evre ile ilişkilidir ayrıca hastalığı seyrini etkilemektedir (Kerr ve Ark., 2013). Bu hastalarda mevcut olan mutasyonlar için olabildiğince hastaların klinik araştırmalara dahil edilmesi gerektiği belirtilmektedir. (Ettinger ve Ark., 2017) PDL-1 ekspresyonuna sahip hastalar için ise immunoterapi umut verici bir rol üstlenmektedir. Bu hastalarda tedavi için kullanılan ilaçlar; kanser hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından yabancı hücre olarak tanınmasına ve tümörün

büyümesine neden olan bağışıklık sisteminin tersine çalışmasına yardımcı olur. Programlanmış ölüm ligandı 1'in (PD-L1) antikorlarını kullanan klinik çalışmalar ileri evre KHDAK'de sağkalımın kayda değer bir şekilde arttığını ortaya koymuştur. (Gandhi ve Ark., 2018)(Carbone ve Ark., 2017).

2.6. Klinik Bulgular

Akciğer kanseri hastalarında klinik bulgular görülmeye başlandıysa bu hastalığın çoğunlukla ilerlemiş olduğuna işaret etmektedir. Çünkü lokal ileri evre veya metastatik hastalık gelişene kadar hastalar genellikle asemptomatiktir.

Bulgular; pulmoner lezyonun kendisine bağlı (lokal tümör büyümesi, invazyon ya da obstrüksiyon) intratorasik (tümörün lenf nodları ve komşu yapılara yayılması, ekstratorasik (hastalığın uzak yayılımı) ve (4) paraneoplastik sendromlardan kaynaklanabilir. Tarama yapılmamış hastaların neredeyse %75'i tanı anında en az bir semptomu sahiptir. 2015 yılında yapılan bir çalışmada KHDAK sahip hastalarda en sık görülen klinik bulgular şu şekildedir; öksürük (%55), dispne (%45), ağrı (%38), vücut kütlelerinde azalma (%36) olarak tespit edilmiş (Kocher ve Ark., 2015).

2.6.1. İntratorasik Yayılım Bulguları ve Belirtileri

2.6.1.1. Öksürük

Akciğer kanserine sahip hastaların %50-75'inde görülen ve en sık rastlanan semptomdur. Öksürük KHAK ve skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda daha çok merkezi hava yollarını tutma eğiliminde görülür. Bu da beraberinde dispnenin görülmesine neden olabilir. Sıklıkla ileri evre hastalığı göstermektedir. Çoğu hasta öksürüğün sebebini sigaraya bağladığı için doktora başvurmakta gecikmektedir. Aktif sigara içen ve eski sigara içicisinde öksürük başlaması, akciğer kanseri riskini akla getirmelidir.

2.6.1.2. Hemoptizi

Hemoptizi, akciğer kanseri teşhisi konan hastaların %20-50'sinde rapor edilir, ancak bu semptomun en sık nedeni bronşittir (Kocher ve Ark., 2015) Hemoptizi hastaları en çok korkutan ve hekime başvurmasını sağlayan belirtide diyebiliriz.

2.6.1.3. Dispne

Nefes darlığıdır. Tanı anında hastaların %25 ila %40'ında görülebilen yaygın bir klinik bulgudur. Akciğer kanserinden dolayı dispne olan bir hastaya solunum fonksiyon testi yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

2.6.1.4. Göğüs Ağrısı

Akciğer kanseri olan hastaların %20 ila %40'ında görülebilmektedir. Ağrı, genellikle tümörün bulunduğu göğsün aynı tarafında bulunmaktadır.

2.6.1.5. Ses kısıklığı

Sigara içenlerde geçmeyen bir ses kısıklığı tümör belirtisi olabileceği gibi, gırtlak bulunan bir tümör ile de karakterize olabilir. Akciğer kanseri hastalarında bu durum kanserin tekrarlamasıyla gırtlaktaki sinir hasarına bağlı ortaya çıkabilmektedir. (Ramadan ve Ark., 1998)

2.6.1.6. Plevral Tutulum

Hastaların yaklaşık %10 ila %15'inde plevral enfüzyon görülmektedir. Dispne ve öksürüğe sebep olduğu bilinse de kanser hastalarının yaklaşık dörtte birinin asemptomatik olduğu bilinmektedir. (Sahn ve Ark.,1998) Semptomlar sıvı miktarına ve sıvının toplanma hızına bağlıdır. Düşük kalp debisi ve venöz konjesyona bağlı; nefes darlığı, ödem, ortopne, boyunda venöz dolgunluk, pulsus paradoksus gibi komplikasyonlar görülebilir. Malign enfüzyonlu hastalar için cerrahi işlem uygulanmaz ve palyatif tedavi uygun görülür.

2.6.1.7. Superior Vena Cava Sendromu

Akciğer kanserinin neden olduğu semptomların başında gelmektedir.(Wilson ve Ark., 2007) Genel olarak yüzde ve boyunda şişlik olarak karşımıza çıkar. Fizik muayene de; boyun ve göğüs duvarındaki yüzeysel venlerde distansiyon/dolgunluk, fasiyal ve periorbital ödem, siyanoz, fasiyal pletora/siyanoz, üst ekstremité ödemi şeklinde görülebilir. SVC sendromu, KHAK'lı hastalarda KHDAK'lı hastalardan daha fazla görülür.

2.6.1.8. Pancoast Sendromu

Süperior sulkus (KHDAK) gibi tümörler (Pancoast sendromu) Horner sendromu, kosta yıkımına ikincil ağrı, el kaslarında atrofi ve brakial pleksusun tümör tarafından invazyonu sebebiyle C8, T1 ve T2 sinir köklerinde ağrıya sebep olabilir.

Pancoast sendromu en sık KHDAK hastalarında tipik olarak skuamöz hücreli ve nadiren de KHAK hastalarında görülebilmektedir.(Paulson ve Ark., 1975)

2.6.2. Ekstratorasik Yayılım Bulgu Ve Belirtileri

Tanı anında KHDAK hastalarının %75'inde ve KHAK hastalarının yaklaşık %50'sinde tümörün ekstratorasik hemotejen yayılımı vardır. En sık metastaz yerleri lenf nodları, karaciğer, beyin, adrenal bez, böbrek ve akciğerdir. Tanı anında metastatik akciğer kanseri hastalarının %6-25'inde kemik ağrısı şikayeti görülmektedir. Kemik metastazlarında sıklıkla vertebral kemiklerde tutulum olsada herhangi bir kemik de tutulabilir (Ost ve Ark.,2013).

2.6.3. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, tümörden kaynaklanan çeşitli sitokin, hormon, ya da antikorların tümör hücreleri tarafından salgılanmasından, primer tümörün infiltrasyonundan ya da uzak metastazından kaynaklanan malign hastalıklarla ilişkili klinik bozuklukların bir kombinasyonu olarak tanımlanır. Paraneoplastik sendrom akciğer kanseri alt tiplerinden KHAK ve akciğer adenokarsinomunda daha sık görülür.

Hiperkalsemi çoğunlukla kemik metastazına sahip akciğer kanseri hastalarında görülmektedir. Yani lokal ileri evre veya ileri evre metastatik akciğer kanserleri hastalarında görülmektedir. Akciğer kanseri tanılı hastalarla hiperglisemi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada akciğer kanserine sahip hastaların %6'sında hiperglisemi geliştiği gözlemlenmiştir. Hiperkalsemi gelişen hastaların %51'inde skuamöz hücreli karsinom, %22'sinde adenokarsinom ve %15'inde KHAK sorumlu bulunmuştur. (Hiraki ve Ark., 2004)

Uygunsuz antidiüretik hormon(ADH) salınımı daha çok KHAK hastalarında görülmektedir. Hiponatremiye neden olmaktadır. Malignite ile ilişkisinin %75'inin sebebi KHAK'dır.(Hansen ve Ark., 2010)(Scanagatta ve Ark., 2004)

Nörolojik semptomlar ise akciğer kanseri türleri arasında KHAK hastalarında görülmektedir. En yaygın çeşidi Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS)'dur. Bu sendromda KHAK hastalarının yaklaşık %3'ünde görülmektedir. (Elrington ve Ark., 1991)

Hematolojik bulgulara ise; anemi, lökosit, trombosit, eozinofili, hiperkoagülasyon bozuklukları (Trousseau sendromu, derin ven trombozu ve tromboembolizm, dissemine intravasküler koagülopati, trombotik mikroanjiyopati, antitrombotik mikroanjiyopati) görülebilir. Tedaviye başlamayan akciğer kanseri hastalarında anemi görülme sıklığı yaklaşık %40 iken kemoterapi aldıktan sonra bu oran %80'e çıktığı görülmüş (Kosmidis ve Ark., 2005). Trombosit akciğer kanserinde yaklaşık %14 kadardır (Hamilton ve Ark., 2005).

Tümörden ektojik adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu, Cushing sendromuna neden olabilir. Akciğer kanseri hastalıklarında en yaygın KHAK'de görülür. Cushing sendromuna sahip KHAK prognozu sahip olmayanlara göre daha kötüdür. (İlias ve Ark., 2005)

2.7. Khdak Tanısı ve Evreleme

Kanserde genel olarak tanı aşamaları; klinik şüphe, fiziksel muayene, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri, doku tanısı ve en sonunda bunlara bağlı evreleme şeklindedir.

Akciğer kanseri olabileceğinden şüphelenilen kişilerden öncelikle detaylı anamnez alınmalı, fiziksel muayenesi yapılmalı ve kan tetkikleri istenmelidir. Metastazı düşündürebilecek bulgu ve semptomlar değerlendirilmelidir. Kanser şüphesine sahip bütün hastalarda tanıyı doğrulamak amacıyla biyopsi yapılması gerekir. KHDAK hastalarına etkin bir tedavi vermek adına moleküler testler önemlidir bundan dolayı, analiz için yeterli doku sağlamak amacıyla kor biyopsi daha fazla tercih edilmektedir.

Hastalığın patolojik tanısı konulduktan sonra, ileri evre veya metastatik KHDAK hastalarında, kanserin histolojik alt tipine göre çeşitli moleküler analizler yapılarak mutasyon varlığının olup olmadığı veya mutasyon varsa hangi mutasyonların olduğu belirlenmelidir. Adenokarsinom veya NOS alt tipinde EGFR, ALK, ROS1, BRAF ve PD-L1 mutasyonlarına, suamöz hücreli karsinomda ise PD-L1 mutasyonuna ve miks tip histoloji olması durumunda ROS1 ve BRAF mutasyonlarına, miks tip histoloji veya sigara öyküsünün olmaması durumunda EGFR ve ALK mutasyonlarına bakılmasının gerektiğine dair kanaatler mevcuttur.

Akciğer kanserinden şüphelenilen hastaların, klinik evrelemesi radyografik görüntüleme ile başlar (Silvestri ve Ark., 2013)(Ost ve Ark.,2013). Biyopsiden önce radyolojik evreyi saptamak, tanı için doku örneklemesinin uygun alandan yapılmasını sağlar. BT ve PET-BT, tümör boyutu (T), mediastinal lenf nodu genişlemesi (N) ve potansiyel intratorasik veya toraks dışı yayılımların (M) non-invaziv (yani metastaz olup olmadığını) olarak değerlendirmesini sağlar. Akciğer kanseri olma olasılığı fazla ise evre değerlendirmesine devam etmek, tanıyı onaylamaktan daha faydalıdır. (Xu ve Ark., 2020). Örneğin potansiyel bir soliter metastaz ya da emin olunmayan göğüs boşluğundaki bir lenf nodunun biyopsisi hem evreyi hem de teşhisi doğrulayabilir (Peterson ve Ark., 2017).

Evreleme primer tümörün yaygınlığını veya ciddiyetini ve metastazın boyutunu tanımlamak için hekimler ve diğer tıbbi profesyoneller tarafından kullanılan bir sistemdir. Evreleme primer tümörün derecesine ve metastaz derecesine dayanmaktadır.

Tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi, sağlık profesyonelleri tarafından tüm dünyada en sık kullanılan evreleme sistemlerinden biridir. Bu sistem, Uluslar arası Kansere Karşı Birlik (UICC) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından kabul edilmiştir. Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) bu sistemi kapsamlı kanser veritabanında kullanmaktadır ve çoğu tıbbi tesisler TNM sistemini kanser bildiriminde ana yöntem olarak kullanmaktadır.

