



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK VE UYGULAMA
MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda
Nivolumab Tedavisi 18F-FDG-PET/BT ile Değerlendirilen SUV-
Max Değerlerinin Prognostik Önemi**

Dr. Cihat Terzioğlu
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024



T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAğLIK VE UYGULAMA
MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda
Nivolumab Tedavisi 18F-FDG-PET/BT ile Değerlendirilen SUV-
Max Değerlerinin Prognostik nemi

Dr. Cihat Terzioğlu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mesut Yılmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen yol gösterici kıymetli hocamız Prof. Dr. Abdülbaki Kumbasar'a teşekkür ederim.

Tez çalışması sürecinde her aşamada yanımda olan kıymetli danışmanım Doç. Dr. Mesut Yılmaz'a ve her ihtiyacım olduğunda yanımda olan değerli ağabeyim Uzm. Dr. Caner Kapar'a ve Uzm. Dr. Aykut Özmen'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerin faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Mehmet Hurşitoğlu, Doç. Dr. Müge Bilge, Doç. Dr. Şengül Aydın Yoldemir, Prof. Dr. Mürvet Yılmaz, Doç. Dr. Arzu Özdemir, Doç. Dr. Fatma Sibel Koçak, Doç. Dr. Selda Çelik, Doç. Dr. Fehmi Hindilerden, Doç. Dr. Emine Gültürk, Prof. Dr. Meral Mert, Doç. Dr. Sema Çiftci, Doç. Dr. Serkan İpek, Prof. Dr. Deniz Tural, Doç. Dr. Mehmet Yürüyen, Doç. Dr. Hamide Pişkinkaya ve Doç. Dr. Betül Erişmiş'e

Destekleri ve bilgileri ile her daim yanımda olan değerleri uzmanlarım Uzm. Dr. Deniz Yılmaz, Uzm. Dr. Faruk Karandere, Uzm. Dr. Sema Koyuncu, Uzm. Dr. İsmet Bahtiyar, Uzm. Dr. Gizem Geçmez, Uzm. Dr. Bahar Özdemir, Uzm. Dr. Osman Serdal Çakmak, Uzm. Dr. Muhammed Emin Kutu, Uzm. Dr. Erdem Baran ve Uzm. Dr. Ezgi Şahin'e

Asistanlığım boyunca iyi ve kötü her anımda yanımda olan Dr. Serra Aydın Çataklı, Dr. Öznur Toplu Özgan, Dr. Yusuf Şenel, Dr. Canberk Özşen, Dr. Emrullah Taşdemir, Dr. Koray Çağlayan ve Dr. Nebi Burak Karataş'a

En sevdiğim ve kıymetlim olan değerli hayat arkadaşım, dostum, eşim Dr. Mehveş Beliz Beşışık Terzioğlu ve oğlum Ali'ye

Her anımda emeği olan, desteklerini asla esirgemeyen sevgili annem Hanife ve babam Feriştat Terzioğlu ile ablam Hümeýra ve abim Hüseyin Terzioğlu'na

İkinci ailem olan ve uzmanlık eğitimimde yanımda olup her daim destek olan babam Prof. Dr. Selman Fatih Beşışık ve annem Prof. Dr. Sevgi Beşışık'a

Sonsuz TEŞEKKÜRLERİMLE...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.3. ETİYOLOJİ	2
2.4. SEMPTOM VE KLİNİK BULGULAR	3
2.4.1.İntratorasik Bulgular	3
2.4.2.Ekstratorasik Bulgular	4
2.4.3.Paraneoplastik Sendromlar	5
2.5. HİSTOLOJİK SINIFLAMA	7
2.5.1.Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	7
2.5.2.Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu	8
2.6. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	8
2.7. TANI.....	9
2.8. EVRELEME	10
2.9. PROGNOTİK FAKTÖRLER	12

2.10. TEDAVİ.....	14
2.10.1.Erken evre KHDAK tedavisi	14
2.10.2.Lokal ileri evre KHDAK tedavisi	14
2.10.3.İleri evre KHDAK tedavisi	15
2.10.4.İmmünoterapi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. İSTATİKSEL ANALİZ	19
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	36
6. KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR DİZİNİ

ADK: Adenokarsinom

ALK: Anaplakstik Lenfoma Kinaz

ALT: Alanin Transaminaz

AST: Aspartat Transaminaz

BHK: Büyük Hücreli Karsinom

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CTLA-4: Sitotoksik T-Lenfosit Antijeni-4

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Epidermal Büyümü Faktör Reseptörü

eGFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

FDG: 18-Fluorodeoksiglukoz

GA: Güven Aralığı

GSK: Genel Sağkalım

Gy: Gray

HR: Hazard Risk Oranı

HT: Hipertansiyon

IASLC: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği

ICI: İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü

Ig: İmmünglobulin

Kg: Kilogram

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KT: Kemoterapi

KY: Kalp Yetmezliği

LDH: Laktat Dehidrogenaz

Mg: Miligram

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PD-1: Programlanmış Hücre Ölüm Reseptörü-1

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PSK: Progresyonsuz Sağkalım

RT: Radyoterapi

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

SIADH: Uygunsuz Anti Diüretik Hormon Reseptörü

SUV-max: Standardize Edilmiş Maksimum Tutulum Değeri

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

TTF-1: Tiroid Transkripsiyon Faktörü-1

TTİA: Transtorasik İğne Aspirasyonu

VATS: Video Eşliğinde Torakoskopi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Akciğer Kanseri İlişkili Paraneoplastik Sendromlar

Tablo 2: Akciğer Kanseri TNM Sınıflaması

Tablo 3: Akciğer Kanseri TNM Evrelemesi

Tablo 4: ECOG Performans Skoru

Tablo 5: Karnofsky Performans Skalası

Tablo 6: KHDÖK’de Hedefe Yönelik Tedaviler

Tablo 7: Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 8: SUV-max Değerlerinin Tekrarlı Ölçümlerde İncelenmesi

Tablo 9: Olguların Klinik Özelliklerine Göre GSK ve PSK Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 10: Genel Sağkalım Üzerine Etkisi Olduğu Düşünülen Prognostik Faktörlerin Cox Regresyon Analizi ile İncelenmesi

Tablo 11: Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi Olduğu Düşünülen Prognostik Faktörlerin Cox Regresyon Analizi ile İncelenmesi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Nivolumab etki mekanizması

Şekil 2: Olguların Genel Sağkalım Kaplan Miere Grafiği

Şekil 3: Olguların Progresyonsuz Sağkalım Kaplan Miere Grafiği

Şekil 4: Medyan En Yüksek SUV-max'a Göre Genel Sağkalım Kaplan Miere Grafiği

Şekil 5: Medyan Toplam SUV-max'a Göre Genel Sağkalım Kaplan Miere Grafiği

Şekil 6: Medyan En Yüksek SUV-max'a Göre Progresyonsuz Sağkalım Kaplan Miere Grafiği

Şekil 7: Medyan Toplam SUV-max'a Göre Progresyonsuz Sağkalım Kaplan Miere Grafiği

Şekil 8: Tedavi Başlangıcı En Yüksek SUV-max ile Sağkalım Arasındaki Saçılım Grafiği

Şekil 9: Tedavi Başlangıcı Toplam SUV-max ile Sağkalım Arasındaki Saçılım Grafiği

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akciğer kanseri, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biridir. Son yıllarda immünoterapi ajanlarının keşfedilmesi ile tedavide ciddi başarılar sağlandı. Nivolumab, PD-1'e karşı IgG4 tipinde bir insan monoklonal antikorudur ve metastatik KHDAK tedavisinde kullanılmaktadır. Nivolumab tedavisinin etkinliğini gösterecek birçok prognostik belirteç üzerinde çalışılmaktadır. Çalışmamızda, nivolumab tedavisi öncesi 18-F-FDG-PET-BT ile belirlenen SUV-max değerlerinin prognostik önemi göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2022 tarihi itibari ile SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi onkoloji polikliniğinde takip edilen 50 hasta ile tek merkezli ve retrospektif olarak yapıldı. Hastaların, 18-F-FDG-PET/BT ile belirlenen en yüksek ve toplam SUV-max değerleri hesaplanıp kayıt edildi ve bu değerlerin hastaların genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri ile arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesi medyan toplam SUV-max ve medyan en yüksek SUV-max 31 ve 13,5 olarak hesaplandı. Toplam SUV-max değeri 31'den küçük olan hastalarda medyan GSK 15,41 ay ile daha uzun olarak görüldü. ($p=0,048$) Ancak toplam SUV-max 31'den küçük olan hastalarda PSK rakamsal olarak daha uzun olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık görülmeydi. ($p=0,077$) En yüksek SUV-max değeri 13,5'den küçük olan hastalarda ise hem GSK hem de PSK'de istatistiksel anlamlılık görülmeydi. (Sırasıyla $p=0,368$, $p=0,876$)

Sonuç: Çalışmamızda toplam SUV-max değeri ile GSK arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiştir. Metastatik KHDAK tanısı ile nivolumab tedavisi alan hastaların prognozunu belirlemede toplam SUV-max değeri kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Nivolumab, SUV-max, PET-BT

ABSTRACT

Introduction and Objective: Lung cancer is one of the most common causes of cancer-related deaths. In recent years, the discovery of immunotherapy agents has led to significant success in treatment. Nivolumab is an IgG4 human monoclonal antibody against PD-1 and is used in the treatment of metastatic NSCLC. Many prognostic markers are being studied to show the efficacy of nivolumab treatment. In our study, we aimed to demonstrate the prognostic significance of SUV-max values determined by 18-F-FDG-PET-CT before nivolumab treatment.

Material and Methods: A single-centre retrospective study was performed with 50 patients who were followed up in the medical oncology outpatient clinic of SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital since 01.01.2022. The highest and total SUV-max values determined by 18-F-FDG-PET/CT were calculated and recorded, and the relationship between these values and the overall survival and disease-free survival of the patients was analysed.

Results: The median total SUV-max and median highest SUV-max before treatment were 31 and 13.5, respectively. Patients with a total SUV-max value below 31 had a longer median OS of 15.41 months. ($p=0.048$) However, although PFS was numerically longer in patients with a total SUV-max value below 31, statistical significance was not observed. ($p=0.077$) Patients with a highest SUV-max value below 13.5 did not show statistical significance in both OS and PFS. ($p=0.368$, $p=0.876$, respectively)

Conclusion: Our study showed that there might be a relationship between total SUV-max value and OS. Total SUV-max value can be used to determine the prognosis of patients with metastatic NSCLC receiving nivolumab treatment.

Keywords: Non-Small Cell Lung Cancer, Nivolumab, SUV-max, PET-CT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, bronş epitelinden kaynaklanan bir kanser türüdür. Sigara kullanımının artması ile tüm dünyada cinsiyet gözetmeksizin kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biridir. Dünya çapında en yaygın ve ölümcül kanser türlerinden biridir. Akciğer kanserinin, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere iki ana alt grubu mevcuttur ve her biri tedavi yaklaşımları ve prognozu etkileyen farklı özelliklere sahiptir. Cerrahi rezeksiyon, kemoterapi, radyoterapi, yeni geliştirilen hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi ajanları tedavi seçenekleri arasındadır.

İleri evre akciğer kanserinde tedavi başarısı oldukça kısıtlıydı. 20 yıl önce bir yıllık sağkalım %10 seviyesinde iken son yıllarda keşfedilen hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi ajanları ile bu oran %40 seviyelerine çıkmıştır ve ciddi bir başarı sağlanmıştır.

İmmünoterapi ajanlarından biri olan ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kullanılan nivolumab, IgG4 tipinde PD-1 immün kontrol noktasına karşı insan monoklonal antikorudur. Kanser hücresi ve T-lenfosit arasındaki etkileşimi sağlayan programlı hücre ölümü reseptörünü (PD-1) hedef alarak etki göstermektedir. Nivolumab, birçok etkinlik ve güvenlik çalışmasının ardından malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, metastatik renal hücreli karsinom ve baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlarda tedavi seçenekleri arasına girmiştir.

Nivolumab tedavisi için prognostik bir belirteç belirlenmesi amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda C-reaktif protein, laktat dehidrogenaz (LDH), hemoglobin, nötrofil, lenfosit, ECOG performans skoru ve SUV-max gibi birçok parametre incelenmiştir. 18-F-FDG-PET/BT ile belirlenen SUV-max değerlerinin erken dönemde prediktif olabileceği üzerine birçok çalışma yapılmaktadır. Biz de bu motivasyon ile KHDAA tanılı hastalarda tedavi öncesi 18-F-FDG-PET/BT ile değerlendirilen SUV-max değerlerinin prognostik önemini bulmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Akciğer kanseri, bronş epitelinden kaynaklanan bir kanser türüdür. Sigara kullanımının artması ile tüm dünyada cinsiyet gözetmeksizin kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biridir.(1) Dünya çapında en yaygın ve ölümcül kanser türlerinden biridir. Akciğer kanserinin iki temel tipi, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri, her biri tedavi yaklaşımlarını ve prognozu etkileyen farklı özelliklere sahiptir.(2) Cerrahi rezeksiyon, kemoterapi, radyoterapi, yeni geliştirilen hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi ajanları tedavi seçenekleri arasındadır. İmmünoterapi ajanlarından biri olan ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kullanılan nivolumab, kanser hücresi ve T-lenfosit arasındaki etkileşimi sağlayan programlı hücre ölümü reseptörünü (PD-1) hedef alarak etki göstermektedir.(3)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya çapında sanayileşme, sigara kullanımının artması ve hava kirliliği nedeniyle en sık görülen kanser türlerinden biri olmuştur. 2018 yılında 2 milyon üzerinde yeni akciğer kanseri vakası görülmüştür ve bunların yaklaşık 1,8 milyonu ölümle sonuçlanmıştır.(1) Global kanser verilerinde erkeklerde prostat kanserinden, kadınlarda ise meme kanserinden sonra en sık ikinci kanser türü akciğer kanseridir. Ancak Türkiye, Rusya ve Çin gibi sigara kullanımının fazla olduğu bazı ülkelerde birinci sırayı akciğer kanseri almaktadır.(4) Son yıllarda yapılan çalışmalar ile akciğer kanseri insidansı erkekler arasında giderek azalma eğiliminde olmasına rağmen kadınlar arasında sigara kullanımının yaygınlaşması nedeniyle artmakta olduğu görüldü.(5)

T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre 2018 yılında akciğer kanseri erkeklerde 100.000’de 55,5, kadınlarda ise 100.000’de 10,9 olarak görülmüştür ve sıklıkla 70 yaş ve üzerinde görülmektedir.(6)

2.3. ETİYOLOJİ

Sigara içimi, akciğer kanserinin bilinen en önemli sebebidir ve akciğer kanseri gelişen hastaların %90’ında risk faktörü olarak sigara içiciliği saptanmıştır.(7) Risk,

içilen günlük sigara sayısı, sigara içilen yıl miktarı ve sigara içeriğindeki katran oranı ile doğru orantılı olarak artmaktadır.(8) Sigara içmeyen bireylerde hayat boyu akciğer kanseri gelişme riski %1 veya daha az iken, uzun süreli ciddi sigara için bireylerde ise 10-30 kat arasında bir artış gözlenmiştir.(9, 10) Çevresel tütün ve sigara dumanına maruz kalan bireylerde ise riskin %20-30 arasında arttığı gösterilmiş olup, bu artış maruziyetin süresi ve miktarı ile ilişkilendirilmiştir.(11) Sigara içmeyenlerde, küçük hücreli akciğer kanseri gelişme riski çok düşüktür.(12) Hiç sigara içmemiş akciğer kanseri hastalarında %85 oranında adenokarsinom görülmektedir. (13) Sigara dışında en önemli sebeplerden biri de mesleki karsinogen maruziyetidir. Bu karsinogenler en önemlileri arasında asbest, radon, silika, nikel, kadmiyum, berilyum, formaldehit ve vinil klorür saptanmıştır. Gemi yapımı ve onarımı, kimyasal, metalik olmayan mineral taş ürünleri, demir yolları, tekstil, plastik ve kauçuk imalatı endüstrisi çalışanları, tesisatçılar, marangozlar ve elektrikçiler gibi birçok meslek grubunda çalışanlar bu karsinogenler ile temas içinde olması sebebiyle risk altındadır. (10, 11)

Sigara kullanımı ve mesleki karsinogenler ile birlikte, ileri yaş, genetik yatkınlık, erkek cinsiyet, aile öyküsü, ısınma amacıyla evde katı yakıt kullanımı, radyasyon, viral enfeksiyonlar, tüberküloz, amfizem, kronik bronşit, alfa-1 antitripsin eksikliği, diffüz pulmoner fibrozis de risk faktörü olarak saptanmıştır.(14–16)

2.4. SEMPTOM VE KLİNİK BULGULAR

Akciğer kanseri tanımlı hastalarda sıklıkla öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ve kas-kemik ağrıları gibi bulgular görülmektedir.(17) Akciğer kanserinin semptom ve klinik bulguları intratoraksik, ekstratorasik ve paraneoplastik fenomenler olarak 3 alt grupta incelenmektedir.

