

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



PD-1 İNHİBİTÖRÜ (NİVOLUMAB) ALAN METASTATİK KANSERLİ
HASTALARDA RETROSPEKTİF OLARAK NİVOLUMAB
TEDAVİSİNİN SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSİ, HEMOGRAM
PARAMETRELERİ VE ÜRİK ASİT/ALT ORANI ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAMZA KAYA

BOLU, NİSAN- 2025

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PD-1 INHİBİTORU (NIVOLUMAB) ALAN METASTATİK KANSERLİ
HASTALARDA RETROSPEKTİF OLARAK NIVOLUMAB
TEDAVISININ SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSİ, HEMOGRAM
PARAMETRELERİ VE URİK ASİT/ALT ORANI ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAMZA KAYA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ

BOLU, NİSAN- 2025

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 499
Konu: Kararlar

24.11.2023

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran ve PD-1 inhibitörü (Nivolumab) alan metastatik kanserli hastalarda retrospektif olarak nivolumab tedavisinin sistemik inflamasyon indeksi, hemogram parametreleri ve ürik asit/ALT oranı üzerine etkisi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Retrospective effect of nivolumab treatment on systemic inflammation index, hemogram parameters and uric acid/ALT ratio in metastatic patients receiving PD-1 inhibitor (Nivolumab) who admitted to the Medical Oncology Polyclinic of Bolu Abant İzzet Baysal Training and Research Hospital.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr.Hamza KAYA
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2023/369	Tarih (Date) 07.11.2023
	Doç.Dr.Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Başkan Yardımcısı)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Akif Hakan KURT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Ash ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Tuba TAŞLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Köbra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Aysu KIYAN (Üye)	Halk Sağlığı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Dr.Öğr.Üyesi İbrahim Ethem TORUN (Üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Emnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/369 sayısı ile etik izin alınmıştır.

HAMZA KAYA

KABUL VE ONAY SAYFASI

Hamza KAYA tarafından hazırlanan “**PD-1 INHİBİTÖRÜ (NIVOLUMAB) ALAN METASTATİK KANSERLİ HASTALARDA RETROSPEKTİF OLARAK NIVOLUMAB TEDAVİSİNİN SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSİ, HEMOGRAM PARAMETRELERİ VE ÜRİK ASİT/ALT ORANI ÜZERİNE ETKİSİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir. 9/04/2025

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Hikmet TEKÇE

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, her aşamada destek ve sabırla rehberlik eden danışman hocam Doç. Dr. Nadire Küçüköztaş'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, eğitim hayatım boyunca bana rehberlik eden, akademik gelişimime katkı sağlayan ve bilgi birikimleriyle vizyonumu genişleten anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Prof. Dr. Gülali AKTAŞ, Doç. Dr. Tuba Taslamacioğlu DUMAN, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER, Doç. Dr. Mehmet Ali Köseki ve Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI değerli hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu süreçte bana destek olan değerli iş arkadaşlarım, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı uzmanları ve asistanlarına, Hiçbir zaman eşsiz desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım, Çağrı KIZILTUNÇ, Ali ALİYEV, Halil BARDAK, Önder SÜMBÜL'e

Tüm hayatım boyunca beni her koşulda destekleyen, her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

En büyük destekçim, her anımda yanımda olan ve sabrıyla, sevgisiyle bana güç veren zorlu ve yoğun geçen bu süreçte, beni her zaman anlayışla karşılayan, moral verip motivasyonumu hiç kaybetmemem için elinden geleni yapan sevgili eşim Uzm. Dr. Elif KAYA' ya,

Ve son olarak varlığı, en yorgun anlarımda bile bana güç veren ve bu süreci daha anlamlı hale getiren biricik oğlum Kerem'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAY BELGESİ	iii
ETİK BEYAN.....	iv
KABUL VE ONAY SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Kanser Nedir	3
2.2 Kanser Türleri	3
2.3 Kanser epidemiyolojisi	3
2.4 Kanser Patofizyolojisi ve Oluşum Mekanizmaları.....	5
2.4.1 Glukoz Metabolizması ve Düzenlenmesi	6
2.4.2 Onkogenler ve Tümör Baskılayıcı Genler	8
2.5 Metastaz Nedir?	10
2.6 Metastaz Oluşum, Yayılım ve İnvazyon Mekanizmaları	10
2.7 Kanser İmmün Düzenlemesinin Fazları	13
2.7.1 Eliminasyon Fazı	13
2.7.2 Denge Fazı	13
2.7.3 Kaçış Fazı.....	13
2.8 İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri	14
2.9 İmmünoterapi	15
2.9.1 CTLA-4.....	15
2.9.2 PD-1.....	16
2.9.3 Gruplarına göre İmmünoterapi Ajanları (Schneider et al., 2021a).....	18
2.10 Nivolumab	18
2.10.1 Nivolumab Tedavisinin Uygulanabildiği Kanserler	19
2.10.2 Nivolumab Tedavisinin Yan Etkileri	20
2.11 Kanser Biyobelirteçleri	21
2.12 İnflamatuvar Biyobelirteçler	22
2.13 Sistemik İnflamasyon İndeksi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 Araştırmanın Modeli	24
3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zamanı	24
3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	24

3.4 Çalışmaya Dâhil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri.....	25
3.4.1 Dahil Edilme Kriterleri:	25
3.4.2 Hariç Tutulma Kriteri:	25
3.5 Veri Toplama Yöntemi ve Araçları.....	25
3.5.1 Sosyodemografik ve Biyokimyasal Veriler	25
3.6 İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2-1: 2022 Yılı Dünya’da Yeni Tanı Kanser Sayısı ve Oranları.....	4
Şekil 2-2: 2022 Yılı Türkiye’de Yeni Tanı Kanser Sayısı ve Oranları.....	5
Şekil 4-1: Sistemik İnflamasyon İndeksi ROC Analizi	48
Şekil 4-2: Ürik Asit/ALT Oranı ROC Analizi.....	49



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: Yaygın Olarak Kullanılan Kanseri Biyomarkerları	22
Tablo 4.1: Demografik Değişkenler	27
Tablo 4.2: Kanseri, Patolojileri, Metastaz Yerleri ve Aldığı Kür Sayıları	28
Tablo 4.3: Nivolumabın Yaş'a Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkisi.....	29
Tablo 4.4: Nivolumabın Cinsiyete Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkisi	30
Tablo 4.5: Nivolumabın Aile Öyküsüne Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkisi31	
Tablo 4.6: Nivolumabın Sigara Kullanımına Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkisi	32
Tablo 4.7: Nivolumabın Ek Hastalığa Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkisi33	
Tablo 4.8: Nivolumabın LN Metastazının Sistemik İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkisi .	34
Tablo 4.9: Nivolumab Tedavisine Yanıt ile Sistemik İnflamasyon İndeksi Arasındaki ilişki35	
Tablo 4.10: Nivolumabın Yaş'a Göre Ürik Asit/ALT Oranı Üzerine Etkisi	37
Tablo 4.11: Nivolumabın Cinsiyete Göre Ürik Asit/ALT Oranı Üzerine Etkisi	38
Tablo 4.12: Nivolumabın Aile Öyküsüne Göre Ürik Asit/ALT Oranı Üzerine Etkisi.....	39
Tablo 4.13: Nivolumabın Sigara Kullanımına Göre Ürik Asit/ALT Oranı Üzerine Etkisi	40
Tablo 4.14: Nivolumabın Ek Hastalık Durumuna Göre Ürik Asit/ALT Oranı Üzerine Etkisi	41
Tablo 4.15: Nivolumabın Ek Hastalık Durumuna Göre Ürik Asit/ALT Oranı Üzerine Etkisi	42
Tablo 4.16: Nivolumab Tedavisine Yanıt ile Ürik Asit/ALT Oranı Arasındaki ilişki.....	43
Tablo 4.17: Nivolumab Öncesi, 3. Kür Sonrası ve 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi'nin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.18: Nivolumab Öncesi, 3. kür sonrası ve 6. Kür sonrası Ürik Asit/ALT Oranı'nın karşılaştırılması	45
Tablo 4.19: Nivolumab Öncesi, 3. kür sonrası ve 6. Kür sonrası hemogram parametrelerinin karşılaştırılması	47
Tablo 4.20: Sistemik İnflamasyon İndeksi ROC Analizi	48
Tablo 4.21: Ürik asit/ALT Oranının ROC Analizi.....	49
Tablo 4.22: Sistemik İnflamasyon İndeksi, Ürik Asit/ALT Oranı ve Etkileşimlerinin Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları	50

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ALP: Alkalen Fosfataz
ALT: Alanin Aminotransferaz
AST: Aspartat Aminotransferaz
ATP: Adenozin Trifosfat
CDKN2A: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A
C-MET: Mezenkimal-Epityal Geçiş Faktörü
C-MYC: Cellular Myelocytomatosis Oncogene
CRP: C-reaktif Protein
CTC: Dolaşımdaki Tümör Hücreleri
CTLA-4: Sitotoksik T-Lenfosit İlişkili Antijen 4
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EGF: Epidermal Büyüme Faktörü
EMT: Epityal-Mezenkimal Geçiş
ERBB2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
ERK1/2: Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz 1/2
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT: Gama Glutamil Transferaz
GLUT-1: Glikoz Taşıyıcı 1
HCT: Hematokrit Değeri
HDAC: Histon Deasetilazlar
HGB: Hemoglobin
HGF: Hepatosit Büyüme Faktörü
HIF-1: Hipoksi İndüklenebilir Faktör 1
HK2: Hekzokinaz 2
IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IFN- γ : İnterferon Gama
IGF-IR: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 Reseptörü
İKB: İmmün Kontrol Noktası Blokajı
LDHA: Laktat Dehidrojenaz A
LN: Lenf Nodu

LYM: Lenfosit Sayısı
MCT1: Monokarboksilat Taşıyıcı 1
MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi
MM: Malign Melanom
MMR: Mismatch-Repair
MPV: Ortalama Trombosit Hacmi
MSI: Mikrosatellit-Instabilite
MTORC1: Rapamisinin Mekanistik Hedefi Kompleks 1
NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NEK2: Never in Mitosis Gene A-Related Kinaz 2
NEU: Nötrofil Sayısı
NF- Kb: Nükleer Faktör-Kappa B
NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı
NSCLC: Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri
P38 MAPK: p38 Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
PD-1: Programlı Hücre Ölümü-1
PDH: Pirüvat Dehidrojenaz
PDK1: Pirüvat Dehidrojenaz Kinaz 1
PD-L1: Programlı Hücre Ölüm Ligandı-1
PGM1: Fosfoglisarat Mutaz 1
PI3K/AKT/MTOR: Fosfoinozotid 3-Kinaz/Protein Kinaz B/ Memelilerde Rapamisin Hedefi
PINK1: PTEN-Induced Kinase 1
PİM: Proviral Integration Site for Moloney Murine Leukemia Virüs
PKCδ: Protein Kinaz C Delta
PKM2: Pirüvat Kinaz M2
PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı
PLT: Platelet Sayısı
PTEN: Protein Tirozin Fosfataz Ve Tensin Homoloğu
RAS: Rat Sarcoma Virüs
RB1: Retinoblastoma 1
RCC: Renal Hücreli Kanser
SII: Sistemik İnflamasyon İndeksi
WBC: Beyaz Küre Sayısı
WTP53: Wild-Type p53

ÖZET

**PD-1 İNHİBİTÖRÜ (NIVOLUMAB) ALAN METASTATİK KANSERLİ
HASTALARDA RETROSPEKTİF OLARAK NIVOLUMAB TEDAVİSİNİN
SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSİ, HEMOGRAM PARAMETRELERİ VE
ÜRİK ASİT/ALT ORANI ÜZERİNE ETKİSİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**HAMZA KAYA
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: PROF DR NADİRE KÜÇÜKÖZTAŞ)
BOLU, NİSAN- 2025
XIII + 68**

Amaç: Nivolumab, böbrek hücreli karsinom, malign melanom ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) dahil olmak üzere çeşitli metastatik kanserlerde umut verici etkinlik göstermiştir. SII, solid tümörlerde ve koroner arter hastalıklarında prognoz göstergesi ve mortalite ilişkili gösterge olarak kullanılmaktadır. Biz çalışmamızda Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Onkoloji kliniğine başvuran metastatik kanserli hastalarda retrospektif olarak PD-1 inhibitörlerinin sistemik inflamasyon indeksi, Hemogram Parametreleri ve Ürik Asit/ALT Oranı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine 2021-2024 tarihleri arasında başvuran 53 hastanın laboratuvar ve klinik verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, nivolumab kullanım durumları sistemik inflamasyon indeksi, Hemogram Parametreleri ve Ürik Asit/ALT değerleri ve klinik verileri analiz edilmiştir.

Bulgular: Nivolumab kullanan 53 hastanın 43'ü erkek 10'u kadındır. Hastaların yaş ortalaması $68,62 \pm 9,24$ 'tür. Hastaların 29'u sigara kullanır iken 24'ü kullanmıyordu. Hastaların 33'ü NSCLC, 13'ü RCC ve 7'si MM'du. Hastaların tüm demografik verileri sistemik inflamasyon indeksi, Hemogram Parametreleri ve Ürik Asit/ALT Oranı ile karşılaştırılarak tedaviye yanıtına bakılmıştır. Lojistik regresyon analizinde ürik asit/ALT oranının tedaviye yanıtı tahmin etmede anlamlı bulgu saptandı.

