



T. C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU
TANILI HASTALARIN ÖZELLİKLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper YENİÇERİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU

MALATYA 2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜRLER	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Etiyoloji.....	4
2.2.1. Sigara.....	4
2.2.2. Hava Kirliliği.....	6
2.2.3. Radon ve Diğer Mesleki Maruziyetler	6
2.2.4. Diyet	7
2.2.5. Genetik	7
2.3. Histopatolojik Sınıflama ve Moleküler Tanı.....	7
2.4. Klinik Bulgular.....	9
2.4.1. Primer Tümörle İlişkili Bulgular	9
2.4.2. Paraneoplastik Sendromlar	10
2.4.3. Tümörün İntratorasik Tutulumu ile İlişkili Bulgular.....	10
2.4.4. Metastaz ile İlişkili Bulgular	11
2.5. Tanı	11
2.5.1. Direkt Grafi	11
2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	11
2.5.3. Pozitron Emisyon Tomografisi-BT (PET-BT).....	12
2.6. Evreleme ve Prognoz	12
2.7. Tedavi.....	16
2.7.1. Cerrahi Tedavi	16

2.7.2. Adjuvan Tedavi	16
2.7.3. Kemoterapi	16
2.7.4. Radyoterapi.....	17
2.7.5.1. EGFR'ye Yönelik Tedaviler	19
2.7.5.2. ALK'ya Yönelik Tedaviler	19
2.7.5.3. KRAS'a Yönelik Tedaviler	20
2.7.5.4. ROS'a Yönelik Tedaviler	20
2.7.5.5. Anjiyogeneze Yönelik Tedavi	20
2.7.5.6. İmmünoterapi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması	22
3.2. İstatistik Yöntemi	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR.....	38

TEŞEKKÜRLER

Tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere, tıp eğitimim ve asistanlık hayatım boyunca emeği geçen bütün hocalarıma,

Asistanlığım boyunca tanımaktan ve çalışmaktan onur duyduğum, maddi ve manevi her sıkıntıda desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan Dr. Hasan Esat YILDIRIM, Dr. Memet Hanifi KANDEMİR, Dr. Emrah ÇAY, Dr. Mehmet Veysi DEVİREN ve Dr. Nusret Serhan KÜÇÜKASLAN başta olmak üzere tüm hekim arkadaşlarıma,

Ve bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan anneme, babama ve kardeşlerime,

Tanıdığım ilk günden beri hayatıma anlam ve güzellikler katan canım eşim Burcu'ya ve oğlum Timur'a teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Alper YENİÇERİ

NİSAN 2019 / MALATYA

ÖZET

Lokal İleri Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu Tanılı Hastaların Özellikleri

Giriş: Akciğer karsinomları, dünya çapında en sık görülen kanserdir ve giderek artan sıklıkta karşımıza çıkan bir problemdir. Çalışmamızda lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanılı definitif kemoradyoterapi alan hastaların genel özellikleri incelenmiştir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza tanı anında evre IIIA ve evre IIIB olan, cerrahi tedavi almamış, definitif kemoradyoterapi alan 99 hastayı retrospektif olarak inceledik. İkinci primer malignitesi olan ve ileri derecede kalp yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Hastalar cinsiyet, yaş, patolojik alt tip, lenf nodu tutulumu, sigara maruziyeti, tümör çapı, tümörün lokalizasyonu, ECOG performans skoru (ECOG-PS), vücut kitle indeksleri (VKİ), total radyoterapi dozu, aldığı kemoterapi çeşidi, lökosit (WBC), hemoglobin (HGB), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), platelet (PLT), kreatinin, total protein, albümin, AST, ALT, ALP, LDH, kalsiyum (Ca) gibi laboratuvar parametreleri ve hastalıksız sağkalım ile genel sağkalım (total sağkalım) bilgileri hastaların dosyaları taranarak çalışmaya alındı. Bu parametrelerin genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma etkisi olup olmadığını inceledik. Vefat etmiş olan hastaların, patolojik tanı aldığı günden vefat ettiği güne kadar geçen süreyi total sağkalım süresi olarak ay cinsinden hesapladık. Hastalıksız sağkalım için ise tanı anından kontrol muayenesinde metastaz, progresyon ya da nüks olmasına kadar geçen süreyi ay olarak hesapladık.

Genel sağkalım analizinde WBC, NEU, PLT sayılarının, nötrofil lenfosit oranı (NLO)'nın, ECOG-PS'lerinin, almış oldukları radyoterapi dozlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. LYM ve yaş parametreleri ise istatistiksel olarak hastalıksız sağkalım için anlamlı bulundu.

Sonuçlar: Çalışmamızda hastaların tanı anındaki WBC, NEU, PLT ve LYM sayılarının, NLO'nun, ECOG-PS'lerinin, almış oldukları radyoterapi dozlarının ve yaşlarının; belirli cut-off değerleri kullanıldığında hastanın sağkalımını ve prognozunu öngörmeye yararlı olabileceği bulundu.

Anahtar kelime: Prognoz, lokal ileri evre, definitif kemoradyoterapi, nötrofil lenfosit oranı

ABSTRACT

General Characteristics of Patients with Local Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma

Introduction: The lung carcinomas are the most common cancer worldwide and it is been seen this is a growing problem. The present study discusses, the general characteristics of patients diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC) and treated with definitive chemoradiotherapy.

Material and Method: 99 patients with stage IIIA and stage IIIB NSCLC who did not undergo surgical treatment and with treated definitive chemoradiotherapy were retrospectively evaluated. Patients with secondary primary malignancy and severe heart failure were not included in the study.

Results: Gender, age, pathological subtype, lymph node involvement, smoke exposure, presence of smoking, tumor size, tumor location, ECOG performance score (ECOG-PS), body mass index (BMI), total radiotherapy dose, chemotherapy regimen, laboratory parameters such as leukocyte count (WBC), hemoglobin (HGB), neutrophil (NEU), lymphocyte (LYM), platelet (PLT), creatinine, total protein, albumin, AST, ALT, ALP, LDH and calcium (Ca) level, disease-free survival and overall survival data were included in the study. The present study investigated whether these parameters have an effect on overall survival and disease-free survival.

In the overall survival analysis; WBC, NEU and PLT numbers, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), ECOG-PSs were found to be statistically significant. LYM and age parameters were statistically significant for disease-free survival.

Conclusion: In our study, WBC, NEU, PLT and LYM numbers, NLR, ECOG-PS, radiotherapy doses and ages of the patients were determined. Specific cut-off values were found to be useful in predicting the survival and prognosis of the patient.

Keywords: Prognosis, locally advanced stage, definitive chemoradiotherapy, neutrophil lymphocyte ratio

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committee Of Cancer
ALK	: Anaplastik lenfoma kinaz
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
AST	: Aspartat Aminotransferaz
Ca	: Kalsiyum
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Status
EGFR	: Epitelyal growth faktör
EGFR-TKI	: Epitelyal growth faktör – tirozin kinaz inhibitörü
Gy	: Gray
HGB	: Hemoglobin
İV	: İntravenöz
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi

LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LYM	: Lenfosit
MDCT	: Multi-dedektör bilgisayarlı tomografi
NEU	: Nötrofil
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
NOS	: Not Otherwise Specified(Tiplendirilemeyen)
PAH	: Polisiklik aromatik hidrokarbon
PLT	: Platelet
RT	: Radyoterapi
SBRT	: Stereotactic body radiation therapy
SPN	: Soliter pulmoner nodül
TSNA	: Tütün spesifik nitrozamin
VKi	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Lökosit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı)	3
Şekil 2.2. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı)	3
Şekil 4.1. Cinsiyete göre hasta sayıları.....	24
Şekil 4.2. Tümör yerleşimine göre hasta sayısı	25



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Akciğer Kanserinin Histopatolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı)	4
Tablo 2.2. AJCC 7. Baskı TNM Evrelemesi.....	15
Tablo 4.1. Yaşın hastalıksız ve genel sağkalım üzerine etkisi.....	24
Tablo 4.2. Sigara içme süresinin sağkalımlar üzerine etkisi.....	26
Tablo 4.3. ECOG-PS'nin sağkalım üzerine etkisi	27
Tablo 4.4. Radyoterapi dozunun sağkalım parametreleri ile ilişkisi.....	28
Tablo 4.5. Tam kan parametrelerinin survi üzerine etkisi	29



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, dünya çapında en sık görülen kanserdir. Dünyada her yıl 14,1 milyon yeni kanser vakasının görüldüğü ve 8,2 milyon insanın kanser nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Bu vakaların 1,89 milyonunun (% 12,9) akciğer kanseri olduğu ve akciğer kanseri nedeniyle her yıl 1,59 milyon (% 19,4) insanın hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (1).

Akciğer kanserinin en sık nedeni sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımıdır. Mortalite oranları sigarayı bırakmayla 1 yıl içinde giderek azalmasına rağmen, yaşam boyu hiç sigara içmeyenlerde görülen akciğer kanseri mortalite oranlarından daha yüksektir. ABD’de sigara içme oranları düşmesine rağmen şu andaki yeni vakaların % 40’ı halen sigara içenler, % 40’ı sigarayı bırakmış olanlar ve % 20’si ise hiç sigara içmeyenlerdir (2).

Akciğer kanseri ile daha önce yapılan birçok çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, metastaz sayısı, inflamatuvar belirteçler, vücut kitle indeksi (VKİ), hasta performans değerlendirmeleri, kilo kaybı, laktat dehidrogenaz (LDH) gibi çeşitli parametrelerin prognoza etkisi araştırılmıştır.

Yaptığımız çalışmada, operasyon öyküsü olmayan lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı alan hastalarda çalışılan çeşitli parametrelerin ve demografik özelliklerinin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

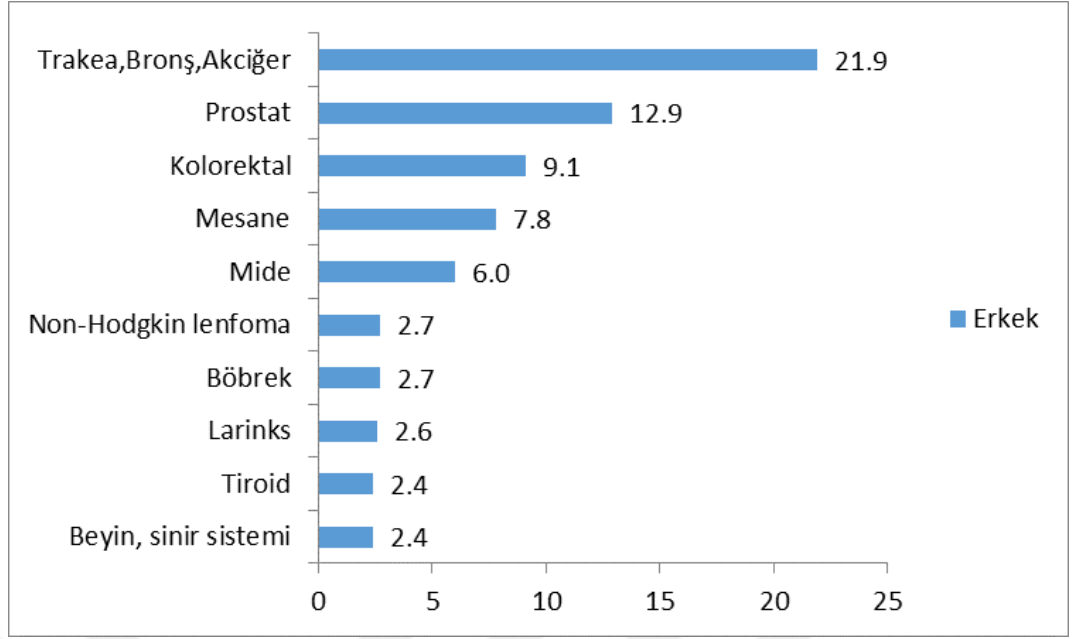
2.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri dünyada cinsiyete göre, erkeklerde hem en sık rastlanan kanser hem de kansere bağlı ölümün en önde gelen nedenidir, bunu takiben prostat ve kolorektal kanserler görülmektedir. Kadınlarda ise akciğer kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra en sık görülen 3. neoplazmdır. Akciğer kanseri kadınlarda ise mortalite açısından meme kanserinden sonra ikinci sıradadır. Her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde, akciğer kanseri en sık görülen kanserdir ve neoplazmlara bağlı ölümün birinci nedenidir. Akciğer neoplazmları kansere bağlı ölüm sebeplerinin % 18,4'ünü oluşturur (3). Hastaların sadece % 15'i erken evrede tanı aldığından mortalite oranları yüksektir (4).

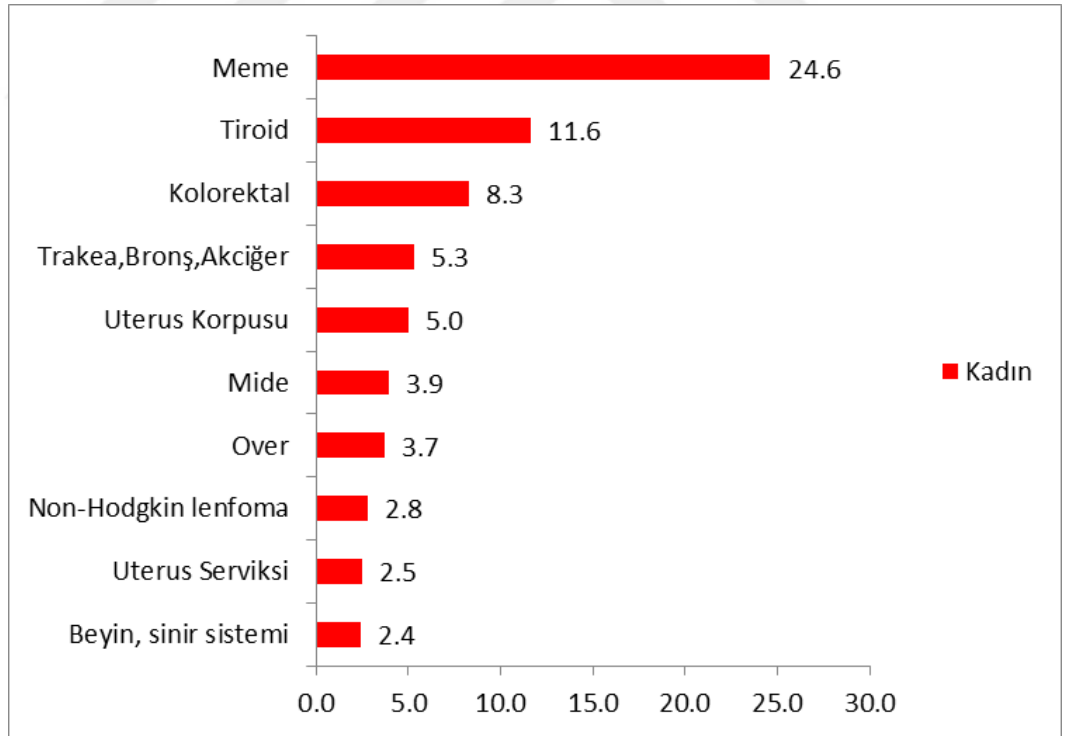
1950'li yıllarda olgu-kontrol epidemiyolojik çalışmaları, akciğer kanseri ile sigara arasında güçlü bir şekilde bağ olduğunu göstermiştir. Akciğer kanseri yaklaşık 50 yıldır en önemli önlenabilir ölüm sebeplerinden biri haline gelmiştir (5).