2.4.1.İntratorasik Bulgular

Öksürük, tüm semptomlar ve bulgular arasında en sık görülendir. Yapılan bir çalışmada akciğer kanseri tanısı alan 1111 hastadan 608'inde ilk başvuru anında öksürük saptanmıştır.(17) Öksürük, hastaların %50-75'inde başvuru anında saptanmaktadır ve sıklıkla santral yerleşimli olması nedeniyle küçük hücreli akciğer kanseri ve skuamöz hücreli akciğer kanserinde görülmektedir.(17–19) Ayrıca 3800 hasta serisi ile yapılan bir çalışmada gösterilmiş ki tanı anında öksürük ile başvuran

hastalar diğer semptomlar ile başvuranlara göre daha iyi bir prognoza sahiptir.(8) Hemoptizi, akciğer kanserinde sık görülen bir bulgudur. Hemoptizi ile başvuran hastaların farklı serilerde %3 ile 34 arasında akciğer kanseri tanısı aldığı bildirilmiştir.(20) %90'ı eski sigara içicisi ve aktif içici olan 270 hasta ile yapılan bir çalışmada ise posteroanterior akciğer grafisi normal olmasına rağmen bronkoskopik değerlendirme ile hastaların %10'unda akciğer kanseri saptanmıştır.(21)

Göğüs ağrısı, hastaların %20-40'ında görülmektedir. Sıklıkla tümör ile aynı bölgede olup genç hastalarda daha sık görülür. (17)

Nefes darlığı ile başvuran hastalarda %25-40 arasında akciğer kanseri saptanmaktadır.(17-19) Ekstrinsik veya intraluminal havayolu darlığı, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, pnömotoraks ve frenik sinir tutulumuna bağlı tek taraflı diyafram paralizi nefes darlığının sebepleri arasındadır.

Plevral tutulumuna bağlı olarak hastalarda, plevral kalınlaşma ve malign plevral efüzyon görülebilir. Hastaların %25'inde plevral tutulum bulgu oluşturmaz iken bazı hastalarda nefes darlığı ve öksürüğe neden olabilir.(22) Hastaların tümünde malign efüzyon gelişmemektedir. Bazı hastalarda lenfatik obstrüksiyon, atelektazi ve postobstrüktif pnömoni nedeniyle benign plevral efüzyon gelişebilir.

Superior vena kava sendromuna bağlı olarak hastalarda öksürük, nefes darlığı ve ağrı görülebilir. Fizik muayenede, boyun venlerinde dolgunluk ve yüz ve boyunda ödem görülebilir.

Pancoast sendromu, akciğerin süperior sulkusundan gelişen kanserlerde görülür ve ağrı, Horner sendromu ve kemik yıkımı ile karakterizedir. Sıklıkla küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (özellikle skuamöz hücreli karsinom) görülmektedir.

2.4.2.Ekstratorasik Bulgular

Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, halsizlik gibi spesifik olmayan semptomlar akciğer kanseri tanısı alan hastalarda görülmektedir. Ancak bu semptomlar sıklıkla ileri evre hastalıkta görülmektedir. Yapılan bir çalışmada ateş hastaların %0-20'sinde, halsizlik %0-10'unda ve kilo kaybı ise %0-63'ünde görülmektedir.(23) 3800 akciğer kanseri tanısı alan hasta serisinden oluşan bir çalışmada tanı anında kilo

kaybı şikayeti olan hastaların oranı, sadece %3 olarak saptamış olmasına rağmen bu hastaların sadece öksürük şikayeti ile başvuranlara göre daha kısa yaşam süresine sahip olduğu görülmüştür.(24)

Akciğer kanserinin uzak metastazları sıklıkla kemik, adrenal bezler, karaciğer, beyin, lenf bezleri ve deriye olmaktadır. Kemik metastazları, aksiyel iskelet ve proksimal uzun kemikler dahil neredeyse tüm kemiklere olabilmektedir. Kemik metastazlarına bağlı başlıca semptom ağrıdır ve hastalarda serum alkalen fosfataz seviyeleri sıklıkla yüksek saptanır. Serum kalsiyum seviyesi de hastalarda yüksek saptanabilir. Hastaların yaklaşık %25 kadarında tanı anında kemik metastazları saptanmıştır.(23)

Karaciğer metastazları, akciğer kanserinde sıklıkla görülmektedir. Serum alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransaminaz seviyeleri genellikle normal olarak görülür. Ancak metastazların boyutu, sayısı ve hepatik kanaldaki darlık derecesine göre karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar görülebilir. Hepatik kanaldaki darlığın artması sonucu sarılık görülebilir. Karaciğer metastazı sonucunda hastalarda halsizlik ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar görülmektedir. Karaciğer metastazları kötü prognoz göstergesidir. (23)

Beyin metastazı, hastaların yaklaşık %10'unda başvuru anında saptanmaktadır.(23) İntrakraniyal tutulumun bölgesine göre hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi, kusma, nöbet, konfüzyon, kişilik değişiklikleri ve fokal nörolojik bulgular görülmektedir. Beyin metastazı ile başvuran hastaların yaklaşık %70'inde primer tümörün akciğerden kaynaklandığı görülmüştür.(25)

Adrenal bez ve paraaortik lenf nodu metastazları, sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserinde görülmektedir ve sıklıkla evreleme sırasında saptanmaktadır.(23) Adrenal bez tutulumu genellikle asemptomatiktir ve nadiren adrenal yetmezlik ile sonuçlanır.

2.4.3.Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, malign hastalıklar ile ilişkili hastalıklardır ve primer tümörün ve metastazların fiziksel etkileri ile alakalı değildir.(23) Bu hastalık grubu tümörden salınan fonksiyonel peptid, hormon veya konak ve tümör hücresi arasında uygunsuz immün çapraz reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır.(26) Paraneoplastik sendromlar, tüm kanser türlerinde görülmesine

rağmen en sık akciğer kanserinde görülmektedir.(26) Akciğer kanserinin tipine göre paraneoplastik sendromlar değişiklik göstermektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinde en sık uygunsuz antidiüretik hormon sendromu (SIADH), skuamöz hücreli akciğer kanserinde ise en sık hiperkalsemi görülmektedir. Tümörün boyutu, hastalığın evresi ve şiddeti ile paraneoplastik sendromlar arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Paraneoplastik sendromlar, bazı hastalarda tanı almadan önce de ortaya çıkabilmektedir.(23) En sık görülenleri endokrin sendromlardır. Bunlar arasında ise en sık görülenleri hiperkalsemi, SIADH ve cushing hastalığıdır.(27) Bunun dışında paraneoplastik sendromlar birçok sistem ilişkili olup tablo-1’de sınıflanmıştır.(23)

Tablo 1-Akciğer Kanseri İlişkili Paraneoplastik Sendromlar

Endokrin Sendromlar	Nörolojik Sendromlar
• Hiperkalsemi • SIADH • Cushing sendromu • Hipoglisemi • Akromegali • Jinekomasti • Hipertiroidi • Karsinoid sendrom	• Subakut sensorial nöropati • Mononöritis multipleks • İntestinal psödo-obstruksiyon • Ensefalomyelit • Nekrotizan myelopati • Retinopati • Lambert-Eaton miyastenik sendromu
Renal Sendromlar	Skeletal Sendromlar
• Nefrotik sendrom • Glomerulonefrit	• Hipertrofik osteoartropati • Çomak parmak
Metabolik Sendromlar	Kollajen-Vasküler Sendromlar
• Laktik asidoz • Hipoürisemi	• Dermatomyozit • Polimiyozit • Vaskülit • Sistemik lupus eritematozus
Kutanöz Sendromlar	Hematolojik Sendromlar

-
- | | |
|-------------------------|---------------------------|
| • Eritema multiforme | • Tromboflebit |
| • Eritroderma | • Dissemine intravasküler |
| • Eksfoliyatif dermatit | koagülasyon |
| • Akantozis nigrikans | • Lökoid reaksiyon |
| • Sweet sendromu | • Trombositoz |
| • Ürtiker | • Trombositopenik purpura |

*SIADH: Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu

2.5. HİSTOLOJİK SINIFLAMA

Akciğerin primer kanserleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından havayolu epiteli orjinli olarak sınıflandırılmıştır. Akciğerin primer kanserlerinin %95'ini karsinomlar oluşturur ve bunlar histolojik olarak başlıca küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olarak sınıflandırılır. KHDAK vakaları, akciğer karsinomlarının yaklaşık %85'ini oluşturur ve medikal ve cerrahi olarak tedavi edilir. KHAK ise vakaların yaklaşık %15'ini oluşturur. Agresif seyirli, kötü prognozlu ve tedaviye hızlı yanıt veren bir karsinomdur ve genellikle metastaz yaptığı için sadece medikal yollar ile tedavi edilir. (28)

KHDAK alt gruplarının en önemlileri, adenokarsinom (ADK), skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve büyük hücreli karsinomdur (BHK). 2021 DSÖ akciğer kanseri sınıflandırmasına göre immünohistokimyasal ve moleküler karakterizasyon, tedaviye katkı sağlaması nedeniyle her hasta için önerilmiştir. (2)

2.5.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

a. Adenokarsinom: Adenokarsinom, periferik yerleşimli, sigara ile ilişkisiz olan ve en sık görülen primer akciğer kanseri tipidir. (29) ADK histolojik tanısı, neoplastik gland oluşumu, pnömosit marker ekspresyonu (tiroid transkripsiyon faktörü 1 [TTF-1], Napsin-A) veya intrasitoplazmik mukusun gösterilmesi ile koyulur. (29, 30) TTF-1 ve Napsin-A ekspresyonu ADK vakalarının %80'inde görülür. (31) Prognostik öneme sahip olması nedeniyle tümörün baskın paternini, histopatolojik olarak belirlemek önemlidir. Bu paternler arasında lepidik baskın paternin prognozunun daha iyi, kribriform, mikropapiller ve solid baskın paternin ise daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür. (29–32)

ADK ve diğer KHDAK’de, EGFR, Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) ve c-MET tirozin kinaz genleri gibi sürücü mutasyonlarını saptamak hedefe yönelik tedaviler için gereklidir.(29–33)

b.Skuamöz hücreli karsinom: Santral yerleşimli, büyük hava yollarını tutan, kaviteleşme gösteren ve sigara ile yakın ilişkili bir tiptir. Tüm akciğer kanserleri arasında hiperkalsemi yapan en sık tiptir.(23) SHK’nin tanısı için, keratinizasyon ve intersellüler desmozomların histolojik olarak gösterilmesi gereklidir. Keratinize, keratinize olmayan ve bazaloid olarak 3 farklı alt grubu gösterilmiştir.(34) İmmünohistokimyasal testler ile p40, p63, CK5, CK5/6, ve desmoglein ekspresyonu tanıya yardımcı olmaktadır. Bu immünohistokimyasal testler ile keratinize olmayan tümörler arasında skuamöz hücreli, solid tip adenokarsinom veya büyük hücreli karsinom ayrımı yapılabilir. Bu ayrımında skuamöz fenotipi göstermede özellikle p40 tercih edilmelidir.(29–35)

c.Büyük hücreli karsinom:Periferik yerleşimli, agresif, hızlı metastaz yapan, sigara ile ilişkili ve radyolojik olarak nekrotik görünümüne sahip bir tiptir. Radyolojik olarak genellikle 3cm’den büyük lezyonlardır. (28, 36) BHK tanısı için epitelyal neoplazinin histolojik ve immünohistokimyasal olarak skuamöz, glandüler ve nöroendokrin farklılaşmanın ve KHAK sitolojik özelliklerinin olmaması gereklidir.(37, 38)

2.5.2.Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu

KHAK, tüm primer akciğer kanserlerinin %15’ini oluşturur.(28) Santral yerleşimli, agresif seyirli, sigara ile yakın ilişkili ve genellikle tanı anında metastatik olan bir tiptir.(39, 40) Diğer primer akciğer kanseri tiplerine göre daha küçük hücreler ve ezilme artefaktları ile karakterizedir. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksektir. (40)

2.6. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Akciğer kanseri tarama ve tanısında kullanılan ilk tetkik akciğer grafisidir. Akciğer grafisi ile hastalarda plevral efüzyon, pnömoni, hiler lenfadenomegali, soliter pulmoner nodül ve atelektazi gibi patolojiler saptanabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT), akciğer kanseri şüpheli hastalarda önerilen görüntüleme yöntemidir. Kontrastlı BT, hastalığın lokasyonu, boyutu, yaygınlığı ve

lezyonun çevre dokular ile ilişkisini değerlendirmek için kullanılması gereken yöntemdir. Ayrıca karaciğer, beyin, kemik ve lenf nodu gibi metastazların saptanmasında kontrastlı BT'den faydalanılabilir. Evrelemede BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü %80-85 olarak saptanmıştır.(41)

18-Fluorodeoksiglukoz (FDG) PET/BT, PET ve BT görüntülemelerinin entegre edilmesi ve radyoaktif bir madde olan FDG'nin kullanılması ile akciğer dahil birçok kanserin tanı ve evrelemede kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Standardize edilmiş maksimum tutulum değeri (SUV-max) 2.5 ve üzeri olan bölgeler malignite açısından anlamlı olarak görülmektedir. FDG-PET/BT, kemik, lenf nodu, yumuşak doku ve plevral metastazları saptamada diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha etkilidir. (42) Yapılan bir çalışmada lenf nodlarının evrelenmesinde PET/BT'nin duyarlılığı %82-89 ve özgüllüğü %84-94 olarak görülmüştür.(43, 44)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ise akciğer kanserinin ilk tanı anında rutin olarak kullanılmasa da beyin metastazları ve göğüs duvarı ve mediastene olan invazyonları saptanmasında kullanılmaktadır.(45) Beyin metastazlarını göstermede BT'ye üstün olması nedeniyle kranial MRI tanı ve tedavi sürecinde rutin olarak kullanılmaktadır. (46)

2.7. TANI

Bronkoskopik biyopsi ve bronkoalveoler lavaj, akciğer kanseri tanı ve evrelemede en sık kullanılan invaziv işlemlerden biridir. Özellikle santral bölgede bulunan tümörlerin tanı ve evrelemede kullanılmaktadır. Endobronşiyal, submukozal ve peribronşiyal lezyonlar saptanabilir. Endobronşiyal lezyonlarda bronkoskopinin duyarlılığı %88'dir.(47) Hem diagnostik hem de terapötik bir işlemdir.