Sonuç: Nivolumab kullanan metastatik kanserli hastalarda sistemik inflamasyon indeksi, Hemogram Parametreleri ve Ürik Asit/ALT Oranı'nın tedaviye yanıtı tahmin etmede anlamlı bulgu saptandı. fakat bu konuda daha kapsamlı, çok merkezli çalışmalar yapıldığında anlamlı sonuçlar elde edileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELEER: Nivolumab, Sistemik İnflamasyon İndeksi, Metastatik Kanser, Hemogram

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EFFECT OF NIVOLUMAB TREATMENT ON SYSTEMIC INFLAMMATION INDEX, HEMOGRAM PARAMETERS AND URIC ACID/ALT RATIO IN METASTATIC PATIENTS RECEIVING PD-1 INHIBITOR

(NIVOLUMAB)

MEDICAL THESIS

HAMZA KAYA

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: PROF. DR. NADIRE KUCUKOZTAS)

BOLU, APRIL 2025

XIV + 68

Objective: Nivolumab has shown promising efficacy in various metastatic cancers, including renal cell carcinoma (RCC), malignant melanoma (MM), and non-small cell lung cancer (NSCLC). The Systemic Immune-Inflammation Index (SII) is used as a prognostic indicator and mortality-related marker in solid tumors and coronary artery diseases. In our study, we aimed to retrospectively investigate the effects of PD-1 inhibitors on systemic immune inflammation, hemogram parameters, and the uric acid/ALT ratio in metastatic cancer patients admitted to the Bolu Abant İzzet Baysal University Oncology Clinic.

Materials and Methods: The laboratory and clinical data of 53 patients who applied to the Medical Oncology Clinic of Bolu Abant İzzet Baysal Training and Research Hospital between 2021 and 2024 were retrospectively analyzed. The demographic information, nivolumab usage status, systemic immune inflammation, hemogram parameters, uric acid/ALT values, and clinical data of the patients were examined.

Results: Of the 53 patients receiving Nivolumab, 43 were male and 10 were female. The mean age of the patients was 68.62 ± 9.24 years. Twenty-nine patients were smokers, while 24 were non-smokers. Among the patients, 33 had NSCLC, 13 had RCC, and 7 had MM. All demographic data of the patients were compared with the Systemic Inflammation Index, Hemogram Parameters, and Uric Acid/ALT Ratio to assess treatment response. Logistic regression analysis revealed that the uric acid/ALT ratio was a significant predictor of treatment response.

Conclusion: Systemic Inflammation Index, Hemogram Parameters, and Uric Acid/ALT Ratio were evaluated according to treatment response in metastatic cancer patients receiving Nivolumab. Logistic regression analysis revealed that the uric acid/ALT ratio was a significant predictor of treatment response. However, we believe that more comprehensive, multicenter studies are needed to obtain more conclusive results.

KEYWORDS: Nivolumab, Systemic Inflammation Index, Metastatic Cancer, Hemogram

1. GİRİŞ

Kanser, vücuttaki bazı hücrelerin kontrolsüz bölünmesi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Kanser, küresel olarak önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. (Kaewmeesri & Senggunprai, 2019)

Metastatik kanserler, orijinal bölgelerinden vücudun diğer bölgelerine yayılmış ve kansere bağlı ölümlerin %90'ından sorumlu olan tümörler olarak tanımlamaktadır. Kanserinin nasıl yayıldığı fikrini ilk olarak ortaya atan 19. yüzyılda Stephen Paget isimli bilim insanıdır. Paget süreci açıklamak için “tohum ve toprak” benzetmesini kullanmıştır. Tohum, birincil tümörden hareket eden kanser hücrelerini temsil ederken; toprak, bu kanser hücrelerinin yerleştiği ve büyüdüğü yeni dokuyu temsil eder. (Sonnenschein & Soto, 2015)

Programlı hücre ölümü-1 (PD-1)'i hedefleyen bir bağışıklık kontrol noktası inhibitörü olan Nivolumab, böbrek hücreli karsinom, rahim ağzı kanseri, karsinosarkom ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) dahil olmak üzere çeşitli metastatik kanserlerde umut verici etkinlik göstermiştir.

PD-1, insanlarda ve farelerde aktive edilmiş monositler, B hücreleri, T hücreleri, dentritik hücreler ve doğal öldürücü T hücreleri üzerinde eksprese edilen ana immün kontrol noktası reseptörüdür. (Taube et al., 2018a)

Bir anti-PD-1 antikoru olan nivolumab'ın 2010 yılındaki ilk faz I klinik denemesi, ileri evre melanom, küçük hücreli akciğer kanseri, renal hücreli karsinom, prostat kanseri ve kolorektal kanser gibi tedaviye dirençli katı tümörleri olan 39 hastada yapılmış olup en sık görülen yan etkiler döküntü, ishal ve kaşıntı olarak rapor edilmiştir. (Hui et al., 2017)

Metastatik kanserli hastalarda C-reaktif Protein (CRP), albümin, tümör nekroz faktörleri, interlökinler ve son yıllarda kullanılan güncel belirteçlerden nötrofil/lenfosit oranı,

trombosit/lenfosit oranı prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır. (Stojkovic Lalosevic et al., 2019)

Sistemik inflamasyon indeksi (SII), platelet ve nötrofil sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle (PxN/L) elde edilen bir değerdir. SII, solid tümörlerde ve koroner arter hastalıklarında prognoz göstergesi ve mortalite ilişkili gösterge olarak kullanılmaktadır. (Huang et al., 2019)

Biz çalışmamızda Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Onkoloji kliniğine başvuran metastatik kanserli hastalarda retrospektif olarak PD-1 inhibitörü (Nivolumab) sistemik inflamasyon indeksi, Hemogram Parametreleri ve Ürik Asit/ALT Oranı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kanser Nedir

Tüm dünyada ölüm nedenlerinin başında yer alan kanser, vücuttaki bazı hücrelerin kontrolsüz bölünmesi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. (Kaewmeesri & Senggunprai, 2019) Kanser oluşum mekanizmasında kontrolsüz hücre büyümesi ve bölünmesi yer almaktadır. Sağlıklı hücreler kontrollü bir şekilde büyür ve bölünürken, kanserli hücrede bu kontrol mekanizmaları kaybolmuştur. Aynı zamanda sağlıklı hücrelerin aksine, kanserli hücrelerde hücre farklılaşması da bozulmuştur. Yaşlandıklarında veya hasar gördüklerinde ölmesi beklenen hücreler bu süreçten kaçarak olması gerekenden daha uzun yaşamaktadır. (Cui, 2019)

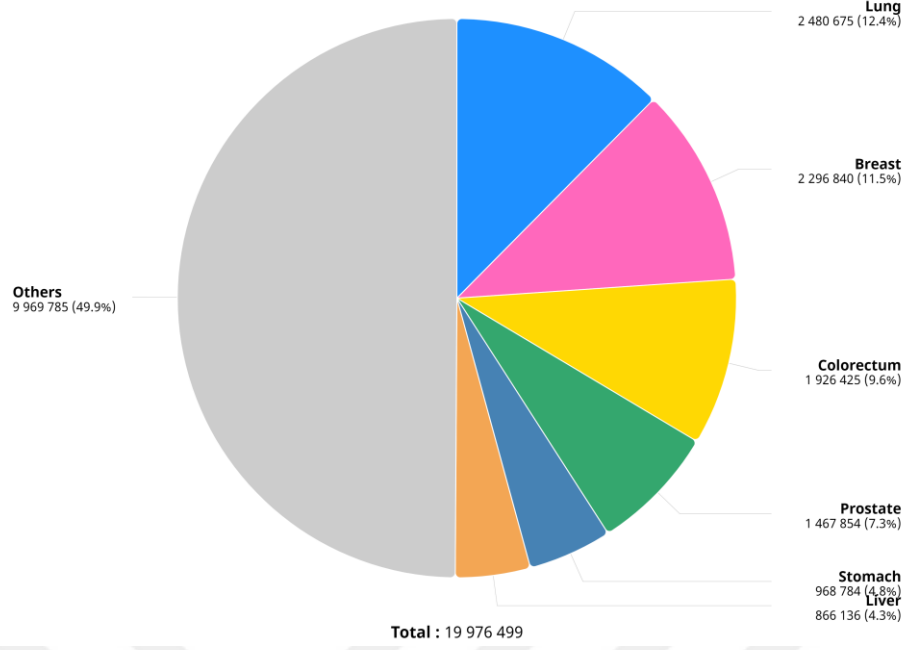
2.2 Kanser Türleri

Vücutta nerede başladıklarına bağlı olarak beş ana kanser türü vardır: Karsinom, adenokarsinom, sarkom, lenfoma/lösemi ve myelom. (Cui, 2019)

2.3 Kanser Epidemiyolojisi

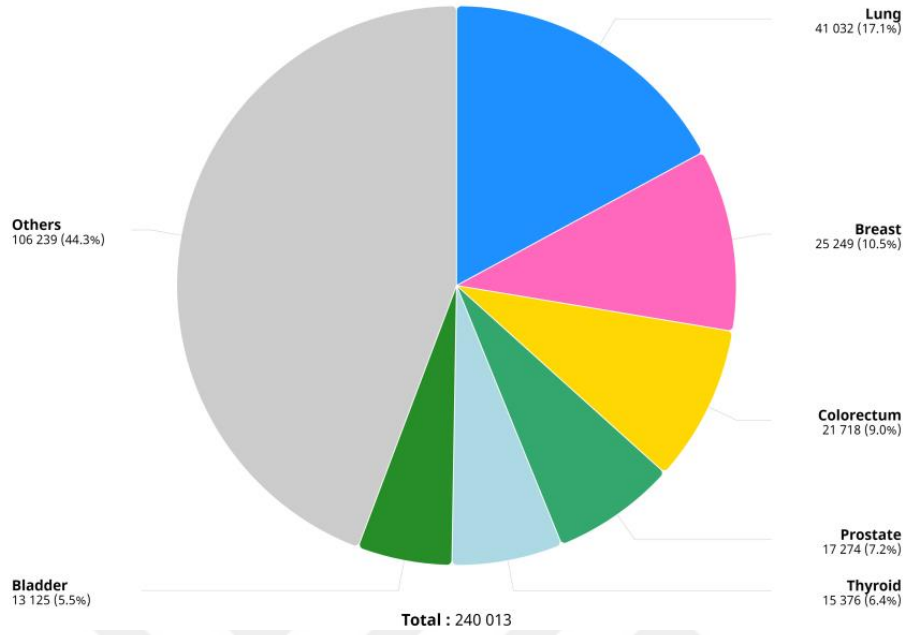
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 2022 dünya kanser istatistikleri verilerine göre dünyada yaklaşık 19,9 milyon yeni kanser vakası gerçekleşmiştir. Bunların yaklaşık 2.4 milyonu akciğer kanseri (%12,4), yaklaşık 2.2 milyonu meme kanseri (%11.5), yaklaşık 1.9 milyonu kolorektal kanser (%9.6), yaklaşık 1.4 milyonu prostat kanseri (%7.3), yaklaşık 0.9 milyonu mide kanseri (%4.8), yaklaşık 0.8 milyonu karaciğer kanseri (%4.3) ve yaklaşık 9.9 milyonu diğer kanserlerden (% 49.9) oluşmakta idi.

(Şekil 2.1)



Şekil 2-1: 2022 Yılı Dünya’da Yeni Tanı Kansere Sayısı ve Oranları (Bray et al., 2024)

DSÖ’nün IARC 2022 yılı Türkiye kanser istatistikleri verilerine göre Türkiye’de yaklaşık 240 bin yeni kanser vakası gerçekleşmiştir. Bunların yaklaşık 41 bini akciğer kanseri (%17.1), yaklaşık 25 bini meme kanseri (%10.5), yaklaşık 21 bini kolorektal kanser (%9), yaklaşık 17 bini prostat kanseri (%7.2), yaklaşık 15 bini tiroid kanseri (%6.4), yaklaşık 13 bini mesane kanseri (%5.5) ve yaklaşık 106 bini diğer kanserlerden (% 44.3) oluşmakta idi. (Şekil 2.2)



Şekil 2-2: 2022 Yılı Türkiye’de Yeni Tanı Kanser Sayısı ve Oranları (Bray et al., 2024)

2.4 Kanser Patofizyolojisi ve Oluşum Mekanizmaları

Kanser hücrelerinin fenotipik özelliklerine ilişkin araştırmalar, tüm kanser türlerinin çok aşamalı bir gelişim sürecinde belirli biyolojik işlevleri kazandığını ortaya koymuştur. Bu temel işlevler arasında sürekli proliferatif sinyal iletimi, büyüme baskılayıcı mekanizmalardan kaçış, hücre ölüm mekanizmalarına direnç, replikatif ölümsüzlük, anjiyogenezinin indüklenmesi ve invazyon ile metastazın aktivasyonu yer almaktadır. (Hanahan & Weinberg, 2011) Daha sonraki çalışmalar, yeniden programlanmış enerji metabolizması ve bağışıklık sisteminin kontrol mekanizmalarından kaçışın, kanserin ilerlemesinde belirleyici iki ek özellik olarak rol oynadığını göstermiştir. Güncel araştırmalar, metabolik yeniden programlamanın kanser kök hücrelerinin özelliklerini düzenleyici bir mekanizma olarak işlev gördüğünü ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda, kanser metabolizması giderek daha fazla önem kazanan bir araştırma alanı haline gelmiştir. (Delli Castelli et al., 2014)

2.4.1 Glukoz Metabolizması ve Düzenlenmesi

2.4.1.1 Hipoksi

Tümör hücreleri, enerji üretimini sürdürmek amacıyla aerobik koşullarda dahi glikoliz yolunu tercih etmekte ve bu süreç sonucunda pirüvat, hücre dışı ortamda laktata dönüştürülmektedir. Hipoksi, hipoksiye duyarlı transkripsiyon faktörü 1 (HIF-1) aktivasyonu yoluyla glikoz taşıyıcı 1 (GLUT1), heksokinaz 2 (HK2), pirüvat kinaz M2 (PKM2), pirüvat dehidrojenaz kinaz 1 (PDK1), enolaz 1 ve laktat dehidrojenaz A (LDHA) gibi genlerin ekspresyonunu artırarak tümör hücrelerinde laktat üretimini tetiklemektedir. (Kato et al., 2018)