Türkiye'de ise 2016 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun yayımlamış olduğu Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre yaşa standardize edildiğinde kanser hızı erkeklerde yüz binde 267,9 kadınlarda ise yüz binde 186,5'tir. Toplamda kanser insidansı ise yüz binde 227,2'dir. Türkiye'de yılda toplam 174 bin kişiye yeni kanser teşhisi konulmuştur. Akciğer kanseri erkek cinsiyette yüz binde 59,3 insidansında görülmekte olup, tüm kanserler içinde erkeklerde % 21,9 ile ilk sıradadır. Kadınlarda yüz binde 10,0 insidansında görülmekte olup tüm kanserler arasında % 5,3 ile 4. sıradadır. Türkiye'de akciğer kanseri evrelere göre değerlendirildiğinde % 52 oranıyla ileri evre akciğer kanseri ilk sırada yer almaktadır (6).

Türkiye'de akciğer karsinomu patolojik olarak değerlendirildiğinde küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) % 80,3 ve küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) % 16,2 oranlarıyla görülmektedir. KHDAK alt grupları kendi içinde değerlendirildiğinde % 40,2 ile adenokarsinom en sık görülen alt tiptir ve bunu % 39 ile skuamöz hücreli karsinom izlemektedir (6).



Şekil 2.1. Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı) (6)



Şekil 2.2. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı) (6)

Tablo 2.1. Akciğer Kanserinin Histopatolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı) (6)

Akciğer Karsinom Tipi			% Dağılımı
KHDAK	KHDAK Alt Tipleri	% Dağılımı	80,3
	Adenokarsinom	40,2	
	Skuamöz Hücreli	39	
	Büyük Hücreli	2	
Tiplendirilemeyen(NOS)			18,8
KHAK			16,2
Diğerleri			3,5

2.2. Etiyoloji

Akciğer kanserinin birçok nedeni tespit edilmiştir. Aktif sigara içiciliği, pasif sigara içiciliği, pipo ve diğer tütün ürünleri kullanımı; mesleki ajanlara maruziyet (radon gazı, asbest, nikel, krom ve arsenik), radyasyon, iç ve dış hava kirliliğine maruziyet tespit edilen başlıca nedenlerdir. İyi bilinen bu kadar risk faktörü olmasına rağmen; küresel akciğer kanseri epidemisinin en önemli sebebi sigara ve diğer tütün ürünleridir (7).

Amerika Birleşik Devletleri'nde hiç sigara içmediği halde akciğer kanseri olan kişiler arasında yapılan bir çalışmada; kadınlarda % 19, erkeklerde % 9 oranında akciğer kanseri geliştiği görülmüştür. Burada cinsiyetin de kansere yatkınlık için çeşitli risk faktörleri içerebildiği görülmektedir (8).

2.2.1. Sigara

Sigara içilmesinin bu denli yaygın olmasının nedeni, etkili bir pazarlamasının olması ve bağımlılığın teşvik edilmesidir. Akciğer kanserinin nedenleri neredeyse tamamen çevresel olmakla birlikte, solunum karsinojenlerine duyarlılığın da önemli bir bireysel varyasyon olması muhtemeldir. Sigara içme sıklığının yanında inhalasyon derinliği nedeniyle sigara içim şekilleri de kanser riskini değiştirmektedir. Dolayısıyla sigara içenler pipo ve puro içenlere göre nispeten akciğer kanseri görülme sıklığı daha fazladır (7).

Sigara tüketiminin yaygın olduğu birçok ÷lkede tüm akciğer kanserli vakaların yaklaşık % 90'ından sigara sorumludur. Aktif sigara içenlerle hiç sigara içmeyenler karşılaştırıldığında, sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin yaklaşık 20 kat fazla olduğu gör÷lmüştür (9).

Akciğer kanserinin epidemiyolojisini ve nedensel faktörlerini anlamak hastalığın önlenmesi için önemlidir. Akciğer kanserinde ölümlerin büyük çoğunluğu sigara içmeye atfedilebilir ve bu nedenle sigara içme oranlarını düşürmek gerekmektedir. Sigara dumanı, ana duman ve yan duman bileşenlerinden oluşur. Birincil duman; havanın direkt sigaradan solunması yoluyla üretilir ve sigara içenin inhale ettiğı kısımdır. Yan duman ise, sigaranın nefesler arasında yanması sonucu üretilir ve çevresel tütün dumanının ana kaynağıdır. Tütün bağımlılığında birinci sorumlu etken nikotindir. Katran ise nikotin ve su hesaba katılmazsa sigara dumanının majör bileşenidir. Katran maruziyetinin akciğer kanseri riskinin önemli bir nedeni olduğu bilinmektedir. Sigara dumanının 4000'den fazla kimyasal bileşeni vardır. Sigaranın ana dumanı, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler, N-nitrozaminler ve benzen, vinil klorür, arsenik ve krom gibi diğerk organik ve inorganik bileşikler dahil olmak üzere birçok potansiyel kanserojen madde içermektedir. PAH ve N-nitrozaminlerin kanserojen hale gelmesi için metabolik aktivasyon gerekir. Sigara dumanında ayrıca radon ve bozunma ürünleri, bismut ve polonyum gibi radyoaktif maddeler de bulunur. Deney hayvanlarında akciğerin adenokarsinomunu indüklediğı bilinen 4-(metilnitrozamino)-1(3-piridil)-1-bütanon gibi sekiz tütün spesifik nitrozamin (TSNA) tanımlanmıştır (8).

2008 yılında başlatılan Ulusal Tütün Kontrol Programı, sonuçlarıyla son derece başarılıdır. Tütün tüketim oranları % 33,6'dan % 27,5'e düşmüştür ve Türkiye, MPOWER ölçütlerindeki tüm tütün kontrol önlemlerini uygulayan dünyanın ilk ülkesi olmuştur (1).

Akciğer kanseri alt tipleri sigara ile olan ilişkilerine göre değerlendirildiğinde, skuamöz hücreli karsinom başta gelmektedir ve onu ikinci sırada küçük hücreli karsinom izlemektedir (9).

2.2.2. Hava Kirliliği

Dış mekân hava kirliliğinin, akciğer kanseri riskini arttırdığı uzun süredir düşünülmektedir (8). Solunabilir partikül maruziyetinin yaklaşık iki katına çıkmasıyla ilişkili olarak akciğer kanseri riskinde % 30-50 artış gözlemlenmiştir (10).

Kentsel havada daha yoğun miktarda olduğu bilinen katran ve is içeriğinde bulunan benzopiren benzeri kimyasallara daha fazla maruz kalan fırın işçilerinde, akciğer kanseri riski artmaktadır (11).

2.2.3. Radon ve Diğer Mesleki Maruziyetler

ABD Çevre Koruma Ajansı sigara faktöründen sonra akciğer kanserinin ikinci önde gelen nedeni olarak radon gazı olduğunu ileri sürmüştür (12). Radyoaktif radon ve radonun α parçacıklarını yayan bozunma ürünlerine maruz kalan yeraltı madencilerinin, sürekli olarak akciğer kanseri riski altında olduğu bildirilmektedir (13).

Akciğer kanseri, mesleki maruziyetlerin neden olduğu en yaygın kanserlerden biri olarak kabul edilir (14). En önemli mesleki akciğer kanserojenleri; asbest, radon, silika, ağır metaller ve polisiklik aromatik hidrokarbonlardır (13).

Farklı asbest formları (krizotil, amfiboller, krosidolit, amosit ve tremolit dahil olmak üzere) insan akciğerine kanserojendir. Bununla birlikte, krizotilin kanserojen etkisi, muhtemelen metabolizma tarafından daha hızlı temizlenmesi nedeniyle diğer tiplerden daha düşüktür. Krom bileşiklerine maruz kalan kromat üretim işçileri, kromat pigment üreticileri ve ferrokrom üreticileri arasında da akciğer kanseri riskini arttığı bildirilmiştir (13).

Nikel madencileri, eriticiler, elektroliz işçileri ve nikel alaşımıyla uğraşan işçileri kapsayan çalışmalarda artmış akciğer kanseri riski görülmüştür (15).

İnorganik arseniklere yüksek düzeyde maruz kalma, esas olarak sıcak eritme alanında çalışan işçiler arasında meydana gelir. Yüksek risk altındaki diğer gruplar ise kürk işleyicileri, böcek ilacı üreticileri ve bağ işçileridir (15). İçme sularında yüksek miktarda arsenik bulunan bölgelerdeki insanlarda akciğer karsinomu riskinin arttığı bildirilmiştir (13).

Silikozisli hastaları içeren kohort çalışmalarında akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada dökümhanelerde, çanak-çömlek ve seramik işlerinde, madenlerde, tuğla yapımı ve taş kesme işlerinde çalışan işçilerin bir kısmında silikozis geliştiği gözlemlenmiştir (13).

2.2.4. Diyet

Beslenme faktörleri ile akciğer kanseri arasında doğrudan bir ilişki saptanmamıştır. Ancak sebze ağırlıklı beslenen kişilerde akciğer kanseri görülme insidansı daha düşük bulunmuştur. Dünya Kanser Araştırma Fonu'nun yapmış olduğu çalışmalarda, sebzelere benzer şekilde meyve ağırlıklı beslenmesinde de akciğer kanseri riski azalttığı gösterilmiştir (9).

2.2.5. Genetik

Yapılan bazı çalışmalarda ailede akciğer kanseri öyküsü olmasının, erken başlangıçlı akciğer kanseri için yüksek risk faktörü oluşturduğu bulunmuştur (13).

Tümör süpresör bir gen olan p53 mutasyonu ile karakterize Li-Fraumeni sendromunda akciğer karsinomu riski artmıştır (13). 5p15.33'teki duyarlılık lokusu, TERT (telomeraz revers transkriptaz geni) ve CLPTM1L (yarık dudak ve damak transmembran-1-benzeri gen) içeren bir bölgeyi temsil eder. Bu iki genin akciğer kanseriyle ilişkili olduğu raporlanmıştır (16).

2.3. Histopatolojik Sınıflama ve Moleküler Tanı

Akciğer kanserlerinin büyük çoğunluğu KHDAK (% 85) ve KHAK (% 15) olarak 2 ana grupta incelenir. % 1-3 civarında ise sarkomlar gibi diğer alt tipler görülmektedir (17).

KHDAK; adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olmak üzere patolojik olarak 3 alt başlıkta incelenir. Bu ayırım tedavi kararı ve prognoz açısından önemlidir. Bronşiyal karsinogenez; normal bronşiyal mukozanın, bazal hücreli hiperplazi, skuamöz metaplazi, displazi ve in situ karsinomaya transforme olmasını içeren çok aşamalı bir işlem olarak isimlendirilebilir. Karsinoma in situ'nun devamında invaziv karsinom gelişmektedir (18).

En sık görülen akciğer kanseri tipi adenokarsinomdur; tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 40'ını oluşturur. Mukus ve diğer maddeleri salgılayan tip II alveolar hücrelerinden kaynaklanır ve genelde periferel tutulum görülür (14).

Skuamöz hücreli karsinom, tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 30'unu oluşturur. Akciğerlerin bronşiyel hava yolu epitel hücrelerinde görülen skuamöz hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Tipik olarak santral (peribronşial) tutulum görülür. KHDAK'nin bu alt türü ile sigara içimi arasında çok güçlü bir ilişki vardır (14).

Büyük hücreli karsinom, akciğer kanserlerinin % 5-10'unu oluşturur. Büyük hücreli karsinom sıklıkla akciğerlerin orta kısmında, bazen yakındaki lenf nodlarından başlar. Büyük hücreli karsinom ile sigara arasında da güçlü bir ilişki mevcuttur (14).

Genomik değişikliklerin analizi, KHDAK'de hedefe yönelik tedavilerin gelişimini sağlamıştır (19). KHDAK'de hedefe yönelik tedaviler grubunda; epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), anaplastik lenfoma kinaz (ALK), ROS1 bunlardan başlıcalarıdır. Bu genetik değişiklikleri barındıran tümörler, spesifik tedaviye iyi yanıt verirler (20–22). Yine benzer şekilde tümöral dokuda çalışılan programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) ise apoptozis ile ilişkili immün kontrol noktası yollarından birisidir ve bu yolak da hedef alınarak yeni tedaviler geliştirilmiştir (23).

Akciğer kanseri mutasyonlarının çalışılmasının klinik önemi ilaç geliştirmenin ötesine geçmektedir. KHDAK'de mutasyon araştırılması ve karakterizasyonu, erken tanı koyma, hasta prognoz beklentileri ve kişisel terapötik rejimi belirlemek için kullanılabileceği gibi tedaviye yanıt tahmin etmek için de kullanılabilir (19).

İleri evre akciğer adenokarsinomlarında EGFR mutasyon testi bakılmalıdır. Pozitif olan hastalarda EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (EGFR-TKİ) tedavisi ile klinik olarak yarar gözlemlenmiştir. EGFR mutasyon testi, adenokarsinom ve KHDAK tiplendirilemeyen gruplarda bakılmalıdır (18). EGFR mutasyonları adenokarsinomların yaklaşık % 15'inde görülmektedir (19).