Balgam sitolojisi, torasentez, transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA), lenf nodu biyopsisi, video eşliğinde torakoskopi (VATS) ve mediastinoskopi tanısal amaçlı kullanılan diğer invaziv yöntemlerdir. Periferik yerleşimli tümörlerin doku tanısında TTİA'nın duyarlılığı %90'dır.(47) Ultrasonografi, floroskopi veya BT eşliğinde uygulanmaktadır. BT ile uygulandığı durumlarda duyarlılığı %92 seviyesine çıkmaktadır. (48, 49) Torasentez ile yapılan sitolojinin duyarlılığı %60'dır. (50) Mediastinoskopi, invaziv yöntemler arasında en az kullanılan yöntem olup trakea,

karina ve vena kava süperior komşuluğundaki lezyonların tanısı ve mediastinal lenf nodlarının preoperatif evrelemede kullanılmaktadır ve özgüllüğü %100'dür. (51)

2.8. EVRELEME

Akciğer kanseri tanımlı olan bir hastanın tedavisinin ve prognozunun belirlenmesi için evreleme yapılması gerekmektedir. Tümörün (T) özelliklerinin, lenf nodu (L) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından 2017'de güncellenerek 8. TNM evreleme sistemi literatüre girmiştir.(52) Bu evreleme sistemi hem KHAK hem de KHDAK'de kullanılmaktadır. Tümörün boyutu, sayısı, yerleşim yeri ve invazyonuna göre T, yayılım olan lenf noduna göre N ve uzak organ metastazlarına göre M evresi belirlenmektedir.(52)

Tablo 2. Akciğer Kanseri TNM Sınıflaması

T: Primer Tümör	
Tx	Primer tümörün değerlendirilememesi ya da bronş lavajı veya balgamda malign hücrelerin görülmesi ancak kitlenin bronkoskopik olarak gösterilememesi
T0	Primer tümöre ait kanıt bulunmaması
T1 T1a(mi) T1a T1b T1c	Tümör çapı ≤ 3 cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde olmayan, tamamı akciğer ve visseral plevra ile çevrili tümör Minimal invaziv adenokarsinom Tümör çapı ≤ 1 cm Tümör çapı $1 < \text{ve} \leq 2$ cm Tümör çapı $2 < \text{ve} \leq 3$ cm
T2 T2a T2b	Tümör çapı $3 < \text{ve} \leq 5$ cm veya • Karina tutulumu olmaksızın ana bronşta yerleşen tümör • Visseral plevra invazyonu • Hiler bölgeye uzanım gösteren atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan tümör Tümör çapı $3 < \text{ve} \leq 4$ cm Tümör çapı $4 < \text{ve} \leq 5$ cm
T3	Tümör çapı $5 < \text{ve} \leq 7$ cm veya • Primer tümörle aynı lobda ayrıık tümör bulunması • Parietal plevra, frenik sinir, parietal perikard tutulumu ve süperior sulkus tümörleri

T4	Tümör çapı > 7 cm veya - Aynı taraf farklı lobda ayrıık tümör bulunması - Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra veya karina invazyonu
N: Lenf Nodu	
Nx	Lokal lenf nodları değeriendirilemiyor
N0	Lokal lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşial ve/veya hiler lenf nodlarının ve intrapulmoner lenf nodlarının metastaz veya direk invazyon yoluyla tutulması
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler ya da aynı veya karşı taraf skalen ya da supraklavikular lenf nodlarına metastaz
M: Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut
M1a	Karşı tarafta intraparakimal nodül(ler); kitleyle birlikte plevral ya da perikardiyal nodül(ler), malign plevral ya da perikardiyal efüzyon
M1b	Bir adet ekstratorasik metastaz odağı
M1c	Birden çok ekstratorasik metastaz odağı

Tablo 3. Akciğer Kanseri TNM Evrelemesi

Okült Karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Evre IA2	T1b	N0	M0
Evre IA3	T1c	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
Evre IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Evre IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.9. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktörler, hastalığın ilerleyişi ve sağkalım hakkında önemli bilgiler vermektedir. Ayrıca tedavinin belirlenmesinden hastaların gruplandırılmasına kadar birçok alanda kullanılmaktadır.(53)

TNM sınıflaması, en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Hem cerrahi hem de medikal tedavide prognozu belirlemektedir. Tümör boyutunun yüksek olması kötü prognozdur. Lenf nodu tutulumu ise cerrahi tedavi açısından en önemli prognostik faktördür. Birden çok uzak metastaz ise tek bölgede olan metastaza göre daha kötü prognoz göstergesidir.(53)

Hastaların performans durumları da sağkalımı belirleyen önemli bir faktördür.(53, 54) Performans durumu belirlenirken ECOG ve Karnofsky performans skalaları kullanılır. İleri evre hastalarda, ECOG performans durumu 0 veya 1 ise

sistemik KT başlanması önerilir.(55) Ancak bazı çalışmalarda ise performans skoru 2 hastaların da tedaviden fayda göreceği belirtilmiştir.(56)

Tablo 4. ECOG Performans Skoru

PS 0	Normal aktivite
PS 1	Semptomatik, ancak hafif fiziksel aktivite
PS 2	Günün yarısında yatakta, ancak kendi bakımını yapabilir
PS 3	Günün yarısından fazlasında yatakta, kendi bakımını az yapabilir
PS 4	Yatağa bağımlı, bakımını yapamaz

Tablo 5. Karnofsky Performans Skalası

Skor	Performans Durumu
100	Normal
90	Normal aktivite, minör bulgular
80	Gayretle normal aktivite, bazı bulgular
70	Kendine bakabilir, normal aktivite yapamaz
60	Gereksinimlerinin çoğunu kendisi karşılar, yardım gerekebilir
50	Belirgin yardım ve sık tıbbi yardım gerekir
40	Özel bakım için yardım gerekir
30	Ciddi şekilde yardım ve hastanede kalış gerekli
20	Çok hasta, aktif olarak destek tedavisi gerekli
10	Ölmek üzere, fatal seyir
0	Ölü

Hastanın sigara kullanımı, yaşı, cinsiyeti ve performans durumu bağımsız prognostik faktörlerdir. Sigara içmemiş kişi, kadın cinsiyet ve erken evre iyi prognostik faktörlerdir.(54)

Kanserin histolojik tipi önemli bir prognostik faktördür. Akciğerin nöroendokrin tümörleri en kötü prognoza sahiptir. Adenoskuamöz karsinom ve büyük hücreli karsinom, SHK ve adenokarsinoma göre daha kötü prognoza sahiptir.(53)

Akciğer kanserinde birçok mutasyon saptanmış olup en sık görüleni TP53 mutasyonudur ve kötü prognoz göstergesidir. Kras mutasyonu da sigara içenlerde görülmüş olup kötü prognoz göstergesidir.(57) EGFR mutasyonları ise kadın cinsiyet ve sigara içmemiş hastalarda görülmekte olup iyi prognoz göstergesidir. Sıklıkla adenokarsinom, lepidik pattern ve düşük evre karsinom ile ilişkilendirilmiştir.(58)

2.10. TEDAVİ

Tedavi modalitesi, tümörün histolojik tipine, evresine, moleküler analizine ve hastanın performansına göre düzenlenmektedir.

2.10.1.Erken evre KHDAK tedavisi

8. TNM evreleme sistemine göre erken evre KHDAK, evre I-II ve seçilmiş hastalarda evre III-A olarak güncellenmiştir.(59)

Erken evre (Evre I-IIIa) KHDAK tedavisi için cerrahi rezeksiyon öncelikli olarak önerilmektedir.(60) Yapılan çalışmalarda lobektominin wedge rezeksiyonuna üstünlüğü gösterilmiştir.(61)

Tam rezeksiyon yapılan Evre IB-IIIa KHDAK hastalarında EGFR ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 L858R mutasyonu saptanırsa hedefe yönelik adjuvan osimertinib tedavisi önerilmektedir. Erken evre KHDAK hastalarında adjuvan osimertinib dozu, oral 80 mg/gün olarak önerilmektedir.(62)

Yapılmakta olan bir çalışmanın önraporunda operasyona uygun olmayan evre IB-IIIa KHDAK tedavisinde neoadjuvan immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) ve kemoterapi (KT) birlikteliği sadece neoadjuvan kemoterapiye kıyasla tam yanıt artırdığı belirtilmiştir.(59)

Evre IIB, III ve T2bN0 KHDAK hastaların tedavisinde adjuvan KT önerilmektedir. Bu hastalarda sisplatin içeren ikili KT rejimi önerilmektedir. Sisplatin kullanılamıyor ise karboplatin alternatif olarak önerilmektedir. Sıklıkla sisplatinin vinorelbin ile kombinasyonu kullanılmasına rağmen vinorelbin yerine gemitabin, dosetaksel veya pemetreksed(sadece adenokarsinomda) kullanılmaktadır. (59)

Radyoterapi, çeşitli nedenlerle cerrahi olarak uygun olmayan erken evre hastalarda önerilen bir tedavi yöntemidir.(63, 64) Post-operatif radyoterapi, erken evre KHDAK tedavisinde önerilmemektedir.(59)

2.10.2.Lokal ileri evre KHDAK tedavisi

Uzak metastaz olmaması kaydıyla tüm T3 (T3N0 hariç) T4, N2 ve N3 olan hastalar lokal ileri evre KHDAK olarak gruplandırılır.(52) Bu gruptaki hastalarda tedaviye başlamadan önce uzak metastaz varlığının dışlanması gerekmektedir.(65)

Bu gruptaki tedavi modaliteleri, hastanın multidisipliner detaylı incelemesi sonrasında belirlenmelidir. Evre IIIA (N2) KHDAK tanılı hastalara primer tümör ve tutulmuş lenf nodlarının tam rezeksiyonu (R0) mümkün ise; N3 lenf nodlarının tutulmadığına dair multidisipliner bir uzlaşının sağlanması ve perioperatif risklerin düşük olduğu durumlarda indüksiyon tedavisi sonrası (adjuvan tedavi ile veya olmadan) cerrahi önerilmektedir.(65) Seçilmiş T4N0 hastalarda da çok disiplinli bir değerlendirme sonrasında cerrahi uygunluk saptanırsa rezeksiyon yapılabilmektedir.(65) Cerrahi rezeksiyona hazırlanan hastalar neoadjuvan KT ve RT açısından değerlendirilmez.

Neoadjuvan KT almayan ve rezeksiyon yapılan lokal ileri evre KHDAK hastalarında adjuvan platin bazlı kemoterapi önerilmektedir. Bu grup hastalarda EGFR ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 L858R mutasyonu saptanması durumunda platin bazlı kemoterapi sonrası adjuvan osimertinib önerilmektedir.(65)

Cerrahi tedaviye uygun olmayan hasta grubunda ise performans skoru iyi olan hastalarda eş zamanlı KT ve RT önerilmektedir. Sisplatin ve etoposid, karboplatin ve paklitaksel, sisplatin ve pemetreksed (yassı hücreli dışındakilerde) veya sisplatin ve vinorelbin gibi platin bazlı ikili kombinasyonlar önerilmektedir.(65) Eş zamanlı kemoradyoterapi için uygun olmayan hastalarda ise KT sonrasında RT verilmelidir.(65) Eş zamanlı definitif kemoradyoterapinin 5 yıllık sağ kalımda artışa sebep olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Eş zamanlı KRT uygulanan hastalarda 60 Gray (Gy) dozda RT önerilmektedir.(66) Eş zamanlı KRT alan grupta, başlangıç tedavisi sırasında hastalık ilerlemesi olmaz ise 12 aya kadar konsolidasyon tedavisi olarak durvalumab tedavisi önerilmektedir.(65)

2.10.3.İleri evre KHDAK tedavisi

Herhangi bir T ve N ile birlikte kitle haricinde karşı tarafta intraparankimal nodül, aynı veya karşı tarafta plevral ya da perikardiyal nodül, malign plevral ya da perikardiyal efüzyon veya ekstratorasik metastaz varlığında hastalık evre IV olarak sınıflandırılır.(52) Metastatik hastalardaki amaç, yaşam süresini ve kalitesini artırmaktır. Moleküler belirteçlerin negatif olduğu metastatik hastalarda, paklitaksel, vinorelbin, dosetaksel, gemsitabin veya pemetreksed ile platin bazlı ikili KT

rejimlerinin eski ajanlara göre sağkalım üzerine daha etkili olması nedeniyle tercih edilmektedir. (67, 68)

Bu hasta grubunda tedavi öncesinde EGFR, ROS1, ALK, BRAF V600E mutasyonlarının bakılması önerilmektedir ve mutasyon pozitifliği saptanması durumunda hedefe yönelik tedavi ajanları önerilmektedir.(69, 70) EGFR mutasyonuna sahip KHDAK hastalarında EGFR-TKİ tedavisi ile platin bazlı ikili kemoterapinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, EGFR-TKİ tedavisi alan grupta daha yüksek yanıt ve PSK süresinde daha çok iyileşme saptanmıştır. (71–74)

Tablo 6. KHDAK’de Hedefe Yönelik Tedaviler

EGFR Hedefli	EGFR-TKİ	Erlotinib, Gefitinib (1.Kuşak)
		Afatinib, Dacomitinib (2.Kuşak)
		Osimertinib (3.Kuşak)
	Anti-EGFR	Cetuximab
ALK Hedefli	Crizotinib	
	Ceritinib	
	Lorlatinib	
	Alectinib	
	Brigatinib	

EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü, ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz, TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

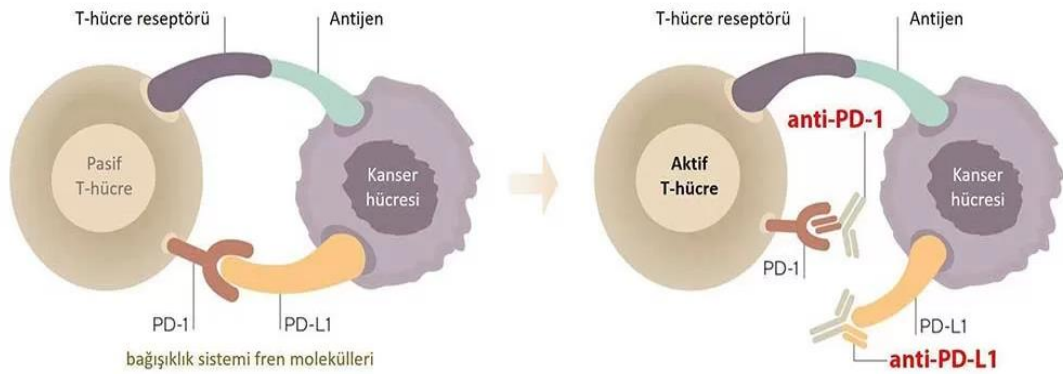
Tablo [62] numaralı referanstan derlenmiştir.