LDHA enzimi, pirüvatı laktata çevirirken, PDK1 enzimi pirüvatın asetil koenzim A'ya dönüşümünü katalizleyen pirüvat dehidrojenaz enzimini inhibe ederek mitokondriyal oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretimini baskılamaktadır. Bu biyokimyasal süreç, enerji üretiminde oksidatif fosforilasyon yerine laktat üretiminin öncelikli hale gelmesine yol açmaktadır. (Haan et al., 2016)

Buna ek olarak, hipoksi monokarboksilat taşıyıcı 4 ekspresyonunu artırarak laktatın hücre zarından proton ile taşınmasını sağlamaktadır. Tüm bu mekanizmalar, hipoksinin Warburg etkisini güçlendirdiğini ve tümör hücrelerinin yüksek düzeyde laktat üretmesinde belirleyici bir rol oynadığını göstermektedir. (Le Floch et al., 2011)

2.4.1.2 Histon Deasetilazlar (HDAC)

Sirtuinler, NAD⁺ bağımlı histon deasetilaz enzimleri olup, Sirtuin 1-7 (SIRT1-7) izoformları aracılığıyla hücresel stres yanıtı, genomik stabilite, enerji metabolizması, yaşlanma ve tümör oluşumu gibi biyolojik süreçlerde rol almaktadır. (Zhong & Mostoslavsky, 2010) SIRT6, histon H3K9'un deasetilasyonunu sağlayarak GLUT1, ALDOC, PDK1 ve LDHA ekspresyonunu artırarak glikoz metabolizmasını düzenlemektedir ve bu süreç Hipoksi İndüklenebilir Faktör 1 (HIF-1) tarafından da kontrol edilebilmektedir. (Zhong & Mostoslavsky, 2010) (Zhong et al., 2010) SIRT2, oksidatif stres koşullarında β -katenin ile

etkileşime girerek survivin, siklin D1 ve Cellular Myelocytomatosis Oncogene (c-Myc) gibi Wnt yolağına bağlı genlerin ekspresyonunu baskılamakta ve bu mekanizma c-Myc aracılığıyla glikoliz düzenlemesine katkıda bulunabilmektedir. (Sarfstein et al., 2011) HDAC inhibitörleri, histon asetilasyonunu artırarak tümör hücrelerinde gen ekspresyonunu düzenlemekte ve p21waf1 ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 Reseptörü (IGF-IR) ekspresyonunu artırırken, siklin D1, AKT ve protein tirozin fosfataz ve tensin homologu (PTEN) ekspresyonunu azaltmaktadır. (Liang et al., 2014) PTEN, fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat üzerinde fosfataz aktivitesi göstererek Fosfoinozitol 3-Kinaz/Protein Kinaz B/ memelilerde rapamisin hedefi (PI3K/AKT/mTOR) sinyal yolunu inhibe etmekte ve böylece tümör hücre proliferasyonunu baskılamaktadır. (Liang et al., 2014) PTEN'in N-terminal uzatılmış izoformu, solunum zincirinde elektron transfer reaksiyonlarına katılarak PTEN-induced kinase 1 (PINK1) ekspresyonunu artırmakta, sitokrom c oksidaz kompleksini aktive etmekte ve Adenozin Trifosfat (ATP) üretimini desteklemektedir. (J. Wang et al., 2012) Vorinostat ve romidepsin, kutanöz T hücreli lenfoma ve baş-boyun karsinoması tedavisi için dünya genelinde onaylanmış HDAC inhibitörleri arasındadır. (Duvic & Dimopoulos, 2016)

2.4.1.3 Tirozin Ve Serin/Treonin Kinazlar

PKM1 ve PKM2, fosfoenolpirüvatın pirüvata dönüşümünü katalizleyen enzimlerdir. PKM1 sürekli aktif bir form iken, PKM2'nin aktivitesi fosforilasyon mekanizmalarıyla düzenlenmektedir. PKM2'nin tirozin veya serin kalıntılarının fosforilasyonu, enzim aktivitesini farklı şekillerde etkileyerek metabolik süreçleri yönlendirmektedir. (Christofk et al., 2008) Örneğin, FGFR1, PKM2'nin tirozin kalıntılarını fosforile ederek aktif tetramer oluşumunu inhibe etmekte, böylece fruktoz 1,6-bifosfat kofaktörü ile bağlanmasını engellemektedir. Ayrıca, pp60src kinaz, PKM2'nin tirozin fosforilasyonunu artırarak aktivitesini baskılamakta ve proliferatif hücrelerde anabolik metabolizmayı desteklemektedir. (Christofk et al., 2008)

Tirozin fosforilasyonu aracılığıyla PKM2'nin inhibisyonu, 3-fosfoglisarat birikimine yol açarak serin ve glisin seviyelerini artırmaktadır. Glisin, sistein ve glutamat ile birlikte glutatyon sentezinde kullanılarak reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize etmektedir. Tirozin fosforilasyonundan farklı olarak, A-Raf ve Protein Kinaz C Delta (PKC δ) gibi serin/treonin kinazlar, PKM2'nin serin kalıntılarını fosforile ederek aktif tetramerik formun oluşumunu ve stabilizasyonunu desteklemektedir. (Yu et al., 2013)

Proviral Integration site for Moloney murine leukemia virüs (Pim) ailesi, Pim-1, Pim-2 ve Pim-3 olmak üzere üç izoform içeren bir serin/treonin kinaz grubudur. Pim-2, PKM2'yi doğrudan fosforile ederek glikolizi hızlandırırken mitokondriyal solunumu baskılamakta ve aynı zamanda HIF-1 hedef genlerinin ekspresyonunu Rapamisinin Mekanistik Hedefi Kompleks 1 (mTORC1) aktivasyonu aracılığıyla düzenlemektedir. (X. H. Zhang et al., 2015)

2.4.2 Onkogenler ve Tümör Baskılayıcı Genler

2.4.2.1 Ras

Rat sarcoma virüs (Ras), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi büyüme faktörlerinin sinyallerini ileten küçük bir G-proteinidir ve HIF-1 ekspresyonunu indükleyerek glikolizi artırmaktadır. (Denicola et al., 2011) K-Ras/B-Raf sinyal yolağı, Nrf2 transkripsiyonunu artırarak PKM2/PKM1 oranını ve glikolitik enzim seviyelerini yükseltmektedir. Ayrıca, Nrf2, lipogenez sürecini baskımlarken Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH) üretimini ve pürin biyosentezini desteklemektedir. (Hayes & Dinkova-Kostova, 2014)

2.4.2.2 c-Myc

c-Myc, nükleotid metabolizması ile ilişkili enzimlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Ayrıca, E2 Faktörü ve siklinler gibi hücre döngüsü düzenleyici proteinleri artırırken, p15, p21 ve p27 gibi sikline bağlı kinaz inhibitörlerinin ekspresyonunu azaltmaktadır. (Bretones et al., 2015)

Bunun yanı sıra, c-Myc, GLUT1, PFK2/FBPase2, PKM2, PDK1, Enolaz-1 ve LDHA gibi glikolizle ilişkili metabolik enzimlerin ve taşıyıcı proteinlerin ekspresyonunu doğrudan indüklemektedir. Ayrıca, HIF-1 ile HK2 ekspresyonunu artırarak glikoliz metabolizmasını düzenlemektedir. Ancak, c-Myc tek başına HK2 ekspresyonunu belirgin şekilde indükleyemezken, HIF-1 ile sinerjistik bir etki göstererek bu süreci desteklemektedir. (Y. C. Liu et al., 2008) (Okita et al., 2011)

2.4.2.3 Never in Mitosis Gene A-Related Kinaz 2 (NEK2)

NEK2, PKM2/PKM1 oranını artırarak ve GLUT4, HK2, Enolaz-1 ve LDHA ekspresyonunu yükselterek aerobik glikolizi teşvik eden bir transkripsiyon faktörüdür. (Gu et al., 2017)

2.4.2.4 p53

p53, TP53 tümör baskılayıcı geninin temel ürünü olan bir transkripsiyon faktörüdür. Wild-Type p53 (wtp53), GLUT1 ve GLUT4 ekspresyonunu baskılamakta, mutant p53 bu genlerin ekspresyonunu artırarak "fonksiyon kazancı" (gain of function) etkisi göstermektedir. Benzer şekilde, mutp53, fosfoglisarat mutaz 1 (PGM1) ekspresyonunu artırırken, wtp53 bu enzimin ekspresyonunu baskılamaktadır. (Kondoh et al., 2005)

wtp53 kaybı, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) aktivasyonunu tetikleyerek GLUT3 ekspresyonunu artırmakta ve glikolizi hızlandırmaktadır. İlginç bir şekilde, insüline bağımlı GLUT4 ekspresyonunun mide ve akciğer kanserlerinde yükseldiği bildirilmiştir. wtp53 kaybı GLUT4 ekspresyonunu artırabilmektedir. (Kawauchi et al., 2008)

Özellikle, kanser hücrelerinde insülin reseptör ekspresyonunun normal hücrelere kıyasla daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, GLUT4'ün tümör gelişimi ve progresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (Vella et al., 2002)

2.4.2.5 Mezenkimal-Epitleyal Geçiş Faktörü (c-Met) ve Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (ErbB2)

c-Met ve ErbB2, proto-onkogen olarak tanımlanan ve sırasıyla HGF reseptörü (c-Met) ile EGF reseptörünü (ErbB2) kodlayan tirozin kinaz reseptörleridir.

2.5 Metastaz Nedir?

Metastaz kanser hücrelerinde birçok biyokimyasal ve moleküler faktörün etkili olduğu kompleks bir süreçtir. Kanser tedavisinde en önemli sınırlayıcı faktör metastaz varlığıdır. (Özkara et al., 2020) Metastaz kansere bağlı ölümlerin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. (Lu & Lu, 2012)

2.6 Metastaz Oluşum, Yayılım ve İnvazyon Mekanizmaları

Stromayı istila etme veya onunla etkileşime girme, antitümöral mekanizmaları baskılayarak ya da kendi avantajına kullanarak bağışıklık sisteminin denetiminden kaçma, doku mikroçevresini değiştirme ve tedavilere karşı direnç geliştirme gibi mekanizmaları içermektedir. (Suhail et al., 2019) Kanser hücreleri, birincil lezyondan ayrılarak lokal invazyon, sistemik dolaşım ve nihayetinde uzak ikincil bölgelerde tutunma ve kolonizasyon gibi aşamalardan geçmelerini sağlayan geniş bir fenotipik çeşitlilik sergiler. Metastatik lezyonların oluşumu, bazı hücrelerin, metastaz yapmayan hücreler için aşılabilir nitelikte olan bir dizi moleküler ve biyofiziksel engeli aşabilme yeteneği kazanmasıyla gerçekleşir. (C. Wang et al., 2017)

Metastazın başlangıç aşaması, kanser hücrelerinin primer tümörden ayrılarak çevre dokulara invazyon gerçekleştirmesiyle başlar. Bu süreçte, kromozomal instabilite önemli bir rol oynar. Hücre bölünmesi sırasında kromozomların hatalı segregasyonu, sitoplazmaya sızan DNA'nın (NF-κB) sinyal yollarını aktive etmesine yol açarak metastatik süreçleri destekleyebilir. (Lambert et al., 2017)

Kanser hücrelerinin hareketliliğini artıran ve metastatik yayılımı kolaylaştıran Epitelyal-Mezenkimal Geçiş (EMT), metastaz sürecinde önemli bir mekanizma olarak tanımlanır. Bununla birlikte, EMT'nin metastaz için mutlak bir gereklilik olup olmadığı halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar, EMT'nin metastatik süreçlere katkı sunduğunu, ancak bazı kanser türlerinde metastazın EMT olmadan da gerçekleşebileceğini göstermektedir. (Maitra, 2019)

Metastatik tümör hücreleri, genetik ve fenotipik özellikleri açısından farklılık gösterir. TP53, Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A (CDKN2A), PTEN, PIK3CA ve Retinoblastoma 1 (RB1) gibi tümör baskılayıcı ve onkogenlerde meydana gelen mutasyonlar, hücrelerin invazyon ve yayılım potansiyelini artırmaktadır. (Massagué & Obenauf, 2016)

Metabolik adaptasyon açısından metastatik hücreler, monokarboksilat taşıyıcı 1 (MCT1) aracılığıyla oksidatif stresi yönetmekte ve laktatı enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Hipoksiye duyarlı faktörler olan HIF-1 α ve HIF-2 α , hipoksik koşullara uyumu destekleyerek metastatik hücrelerin hayatta kalmasını ve yayılımını kolaylaştırmaktadır. (Bakhoum et al., 2018)

Kanser hücrelerinin metastaz yapacağı organlar, pasif bir şekilde tümör hücrelerini kabul etmez. Bunun yerine, primer tümör tarafından ön metastatik ortam oluşturularak, hedef dokular metastatik sürece yatkın hale getirilir. Kanser hücreleri tarafından salgılanan ekzomlar ve mikroRNA'lar (miRNA'lar), hedef doku hücrelerinin metastatik hücreleri destekleyecek şekilde yeniden programlanmasını sağlamaktadır. (Esposito et al., 2019)

Tümör hücreleri kan dolaşımına girerek uzak dokulara yayılım gösterir. Bu aşamada dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC'ler), bağışıklık sisteminden korunmak için trombositlerle kaplanarak bağışıklık hücrelerinden gizlenir. CTC kümeleri, tek hücrelere kıyasla daha yüksek metastatik potansiyele sahip olup, tümör hücrelerinin dolaşımda daha uzun süre hayatta kalmasını sağlar. (Birkbak & McGranahan, 2020)

Hedef organlara ulaşan CTC'ler, ekstrasvazyon yaparak damar dışına çıkar ve integrinler ile kemokinler aracılığıyla dokuya tutunarak metastatik süreci başlatır. Örneğin, akciğer metastazlarında integrin $\alpha 6\beta 4$ ve $\alpha 6\beta 1$, karaciğer metastazlarında ise integrin $\alpha v\beta 5$ kritik bir rol üstlenmektedir. (Birkbak & McGranahan, 2020)