TNM sistemi, tümörün derecesine (T), lenf nodlarına yayılma derecesine (N) ve metastaz varlığına (M) dayanmaktadır. TNM evreleme sistemleri Tablo 2.3,2.4, 2.5 ve 2,6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Sekizinci TNM evreleme sistemi

Açıklama	8. Sınıflama
T	
Karsinoma in situ	Tis (skuamöz veya adenokarsinom karsinoma in situ)
Minimal invaziv adenokarsinom	T1mi
≤ 1 cm	T1a
> 1-2 cm	T1b
> 2-3 cm	T1c
> 2-3 cm	T1c

> 3-4 cm	T2a
> 4-5 cm	T2b
> 5-7 cm	T3
> 7 cm	T4
Karinaya 2 cm'den daha yakın bronş tutulumu	T2
Karina invazyonu	T4
Hiler bölgeye uzanan lobar atelettazi/pnömoni	T2
Total atelettazi/pnömoni	T2
Diyafragma invazyonu	T4
Mediastinal plevra invazyonu	-
Göğüs duvarı invazyonu (superior sulkus tümörleri, frenik sinir, pariyetal plevra dahil)	T3
Primer tümörle aynı lobda nodül yada nodüller	T3
Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül yada nodüller	T4
Kalp ve mediastinal ana yapıların invazyonu	T4
N	
Lenf nodu tutulumu yok ya da bölgesel lenf nodu tutulumu	N0, N1, N2, N3
M	
Toraks kavitesi içerisindeki metastazlar	M1a
Tek ekstratorasik metastaz	M1b
Multiple ekstratorasik metastaz	M1c

Tablo 2.4. N-Bölgesel lenf bezleri

Nx	Bölgesel lenf bezleri değeriendirilemiyor
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

Tablo 2.5. M-Uzak metastaz

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2.6. T-Primer tümör

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 , bronkopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan) ¹
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom*
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ^{2**}
T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan Tümör*** * 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 nodüller
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)
* Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör	

yayımı da T1a olarak sınıflandırılır. ** Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan *** Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.	
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

2.8. Tedavi

Kanser hastalarının tedavi planı yapılırken birçok faktör göz önüne alınır. Tümör evresi hastaya verilecek tedavi seçeneklerini belirlemede en önemlisidir. Bunun yanında tedavi yöntemini belirlerken; hastanın yaşı, performans durumu, histoloji, moleküler patoloji ve hastanın tercihleri de göz önüne alınmalıdır (Planchard ve Ark.,2018)

Akciğer kanser tedavisinde genel olarak; kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemler tek başına veya birlikte kullanılır. Uygulanacak yöntemler KHDAK hastalarında evrelere göre farklılık gösterir.

2.8.1. Cerrahi

KHDAK hastalarında erken evrelerde (evre 1-2 veya bazı evre 3) tercih edilen bir yöntemdir. Evre 1 ve 2 hastalar mümkün olduğunda tüm bir akciğerin çıkarılmasıyla veya bir kısmının veya akciğerin bir lobunun çıkarılmasıyla tedavi edilir. Tümörün yerleşim yerine, boyutuna ve yaygınlığına göre cerrahi işlemin büyüklüğüne karar verilir.

2.8.2. Radyoterapi

Radyasyon tedavisi yüksek enerjili X ışınlarının kanserli hücreleri yok etmesi ve kanserli hücreleri küçültmesi amacıyla kullanılır. Erken evre KHDAK hastalarında; komorbiditeleri olan, cerrahi tedavinin sağlanamadığı veya ameliyat olmayı reddeden hastalarda küratif tedavi amacıyla kullanılır. Fakat sonuçları cerrahi kadar iyi değildir. Evre 3 hastalarda da postoperatif tedaviye ek radyoterapi kullanılabilir.

İleri evre akciğer kanserinde birçok bölgede görülen bası ve metastazlara bağlı semptomların tedavisinde radyoterapiden yararlanılabilir. Bu evrede radyoterapi tedavi edici değil, semptomları gidericidir.

Tümörün cerrahi olarak tamamen çıkarıldığı erken evre KHDAK hastalarına operasyon sonrasında RT önerilmez (Postmus ve Ark., 2017).

2.8.3. Kemoterapi

Ana amacı sağlıklı hücrelere zarar vermeden malign hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını durdurmaktır.

KHDAK’de kemoterapi rezeksiyonun mümkün olduğu evre III hastalarda cerrahi öncesinde, rezeke edilemeyen lokal ileri evre (evre IIIA/B) hastalarda radyoterapi ile birlikte ve evre IV hastalarda tek başına uygulanmaktadır. Rezeke edilemeyen Evre III hastalarda eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi ile hastalarda sağ kalım avantajı elde edilmiştir. Standart platin bazlı kemoterapi lokal ileri evre hastalarda sağkalımı iyileştirdiği için tedavinin önemli bir parçasıdır.

Evre IV hastalar için genellikle palyatif bakım tercih edilebiliyor (Sistemik terapi veya semptom bazlı palyatif bir yaklaşımla tedavi). Bir meta-analiz çalışmasında KHDAK hastalarında kemoterapi uygulanmasının sağkalım yararı sağlayabileceği gösterilmiştir. Platin bazlı rejimler metastatik KHDAK’li hastalarda kullanılan sitotoksik kemoterapi rejimlerinin temel taşıdır. Platin, başka tür kemoterapi (örneğin; paklitaksel, dosetaksel, pemetreksed, gemsitabin veya vinorelbin) ile birleştirilerek birkaç farklı rejim kullanılmıştır. (Horn ve Ark., 2018)

Kemoterapi, moleküler hedefli tedavi ve/veya immünoterapiye uygun görülen hastalarda yaşam kalitesinden ödün vermeden hayatta kalma süresinin uzatılabileceği günümüzde bilinmektedir.

2.8.4. Hedefe Yönelik Tedaviler

İleri evre metastatik KHDAK hastalarında standart kemoterapi tedavisinin sağkalıma etkisi sınırlıdır. Akciğer kanserinin oluşumu ve progresyonundan sorumlu bazı genetik değişikliklerin saptanması, tedavide yeni hedeflerin oluşumunu sağlayabilmektedir. Hedefe yönelik tedavilerin uygulanması tedavilerin cevap oranlarını ve progresyonsuz yaşam sürelerini iyileştirmesi yeni bir umut oluşturmaktadır.

Hedefe yönelik kanser tedavileri, tümör büyümesi ve ilerlemesi için gerekli olan spesifik / özel moleküllere müdahale etmek için tasarlanmış ilaçlardır. Geleneksel sitotoksik (hücre öldürücü) kemoterapiler, hücre bölünmesini engelleyerek vücuttaki hızla bölünen hücreleri öldürür. Hedefe yönelik tedavilerin temel amacı ise kanser hücrelerine daha hassas ve potansiyel olarak daha az yan etkili tedaviler uygulamaktır.

Hedefe yönelik tedavi için hastanın uygun olup olmadığı, genel tedaviye uygunluk kurallarının yanında hastaya moleküler testler (EGFR, ROS-1, ALK, BRAF, PDL-1) yapılarak belirlenir.

EGFR (epidermal büyüme faktörü), KHDAK ilk keşfedilen hedeflenebilir onkojenik mutasyondur. EGFR mutasyonu Kafkas ırkında %10-15, Asya ırkında ise yaklaşık %50 sıklıkla görülmektedir. Kadın sigara içmeyen adenokarsinomlarda ise bu oranın daha sık olduğu görülmüştür (Lynch ve Ark., 2004) (Mitsudomi ve Ark., 2007) EGFR mutasyonuna sahip hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Toksisite gelişmediği sürece ve hastada bir progresyon görülene kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. EGFR-TKI zamanla yeni mutasyonlara karşı direnç gösterebilmektedir. Yeni mutasyonlara karşı EGFR-TKI'lerinin değiştirilmesi önerilmektedir (Ettinger ve Ark.,2017).

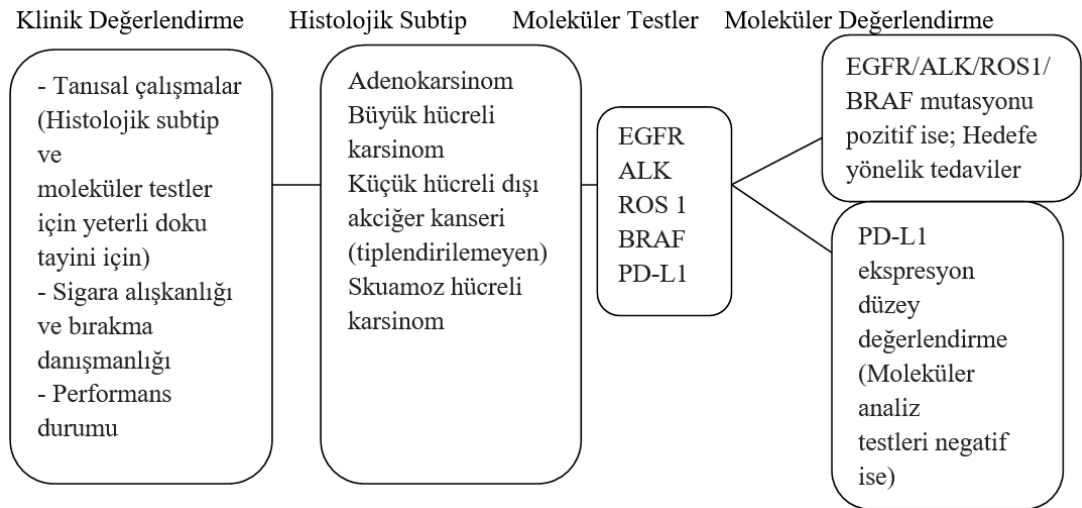
Yapılan araştırmalarda; EGFR-TKI tedavisi alan hastaların standart kemoterapi alan hastalara göre yanıt oranları, hayat kaliteleri ve performans skorunda iyileşme

görülmüştür. Ancak toplam yaşam süresinde ise anlamlı bir değişim olmamıştır (Han ve Ark., 2012) (Mok ve Ark., 2018)

ALK geni kromozom 2p23 de lokalizedir ve çeşitli yolakları aktive eden insülin tirozin kinaz reseptör ailesi ile ilgili proteini kodlar. ALK mutasyon tedavisinde TKİ olan krizitonip ilk sırada kullanılır. Önemli bir toksisite veya progresyon kanıtı olana kadar krizitonip kullanılması önerilir. Eğer ki hastada krizotinibe karşı bir direnç gelişmişse veya tedavi altında progrese olmuşsa 2. kuşak ALK tirozin kinaz inhibitörü olan ceritinip kullanılması önerilmektedir. (Ettinger ve Ark., 2017)

ROS-1 mutasyon geni sigara içmeyen Asyalı kadınlarda daha sık olduğu belirlenmiş. KHDAK hastalarının yaklaşık %1'inde ROS-1 mutasyon EGFR ve ALK'ya benzer şekilde tanımlanmış. Özel olarak ROS-1' hedefleyen TKİ yoktur. Birinci basamak tedavide crizotinip önerilmektedir.

ROS-1, BRAF, KRAS gibi mutasyonlar KHDAK'lı hastalarında daha az kullanılan sürücü mutasyonlardır ve bu mutasyona sahip hastaların mümkün olduğunca klinik çalışmalara dahil edilmesi önerilmektedir. (Ettinger ve Ark., 2017)



Şekil 2.4. Evre 4 KHDAK'de tedaviye genel yaklaşım

2.8.5. İmmünoterapi

İmmünoterapi, vücudun kanser, enfeksiyon ve diğer hastalıklarla savaşmasına yardımcı olmak için bağışıklık sistemini uyaran veya bazen de baskılayan biyolojik ajanların kullanıldığı bir tedavi türüdür. Kanserde de immünoterapi aynı

etki mekanizması ile; bağışıklık sistemini kanserle mücadele için tetikleyen bir tedaviyi gösterir.

Programlanmış ölüm-1(PD-1) bağışıklık sistemindeki T hücrelerinde bir kontrol noktası reseptörüdür. Kendi uyarıcı moleküllerine (ligand) bağlandığında bağışıklık sistemi pasifleşir. PD-1 reseptörü için hücre yüzeyinde programlanmış ölüm ligandı-1 (PD-L1) bulunur. PD-1 reseptörü PD-L1'e bağlandığında kanser hücresi T hücresinin sitotoksik etkisinden kaçır.

KHDAK tedavisinde anti PD-1 veya anti PD-L1 ilaçları aktif kullanılmaya başlanmıştır. Metastatik KHDAK hastalarda en az %50'sinde PD-L1 ekspresyonu varsa anti PD-L1 inhibitörü ilaçlar 1. basamak tedavide önerilmektedir. Progresyon oluşana kadar ya da düzenlenemeyen bir toksisite ortaya çıkana kadar anti PD-L1 tedavisine devam edilmesi gerektiğini öngörmektedir. Yapılan çalışmalar PD-L1 ekspresyonu olan ve anti PD-L1 tedavisi alan hastalarda platin bazlı kemoterapi alan hastalardan daha az yan etki ve daha iyi progresyonsuz sağkalım göstermiştir.

PD-L1 ekspresyonu %50'den az ise kombinasyon kemoterapi önerilmektedir. Diğer bir öneri ise tümör hücrelerinin en az %1'inde PD-L1 ekspresyonu varsa platin bazlı kemoterapiden sonra ikinci basamak tedavi için immünoterapi önerisidir.

2.9. Kaşeksi ve Beslenme

Malnütrisyon; yaşam kalitesini ve tedavi toksisitelerini olumsuz etkiler. Dahası kanser hastalarının %10-20 kadarının tümörün kendisinden ziyade yetersiz beslenmeden kaynaklı öldüğü tahmin edilmektedir. Bu yüzden; beslenme multi-faktöriyel kanser tedavisinde önemli bir rol oynar.

Lundholm'deki gruptan yapılan büyük bir çalışmada; kilo vermekte olan tüm kanser hastaları; fiziksel aktivite, vücut kompozisyonu, yaş ve kilo kaybında benzerliğe izin veren uygun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kanser hastalarının yaklaşık %50'sinin hipermetabolik olduğu bulunmuş. Benzer şekilde, yeni tanı alan kanser hastalarının %47'sinin hipermetabolik olduğu ve yağsız kütlenin, kg başına ölçülen dinlenmiş metabolizma hızı (REE)'na kıyasla daha yüksek bir oranda olduğu ölçülmüş.

Kanser hastalarında beslenme üç temel unsura dayanmaktadır; tutulumun olduğu bölge, tümörün cinsi ve tedavi şekli(cerrahi, RT, KT, immünoterapi, tekli veya çoklu tedaviler).

Kilo kaybının olup olmaması, ne kadar bir kilo kaybının olduğuna göre de hastanın kaşeksi durumunun klinik değerlendirmesi yapılır. ESPEN'in güncel kılavuzuna göre, eğer hastanın ağırlığının yaklaşık %10 ve üzerinde bir kilo kaybı varsa kaşeksi tanısı konulmaktadır.