2.10.4.İmmünoterapi

Nivolumab, atezolizumab ve pembrolizumab gibi ajanlar küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Nivolumab ve pembrolizumab kanser hücresi ve T-lenfosit arasındaki etkileşimi sağlayan programlı ölüm reseptörünü (PD-1) bloke ederek etki göstermektedir. Pembrolizumab ise T-lenfositte bulunan sitotoksik T-lenfosit antijeni-4 (CTLA-4) üzerinden etki göstermektedir.(3)

Kanser hücresi yüzeyinde bulunan programlı ölüm ligandı-1 (PD-L1) sayısını artırır ve bu ligand T-lenfosit üzerinde bulunan PD-1 ile etkileşime geçerek immün regülasyon ve hücre ölümünden kaçmayı sağlar. Nivolumab tedavisi ile T-lenfosit üzerindeki PD-1 reseptörleri bloke edilir ve kanser hücreleri tekrar immünite tarafından tanınır ve hücre ölümü gerçekleştirilir.(75) Nivolumab, Ig-G4 tipi bir monoklonal antikordur ve ilk kez metastatik malign melanom için 2014'te FDA onayı almıştır.(76) Malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, metastatik renal hücreli karsinom ve baş ve boyun skuamöz hücreli kanserlerde tedavi seçenekleri arasına girmiştir. Etkinlik ve tolerans çalışmaları sonucunda ilacın dozu 3 mg/kg (2 haftada bir) olarak belirlenmiştir.(77)

Şekil 1. Nivolumab etki mekanizması



Güncel kılavuzlarda hastalarda programlı ölüm reseptörü-1 ligandı (PD-L1) ekspresyonuna bakılması önerilmektedir. KEYNOTE-024 çalışmasında PD-L1 ekspresyonu %50'den fazla ve EGFR ve ALK mutasyonu olmayan hastalarda ilk basamak tedavide pembrolizumab (PD-1 inhibitörü) tedavisinin platin bazlı ikili kemoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir.(78, 79)

Atezolizumab (anti-PD-L1 antikoru) ile yapılan çalışmada ise PD-L1 ekspresyonu %50'den büyük olan hastalarda birinci basamak tedavide platin bazlı ikili kemoterapiye üstünlük göstermiş olup FDA onayı almıştır.(80)

Nivolumab (PD-1 inhibitörü) tedavisinin ise ilk basamak tedavide platin bazlı ikili kemoterapiye anlamlı bir üstünlüğü saptanmamıştır.(81)

Akciğer kanseri tedavisinde immünoterapi, birinci basamak tedavide yerini almış olsa da ilk olarak ikinci basamak tedavide kullanılmaya başlandı. Birçok çalışmada PD-1 ve PD-L1 inhibitörlerinin ikinci basamak tedavide dosetaksel ile karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım sağladığı gösterilmiştir. (78) Nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumab, ikinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Pembrolizumab, PD-L1 pozitif ($>1\%$) hastalar için onaylanmıştır ancak nivolumab ve atezolizumab PD-L1 ifadesinden bağımsız olarak onaylanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, 01.01.2022 tarihi itibarı ile SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi onkoloji polikliniğinde tek merkezli retrospektif olarak yapıldı. Evre 4 KHDAK tanısı ile takip edilen 18 yaşından büyük, 1. basamak kemoterapi sonrası progresyon görülen, sürücü mutasyonu saptanmayan ve ECOG skoru 0-1 olan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 18-F-FDG-PET/BT ile belirlenen en yüksek ve toplam SUV-max değerleri hesaplanıp kayıt edildi.

Tıbbi veriler, hastane bilgi sistemi, hasta dosyaları ve e-Nabız sistemi üzerinden elde edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve sigara kullanımı gibi demografik özellikleri ile ECOG, eşlik eden hastalık, histolojik alt tip, metastaz bölgesi, metastatik bölge sayısı, 1. basamakta alınan tedavi, laboratuvar değerleri (üre, kreatinin, eGFR, AST, ALT, LDH, hemoglobin), en yüksek SUV-max değeri, toplam SUV-max değeri, genel sağkalım (GSK) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) incelendi. Genel sağkalım süresi, nivolumab tedavisi başlangıcından itibaren ölüm veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak kayıt edildi. Progresyonsuz sağkalım süresi ise tedavi başlangıcından progresyon, ölüm veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak kayıt edildi.

Nivolumab tedavisi, 3 mg/kg dozunda her iki haftada 1 progresyon, ciddi yan etki ve ölüm gerçekleşene kadar uygulandı.

Çalışma için SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 2024-01-03 numaralı karar ile izin alındı.

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Kategorik değişkenler yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenler, ortalanca değer ve aralık (min-max) olarak ifade edildi. GSK ve PSK, ortalanca değer ve 95% güven aralığı ile sunuldu. Olguların SUV-max değerlerinin tekrarlı ölçümleri arasındaki farkları Kruskal Wallis testi ile incelendi ve anlamlı değişkenlerin ikili karşılaştırmaları Dunn testi ile yapıldı. Olguların GSK ve PSK değerleri Kaplan–Meier eğrileri yöntemi kullanılarak tahmin edildi ve değişkenlerin kategorileri arasındaki sağkalım farkları log-rank testi ile hesaplandı.

Yaş, VKİ, sigara kullanımı, eşlik eden hastalık, ECOG, SUV-max, GFR, hemoglobin, LDH ve diğer laboratuvar verileri ve metastaz gibi klinik değişkenlerin prognostik değerini tahmin etmek için Tek Değişkenli Cox'un Orantılı Risk Modeli (Univariate Cox's Proportional Hazard Model) kullanıldı. Tek değişkenli modelde anlamlı bulunan değişkenler Çok Değişkenli Cox'un Orantılı Risk Modeli (Multivariate Cox's Proportional Hazard Model) (Enter metot) ile analize dahil edildi. Ayrıca faktörler için <5 VIF (variance inflation factor-varians şişkinlik faktörü) ile multicollinearity hesapladıktan sonra modele dahil edildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki için Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. İstatistiksel analizler için SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) Windows version 24.0 paket programı kullanıldı ve hipotezler çift yönlü ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 50 metastatik KHDAK tanısı almış olgunun demografik, klinik ve sağkalım süreleri ve bu faktörlerin sağkalıma etkileri ve ilişkileri incelenmiştir. Sonuçlar tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların Demografik Özellikleri

	n (%) / Medyan (range)
Cinsiyet	
Kadın	16 (32)
Erkek	34 (68)
Yaş (yıl)	65 (47-91)
VKI	24,2 (17,3-61)
Sigara paket/yıl	45 (0-150)
1.seri tedavi kaç ay kullanıldı	4,5 (2-24)
Metastatik bölge sayısı	3 (1-14)
GFR	89,5 (43-121)
LDH	182,5 (106-761)
Hemoglobin	12 (6,9 – 15,3)
Eşlik Eden Hastalıklar	
Hipertansiyon	20 (51,3)
Diyabetes mellitus	7 (17,9)
Kalp yetmezliği	9 (23,1)
Serebrovasküler hastalık	3 (7,7)
Sigara	
İçmemiş	5 (10)
Bırakmış	45 (90)
Nivolumab kaçınıcı seri olarak kullanıldı?	
2	38 (76)
3	12 (24)
Patolojik alt tipi	
Adenokarsinom	28 (56)
Skuamöz hücreli	18 (36)
Büyük hücreli	2 (4)
Küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan tip	2 (4)
Metastatik hastalıkta ilk basamak tedavi	
Sisplatin+Pemetrexed	3 (6)
Karboplatin+Pemetreksed	8 (16)
Karboplatin+Pemetreksed+idame Pemetreksed	3 (6)
Karboplatin+Paklitaksel	26 (52)
Karboplatin+Gemsitabin	7 (14)
Sisplatin+Gemsitabin	2 (4)
Sadece Gemsitabin	1 (2)
ECOG	
0	31 (62)
1	19 (38)
Beyin metastazı	
Var	10 (20)
Yok	40 (80)
Karaciğer metastazı	
Var	9 (18)
Yok	41 (82)
Kemik metastazı	
Var	26 (52)
Yok	24 (48)
Lenf nodu metastazı	
Var	43 (86)

	Yok	7 (14)
Yumuşak doku metastazı		
	Var	14 (28)
	Yok	36 (72)
RECIST 1.1		
	Parsiyel yanıt	19 (38)
	Progresif hastalık	21 (42)
	Değerlendirilemedi	10 (20)
Progresyon sonrası tedavi		
	Yok	40 (80)
	Gemsitabin	5 (10)
	Dosetaksel	4 (8)
	Vinorelbin	1 (2)
İlaç kesildi mi?		
	Devam	19 (38)
	Progresyon	12 (24)
	Ölüm	19 (38)
Progresyon		
	Var	27 (54)
	Yok	23 (46)
Ölüm		
	Var	27 (54)
	Yok	23 (46)

Nicel değişkenler Medyan (range(min max)), nitel değişkenler n(%) ile sunulmuştur. (n=50)

Olguların sosyo-demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde (Tablo 1) %32'sinin (n=16) kadın olduğu, %68'inin (n=34) erkek olduğu, yaş medyan değeri 65 olup [IQR: 47-91], VKİ değerlerinin 24,2 [IQR:17,3-61] sigara kullanmış olguların paket/yıl meydanlarının 45 [IQR= 0-150], 1.seri tedavi alma medyanı 4,5 [IQR=2-24] ay, metastatik bölge sayılarının 3 [IQR=1-14], GFR medyanları 89,5 [IQR=43-121], LDH medyanları 182,5 [IQR=106-761], hemoglobin meydanları 12 [IQR=6,9 – 15,3] olduğu belirlendi. Olguların eşlik eden hastalıkları incelendiğinde, %51,3'ünde hipertansiyon, %17,9'unda diyabetes mellitus, %23,1'inde kalp yetmezliği ve %7,7'sinde serebrovasküler hastalık geçirmiş olduğu görüldü.

Olguların %90'ının sigara kullanıp sonrasında bıraktığı, %76'sının 2. seride nivolumab tedavisi aldığı; patolojik alt tipleri incelendiğinde %56'sında adenokarsinom, %36'sında skuamöz hücreli olduğu, metastatik hastalıkta ilk basamakta %52'sinin karboplatin+paklitaksel, %16'sında karboplatin+pemetrexed, %14'ünde karboplatin+gemsitabin, %6'sının sisplatin+pemetrexed tedavisi aldığı saptandı. Olguların %38'inde ECOG 1 olduğu, %20'sinde beyin, %18'inde karaciğer, %52'sinde kemik, %86'sında lenf nodu ve %28'inde yumuşak doku metastazı olduğu

gözlendi. RECİST 1.1 ile yanıt durumu incelendiğinde olguların %38'inde parsiyel yanıt, %42'sinde progresif hastalık gözlendi. Olguların %20'sinin progresyon sonrası tedavi aldığı, %24'ünde progresyon sebebiyle ilaç kesildiği, %54'ünde progresyon ve son olarak %54'ünde ise ölüm olduğu belirlendi.

Tablo 8. SUV-max Değerlerinin Tekrarlı Ölçümlerde İncelenmesi

		Medyan (range)	p	İkili karşılaştırma
En yüksek SUV-max	Tedavi baş	13,5 (2,6-44,5)	0,193	
	3.ay	12,5 (1,98-67)		
	1.yıl	9,2 (1,99-24,02)		
Toplam SUV-max	Tedavi baş	31 (6-139)	0,041	3.ay<başlangıç
	3.ay	26,5 (1,98-211)		1.yıl<başlangıç
	1.yıl	20,5 (1,99-48)		

p değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir

Olguların tedavi başlangıcı, 3.ay ve 1.yıl en yüksek SUV-max değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklara rastlanmadı (p=0,193). Fakat toplam SUV-max değerleri tedavi başlangıcı, 3.ay ve 1.yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklar olduğu belirlendi (p=0,041). Dunn post hoc testi ile yapılan zamanların ikili karşılaştırılmasında tedavi başlangıcından 3.aya ve 1.yıla toplam SUV-max değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görüldü.

Tablo 9. Olguların Klinik Özelliklerine Göre GSK ve PSK Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	GSK medyan (%95 GA)	p	PSK medyan (%95 GA)	p
Tüm olgular	13,10 (8,15-18,05)		8,5 (4,94-12,06)	
En yüksek SUVmax ≤13,5	14 (13,03-14,95)	0,368	10 (7,04-11,96)	0,876
En yüksek SUVmax >13,5	10 (4,55-11,02)		7 (2,75-10,25)	
Toplam SUVmax ≤31	15,41 (12,32-18,59)	0,048	10,6 (7,42-12,77)	0,077
Toplam SUVmax >31	11,29 (7,42-15,16)		4 (2,60-5,41)	
Eşlik eden hastalık var	14,83 (11,38-18,29)	0,262	10,3 (3,94-14,44)	0,199
Eşlik eden hastalık yok	11,79 (8,19-15,40)		8 (5,76-10,2)	
Adenokarsinom	13,55 (10,22-16,88)	0,986	8 (3,46-12,55)	0,923
Skuamöz hücreli	12,87 (8,69-17,06)		8,5 (6,10-10,90)	
Büyük hücreli	12,50 (3,34-24,97)		3 (1,22-6,10)	
Küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan tip	15,3 (4,07-26,53)		3,5 (1,93-7,04)	
GFR ≤60	14,32 (6,82-21,75)	0,858	10,6 (0-16,19)	0,948
GFR >60	13,50 (10,82-16,18)		8,5 (5,13-11,87)	
Hemoglobin ≤10	9,8 (4,86-14,74)	0,219	7 (1,32-10,68)	0,628
Hemoglobin >10	14,23 (11,43-17,04)		9 (5,65-11,35)	
LDH ≤255	15,27 (12,58-17,96)	<0,001	10,2 (7,20-12,19)	<0,001
LDH >255	5,69 (1,68-9,74)		3 (1,61-4,39)	
2. basamakta nivolumab tedavisi	13,50 (9,57-17,43)	0,273	11,68 (8,90-13,45)	0,574
3. basamakta nivolumab tedavisi	10,86 (5,64-16,07)		10,03 (4,66-14,15)	
Tedavi sonrası				
Toplam SUV-max azalmış	21,61 (18,26-24,96)	0,026	12,3 (7,37-15,23)	0,003
Toplam SUV-max artmış	14,66 (11,63-17,68)		10 (7,48-12,53)	
En yüksek SUV-max azalmış	18,80 (14,97-22,65)	0,180	12,15 (8,42-16,61)	0,010
En yüksek SUV-max artmış	15,03 (11,61-18,45)		10 (7,67-12,34)	

p değeri log rank testinden elde edildi. GSK: genel sağkalım, PSK: progresyonsuz sağkalım GA:

Güven aralığı

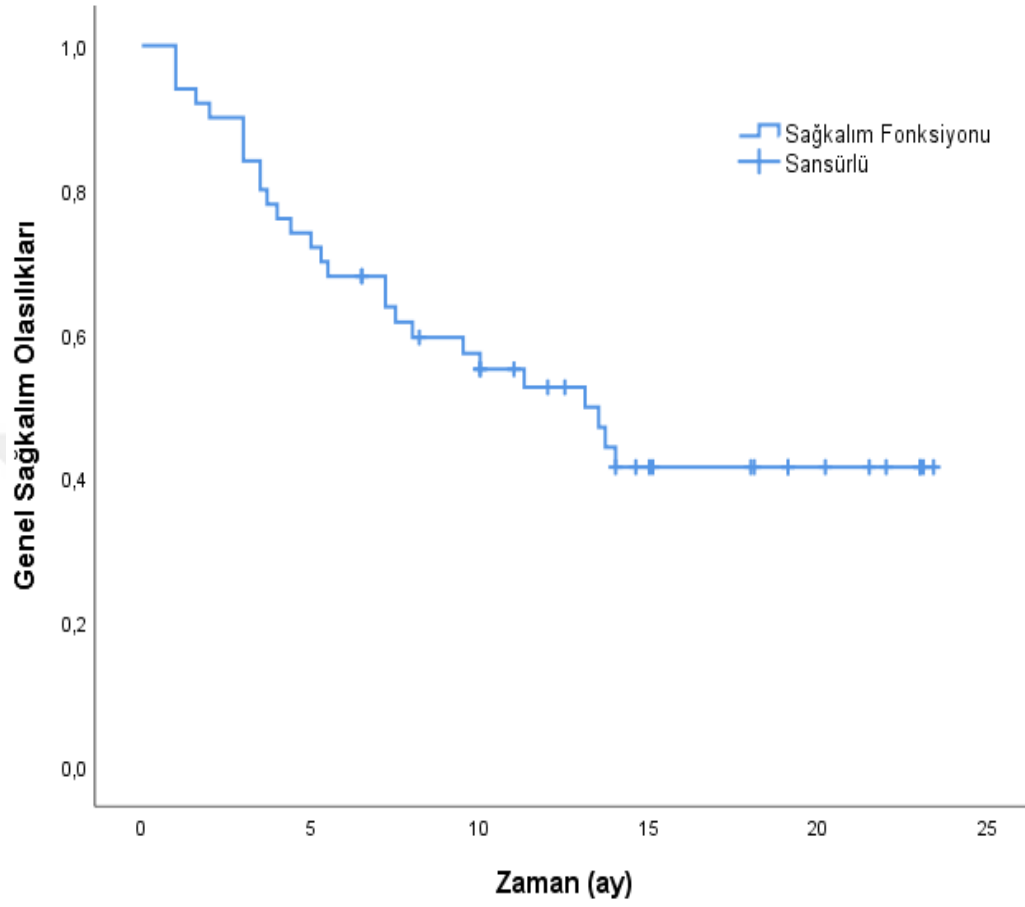
Olguların klinik özelliklerine göre GSK ve PSK değerleri Kaplan Meier eğrileri metodu ile hesaplanmış ve log rank testi ile sağkalımların farkları incelenmiştir (Tablo 3). Olguların genel sağkalımları LDH değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). LDH değeri 255 değerinin üzerinde olan olguların sağkalımlarının (5,69 ay) (%95 GA: 1,68-9,74), LDH değeri 255 değerinin altında olan olguların sağkalımlarına (15,20 ay) (%95 GA: 12,58-17,96) kıyasla anlamlı düzeyde daha kısa olduğu görüldü ($p < 0,001$). Ayrıca olguların genel sağkalımları toplam SUV-max azalmış ve artmış olması durumu ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edildi ($p = 0,026$). Toplam SUV-max artmış

olguların sağkalımlarının (14,66 ay) (%95 GA ;11,63-17,68), toplam SUV-max azalmış olguların sağkalımlarına (21,61 ay) (%95 GA: 18,26-24,96) kıyasla anlamlı düzeyde daha kısa olduğu görüldü. Toplam SUV-max median değeri olan 31 ve altında olan hastaların genel sağkalımlarının (16,12 ay) (%95 GA: 12,84 – 19,40), SUV-max toplamı 31'in üzerinde olanların genel sağkalımına (10,87 ay) (%95 GA: 7,28 – 14,46) kıyasla anlamlı olarak daha uzun olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Olguların LDH değeri 255 değerinin üzerinde progresyonsuz sağkalımlarının (3 ay) (%95 GA: 1,61-4,39), LDH değeri 255 değerinin altında olguların progresyonsuz sağkalımlarına (10,2 ay) (%95 GA: 7,20-12,19) kıyasla anlamlı düzeyde daha kısa olduğu görüldü ($p<0,001$).

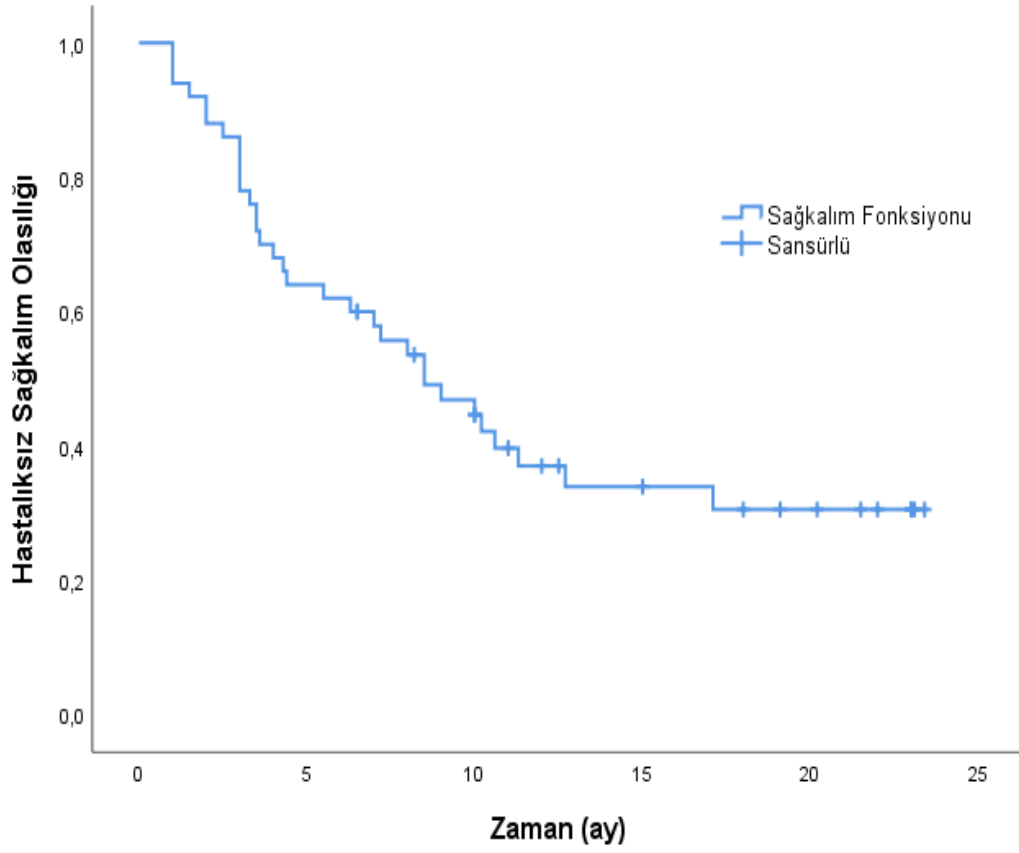
Toplam SUV-max artmış olguların progresyonsuz sağkalımlarının (10 ay) (%95 GA: 7,48-12,53), Toplam SUV-max değeri azalan olguların progresyonsuz sağkalımlarına (12,3 ay) (%95 GA: 7,37-15,23) kıyasla anlamlı düzeyde daha kısa olduğu görüldü ($p=0,003$). Benzer olarak en yüksek SUV-max değeri artmış olguların progresyonsuz sağkalımlarının (10 ay) (%95 GA: 7,67-12,34), en yüksek SUV-max değeri azalan olguların progresyonsuz sağkalımlarına (12,15 ay) (%95 GA: 8,42-16,61) kıyasla anlamlı düzeyde daha kısa olduğu görüldü ($p=0,010$).

Şekil 2. Olguların Genel Sağkalım Kaplan Miere Grafiği



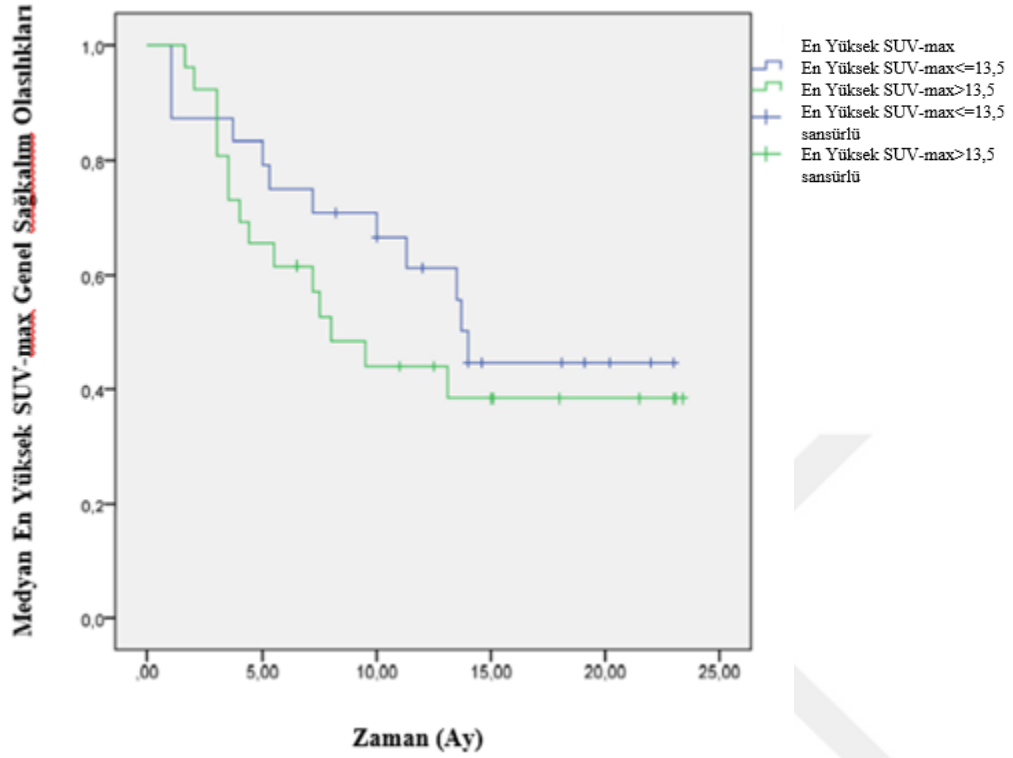
Çalışmaya alınan olguların tahmin genel sağkalım (GSK) medyanı 13,10 ay (%95 GA:8,15-18,05 ay) olduğu görüldü (Şekil 2).

Şekil 3. Olguların Progresyonsuz Sağkalım Kaplan Miere Grafiği

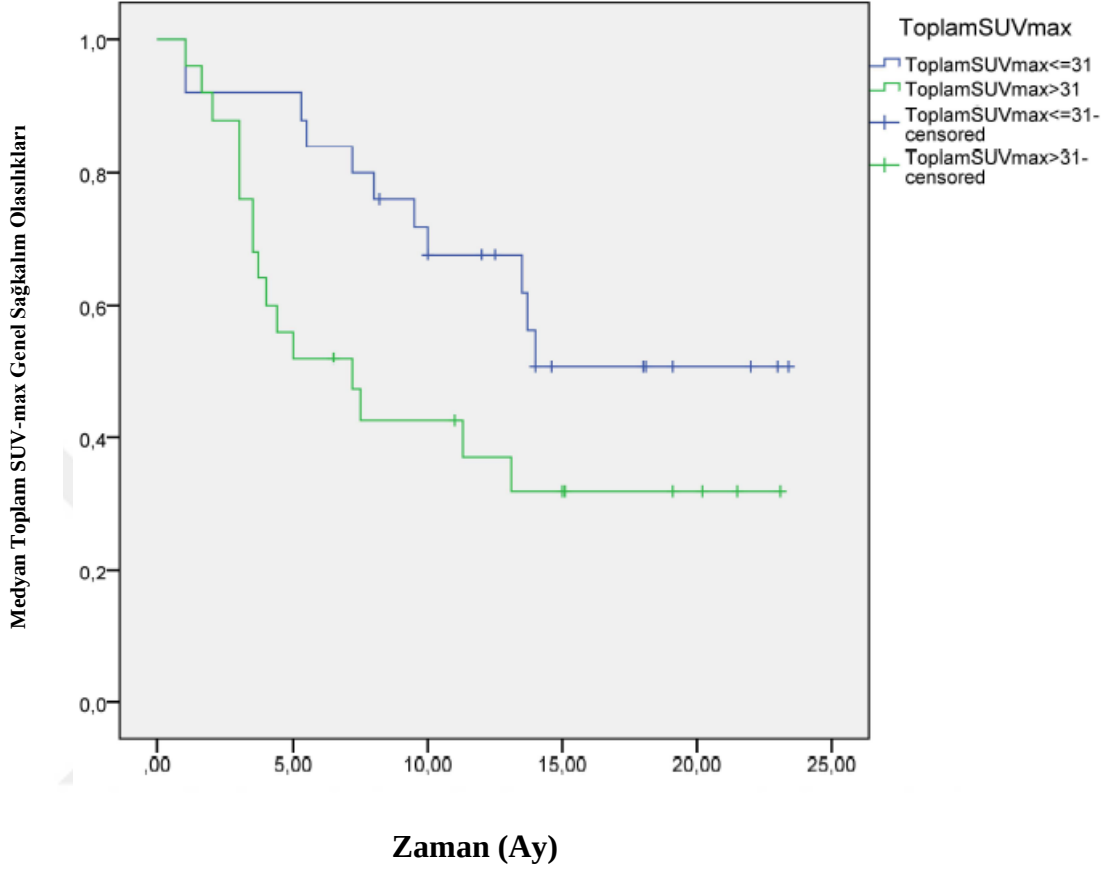


Çalışmaya alınan olguların progresyonsuz sağkalım (PSK) medyanı 8,5 ay (%95 GA, 4,94-12,06 ay) olduğu görüldü (Şekil 3).

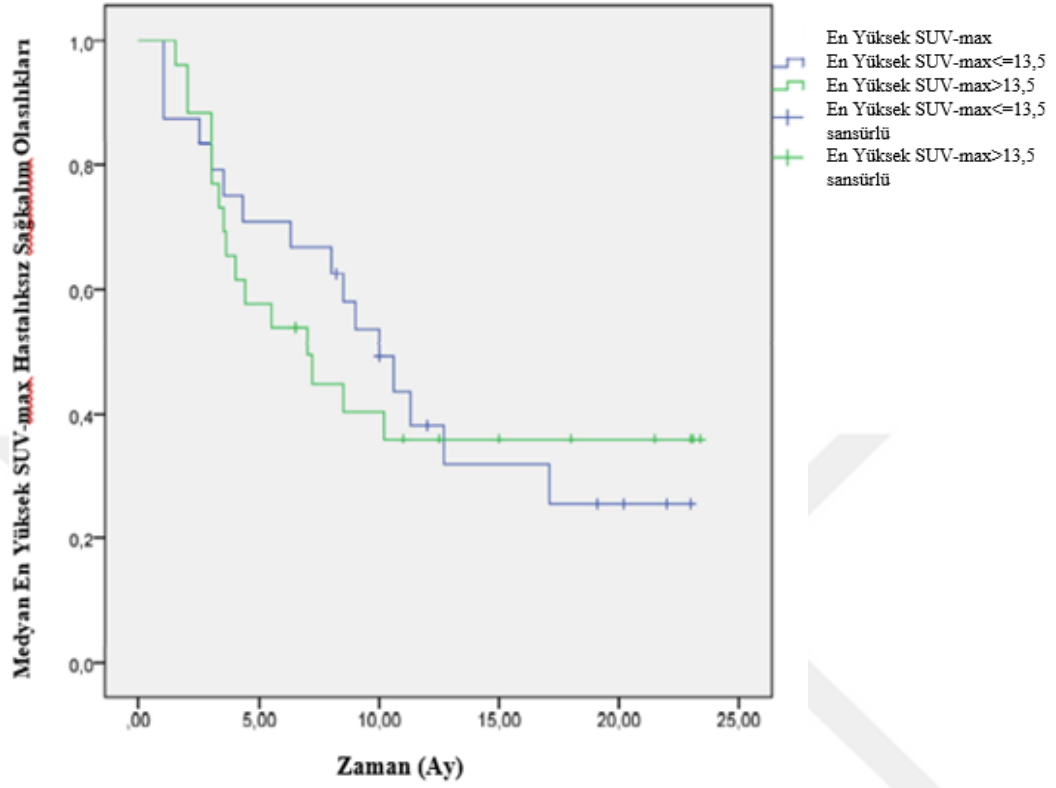
Şekil 4. Medyan En Yüksek SUV-max'a Göre Genel Sağkalım Kaplan Miere Grafiği