Metastatik kolonizasyon, kanserin en ölümcül aşamalarından biridir. Metastatik hücrelerin hedef dokuya uyum sağlayabilmesi, stromal hücrelerle etkileşime girerek vasküler sistem oluşturarak tümör kitlesini beslemesi gerekmektedir. Bazı metastatik hücreler ise, dormansi (uyku hali) durumuna geçerek belirli bir süre sessiz kalabilir. (Tasdogan et al., 2020)

Dormansi süreci, Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz 1/2 (ERK1/2) ve p38 Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz (p38 MAPK) sinyal yolları arasındaki denge ile kontrol edilmektedir. Ancak, uygun çevresel koşullar oluştuğunda bu hücreler yeniden aktif hale gelerek metastaz sürecini hızlandırabilir. (Tasdogan et al., 2020)

Metastatik kanseri önlemek ve tedavi etmek amacıyla çeşitli stratejiler geliştirilmektedir. CTC'leri hedefleyen tedaviler, ekzom blokajı sağlayan yaklaşımlar, bağışıklık sistemini modüle eden ilaçlar ve metabolik yolları inhibe eden ajanlar, metastazın kontrol altına alınmasına yönelik umut vadeden yaklaşımlar arasındadır. (Papalazarou et al., 2020)

Ancak, mevcut tedavi seçenekleri metastatik hastalığı tamamen ortadan kaldırmada yetersiz kalmaktadır ve bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. (Papalazarou et al., 2020)

Metastaz, kanserin en karmaşık ve ölümcül sürecidir. Bu biyolojik sürecin daha iyi anlaşılması, metastatik kanserin önlenmesi ve tedavi edilmesine yönelik daha etkili terapötik yaklaşımlar geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. (Fares et al., 2020)

Gelecekteki araştırmaların, metastatik yayılımın genetik ve moleküler mekanizmalarına odaklanarak, hedefe yönelik daha etkin tedaviler geliştirmesi beklenmektedir. (Fares et al., 2020)

2.7 Kanser İmmün Düzenlemesinin Fazları

Kanser immün düzenlemesi, dinamik bir süreç olup üç temel fazdan oluşur. (Dunn et al., 2002)

2.7.1 Eliminasyon Fazı

Bu aşama, kanser immün gözetiminin temel mekanizmalarını içerir. Vücut, premalign hücreleri erken aşamada tespit ederek büyümeden ve malignleşmeden ortadan kaldırmaya çalışır. Bu süreçte, tümör hücrelerinden salınan kemokinler ve tümör mikroçevresinde oluşan inflamatuvar olaylar nedeniyle doğal bağışıklık sistemi hücreleri (makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler) aktif hale gelir. (O'Donnell et al., 2019)

Aktifleşen bağışıklık hücreleri, tümör bölgesine yönelerek kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan reseptörleri tanır. Bunun sonucunda, CD4 ve CD8 T hücreleri de bu bölgeye çekilir ve sunulan antijenler aracılığıyla aktive olurlar. T hücreleri, sitokin salgılayarak tümör hücrelerinin büyümesini ve yeni damar oluşumunu (anjiyogenez) baskılayan bir mikroçevre oluşturur. (Lengauer et al., 1998)

2.7.2 Denge Fazı

Eliminasyon aşamasında tamamen yok edilemeyen tümör hücreleri denge fazına girer. Bu faz, immün düzenlemenin en uzun süren aşamalarından biridir. Latent bir dönem olarak tanımlanan bu süreçte, immün sistem aktif bir şekilde tümör hücrelerinin kontrol altında tutulmasını sağlar ve büyümelerini engeller. Ancak, bu süreçte tümör hücreleri bağışıklık sistemine karşı farklı adaptasyon mekanizmaları geliştirebilir. (Schreiber et al., 2011)

2.7.3 Kaçış Fazı

Bazı tümör hücreleri, denge fazını aşarak kaçış evresine ulaşır. Bu noktada kanser hücreleri artık kontrolsüz bir şekilde büyüyüp çoğalabilir. İmmün sistemin tümör hücrelerini baskılayamamasının başlıca nedenleri arasında genetik değişiklikler, tümör mikroçevresindeki yapısal dönüşümler ve bağışıklık yanıtında meydana gelen azalma veya değişimler yer alır.

Kaçış fazına geçen hücreler, immün sistemden kaçabilme yeteneği kazandıkları için agresif bir şekilde ilerleyebilir. (Vesely et al., 2011)

2.8 İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Bağışıklık sistemi, çevremizde bulunan ve potansiyel tehdit oluşturabilecek çeşitli organizmaları ve molekülleri tanıyarak etkisiz hale getiren karmaşık bir savunma mekanizmasıdır. Bu sistemin temel işlevi, "kendine ait" ve "yabancı" olanı ayırt edebilme yeteneğine dayanır. Bağışıklık yanıtı, zararlı ajanları ortadan kaldırmak, etkisiz hale getirmek veya izole etmek için bir dizi savunma mekanizmasını devreye sokar. Ayrıca, bağışıklık sisteminde olası aksaklıklara karşı birbiriyle örtüşen ve destekleyici işlev gören yedek mekanizmalar bulunur. (Blomberg et al., 2018)

Tümör oluşumuna ilişkin farklı teoriler öne sürülse de genellikle kabul gören görüş, tümörlerin tek bir hücreden köken aldığıdır. Bu teoriye göre, ardışık mutasyonlar ve epigenetik değişikliklerin birikmesi sonucunda hücre bölünmesi üzerindeki kontrol kaybolur, hücreler çoğalarak koloniler oluşturur ve zamanla daha fazla genetik ve epigenetik modifikasyon birikerek tümörün en ileri formuna dönüşmesine neden olur. (Blomberg et al., 2018)

İmmün kontrol noktaları, bağışıklık yanıtlarını dengelemek amacıyla ortak uyarıcı yolları düzenleyen inhibitör mekanizmalardır. Fizyolojik olarak bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonunu önleyen bu sinyaller, gerektiğinde immün yanıtı durdurma işlevi görerek bağışıklık tepkisinin kontrollü bir şekilde sürdürülmesini sağlar. (de Melo et al., 2018)

Kanser gelişiminde önemli bir rol oynayan immün kontrol noktası inhibitörlerinin keşfi, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yönelik önemli fırsatlar sunmuştur. Tümör hücrelerinin immün kontrol noktası moleküllerini aşırı eksprese etmesi, kanser mikroçevresinde tümöre özgü T hücresi aracılı bağışıklık yanıtını baskılamaktadır. Tümör hücrelerinin bu mekanizmayı kullanarak immün sistemden kaçışı genellikle efektör hücre fonksiyonlarının inhibe edilmesi yoluyla gerçekleşmektedir. Bu nedenle, immün kontrol

noktalarını hedef alan ve inhibitör reseptör-ligand etkileşimini bloke eden antikorlar, anti-tümör immün yanıtının yeniden etkinleştirilmesine olanak sağlayabilir. (Carosella et al., 2015)

2.9 İmmünoterapi

Kanser tedavisinde immünoterapi, kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedaviye ek tedavi yöntemi olarak bu alanda kullanıma girmiştir. (Ü, n.d.) William Coley 19. Yüzyılın sonlarında mevcut tümörün küçülmesine yol açabilecek ölü bakterilerin enjeksiyonu olduğunu bildirmiştir. (Hsu & Naidoo, 2020)

Kontrol noktası inhibisyonunda bazı hedefler bulunmaktadır. Bu hedefler arasında PD-1, PD-L1 reseptörleri ve Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen 4 (CTLA-4) yer almaktadır. (OZER, 2020)

2018 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü Amerikalı bilim insanı James P. Allison ve Japon bilim insanı Tasuku Honjo'ya verilmiştir. Her iki araştırmacı da, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı nasıl etkinleştirilebileceğini gösteren önemli keşifler yapmıştır. Allison, CTLA-4'ü hedef alan inhibitörler geliştirerek, fare modellerinde tümörlerin gerilediğini göstermiştir. Honjo ise PD-1 adlı başka bir bağışıklık kontrol noktası proteinini keşfetmiştir. Honjo'nun çalışmaları, PD-1'in T hücrelerinin aktivitesini baskılayarak, kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına yardımcı olduğunu ortaya koymuştur. (Nishimura & Honjo, 2001) (Wei et al., 2018)

2.9.1 CTLA-4

CTLA-4, CD28: B7 immünoglobulin süper ailesinin bir üyesidir ve CTLA4, CD152 olarak da bilinir. (Chowdhury et al., 2015) 2011 yılında, CTLA-4'ü hedef alan ilk immünoterapi ilacı olan ipilimumab, ileri evre melanom tedavisi için FDA onayı almıştır. (Sobhani et al., 2021) İpilimumabın, standart tedaviye kıyasla hasta sağkalımını anlamlı düzeyde artırdığını ortaya koyan geniş kapsamlı, randomize Faz III klinik çalışmanın başarılı sonuçları üzerine onay

almıştır. Bu gelişmenin ardından, PD-1/PD-L1 yolunu hedefleyen çeşitli immünoterapiler de farklı kanser türleri için FDA tarafından onaylanmıştır. (Wei et al., 2018)

CTLA-4 T hücreleri üzerinde bulunan ve bağışıklık yanıtını baskılayan bir kontrol noktası proteindir. Özellikle T hücreleri aktive olduğunda yüzeye çıkar.

CTLA-4, CD80 ve CD86 adlı moleküllere bağlanarak, T hücrelerinin aktive olmasında rol oynayan CD28 ile yarışır. CD28 bağlanması T hücrelerini aktive ederken, CTLA-4 bağlanması bu aktivasyonu baskılar. (Kane et al., 2001)

Sonuç olarak CTLA-4, bağışıklık sisteminin aşırı çalışmasını engelleyen ve hem otoimmün hastalıkları hem de kanser immünoterapilerini etkileyen kritik bir moleküldür. (Chambers et al., 1997)

CTLA-4 inhibitörleri, geniş çaplı T hücresi aktivasyonu oluşturarak otoimmün yan etkilerin ortaya çıkma riskini artırmaktadır. Buna karşılık, PD-1 yolu üzerinden yapılan inhibisyon, daha sınırlı bir immün yanıt oluşturduğu için genellikle daha düşük otoimmünite profili ile ilişkilendirilmektedir. Bu immünolojik farklılıklar, her iki yolun klinik kullanımını ve tedavi planlamasını önemli ölçüde şekillendirmektedir. (Buchbinder & Desai, 2016)

2.9.2 PD-1

PD-1, CD279 olarak da bilinen ve immünoglobulin süper ailesine ait bir hücre yüzey reseptörüdür. Bu immün kontrol noktası reseptörü, insanlarda ve farelerde aktive olmuş monositler, B hücreleri, T hücreleri, dendritik hücreler ve doğal öldürücü T hücreleri üzerinde eksprese edilir. PD-1'in temel işlevi, hücre adezyonu, proliferasyonu ve sitokin sinyal iletimi gibi süreçleri düzenleyerek bağışıklık yanıtını kontrol altında tutmaktır. Ayrıca, T hücrelerinin aktivitesini baskılayarak immün toleransı sağlamada önemli bir rol oynar. (Taube et al., 2018b)

CTLA-4 ile karşılaştırıldığında, PD-1 farklı bir mekanizmaya sahiptir. CTLA-4, hem efektör hücrelerde hem de düzenleyici T hücrelerinde immün yanıtı düzenleyen çift yönlü bir fonksiyon gösterirken, PD-1'in etkisi esasen intrinsik olarak gerçekleşir. (Okazaki et al., 2013)

Bağıışıklık sistemi tarafından hedef alınan kanser hücreleri, PD-L1 ekspresyonunu artırarak T hücrelerinin aktivitesini baskılar ve immün kaçış mekanizmalarını devreye sokar. (Okazaki et al., 2013)

PD-L1, hücre dışı ve transmembran bölgeleri içeren yaklaşık 40 kDa ağırlığında tip I transmembran proteinidir. Bu molekül, antijen sunan hücreler ve lenfoid olmayan organlar dahil olmak üzere kalp, akciğer, plasenta ve karaciğer gibi çeşitli dokularda eksprese edilir. Bağıışıklık sisteminin aşırı inflamasyona veya otoimmün hastalıklara karşı korunmasına yardımcı olan bu protein, immün tolerans mekanizmalarında kritik bir rol oynar. (Li et al., 2016)

Çeşitli insan kanser türlerinde PD-L1 ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Bu kanserler arasında ürotelyal karsinomlar, gastrointestinal tümörler, akciğer kanseri, meme kanseri, melanom ve over kanseri bulunmaktadır. (Hamanishi et al., 2016)

PD-L1 aracılı adaptif bağıışıklık direnci ilk olarak melanomda tanımlanmıştır. Bu süreçte, tümör neoantijenlerini tanıyan gözetleyici T hücreleri aktive olur, PD-1 ekspresyonunu artırır ve İnterferon gama (IFN- γ) salgılar. Bu sinyale yanıt olarak, tümör mikroçevresindeki tümör hücreleri ve immün hücreler PD-L1 ekspresyonunu artırarak T hücrelerinin fonksiyonlarını baskılar. (Taube et al., 2018b)

PD-1/PD-L1 eksenine yönelik immün kontrol noktası blokajı (İKB), melanom, renal hücreli karsinom, küçük hücreli akciğer kanseri ve mesane kanseri gibi birçok kanser türünde klinik olarak önemli yanıtlar oluşturmuştur. PD-1 ile PD-L1 etkileşiminin antikorlarla bloke edilmesi, kanser hücrelerine karşı bağıışıklık sisteminin etkinliğini artırarak tümör büyümesini baskılamaktadır. (X. Zhang et al., 2018)

Bu mekanizmayı hedef alan monoklonal antikorlar arasında nivolumab ve pembrolizumab öne çıkmaktadır. Bu ajanlar, PD-1 veya PD-L1'i bloke ederek bağıışıklık sisteminin yeniden aktive olmasını sağlamakta ve farklı maligniteler için başarılı sonuçlar elde edilmesine katkıda

bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda, bu inhibitörlerin %20 ila %50 oranında hastalarda olumlu yanıt sağladığı gösterilmiştir. (Boussiotis, 2016)

2010 yılında, anti-PD-1 antikoru nivolumabın ilk faz I klinik denemesi ileri evre melanom, küçük hücreli akciğer kanseri, renal hücreli karsinom, prostat kanseri ve kolorektal kanseri olan hastalarda gerçekleştirilmiştir. Denemelerde en sık gözlemlenen yan etkiler arasında döküntü, ishal ve kaşıntı yer almaktadır. (Hamanishi et al., 2016)

2.9.3 Gruplarına göre İmmünoterapi Ajanları (Schneider et al., 2021a)

Anti-PD-1	▪ Nivolumab ▪ Pembrolizumab ▪ Cemiplimab ▪ Dostarlimab ▪ Retifanlimab ▪ Toripalimab ▪ Tislelizumab
Anti-PD-L1	▪ Atezolizumab ▪ Avelumab ▪ Durvalumab
CTLA-4 karşıtı	▪ İpilimumab ▪ Tremelimumab

2.10 Nivolumab

Nivolumab, son zamanlarda solid tümörlerin tedavisinde en ümit verici tedavilerden biri olarak kullanılmaktadır. (Ü, n.d.) Nivolumab tamamen insan kaynaklı immünglobulin-G4 formatında anti-PD1 monoklonal antikorudur. (OZER, 2020)

Nivolumab, ilk olarak metastatik melanom ve böbrek kanserinde etkili bulunmuş olup daha sonrasında küçük hücreli dışı akciğer kanserleri tedavisinde de başarıyla uygulanmaya başlanmıştır. (Ü, n.d.)