ALK füzyon geni, KHDAK'lerin % 3-5'inde mevcuttur. Tipik olarak adenokarsinom alt tipinde, hiç sigara içmemiş veya sigara maruziyet süresi az olan ve genç hastalarda ortaya çıkan bir mutasyondur (20).

ROS1 mutasyonu KHDAK'nin yaklaşık % 1-2'sinde görülür (22). ROS1 translokasyonları; adenokarsinom alt tipindeki genç ve sigara içmeyen hastalarda daha sık görülür. ALK ve ROS füzyon proteinleri arasındaki yüksek derecede benzerlik nedeniyle ROS1 tirozin kinaz, bir ALK inhibitörü olan krizotinibe karşı da oldukça duyarlıdır (24).

T lenfosit yüzeyinde bulunan PD-1 proteini; immün aktivasyonu artırarak apoptozisi tetikler ve anti-tümöral aktivite sağlar. Birçok tümör, immünolojik yanıtı durdurmak için PD-1 molekülüne bağlanan PD-L1'i eksprese edebilmekte ve kendilerine karşı gelişen apoptotik yanıtı inhibe edebilmektedir. PD-L1 ligandına karşı geliştirilen insan monoklonal antikorları ise tümör hücrelerinin yapmış olduğu bu immün sistemden kaçış mekanizmasının ortadan kaldırılmasını ve tümöre karşı geliştirilen immünolojik yanıtın arttırılmasını sağlar (23). Tümör hücrelerinin % 1'inden fazlasında PD-L1 ekspresyonu olduğunda, PD-L1 aşırı ekspresyonundan bahsedilir ki ileri evre KHDAK olan hastaların yaklaşık % 23-28'inde bu durum mevcuttur (25).

DSÖ; 2015 yılında akciğer kanserinin patolojik sınıflamasında; immünohistokimyanın kullanılmasını, tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesini ve uygun tedavinin belirlenmesi için genetik çalışmaların ve moleküler testlerin kullanılmasını önermiştir (26).

2.4. Klinik Bulgular

Akciğer kanserinde semptomlara primer tümör (öksürük, hemoptizi vb.), intratorasik yayılım (Horner sendromu, superior vena cava tıkanması vb.) ve uzak metastazlar (kemik ağrısı vb.) neden olabilir. Ayrıca paraneoplastik sendromlar da çeşitli semptomlara neden olabilir. Akciğer kanserli hastaların yaklaşık % 10'unda paraneoplastik sendrom görülür ve küçük hücreli akciğer kanserli olgularda bu oran daha da yüksektir (27).

2.4.1. Primer Tümörle İlişkili Bulgular

Akciğer karsinomlarında en sık görülen semptom öksürüktür. Yapılan bir çalışmada akciğer karsinomlu hastalarda öksürük % 54, dispne % 45, tümör ağrısı % 37, kilo kaybı % 35, pnömoni % 15, gece terlemeleri % 20, hemoptizi % 17, ateş % 10 ve

ses kısıklığı % 4 oranında saptanmıştır. Hastalar açısından bakıldığında hekime en sık getiren semptom en sık görülen öksürük ve nefes darlığı değil hemoptizidir. Hastaların % 18,3'ü rastlantısal olarak tanı almıştır. Semptom vermeyen hastalar verenlerle kıyaslandığında prognozlarının daha iyi olduğu görülmektedir (28).

Hemoptizinin en sık nedenlerinden biri bronşit olmasına rağmen, hemoptizi akciğer kanseri tanısı alan hastaların % 20-50'sinde meydana gelmektedir (29). Hemoptizinin akciğer kanseri için bir alarm semptom olduğu unutulmamalıdır. Hemoptizili bir hastada akciğer kanseri olasılığı, hastanın yaşına ve sigara öyküsüne bağlı olarak farklı serilerde % 34'lere varan oranlarda görülmektedir. Hemoptizi öyküsü olan hastalar, diğer hastalarla kıyaslandığında daha yüksek ölüm oranlarına sahiptir. Çomak parmak da hemoptizi gibi akciğer kanseri olasılığını önemli ölçüde arttıran bir semptomdur (30).

2.4.2. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar akciğer kanserinde sık görülür ve hastalığın ilk belirtisi veya nüks bulgusu olabilir. Paraneoplastik sendromların direkt invazyon, obstruksiyon veya metastatik yayılımla ilişkisi bulunmamaktadır. Paraneoplastik sendromlar; nöromusküler, cilt, vasküler, hematolojik ve metabolik bozuklukların yanı sıra bağ ve iskelet dokularını da içeren sendromlarla birlikte ortaya çıkabilmektedir (31). Paraneoplastik sendromlar akciğer kanserli hastaların yaklaşık % 10'unda görülmektedir, en sık olarak da hiperkalsemi ve uygunsuz ADH sendromu görülür. Paraneoplastik sendromlar için en iyi tedavi altta yatan primer malignitelerin tedavisidir (32).

2.4.3. Tümörün İntratorasik Tutulumu ile İlişkili Bulgular

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı, doğrudan invazyon ya da lenfatik yayılım sonucu çeşitli semptomlar ortaya çıkarır. En sık görülen intratorasik yayılım tipleri; sinir invazyonları (örn; rekürren laringeal sinir), göğüs duvarı ve plevra infiltrasyonu, vasküler invazyonlar, perikard invazyonları ve özefagus dahil olmak üzere visseral organ invazyonlarıdır (33).

Rekürren laringeal sinir paralizi vakaların % 2-18'inde bildirilmiştir ve sol hemitorakstaki tümörlerde sol rekürren laringeal sinir aortik ark çevresindeki sirkülasyonlu seyri nedeniyle daha sık paralizye uğrar ve ses kısıklığı ortaya çıkar.

Akciğer grafisinde yüksek hemidiyafram varlığında frenik sinir disfonksiyonu düşünülmelidir ki bu durum nefes darlığı semptomlarını daha da artırabilir. Pancoast tümörüne ayrıca süperior sulkus tümörü de denir ve genelde torasik sinir köklerini infiltre ederek ortaya çıkar. Bu durum; ağrı, deride sıcaklık değişikliği ve ilgili sinirin innerve ettiği kaslarda güç kaybına neden olur (33).

2.4.4. Metastaz ile İlişkili Bulgular

Hastaların yaklaşık üçte birinde uzak metastazlar olduğu için metastaza ait semptomlar görülebilir. Akciğer kanserinde uzak metastazın en sık görüldüğü lokasyonlar kemik, karaciğer, adrenal bezler ve intra-abdominal lenf düğümleridir. KHK hastalarının yaklaşık % 30-40'ında hastalıkları boyunca kemik metastazı ortaya çıkar. Bu hastaların ortanca sağkalımı 1 yıldan az olup prognozu kötüdür (34). Karaciğer fonksiyon testleri, çok sayıda karaciğer metastazı olmadıkça veya metastatik lezyonlar çok büyük boyutlara ulaşmadıkça genellikle normaldir. Hepatik metastazlar ortaya çıkınca en sık zayıflama ve karın ağrısına neden olur. Beyin metastazları ise yaklaşık tüm vakaların % 10'unda görülür. Baş ağrısı, konfüzyon, bulantı-kusma, focal nörolojik semptomlar, nöbetler ve kişilik değişiklikleri ile kendini gösterebilir. Beyin metastazı ve karaciğer metastazları kötü prognoz göstergeleridir (33).

2.5. Tanı

Tanı için direkt grafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır.

2.5.1. Direkt Grafi

Akciğer kanserlerinin büyük çoğunluğu başlangıçta direkt akciğer grafileri ile tespit edilir. Basit ve ulaşılabilir olması nedeniyle sık kullanılır. Bazı durumlarda direkt grafi, hastalığın mediastene yayılımını tespit etmek için de yeterli olabilir (35).

2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT klinik evrelemenin temelini oluşturmaktadır. Toraks BT taraması, akciğer kanserli hastalarda mediastenin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan non-invaziv yöntemdir. BT ile yapılan taramalarda lenf bezlerinin veya kitlenin malign olup

olmadığının kesin olarak değeriendirilemediğı gösterilmiştir. Bu yüzden özellikle mediastinal lenf nodu evrelemesi için IV kontrast madde uygulanması önerilmektedir ve rutin olarak kullanılmaktadır (35).

Multi-dedektör bilgisayarlı tomografi (MDCT)'nin yaygın kullanılmasıyla yalnızca solid pulmoner nodüllerin değil aynı zamanda subsolid nodüllerin de tespit oranları artmıştır ve bu nodüllerin karakteristik özellikleri daha objektif bir şekilde değeriendirilmektedir (36).

2.5.3. Pozitron Emisyon Tomografisi-BT (PET-BT)

PET-BT kullanım tekniğı günümüzde aynı seansta tümör ya da olası lezyonların bilgisayarlı tomografi yardımıyla görüntülenmesi ve aynı anda IV radyoaktif moleküllerin verilip sonrasında dokulardaki metabolik dağılımını ölçen pozitron emisyon tomografisi ile görüntülenmesi ve bu iki görüntünün tek görüntü olarak değeriendirilmesi prensibiyle çalışır. PET'te klinik olarak en çok kullanılan ajan F18 ile işaretli florodeoksiglikozdur (F18-FDG). Bu ajan tümöral dokunun yüksek oranda glikoz kullanmasıyla ilişkili bir farmasötik ajandır (37).

PET-BT; uzak metastaz saptanmasında, anlaşılamayan soliter akciğer nodüllerinin tanımlanmasında, tedavi öncesi evrelemede, radyoterapi planlamasında, tedavi yöntemleri ile hastalığa yanıt durumunun değeriendirilmesinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır (38).

2.6. Evreleme ve Prognoz

Evreleme için tüm dünyada TNM sistemi kullanılmaktadır. Akciğer kanseri evrelemesi, primer tümörün boyutu ve tümörün vücuttaki yayılımına göre değeriendirilir. TNM evreleme sistemi hasta yönetimini kolaylaştırır, prognoz ve klinik sağkalım hakkında bilgi verir. TNM evrelemesi, primer tümörün (T) karakteristiklerine, lenf nodu tutulumunun derecesine (N) ve metastazın (M) varlığına veya yokluğuna dayanır. T, N ve M faktörlerinin kombinasyonu ile tümör evreleri (I-IV) belirlenir. Evreye göre prognoz

ve tedavi seçenekleri değişmektedir. KHDAK için patolojik evreleme (pTNM) ve klinik evreleme (cTNM) olmak üzere iki ana evreleme türü vardır (39).

Primer Tümör (T)

T1: Tümör çapının 3 cm'den küçük olması, invazyon olmadan lobar bronştan proksimali tutması

T1a: Tümör çapının 2 cm'den küçük olması

T1b: Tümör çapının 2-3 cm arasında olması

T2: Tümör çapının 3-7 cm arasında olması ya da aşağıdakilerden herhangi biri olması;

- Distal karinaya 2 cm uzaklıktaki ana bronş invazyonu olması
- Visseral plevra invazyonu
- Tüm akciğeri içermeyen atelektazi veya obstrüktif pnömoni

T2a: Tümör çapının 5 cm'den küçük olması

T2b: Tümör çapının 5-7 cm arasında olması

T3: Tümörün 7 cm'den büyük olması ya da aşağıdaki özelliklerden birinin olması;

- Göğüs duvarının, diyaframın veya frenik sinir invazyonunun olması
- Mediastinal plevranın veya parietal perikardın direkt invazyonu
- Tüm akciğerle ilişkili atelektazi veya obstrüktif pnömoni olması
- Karina invazyonu olmadan karinaya 2 cm'den yakın ana bronş tümörü
- Aynı akciğer lobundaki satellit tümör nodül varlığı

T4: Tümör çapından bağımsız aşağıdaki kriterlerden birinin olması;

- Mediasten invazyonu
- Kalbin veya büyük damarların invazyonu
- Trakeanın, özefagusun veya rekürren laringeal sinirin invazyonu
- Karina ya da korpus vertebra invazyonu
- Farklı bir ipsilateral lobda ayrı tümör nodülü varlığı

Bölgesel Lenf Nodları (N)

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral hiler veya peribronşiyal nodal tutulum

N2: İpsilateral mediastinal veya subkarinal nodların tutulumu

N3: Kontralateral mediastinal veya hiler lenf nodu tutulumu veya ipsilateral / kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodu tutulumu

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz mevcut

M1a: Kontralateral bir lobda ayrı bir tümör nodülü veya plevral nodüller ya da malign plevral / perikardiyal efüzyon varlığı

M1b: Uzak organ metastazı

Tüm bu evreleme parametreleri için belirli bir T, belirli N ve M kombinasyonu ile hastanın evrelemesi yapılır. AJCC 7. TNM evrelemesi 2009 yılında yayımlanmıştır (39).

Akciğer kanseri için 1 yıllık göreceli genel sağkalım oranı, 1975-79'da % 35 iken 1988-2008 yıllarında % 42'ye kadar yükselmiştir. Tüm aşamalardaki akciğer kanseri için toplam 5 yıllık genel sağkalım oranı 2004 yılında % 16,8'dir. 1982'de % 13,3 olan bu oran göz önüne alındığında bir miktar artış olduğu gözlenmektedir. Prognoz için en önemli parametrelerden birisi evrelemedir. KHKDAK'lerde 5 yıllık sağkalım Evre I'de % 60, evre II'de % 30-50, Evre IIIA'da % 15-30, evre IIIB'de % 3-6 iken, evre IV'te % 1'e kadar düşmektedir (40,41).

Tablo 2.2. AJCC 7. Baskı TNM Evrelemesi

KHDAK Evreleme			
Evre	Tümör (T)	Nod (N)	Metastaz (M)
0	<i>T in situ</i>	N0	M0
IA	T1a, T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

Berghmans ve arkadaşları (ark.) tarafından yapılan KHDAK’de prognostik faktörleri araştıran 1997-2009 arasında yayımlanan 39 çalışmanın multivariant analizinde prognoz için en önemli faktörün evre ve hastanın performans durumu olduğu bildirilmiştir. En sık bildirilen kişisel prognostik faktörler; yaş, tümörün lokal karakteristik özellikleri (organ-damar invazyonları, tümörün lokasyonu mediastinal tutulum gibi), tümörün tedaviye cevabı, cerrahi yapılan hastalarda N2 hastalık ve kilo kaybı olmasıdır. LDH, nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet sayısı, tümörün histopatolojik alt tipi gibi birçok faktörün prognostik önemi olduğu görülmektedir (42–44).