Uluslararası konsensusa göre kanser kaşeksi, ilerleyici bir durum olarak nitelendirilmiştir ve klinik olarak: Son altı ayda stabil vücut ağırlığının %5'inden daha fazlasını kaybeden veya BKİ 20 kg/m²'den azalan ve devam eden kilo kaybı %2'den fazla olması durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda genellikle besin alımında azalma ve sistemik inflamasyon görülür.

Sitokinler, metabolik değişikliklerden ve kanserde kaşeksi gelişiminden sorumlu humoral (salgısal) etmenler arasında önemli bir yer almaktadır. Sitokinlerden; interlökin 1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF- α)'ün, kaşeksi oluşumunda merkezi sinir sisteminde besin alımını baskılayan bir nörotransmitter olan kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) ve glukoza duyarlı nöronların düzeyini artırarak rol aldığı düşünülmektedir.

TNF- α daha çok vücut yağ dokusunda ciddi azalmaya neden olurken, IL-1 ve IL-6 protein yıkımına ve albümin sentezinde azalmaya neden olmaktadır.

Özetle kanser kaşeksi: Aşırı kilo kaybı ile karakterize bir tükenme, anoreksi ve açlıktan farklı olarak kaşekside hem yağ hem kas kaybı mevcuttur. Hastaların tedavi yanıtı düşüktür ve yaşam kalitelerini düşüren durumlarla karakterizedir. Kanser hastalarının %50'sinden fazlasında kaşeksi görüldüğü ve mortalitelerin yaklaşık %20'si tümörün kendisinden çok kaşeksi nedeniyle olur. Bu durumda amaç beslenme durumunu değerlendirip malnütrisyonu tanımlayarak beslenme destek planını yaparak beslenme tedavisini başlatmaktır.

Günümüzde hastanın iştahı üzerinde olumlu etkiye sahip ilaçlar (kortikosteroidler, meggestrol asetat), anabolik ajanlar ve kaşektin tümör nekroz faktörünün salınımını engelleyen ilaçlar da tedaviye destek amacıyla kullanılmaktadır.

2.10. Sarkopeni

“Sarx (kas)” ile “penia (kayıp)” sözcüklerinden türetilen sarkopeni iskelet kas kütlelerinin ve kas gücünün dejeneratif kaybı olarak bilinen Yunanca bir terimdir. Sarkopeni, genellikle kanser tanısı almış hastalarda görülen, hayat kalitesini düşüren ve kötü prognoza sebep olan kaşeksi sendromunun bir parçası olarak bilinmektedir.

Kanser hastalarında sarkopeninin görülme sıklığı %11-%74 arasında değişebilmektedir (Scacher ve Ark., 2016). Kanser hastalarında sarkopeni varlığını kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Literatürde bulunan çoğu çalışma; kas kütlesi ile kemoterapi ilaçlarının oluşturduğu toksisite (yan etkiler) arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Bazı kemoterapi ilaçları hastanın kilosuna göre bazı kemoterapi ilaçları ise hastanın vücut yüzey alanına göre ayarlanmaktadır. Sarkopenide yan etki artışı vücut yüzey alanına göre ayarlanan ilaçlarda daha fazladır. Bu durumun sonucunda da kas kaybına azalmasından dolayı toksisitenin artması nedeniyle tedaviye yanıt oranlarında düşüş olduğu tespit edilmiştir.

Sarkopeni; tümörün yayılması, kemoterapiye bağlı toksisite sıklığının artması ve hastanede kalınan süresinin uzaması gibi önemli morbiditelere yol açar. Sonuçta sarkopeni varlığının erken tespiti ve ciddiyetinin anlaşılması kanser hastalarında uygulanacak olan tedavi yöntemini yönlendirebilir ve hastanın yaşam kalitesine olumlu katkılar sağlayabilir.

Sarkopeniyi tanımak bozulmuş fonksiyonel performans ve sakatlıkla ilişkili azalmış güç kaybı ve azalmış kas kütlesi ile ilişkili olduğundan önemlidir. Güncel yayınlanan öneriler sarkopeniyi tanımlamak için çoklu ölçüm teknikleri ve bu tekniklerle ilgili tanım noktaları sağlar. Sarkopeninin değerlendirilmesi için kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans ölçümleri yapılmaktadır. Son araştırmalar, malign hastalığın ilerlemesini teşhis etmek ve izlemek için sıklıkla kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarını sarkopeni açısından risk altında olabilecek hastaları belirlemek için kullanmıştır. (Peterson ve Ark., 2017)

BT inceleme:

Bilgisayarlı tomografi incelemeleri 128 detektörlü BT cihazı (Somatom Definition Edge, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) ile gerçekleştirildi. Toraks BT görüntüleri akciğer apeks seviyesinden L2 vertebra seviyesinde sürrenal bez

seviyesine dek çekim yapıldı. Toplamda 100-110 ml non iyonik iyotlu kontrast madde (370/400 mg/ml), 4-5 ml/sn hızda ve ardından 40-60 ml saline infüzyonu otomatik enjektör kullanılarak antekubital ven yoluyla verildi.

Multidetektör BT görüntüleri network aracılığı ile volüm ölçümünü değerlendirmek için başka bir iş istasyonuna gönderildi (Syngo via Siemens Healthcare, GERMANY).

İmaj değerlendirme:

Öncelikle her bir hastanın BT taramasında bireysel omurga düzeyleri belirlendi. Daha sonrada, Th11 vertebra orta seviyesinden bireysel görüntüleme dilimini seçip sağ ve sol paravertebral kasların sınırları çizildi. Ortaya çıkan kapalı bölgelerin alanı paravertebral kaslarının kesit alanını oluşturmak üzere otomatik olarak hesaplandı (ŞEKİL 2.5.). Daha sonra paravertebral kasta hedeflenen dokunun en büyük region of interest (ROI)i seçilerek, ancak normal doku ile sinyali karışmaması için kas kapsülüne yaklaşımdan dansitesi ölçüldü ve HU cinsinden kaydedildi. Yine Th11 vertebra seviyesinde cilt altı yağ dokunun volümü benzer şekilde sınırları çizilerek hesaplandı (ŞEKİL 2.6.).

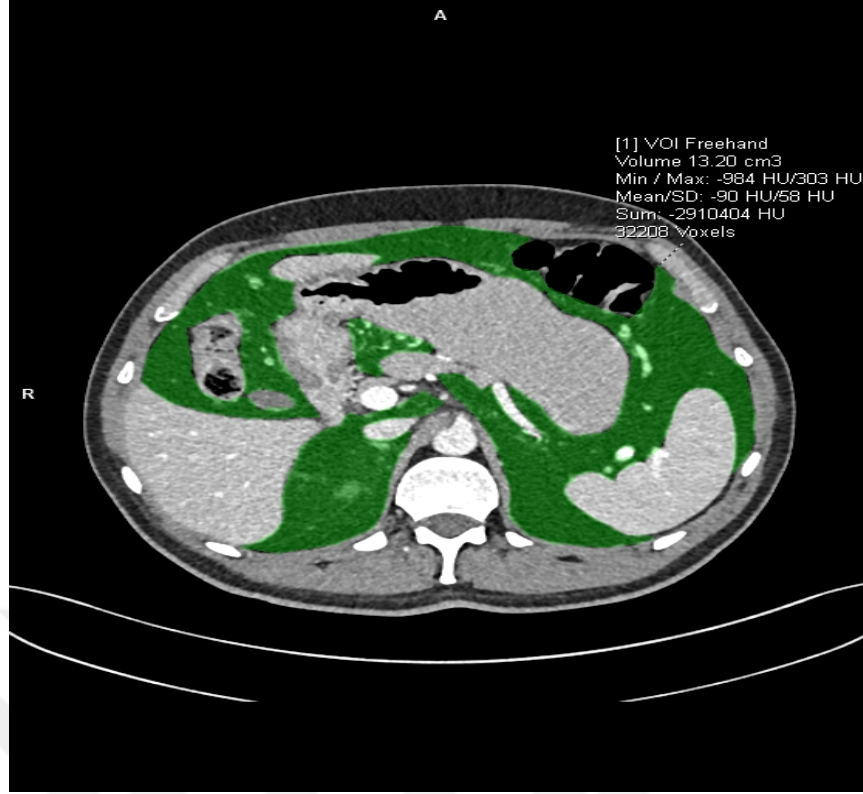
Sürrenal bezlerin en iyi görüldüğü yaklaşık L1 vertebra seviyesinde visseral yağ miktarı volümü de hesaplanarak kaydedildi (ŞEKİL 2.7.).



Şekil 2.5. Ortaya çıkan kapalı bölgelerin alanı



Şekil 2.6. Cilt altı yağ dokunun volümü



Şekil 2.7. Visseral yağ miktarı volümü

Sarkopeniyi tanımlayabilmek için; hastaların fiziksel performansı, kas kütlesi ve kas gücü birlikte değerlendirilmektedir.

Sarkopeni tedavisinde ise temel olarak; egzersiz, beslenme desteği ve hormon bazlı ilaçlar etkindir.

2.10.1. Egzersiz

Egzersiz, optimal vücut kompozisyonunu korumanın en uygun yoludur. Haretsizlikle birlikte vücudun sahip olduğu kas kitlesi azalmaktadır (Fielding ve Ark., 2011). Tartışmalı bir çalışma; uzun süren inaktivite durumunun kaslarda protein sentezininin, vücut yağsız kas oranının ve ekstremitelerde yağsız kas oranının azaldığını göstermektedir. (Kortebein ve Ark., 2007)

Kanıtlar gösteriyor ki mortalite/morbidite ile fiziksel egzersiz arasında ilişki vardır. Düzenli fiziksel aktivite yapan bireylerde yapmayan bireylere göre mortalite oranlarının daha fazladır. Egzersizin kanser hastalarında da pozitif etkilerinin mevcut olduğu çalışmalarda rapor edilmiştir. (Galvao ve Ark., 2010)(Adamsen ve Ark., 2009) Egzersizin olumlu etkisini ortaya koyan bir metaanalize göre direnç egzersizi hem de aerobik (esneklik ve denge) egzersiz programlarına alınan

hastaların kas kütlesinde belirgin artış olduğu ortaya konulmuştur.(Calvain ve Ark., 2013)

2.10.2. Beslenme Desteği

Sarkopeni kanser kaşeksisi ile birlikte görülebilir. Kanser kaşeksisinin en belirgin bileşeni astenidir ve kanser hastalarındaki iskelet kası yıkımının önemli göstergesidir. Kanser kaşeksisinde iskelet kası protein kitlesi azaldığı halde visseral protein kompartmanında artış olmaktadır. Kanserdeki kötü prognozda, iskelet kası protein kaybı önemli bir faktördür.

Kanser hücreleri ve ona karşı tepki veren vücut hücreleri hormon benzeri çeşitli biyomeküller salgılayarak (sitokinler) katabolizmayı tetikler. Sitokinlerin aracılık ettiği ve önlenemeyen hipermetabolizma süreci nedeni ile hem enerji tüketimi artar hem de besin alımı azalır. Nutrisyonel destek için;

-Hastalığın yerine, tipine uygulanacak tedaviye, süresine ve tedavinin muhtemel yan etkilerine,

-Hastalığa bağlı belirti,

-Sağkalım Beklentisine,

-Nutrisyonel Duruma,

-Gıda alabilme durumuna,

-Bağırsak fonksiyonlarına,

-Hasta ve yakınlarının psikolojik profillerine,

-Önerilecek beslenme desteği yönteminin uygulanabilirliğine bağlı olarak planlanmaktadır.

Nutrisyonel desteğin sağlanabilmesi için hemodinaminin sağlanmış olmasına dikkat edilmelidir.

2.10.3. Hormon Bazlı İlaçlar

Hastanın iştahı üzerinde olumlu etki yapan ilaçlar (kortikosteroidler, megestrol asetat), anabolik ajanlar ve kaşektin tümör nekroz faktörünün salınımını engelleyen ilaçlar ilgili çalışmalarda mevcuttur (Erdem, Gümüşsel 2013).

2.11. Prognostik Nütrisyonel İndeksi (Pnı)

Katabolizmanın arttığı onkoloji hastalarında kötü beslenme; hastalığın seyrini, hastanın tedaviye yanıtını, hastanede kalış süresini, sağlık bakım masraflarını, hayat kalitesini ve sağkalımını etkiler. Klinik pratikte beslenme riskini değerlendirmede Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) kullanılmaktadır (Tefferi ve Ark., 2018) (Lucijanic ve Ark., 2018).

PNI terimi, Smale ve meslektaşları tarafından ilk kez 1981 yılında önerilmiştir. Zamanla kanserli hastalar için klinik bir belirteç olarak kullanmaya başlanmış olup Kanserli hastanın immünolojik ve nütrisyonel durumunu yansıtan bir ölçüt haline gelmiştir. Başlangıçta mide kanseri başta olmak üzere gastrointestinal sistemi tutan kanserlerde komplikasyon riskini ve mortaliteyi değerlendirmek için kullanılsa da daha sonrasında KHDAK dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde de güçlü bir prognostik gösterge halini almıştır (Kubota ve Ark., 2014) (Candido ve Ark., 2013)

Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) albümin ve mutlak lenfosit değeri kullanılarak hesaplanır. $PNI = (10 \times \text{serum albümin (g/dL)}) + [0,005 \times \text{lenfosit sayısı (/mm}^3\text{)}]$. Serum albümin uzun süreli beslenmeme durumunu değerlendirmek için kullanılan bir biyobelirteçtir. Malnütrisyon ve uzun süreli inflamatuvar serum albümin sentezini baskılayabilir. Lenfosit bağışıklık sistemi için kilit rol oynar ve tümör hücrelerinin hücre bölünmesini, yayılımını ve başka dokulara göç etmesini engeller. Düşük lenfosit miktarı bağışıklık sisteminin onarılmasını zorlaştırırken kötü prognoza da yol açar (Xu ve Ark., 2020). Düşük serum albümin ve lenfosit miktarı PNI düşüklüğüne yol açar; kanser hastalarında düşük PNI kötü genel sağkalım ve ameliyet sonrası komplikasyonların varlığı ile ilişkilendirilmektedir (İlias ve Ark., 2005).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Araştırmamız, ileri evre metastatik küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında sarkopeni ve PNI değişimlerinin tedavi yanıtı ve sağkalımla ilişkisini değerlendirmek amacıyla tanımlayıcı çalışma olarak planlanmıştır.