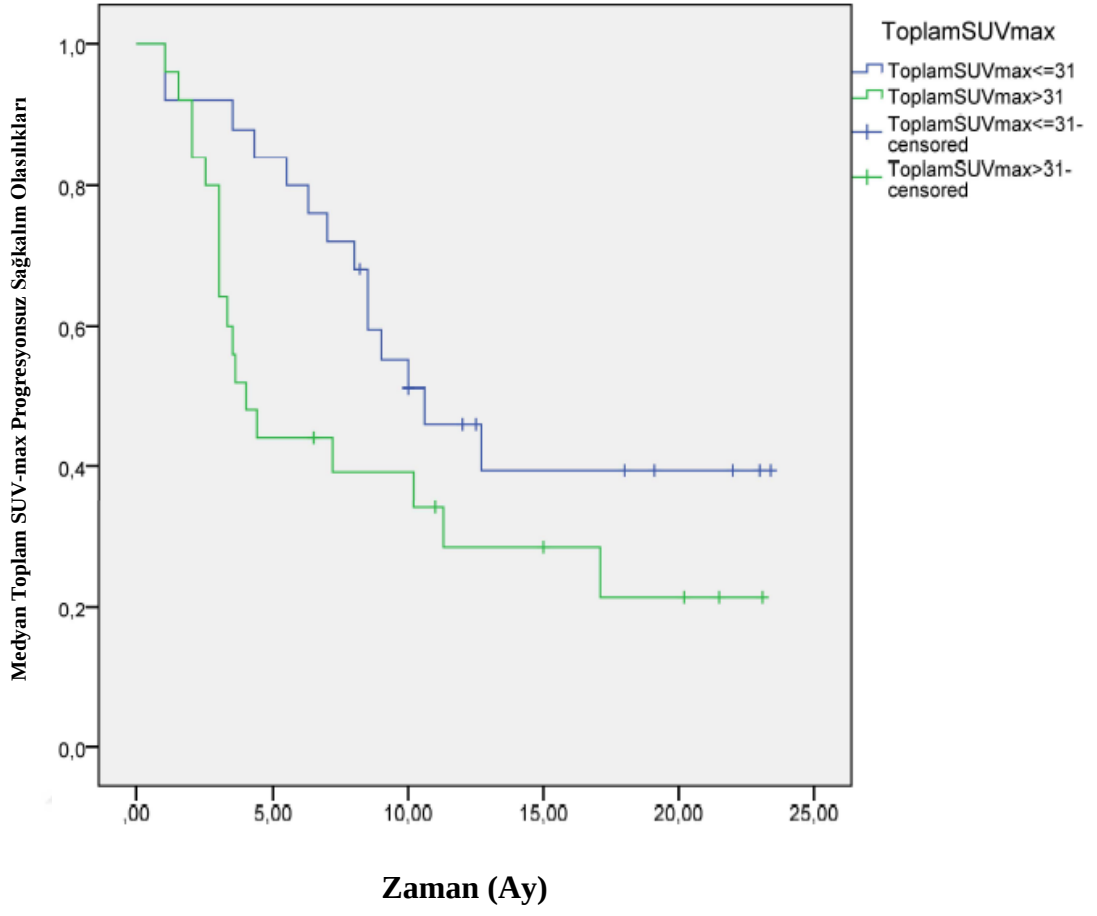
Şekil 5. Medyan Toplam SUV-max'a Göre Genel Sağkalım Kaplan Miere Grafiği



Şekil 6. Medyan En Yüksek SUV-max'a Göre Progresyonsuz Sağkalım Kaplan Miere Grafiği



Şekil 7. Medyan Toplam SUV-max'a Göre Progresyonsuz Sağkalım Kaplan Miere Grafiği



Tablo 10. Genel Sağkalım Üzerine Etkisi Olduğu Düşünülen Prognostik Faktörlerin Cox Regresyon Analizi ile İncelenmesi

Değişkenler	Tek Değişkenli Analizler		Çok Değişkenli Analizler	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Cinsiyet	0,66 (0,30-1,44)	0,297		
Yaş (≥65)	0,70 (0,32-1,52)	0,369		
VKI >24,2	1,40 (0,65-2,99)	0,386		
Sigara kullanmış	4,02 (1,49-10,78)	0,006	3,58 (1,02-12,57)	0,046
Eşlik eden hastalık var	1,53 (0,72-3,26)	0,269		
En yüksek SUV-max >13,5	1,41 (0,65-3,03)	0,373		
Toplam SUV-max>31	1,80 (0,84-3,86)	0,048		
Tedavi sonrası en yüksek SUV-max azalma	0,46 (0,14-1,47)	0,192		
Tedavi sonrası toplam SUV-max azalma	0,14 (0,18-1,07)	0,058		
Metastatik bölge sayısı>3	5,12 (1,64-15,98)	0,005		
1.seri tedavi>4,5 (ay)	1,20 (0,56-2,58)	0,638		
Nivolumab seri 3 (ref=2)	1,58 (0,69-3,62)	0,280		
GFR>60	1,12 (0,34-3,72)	0,854		
Hemoglobin<10	1,75 (0,70-4,36)	0,228		
LDH>255	4,01 (1,72-9,32)	0,001		
Patolojik alt tipi (ref: adenokarsinom)	1	0,986		
Skvamöz hücreli	1,15 (0,50-2,47)	0,801		
Büyük hücreli	0,96 (0,13-7,23)	0,962		
Küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan	0,78 (0,10-5,98)	0,819		
RECIST 1.1 (ref: parsiyel yanıt)	1	<0,001	1	<0,001
Progresif hastalık	9,57 (2,18-41,97)	0,003	10,02 (2,16-46,55)	0,003
Değerlendirilemedi	97,93 (17,71-541,52)	<0,001	81,68 (13,50-488,25)	<0,001
Progresyon sonrası tedavi var	0,83 (0,36-2,69)	0,690		
ECOG 1 (ref=0)	2,74 (1,27-5,87)	0,010		
Beyin metastazı	1,31 (0,52-3,26)	0,556		
Karaciğer metastazı	1,34 (0,50-3,51)	0,559		
Kemik metastazı	1,81 (0,83-3,96)	0,138		
Lenf nodu metastazı	1,20 (0,28-5,07)	0,806		
Yumuşak doku metastazı	1,80 (0,81-3,95)	0,141		

GA:Güven aralığı, HR:Hazard risk oranı

Genel sağkalım üzerine etkisi olduğu düşünülen klinik parametrelerin tek değişkenli (Univariate) Cox'un orantılı risk modeli ile analiz edilip, istatistiksel anlamlılığı gözlenen değişkenlerin Çok Değişkenli Cox'un Orantılı Risk Modeli (Enter metot) modeline eklenip incelenip sonuçları Tablo 4'de sunuldu. Sigara, metastatik bölge, LDH, RECIST 1.1 yanıt durumu ve ECOG bağımsız olarak sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin (predictor of survival) olduğu görüldü ($p<0,05$). Sigara kullanmış bireylerde, hiç içmemiş bireylere kıyasla daha kısa sağkalıma rastlanma ihtimalinin 4,02 (%95 GA: 1,49-10,78) kat riskli oldukları gözlenmiştir.

Metastatik bölge sayısı 3 ve üzerinde olan bireylerde, 3 ve düşük metastatik bölgesi olgulara kıyasla 5,12 (%95 GA:1,64-15,98) kat kısa sağkalım riski taşıdıkları belirlendi ($p=0,005$). LDH değeri 255'in üzerinde olan bireylerde, 255 değerinden düşük olan bireylere kıyasla 4,01 (%95 GA:1,72-9,32) kat kısa sağkalıma rastlanma riskinin olduğu belirlendi ($p=0,001$). RECIST 1.1 yanıt durumu progresif hastalık olarak değerlendirilen bireylerde, parsiyel bireylere kıyasla 9,57 (%95 GA:2,18-41,97) kat daha kısa sağkalıma rastlanma riskinin olduğu belirlendi ($p=0,003$). Ayrıca RECIST 1.1 yanıt durumu değerlendirilemeyen olguların, parsiyel bireylere kıyasla 97,93 (17,71-541,52) kat kısa sağkalıma rastlanma riskinin olduğu belirlendi ($p<0,001$). ECOG değeri 1 olan olguların, ECOG değeri 0 olan bireylere kıyasla 2,74 (%95 GA:1,27-5,87) kat kısa sağkalıma rastlanma riskinin olduğu belirlendi ($p=0,010$).

Multivariate COX regresyon analizi sonucunda sigara kullanma durumu ve RECIST 1.1 yanıt durumu değişkenlerin genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin devam ettiği gözlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 11. Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkisi Olduğu Düşünülen Prognostik Faktörlerin Cox Regresyon Analizi ile İncelenmesi

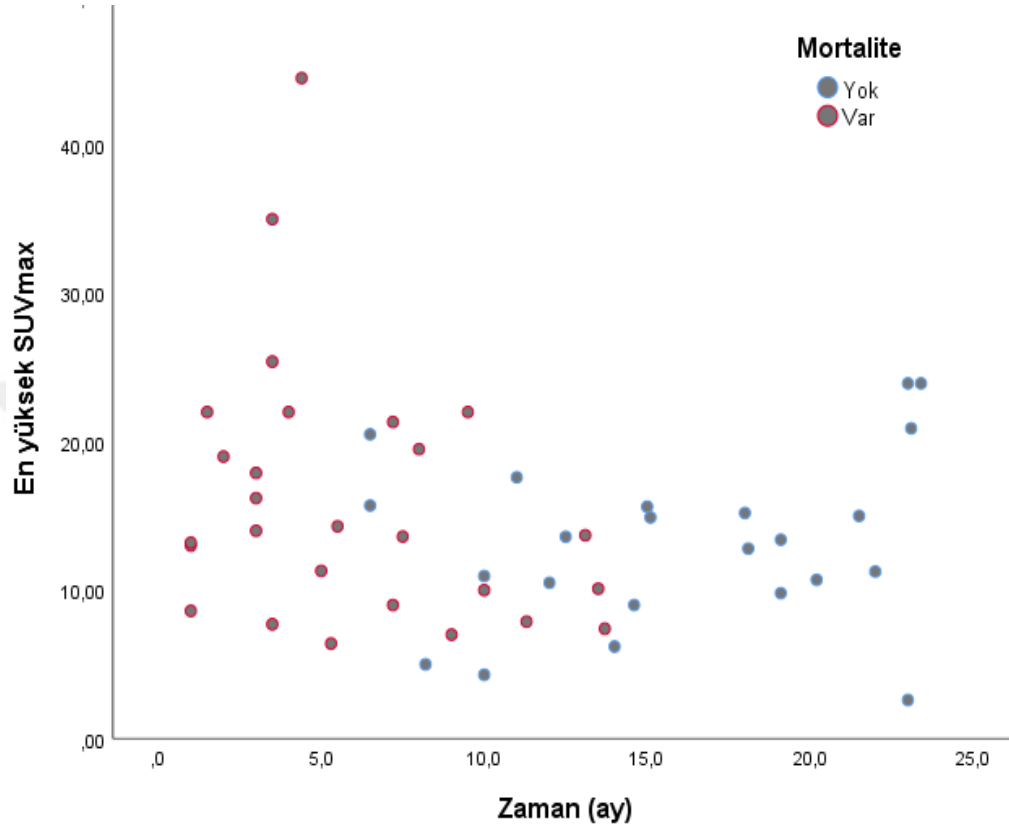
Değişkenler	Tek Değişkenli Analizler		Çok Değişkenli Analizler	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Male	0,72 (0,34-1,49)	0,366		
Yaş (≥65)	0,82 (0,41-1,66)	0,592		
VKI >24,2	1,39 (0,70-2,80)	0,346		
Sigara bırakmış	3,21 (1,22-8,44)	0,018	6,77 (1,03-44,44)	0,046
Eşlik eden hastalık var	1,57 (0,78-3,15)	0,207		
En yüksek SUV-max ≤13,5	1,06 (0,53-2,12)	0,877		
Toplam SUV-max ≤31	1,69 (0,84-3,40)	0,141		
Tedavi sonrası toplam SUV-max azalma	11,62 (1,53-88,04)	0,020		
Tedavi sonrası en yüksek Suv-max azalma	3,89 (1,27-11,92)	0,018		
Metastatik bölge sayısı>3	4,30 (1,71-10,80)	0,002		
1.seri tedavi>4,5 (ay)	1,71 (0,84-3,46)	0,139		
Nivolumab seri=3	1,26 (0,56-2,81)	0,579		
GFR<60	1,04 (0,36-2,96)	0,948		
Hemogloblin<10	1,24 (0,51-3,02)	0,632		
LDH>255	3,91 (1,71-8,94)	0,001	9,84 (1,62-59,82)	0,013
Patolojik alt tipi (ref: ADK)	1	0,926		
Skvamöz hücreli	0,69 (0,41-1,81)	0,689		
Büyük hücreli	0,68 (0,08-4,92)	0,682		
Küçük hücreli dışı sınıflandırılmayan	0,61 (0,08-4,58)	0,630		
RECIST yanıt durumu (ref: parsiyel)	1	<0,001		<0,001
Progresif hastalık	25,97 (5,80-116,51)	<0,001	30,15 (10,15-1245,15)	0,001
Değerlendirilemedi	123,61 (22,41-681,78)	<0,001	27,09 (10,01-1065,15)	0,001
ECOG 1	3,12 (1,54-6,31)	0,002		
Beyin metastazı	1,29 (0,57-2,99)	0,553		
Karaciğer metastazı	1,73 (0,75-4,02)	0,200		
Kemik metastazı	1,60 (0,80-3,26)	0,192		
Lenf nodu metastazı	0,93 (0,28-3,05)	0,902		
Yumuşak doku metastazı	1,70 (0,82-3,54)	0,156		

GA:Güven aralığı, HR:Hazard risk oranı

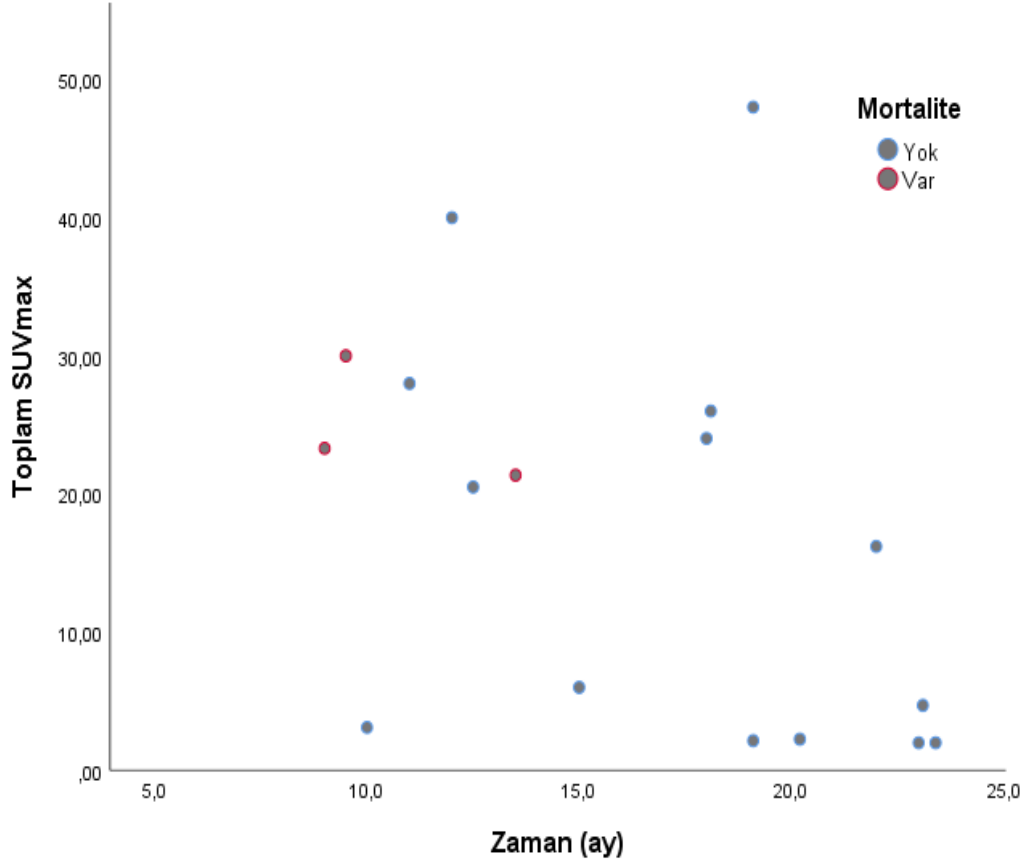
Progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi olduğu düşünülen klinik parametrelerin Tek Değişkenli (Univariate) Cox'un Orantılı Risk Modeli ile analiz edilip, istatistiksel anlamlılığı gözlenen değişkenlerin Çok Değişkenli (Multivariate) Cox'un Orantılı Risk Modeli (Enter metot) modeline eklenip sonuçları Tablo 5'de sunuldu. Sigara kullanımı, tedavi sonrası toplam SUV-max ve en yüksek SUV-max artmış, metastatik bölge sayısı, LDH, RECIST 1.1 yanıt durumu ve ECOG bağımsız olarak progresyonsuz sağkalım üzerinde istatistiksel anlamlı etkilerinin olduğu görüldü ($p<0,05$). Sigara kullanmış bireylerin, hiç sigara kullanmamış bireylere kıyasla daha kısa progresyonsuz sağkalıma rastlanma riskinin 3,21 (%95 GA: 1,22-8,44) kat olduğu