2.7. Tedavi

2.7.1. Cerrahi Tedavi

Evre I, II ve IIIA KHDAK olan hastalarda, tümör rezektabl ise ve hasta ameliyatı tolere edebilecek performansta ise tümörü cerrahi olarak çıkarmak primer tedavi seçeneğidir. Cerrahi tedavi olarak tümörün bulunduğu akciğerin bir bölümü, bir lobu veya tamamı çıkarılabilir. Tümörün rezeke edilip edilemeyeceğini belirlemek için, görüntüleme çalışmaları ve biyopsiler yapılır. Bununla birlikte hastaya ait faktörler cerrahiye belirlemek için değerlendirilir (45).

2.7.2. Adjuvan Tedavi

Cerrahi rezeksiyon yapılan akciğer kanseri olgularında, nüks riskini azaltmak için adjuvan tedavi düşünülmelidir. Adjuvan tedavi olarak; radyoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi kullanılmaktadır. Evre IB (4cm'in üzeri), IIA, IIB ve IIIA KHDAK olan hastalara, postoperatif dönemde kemoterapi verilmektedir (14).

2.7.3. Kemoterapi

Yeni tanı alan akciğer kanseri hastalarının yaklaşık % 40'ı evre IV'tür. Bu hastaların tedavisindeki amaç sağkalımı arttırmak ve hastalıkla ilişkili advers olayları azaltmaktır. Evre IV KHDAK için, sitotoksik kombinasyon kemoterapiler birinci basamak tedavide kullanılmaktadır (14). İleri evre akciğer kanserinin tedavisi histolojik hücre tipi, genomik mutasyon profili ve performans durumuna göre kişiselleştirilmelidir (46). ECOG PS 0 veya 1 olan hastaların tedavisinde, platin (sisplatin veya karboplatin) tedavisine ek olarak paklitaksel, gemesitabin, dosetaksel, vinorelbin, irinotekan veya pemetreksat seçeneklerinden birisi ile kombine bir tedavi verilmesi gerektiği belirtilmektedir (47). Çalışmalardan elde edilen sonuçlar hiçbir rejimin diğer bir rejime anlamlı bir üstünlüğünün olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, adenokarsinom hastalarında pemetreksat içeren kombinasyonların diğerlerine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Sisplatinin etki gücü diğer platin seçeneklerine göre daha fazladır ancak yan etki profili de yüksektir (14,48,49).

2.7.4. Radyoterapi

Radyoterapide kanser hücrelerinin içindeki DNA'ya hasar vermek için yüksek enerjili ışınlar kullanılır ve böylece hücreler yok edilir. Bu tedavi, vücutta belirli bölgelerdeki tümörleri kontrol etmeye veya ortadan kaldırmaya yardımcı olabilir. Toraksta lokalize olan ve cerrahi rezeksiyon yapılamayan tümörlerde radyoterapiden yararlanılabilir. Radyoterapi ayrıca, cerrahi veya kemoterapiye yanıt vermeyen KHDAK hastalarında yaşam kalitesini artırmak için palyatif amaçlı da kullanılabilir (50).

Radyoterapi KHDAK'de definitif amaçlı olarak; lokal ileri evre hastalarda kemoterapiyle eş zamanlı ve cerrahiye uygun olmayan erken evre hastalarda kullanılır. Nüks ve metastaz durumlarında lokal kontrol sağlamak ve palyatif amaçlı kullanılırken preoperatif ve postoperatif cerrahiye kombine şekilde de tercih edilebilmektedir (51,52).

Rezeke edilemeyen evre III KHDAK'li hastalar için mevcut tedavi standardı, radyoterapiyle eş zamanlı verilen platin bazlı kemoterapidir (53). Kemoterapi ile beraber radyoterapinin eş zamanlı kullanılmasıyla (KRT), ardışık kemoterapi rejimlerine oranla toksisite artışı olmasına rağmen lokal kontrol avantajı sağlandığı gözlemlenmiş olup, günümüzde standart tedavi olarak kullanılmaktadır. Eş zamanlı KRT'yi tolere edemeyen bazı hastalarda, kemoterapiden hemen sonra ardışık definitif RT verilebilir veya sadece RT uygulanabilir (54).

Evre III hastalıklarda cerrahinin yeri sınırlıdır. Cerrahi tedavinin evre IIIA'da N0 ve N1 hastalarda sağkalımı arttırdığı, N2 hastalarda sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (55). Lokal ileri evre KHDAK'de küratif dozlarda verilen RT'nin, palyatif dozlarda verilen RT'ye göre sağkalım üzerine belirgin artış sağladığı gözlemlenmiştir (56). Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 73-01 çalışmasında konvansiyonel 60 Gy RT'nin genel sağkalım ve lokal hastalık kontrolü üzerine daha düşük dozlarda konvansiyonel ve split course kollarına göre daha etkin başarı sağladığı gösterilmiş ve 60 Gy RT lokal ileri evre KHDAK'de standart tedavi seçeneği haline gelmiştir (57). Lokal ileri hastalıkta tek başına definitif RT verilmesi; beklenenden düşük sağkalım elde edilmesine, lokal invazyon ve uzak metastazlarda yeterli kontrol sağlanamamasına neden olmuştur. Bu nedenle tedavi RT ve KT'nin kombine olarak kullanılmasına yol açmıştır. KT ve RT ile yapılan ilk çalışmalarda iyi sonuçlar elde edilememiştir. Bunun sebebinin KT'nin RT'den sonra verilmesi olduğu düşünülmektedir. Platin bazlı KT'lerin

kullanılmaya başlanmasıyla sağkalımlarda ciddi artışlar görülmüştür. Le Chevalier ve ark. yapmış olduğu faz III prospektif bir çalışmada lokal ileri evre KHDAK olan, sadece RT alan ya da KT-RT-KT (sırasıyla) alan hastalar karşılaştırılmış ve sadece RT alan kolda 3 yıllık sağkalım % 4, KT ve RT alan grupta 3 yıllık sağkalım % 12 bulunmuş olup bu durumun özellikle uzak metastaz oranının azalmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (58). Yine benzer şekilde Dillman ve ark. yapmış olduğu faz III çalışmada sadece RT alan grup, KT-RT alan hastalarla karşılaştırılmış ve sırasıyla 5 yıllık sağkalımları % 6 ve % 17 bulunmuştur (59). Yapılan birçok meta analizlerde ardışık KT-RT'nin yalnız RT'ye göre üstünlüğü gösterilmiştir. Bu çalışmalarda KT ile mortalite oranlarında belirgin azalma saptanmıştır. Lokal ileri evre KHDAK'li hastalar intratorasik hastalığın kontrolü için tedavinin bir evresinde mutlaka RT almalıdır ve bu hastalarda başarısızlık temeli metastaz gelişmesi olduğundan tedaviye KT de eklenmelidir. Bundan dolayı lokal ileri evre KHDAK'de en uygun tedavi KT ve RT'nin kombine kullanımıdır (56).

KT ile tedaviye başlamanın; tedavi süresinin uzaması, KT toksisitesi nedeniyle RT'nin gecikmesi, KT sırasında gelişecek tümör direncinin RT etkinliğini azaltması gibi birtakım dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle hem tedavi süresi kısaltılması hem de etkinliğin artırılması amacıyla KT ve RT'nin eş zamanlı uygulanması gündeme gelmiştir. Lokal ileri evre KHDAK'de eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) ile yalnız RT'yi karşılaştıran bir faz III çalışmada KRT alan kolda sağkalımın belirgin olarak arttığı ancak metastaz oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebi KT'de kullanılan sisplatinin radyosensitizör etki ile lokal kontrolü arttırmasıdır. Lokal ileri KHDAK'de ardışık ve eş zamanlı KT-RT'nin karşılaştırıldığı faz III çalışmalarda eş zamanlı KRT'nin toksisiteyi arttırmak pahasına da olsa sağkalımı arttırdığı gözlenmektedir (56).

1205 hastayı içeren Auperin ve ark. yapmış olduğu 6 çalışmanın meta-analizinde; eş zamanlı KRT ile genel sağkalımın önemli oranda arttığı ve lokal bölgesel progresyonun (LBP) azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada istatistiksel anlamlı olmasa da eş zamanlı KRT alan hastalarda 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalımlar daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu hastalar akut toksisite açısından değerlendirildiğinde, özellikle grade 3 ve 4 özefagus toksisitesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (59).

Radyoterapinin amacı tümör kontrolünü azami sağlamak ve toksisiteyi asgari düzeyde tutmaktır. Bunun için yeni teknolojilerden; 4D konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), volümetrik ayarlı ark tedavisi (VMAT), görüntü kılavuzunda

radıyoterapi (IGRT), solunum takip sistemine göre ve proton beam gibi güncel tedaviler kullanılmaktadır (60).

Rezektabl olmayan lokal ileri hastalıkta, eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) önerilmektedir, fakat bu grup hastalarda sıklıkla komorbiditelerin bulunması ve performans durumunun kötü olmasından ötürü bu tedavi seçeneğinin tolere edilmesi zorlaşmaktadır. Proton ışın tedavisi (PBT) kullanımı, KRT'nin toksik etkilerini azaltmak için ilgi çekici bir seçenektir. Proton ışınlı radyoterapinin (PBT), lokal olarak ilerlemiş KHDAK'nin kesin tedavisinde toksik etkileri azaltma potansiyeline sahip olduğu bilinmesine rağmen, bu konuda yeterli sayıda uzun vadeli prospektif veriler henüz bulunmamaktadır (61).

2.7.5. Hedefe Yönelik Tedaviler ve İmmünoterapiler

2.7.5.1. EGFR'ye Yönelik Tedaviler

Akciğer adenokarsinomunda bulunan EGFR genindeki mutasyonlar, KHDAK'de hedefe yönelik tedaviden fayda sağlamayı öngören ilk biyobelirteçtir (62). Mevcut veya eski sigara içicilerindeki EGFR mutasyon sıklığı yaklaşık % 10'dur ve hiç sigara içmeyenlerde, asya kökenlilerde ve kadın hastalarda bu oran % 40-50'ye kadar çıkabilir. 1. kuşak EGFR inhibitörleri erlotinib ve gefitiniptir. 2. kuşak ajanlar ise afatinib ve dasomitiniptir (62).

2.7.5.2. ALK'ya Yönelik Tedaviler

ALK, 2007 yılında akciğer adenokarsinomunda ilk kez füzyon onkogen olarak tespit edildi. ALK geni ile EML-4 genlerinin füzyonu sonucu ortaya çıkan proteinler, hücrenin sinyal iletiminde rol alır, hücre büyümesini arttırır ve hücreleri in vitro malign fenotipe dönüştürebilir. KHDAK seçilmemiş bir popülasyonda ALK pozitifliğinin sıklığı yaklaşık % 4'tür. ALK pozitif akciğer kanserli ileri evre 342 hastayla yapılan çok merkezli faz III randomize kontrollü bir çalışmada krizotinib ile standart ikinci sıra kemoterapi karşılaştırılmıştır. Krizotinib kolunda ortalama progresyonsuz sağkalım 7,7 ay iken diğer kolda bu sürenin 3 ay olduğu görülmüştür (62).

Krizotinib'in zayıf kan-beyin bariyeri geçişi ve intrakraniyal etkinliğinin az olmasından dolayı, ikinci kuşak ALK inhibitörleri seritinib, alektinib, brigatinib ve üçüncü kuşak ALK inhibitörü lorlatinib geliştirilmiştir (63).

2.7.5.3. KRAS'a Yönelik Tedaviler

KRAS mutasyonları, akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık % 30'unda ve skuamöz hücreli karsinomların % 5'inde bulunur. Bu mutasyon sigara içenlerde % 30 içmeyenlerde % 10 civarında görülür. Selumetinib, MEK1 / MEK2 kinazların seçici bir potansiyel inhibitörüdür. Yapılan bir faz II çalışmada dosetaksel ve selumetinibin kombinasyonu, KRAS mutasyonu olan KHDAK'de ikinci basamakta umut verici sonuçlar vermiştir (64).

2.7.5.4. ROS'a Yönelik Tedaviler

ROS1'i içeren füzyon genleri adenokarsinomlu KHDAK'nin % 1-2'sinde bulunmuştur. Hiç sigara içmeyenlerde daha sık gözlemlenmektedir. ROS1; krizotinib ile inhibe olmaktadır ve ALK pozitif kanserlerle klinik benzerlik gösteren bir akciğer kanseri moleküler alt sınıfını tanımlamaktadır (63).

2.7.5.5. Anjiyogeneze Yönelik Tedavi

Tüm tümöral yapılar büyümek için anjiyogeneze ihtiyaç duymaktadır. Burdan esinlenilerek anjiyogenezi inhibe eden ajanların kanser tedavisinde kullanılabileceği fikri ortaya atılmıştır. Anjiyogeneze aracılık eden en iyi araştırılmış yolak, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ligand ailesidir ve bu reseptör grubuna hücre içi tirozin kinaz ilişkili reseptörleri aracılık eder.

2.7.5.6. İmmünoterapi

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde immünoterapinin rolü ve ona olan ilgi giderek artmaktadır.