3.2. Araştırma Örneklemine Tanımlanması

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi tıbbi onkoloji polikliniğinde MİA MED hasta veri sisteminden tarama yapılarak tespit edilen 2014-2021 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine başvuran ileri evre metastatik küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan 2502 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Tanı anında palyatif destek bakıma dahil olmayan sistemik tedaviye uygun görülen hastalar
2. Klinik çalışmada kullanacağımız nutrisyonel değerlendirme için; laboratuvar testlerine ulaşabildiğimiz ve sarkopeni değeri için bilgisayarlı tomografi sonuçlarına ulaşabildiğimiz hastalar
3. 18 yaşı ve üstünde hastalar

Dışlama kriterleri:

1. Metastatik hastalığın olmaması
2. Tanıda herhangi bir sistemik tedaviye uygun görülmemesi
3. Palyatif destek tedavide kalınmış olması
4. Tedavi alamamış olmaması
5. Klinik ve laboratuvar sonuçlarına hasta veri sisteminden ulaşılamayan hastalar

Akdeniz Üniversitesi hasta veri sistemi MİA-MED üzerinden ve hasta dosyalarından 2502 hasta tarandı. Çalışmaya dahil olma kriterleri uygulandığı zaman 155 hasta çalışmaya dahil edildi. Hayatını kaybetmiş hastalar için ise Ölüm Bildirim Sistemi kullanıldı. MİA-MED sistemi taranarak; tanı tarihi, tanı yaşı, cinsiyet, sigara öyküsü,

histopatolojik alt tip, metastaz bölgesi, tanı anında ve sistemik tedavi aldıktan sonra olmak üzere iki defa ağırlık, boy, BKİ, lenfosit, albümin, PNI, nötrofil, hemoglobin, trombosit, CRP, ECOG değerlerine ve birinci, ikinci ve üçüncü basamak kemoterapide; aldığı ilaçlar, başlama tarihi, bitiş tarihi, tedavi yanıtı, progresyon tarihleri, son kontrol tarihleri ve yaşayıp yaşamadığı bilgileri çalışma amacına uygun olarak hazırlanan hasta tanıtım formuna yazıldı.

Kemoterapi öncesi ve sonrası hematolojik durum/toksisite varlığı (anemi, lökopeni, nötropeni, lenfositopeni, trombositopeni), sistemden taranarak Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versiyon 5'e göre analiz edilip kaydedildi. Kemoterapi öncesi ve sonrası bilgisayarlı tomografi aracılığı ile iskelet kas alanı hesaplanıp hasta tanıtım formuna kaydedilmiştir.

3.3. Çalışma Tasarımı

Çalışmada analiz edilen tüm veriler 65 yaş ve üstü, 65 yaş altı ve tüm yaş olmak üzere 3 grupta değerlendirildi. Tanı aldığı anda hastaların sigara kullanıp kullanmadıklarına göre; içmemiş, eski içici ve aktif içici olarak üç ayrı gruba dahil edildi. Vücut Kitle İndeksi (VKİ), ağırlık (kg)/boy² (metre²) formülü ile hesaplandı. Hastalar tümör histolojik tipine göre skuamöz hücreli, adenokanser adenoskuamöz ve NOS olarak dört gruba ayrıldı. Metastaz yeri ve multipl metastaz olup olmaması incelenen parametrelere eklendi.

ECOG performans statüsü için hasta dosyaları ve MİA-MED sistemi incelenerek kemoterapi öncesi ve sonrası hesaplanan skor belirlendi. Hastalar ECOG skoruna göre ECOG0, ECOG 1, ECOG 2, ECOG 3 dört ayrı gruba dahil edildi.

Kemoterapi öncesi ve sonrası hematolojik durum (anemi, nötropeni, trombositopeni) sistem üzerinden taranarak CTCAE versiyon 5'e göre değerlendirilip kaydedildi. Hematolojik toksisite grade artışına göre var/yok kabul edildi. Anemi toksisite grade derecelerine göre grade 1, grade 2, grade 3 ve grade 4 olmak üzere dört ayrı gruba dahil edildi.

Tedavi yanıtlarını değerlendirebilmek amacıyla birinci basamak tedavi sonrası hasta dosyaları ve MİA-MED sistemi incelenerek hastanın birinci basamak tedaviye verdiği yanıt tam yanıt, kısmi yanıt, stabil ve progresyon olarak dört ayrı gruba dahil edilmiştir.

Hasta dosyalarında ve MİA-MED sisteminde prognozu hakkında yeterli bilgi olmayan hastaların ölüm tarihleri Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) kullanılarak belirlendi. Sağ olan hastaların sağkalım sürelerindeki sonlanım noktası, son kontrol tarihi olarak kararlaştırıldı ve sağkalım süreleri hesaplandı.

3.4. Nütrisyonel İndeksler

Prognostik Nütrisyonel İndeksi (PNI): PNI, serum albümin seviyesi ve periferik kan toplam lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanır (Onodera et al., 1984). Kesim noktalarının değeri istatistiksel analiz sonucunda tanı anında PNI1 değeri 41,3, birinci basamak tedavi sonunda PNI2 değeri 41,1 olarak belirlendi. Hastalar, düşük PNI (<42) ve yüksek PNI (>42) olarak iki gruba atandı.

$$PNI = [10 \times \text{serum albümin (g/dl)}] + [0.005 \times \text{toplam lenfosit sayısı (per mm}^3\text{)}]$$

3.5. Sarkopeni

Hastaların tanı anı ve birinci basamak tedavi sonrası sarkopeni değişimlerini bulmak amacıyla Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda çekilen BT ya da Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda çekilen PET/BT görüntülemelerinin değerlendirilmeleri sonucunda iskelet kas alanına ulaşılmıştır. Kesim noktalarının değeri istatistiksel analiz sonucunda tanı anında İKA1 değeri 7, birinci basamak tedavi sonunda İKA2 değeri 6.3 olarak belirlendi. Hastalar, düşük İKA (<7) ve yüksek İKA (>7) olarak iki gruba atandı.

3.6. Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışmada hasta bilgilerinin elde edilebilmesi için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği'nden hastane veri arşivi kullanım izni (EK-1) ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan KAEK-631 karar no'lu ve 26.10.2022 tarihli etik kurul onayı alındı (EK-2). Bu çalışma retrospektif yapıldığından Bilimsel Araştırma Fonuna ihtiyaç duyulmadı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n (%), ortalama±standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Genel sağkalımı öngörmede hastaları İKA ve PNI

değerlerine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için verilerimizdeki ortanca değerler belirlenmiş ve kullanılmıştır. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi kullanılırken, grupların sağkalım oranlarının karşılaştırılmasında Log-Rank testi kullanılmıştır. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Genel sağkalım, tanı başlangıcından ölüm ya da son değerlendirmeye kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmamızda 155 hastaya ait veriler analiz edildi. Hastaların 125'i (%80.6) erkek ve 30'u (%19.4) kadın idi. Hastaların %45.8'i aktif sigara içicisiydi. En sık görülen histoloji %64.5 ile adenokanser, %23.2 ile yassı hücreli ve %6.5 ile adenoskuamöz kanser idi. En sık görülen metastaz bölgeleri sırasıyla %56.1 ile kemik, %36.1 beyin ve %20.6 ile karaciğer idi. Çalışma anında en sık görülen ECOG PS %60.6 ile '1' ve %24.5 ile '0' idi. Birinci basamak kemoterapi ile objektif yanıt oranı (tam veya kısmi yanıt) %43.8 idi (n=68). Tedavi başlangıç zamanında hastaların %53.5'i 65 yaş ve altında idi. %48.4'ü BKİ>25 idi.

Hastaların ortalama yaşı 65(24-82) idi. Erkeklerin ortalama yaşı kadınlara göre daha yüksek idi (60 vs. 66.5 idi. P<0.0001). ortalama BKİ 25.8 (14.3-50.0) ve ortalama PNI1 41,3 (15.2-50,4) ve iskelet kas alanı1 7.0 (0.8-38.0) idi. Ortalama BKİ2 23.5 (14.7-48.4) ve PNI2 41.1 (5.4-49.7) ve iskelet kas alanı2 6.3 (0.6-48.0) idi. PNI hastaların %51'inde azalmış ve %47.7'sinde artmış bulundu.

Tablo 4.1 Ortanca Başlangıç PNI değerine göre demografik veriler ve toksisite

		PNI1 <42 (%)	PNI1>42 (%)	P
Yas	<65	48	52	.039
	>65	65	35	
Cinsiyet	Kadın	63	37	.357
	Erkek	54	46	
Sigara	İçmemiş	57	43	.158
	Ex smoker	61	39	
	Aktif içici	49	51	
ECOG	0	39	61	.032
	1	56	44	
	2	79	21	
	3	83	17	
BKİ	<25	66	34	.014
	>25	46	54	
KT yanıt	Tam	80	20	.243
	Kısmi	60	40	
	Stabil	60	40	
	Progresyon	45	55	
IKA1	1	62	38	169
	2	51	49	
Progresyon	Yok	46	54	.462
	Var	57	43	
Anemi	1	47	53	0.36
	2	77	23	
	3	67	33	
	4	60	40	

Hastaların ECOG performans skorları ile başlangıç PNI (prognostik beslenme indeksi) değeri arasında anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi. ECOG performans değerinin yüksek olduğu hastaların başlangıç PNI değerinin daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır (Tablo 4.1).

Beden kitle indeksi (BKI) ile başlangıç PNI değeri arasında da anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. BKI değeri düşük olan hastalarda başlangıç PNI değerinin daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Tedavi ile PNI değerindeki değişime göre demografik veriler ve toksisite

		PNI'de azalma (%)	PNI'de artma (%)	P
Yas	<65	51	49	.790
	>65	53	47	
Cinsiyet	Kadın	47	53	.544
	Erkek	53	47	
Sigara	İçmemiş	61	39	.153
	Ex smoker	59	41	
	Aktif içici	45	55	
ECOG	0	62	38	.405
	1	51	49	
	2	43	57	
	3	33	67	
BKI	<25	46	54	.245
	>25	55	45	
KT yanıt	Tam	44	56	.168
	Kısmi	46	54	
	Stabil	65	35	
	Progresyon	50	50	
IKA1	1	47	53	.303
	2	56	44	
Progresyon	Yok	46	54	.679
	Var	52	48	
Anemi	1	54	46	.685
	2	46	54	
	3	43	57	
	4	60	40	

Her ne kadar PNI ile hematolojik toksisiteler arasında bir ilişki olabileceğini düşünsek de PNI' deki değişimin hemotolojik toksisiteler ve kemoterapiye yanıt ile arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Tablo4.2).

Tablo 4.3. Ortanca Başlangıç İskelet kas alanı değerine göre demografik veriler ve toksisite

		IKA1 <7 (%)	IKA1 >7 (%)	P
Yas	<65	46	54	.725
	>65	52	48	
Cinsiyet	Kadın	67	33	.017
	Erkek	42	58	
Sigara	İçmemiş	50	50	.481
	Ex smoker	45	55	
	Aktif içici	45	55	
ECOG	0	37	63	.093
	1	47	53	
	2	64	36	
	3	83	17	
BKI	<25	56	44	.009
	>25	35	65	
KT yanıt	Tam	60	40	.816
	Kısmi	46	54	
	Stabil	51	49	
	Progresyon	43	57	
Progresyon	Yok	38	62	.515
	Var	48	52	

Cinsiyet ile başlangıç iskelet kas alanı arasındaki ilişkiye bakıldığında zaman aralarında anlamlı bir fark bulunmaktadır. İKA'nın kadınlarda daha düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 4.3).

Beden kitle indeksi (BKI) ile başlangıç iskelet kas alanı arasında anlamlı bir fark bulundu. Beden kitle indeksi düşük olan hastalarda İskelet kas alanının düşük olduğu ortaya çıkmaktadır (Tablo 4.3).

Her ne kadar ECOG performans durumu ile İKA arasında anlamlı bir fark olmasa çıkmamış olsa da ECOG performansı iyi olan hastaların İKA daha yüksek olduğu gözlemlenmektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Tedavi sonrası ortanca İskelet kas alanı değerine göre demografik veriler ve toksisite

		IKA2 <7 (%)	IKA2 >7 (%)	P
Yas	<65			
	>65			
Cinsiyet	Kadın	80	20	.064
	Erkek	62	48	
Sigara	İçmemiş	68	32	.294
	Ex smoker	72	28	
	Aktif içici	59	41	
ECOG	0	55	45	.293
	1	67	33	
	2	79	21	
	3	83	17	
BKI	<25	70	30	.113
	>25	57	43	
KT yanıt	Tam	60	40	.242
	Kısmi	62	38	
	Stabil	80	20	
	Progresyon	61	39	
Progresyon	Yok	61	39	.748
	Var	66	34	
PNI1	<43	73	27	.043
	>43	57	43	
IKA1	<7	94	6	<0.001
	>7	40	60	

Başlangıç prognostik beslenme indeksi (PNI) ve başlangıç iskelet kas alanı (İKA) ile tedavi sonrası iskelet kas alanı (İKA) arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır. Başlangıç PNI ve başlangıç İKA değerleri düşük olan hastaların tedavi sonrasında da İKA değerlerinin düşük olduğu ortaya çıkmaktadır (Tablo 4.4).