Tümör mutasyon yükü ve PD-L1 ekspresyonu; İKB tedavisinden fayda görme olasılığı daha fazla olan hastaları belirlemek için kullanılan biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir. Bu belirteçler arasındaki PD-L1 ekspresyon düzeyi en çok kabul görmüş biyobelirteçtir. Diğer belirteç olan tümör mutasyon yükü fazla olan hastalarda da İKB tedavisine yüksek cevap oranları görülmektedir. (Padinharayil et al., 2022)

İmmünoterapinin etkilerini gözlemlemede kullanılabilecek fakat şimdiye kadar yeterince kanıtlanmayan ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulan bunlardan başka belirteçler de bulunmaktadır. Bu belirteçler; mismatch-repair (MMR) eksikliği ve mikrosatellit-instabilite (MSI), EGFR/ALK, KRAS, TP53, tümör mikroçevresi, intestinal mikroflora, dolaşımdaki lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, laktat dehidrogenaz düzeyi vb. yer almaktadır. (Padinharayil et al., 2022)

İKB tedavisine yönelik halen devam eden birden fazla çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların ileriye yönelik sonuçları ortaya çıktıkça hasta seçimi ve hastaya fayda-zarar durumları hakkında daha fazla bilgi sahibi olunacaktır. (Ü, n.d.)

2.10.1 Nivolumab Tedavisinin Uygulanabildiği Kanserler

Monoterapi	• Malign Melanom, • Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri • Küçük Hücreli Akciğer Kanseri • Klasik Hodgkin Lenfoma, • Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Karsinom, • Ürotelyal Karsinom, • MSI-H/dMMR Kolorektal Karsinom, • Serviks Kanseri, • Hepatoselüler Karsinom, • Merkel Hücreli Karsinom, • Deri Skuamöz Hücreli Karsinom	
Kombine Tedavi	İpilimumab	• Malign Melanom, • Renal Hücreli Karsinom, • MSI-H/Dmmr Metastatik Kolorektal Karsinom, • Hepatoselüler Karsinom, • Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri • Malign Plevral Mezotelyoma
	Platin Bazlı Dublet Kemoterapi +/- İpilimumab	• Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri

Preoperatif kemoterapi alan hastalarda, KEYNOTE-756 ve CheckMate 7 FL çalışmaları, standart neoadjuvan kemoterapiye pembrolizumab (24.3% vs %15.6) ve nivolumab (24.5% vs

%13.8) eklenmesiyle, yalnızca neoadjuvan kemoterapiye kıyasla patolojik tam yanıt (pCR) oranlarında iyileşme gösterdi.

2.10.2 Nivolumab Tedavisinin Yan Etkileri

Nivolumab tedavisinin en yaygın görülen yan etkisi yorgunluktur. PD-1 ve PD-L1 ajanları için görülme sıklığı tahmini %16-24'tür. Kombinasyon immünoterapi ile tedavi edilenlerde bu oran yaklaşık %26'dır. (Naidoo et al., 2015) Bir diğer yan etki ise infüzyon ile ilişkili reaksiyonlardır. Hafif derecede infüzyon ilişkili reaksiyonlar (Ateş, titreme, baş ağrısı, mide bulantısı) yaklaşık %25 oranında görülürken yaşamı tehdit edici düzeyde infüzyon ilişkili reaksiyon (Boğaz sıkışması, nefes darlığı, desatürasyon) ise yaklaşık %2 den azdır, bu durumda immünoterapi tedavisi kalıcı olarak kesilir. (Schneider et al., 2021b)

Kutanöz reaksiyonlar, ishal, kolit sık görülen reaksiyonlardır. Nivolumab, pembrolizumab ve ipilimumab gibi immünoterapilerle ilişkili ishal, doz bağımlıdır. (Kourie & Klastersky, 2016)

Hepatotoksitite yaklaşık %1,5 ila %5 arasında görülür. Hepatotoksisitesi gelişen hastaların çoğu, rutin izlemde çoğunlukla asemptomatik olarak farkedilen serum Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST)'de yükselmelerden oluşan karaciğer hasarı ile ortaya çıkar. Daha az yaygın olarak kolestatik (alkalen fosfataz ve/veya total bilirubin) veya her ikisinde de artış bildirilmiştir. Hastaların çoğu asemptomatik olsa da bazıları zaman zaman ateş, yorgunluk ve/veya sarılık ile ortaya çıkabilir. (Wolchok et al., 2017)

Karaciğer enzimlerindeki yükselmeler genellikle tedavinin başlamasından 8 ila 12 hafta sonra meydana gelir. Rutin olarak karaciğer testi anormallikleri açısından izlenmelidir. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü tedavisine başlamadan ve her infüzyondan önce bazal ALT, AST, alkalen fosfataz ve toplam bilirubin alınmalıdır. Bazal karaciğer testleri yüksek olan hastalar, İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü tedavisine başlamadan önce karaciğer hasarının olası nedenleri açısından değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. (Hwang et al., 2020)

2.11 Kanser Biyobelirteçleri

Kanser biyobelirteçleri, erken tanı, tedavi planlaması, prognoz tayini ve hastalık izleminde önemli rol oynamaktadır. Ancak, çok sayıda biyobelirteç adayına rağmen, klinik kullanıma girebilenlerin sayısı oldukça sınırlıdır. Bu bağlamda, Avrupa Tümör Belirteçleri Grubu (EGTM), yeni kanser biyobelirteçlerinin klinik uygulamaya geçebilmesi için izlenmesi gereken doğrulama sürecini dört temel aşamada tanımlamaktadır. (Duffy et al., 2015)

İlk olarak, analitik doğrulama sürecinde biyobelirteç testinin laboratuvar koşullarında güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar verdiği gösterilmelidir. Bu aşamada duyarlılık, özgüllük, ölçüm aralığı ve tespit limitleri gibi teknik performans kriterleri değerlendirilir. Testin farklı laboratuvarlar arasında standardizasyonunun sağlanması, bu sürecin ayrılmaz bir parçasıdır. (Sölétormos et al., 2013)

İkinci aşama olan klinik doğrulama, biyobelirtecın belirli bir hastalık durumunu doğru biçimde yansıttığını göstermek amacıyla gerçekleştirilir. Bu süreçte hem retrospektif hem de prospektif hasta verileri kullanılabilir. Örneğin, CA-125 biyobelirteci ile over kanserinin saptanması bu doğrulamanın bir örneğini teşkil eder. (Sölétormos et al., 2013)

Üçüncü olarak, klinik fayda değerlendirilmelidir. Biyobelirtecın hasta yönetiminde somut bir katkı sunup sunmadığı, tedavi kararlarını yönlendirip yönlendirmediği ve hasta sağkalımı veya yaşam kalitesini iyileştirip iyileştirmediği ortaya konulmalıdır. Bu aşamanın ispatlanması genellikle randomize klinik çalışmalar gerektirir. (Sölétormos et al., 2013)

Dördüncü aşamada ise biyobelirteç çalışmaları, uluslararası kabul görmüş standartlara (örneğin REMARK, CONSORT gibi) uygun şekilde detaylı ve şeffaf olarak raporlanmalı ve sonuçların güvenilirliğini artırmak için çalışmalar başlamadan önce ulusal veya uluslararası platformlarda (örneğin ClinicalTrials.gov) kayıt altına alınmalıdır. (Pavlou et al., 2013)

Sonuç olarak, EGTM tarafından önerilen bu sistematik yaklaşım, yeni kanser biyobelirteçlerinin hem bilimsel hem de klinik açıdan güvenilirliğini artırmakta, araştırma

süreçlerinde şeffaflığı teşvik etmekte ve uzun vadede hasta yararını gözetten bir yapı oluşturmaktadır. (Duffy et al., 2015)

Tablo 2.1: Yaygın Olarak Kullanılan Kansere Biyomarkerları

Biyomarker	Kullanıldığı Kansere Türü	Klinik Rolü
PSA	Prostat kanseri	Tanı ve tedavi takibi
CEA	Kolorektal, pankreas, meme, akciğer	Takip ve prognoz
CA-125	Over (yumurtalık) kanseri	Takip, bazen tanı
CA 19-9	Pankreas kanseri	Takip ve prognoz
AFP	Karaciğer, testis tümörleri	Tanı ve tedavi takibi
HER2/neu	Meme kanseri	Hedefe yönelik tedavi kararı (trastuzumab)
EGFR mutasyonu	Akciğer kanseri (NSCLC)	Hedefe yönelik tedavi (erlotinib vs.)
KRAS mutasyonu	Kolorektal, akciğer, pankreas kanseri	Tedavi yanıtı tahmini
BRAF V600E	Melanom, kolorektal, tiroit kanseri	Hedefli tedavi kararı
PD-L1 ekspresyonu	Akciğer, melanom, mesane vb.	İmmünoterapi kararı (anti-PD-1/PD-L1)
BRCA1/2 mutasyonları	Meme ve over kanseri	Genetik yatkınlık ve tedavi kararı
MSI-H / dMMR	Kolorektal, endometriyal kanser	İmmünoterapi uygunluğu

2.12 İnflamatuvar Biyobelirteçler

1863'te Virchow inflamasyon ve malignite arasında ilk kez yakın bir bağlantı gözlemlemiştir.

İnflamatuvar yanıt ve kanser ile ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalar inflamatuvar yanıt ve kanser arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir. İnflamasyonun tümörün ortaya çıkışında ve tümör hücrelerinin çoğalmasında, tümör hücrelerinin damarlanmasında ve tümörün tedaviye cevabında etkili olduğunu göstermektedir. Bu mekanizmaların ortaya çıkmasında trombositlerin, lenfositlerin ve nötrofillerin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. (SİZER et al., 2018) İnflamasyon belirteçleri olarak, hemogramda (trombositler, lenfositler ve nötrofiller) veya trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) gibi çeşitli oranlar ve ortalama trombosit hacmi (MPV) çeşitli habis tümörlerde

bakılmıştır. (Kemal et al., 2014) Son zamanlarda kolon kanseri de dahil olmak üzere yemek borusu kanseri, mide kanseri yumurtalık kanseri ve meme kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde operasyon öncesi veya tedavi öncesi Periferik kanda PLR, NLR ve MPV de artış tespit edilmiş. (Kemal et al., 2014)

2.13 Sistemik İnflamasyon İndeksi

Kanser prognozunun belirlenmesinde kullanılan biyobelirteçlerin klinik uygulamaya entegrasyonu, belirteçlerin pratikteki kullanılabilirliği ile doğrudan ilişkilidir. SII, rutin tam kan sayımı parametrelerine dayanması nedeniyle kolayca hesaplanabilir ve maliyeti düşüktür. Ayrıca, farklı kanser türlerinde prognozu öngörmeye etkinliği gösterilmiştir. Bu özellikleriyle SII, klinik karar verme süreçlerinde değerli bir araç olarak kullanılabilir. (R. Yang et al., 2018)

Ancak, SII'nin prognostik değerinin farklı hasta popülasyonlarında ve kanser türlerinde doğrulanması için daha geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, SII'nin diğer inflamatuvar indekslerle (örneğin, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit Oranı) karşılaştırmalı analizleri, bu indeksin klinik uygulamadaki yerini daha net bir şekilde belirleyecektir. (R. Yang et al., 2018)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Uzmanlık tez çalışması olarak yürütülen bu araştırma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.11.2023 tarihinde 2023/369 karar numarası ile onaylanmıştır.

3.1 Araştırmanın Modeli

Bu araştırma retrospektif çalışma modelinde planlanmış olup, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zamanı

Bu araştırma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine 2020 ve 2024 yılları arasında başvuran Nivolumab kullanan metastatik kanserli hastalar üzerinde yapılmıştır.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırma evrenini Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine 2020 ve 2024 yılları arasında başvuran hastalar oluşturmaktadır. Araştırma Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvurup nivolumab alan metastatik kanserli hastalar ile çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastalar ile yapılmıştır.