gözlenmiştir. Tedavi sonrası toplam SUV-max'da artma görülen bireylerde daha kısa progresyonsuz sağkalıma rastlanma riskinin 11,62 (%95 GA: 1,53-88,04) kat olduğu gözlenmiştir ($p=0,020$). Benzer olarak tedavi sonrası en yüksek SUV-max'da artma görülen bireylerde, daha kısa progresyonsuz sağkalıma rastlanma riskinin 11,62 (%95 GA: 1,53-88,04) kat olduğu gözlenmiştir ($p=0,018$). Metastatik bölge sayısı 3 ve üzerinde olan bireylerde, 3 ve düşük metastaz bölgesi olgulara kıyasla 4,30 (%95 GA:1,71-10,80) kat kısa progresyonsuz sağkalım riski taşıdıkları belirlendi ($p=0,002$). LDH değeri 255'in üzerinde olan bireylerde, 255 değerinden düşük olan bireylere kıyasla 3,91 (%95 GA:1,71-8,94) kat kısa progresyonsuz sağkalıma rastlanma riskinin olduğu belirlendi ($p=0,001$). RECIST 1.1 yanıt durumu progresif hastalık olarak değerlendirilen bireylerde, parsiyel yanıt olan bireylere kıyasla 25,97 (%95 GA:5,80-116,51) kat kısa sağkalıma rastlanma riskinin olduğu belirlendi ($p<0,001$). ECOG 1 olan olguların, ECOG 0 olan bireylere kıyasla 3,12 (%95 GA: 1,54-6,31) kat kısa progresyonsuz sağkalıma rastlanma riskinin olduğu belirlendi ($p=0,002$). Çok Değişkenli COX Regresyon Analizi sonucunda sigara, LDH ve RECIST 1.1 yanıt durumu değişkenlerin progresyonsuz sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin devam ettiği gözlenmiştir ($p=0,002$).

**Şekil 8. Tedavi Başlangıcı En Yüksek SUV-max ile Sağkalım Arasındaki
Saçılım Grafiği ($r = -0,185$; $p = 0,199$)**



Şekil 9. Tedavi Başlangıcı Toplam SUV-max ile Sağkalım Arasındaki Saçılım Grafiği ($r = -0,380; p = 0,092$)



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akciğer kanseri, sigara kullanımının artması ile tüm dünyada cinsiyet gözetmeksizin kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biridir (1). Önceki yıllarda tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle 1 yıllık sağkalım %10 seviyesindeydi. Ancak 2000’li yıllarda vinorelbin, paklitaksel, gemesitabin, dosetaksel ve pemetreksed gibi yeni nesil kemoterapötik ilaçlar sağkalımda ciddi iyileşme sağladı. Bu yeni nesil kemoterapötik ajanlar standart platin bazlı rejimi oluşturdu ve metastatik KHDAK hastalarında yaygın olarak kullanılmaya başlandı. KHDAK’nin moleküler

heterojenitesinin keşfedilmesi ile başta EGFR ve ALK olmak üzere birçok sürücü mutasyonu saptandı. Bu mutasyonların saptanması tedavide ciddi değişikliklere yol açtı ve bu moleküler yolları inhibe eden hedefe yönelik ajanlar hasta bazlı tedavileri ön plana çıkardı. Sonuç olarak, metastatik KHDAK'nin tedavi yaklaşımı daha kişiselleştirilmiş hale geldi ve klinisyenler bu mutasyonları tanımlamak ve tedavi stratejilerini buna göre uyarlamak için moleküler testleri kullanmaya başladı. Platin bazlı kemoterapiyle tek tip bir yaklaşımdan ziyade, belirli genetik değişikliklere sahip hastalar artık geliştirilmiş etkinlik ve azaltılmış toksisite sunan hedef yönelik tedavilerden faydalanabilmektedir. Bu kişiselleştirilmiş yaklaşım, KHDAK'nin yönetimini değiştirdi ve hastalığın genomik heterojenliğinin anlaşılmasının ve tedavi seçimi üzerindeki etkilerinin önemini ortaya koydu. Erlotinib ve gefitinib gibi 1. kuşak EGFR-TKİ ile 1 yıllık sağkalım %20'nin üzerine çıktı. (82)

Son olarak yakın zamanda pembrolizumab ve nivolumab gibi immünoterapi ajanlarının yaygın olarak kullanıma girmesiyle birlikte metastatik KHDAK tedavisinde de ciddi iyileşmeler sağlandı ve 1 yıllık sağkalım %40'ın üzerine çıkmaya başladı. (83)

Nivolumab, immün kontrol noktasında negatif düzenleyici rolü olan PD-1 immün kontrol noktasına karşı IgG4 tipinde insan monoklonal antikordur. IgG4 izotipi, antikora bağlı hücrel sitotoksisiteyi engellemek amacıyla oluşturulmuştur. (84) Melanom, KHDAK, renal hücreli karsinom, hodgkin lenfoma, baş-boyun kanseri ve ürotelyal karsinom gibi birçok kanser türünde güvenli ve etkili bir tedavi seçeneğidir. ALK, EGFR ve ROS1 gibi sürücü mutasyonu saptanmayan metastatik KHDAK tanılı hastalarda kullanılmaktadır.(85) Son 10 yıl içinde KHDAK tedavisinde yerini alan nivolumabın birçok etkinlik ve güvenlik çalışması yayınlandı. Checkmate-017 çalışmasının faz 2 sonuçları ile birlikte ikinci ve sonrası basamaklarda nivolumab tedavisinin klinik olarak anlamlı etkinliğe sahip olduğu ve yönetilebilir güvenli bir tedavi yöntemi olduğu gösterildi.(86) Sonrasında yapılan Checkmate-171 çalışmasında da hasta grubuna yaşlı popülasyon (>70 yaş) ve ECOG-2 hastalar eklenerek bu gruplarda da güvenilir olduğu gösterildi. Ancak bu grupta yaşam süresinin, kötü performans durumu ve ileri yaş nedeniyle daha düşük olduğu görüldü.(87) Bunlar gibi birçok çalışmanın ardından Checkmate 017 ve 057

çalışmalarının 5 yıllık takip sonuçları yayınlandı. Bu çalışma ile ikinci basamak ve sonrası tedavide nivolumab kolunun dosetaksele karşı klinik olarak anlamlı GSK ve PSK'ye sahip olduğu görüldü. Nivolumab kolunda 5 yıllık sağkalım %13,4 ile dosetaksel kolundan 5 kat (%2,6) yüksek bulundu. Ayrıca bu çalışma nivolumabın randomize faz 3 çalışmaları arasında en uzun takip süresine sahip çalışma olarak literatüre girdi.(88)

KHDAK tanılı hastaların yönetimi için doğru evreleme en önemli etkidir. Özellikle en doğru tedavi yönetiminin seçilmesi ve prognozu tahmin edilmesi için evreleme gereklidir. Birçok uluslararası kılavuzda, 18F-FDG PET/BT KHDAK'de evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan uygun ve güvenilir bir görüntüleme yöntemi olarak yerini almıştır. (89)

Biz, çalışmamızda nivolumab tedavisi öncesinde belirlenen toplam SUV-max değerinin sağkalımı gösterecek bir prognostik belirteç olabileceğini göstermeye çalıştık.

Mokrane ve arkadaşlarının refrakter hodgkin lenfoma hastaları ile ve Iravani ve arkadaşlarının ileri evre melanom hastaları ile yaptığı çalışmada 18-F-FDG-PET/BT ile belirlenen SUV-max ve metabolik tümör hacminin (MTV) prediktif olabileceğini gösterdi.(90, 91) Biz de literatür ile benzer sonuçlara ulaştık. Çalışmamızda medyan toplam SUV-max 31 olarak görüldü ve 31'den düşük olan hastalarda GSK 15,41 ay, 31'den yüksek olan hastalarda ise 11,29 ay ile genel sağkalım süresinin Toplam SUV-max yüksek olanlarda daha kısa olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı görüldü. (p:0,048)

Evangelista ve arkadaşlarının 2019'da 32 KHDAK tanılı (20 ADK, 7 SHK ve 5 diğer) hasta ile yaptığı çalışmada nivolumab öncesi belirlenen SUV-max'ı yüksek olan hastaların tedavi yanıtının düşük olduğu görüldü. 32 hastanın 9'unda parsiyel yanıt, 12 hastada stabil hastalık ve 11 hastada progresif hastalık görüldü. Sadece 14 evre IV hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın sonucunda immünoterapiye yanıtta progresif hastalığı belirleyebilecek en iyi tüm vücut SUV-max eşik değeri 34,3 olarak belirlendi ve %73 duyarlılık ve %76 özgüllüğe sahip olduğu görüldü.(92) Çalışmamızda da benzer şekilde tedavi öncesinde ölçülen toplam SUV-max ve en

yüksek SUV-max değeri sonraki 3. ve 12. aydaki ölçümlerde azalan hastaların daha uzun PSK'ye sahip olduğu gösterildi. (p:0,010)

Kaira ve arkadaşlarının 24 KHDAK tanılı hastada nivolumaba yanıtı değerlendirmek amaçlı yaptığı çalışmada erken dönemde 18-F-FDG-PET/BT'nin BT'ye üstün olduğu ve 18-F-FDG-PET/BT'nin erken dönemde prediktif olabileceği gösterildi.(93) Yine Umeda ve arkadaşlarının 25 KHDAK tanılı hastada (16 ADK, 8 SHK ve 1 diğer) 18-F-FDG-PET/MRI'nın erken dönemde prediktif olabileceğini ortaya koydu.(94) Bizim çalışmamızda buna ek olarak uzun dönemde de prediktif olabileceği görüldü.

Çakır ve arkadaşlarının nivolumab tedavisi alan metastatik renal hücreli kanser tanılı 32 hasta ile yaptığı çalışmada tedavi başlangıcında belirlenen en yüksek ve toplam SUV-max değerinin yüksek olmasının daha kısa GSK ve PSK ile ilişkili olabileceği gösterildi.(95) Bizim çalışmamızda da toplam SUV-max ve GSK ilişkisinin benzer olduğunu gösterdik. Ayrıca numerik olarak toplam SUV-max'ı medyan değerin altında kalanların PSK'si daha uzun olmasına karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşılamadı. (p:0,077)

Lord ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KHDAK tanılı hastalarda atezolizumab tedavisi öncesi belirlenen LDH seviyesinin yüksekliğinin daha kısa sağkalım ile ilişkili olabileceği gösterildi ve kötü prognoz göstergesi olduğu belirtildi.(96) Benboubker ve arkadaşlarının non-hodgkin lenfoma tanılı (97), Hoster ve arkadaşlarının Mantle hücreli lenfoma tanılı (98), Homsı ve arkadaşlarının melanom tanılı (99), Sagman ve arkadaşlarının KHDAK tanılı(100) hastalarda yaptığı çalışmalarda ise LDH seviyesinin bağımsız risk faktörü olduğu gösterildi. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak LDH seviyesi yüksek olan hastaların daha kısa GSK ve PSK'ye sahip olduğu görüldü. (p<0,001) Hem hematolojik hem de solid tümörlerde LDH seviyesinin yüksekliği risk faktörü olarak görülmektedir. Bu durum, LDH seviyesinin tümör yükünü ve agresifliğini göstermesi sebebiyle anlamlı olduğu düşünüldü. Bunun yanında çalışmamızda metastatik bölge sayısı üçten fazla olan hastaların daha kısa sağkalıma sahip olduğu görüldü. (p:0,010). Bu durumun da aynı şekilde yüksek tümör yükü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Sigara içimi, tümör hücrelerini doğrudan etkileyerek onkogeneizde rol almaktadır.(101,102) Bu durumdan yola çıkarak sigara içiminin tümör mutasyon yükünü artıracak, immün mikroçevreyi değiştireceği ve immünoterapinin klinik sonuçları üzerinde potansiyel etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Bu tezi kanıtlamak amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır. Bazı çalışmalar sonucunda sigara içen KHDAK tanılı hastalarda immünoterapiden daha iyi yanıt elde edildiği gösterildi.(103,104) Ancak yapılan bazı çalışmalarda da sigara içiminin tedaviye yanıtta etkisinin olmadığı görüldü.(105,106)

Bu amaçla Zhao ve arkadaşlarının klinik ve gerçek dünya çalışmalarını bir araya getirdiği meta-analizde sigara içme öyküsü olan KHDAK tanılı hastaların hiç sigara içmeyenlere göre immünoterapiye daha iyi yanıt verdiği gösterildi.(107) Bizim çalışmamızda ise bu durumun aksine sigara içen hastaların daha kısa sağkalıma sahip olduğu görüldü. (p: 0,006)

İmmünoterapi ajanlarının birçok farklı popülasyonda güvenli ve tolere edilebilir olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir. Buna ek olarak KHDAK hastalarında immünoterapi ajanlarının kullanımı, güvenlik profili ve tedavi potansiyeli açısından geleneksel kemoterapi rejimlerine göre daha güvenli ve daha az toksisiteye sahiptir. Buna bağlı olarak performans skoru düşük (2 ve üzeri) olan hastalarda, standart KT verilemeyecek durumlarda dahi immünoterapi ajanları kullanılmaktadır. Lee ve arkadaşlarının immünoterapi ajanlarının güvenliğini ve etkinliği değerlendirmek amacıyla yaptığı IPSOS çalışmasında ECOG 2 ve 3 olması veya iyi performans skoruna sahip olmasına rağmen ek hastalıkları ve ileri yaş nedeniyle platin bazlı kemoterapiye uygun olmayan hastalarda atezolizumab tedavisinin etkili ve güvenli olduğunu gösterdi.(108) Felip ve arkadaşlarının yaptığı Checkmate 171 çalışmasında ileri evre KHDAK tanılı 811 hasta ile yaptığı çalışmada 103 ECOG 2 performans skoruna sahip hasta dahil edilmiş ve bu hastalarda nivolumab tedavisinin güvenli olduğu görülmüştür. Ancak bu hastaların diğerlerine göre daha kısa GSK'ye sahip olduğu görülmüştür.(87) Waterhouse ve arkadaşlarının yaptığı Checkmate 153 çalışmasında da ileri evre KHDAK tanılı ECOG 2 hastalarda güvenli olduğu görülmüş ve diğer çalışmalar ile benzer sonuçlar bulunmuştur.(109) Bizim çalışmamıza ise

ECOG 2 hastalar dahil edilmemiş olup literatür ile benzer olarak ECOG 1 hastaların (0'a kıyasla) daha kısa GSK'ye sahip olduğu görülmüştür. (p: 0,005)

Anti-PD-1 ve anti-PD-L1 hedefli immünoterapi ajanlarının akciğer ve melanom gibi kanserlerde etkinliğinin anlaşılmasının ardından, immünoterapiye verilen yanıtı gösterecek biyobelirteçler araştırılmaktadır. İmmünoterapiye en iyi yanıtı gösteren kanserlerden biri olan akciğer kanserinde dahi yanıt oranı %20-30 arasında tespit edildi.(110) Bu sebeple hangi hastaların tedaviye yanıtının daha yüksek olacağını gösterecek biyobelirteçler araştırılmaktadır. Hatta çalışmalar PD-1 ve PD-L1 ekspresyonunun tek başına hangi hastalara bu tedavilerin başlanması gerektiğini ortaya koymakta yetersiz olduğu göstermektedir.(109) Bununla birlikte yapılan birçok çalışma biyobelirteç olarak özellikle PD-L1 ekspresyonu olmak üzere genomik ve histolojik özelliklere odaklanmıştır.(111, 112)

Yanıt durumunu klinik parametrelerle değerlendirmek rutin onkoloji pratiğinde takip ve tedavi açısından daha pratik ve uygulanabilir görülmektedir. Birçok çalışma ile akciğer ve diğer kanserlerde SUV-max, MTV ve total lezyon glikoliz (TLG) gibi değerlerin prognostik olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda nivolumab tedavisi öncesi toplam SUV-max değerinin prognostik faktör olabileceğini ve hasta takip sürecindeki önemini ortaya koyduk.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ve güçlü yönleri vardır. Birçok çalışmadan farklı olarak çalışmamız SUV-max'ın uzun dönemde de prediktif olabileceğini göstermektedir. Ancak retrospektif, tek merkezli ve hasta sayısının az olması kısıtlılıklarımızdır. Daha iyi sonuçlar elde etmek için çok merkezli, randomize ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak ortaya çıkan bilgiler ışığında KHDAK tanısı ile nivolumab tedavisi alan hastalarda tedavinin etkinliğini göstermede tedavi başlanmadan önce belirlenen toplam SUV-max değerinin prognozu gösterebilecek bir değer olabileceği görülmüştür.