Başlangıç İKA değeri yüksek olan hastalarda olmayanlara göre İKA daha fazla arttığı gözlemlenmektedir (Tablo 4.4).

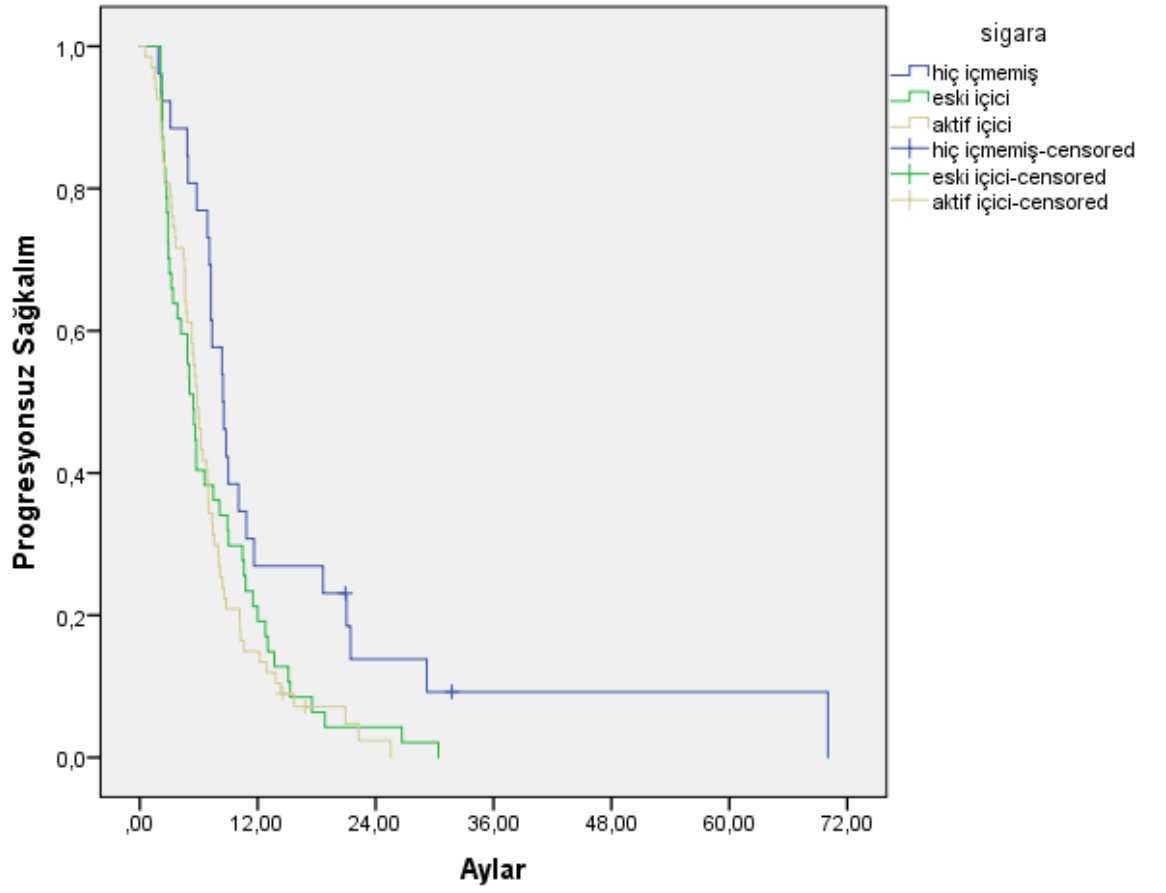
4.2. Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Tablo 4.5. Ortanca Başlangıç PNI değerine göre ortanca progresyonsuz ve genel sağkalım

		PFS (ay)	P	OS (ay)	P
Yas	<65	9.7	.431	21.6	.209
	>65	7.6		17.8	
Cinsiyet	Kadın	14.3	.009	19.9	.967
	Erkek	7.4		19.8	
Sigara	İçmemiş	15.6	.013	27.6	.013
	Ex smoker	7.6		21.3	
	Aktif içici	7.2		16.0	
Histoloji	Skuamöz	7.1	.251	17.8	.307
	Adenokanser	9.5		19.8	
	Adenoskuamöz	5.5		16.7	
	NOS	14.9		32.1	
ECOG	0	9.1	.744	19.8	.301
	1	9.0		21.2	
	2	8.4		17.2	
	3	9.9		11.5	
BKI	<25	7.4	.164	17.9	.133
	>25	10.5		22.2	
PNI	<43	8.3	.390	18.6	.275
	>43	8.8		21.5	
PNI değişim	Negatif	8.1	.966	19.2	.929
	Pozitif	8.9		19.1	
KT yanıt	TY+KY	12.0	<.001	21.8	.007
	Stabil	9.2		23.4	
	Progresyon	4.9		14.9	
IKA1	<7	7.2	.180	17.2	.050
	>7	9.7		22.2	
IKA2	<7	6.9	.549	14.2	.163
	>7	5.8		16.3	

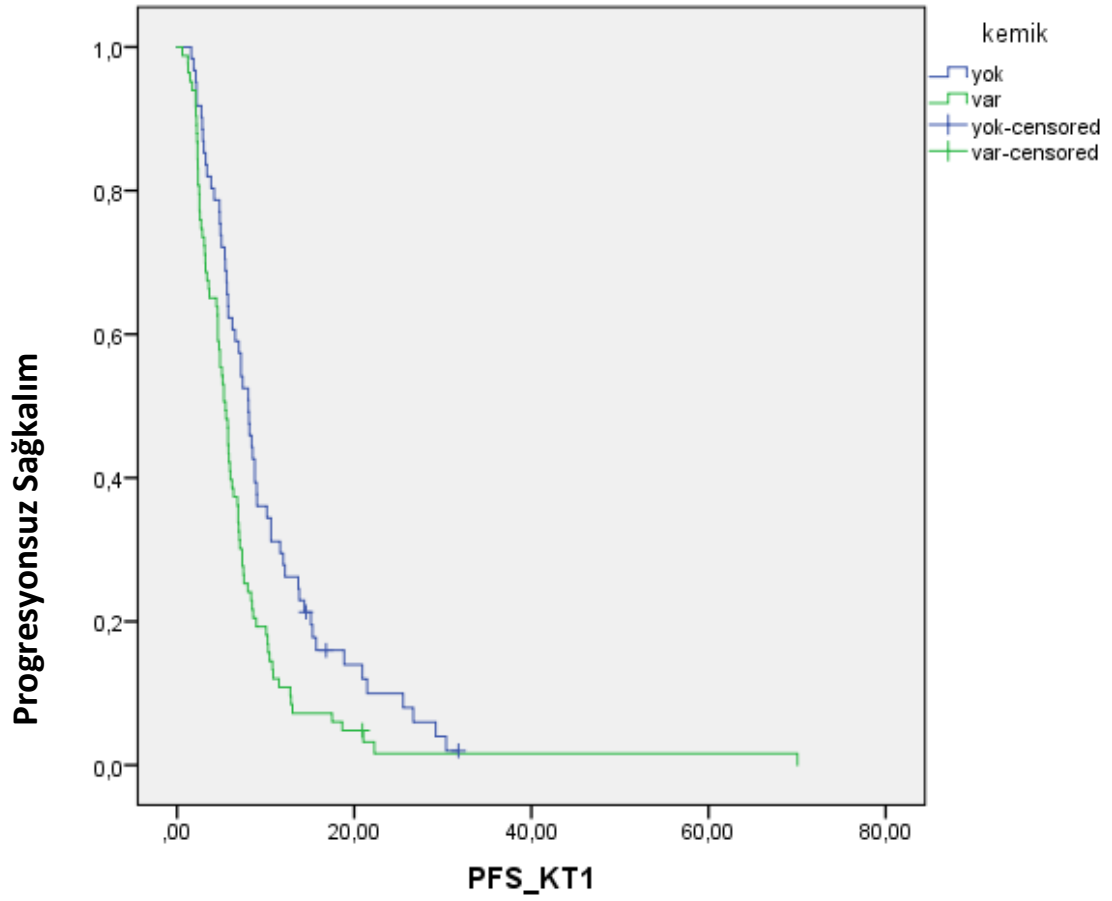
Kemoterapiye tam yanıt ve kısmi yanıt alan hastaların sağkalımı daha iyi olduğu gözlemlendi. Ancak prognostik beslenme indeksi (PNI) ve iskelet kas alanı (İKA) ile sağkalım arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.5).

Başlangıç İKA değeri 7 ve altında olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir değer elde edilememiş olsa da numerik olarak bir fark vardır. Anlamlı bir fark çıkmamasında hasta sayımızın etkili olabileceğini düşünmekteyiz (Tablo 4.5).



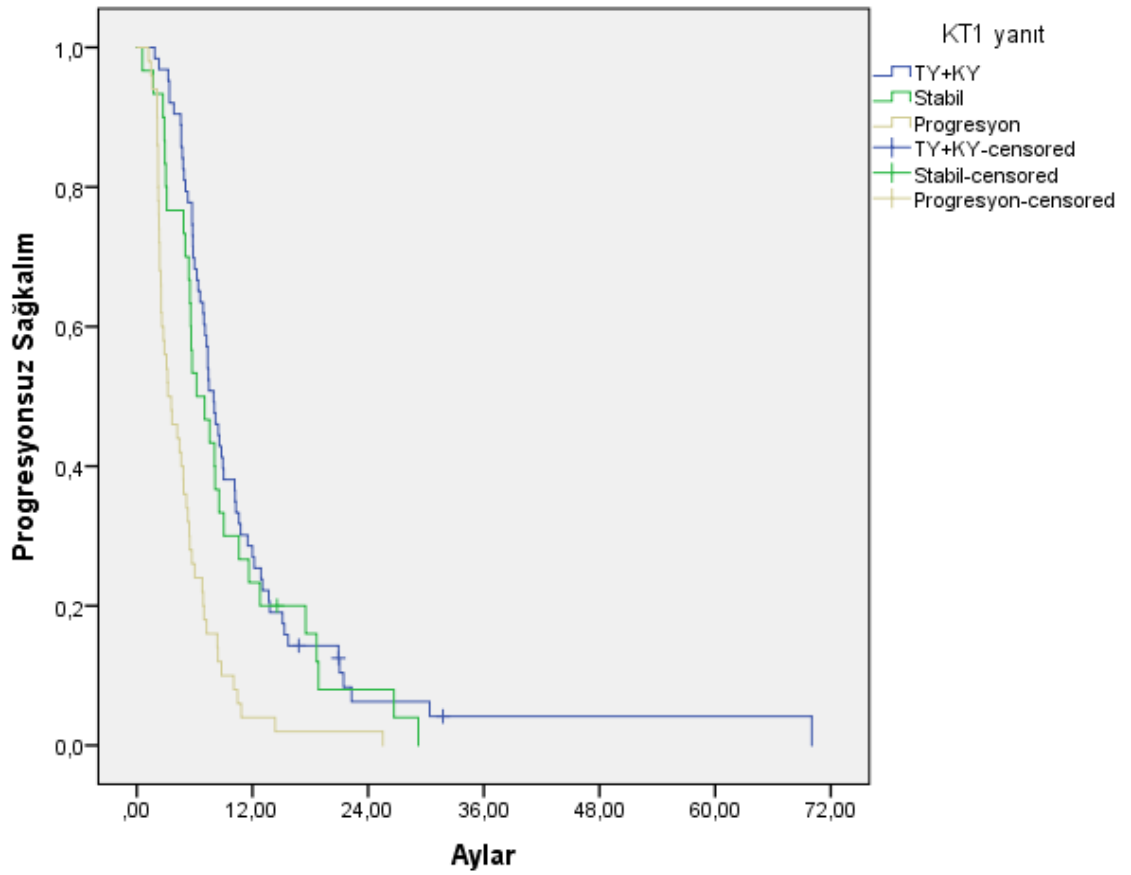
Şekil 4.1. Sigara kullanım durumlarına göre progresyonsuz sağkalım

Sigara kullanım durumları ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı fark vardır. Hiç içmemiş hastaların progresyonsuz sağkalımı 15,6 ay, eski içici hastaların 7,6 ay ve aktif içici hastaların ise 7,2 ay olduğu gözlemlendi (Şekil 4.1).