İmmün sistem, T hücre reseptörünün (TCR) hedef hücredeki insan lökosit antijeni (HLA) ile etkileşimini modüle eden uyarıcı ya da inhibitör mekanizmalar içerir. Bu iki mekanizma üzerinden kanserde önemli terapötik hedefler ortaya çıkmıştır. Sitotoksik T-lenfosit antijeni 4 (CTLA-4) reseptörü, antijen tarafından aktivasyonunun ardından T

hücrelerinde eksprese edilir ve T lenfositlerinin aktivasyonunu sınırlar. Programlanmış  l m proteini 1 (PD1) T hücrelerinde bulunan ve vücudun bağışıklık tepkilerini kontrol altında tutmaya yardımcı olan bir proteindir. PD-1, kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan PD-L1 adı verilen reseptöre bağlandığında, T hücrelerinin, kanser hücrelerini öldürmesini engeller. Atezolizumab, avelumab ve durvalumab anti PD-L1 monoklonal antikorlarıdır. Nivolumab ve pembrolizumab ise anti PD1 monoklonal antikorlarıdır.  pilumumab ve tremelimumab ise CTLA-4 inhibitörleridir (23,63,65).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Medikal Onkoloji Bilim Dalı kliniğine Ocak 2011 - Aralık 2018 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla başvuran küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı almış olan 99 hasta dosyası Helsinki Deklarasyonu kararları, hasta hakları yönetmeliği ve etik kurallara uygun olarak Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak incelendi (Onay numarası: 2018/21-11). İlgili veriler, hastanenin elektronik veri tabanından ve hasta poliklinik dosyalarından retrospektif olarak toplandı. Hasta verilerinin kaydedilmesi amacıyla form oluşturuldu. Hastaların cinsiyeti, yaşı, lenf nodu evresi, akciğer karsinomunun histopatolojik alt tipi, sigara maruziyet süresi, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, ECOG performans skoru, vücut kitle indeksi, aldığı total radyoterapi dozu, aldığı kemoterapi çeşidi, kemoterapi öncesi tam kan parametreleri (WBC, HGB, LENF, NEU, PLT), kreatinin, total protein, albümin, AST, ALT, ALP, LDH, kalsiyum, CEA, nötrofil lenfosit oranı ve albümin total protein oranı, nüks olup olmaması, nüks ya da progresyon tarihi, hastaların sağ olup olmadığı, vefat etmişse ölüm tarihi, hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalım (total sağkalımı) gibi değerleri toplandı.

Araştırmaya dâhil olma kriterleri:

- 1- Hastaların 18 yaşından büyük olması
- 2- 2011'den sonra histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış olması
- 3- Takiplerinin merkezimizde yapılmış olması
- 4- Tanı anında lokal ileri KHDAK (evre 3A ve evre 3B) olması ve cerrahi tedavi almamış olması

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri; ikinci bir solid organ malignitesinin olması, tanı anında hastanın mortalitesini etkileyecek ciddi kalp yetmezliği olması, patolojik olarak benign akciğer tümörü varlığı ya da küçük hücreli karsinom tanısı almış olmasıdır.

Hastaların evrelemesi tanı anındaki görüntüleme yöntemlerine göre yapıldı. Akciğer kanseri için geçerli evreleme sistemi olan The International Association for the

Study of Lung Cancer (IASLC) 2009 TNM 7. edisyona göre yapıldı. Hastaların tanı anındaki yaşları kaydedildi. Tanı tarihi olarak hastalardan alınan patoloji numunelerinin raporlandığı tarihler baz alındı. Tümör boyutu tanı anındaki PET-BT ya da BT sonucundaki primer tümörün maksimum çapına göre değerlendirildi. Tümör yerleşimi primer tümörün sağ üst lob, sağ orta lob, sağ alt lob, sol üst lob, sol alt lob ve mediastinel tutulumuna göre 6 alt gruba ayrıldı. Lenf nodu tutulumu, TNM evrelemesine göre N1, N2 ve N3 olarak sınıflandırıldı. Tümör alt tipleri hastane otomasyon sisteminden ya da kayıtlı hasta dosyalarından elde edilen verilerle skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ya da sınıflandırılmayan küçük hücreli dışı karsinom olarak 4 alt tipte incelendi. Tümörün sınıflandırılması (grade) iyi diferansiye, orta diferansiye ve kötü diferansiye olarak yapıldı. Hastaların sağ ya da ölü olduğu ulusal veri tabanı (Nüfus Müdürlüğü'ne bağlı) vatandaşlık numaraları taranarak kontrol edildi ve kaydedildi. Hastaların sigara maruziyet süresi, paket/yıl olarak hesaplandı. Hastaların performans durumu ECOG skalası ile değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki vücut kitle indeksi kg/m^2 cinsinden hesaplandı. Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastaların almış oldukları total radyoterapi dozu gray (Gy) cinsinden kaydedildi. Hastalıksız sağkalım; hastanın tanı anından, nüks ya da progresyona kadar geçen sürenin ay cinsinden hesaplanmasıyla elde edildi. Total sağkalım (genel sağkalım) ise tanı anından hastanın öldüğü ana kadar geçen sürenin ay cinsinden hesaplanmasıyla kaydedildi.

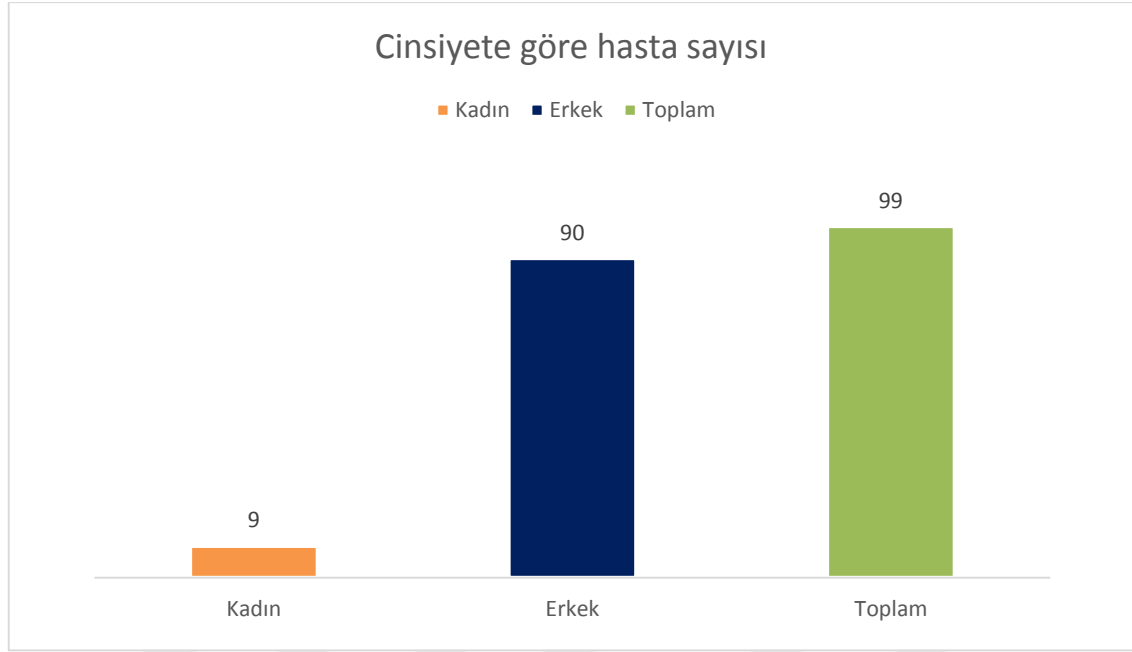
3.2. İstatistik Yöntemi

Veriler ortalama ($\pm$ standart sapma) ve sayı (yüzde) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. İstatistik analizlerde Spearman ve Pearson korelasyon katsayısı uygun olan yerlerde kullanıldı. Sağkalım süresi analizi Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı.

Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 90'ı (% 90,9) erkek, 9'u (% 9,1) kadın olmak üzere toplam 99 hasta dahil edildi. Cinsiyetin hastalıksız sağkalım veya genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).



Şekil 4.1. Cinsiyete göre hasta sayıları

Takip edilen olguların yaşları 35 ile 92 arasındaydı. Yaş ortalaması 61,43 ortanca değeri 61,0 bulundu. Erkek hastaların yaş ortalaması 61,7 iken kadın hastaların yaş ortalaması 58,1'dir. Hastalar yaşlarına göre 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak 2 gruba ayrıldığında hastalıksız sağkalım için yaşı istatistiksel olarak anlamlı bir veri olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Yaşın genel sağkalımla ise anlamlı bir ilişkisi bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

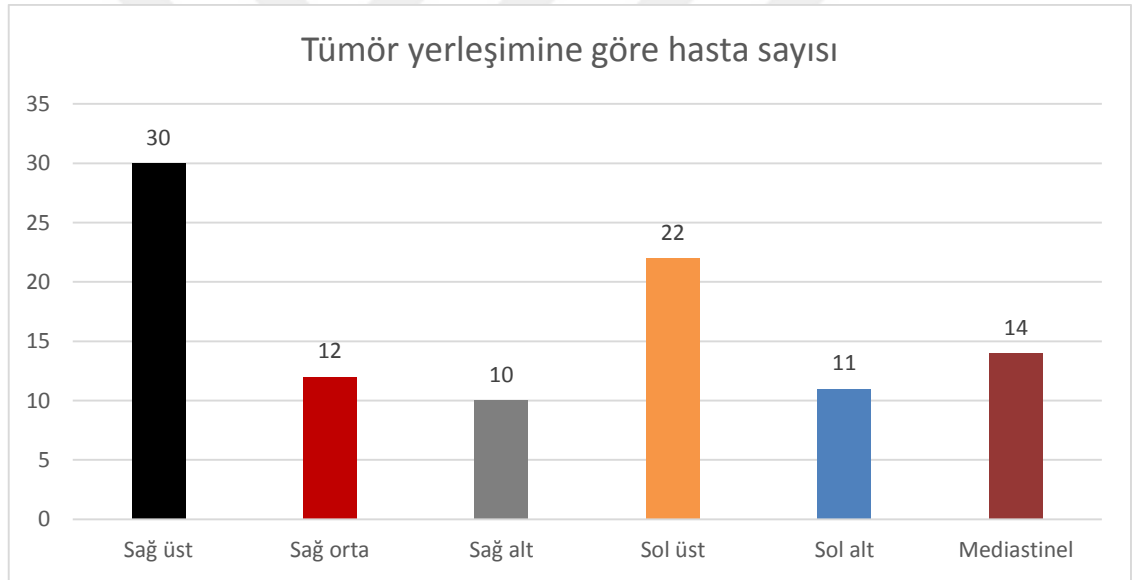
Tablo 4.1. Yaşın hastalıksız ve genel sağkalım üzerine etkisi

Yaş grupları	Genel sağkalım		Hastalıksız sağkalım	
	Ortalama (±standart sapma)	p değeri	Ortalama (±standart sapma)	p değeri
65 yaş altı	14,02(1,17)	0,36	10,35(0,84)	0,034
65yaş üstü	11,63(1,84)		7,93(0,76)	

Çalışmamızdaki 99 olgunun 35'i sağ (% 35,4) , 64'ü (% 64,6) vefat etmişti. Genel sağkalım parametresi vefat etmiş olan hastalardan elde edildi. Toplam 64 olgunun genel sağkalımı ortalama olarak 13,2 ay, ortanca değeri ise 11,5 ay olarak saptandı. Bu hastaların minimum sağkalımı 2,03 ay, maksimum sağkalım ise 38,07 ay olarak bulundu.

66 hastanın takiplerinde progresyon, nüks ya da metastaz olduğu için bu hastalardan hastalıksız sağkalım parametresi elde edildi. Buna bağlı olarak ortalama hastalıksız sağkalım 9,73 ay; ortanca değeri 9,00 ay olarak bulundu. Minimum hastalıksız sağkalım 0,9 ay maksimum hastalıksız sağkalım ise 26,53 ay olarak gözlemlendi.

Tümör yerleşimi; sağ üst, sağ orta, sağ alt, sol üst, sol alt lob ve mediastinel olarak 6 farklı grupta incelenmiştir. Tümör lokalizasyonun sağkalım analizinde hastalıksız ve genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı izlendi ($p>0,05$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Tümör yerleşimine göre hasta sayısı

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör boyutu ortalaması 6,27 cm ortanca değeri ise 6,0 cm saptandı. Minimum tümör çapı 1,9 cm, maksimum tümör çapı 14,0 cm olarak bulundu. Erkeklerin tümör çapı ortalaması 6,36 kadınların tümör çapı ortalaması 5,42 olarak bulundu. Tümör boyutu 6 cm altı ve 6 cm üstü olarak gruplandırıldığında survi analizinde (hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım) istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızdaki hastaların 72'si (% 72,7) aktif sigara kullanan ya da eski içiciydi, 14'ü (% 14,1) ise hiç sigara kullanmamıştı. 13'ünün (% 13,1) sigara kullanıp

kullanmadığı ile alakalı veri bulunamadı. Sigara öyküsü pozitif olan hastaların sigara tüketiminin minimum 8 paket/yıl, maksimum 150 paket/yıl olduğu görüldü. Sigara tüketimi değerlendirildiğinde 8-30 paket/yıl için hasta sayısı 18 iken, 30 paket/yıldan fazla tüketim öyküsü olan hasta sayısı 54'tü. Hiç sigara kullanmayan, 8-30 paket/yıl kullanan ve 30 paket/yıldan fazla tüketim öyküsü olan hastaların survi analizinde (hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Fakat 30 paket/yıldan fazla tüketim öyküsü olan grubun genel sağkalımda en az ortalamaya sahip olduğu görülmektedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Sigara içme süresinin sağkalımlar üzerine etkisi

Sigara Öyküsü	Genel sağkalım			Hastalıksız sağkalım		
	Ortalama	±standart sapma	p değeri	Ortalama	±standart sapma	p değeri
Hiç içmeyen	14,889	2,522	0,171	10,930	1,379	0,844
8-30 paket/yıl	17,226	4,055		8,461	2,116	
>30 paket/yıl	12,169	1,124		9,571	0,876	
Toplam 3 grup	13,349	1,080		9,617	0,717	

Hastalar lenf nodu evrelemesine göre değerlendirildiğinde N1: 13 (% 13,1) N2: 62 (% 62,6) N3: 24 (% 24,2) olarak bulundu. Patolojik alt tip adenokarsinom 56 (% 56,6), skuamöz hücreli karsinom 31 (% 31,3), büyük hücreli karsinom 1 (% 1), tiplendirilemeyen grup 11 (% 11,1) idi. Hem lenf nodu evresinin hem de tümör alt tipinin sağkalım analizinde, anlamlı istatistiksel bir bulgu olmadığı görülmektedir ($p>0,05$).