Çalışmamız için hedeflenen Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.9.7) programı kullanılarak güç analizi gerçekleştirilmiştir. Ön test – son test değerlendirmelerinde orta düzeyde etki büyüklüğü ($d_z = 0.500$) varlığını, $\alpha=0,05$ düzeyinde %80 güç ile gösterebilmek için en az 34 olgu gerektiği saptanmıştır. Araştırmamız toplam 53 hasta ile yürütülmüştür.

3.4 Çalışmaya Dâhil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

3.4.1 Dahil Edilme Kriterleri:

1. Bolu Abant İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 2020 ile 2024 yılları arasında başvurmak
2. Metastatik kanseri mevcut olup nivolumab tedavisi almış olmak
3. 18 yaş üzeri olmak

3.4.2 Hariç Tutulma Kriteri:

1. Ek hastalık olarak otoimmün bir hastalığı olmak
2. 18 yaşından küçük olmak

3.5 Veri Toplama Yöntemi ve Araçları

Veri toplama, hastaların retrospektif olarak kan parametreleri, sosyodemografik bilgileri araştırılarak yapılmıştır.

3.5.1 Sosyodemografik ve Biyokimyasal Veriler

Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, aile öyküsü, sigara kullanma öyküsü, kanser türü, tanı tarihi, metastaz yeri, lenf nodu metastazı varlığı, nivolumab tedavisine yanıt durumu, biyokimyasal laboratuvar verileri (beyaz küre sayısı (wbc), hemoglobin değeri (hgb), hematokrit değeri (hct), mean corpuscular volume (mcv), mean platelet volüme (mpv), platelet sayısı (plt), nötrofil sayısı (neu), lenfosit sayısı (lym), ürik asit değeri, alanin aminotransferaz değeri (alt), aspartat aminotransferaz değeri (ast), gama glutamil transferaz değeri (ggt), alkalen fosfataz değeri (alp), total bilirubin değeri, direkt bilirubin değeri, potasyum (k) değeri poliklinik dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından incelenerek kaydedildi.

Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, (nötrofil sayısı (neu) x trombosit sayısı (plt)/ lenfosit sayısı (lym)) olarak hesaplandı.

3.6 İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 26,0 programı ile yapılmıştır ve %95 güven düzeyinde çalışılmıştır. Değişkenler için elde edilen örneklem büyüklüğünün $n>30$ olması nedeni ile merkezi limit teoremine göre verilerin normal dağıldığı varsayılmaktadır (Gosling, 1995, p. 81). Bu nedenle analizlerimizde parametrik olan test teknikleri kullanılmıştır.

Analizlerimizde bağımsız gruplar t testi, Tekrarlı ANOVA testi, Pearson korelasyon testi, ROC Analizi, Lojistik Regresyon Modeli kullanılmıştır. Buna göre ölçümlerin 2 gruplu değişkenler açısından incelenmesi Bağımsız gruplar t testi ile analiz edilmiştir. Zamana göre değişim Tekrarlı ANOVA testi ile analiz edilmiştir. Zamana göre ölçülen değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 53 nivolumab alan metastatik kanserli hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $68,62 \pm 9,24$ 'tür. Hastaların %81,1'i erkek, %18,9'u kadındır. Aile öyküsü olmayanların oranı %83, aile öyküsü olanların oranı ise %17'dir. Sigara kullananların oranı %54,7, kullanmayanların oranı ise %45,3'tür. Ek hastalığı olmayanların oranı %28,3, ek hastalığı olanların oranı ise %71,7'dir. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1: Demografik Değişkenler

		n	%
Yaş (ort±ss)		68,62±9,24	
Cinsiyet	Erkek	43	%81,1
	Kadın	10	%18,9
Aile öyküsü	Yok	44	%83
	Var	9	%17
Sigara	Var	29	%54,7
	Yok	24	%45,3
Ek hastalık	Var	38	%71,7
	Yok	15	%28,3

Hastaların %62,3'ünde akciğer kanseri, %13,2'sinde malign melanom, %24,5'inde renal hücreli karsinom tespit edilmiştir. Patolojik incelemelere göre en yaygın tür %41,5 ile skuamoz hücreli karsinomdur. Metastaz en çok kemikte (%37,7), ardından akciğer (%22,6) ve beyinde (%22,6) görülmüştür. Lenf nodu metastazı olanların oranı %84,9, olmayanların oranı ise %15,1'dir. Hastalar ortalama $15,32 \pm 14,21$ kür tedavi almıştır. Hastalarda 6 kür ve daha az nivolumab verilen hastalar tedaviye yanıtız, 7 kür ve üzerinde nivolumab alan hastalar ise tedaviye yanıtı olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2: Kanselerler, Patolojileri, Metastaz Yerleri ve Aldığı Kür Sayıları

		n	%
Kanser	Akciğer Kanser	33	%62,3
	Renal Hücreli Kanser (RCC)	13	%24,5
	Malign Melanom (MM)	7	%13,2
Patoloji	Akciğer Skuamoz hücreli karsinom	24	%45,3
	RCC Berrak hücreli karsinom	12	%21,9
	Akciğer Adenokarsinom	9	%17
	Malign melanom	7	%13,2
	RCC Papiller tip	1	%1,9
Metastaz	Kemik	20	%37,7
	Sürrenal	13	%24,5
	Akciğer	12	%22,6
	Beyin	12	%22,6
	Karaciğer	10	%18,9
	Diğer	6	%11,3
Lenf Nodu (LN) metastazı	Var	45	%84,9
	Yok	8	%15,1
Aldığı Kür Sayısı (ort±ss)		15,32±14,21	
Tedaviye yanıt	var	31	%58,49
	yok	22	%41,51

Yaşla göre Sistemik İnflamasyon İndeksi:

Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi: 70 yaş ve altı grubun ortalama değeri 1055,97 ± 716,98 iken, 70 yaş üstü grubun ortalama değeri 1000,88 ± 942,95'tir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.810), yani yaşla göre Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından fark yoktur.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: 70 yaş ve altı grubun ortalama değeri 1126,57 ± 599,02, 70 yaş üstü grubun ortalama değeri ise 1109,55 ± 850,48'dir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.932), yaşla göre Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından bir farklılık gözlemlenmemektedir.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: 70 yaş ve altı grubun ortalama değeri 1327,85 ± 1699,46 iken, 70 yaş üstü grubun ortalama değeri 1122,61 ± 809,02'dir. Ancak

bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.603$), yani yaşa göre Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: Nivolumabın Yaşa Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkisi

		Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Sistemik İnflamasyon İndeksi ^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	p
Yaş ^a	70 yaş ve altı	1055,97±716,98	1126,57±599,02	1327,85±1699,46	0,983
	70 yaş üstü	1000,88±942,95	1109,55±850,48	1122,61±809,02	
P		0,810	0,932	0,603	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

Cinsiyete Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi:

Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi: Erkeklerde ortalama değer $1126,23 \pm 870,72$ iken, kadınlarda bu değer $627,13 \pm 267,76$ 'dır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.003$). Yani erkeklerin Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi ortalama değeri, kadınlarınkinden anlamlı derecede yüksektir.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: Erkeklerde ortalama değer $1184,06 \pm 719,63$, kadınlarda ise $840,22 \pm 633,59$ 'dur. Bu fark anlamlı değildir ($p = 0.171$), yani cinsiyete göre Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: Erkeklerde ortalama değer $1319,09 \pm 1511,71$, kadınlarda ise $913,1 \pm 578,19$ 'dur. Ancak bu fark da anlamlı değildir ($p =$

0.411), yani cinsiyete göre Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından bir fark bulunmamaktadır. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4: Nivolumabın Cinsiyete Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkisi

		Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Sistemik İnflamasyon İndeksi ^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	p
Cinsiyet ^a	Erkek	1126,23±870,72	1184,06±719,63	1319,09±1511,71	0,748
	Kadın	627,13±267,76	840,22±633,59	913,1±578,19	
P		0,003	0,171	0,411	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

Aile Öyküsüne Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi:

Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi: Aile öyküsü olmayan grubun ortalama değeri 1078,21 ± 848,87, aile öyküsü olan grubun ortalama değeri ise 806,44 ± 609,49'dur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.367), yani aile öyküsüne göre Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından anlamlı bir fark yoktur.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: Aile öyküsü olmayan grubun ortalama değeri 1177,86 ± 747,61, aile öyküsü olan grubun ortalama değeri 832,3 ± 417,87'dir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.187), yani aile öyküsüne göre Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından bir farklılık gözlemlenmemektedir.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: Aile öyküsü olmayan grubun ortalama değeri 1304,38 ± 1512, aile öyküsü olan grubun ortalama değeri ise 938,25 ± 357,26'dır. Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.477), yani aile öyküsüne göre Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5: Nivolumabın Aile Öyküsüne Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkisi

		Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Sistemik İnflamasyon İndeksi ^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	p
Aile Öyküsü^a	Yok	1078,21±848,87	1177,86±747,61	1304,38±1512	0,911
	Var	806,44±609,49	832,3±417,87	938,25±357,26	
P		0,367	0,187	0,477	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

Sigara Kullanımına Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi:

Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi: Sigara kullanmayan grubun ortalama değeri 1177,44 ± 912,05, sigara kullanan grubun ortalama değeri ise 911,75 ± 718,37'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.241), yani sigara kullanımına göre Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından anlamlı bir fark yoktur.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: Sigara kullanmayan grubun ortalama değeri 1317,83 ± 882,66, sigara kullanan grubun ortalama değeri ise 954,78 ± 488,17'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.064), yani sigara kullanımına göre Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından fark yoktur.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: Sigara kullanmayan grubun ortalama değeri 1237,94 ± 979,75 iken, sigara kullanan grubun ortalama değeri 1243,45 ± 1657,43'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.989), yani sigara kullanımına göre Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından fark yoktur. **(Tablo 4.6)**

Tablo 4.6: Nivolumabın Sigara Kullanımına Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkisi

		Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Sistemik İnflamasyon İndeksi ^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	p
Sigara ^a	Yok	1177,44±912,05	1317,83±882,66	1237,94±979,75	0,113
	Var	911,75±718,37	954,78±488,17	1243,45±1657,43	
P		0,241	0,064	0,989	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

Ek Hastalığa Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi:

Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi: Ek hastalığı olmayan grubun ortalama değeri 1143,89 ± 974,61 iken, ek hastalığı olan grubun ortalama değeri 987,92 ± 752,45'tir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.535), yani ek hastalığa göre Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: Ek hastalığı olmayan grubun ortalama değeri 978,75 ± 521,78, ek hastalığı olan grubun ortalama değeri ise 1174,62 ± 772,82'dir. Bu fark da anlamlı değildir (p = 0.372), ek hastalığa göre Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: Ek hastalığı olmayan grubun ortalama değeri 1172,87 ± 793,87 iken, ek hastalığı olan grubun ortalama değeri 1266,12 ± 1557,5'tir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.832), ek hastalığa göre Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7: Nivolumabın Ek Hastalığa Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkisi

		Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Sistemik İnflamasyon İndeksi ^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	p
Ek Hastalık ^a	Yok	1143,89±974,61	978,75±521,78	1172,87±793,87	0,543
	Var	987,92±752,45	1174,62±772,82	1266,12±1557,5	
P		0,535	0,372	0,832	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

LN Metastazına Göre Sistemik İnflamasyon İndeksi:

Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi: LN metastazı olmayan grubun ortalama değeri 937,29 ± 491,08 iken, metastazı olan grubun ortalama değeri 1048,91 ± 862,55'tir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.725), yani lenf nodu metastazına göre Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından fark yoktur.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: LN metastazı olmayan grubun ortalama değeri 1036,77 ± 509,45, metastazı olan grubun ortalama değeri ise 1133,84 ± 745,32'dir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.726), yani lenf nodu metastazına göre Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından fark bulunmamaktadır.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: LN metastazı olmayan grubun ortalama değeri 1909,33 ± 2816,16 iken, metastazı olan grubun ortalama değeri 1119,5 ± 943,75'tir. Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.457), LN metastazına göre Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından fark bulunmamaktadır.

(Tablo 4.8)

Tablo 4.8: Nivolumabın LN Metastazının Sistemik İnflamasyon İndeksi Üzerine Etkisi

		Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Sistemik İnflamasyon İndeksi^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	p
LN Metastazı^a	Yok	937,29±491,08	1036,77±509,45	1909,33±2816,16	0,017
	Var	1048,91±862,55	1133,84±745,32	1119,5±943,75	
P		0,725	0,726	0,457	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi: Tedaviye yanıtı olmayan grubun ortalama değeri 1065,22±1028,34 iken, yanıtı olan grubun ortalama değeri 1008,53±639,27'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.806), yani tedaviye yanıt olma durumuna göre Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından fark yoktur.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: Tedaviye yanıtı olmayan grubun ortalama değeri 1191,54±901,07 iken, yanıtı olan grubun ortalama değeri 1067,83±550,01'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.538), yani tedaviye yanıt olma durumuna göre Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından fark yoktur.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi: Tedaviye yanıtı olmayan grubun ortalama değeri 1625,73±1936,2 iken, yanıtı olan grubun ortalama değeri 980,4±771,27'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0.159), yani tedaviye yanıt olma durumuna göre Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi açısından fark yoktur.

Tedaviye yanıt olma durumu: 6 kür ve daha az nivolumab verilen hastalar tedaviye yanıtızsız, 7 kür ve üzerinde nivolumab alan hastalar ise tedaviye yanıtlı olarak değerlendirilmiştir.

Tüm hasta grubunda ise Sistemik İnflamasyon İndeksi değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,122$).

Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi ortalama $1008,53 \pm 639,27$, Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksinde $1067,83 \pm 550,01$ ve Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi $980,4 \pm 771,27$ olarak ölçülmüştür. Bu üç ölçüm arasında anlamlı bir değişim bulunmamıştır ($p=0,794$). (Tablo 4.9)

Tablo 4.9: Nivolumab Tedavisine Yanıt ile Sistemik İnflamasyon İndeksi Arasındaki ilişki

		Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Sistemik İnflamasyon İndeksi ^b
		ort $\pm$ ss	ort $\pm$ ss	ort $\pm$ ss	p
Tedaviye yanıt	Var	1008,53 $\pm$ 639,27	1067,83 $\pm$ 550,01	980,4 $\pm$ 771,27	0,164
	Yok	1065,22 $\pm$ 1028,34	1191,54 $\pm$ 901,07	1625,73 $\pm$ 1936,2	
P		0,806	0,538	0,159	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

Değişkenler etkileşiminde LN metastazı olma durumuna göre Sistemik İnflamasyon İndeksi değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,017$). LN metastazı olanlarda Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi ortalaması $937,29 \pm 491,08$; Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi ortalaması $1036,77 \pm 509,45$, Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi ortalaması $1909,33 \pm 2816,16$ iken metastaz olanlarda Nivolumab Kullanım Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi ortalaması $1048,91 \pm 862,55$; Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi ortalaması $1133,84 \pm 745,32$, Nivolumab 6. Kür Sonrası

Sistemik İnflamasyon İndeksi ortalaması $1119,5 \pm 943,75$ 'tir. Buna göre LN metastazı olanlarda zamanla epey artış görülmekte iken metastaz olanlarda kısıtlı bir artış görülmüş daha sonra artış sona ererek azalma görülmüştür.

Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara, ek hastalık ve LN metastazı olma durumu etkileşimde hem de Tüm hasta grubunda ürik asit/alt değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Yaşa Göre Ürik Asit/ALT Oranı:

Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı: 70 yaş ve altı grubun ortalama değeri $0,36 \pm 0,23$ iken, 70 yaş üstü grubun ortalama değeri $0,55 \pm 0,32$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.011$), 70 yaş üstü grup daha yüksek Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı değerine sahiptir.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: 70 yaş ve altı grubun ortalama değeri $0,4 \pm 0,22$, 70 yaş üstü grubun ortalama değeri $0,42 \pm 0,21$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.801$), yani yaşa göre Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: 70 yaş ve altı grubun ortalama değeri $0,35 \pm 0,24$, 70 yaş üstü grubun ortalama değeri $0,41 \pm 0,29$ 'dur. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.450$), yani yaşa göre Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. **(Tablo 4.10)**

Tablo 4.10: Nivolumabın Yaşa Göre Ürik Asit/ALT Oranı Üzerine Etkisi

		Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Değişken*ürük asit/alt ^b	ürük asit/alt ^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	p	p
Yaş ^a	70 yaş ve altı	0,36±0,23	0,4±0,22	0,35±0,24	0,171	0,267
	70 yaş üstü	0,55±0,32	0,42±0,21	0,41±0,29		
P		0,011	0,801	0,450		

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

Cinsiyete Göre Ürik Asit/ALT Oranı:

Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı: Erkeklerin ortalama değeri $0,44 \pm 0,29$, kadınların ortalama değeri ise $0,43 \pm 0,27$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.900$), yani cinsiyete göre Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı açısından fark yoktur.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: Erkeklerin ortalama değeri $0,43 \pm 0,22$, kadınların ortalama değeri $0,3 \pm 0,11$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.077$), yani cinsiyete göre Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı açısından fark yoktur.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: Erkeklerin ortalama değeri $0,38 \pm 0,28$, kadınların ortalama değeri $0,35 \pm 0,17$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.709$), yani cinsiyete göre Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı açısından fark yoktur. **(Tablo 4.11)**

Tablo 4.11: Nivolumabın Cinsiyete Göre Ürik Asit/ALT Oranı Üzerine Etkisi

		Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Değişken *ürik asit/alt ^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	p
Cinsiyet ^a	Erkek	0,44±0,29	0,43±0,22	0,38±0,28	0,802
	Kadın	0,43±0,27	0,3±0,11	0,35±0,17	
P		0,900	0,077	0,709	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

Aile Öyküsüne Göre Ürik Asit/ALT Oranı:

Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı: Aile öyküsü olmayanların ortalama değeri $0,42 \pm 0,27$ iken, aile öyküsü olanların ortalama değeri $0,55 \pm 0,36$ 'dır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.205$), yani aile öyküsü açısından Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı'nda anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: Aile öyküsü olmayanların ortalama değeri $0,41 \pm 0,22$, aile öyküsü olanların ortalama değeri $0,4 \pm 0,18$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.943$), yani aile öyküsü açısından Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı'nda anlamlı bir fark yoktur.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: Aile öyküsü olmayanların ortalama değeri $0,37 \pm 0,27$, aile öyküsü olanların ortalama değeri $0,38 \pm 0,21$ 'dir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.908$), yani aile öyküsü açısından Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı'nda anlamlı bir fark yoktur. **(Tablo 4.12)**

Tablo 4.12: Nivolumabın Aile Öyküsüne Göre Ürik Asit/ALT Oranı Üzerine Etkisi

		Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Değişken* ürük asit/alt ^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	P
Aile öyküsü ^a	Yok	0,42±0,27	0,41±0,22	0,37±0,27	0,709
	Var	0,55±0,36	0,4±0,18	0,38±0,21	
P		0,205	0,943	0,908	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

Sigara Kullanımına Göre Ürik Asit/ALT Oranı:

Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı: Sigara içmeyenlerin ortalama değeri $0,49 \pm 0,31$ iken, sigara içenlerin ortalama değeri $0,4 \pm 0,27$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.304$), sigara kullanımı Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı açısından fark yaratmamaktadır.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: Sigara içmeyenlerin ortalama değeri $0,43 \pm 0,22$, sigara içenlerin ortalama değeri $0,38 \pm 0,2$ 'dir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.391$), yani sigara kullanımı Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı'nda fark yaratmamaktadır.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: Sigara içmeyenlerin ortalama değeri $0,45 \pm 0,34$, sigara içenlerin ortalama değeri $0,31 \pm 0,15$ 'tir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.065$), yani sigara kullanımı Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı'nda fark yaratmamaktadır. (Tablo 4.13)

Tablo 4.13: Nivolumabın Sigara Kullanımına Göre Ürik Asit/ALT Oranı Üzerine Etkisi

		Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Değişken*ürik asit/alt ^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	P
Sigara^a	Yok	0,49±0,31	0,43±0,22	0,45±0,34	0,477
	Var	0,4±0,27	0,38±0,2	0,31±0,15	
P		0,304	0,391	0,065	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

Ek Hastalık Durumuna Göre Ürik Asit/ALT Oranı:

Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı: Ek hastalığı olmayanların ortalama değeri $0,43 \pm 0,26$ iken, ek hastalığı olanların ortalama değeri $0,44 \pm 0,30$ 'dur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.899$), ek hastalık durumu Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı'nda fark yaratmamaktadır.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: Ek hastalığı olmayanların ortalama değeri $0,43 \pm 0,19$, ek hastalığı olanların ortalama değeri $0,40 \pm 0,22$ 'dir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.626$), yani ek hastalık durumu Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı'nda fark yaratmamaktadır.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: Ek hastalığı olmayanların ortalama değeri $0,40 \pm 0,23$, ek hastalığı olanların ortalama değeri $0,36 \pm 0,27$ 'dir. Bu fark da anlamlı değildir ($p = 0.673$), ek hastalık durumu Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı'nda anlamlı bir fark yaratmamaktadır. **(Tablo 4.14)**

Tablo 4.14: Nivolumabın Ek Hastalık Durumuna Göre Ürik Asit/ALT Oranı Üzerine Etkisi

		Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Değişken* ürük asit/alt ^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	P
Ek hastalık ^a	Yok	0,43±0,26	0,43±0,19	0,4±0,23	0,644
	Var	0,44±0,3	0,4±0,22	0,36±0,27	
p		0,899	0,626	0,673	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

LN Metastazına Göre Ürik Asit/ALT Oranı:

Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı: LN metastazı olmayanların ortalama değeri $0,45 \pm 0,30$, LN metastazı olanların ortalama değeri $0,44 \pm 0,29$ 'dur. Bu fark anlamlı değildir ($p = 0.909$), yani LN metastazı Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı'nda fark yaratmamaktadır.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: LN metastazı olmayanların ortalama değeri $0,35 \pm 0,22$, LN metastazı olanların ortalama değeri $0,42 \pm 0,21$ 'dir. Bu fark anlamlı değildir ($p = 0.406$), LN metastazı Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı'nda fark yaratmamaktadır.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: LN metastazı olmayanların ortalama değeri $0,48 \pm 0,40$, LN metastazı olanların ortalama değeri $0,35 \pm 0,23$ 'tür. Bu fark da anlamlı değildir ($p = 0.226$), yani LN metastazı Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı'nda fark yaratmamaktadır. (Tablo 4.15)

Tablo 4.15: Nivolumabın Ek Hastalık Durumuna Göre Ürik Asit/ALT Oranı Üzerine Etkisi

		Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Değişken*ürük asit/alt ^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	P
LN metastazi ^a	Yok	0,45±0,3	0,35±0,22	0,48±0,4	0,391
	Var	0,44±0,29	0,42±0,21	0,35±0,23	
P		0,909	0,406	0,226	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı: Tedaviye yanıt olmayanların ortalama değeri $0,47 \pm 0,33$, yanıt olanların ortalama değeri $0,42 \pm 0,26$ 'dır. Bu fark anlamlı değildir ($p = 0.586$), yani tedaviye yanıt, Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı fark yaratmamaktadır.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: Tedaviye yanıt olmayanların ortalama değeri $0,41 \pm 0,24$, yanıt olanların ortalama değeri $0,41 \pm 0,19$ 'dur. Bu fark anlamlı değildir ($p = 0.980$), yani tedaviye yanıt, Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı fark yaratmamaktadır.

Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı: Tedaviye yanıt olmayanların ortalama değeri $0,35 \pm 0,32$, yanıt olanların ortalama değeri $0,39 \pm 0,21$ 'dir. Bu fark anlamlı değildir ($p = 0.564$), yani tedaviye yanıt, Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı fark yaratmamaktadır.

Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı ortalama $0,42 \pm 0,26$, Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı $0,41 \pm 0,19$ ve Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı $0,39 \pm 0,21$ olarak bulunmuştur. Ölçüm zamanları arasında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p=0,677$).
(Tablo 4.16)

Tablo 4.16: Nivolumab Tedavisine Yanıt ile Ürik Asit/ALT Oranı Arasındaki ilişki

		Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Sistemik İnflamasyon İndeksi ^b
		ort±ss	ort±ss	ort±ss	P
Tedaviye yanıt	Var	0,42±0,26	0,41±0,19	0,39±0,21	0,755
	Yok	0,47±0,33	0,41±0,24	0,35±0,32	
p		0,586	0,980	0,564	

^a=Bağımsız gruplar t testi, ^b=Tekrarlı ANOVA testi

Nivolumab Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi ile Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi arasında pozitif yönlü güçlü bir ilişki ($r=0,639$); Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi arasında pozitif yönlü orta bir ilişki ($r=0,331$) bulunmaktadır.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi ile Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi arasında pozitif yönlü orta bir ilişki ($r=0,502$) bulunmaktadır.
(Tablo 4.17)

Tablo 4.17: Nivolumab Öncesi, 3. Kür Sonrası ve 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi'nin Karşılaştırılması

		Nivolumab Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi
Nivolumab Öncesi Sistemik İnflamasyon İndeksi	R	1	,639**	,331*
	P		0,000	0,016
Nivolumab 3. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	R		1	,502**
	P			0,000
Nivolumab 6. Kür Sonrası Sistemik İnflamasyon İndeksi	R			1
	P			

Pearson korelasyon testi

Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı ile Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı arasında pozitif yönlü orta bir ilişki ($r=0,422$) bulunmaktadır.

Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı ile Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı arasında pozitif yönlü orta bir ilişki ($r=0,428$) bulunmaktadır. **(Tablo 4.18)**

Tablo 4.18: Nivolumab Öncesi, 3. kür sonrası ve 6. Kür sonrası Ürik Asit/ALT Oranı'nın karşılaştırılması

		Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı
Nivolumab Öncesi Ürik Asit/ALT Oranı	R	1	,422**	0,206
	P		0,002	0,143
Nivolumab 3. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	R		1	,428**
	P			0,002
Nivolumab 6. Kür Sonrası Ürik Asit/ALT Oranı	R			1
	P			

Pearson korelasyon testi

MCV: İlaç öncesi ortalama MCV değeri $88,26 \pm 7,5$ iken, 3. Kür sonrasında $86,88 \pm 6,74$, 6. Kür sonrasında ise $85,59 \pm 6,54$ olarak düşmüştür. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). MCV değerleri, ilaç tedavisi boyunca düşüş göstermiştir.

İlaç öncesi ortalama MCV değeri $87,9 \pm 7,13$, 3. Kür sonrasında $86,78 \pm 6,34$ ve 6. Kür sonrasında ise $86,37 \pm 5,75$ olarak ölçülmüştür. Zaman içinde bu değerler arasında anlamlı bir değişim bulunmamaktadır ($p = 0,123$).

MPV: İlaç öncesi MPV değeri $9,64 \pm 1,25$ iken, 3. Kür sonrasında $9,7 \pm 1,26$, 6. Kür sonrasında ise $9,91 \pm 1,14$ olarak artmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,026$). Tedavi süresince MPV değerlerinde bir artış gözlemlenmiştir.

ALT: İlaç öncesi ALT değeri $19,66 \pm 15,86$ iken, 3. Kür sonrasında $23,42 \pm 26,25$, 6. Kür sonrasında ise $31,83 \pm 43,99$ olarak yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,044$). ALT değerleri ilaç tedavisi boyunca artış göstermiştir.

AST: İlaç öncesi AST değeri $21,13 \pm 10,84$ iken, 3. Kür sonrasında $23,43 \pm 18,31$, 6. Kür sonrasında ise $29,38 \pm 27,29$ olarak yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,015$). AST değerlerinde tedavi sürecinde artış gözlemlenmiştir.