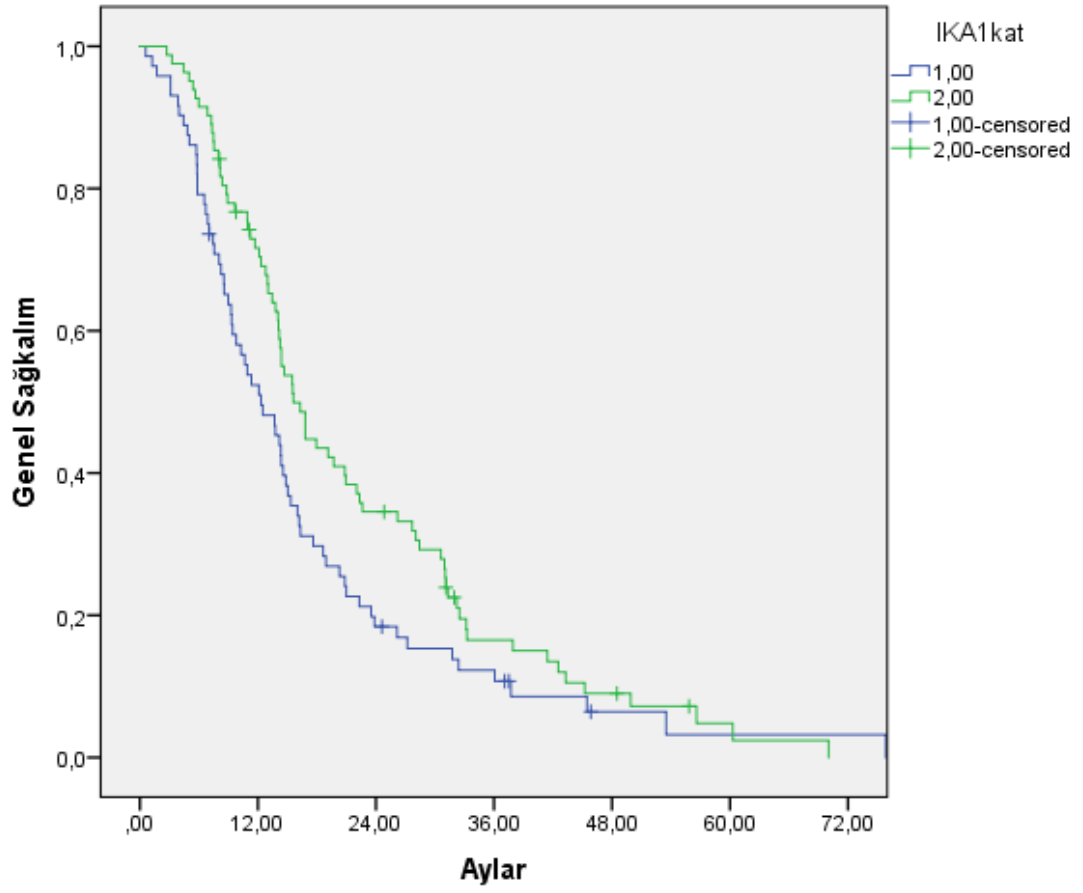
Şekil 4.2. Kemik metastazına göre kemoterapi sonrası progresyonsuz sağkalım

Kemik metastazı olan hastaların birinci basamak kemoterapi tedavisinden sonra progresyonsuz sağkalımı 7,3 ay iken kemik metastazı olmayan hastaların birinci basamak kemoterapi tedavisinden sonra progresyonsuz sağkalımının 10,2 ay olduğu gözlemlendi (Şekil 4.2).



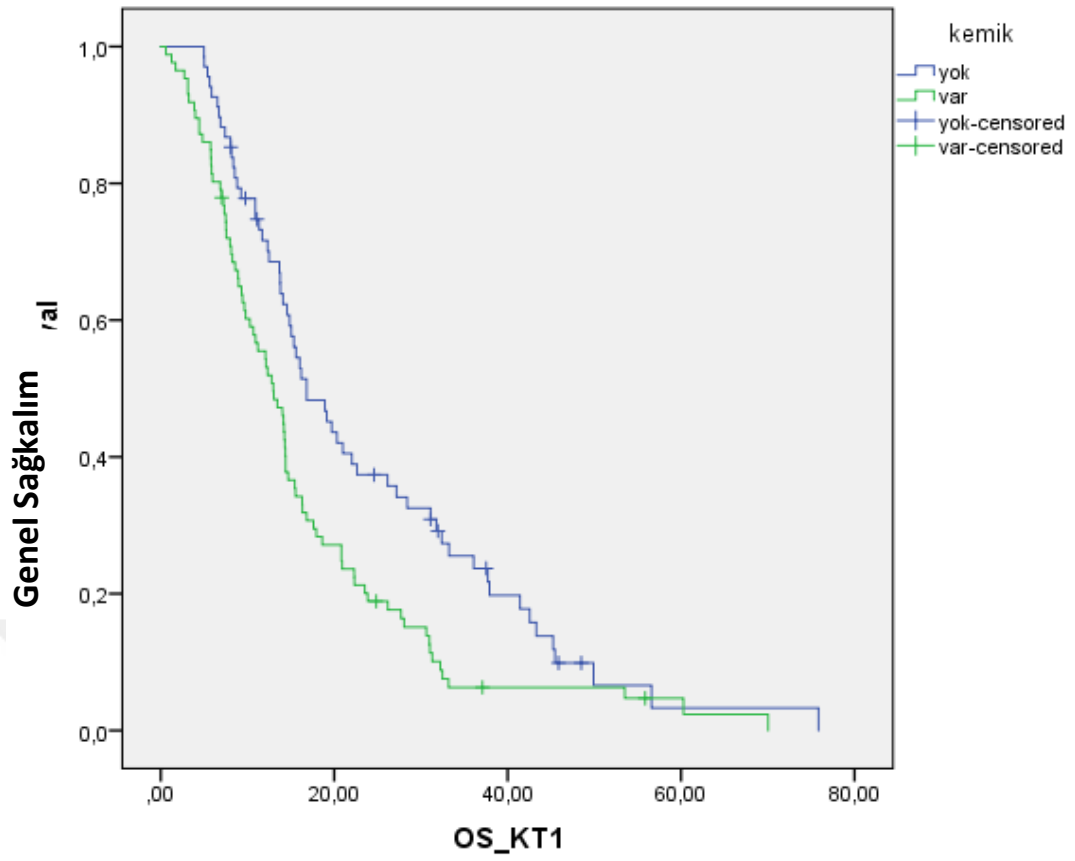
Şekil 4.3. Hastaların birinci basamak kemoterapi yanıtına göre progresyonsuz sağkalımı

Birinci basamak kemoterapiye tam ve kısmi yanıt veren hastaların progresyonsuz sağkalımının 12 ay, hastalığı stabil devam eden hastaların progresyonsuz sağkalımının 9,2 ay ve progresyon görünen hastalarda progresyonsuz sağkalımın ise 4,9 ay olduğu gözlemlendi (Şekil 4.3).



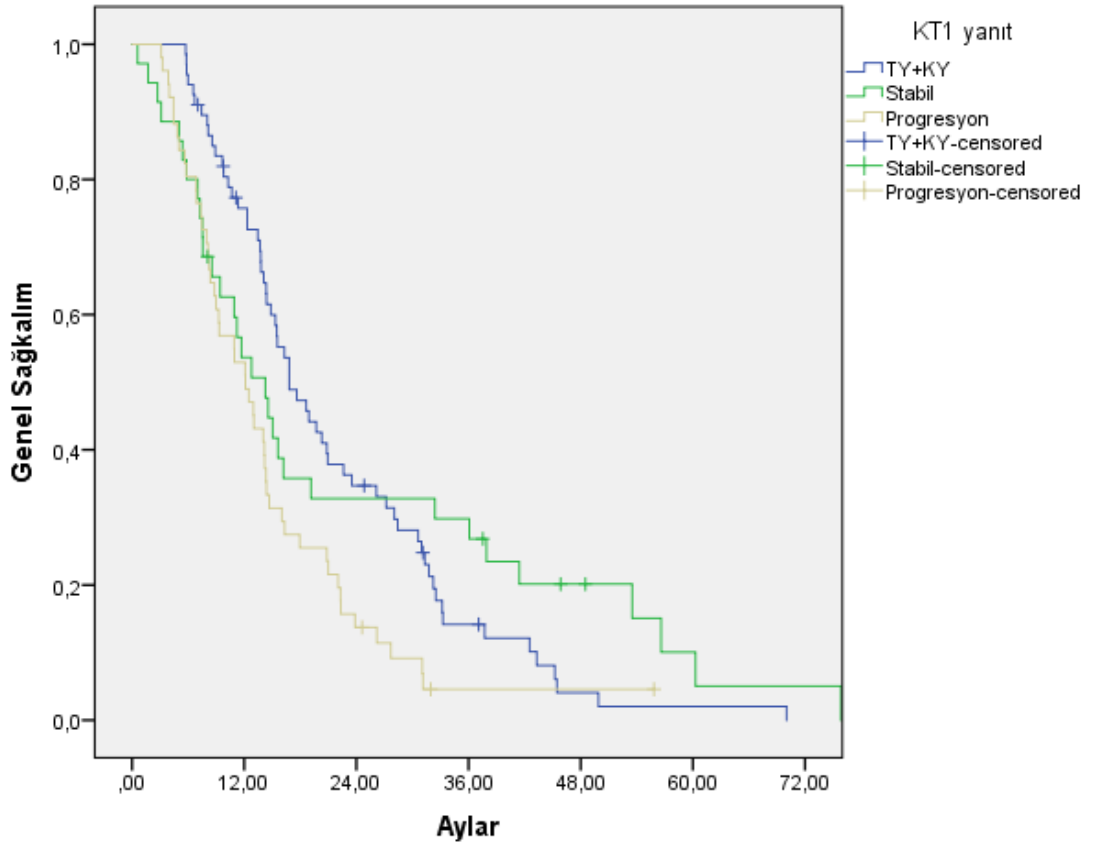
Şekil.4.4. Başlangıç iskelet kas alanına(İKA1) göre genel sağkalım

Başlangıç iskelet kas alanı (İKA1) 7'den küçük olan hastaların genel sağkalımı 17,2 ay iken başlangıç iskelet kas alanı 7'den büyük olan hastaların genel sağkalımı 22,2 ay olduğu gözlemlendi (Şekil 4.4.).



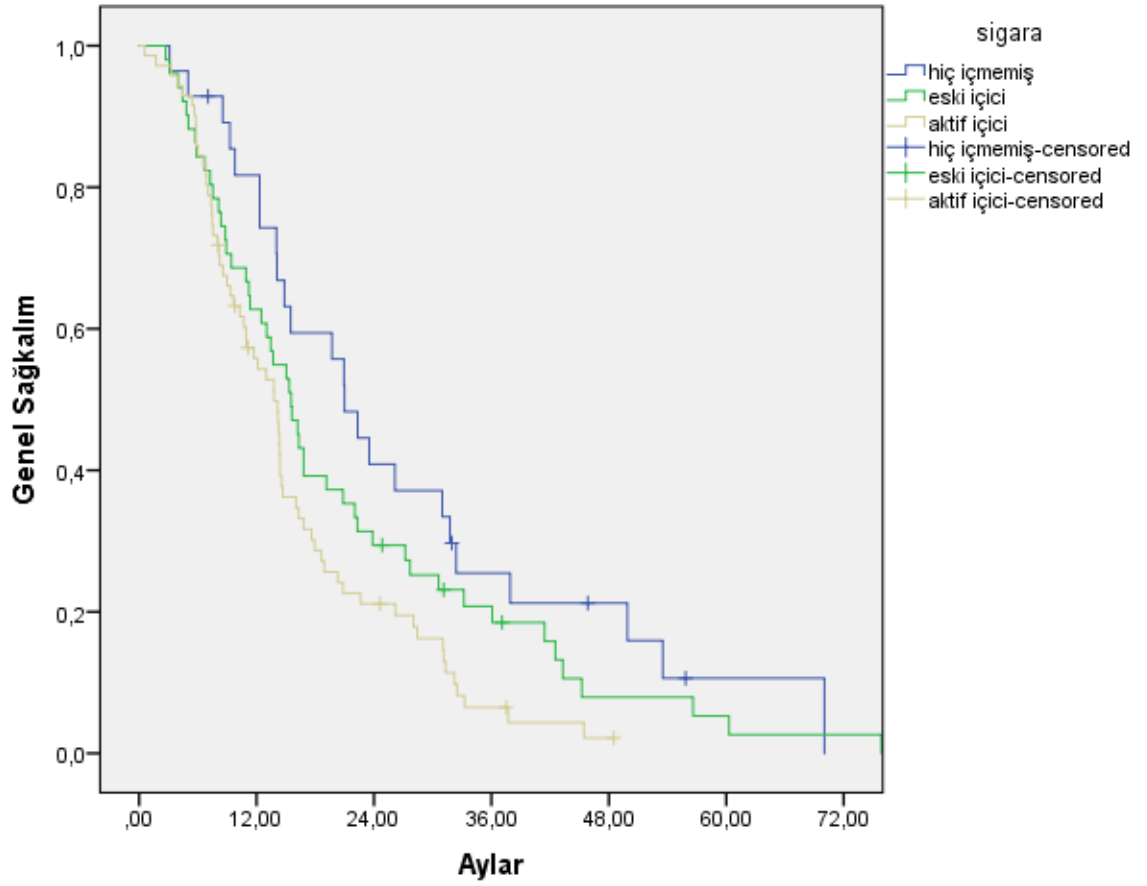
Şekil 4.5. Kemik metastazına göre birinci basamak kemoterapi sonrası genel sağkalım

Kemik metastazı olan hastaların birinci basamak kemoterapi tedavisinden sonra genel sağkalımı 16,6 ay iken kemik metastazı olmayan hastaların birinci basamak kemoterapi tedavisinden sonra genel sağkalımının 23,9 ay olduğu gözlemlendi (Şekil 4.5.)



Şekil 4.6. Birinci basamak kemoterapi yanıtına göre genel sağkalım

Birinci basamak kemoterapi tedavisine tam yanıt ve kısmi yanıt veren hastaların genel sağkalımının 21,8 ay, birinci basamak kemoterapi tedavisinden sonra hastalığı stabil olarak devam eden hastaların genel sağkalımının 23,4 ay ve birinci basamak tedaviden sonra progresyon görünen hastaların sağkalım 14,9 ay olduğu gözlemlendi(Şekil 4.6).