Hastalar ECOG performans durumuna göre ECOG 0: 47 (% 47,5), ECOG 1: 32 (% 32,3), ECOG 2: 20 (% 20,2) olarak bulunmuştur. ECOG performans durumunun survi analizinde hastalıksız sağkalım için anlamlı bir istatistik oluşturmadığı, ancak genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı bir parametre olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. ECOG-PS'nin sağkalım üzerine etkisi

ECOG-PS	Genel sağkalım			Hastalıksız sağkalım		
	Ortalama	±standart sapma	p değeri	Ortalama	±standart sapma	p değeri
ECOG 0	19,233	2,100	0,00017	10,257	0,839	0,070
ECOG 1	13,695	1,297		10,750	1,259	
ECOG 2	8,076	1,274		7,126	1,288	
Toplam	13,237	0,995		9,732	0,664	

Grade, çalışmaya aldığımız hastaların biyopsi sonuçlarının çok az bir kısmında (9/99) vardı. Yeterli sayıda veri olmadığı için bu parametre sağkalım analizinde istatistiksel çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) değerlendirildiğinde; ortalama değer 24,83 kg/m², standart sapması 4,7 minimum değer 17 kg/m², maksimum değer ise 46,8 kg/m² olduğu görülmektedir. Hastaların VKİ'leri gruplandırıldığında 19'un altında 6 kişi (% 6,1) 19-25 arası grupta 47 kişi (% 47,5) 25 üstü grupta 42 kişi (% 42,4) bulundu. VKİ'nin hastalıksız ve genel sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü (p>0,05).

Hastaların aldıkları KRT için verilen rejimler incelendiğinde 7 hastanın kemoterapi tedavisini tamamlamadığı ya da reddettiği gözlemlendi. Geriye kalan hastalar incelendiğinde 72 hastaya paklitaksel-karboplatin, 12 hastaya gemitabin-sisplatin, 4 hastaya dosetaksel-sisplatin, 3 hastaya vinorelbin-sisplatin, 1 hastaya da pemetreksat-sisplatin tedavileri verilmiştir. Bu rejimler ile tedavinin hastalıksız ve total sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı gözlemlendi (p>0,05). Takiplerinde nüks ve progresyon gelişen hastalara verilen 2. ve 3. basamak tedaviler de sağkalım analizi için değerlendirildi. Yeterli sayıda veri olmadığından çalışmaya 2. ve 3. basamak tedaviler dahil edilmedi.

Total radyoterapi dozu değerlendirildiğinde ortalama 58,33 gray (Gy) dozunda radyoterapi verilmiştir. 60 Gy altında alanlar 1. grup, 60 Gy ve üzerinde alanlar 2. grup olarak değerlendirildiğinde 2. Grupta total sağkalımın daha uzun olduğu istatistiksel olarak gözlemlendi (p=0,0048) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Radyoterapi dozunun sağkalım parametreleri ile ilişkisi

RT Dozu	Total sağkalım			Hastalıksız sağkalım		
	Ortalama sağkalım	±standart sapma	p değeri	Ortalama sağkalım	±standart sapma	p değeri
60 Gy'nin altı	8,569	1,404	0,0048	7,938	1,084	0,114
60 Gy ve üstü	14,326	1,209		10,155	0,799	

Hastaların tam kan parametreleri incelendiğinde WBC ortalama $9,9 \times 10^3/\mu\text{L}$, standart sapma 2,4, minimum değer $5,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve maksimum değer $16,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'dir. Hemoglobin ortalama 13,4 gr/dl, standart sapma 1,76, minimum değer 8 gr/dl ve maksimum değer 18 gr/dl'dir. Lenfosit ortalama $2,09 \times 10^3/\mu\text{L}$, standart sapma 0,6, minimum değer $0,70 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve maksimum değer $3,81 \times 10^3/\mu\text{L}$ bulundu. Nötrofil sayısı ortalama $6,69 \times 10^3/\mu\text{L}$, standart sapma 2,16, minimum değer $3,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve maksimum değer $12,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi. Platelet ortalama $333 \times 10^3/\mu\text{L}$ standart sapma 104 minimum $149 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve maksimum $644 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi.

WBC değeri için $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ değeri cut-off olarak alındı. $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ altı birinci grupta, $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üstü ikinci grupta incelendiğinde; birinci grupta total sağkalımın daha iyi olduğu istatistiksel olarak gözlemlenmiştir ($p<0,05$). Lenfosit sayısı $2 \times 10^3/\mu\text{L}$ altı ve üstü olarak iki grupta incelendiğinde $2 \times 10^3/\mu\text{L}$ üstünde olan grupta istatistiksel olarak hastalıksız sağkalımın daha uzun olduğu görüldü ($p<0,05$). Nötrofil sayısı $6,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında ve üstünde olacak şekilde gruplandığında $6,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan grupta total sağkalımın istatistiksel olarak daha uzun olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 4.5).

Biyokimya parametreleri incelendiğinde kreatinin ortalama değeri 0,81 mg/dl standart sapması 0,2, minimum değeri 0,57 mg/dl ve maksimum değeri 1,85 mg/dl idi. Total protein ortalaması 7,23 gr/dl standart sapma 0,6 minimum değer 5,9 gr/dl maksimum değer 9,4 gr/dl olarak bulundu. Albümin ortalaması 3,24 gr/dl, standart sapma 0,47 minimum değer 2,2 gr/dl, maksimum değer 4,3 olarak bulundu. ALP ortalaması 99,5 U/L standart sapması 50,9 minimum değeri 35 U/L, maksimum değeri 411 U/L idi.

Tablo 4.5. Tam kan parametrelerinin survi üzerine etkisi

Tam Kan Sayımı	Total sağkalım			Hastalıksız sağkalım		
	Ortalama sağkalım	±standart sapma	p değeri	Ortalama sağkalım	±standart sapma	p değeri
WBC<11x10 ³ /μL	15,101	1,364	0,004	10,366	0,901	0,073
WBC≥11 x10 ³ /μL	9,784	1,075		8,374	0,735	
LYM<2x10 ³ /μL	12,562	1,421	0,557	8,455	0,658	0,022
LYM≥2 x10 ³ /μL	13,905	1,448		10,863	1,082	
NEU<6,5 x10 ³ /μL	16,187	1,614	0,010	10,733	0,976	0,169
NEU≥6,5 x10 ³ /μL	10,734	1,120		8,731	0,882	
PLT<400 x 10 ³ /μL	14,476	1,217	0,020	9,904	0,713	0,935
PLT≥400 x 10 ³ /μL	9,626	1,452		9,146	1,673	

AST ortalaması 20,7 U/L, standart sapma 15,8 minimum değer 8 U/L, maksimum değer 154 U/L idi. ALT ortalama 20,7 U/L, standart sapma 20,1 minimum değer 6 U/L ve maksimum değer 179 U/L olarak saptanmıştır. LDH ortalama 235 U/L standart sapma 73,6, minimum değer 143 U/L ve maksimum değer 513 U/L olarak bulundu. Kalsiyum değeri ortalama 9,23 mg/dl, standart sapma 0,5 minimum 8,1 ve maksimum 11,2 mg/dl olarak saptanmıştır. CEA değeri ortalama 60,8 ng/ml, standart sapma 209,6 minimum 0,1 ng/ml ve maksimum 897'ydi.

Çalışmaya dahil edilen LDH, kalsiyum (Ca), kreatinin, albümin, total protein, ALP, AST, ALT, LDH ve CEA parametrelerinin sağkalımlar üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür (p>0,05).

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ortalama 3,58 ±1,98 bulundu. Cut-off değeri 4,0 aldığımızda 4'e kadar olanlar birinci grupta, 4 ve üstü olanlar ikinci grupta incelendiğinde; NLO < 4,0 olan grupta (n=45) total sağkalımın istatistiksel olarak daha uzun olduğu bulundu (p=0,046). Fakat NLO'nun hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gösterilemedi (p>0,05).

Albümin total protein oranı (ATO) ortalama 0,44 ±0,05 minimum 0,31 maksimum 0,60 olarak bulunmuştur. Bu veri sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Akciğer karsinomları solunum yolu epitelinden ve pulmoner parankimden köken alır. KHDAK ve KHAK olmak üzere 2 büyük grupta değerlendirilir. Dünya genelinde yaklaşık 2,09 milyon hastanın olduğu ve yıllık 1,76 milyon ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir. Gün geçtikçe yeni ve etkili tedavi seçenekleri keşfedilmesine rağmen hastalık progresyonunun halen önüne geçilememektedir (3).

Yaptığımız bu çalışmada; cerrahi yapılamamış evre IIIA ve evre IIIB KHDAK hastalarında sağkalımı etkileyebilecek faktörleri inceledik. Yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör çapı, sigara öyküsü, lenf nodu evresi, tümörün diferansiyasyonu, histopatolojik alt tipi, ECOG performans değerlendirmesi, VKİ, almış olduğu KRT rejimi, WBC, HGB, LYM, NEU, PLT, kreatinin, total protein, albümin, AST, ALT, ALP, LDH, Ca ve CEA seviyeleri, total radyoterapi dozu ve NLO gibi faktörlerin sağkalımlarla olan ilişkisini inceledik.

Masel ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada zayıf ($VKİ < 18,5 \text{ kg/m}^2$) hastaların genel sağkalımları 3 ay, normal kilolu hastaların 7 ay, kilolu ($VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) hastaların 8 ay olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (66). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hastaları benzer şekilde 3 gruba ayırdık. Genel sağkalımları zayıf hastaların ($VKİ < 19 \text{ kg/m}^2$) $11,89 \pm 2,78$ ay, normal kilolu hastaların $13,23 \pm 1,62$ ay, kilolu hastaların ($VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) $14,31 \pm 1,52$ ay olarak bulundu. Çalışmamızda Masel ve ark. yapmış oldukları çalışmadakine benzer şekilde, VKİ arttıkça sağkalımın arttığı gözlemlendi fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Hasta dağılımının farklı olması ve hasta sayısının az olması sebebiyle bu parametrenin anlamsız olduğunu düşünüldü.

Zhu ve ark. yapmış oldukları çalışmada AST, ALT yüksekliğinin sağkalıma olan etkileşimi araştırılmıştır. AST yüksek olan grup ile normal olan grup kıyaslanmış ve hastalısız sağkalım süreleri ile ilişkisiz bulunmuştur. ALT normal olan grup yüksek olan grup ile kıyaslandığında hastalısız sağkalımın uzun olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir (67). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada; AST ve ALT seviyeleri ile sağkalımlar arasında literatüre benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0,05$).

Arrieta ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada, ileri evre KHDAK hastalarında yüksek CEA düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (68). Benzer şekilde Tomita ve ark. yapmış olduğu çalışmada preoperatif CEA düzeylerinin hasta prognozuyla ilişkisi olduğu bulunmuştur (69). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise CEA düzeyi ile sağkalım analizlerinde istatistiksel anlamlı veri bulunamadı. Hastaların bir kısmında CEA düzeyi bakılmamış olmasının ve bakılan hastaların çoğunda negatif gelmiş olmasının buna sebep olduğunu düşünmekteyiz.

J. Zhu ve ark. tarafından yapılan çalışmada albümin değeri 4,2 mg/dl cut-off baz alındığında tahmini rölatif risk ile değerlendirildiğinde tedavi öncesi albümin düzeyi düşük olan hastaların genel sağkalım oranları istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür (70). Bizim çalışmamızda da albümin değeri 3 mg/dl cut-off alındığında hastalıksız ve genel sağkalım (total sağkalım) ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Zhang ve ark. yapmış olduğu çalışmada ALP 132 U/L ile cut off baz alınmış düşük olan grupta 663 hasta, yüksek olan grupta 15 hasta olduğu görülmüştür. ALP değerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel bir etkisi olmadığı görülmüştür (71). Bizim çalışmamızda sağkalım analizinde ALP değeri 110 U/L'a göre cut-off baz alındığında düşük olan grupta 50 hasta yüksek grupta 13 hasta mevcuttu. Bu parametrenin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Chen ve ark. yapmış olduğu 10 yıllık bir kohort çalışmasında, primeri belli olmayan karsinomlarda Ca düzeyi ile sağkalım arasındaki ilişki incelenmiştir. Ca düzeyi normal olan grubun yüksek olan gruba göre genel sağkalımının istatistiksel olarak uzun olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (72). Omar ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada kalsiyum düzeyi ile hastalıksız ve total sağkalım analizlerinde anlamsız olduğu görülmüştür (73). Kalsiyum düzeyi ile hastalıksız ve genel sağkalım ilişkisi bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamsız olduğu izlendi ($p>0,05$).

Urvay ve ark. inoperabl evre III KHDAK hastalarla yapmış olduğu bir çalışmada skuamöz hücreli karsinom % 68 (n:100), adenokarsinom % 18 (n:27), tiplendirilemeyen grup % 14 (n:21)'dir. Tümör alt tipinin 3 yıllık sağkalım yüzdeleri ve ortalama sağkalım süreleri üzerine etkisini araştırmışlardır ve istatistiksel olarak anlamlı bir katkısı olmadığı gözlemlenmiştir ($p=0,17$) (74). Ünal ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastaların %

70,2'si adenokarsinom, % 16 skuamöz hücreli karsinom, %13,8 tiplendirilemeyen gruptur. Bu konuyla ilgili Kwas ve arkadaşları, Kaçan ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmalarda da benzer şekilde tümör alt tipinin sağkalım ile ilişkisi bulunamamıştır. (75–77). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada hastalar alt tipe göre değerlendirildiğinde adenokarsinom 56 (% 56,6) ile çoğunluğu oluşturmaktaydı. Geriye kalan hastaların 31'i (% 31,3) skuamöz hücreli karsinom, 1'i (% 1) büyük hücreli karsinom, 11'i (% 11,1) tiplendirilemeyen gruptaydı. Bu oranlar yapılan bazı çalışmalara benzer olup tümör alt tipiyle hastalıksız ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Kwas ve ark. yaptığı çalışmada performans durumu ECOG-PS ile değerlendirildiğinde 0-1 ve 2-3 olarak gruplanmış ve hastalarının % 75'i ECOG-PS 0-1 iken % 25'i ECOG-PS 2-3'tü. 0-1 olan grupta ortalama sağkalım 10 ay, 2-3 olan grupta ise 4ay olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (75). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise hastalar ECOG-PS ile 0, 1, 2 olarak 3 gruba alındı. ECOG 0 grupta 47 hasta (% 47,5), ECOG 1 grupta 32 (% 32,3) ve ECOG 2 grupta 20 hasta (% 20,2) vardı. Çalışmamızda ECOG-PS'nin total sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu gözlemlendi ($p=0,00017$) ve hastalıksız sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü ($p>0,05$). ECOG-PS 0-1 olan hastaların; sitotoksik tedaviyi daha iyi tolere etmesi, genel durumlarının iyi olması ve ciddi komorbiditelerinin olmaması nedeniyle genel sağkalımları daha uzun olduğu tahmin edilmektedir.