6. KAYNAKLAR

1. 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(6):394–424.
2. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology* 2022;17(3):362–387.
3. Ghatalia P, Zibelman M, Geynisman DM, Plimack ER. Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Renal Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(1):7.
4. Cancer today. [<http://gco.iarc.fr/today/home>]. 22.11.2023 tarihinde erişilmiştir.
5. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013;368(4):351–364.
6. Türkyılmaz M. Türkiye Kanser İstatistikleri 2018. Tolunay T, Kaygusuz S, Keskinkılıç B, Özşarı S, Gökler ME, eds. 2022. [<https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>]. 22.11.2023 tarihinde erişilmiştir.
7. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
8. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ* 2004;328(7431):72.
9. Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med* 1991;12(4):669–679.
10. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(5):1110–1113.
11. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;83:1–1438.
12. Kurahara Y, Kawaguchi T, Tachibana K, Atagi S, Hayashi S, Kitaichi M, et al. Small-cell lung cancer in never-smokers: a case series with information on family history of cancer and environmental tobacco smoke. *Clin Lung Cancer* 2012;13(1):75–79.
13. Yano T, Miura N, Takenaka T, Haro A, Okazaki H, Ohba T, et al. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: clinicopathologic features and survival. *Cancer* 2008;113(5):1012–1018.
14. Vida S, Pintos J, Parent M-É, Lavoué J, Siemiatycki J. Occupational Exposure to Silica and Lung Cancer: Pooled Analysis of Two Case-Control Studies in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2010;19(6):1602–1611.
15. Guha N, Merletti F, Steenland NK, Altieri A, Coglianò V, Straif K. Lung Cancer Risk in Painters: A Meta-Analysis. *Environmental Health Perspectives* 2010;118(3):303–312.
16. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32(4):605–644.

17. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer* 2015;87(2):193–200.
18. Hyde L, Hyde CI. Clinical Manifestations of Lung Cancer. *Chest* 1974;65(3):299–306.
19. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985;56(8):2107–2111.
20. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 1997;112(2):440–444.
21. Thirumaran M, Sundar R, Sutcliffe IM, Currie DC. Is investigation of patients with haemoptysis and normal chest radiograph justified? *Thorax* 2009;64(10):854–856.
22. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977;63(5):695–702.
23. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):149S-160S.
24. Athey VL, Walters SJ, Rogers TK. Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis. *Thorax* 2018;73(12):1177–1181.
25. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989;149(5):1076–1080.
26. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010;85(9):838–854.
27. Mazzone PJ, Arroliga AC. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(4):313–320.
28. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *Journal of Thoracic Oncology* 2007;2(8):706–714.
29. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7(10):778–790.
30. Kish JK, Ro JY, Ayala AG, McMurtrey MJ. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: a histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of other sites. *Hum Pathol* 1989;20(11):1097–1102.
31. Mukhopadhyay S, Katzenstein A-LA. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011;35(1):15–25.
32. Kadota K, Yeh Y-C, Sima CS, Rusch VW, Moreira AL, Adusumilli PS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Mod Pathol* 2014;27(5):690–700.

33. Byun J, Schwartz AG, Lusk C, Wenzlaff AS, de Andrade M, Mandal D, et al. Genome-wide association study of familial lung cancer. *Carcinogenesis* 2018;39(9):1135–1140.
34. Brambilla C, Laffaire J, Lantuejoul S, Moro-Sibilot D, Mignotte H, Arbib F, et al. Lung squamous cell carcinomas with basaloid histology represent a specific molecular entity. *Clin Cancer Res* 2014;20(22):5777–5786.
35. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1243–1260.
36. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1994;14(2):429–446; quiz 447–448.
37. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 3rd ed. Lyon, France; 2004.
38. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer* 2014;120(18):2883–2892.
39. Planchard D, Le Péchoux C. Small cell lung cancer: new clinical recommendations and current status of biomarker assessment. *Eur J Cancer* 2011;47 Suppl 3:S272-283.
40. Lin O, Olgac S, Green I, Zakowski MF, Klimstra DS. Immunohistochemical staining of cytologic smears with MIB-1 helps distinguish low-grade from high-grade neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2003;120(2):209–216.
41. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(5 Pt 1):1096–1101.
42. Chao F, Zhang H. PET/CT in the Staging of the Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:783739.
43. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele G, van Meerbeeck JP, Kelles A. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax* 2007;62(8):696–701.
44. Shim SS, Lee KS, Kim B-T, Chung MJ, Lee EJ, Han J, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005;236(3):1011–1019.
45. Hochegger B, Marchiori E, Sedlacek O, Irion K, Heussel CP, Ley S, et al. MRI in lung cancer: a pictorial essay. *Br J Radiol* 2011;84(1003):661–668.
46. Taphoorn MJ, Heimans JJ, Kaiser MC, de Slegte RG, Crezee FC, Valk J. Imaging of brain metastases. Comparison of computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). *Neuroradiology* 1989;31(5):391–395.
47. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):131S-148S.
48. Hirose T, Mori K, Machida S, Tominaga K, Yokoi K, Adachi M. Computed tomographic fluoroscopy-guided transthoracic needle biopsy for diagnosis of pulmonary nodules. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30(6):259–262.

49. Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT. Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: a reliable diagnostic test. *Pathology* 2001;33(1):13–16.
50. Desai NR, Lee HJ. Diagnosis and management of malignant pleural effusions: state of the art in 2017. *Journal of Thoracic Disease* 2017;9(Suppl 10). doi:10.21037/jtd.2017.07.79.
51. Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* 2000;21(1):95–106, viii–ix.
52. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39–51.
53. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe* 2012;9(2):112–121.
54. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol* 2010;5(5):620–630.
55. Billingham LJ, Cullen MH. The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12(12):1671–1675.
56. Sculier JP, Lafitte JJ, Paesmans M, Lecomte J, Alexopoulos CG, Van Cutsem O, et al. Chemotherapy improves low performance status lung cancer patients. *Eur Respir J* 2007;30(6):1186–1192.
57. Kerr KM, Nicolson MC. Prognostic factors in resected lung carcinomas. *EJC Suppl* 2013;11(2):137–149.
58. Kosaka T, Yatabe Y, Onozato R, Kuwano H, Mitsudomi T. Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2009;4(1):22–29.
59. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Annals of Oncology* 2021;32(12):1637–1642.
60. Cheng Y, Zhang T, Xu Q. Therapeutic advances in non-small cell lung cancer: Focus on clinical development of targeted therapy and immunotherapy. *MedComm (2020)* 2021;2(4):692–729.
61. Veluswamy RR, Ezer N, Mhango G, Goodman E, Bonomi M, Neugut AI, et al. Limited Resection Versus Lobectomy for Older Patients With Early-Stage Lung Cancer: Impact of Histology. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3447–3453.
62. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(18):1711–1723.
63. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Källskog V, Hoyer M, Lund JÅ, Lax I, et al. Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT - the Nordic experience. *Acta Oncol* 2015;54(8):1096–1104.
64. Verstegen NE, Lagerwaard FJ, Hashemi SMS, Dahele M, Slotman BJ, Senan S. Patterns of Disease Recurrence after SABR for Early Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Optimizing Follow-Up Schedules for Salvage Therapy. *J Thorac Oncol* 2015;10(8):1195–1200.

65. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356–1384.
66. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv1–iv21.
67. Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, Kho GS, Lianes P, van Zandwijk N, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2133–2141.
68. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12(2):360–367.
69. Gazdar A. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 2009;28(Suppl 1):S24–S31.
70. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(1):36–54.
71. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385–2394.
72. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(18):1693–1703.
73. Lin JJ, Zhu VW, Yoda S, Yeap BY, Schrock AB, Dagogo-Jack I, et al. Impact of EML4-ALK Variant on Resistance Mechanisms and Clinical Outcomes in ALK-Positive Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(12):1199–1206.
74. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, Kim S-W, Yang JC-H, Riely GJ, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(12):e214761.
75. Sunshine J, Taube JM. PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2015;23:32–38.
76. Johnson DB, Peng C, Sosman JA. Nivolumab in melanoma: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7(2):97–106.
77. Beckermann KE, Johnson DB, Sosman JA. PD-1/PD-L1 Blockade in Renal Cell Cancer. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(1):77–84.
78. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823–1833.
79. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50 . *J Clin Oncol* 2021;39(21):2339–2349.
80. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020;383(14):1328–1339.

81. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376(25):2415–2426.
82. Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, Gao F, Govindan R. Improving Survival for Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Survey from 1990 to 2005. *Journal of Thoracic Oncology* 2009;4(12):1524–1529.
83. Cramer-van der Welle CM, Verschueren MV, Tonn M, Peters BJM, Schramel FMNH, Klungel OH, et al. Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands. *Sci Rep* 2021;11(1):6306.
84. Sundar R, Cho B-C, Brahmer JR, Soo RA. Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7(2):85–96.
85. Rendon A, Rayi A. Nivoluma. 2023. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567801>]. 28.4.2024 tarihinde erişilmiştir.
86. A phase III study (CheckMate 017) of nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 [PD-1]) vs docetaxel (DOC) in previously treated advanced or metastatic squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC). | *Journal of Clinical Oncology*. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8009]. 28.4.2024 tarihinde erişilmiştir.
87. Felip E, Ardizzoni A, Ciuleanu T, Cobo M, Laktionov K, Szilasi M, et al. CheckMate 171: A phase 2 trial of nivolumab in patients with previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer, including ECOG PS 2 and elderly populations. *European Journal of Cancer* 2020;127:160–172.
88. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(7):723–733.
89. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, Attia A, Bassetti M, Bumber Y, et al. NCCN Guidelines Insights: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2018;16(10):1171–1182.
90. Mokrane F-Z, Chen A, Schwartz LH, Morschhauser F, Stamatoullas A, Schiano de Colella J-M, et al. Performance of CT Compared with 18F-FDG PET in Predicting the Efficacy of Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Radiology* 2020;295(3):651–661.
91. Iravani A, Wallace R, Lo SN, Galligan A, Weppler AM, Hicks RJ, et al. FDG PET/CT Prognostic Markers in Patients with Advanced Melanoma Treated with Ipilimumab and Nivolumab. *Radiology* 2023;307(3):e221180.
92. Evangelista L. The prediction of response to immunotherapy in non-small cell lung cancer patients by 18F-FDG PET/CT. *J Thorac Dis* 2019;11(11):E221–E223.
93. Kaira K, Higuchi T, Naruse I, Arisaka Y, Tokue A, Altan B, et al. Metabolic activity by 18F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(1):56–66.
94. Umeda Y, Morikawa M, Anzai M, Ameshima S, Kadowaki M, Waseda Y, et al. Predictive value of integrated 18F-FDG PET/MRI in the early response to nivolumab in patients with previously treated non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000349.

95. Gulturk I, Yilmaz M, Tacar SY, Tural D. Prognostic importance of SUVmax values evaluated by 18F-FDG-PET/CT before nivolumab treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2023;67(3):223–229.
96. Tjokrowidjaja A, Lord SJ, John T, Lewis CR, Kok P-S, Marschner IC, et al. Pre- and on-treatment lactate dehydrogenase as a prognostic and predictive biomarker in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 2022;128(8):1574–1583.
97. Benboubker L, Valat C, Linassier C, Cartron G, Delain M, Bout M, et al. A new serologic index for low-grade non-Hodgkin's lymphoma based on initial CA125 and LDH serum levels. *Annals of Oncology* 2000;11(11):1485–1491.
98. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111(2):558–565.
99. Homsy J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. Cutaneous Melanoma: Prognostic Factors. *Cancer Control* 2005;12(4):223–229.
100. Sagman U, Feld R, Evans WK, Warr D, Shepherd FA, Payne D, et al. The prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase in patients with small-cell lung cancer. *JCO* 1991;9(6):954–961.
101. Loeb LA, Emster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J. Smoking and Lung Cancer: An Overview1,2. *Cancer Research* 1984;44(12_Part_1):5940–5958.
102. Jung KJ, Jeon C, Jee SH. The effect of smoking on lung cancer: ethnic differences and the smoking paradox. *Epidemiol Health* 2016;38:e2016060.
103. Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literature. *ESMO Open* 2018;3(6):e000406.
104. Hellmann MD, Creelan BC, Woo K, Sima CS, Iams WT, Antonia SJ, et al. 1229PD - Smoking History and Response to Nivolumab in Patients with Advanced Nsclcs. *Annals of Oncology* 2014;25:iv429.
105. Nishio M, Takahashi T, Yoshioka H, Nakagawa K, Fukuhara T, Yamada K, et al. KEYNOTE-025: Phase 1b study of pembrolizumab in Japanese patients with previously treated programmed death ligand 1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Science* 2019;110(3):1012–1020.
106. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, Iannotti N, Chandler J, Wong DJL, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *The Lancet Oncology* 2017;18(5):599–610.
107. Zhao W, Jiang W, Wang H, He J, Su C, Yu Q. Impact of Smoking History on Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2021;11. doi:10.3389/fonc.2021.703143.
108. Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *The Lancet* 2023;402(10400):451–463.

109. Waterhouse DM, Garon EB, Chandler J, McCleod M, Hussein M, Jotte R, et al. Continuous Versus 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Previously Treated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 153. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3863–3873.
110. Vansteenkiste JF. Immunotherapy in lung cancer. *ESMO Open* 2018;3(1):e000311.
111. Yu Y, Zeng D, Ou Q, Liu S, Li A, Chen Y, et al. Association of Survival and Immune-Related Biomarkers With Immunotherapy in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis and Individual Patient–Level Analysis. *JAMA Network Open* 2019;2(7):e196879.
112. Incorvaia L, Fanale D, Badalamenti G, Barraco N, Bono M, Corsini LR, et al. Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) as a Predictive Biomarker for Pembrolizumab Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Adv Ther* 2019;36(10):2600–2617.