Şekil 4.7. Sigara kullanım durumuna göre genel sağkalım

Hastaların sigara kullanma durumları ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki vardır. Hiç sigara içmemiş hastaların genel sağkalımının 27,6 ay, eski içici olan hastaların sağkalımının 21,3 ay ve aktif içici olan hastaların genel sağkalımının 16 ay olduğu gözlemlendi (Şekil 4.7)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda değerlendirilen 155 hastanın 125'i erkek (%80.6) ve 30'u (19.4'ü) kadın idi. Hastaların ortalama yaşı 65 (24-82) idi. Erkeklerin ortalama yaşı kadınlara göre daha yüksek (60 vs 66.5) idi. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.001$). Küçük hücre dışı akciğer kanseri insidansının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir.

KHDAK'lerinde skuamöz hücreli karsinomlar daha çok görülürken yapılan çalışmalar son on yılda adenokarsinom insidansında bir artış olduğunu ve skuamöz hücreli karsinomların insidansını geçtiğini belirtmiştir(Fong ve Ark.,2018). Bizim çalışmamıza baktığımız zamanda literatüre uygun olarak hastalarda en sık görülen histolojinin %64.5 ile adenokarsinom, %23.2 ile yassı hücreli ve %6.5 ile adenoskuamöz olduğu bulundu.

Yapılan çalışmalarda; en sık metastaz yerlerinin lenf nodları, karaciğer, beyin, adrenal bez, böbrek ve akciğer olduğu ortaya konulmuştur(Ost ve Ark.,2013). Bizim çalışmamızdaki hasta verileri analiz edildiğinde, hastalarda en sık görülen metastaz bölgeleri sırasıyla %56.1 ile kemik, %36.1 ile beyin ve %20.6 ile karaciğer idi.

Çalışmamızda en sık görülen kemik metastazının varlığı ile hastaların progresyonsuz sağkalımı arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,002$). Yine çalışmamıza baktığımızda en sık görülen kemik metastazının varlığı ile genel sağkalım arasında da anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,004$).

Çalışmamızda hasta verilerine bakıldığı zaman en sık görülen ECOG PS %60.6 ile '1' ve %24.5 ile '0' idi. Performans durumu kötü olan hastalar kanser tedavisini tolere etme konusunda daha çok zorlandığı ve kanser tedavilerinin olumsuz yan etkileri olduğu için düşük performans statüsü olan hastalara verilen tedavinin yarardan çok zarar oluşturabileceği bilinmektedir (Howard ve Ark., 2015).

Çalışmamızda ECOG PS değeri ile PNI değeri arasında anlamlı bir fark vardır ($p=0.032$). ECOG performans skoru kötü olan hastaların PNI değerinin düşük olduğu bulundu. ECOG PS değeri ile İKA değeri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.093$). Ayrıca çalışmamızda ECOG PS değeri ile kemoterapi sonrası progresyonsuz sağkalım ($p=0.744$) ve genel sağkalım ($p=0.301$) arasında anlamlı bir

ilişki bulunmadı. Performans değeri düşük olan hastaların nütrisyonel destek parametreleri de düşük devam etti ancak daha iyi bir nütrisyonel destek yapabilseydik belki bu hastaların nütrisyonel parametreleri düzelebilir ve tedavi yanıt tolerasyonları artabilirdi.

Çalışmamızda birinci basamak kemoterapiye yanıt oranının (tam veya kısmi yanıt) %43.8 idi (n=68). Tedavi başlangıç zamanında hastaların %53.5'i 65 yaş ve altında idi. Hastaların ortalama yaşı 65 (24-82) idi. Genç yaş ve sigara içmeyen kişilerde akciğer kanseri gelişim riskinin daha düşük olduğu bilinmektedir (Samet ve Ark., 2009). Çalışmamızda erkeklerin ortalama yaşı kadınlara göre daha yüksek (60 vs.66.5) idi (p<0.001). Türkiye istatistik kurumunun verileri incelendiğinde de ülkemizde erkeklerde kanser sıklığının kadınlara göre daha fazla olduğu görülmektedir.

Kanserli hastalarda tedavi yanıtını etkileyen birçok unsur mevcuttur. Bizim çalışmamızda incelediğimiz küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında da tedavi yanıtını etkileyen; performans durumu, yaş, sigara içme durumu, cinsiyet, vb. gibi genel olarak kanser vakalarında sa kalımla ilişkisi olduğu düşünülen etmenler incelenmiştir. Bunun yanı sıra çalışmamızda bu gibi prognostik belirteçlere ek olarak iskelet kas alanı, prognostik beslenme indeksinin bilinmesinin literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Yaptığımız retrospektif çalışma iskelet kas alanı ve prognostik beslenme indeksinin belirlenmesi açısından önemlidir. Yaptığımız “PUBMED” araması sonucunda ülkemizde ve dünyada kanser hastalarında iskelet kas alanı ve PNI'yi karşılaştıran yayınlar pek mevcut değildir. Biz çalışmamızda eş zamanlı olarak iki parametreyi de birlikte değerlendirdik.

Kanser hastalarında beslenme durumunun prognozu etkilediği bilinmektedir. Beslenme durumunun öngörmede kullandığımız yöntemlerden biri beden kitle indeksi (BKI)'dir. Dünya Sağlık  rg t ne göre; BKI değeri 18,5 kg/m2'nin altında olanlar zayıf, 18,5-25 kg/m2 arasında olanlar normal kilolu, 25-30 kg/m2 arasında olanlar ise aşırı kilolu, 30 kg/m2 arasında olanlar ise obez olarak sınıflandırılmaktadır. The National Comprehensive Cancer Network Guidelines meme, kolon ve özafagus kanserlerinde BKI değerinin 20-25 kg/m2 aralığında tutulmasını önermektedir. (Ligebel ve Ark., 2014) Ancak küçük hücre dışı akciğer

kanserinde obez veya çok kilolu hastaların zayıf veya normal kilolu hastalara göre sağkalımlarının daha iyi olduğu ortaya konulmuş. Yine başka bir çalışmada düşük BKİ değerlerinin daha yüksek mortaliteye sebep olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (Duan ve Ark., 2015). Ancak bu tutarsızlığın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (Lam ve Ark., 2017).

Çalışmamızda hastaların %48.4'ünün BKİ>25 idi. Ortanca BKİ 25.8 idi. En küçük BKİ değerine sahip olan hastanın BKİ değeri 14.3 idi. Ancak bizim çalışmamıza baktığımız zaman BKİ ile progresyonsuz sağkalım ($p=0.164$) ve genel sağkalım ($p=0.133$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sonucun böyle çıkmasında hasta sayımızın etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Ortanca PNI1 değeri 41.3 olarak en düşük PNI1 değeri 15.2 ve en yüksek PNI1 değeri 50,4 olarak hesaplanmıştır. BKİ değeri ile PNI1 değeri arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p=0.14$).

Harbin Üniversitesinde 259 kemik metastazlı küçük hücre dışı akciğer kanseri hastaları ile retrospektif olarak yapılan bir çalışmada hastaların 154'ünün (%59.5) PNI değerinin düşük 105'inin (%40.5) PNI değerinin yüksek olduğu belirlenmiş. PNI değerinin yüksek olduğu hastaların genel sağkalımının PNI değerinin düşük olduğu hastalardan daha iyi olduğu bulunmuş. (Xu ve Ark., 2020) Bizim çalışmamıza baktığımız zaman ise PNI1 değeri ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0.275$).

Ortanca başlangıç iskelet kas alanı (İKA1) 7.0 olarak en düşük iskelet kas alanı 0.8 ve en yüksek iskelet kas alanı 38.0 olarak hesaplanmıştır. Genel olarak erkeklerin iskelet kas alanının kadınların iskelet kas alanından daha fazla olduğu bilinmektedir. Evre 3 ve evre 4 küçük hücre dışı akciğer kanseri 408 hasta ile yapılan bir kohort çalışmasında iskelet kas alanı ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0.001$) ve kadınların iskelet kas alanının daha düşük olduğu görülmüştür (Yi ve Ark.,2021). Bizim Çalışmamıza baktığımız zaman ise cinsiyet ile iskelet kas alanı arasında anlamlı bir fark vardır ($p=0.017$). Kadınların %67'sinin erkeklerin ise %42'sinin tanı anında iskelet kas alanı medyan değerinden düşük bulundu.

Shinohara ve arkadaşlarının (2020) 391 küçük hücre dışı akciğer kanseri hastasını retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada sarkopenik grup ile beden kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ($p<0.001$) ve sarkopenik grupta bulunan hastaların %70'inin beden kitle indeksinin daha düşük olduğu bulunmuş. Bizim çalışmamızda da başlangıç iskelet kas alanı ile beden kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p=0.009$). Beden kitle indeksi düşük olan hastaların başlangıç iskelet kas alanının düşük olduğu gözlemlendi.

Tedavi sonrasında iskelet kas alanına baktığımız zaman ise İKA1 ve İKA2 arasında anlamlı bir fark vardır ($p<0.001$). Bu durumunda İKA1 düşük olan hastaların, iskelet kas alanında azalma oranlarının arttığını söyleyebiliriz. Ayrıca tedavi sonrası iskelet kas alanı ile başlangıç prognostik beslenme indeksi arasında anlamlı bir fark vardır ($p=0.043$). Bu durum bize tedavi öncesi PNI değeri düşük olan hastaların iskelet kas alanında azalma oranlarının daha fazla olduğunu gösterebilir. Ancak net bir şey söylemek için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Ayrıca sarkopeni başlayan hastaların birçoğunda sarkopenisinin devam ettiği ve bu hastaların aslında nütisyonel ve fiziksel aktivite değerlendirmelerinin yeterli yapılmış olmayabileceğini dikkate almalıyız. Hastaların daha yakın takibe alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sarkopeni ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur. 391 küçük hücre dışı akciğer kanseri hastasının cerrahi işlem sonrası sarkopeni ile genel sağkalım ve prognostik sağkalım arasındaki ilişkiye bakılmış ve sarkopeni ve genel sağkalım ile sarkopeni ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ($p<0.001$). Çalışmaların sonuçları incelendiğinde sarkopenik gruba dahil olan hastaların hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımının sarkopenik gruba dahil olmayan hastalara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (Shinohara ve ark., 2020).

Sarkopeni hastalıkların kötü progresyon göstermesine neden olmaktadır (Kızıllarslanoglu ve Ark., 2016). Yapılan bir çalışmada ise 408 küçük hücre dışı akciğer kanseri hastası incelenmiştir. Hastalığın progresyonu kötü olan bireylerle prognozu iyi olan bireyler karşılaştırılmış olup aralarında anlamlı bir ilişki olduğu ve kötü prognoza sahip hastaların sarkopeni insidansının daha düşük olduğu

görülmüştür ($p=0.001$). Ve bu durumun iskelet kas alanı düşük olan kadınlarda daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur ($p=0.001$). (Yi ve Ark., 2021)

Bizim çalışmamıza baktığımız zaman ise başlangıç iskelet kas alanı ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki yokken ($p=0.180$) başlangıç iskelet kas alanı ile genel sağkalım arasında numerik olarak bir fark vardır ($p=0.050$). Hasta sayımızın bu farkı anlamlı göstermek için yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

Küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarının tedaviye yanıtını etkileyen birçok etmen vardır. Bizim çalışmamızda hastaların birinci basamak kemoterapiye yanıtı incelenmiştir. Tedavi yanıtları ile prognostik beslenme indeksi ve iskelet kas alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.243$, $p=0.816$). Ancak kemoterapiye yanıt ile hem progresyonsuz sağkalım ($p<0.001$) hem de genel sağkalım ($p=0.007$) ile aralarında anlamlı bir ilişki vardır. Sonuçta kemoterapiye yanıt alan hastaların hem progresyonsuz sağkalımlarının hem de genel sağkalımlarının daha iyi olduğu gözlemlenmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında ileri evre metastatik küçük hücre dışı akciğer kanser hastalarında sarkopeni ve prognostik beslenme indeksinin (PNI) tedavi yanıtı ve sağ kalımla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Retrospektif çalışmalara özgü olan veri yetersizliği çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı etkeni olmuştur. Çalışmamızda prognostik beslenme indeksi ve iskelet kas alanı hesaplamaları için istenen tetkiklere ve bilgilere ulaşamaması çalışmaya alınabilen hasta sayısının az olması istatistiksel sonuçların etkinliğinin azalmasına sebep olmuş olabilir. Çalışmamızda prognostik beslenme indeksi ve iskelet kas alanı için literatürde kesin bir kesme değeri olmadığı için hem prognostik beslenme indeksi hem de iskelet kas alanı için elde ettiğimiz verilerin ortanca değerini kesme değeri olarak kullandık ve hastaları düşük-yüksek olmak üzere ikiye gruba ayırdık. Kesin bir kesme değeri tanımlanmış ve doğrulanmış olsaydı çalışmaların karşılaştırması daha doğru olabilirdi. Bu nedenle, bu veriler ileriye dönük bir çalışmada doğrulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda sigara içme durumunun hem progresyonsuz hem de genel sağkalım üzerinde en önemli etkenlerden biri olduğu ortaya çıkmıştır. Sigarayı sonradan bırakan hastaların progresyonsuz ve genel sağkalımının aktif içici olan hastalara göre çok daha iyi olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 155 hastanın %51'inde PNI değeri azalmış ve %47.7'sinde PNI artmış bulundu. Prognostik beslenme indeksi ile progresyonsuz sağkalım ile genel sağkalım arasında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Ancak çalışmamızda başlangıç prognostik beslenme indeksi ile beden kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş. Beden kitle indeksi değeri küçük olan hastaların (BKI<25) başlangıç prognostik beslenme indeksinin de düşük (PNI<42) olduğu gözlemlenmiştir.