Kefeli ve ark. tarafından 2015 yılında tek merkezli yapılan 1031 hastanın alındığı retrospektif tipteki çalışmada, hastalar yaşına göre 60 yaş altı ve üstü olarak gruplandırılmıştır. 60 yaş üstü hastalarda total sağkalımın daha az olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). 60 yaş altı grupta total sağkalım ortalama 13,6 ay iken 60 yaş üstünde total sağkalım 10,0 ay olduğu gözlemlenmiştir (78). Yaş için yapılan diğer çalışmalarda; Kwas ve ark. ile Ünal ve ark. yapmış olduğu çalışmalar dahil olmak yapılan bazı çalışmalarda yaşın sağkalım parametreleriyle istatistiksel bir ilişkisi bulunmadığı gösterilmiştir (75,76). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise hastaları 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak 2 grupta inceledik. 65 yaş üstü grupta hastalıksız sağkalımın daha az olduğu istatistiksel olarak gözlemlendi ($p<0,05$). Total sağkalım ise istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Çalışmamızdaki 65 yaş altı grupta total sağkalım $10,35 \pm 0,84$ iken, 65 yaş üstünde total sağkalım $7,93 \pm 0,76$ 'dir. Total sağkalım için yaşın istatistiksel olarak anlamsız olması;

bize hasta dağılımının farklı olması ve yeterli hasta sayısına ulaşamamış olmasından kaynaklanabileceğini düşündürdü.

Urvay ve ark. tarafından 2007-2015 yılları arasında tedavi edilmiş evre III KHDAK'lı 148 hastanın klinik kayıtları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Radyoterapi için aldıkları doza göre 60 Gy altı ile 60 Gy ve üstü olarak 2 grupta değerlendirilmiştir. 1. grubun ortalama sağkalımı 7 ay iken 2. grubun ortalama sağkalımı 21 ay bulunmuştur ki radyoterapi dozu yüksek olan grupta total sağkalımın daha iyi olduğu gözlemlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (74). Yapılan diğer çalışmalarda benzer şekilde belirli Gy dozlarına kadar yüksek doz verilen radyoterapinin, hastaların sağkalımlarını arttırdığı gözlemlenmektedir (79,80). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde radyoterapi dozlarına göre hastaları 1. Grup 60 Gy altı, 2. Grup ise 60 Gy ve üstü olarak inceledik. 1. grupta ortalama total sağkalım $8,56\pm1,4$ ay 2. grupta ise $14,32\pm1,2$ ay olduğu gözlemlendi ve total sağkalım analizi istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0,0048$). Ancak radyoterapi dozunun hastalıksız sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir ($p>0,05$). Radyoterapiyle mikro metastazların ve lokal hastalık kontrolünün bize daha iyi sağkalımlar verdiği izlenmektedir.

Kaçan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada evre IV KHDAK hastaların anemi ve LDH düzeyinin sağkalım ile ilişkisi araştırılmıştır. Aneminin sağkalımla ilişkisi bulunmazken LDH 246 U/L değerine göre cut-off alındığında LDH yüksek grup ($n=21$) LDH düşük gruba ($n=37$) göre genel sağkalımı kısa bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (77). Bizim çalışmamızda ise hastaların anemi ve LDH düzeyinin hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalımla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Bunun nedeni yeterli hasta sayısına ulaşamamış olmasına ya da hasta dağılımından kaynaklanabileceğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Yu ve ark. tarafından Çin de tek merkezli, prospektif tipte yapılan bir çalışmada; 2006 ile 2009 yılları arasında KHDAK tanısı almış daha önce tedavi almamış olan 510 hasta değerlendirilmiş. PLT sayısı cut-off değeri $300 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak alınmış ve medyan hastalıksız sağkalım süreleri; PLT sayısı $< 300 \times 10^3/\mu\text{L}$ olanlarda 34 ay iken PLT sayısı $> 300 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan grupta 27,4 ay olarak izlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca Hastaların PLT ile yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, tümör histopatolojisi ve grade arasında korelasyon bulunamamıştır (81). Bizim çalışmamızda

ise PLT ortalama değeri $333 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'dir. PLT için $400 \times 10^3/\mu\text{L}$ cut-off değeri alındı. PLT $<400 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan grup, PLT $\geq 400 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan grup ile kıyaslandığında; PLT düşük olan grupta total sağkalımın daha uzun olduğu istatistiksel olarak gösterildi ($p<0,05$). Trombositozun kötü prognostik bir faktör olması tümör ilişkili interlökin ve diğer sitokinlerin salınımını akla getirmektedir. Fakat burada trombositoz varlığında trombositlerden salgılanan mediatörlerin metastaz ya da tümör invazyonuna yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda yeni ve daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Hao ve ark. tarafından Ocak 2010 ile Mayıs 2016 arasında, küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle opere edilen 208 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş ve WBC sayısının total ve hastalıksız sağkalım üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Adjuvan kemoterapiden sonra tespit edilen WBC sayısı $7 \times 10^3/\mu\text{L}$ büyük ise, hastalıksız sağkalım ve total sağkalım için bağımsız kötü bir prediktör faktör olduğu belirtilmiştir (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,000$) (82).

Tomita ve ark. 2000-2005 yılları arasında 289 cerrahi rezeksiyon öyküsü olan KHDAK'lı hastaların dahil edildiği çalışma incelendiğinde cerrahi öncesi lökositoz, anemi ve trombositoz sıklığı sırasıyla % 4,15 (12/289), % 35,64 (103/289) ve % 9,34 (27/289) idi. Lökositoz için $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ cut-off değeri olarak incelenmiş ve lökositozu olan ve olmayan hastaların 5 yıllık sağkalımları sırasıyla % 25,0 ve % 69,17 idi ($p<0,0001$). Aynı çalışmada benzer şekilde anemi (erkeklerde 13 gr/dl kadınlarda 12gr/dl altı alındığında) olan hastalar olmayan hastalara göre anlamlı derecede kötü prognozlu olduğu görülmüştür. 5 yıllık sağkalımlar sırasıyla % 50.10 ve % 76.84 ($p <0,0001$)'dür. Yine aynı çalışmada benzer şekilde trombositoz varlığında ($320 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'den fazla olanlar) hastaların 5 yıllık sağkalımları, olmayanlarla kıyaslandığında sağkalımlar sırası ile % 42,55 ve % 69,56'dır. Trombositozunda benzer şekilde kötü prognostik faktör olduğu izlenmiştir ($p<0,0001$)(69).

Bizim yaptığımız çalışmada ise WBC değerleri $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ altı 1. grupta, $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üstü 2. grupta incelendiğinde 1. grupta total sağkalımın daha iyi olduğu istatistiksel olarak gözlemlendi ($p<0,05$) ve sırasıyla ortalama total sağkalımlar $15,10 \pm 1,36$ ve $9,78 \pm 1,07$ 'dir. Fakat hastalıksız sağkalım ile anlamlı bir istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi. WBC yüksek hastaların kötü prognozlu olması enfeksiyon, kemik iliği tutulumu olduğu gibi tümöral hücrelerden salgılanan sitokin ilişkili lökositozunda

olabileceğini akla getirebilmektedir. Ayrıca lökositlerden salgılanan mediatörlerin de tümöral progresyonu ya da metastazı kolaylaştırabileceğini bize düşündürmektedir. Bu konularla ilgili sitolojik ve biyokimyasal çalışmaların artması ile bizleri aydınlatması muhtemeldir.

Scilla ve ark. tarafından 2000 ile 2010 yılları arasında, evre-IIIA ve evre-IIIB KHDAK olan hastaların dahil edildiği toplam 276 hasta üzerinde yapılan çalışmada NLO için sınır olarak 5 değeri baz alınmış. Buna göre total sağkalım; $NLO < 5$ olan grupta 26 ay iken, $NLO \geq 5$ olan grupta 11 ay olarak gözlemlenmiştir ($p < 0,00001$). Bu çalışmada, tanı anında ölçülen düşük NLO değerinin hastalardaki daha uzun total sağkalım ile ilişkili olduğu hipotezi doğrulanmıştır (83).

Meriggi ve ark. tarafından 5 merkezin dahil edildiği Ocak 2011 ile Aralık 2015 arasında yapılan, EGFR ile mutasyona uğramış KHDAK ile takipli toplam 63 hasta ile yapılan analizde NLO oranının sağkalım ile ilişkisi araştırılmıştır. NLO, mutlak nötrofilden ve tam kan sayımının mutlak lenfosit sayımlarından elde edilmiştir ve cut-off, ortalama NLO değerine (3,5) göre belirlenmiştir. 3,5 altında 40 hasta, 3,5 ve üstünde ise 23 hasta bulunmuştur. NLO 3,5 altında olan grupta total sağkalım ortalaması 21 ay iken diğer grupta 8,3 ay olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p = 0,013$). Hastalıksız sağkalım 3,5 altında olan grupta ortalama süre 12 ay iken diğer grupta 6,5 ay bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p = 0,025$)(84).

Zhang ve ark tarafından, tek merkezli olarak yapılan, Ocak 2013 ile Aralık 2015 yılları arasında KHDAK hastalarının klinik verilerinin retrospektif olarak incelendiği ve 2017 yılı Temmuzuna kadar takip edildiği EGFR mutant 127 hastayla yapılan retrospektif çalışmada, EGFR-TKI ile tedavi edilmiş evre III B ve evre IV hastaların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine NLO ve lenfosit monosit oranının etkisi incelenmiştir. Hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş ($p < 0,001$). NLO cut-off değeri 2,9 olarak alınmasıyla $\leq 2,90$ hastalarda genel sağkalım 32,6 ay olarak bulunurken $> 2,9$ hastalarda ise bu süre 20,9 ay olarak bulunmuştur. NLO değeri 2,9'dan düşük olanlarda hastalıksız sağkalım 17,7 ay iken NLO değeri 2,9 üstünde olanlarda bu süre 10,6 ay olarak bulunmuş. Lenfosit monosit oranının ise hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkisi bulunamamıştır (85).

Lin ve arkadaşlarının Eylül 2009'dan Aralık 2012'ye kadar, EGFR mutasyonlu metastatik KHDAK ile takipli toplam 81 hastanın dahil edildiği çalışma incelendi. NLO

< 3,5 48 hasta, NLO $\geq$ 3,5 33 hasta çalışmaya alınmıştı. NLO <3,5 olan grupta total sağkalım ortalaması 23,2 ay iken diğer grupta 17,2 ay olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($p<0,05$). Hastalısız sağkalım NLO <3,5 olan grupta sağkalım ortalaması 10,6 ay iken diğer grupta 8,2 ay olarak bulundu ve bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (86).

Cedres ve ark. evre IV KHDAK hastalarıyla yaptığı retrospektif çalışmada; NLO oranı, hastaların karakteristik özellikleri ve sağkalım parametreleri değerlendirilmiştir. NLO'nun tedavi öncesi nötrofil ve lenfosit sayılarına göre alındığı görülmüştür. NLO için cut-off değeri 5 olarak belirlenmiştir. NLO <5 olan hasta grubunda total sağkalımın 11,6 ay, NLO $\geq$ 5 olan grupta 5,6 ay olduğu görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$) (87).

Merkezimizde yapmış olduğumuz çalışmada NLO oranı için cut-off değeri 4 alınmıştır. Mevcut nötrofil ve lenfosit sayıları tedavi almadan hemen önceki süreçte kaydedilip oranlandı. Hastalar NLO <4 ve NLO $\geq$ 4 olarak 2 grupta incelendi. Total sağkalım için incelendiğinde 1. grupta 45 hasta ve 2. grupta 18 hasta mevcuttu. Total sağkalım 1. grupta ortalama $14,32\pm1,3$ ve 2. grupta $10,54\pm1,16$ 'dır. Bu iki grup karşılaştırıldığında total sağkalım üzerine NLO'nun istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Hastalısız sağkalım için 1. grubun ortalaması $10,22\pm0,86$ aydır. 2. grubun ise ortalaması $8,41\pm0,71$ aydır. Hastalısız sağkalım için 1. ve 2. gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Nötrofil lenfosit dengesinin nötrofil lehine bozulduğunda sağkalım için kötü prognostik olduğu hem bizim hem diğer çalışmalarda görüldü. Tümör büyümesi, invazyon ve metastaz kavramları için kilit rol oynadığı düşünülen lökosit ve salgıladığı mediyatörler, apoptozis mekanizmaları ile anti tümöral etkinlikten sorumlu olduğu bilinen lenfosit ve salgıladığı sitokinler bizlere gelecek süreçte yeni tedavi modellerinin olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında NLO'nun sağkalım ve prognoz için önemli bir prediktif faktör olduğu görülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Akciğer kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi olması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Sigara kullanım öyküsü en önemli önlenabilir etiyolojik nedendir.

Çalışmamızda hastaların ECOG-PS, almış oldukları radyoterapi dozu, tedavi öncesi WBC, NEU, NLO ve PLT parametrelerinin genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğu görüldü. LYM ve yaş parametreleri ise istatistiksel olarak hastalıksız sağkalım için anlamlı bulunmuştur. Belirtilen cut-off değerleri kullanıldığında hastanın sağkalımını ve prognozunu öngörmeye yararlı olabileceği görülmüştür.