İskelet kas alanı ile progresyonsuz sağkalım ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiş olup numerik olarak bir fark vardır ($p=0.050$). Ancak çalışmamızda başlangıç iskelet kas alanı ile bende kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş. Beden kitle indeksi düşük olan (BKI<25)

hastaların başlangıç iskelet kas alanını değerin de düşük ($\dot{I}KA1<7$) olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda 1. Basamak kemoterapi tedavisi sonrası iskelet kas alanı ile hem başlangıç prognostik beslenme indeksi hem de başlangıç iskelet kas alanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Sonuçta başlangıç prognostik beslenme indeksi ($PNI1<43$) ve başlangıç iskelet kas alanı ($\dot{I}KA<7$) düşük olan hastaların 1. Basamak kemoterapi sonunda iskelet kas alanında azalma oranının daha da arttığı gözlemlenmiştir. Aslında daha iyi bir nütisyonel destek yapılabilseydi belki bu hastaların hem PNI hem de $\dot{I}KA$ 'leri düzelseydi tedavi yanıtlarına tolerasyonları da daha iyi olabilirdi.

İleri evre küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarda tanı anında prognostik beslenme indeksinin ve iskelet kas alanının değerlendirilerek nütisyonel desteğin iyi ve doğru bir şekilde verilmesi ile bu hastaların progresyonsuz sağkalımları üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu indekslerin prognostik değelerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş çaplı, prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Adamsen L, Quist M, Andersen C, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3410.

Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1):21-49.

Calvani R, Miccheli A, Landi F, et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *J Frailty Aging* 2013;2(1):38–53.

Candido, J, Hagemann, T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol* 2013; 33(1):79–84.

Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, Felip E, van den Heuvel MM, Ciuleanu TE, Badin F, Ready N, Hiltermann TJN, Nair S, Juergens R, Peters S, Minenza E, Wrangle JM, Rodriguez-Abreu D, Borghaei H, Blumenschein GR Jr, Villaruz LC, Havel L, Krejci J, Corral Jaime J, Chang H, Geese WJ, Bhagavatheeswaran P, Chen AC, Socinski MA, CheckMate 026 Investigators. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415-2426.

Chen HC., Jen YM.,Wang CH.,Lee JC.,Lin YS., Etiology of vocal cord paralysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2007. 69(3):167-171.

Duan P, Hu C, Quan C, Yi X, Zhou W, Yuan M, Yu T, Kourouma A, Yang K. Body mass index and risk of lung cancer: Systematic review and doseresponse meta-analysis. *Sci Rep*, 2015; 5:16938.

Delbaldo, C.,Michiels S.,Syz N.,Soria JC.,Chevalier TL.,Pignon JP.Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis.*Jama*, 2004.292(4):470-84.

Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.

Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology*. 2002 Nov;3(11):991-8.

Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(9):764-7.

Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, D'amico TA, Decamp M, Dilling TJ, Dobelbower M, Doebele RC, Govindan R, Gubens M, Hennon M, Horn L, Komaki R, Lackner R, Lanuti M, Leal T, Leisch L, Lilenbaum R, Lin J, Jr B, Martins R, Otterson G, Reckamp K, Riely G, Schild S, Shapiro T, Stevenson J, Swanson S, Tauer K, Yang S, Gregory K, Hughes M. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2017. 15(4):504-535

Fiala O, Pesek M, Finek J, Racek J, Minarik M, Benesova L, et al. Serum albumin is a strong predictor of survival in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Neoplasma*.2016;63(3):471-6.

Fong CJ., Murphy KM., Westbrook JD, Markl MM. Psychological interventions to facilitate employment outcomes for cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Research on Social Work Practice*, 2018. 28(1): 84-98

Fielding RA, Vellas B, Evans W. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults.

Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:249–56.

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, RubioViqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC, KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078.

Go SI, Park S, Kang MH, et al. Clinical impact of prognostic nutritional index in diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2019;98(2):401-411.

Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28(2):340–7.

Hayashi H, Shimizu A, Kubota K, Notake T, Masuo H, Yoshizawa T, Hosoda K, Sakai H, Yasukawa K, Soejima Y. Combination of sarcopenia and prognostic nutritional index to predict long-term outcomes in patients undergoing initial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Asian Journal of Surgery* 2023;46(2):816-823.

Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-signal: first-line single agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012; 30:1122-8.

Husain AN. Akciğer Tümörleri. Robbins Temel Patoloji. 9th ed. İstanbul:Elsevier; 2014.

Horn L, Lovly CM. Neoplasms of the Lung. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2018

Hiraki A, Ueoka H, Takata I, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *LungCancer* 2004;43:301-7.

Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prog-nosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010;68:111-4.

Hamilton, W., et al., What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax*, 2005.60(12):1059-65

Howard (Jack) West, MD; Jill O. Jin, MD, MPH Performance Status in Patients With Cancer *JAMA Oncol*. 2015. 2015;1(7):998.

Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4955-4962.

Kelly K, Challenges in defining and identifying patients with non-small cell lung cancer and poor performance status. *Seminars in Onkology* 2004;31(11):3-7.

Kizilarlanoglu MC, Kuyumcu ME, Yesil Y, Halil M. Sarcopenia in Critically Ill Patients. *J Anesth* (2016) 30(5):884–90.

Kerr KM, Nicolson MC. Prognostic factors in resected lung carcinomas. *EJC Suppl*, 2013; 11(2):137-149.

Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, Auberger J, Nevinny-Stickel M, Sterlacci W, Tzankov A, Jamnig H, Kohler K, Zabernigg A, Frötscher J, Oberaigner W, Fiegl M. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015;87(2):193-200

Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA* 2007;297(16):1769-1774.

Kosmidis, P. and M. Krzakowski, Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer*, 2005. 50(3):401-412.

Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with oposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):106–13.

Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Satake S, Iguchi A. Evaluation of Mini-Nutritional Assessment for Japanese frail elderly. *Nutrition*. 2005 Apr;21(4):498-503.

Lam VK, Bentzen SM, Mohindra P, Nichols EM, Bhooshan N, Vyfhuis M, et al., Obesity is associated with long-term improved survival in definitively treated locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), *Lung Cancer*.2017;104 (524):52-57.

Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Burger RA, Chlebowski RT, et al., American society of clinical oncology position statement on obesity and cancer, *J. Clin. Oncol*. 2014;32(31):3568-74.

Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, 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. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2018;142:321-346.

Lucijanic M, Veletic I, Rahelic D, et al. Assessing serum albumin concentration, lymphocyte count and prognostic nutritional index might improve prognostication in patients with myelofibrosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2018;130(3-4):126-133.

Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139.

McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2009 May;12(3):223-6.

Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 2007; 98: 1817-24.

Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR activating Mutations. *J Clin Oncol* 2018;36:2244-2250.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2019. 2019.

Oba T, Maeno K, Takekoshi D, Ono M, Ito T, Kanai T, Ito K. *BMC Cancer* 2020;20:160.

Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of

lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):121-141.

Paulson, D.L., Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1975. 70(6):1095-104.

Peterson SJ, Mozer M. Differentiating sarcopenia and cachexia among patients with cancer. *Nutr Clin Pract*, 2017; 32(1):30-39.

Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation and lung cancer deaths in the UK since 1950. *Brit Med J* 2000; 321: 323-9.

Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schill PE, Hellmann MD, Peters S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*, 2018;29(4):192-237.

Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escrivu C, Peters S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*, 2017; 28(4):1-21.

Ramadan, H.H., M.K. Wax, and S. Avery, Outcome and changing cause of unilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998. 118(2): p. 199-202.

Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res* 2009; 15:5626-45.

Sholl LM. Biomarkers in lung adenocarcinoma: a decade of progress. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(4):469-80.

Soria J.-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattane T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam S, Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *New England journal of medicine*, 2018;378(2):113-125.

Sahn, S.A., Malignancy metastatic to the pleura. Clin Chest Med, 1998;19(2): p. 351-61.

Scanagatta P, Montresor E, Pergher S, Cushing's syndrome induced by bronchopulmonary carcinoid tumours: a review of 98 cases and our experience of two cases. Chir Ital 2004;56:63-70.

Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5):211-250.

Shachar, S.S., et al., Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review. European Journal of Cancer, 2016;57:58-67.

Shoji F, Morodomi Y, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Takada K. Predictive impact for postoperative recurrence using the preoperative prognostic nutritional index in pathological stage I non-small cell lung cancer. Lung cancer. 2016;98:15-21.

Shinohara S, Otsuki R, Kobayashi K, Sugaya M, Matsuo M, Nakagawa M. Impact of sarcopenia on Surgical Outcomes in non-small cell lung cancer. Thoracic Oncology, 2020;27:2427-2435.

TÜİK. "Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2021" Haber Bülteni, Sayı:45715, 23 Şubat 2023.

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanseri İstatistikleri. Ankara; 2017.

Tefferi A, Nicolosi M, Penna D, et al. Development of a prognostically relevant cachexia index in primary myelofibrosis using serum albumin and cholesterol levels. Blood Adv. 2018;2(15):1980-1984.

Yeun JY, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 1998;32(6- 4):S118-25.

Yi X, Chen Q, Yang J, Jiang D, Zhu L, Liu H, Pang P, Zeng F, Chen C, Gong G, Yin H, Li B, Chen BT. Ct-based sarcopenic nomogram for predicting progressive disease in advanced non-small-cell lung cancer. Frontiers in Oncology. 2021;11.

Wynder, E.L. and D. Hoffmann, Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Research*, 1994. 54(20): p. 5284-5294.

Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med*, 2007; 356(18):1862-1869.

Xu S, Cao S, Geng J, Wang C, Meng Q, Yu Y. High prognostic nutritional index (PNI) as a positive prognostic indicator for non-small cell lung cancer patients with bone metastasis. *The Clinic Respiratory Journal*.2020;15(2):225-231.



EKLER

EK-1

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Veri Kullanım İzni

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİ'NE

Çalışmanın Adı: İleri Evre Metastatik Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Sarkopeni ve Prognostik Beslenme İndeksi (PNI) Değişimlerinin Tedavi Yanıtı ve Sağkalımla İlişkisi

Yürütücü: Prof. Dr. Ali Murat Tatlı

Çalışmanın Amacı: Sarkopeni ile küçük hücre dışı akciğer kanseri arasında güçlü bir ilişki vardır. Özellikle ileri evre akciğer kanseri hastalarında sarkopeni insidansının yüksek olduğu görülmüştür. Sarkopeni, tümörün ilerlemesi, kemoterapiye bağlı toksisite sıklığının artması ve hastanede kalış süresinin uzaması gibi önemli morbiditelere yol açar. Yapılan çalışmalar sarkopeninin önemli bir belirteç olduğunu gösteriyor. PNI değişimi de son çalışmalarda anlamlı bulunan diğer bir belirteçtir. Çoğunlukla klinik çalışmalarda sarkopeni değerinin ya da PNI değerinin tek başına analiz edildiği görülmektedir.

Biz ise çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine kayıtlı olan ileri evre metastatik küçük hücre dışı akciğer kanseri hastaların tanı anında ve sistemik tedavi alındıktan sonra olmak üzere iki defa; laboratuvar sonuçları ile PNI değerine ve BT görüntüleme aracılığıyla elde ettiğimiz sarkopeni değerine bakarak sarkopeni ve nutrisyonel parametrelerin ilişkisine, sarkopeni ve nutrisyonel parametrelerdeki değişimin sağkalım, prognoz ve toksisite üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

Çalışmanın Süresi: 1 yıl

Veri Kullanım Süre Aralığı: Kasım 2022 – Haziran 2023

Yürüttüğünüzü yapmakta olduğum yukarıda ismi yazılı proje ile ilgili olarak belirttiğim tarihler arasında hastane veri arşivini kullanmak istiyorum.

Gereğinin yapılmasını arz ederim.

Yürütücünün

Adı / Soyadı: Prof. Dr. Ali Murat Tatlı

İmza:

BAŞHEKİMLİK

Sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Ali Murat Tatlı tarafından yürütülecek olan yukarıda adı yazılı çalışma için belirtilen tarihler aralığında hastane veri kullanım izni verilmiştir.

Başhekim

İmza

Tarih

Etik Kurul İzin Formu



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

602

18/11/2022

Sayın

Doç.Dr.Ali Murat TATLI
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz, “İleri Evre Metastatik Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Sarkopeni ve Pni Değişimlerinin Tedavi Yanıtı ve Sağkalımla İlişkisi” adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



Eki: Etik Kurul Kararı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA
Tel : (242)249 69 54
Faks : (242) 249 69 03
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2022

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ali Murat TATLI	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İleri Evre Metastatik Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Sarkopeni ve Pni Değişimlerinin Tedavi Yanıtı ve Sağkalımla İlişkisi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:KAEK- 631	Tarih: 26.10.2022
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılacağı merkez/merkezlerden veri kullanımı için izin alındıktan sonra yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Tuğçe	Uyruğu	T.C.
Soyadı	Yıldırım	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	Metin-Nuran Çakallıklı Anadolu Lisesi	2016
Lisans	Marmara Üniversitesi	2020
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları A.B.D.Onkolojik Eğitim ve Klinik Araştırma Yüksek Lisans Programı	2021-Devam Ediyor
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Diyetisyen	Miarosa Ghazal Resort	2021-2021
Büro Personeli	Antalya Milli Eğitim Müdürlüğü	2023-Günümüz

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	28.04.2021	77,5

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller:

Yayınlar ve Bildiriler:

-Determination of Anthropometric Measurements and Nutritional Status of Wheelchair Basketball Players, International Journal of Disabilities Sports and Health Sciences