Prognoz ve sağkalım tahmin edilmesinde nötrofil lenfosit oranı gibi daha aktüel belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Rutin görülen laboratuvar tetkikleri aslında anti-tümör immüniteyi ve sistemik inflamatuvar cevabı göstermesi nedeniyle kemoterapilere olan yanıt değerlendirmesi içinde prediktif olabileceği düşünülmektedir. Bu parametrelerin kılavuzlar aracılığıyla zamanla rutin olarak kullanılması düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr An Int Rev J.* 2016;7:418–9.
2. Bunn PA. Worldwide overview of the current status of lung cancer diagnosis and treatment. In: Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2012. p. 1478–81.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
4. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30:93–8.
5. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1166–96.
6. Türkiye Kanser İstatistikleri, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara; 2016.
7. Alberg AJ. Cancer: Epidemiology of Lung Cancer. *Encycl Hum Nutr.* 2012;1–4:259–64.
8. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32:605–44.
9. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest.* 2007;132:29S–55S.
10. Cohen AJ, Pope CA, Speizer FE. Ambient air pollution as a risk factor for lung cancer. *Salud Publica Mex.* 39:346–55.
11. Alberg AJ, Brock M V, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143:e1S–e29S.

12. Pawel DJ, Puskin JS. The U.S. Environmental Protection Agency's assessment of risks from indoor radon. *Health Phys.* 2004;87:68–74.
13. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016;48:889–902.
14. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl lung cancer Res.* 2016;5:288–300.
15. Hayes RB. The carcinogenicity of metals in humans. *Cancer Causes Control.* 1997;8:371–85.
16. McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Chabrier A, Byrnes G, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, McLaughlin J, Shepherd F, Montpetit A, Narod S, Krokan HE, Skorpen F, Elvestad MB, Vatten L, Njølstad I, Axelsson T, Chen C, Goodman G, Barnett M, Loomis MM, Lubinski J, Matyjasik J, Lener M, Oszutowska D, Field J, Liloglou T, Xinarianos G, Cassidy A, EPIC Study D, Vineis P, Clavel-Chapelon F, Palli D, Tumino R, Krogh V, Panico S, González CA, Ramón Quirós J, Martínez C, Navarro C, Ardanaz E, Larrañaga N, Kham KT, Key T, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Trichopoulou A, Linseisen J, Boeing H, Hallmans G, Overvad K, Tjønneland A, Kumle M, Riboli E, Zelenika D, Boland A, Delepine M, Foglio M, Lechner D, Matsuda F, Blanche H, Gut I, Heath S, Lathrop M, Brennan P. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet.* 2008;40:1404–6.
17. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol.* 2017;7:193.
18. Travis WD. Pathology of Lung Cancer. *Clin Chest Med.* 2011;32:669–92.
19. Carper MB, Claudio PP. Clinical potential of gene mutations in lung cancer. *Clin Transl Med.* 2015;4:33.
20. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F, PROFILE 1014 Investigators. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK* -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:2167–77.

21. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L, Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239–46.
22. Bubendorf L, Büttner R, Al-Dayel F, Dietel M, Elmberger G, Kerr K, López-Ríos F, Marchetti A, Öz B, Pauwels P, Penault-Llorca F, Rossi G, Ryška A, Thunnissen E. Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. *Virchows Arch.* 2016;469:489–503.
23. Xia B, Herbst RS. Immune checkpoint therapy for non-small-cell lung cancer: an update. *Immunotherapy.* 2016;8:279–98.
24. Bergethon K, Shaw AT, Ou SI, Katayama R, Lovly CM, Mcdonald NT, Massion PP, Siwak-tapp C, Gonzalez A, Fang R, Mark EJ, Batten JM, Chen H, Wilner KD, Kwak EL, Clark JW, Carbone DP, Ji H, Engelman JA, Mino-Kenudson M, Pao W, Iafrate AJ. ROS1 Rearrangements Define a Unique Molecular Class of Lung Cancers. *J Clin Oncol.* 2012;30:863–70.
25. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR, KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823–33.
26. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB,

- Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I, WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1243–60.
27. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician*. 2015;91:250–6.
 28. 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;87:193–200.
 29. Siddiqui F, Siddiqui AH. Cancer, Lung. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018.
 30. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest*. 1997;112:440–4.
 31. Heinemann S, Zabel P, Hauber H-P. Paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Cancer Ther*. 2008;6:687–98.
 32. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, Dobashi H, Matsunaga T. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5:197–223.
 33. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003;123:97S–104S.
 34. Rossi A, Gridelli C, Ricciardi S, de Marinis F. Bone metastases and non-small cell lung cancer: from bisphosphonates to targeted therapy. *Curr Med Chem*. 2012;19:5524–35.
 35. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: The guidelines. *Chest*. 2003;123:147S–156S.
 36. Truong MT, Ko JP, Rossi SE, Rossi I, Viswanathan C, Bruzzi JF, Marom EM, Erasmus JJ. Update in the Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule.

RadioGraphics. 2014;34:1658–79.

37. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999;213:530–6.
38. AL-Jahdali H, Khan AN, Loutfi S, Al-Harbi AS. Guidelines for the role of FDG-PET/CT in lung cancer management. *J Infect Public Health*. 2012;5:S35–40.
39. Tsim S, O'Dowd CA, Milroy R, Davidson S. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review. *Respir Med*. 2010;104:1767–74.
40. Wao H, Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2013;2:10.
41. Schad F, Thronicke A, Steele ML, Merkle A, Matthes B, Grah C, Matthes H. Overall survival of stage IV non-small cell lung cancer patients treated with Viscum album L. in addition to chemotherapy, a real-world observational multicenter analysis. Yang F, editor. *PLoS One*. 2018;13:e0203058.
42. Berghmans T, Paesmans M, Sculier J-P. Prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: a review of conventional, metabolic and new biological variables. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3:127–38.
43. Wigren T. Confirmation of a prognostic index for patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 1997;44:9–15.
44. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649–55.
45. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:e278S–e313S.
46. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, Petrella F, Spaggiari L, Rosell R. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Prim*.

2015;1:15009.

47. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, Ellis PM, Gajra A, Rackear N, Schiller JH, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Johnson DH, American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33:3488–515.
48. Pisters KMW, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, Somerfield MR, Brouwers MC, Darling G, Ellis PM, Gaspar LE, Pass HI, Spigel DR, Strawn JR, Ung YC, Shepherd FA, Cancer Care Ontario, American Society of Clinical Oncology. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIA resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25:5506–18.
49. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K, American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:234S–242S.
50. Amini A, Yeh N, Gaspar LE, Kavanagh B, Karam SD. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer patients previously treated with conventional radiotherapy: a review. *Radiat Oncol*. 2014;9:210.
51. McAvoy S, Ciura K, Wei C, Rineer J, Liao Z, Chang JY, Palmer MB, Cox JD, Komaki R, Gomez DR. Definitive reirradiation for locoregionally recurrent non-small cell lung cancer with proton beam therapy or intensity modulated radiation therapy: predictors of high-grade toxicity and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:819–27.
52. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, Handy Jr J, Schuchert M, Fernando H, Loo B, Lanuti M, de Hoyos A, Detterbeck F, Pennathur A, Howington J, Landreneau R, Silvestri G, Thoracic Oncology Network of the American College of Chest Physicians and the Workforce on Evidence-Based Surgery of the Society of Thoracic Surgeons. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons Consensus Statement for Evaluation and Management for High-Risk Patients With Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2012;142:1620–35.

53. Steuer CE, Behera M, Ernani V, Higgins KA, Saba NF, Shin DM, Pakkala S, Pillai RN, Owonikoko TK, Curran WJ, Belani CP, Khuri FR, Ramalingam SS. Comparison of Concurrent Use of Thoracic Radiation With Either Carboplatin-Paclitaxel or Cisplatin-Etoposide for Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2017;3:1120–9.
54. Skrzypski M, Jassem J. Consolidation systemic treatment after radiochemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;66:114–21.
55. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, Bettie EJ. Results of surgical treatment in N2 lung cancer. *World J Surg.* 1981;5:663–6.
56. Özyiğit G, Yüce Sarı S. Lokal İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Primer Kemoradyoterapi. *Türkiye Klin J Med Oncol.* 2016;9:41–7.
57. Perez CA, Bauer M, Edelstein S, Gillespie BW, Birch R. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12:539–47.
58. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY, Tarayre M, Lacombe-Terrier MJ, Laplanche A. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* 1994;10 Suppl 1:S239-44.
59. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1210–5.
60. Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother.* 2011;15:555–9.
61. Chang JY, Verma V, Li M, Zhang W, Komaki R, Lu C, Allen PK, Liao Z, Welsh J, Lin SH, Gomez D, Jeter M, O'Reilly M, Zhu RX, Zhang X, Li H, Mohan R, Heymach J V., Vaporciyan AA, Hahn S, Cox JD. Proton Beam Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3:e172032.

62. Savas P, Hughes B, Solomon B. Targeted therapy in lung cancer: IPASS and beyond, keeping abreast of the explosion of targeted therapies for lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 5:S579-92.
63. Tomasini P, Egea J, Souquet-Bressand M, Greillier L, Barlesi F. Alectinib in the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience with a focus on brain metastases. *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:175346661983190.
64. Garrido P, Olmedo ME, Gómez A, Paz Ares L, López-Ríos F, Rosa-Rosa JM, Palacios J. Treating KRAS-mutant NSCLC: latest evidence and clinical consequences. *Ther Adv Med Oncol.* 2017;9:589–97.
65. Bylicki O, Barazzutti H, Paleiron N, Margery J, Assié J-B, Chouaïd C. First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) with Immune Checkpoint Inhibitors. *BioDrugs.* 2019;1–13.
66. Masel EK, Berghoff AS, Füreder LM, Heicappell P, Schlieter F, Widhalm G, Gatterbauer B, Dieckmann U, Birner P, Bartsch R, Schur S, Watzke HH, Zielinski CC, Preusser M. Decreased body mass index is associated with impaired survival in lung cancer patients with brain metastases: A retrospective analysis of 624 patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26:e12707.
67. Zhu Q-Q, Wang C, Chen Y-Y, Ding Z-Y. Impaired Liver Function Implied Shorter Progression Free Survival for EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19:2177–81.
68. Arrieta O, Saavedra-Perez D, Kuri R, Aviles-Salas A, Martinez L, Mendoza-Posada D, Castillo P, Astorga A, Guzman E, De la Garza J. Brain metastasis development and poor survival associated with carcinoembryonic antigen (CEA) level in advanced non-small cell lung cancer: a prospective analysis. *BMC Cancer.* 2009;9:119.
69. Tomita M, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Preoperative leukocytosis, anemia and thrombocytosis are associated with poor survival in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2009;29:2687–90.
70. Zhu J, Lian L, Qin H, Wang W-J, Ren R, Xu M-D, Chen K, Duan W, Gong F-R,

- Tao M, Zhi Q, Wu M-Y, Li W. Prognostic evaluation of patients with resectable lung cancer using systemic inflammatory response parameters. *Oncol Lett.* 2019;17:2244–56.
71. Zhang H, Xia H, Zhang L, Zhang B, Yue D, Wang C. Clinical significance of preoperative neutrophil–lymphocyte vs platelet–lymphocyte ratio in primary operable patients with non–small cell lung cancer. *Am J Surg.* 2015;210:526–35.
 72. Chen K-W, Liu C-J, Lu H-J, Tzeng C-H, Liu J-H, Chiou T-J, Yen C-C, Wang W-S, Chao T-C, Teng H-W, Chen M-H, Liu C-Y, Chang PM, Yang M-H. Evaluation of prognostic factors and the role of chemotherapy in unfavorable carcinoma of unknown primary site: a 10-year cohort study. *BMC Res Notes.* 2012;5:70.
 73. Omar M, Tanriverdi O, Cokmert S, Oktay E, Yersal O, Pilancı KN, Menekse S, Kocar M, Sen CA, Ordu C, Goksel G, Meydan N, Barutca S, Turkish Descriptive Oncological Researches Group. Role of increased mean platelet volume (MPV) and decreased MPV/platelet count ratio as poor prognostic factors in lung cancer. *Clin Respir J.* 2018;12:922–9.
 74. Urvay SE, Yucel B, Erdis E, Turan N. Prognostic Factors in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:4693–7.
 75. Kwas H, Guermazi E, Khattab A, Hrizi C, Zendah I, Ghédira H. Facteurs pronostiques du cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé. *Rev Pneumol Clin.* 2017;73:180–7.
 76. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:5237–42.
 77. Kaçan T, Babacan NA, Yücel B, Kılıçkap S, Akkaş EA, Şeker MM, Eren MF, Eren AA. Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların sağkalımını etkileyen faktörler. *Cumhur Med J.* 2013;35:332–8.
 78. Kefeli U, Öven BB, Yıldırım ME, Sonkaya A, Erkol B, Aydın D, Açıkgoz Ö. Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen klinikopatolojik özellikler Clinicopathological factors related to survival in lung cancer. *Marmara Med J.*

2015;28:21–6.

79. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol*. 1990;8:1543–55.
80. Kong F-M, Ten Haken RK, Schipper MJ, Sullivan MA, Chen M, Lopez C, Kalemkerian GP, Hayman JA. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non–small-cell lung cancer: Long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol*. 2005;63:324–33.
81. Yu D, Liu B, Zhang L, DU K. Platelet count predicts prognosis in operable non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med*. 2013;5:1351–4.
82. Hao L, Zhang J, Di Y, Tan Z. Prognostic Value of White Blood Cells Detected for the First Time After Adjuvant Chemotherapy in Primary Operable Non-Small Cell Lung Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818802813.
83. Scilla KA, Bentzen SM, Lam VK, Mohindra P, Nichols EM, Vyfhuis MA, Bhooshan N, Feigenberg SJ, Edelman MJ, Feliciano JL. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Patients with Locally Advanced (Stage IIIA and IIIB) Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Combined Modality Therapy. *Oncologist*. 2017;22:737–42.
84. Meriggi F, Codignola C, Beretta GD, Ceresoli GL, Caprioli A, Scartozzi M, Fraccon AP, Prochilo T, Ogliosi C, Zaniboni A. Significance of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Western Advanced EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Receiving a Targeted Therapy. *Tumori J*. 2017;103:443–8.
85. Zhang Y, Feng Y-C, Zhu H-G, Xiong T-C, Hou Y-S, Song J, Jiang W, Zhu C-J. The peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic predictor for survival of EGFR-mutant nonsmall cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11648.

86. Lin GN, Peng JW, Liu PP, Liu DY, Xiao JJ, Chen XQ. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib or erlotinib treatment. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13:e189–94.
87. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, Mulet-Margalef N, Felip E. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14:864–9.