GGT: İlaç öncesi GGT değeri $55,25 \pm 55,41$ iken, 3. Kür sonrasında $77,38 \pm 133,31$, 6. Kür sonrasında ise $119,08 \pm 233,4$ olarak artmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,027$). GGT değerlerinde tedavi süreci boyunca bir artış gözlenmiştir.

ALP: İlaç öncesi ALP değeri $108,62 \pm 55,87$ iken, 3. Kür sonrasında $117,91 \pm 81,15$, 6. Kür sonrasında ise $145,85 \pm 116,57$ olarak yükselmiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,020$). ALP değerleri, tedavi boyunca artmıştır.

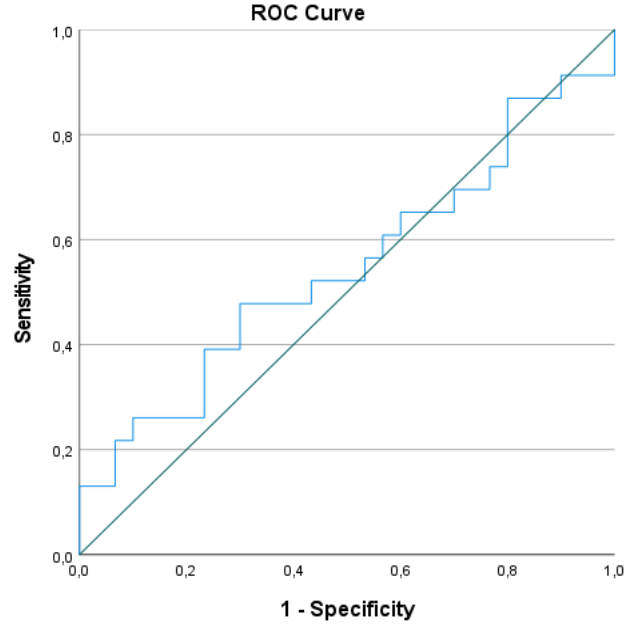
K: İlaç öncesi K değeri $4,52 \pm 0,47$ iken, 3. Kür sonrasında $4,54 \pm 0,44$, 6. Kür sonrasında ise $4,38 \pm 0,52$ olarak hafif bir düşüş göstermiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,033$). **(Tablo 4.19)**

Tablo 4.19: Nivolumab Öncesi, 3. kür sonrası ve 6. Kür sonrası hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	İlaç öncesi	3. kür sonrası	6. Kür sonrası	p
	ort±ss	ort±ss	ort±ss	
WBC	7,49±2,49	8,1±2,63	8,47±3,31	0,051
RBC	4,15±0,76	4,19±0,68	4,32±0,66	0,071
HGB	11,82±2,01	11,72±1,82	11,96±1,84	0,537
HCT	36,37±5,79	36,19±5,32	36,81±5,14	0,563
PLT	272,26±123,8	283,47±124,98	255,35±119,29	0,072
MCV	88,26±7,5	86,88±6,74	85,59±6,54	0,000
LYM	1,69±0,9	1,67±0,94	1,56±0,82	0,398
NEU	4,94±1,97	5,43±1,97	5,81±2,52	0,053
EOS	0,15±0,13	0,22±0,4	0,33±0,9	0,098
MPV	9,64±1,25	9,7±1,26	9,91±1,14	0,026
Ürik Asit	5,73±1,47	5,87±1,54	5,75±1,6	0,569
ALT	19,66±15,86	23,42±26,25	31,83±43,99	0,044
AST	21,13±10,84	23,43±18,31	29,38±27,29	0,015
GGT	55,25±55,41	77,38±133,31	119,08±233,4	0,027
ALP	108,62±55,87	117,91±81,15	145,85±116,57	0,020
Total Bilirubin	7,04±47,59	0,51±0,24	0,69±1,04	0,382
Direkt Bilirubin	0,22±0,07	0,22±0,1	0,35±0,73	0,223
Laktat Dehidrogenaz	233,52±96,05	260,27±161,43	311,76±311,28	0,065
Üre	40,6±16,78	43,98±20,88	46,88±27,85	0,093
Kreatin	0,96±0,33	0,99±0,38	0,96±0,36	0,354
Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)	78,56±21,52	77,53±23,02	79,57±24,26	0,856
Sodyum	137,6±2,76	137,58±2,9	137,17±3,1	0,634
Potasyum	4,52±0,47	4,54±0,44	4,38±0,52	0,033

Tekrarlı ANOVA testi

Tedaviye yanıtı ve yanıtı olmayan hastaların sistemik inflamasyon indeksi değerlerinin ROC analizi bulguları %95 güven aralığında AUC değerinin 0,546 olduğunu ve bu değerin istatistiki olarak anlamlı olmadığını göstermiştir (p=0,50) (Tablo 4.20 ve Şekil 4.1). Tedaviden yanıt almayan hastaların %52'nin, tedaviden yanıt alan hastaların ise %53'nün bu değere sahip olduğu saptanmıştır. ROC analizi bulguları sistemik inflamasyon indeksi değerinin tedavi yanıtını öngörmeye anlamlı bir rolünün olmadığını göstermektedir.

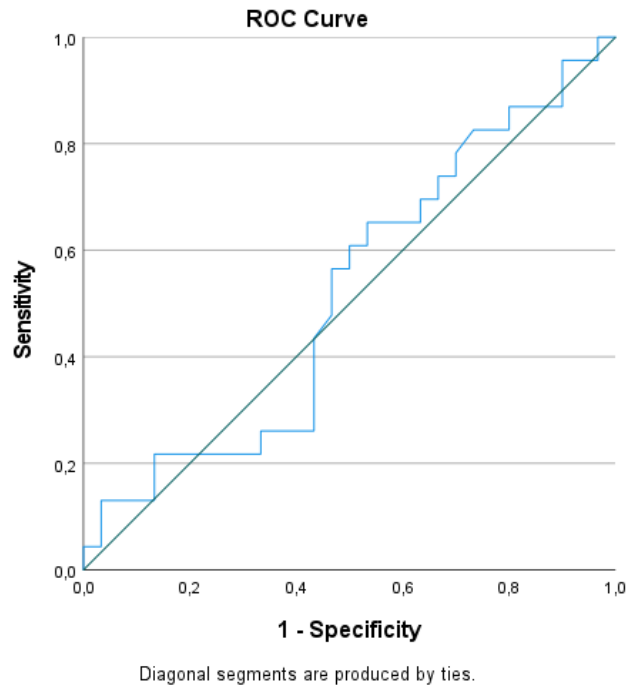


Şekil 4-1: Sistemik İnflamasyon İndeksi ROC Analizi

Tablo 4.20: Sistemik İnflamasyon İndeksi ROC Analizi

AUC (%95 GA)	P	Sensitivite	Spesifite
0,546 (0,384-0,709)	0,5	%52	%53

Tedaviye yanıtı ve yanıtı olmayan hastaların Ürik asit/ALT oranının ROC analizi bulguları %95 güven aralığında AUC değerinin 0,517 olduğunu ve bu değerin istatistiki olarak anlamlı olmadığını göstermiştir ($p=0,8$) (**Tablo 4.21 ve Şekil 4.2**). Tedaviden yanıt almayan hastaların %52'nin, tedaviden yanıt alan hastaların ise %53'nün bu değere sahip olduğu saptanmıştır. ROC analizi bulguları Ürik asit/ALT oranının tedavi yanıtını öngörmeye anlamlı bir rolünün olmadığını göstermektedir.



Şekil 4-2: Ürik Asit/ALT Oranı ROC Analizi

Tablo 4.21: Ürik asit/ALT Oranının ROC Analizi

AUC (%95 GA)	P	Sensitivite	Spesifite
0,517 (0,358-0,676)	0,80	%52	%53

Regresyon analizi

Regresyon modelindeki tüm yordayıcılar 10'dan küçük VIF değerlerine sahiptir. Sistemik inflamasyon indeksi VIF değeri 3.27, ürik asit/ALT oranının VIF değeri 3.10, bu iki değişkenin etkileşiminin VIF değeri 4,53 olarak sonuçlandı. Genel model anlamlıdır, $\chi^2(3) = 9.21$, $p = .027$, Sistemik inflamasyon indeksi ve ürik asit/ALT oranının tedaviye yanıt gözlemlene olasılığı üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Model uyumunu incelemek için Nagelkerke's R^2 değeri hesaplanmıştır; Bu model için hesaplanan Nagelkerke's R^2 değeri 0,211'dir. Sistemik inflamasyon indeksi etkisi anlamlı değildir, $B = -0.002$, $OR = 1.00$, $p = .074$, bu da Sistemik inflamasyon indeksinin tedaviye yanıtı olanlarda gözlemlene olasılığı üzerinde

anamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Ürik asit/ALT etkisi anlamlıdır, $B = -4.61$, $OR = 0.010$, $p = .018$, bu da ürik asit/ALT de bir birimlik artışın tedaviye yanıtı gözlemleme olasılığını yaklaşık %99.01 oranında azalttığını göstermektedir. Sistemik inflamasyon indeksi ve Ürik asit/ALT arasındaki etkileşim anlamlıdır, $B = 0.005$, $OR = 1.00$, $p = .037$, bu da Sistemik inflamasyon indeksindeki bir birimlik artışın Ürik asit/ALT tedaviye yanıtı gözlemleme olasılığı üzerindeki etkisini değiştirdiğini göstermektedir. (Tablo 4.22)

Tablo 4.22. Sistemik İnflamasyon İndeksi, Ürik Asit/ALT Oranı ve Etkileşimlerinin Lojistik Regresyon Modeli Sonuçları

Değişken	B	SE	χ^2	p	OR	%95,00 CI
(Intercept)	2.19	0.99	4.88	.027	-	-
Sistemik inflamasyon indeksi	-0.002	0.0009	3.18	.074	1.002	[1.00, 1.00]
Ürik asit/ALT	-4.61	1.96	5.56	.018	0.010	[0.0002, 0.46]
Sistemik inflamasyon indeksi ve Ürik asit/ALT etkileşimi	0.005	0.002	4.35	.037	1.00	[1.00, 1.01]

Note. $\chi^2(3) = 9.21$, $p = .027$, Nagelkerke's $R^2 = 0.211$.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız, nivolumab alan metastatik kanserli hastalarda ilacın sistemik inflamasyon indeksi, ürik asit/ALT oranı ve hemogram parametreleri üzerine etkisini incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamıza 53 nivolumab alan metastatik kanserli hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $68,62 \pm 9,24$ 'tür. Hastaların 43 (%81,1) 'i erkek, 10 (%18,9) 'u kadındır. Svaton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların 71'i (%59,2) erkek, 49 (%40,8) kadındı. (Svaton et al., 2018) Provencio ve arkadaşlarının akciğer kanseri ile ilgili yaptığı bir çalışmada 86 hasta incelenmiş olup bunların 52 (%60,4) 'i erkek, 34 (%39,6) 'i kadındı. (Provencio et al., 2023) Liu ve arkadaşlarını yaptığı 44 hastalı 2019 yılındaki başka bir çalışmada 33 (%75) 'ü erkek, 11 (%25) 'i kadındı. (J. Liu et al., 2019) Rebuzzi ve arkadaşlarının nivolumab ile tedavi edilen RCC'li hastalarda sistemik immün inflamasyon değeri ile ilgili yaptığı bir çalışmada 422 hasta ile çalışılmış olup hastaların 305 (%72,3) 'i erkek 117 (%27,7) 'si kadındı. (Rebuzzi et al., 2022) Erkek hasta sayısının literatürdeki diğer çalışmalarda ve bizim çalışmamızda yüksek oranda olmasının sebebinin erkeklerde daha yaygın görülen kanser türlerinin çalışmalara dahil edilmesiyle ilgili olabilir.

Çalışmamıza katılan 53 hastanın 29 (%54,7) 'u sigara kullanmış, 24 (%45,3) sigara kullanmamıştı. Provencio ve arkadaşlarının akciğer kanseri ile ilgili yaptığı bir çalışmada 86 hasta incelenmiş olup bunların 81 (%94,1) 'i sigara kullanmış, 5 (%5,9) 'i sigara kullanmamıştı. (Provencio et al., 2023) Liu ve arkadaşlarını yaptığı 44 hastalı 2019 yılındaki bir çalışmada hastaların 29 (%65,9) 'u sigara kullanmış, 15 (%34,1) 'i sigara kullanmamıştı. (J. Liu et al., 2019) Sigara kullanımının kansere yakalanma oranını arttırdığı ve kanserli hastalarda mortaliteyi negatif yönde etkileyen önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. (Q. Yang et al., 2025) Kanser hastalarında hiç sigara kullanmamış olanlara kıyasla, sigara kullanan hastalarda semptomların %15 daha şiddetli seyrettiği saptanmıştır. (Oswald et al., 2022)

Çalışmamızdaki 53 hastanın 33 (%62,3) ü küçük hücreli dışı akciğer kanseri, 13 (%24,5) 'ü RCC, 7 (%13,2) si malign melanomdu. Yıldırım ve arkadaşlarının nivolumab ile tedavi edilen metastatik kanserli hastalar ile ilgili yaptığı 131 hastalı çalışmada 21 (%16) 'i küçük hücreli dışı akciğer kanseri, 57 (%43) 'si RCC, 34 (%25) 'ü malign melanom ve 19 (%16) 'u hepatoselüler karsinom olarak gelmiş. (Yıldırım et al., 2023) Rebuzzi ve arkadaşlarının nivolumab ile tedavi edilen RCC'li hastalarda sistemik immün inflamasyon değeri ile ilgili yaptığı bir çalışmada 422 hastanın 358 (%84,8) 'i berrak hücreli karsinom 64 (%15,1)'ü berrak hücreli dışı karsinom olarak saptanmıştı. (Rebuzzi et al., 2022) Nivolumab birçok kanserin tedavisinde kullanılmakta olup özellikle İleri evre melanom, Renal hücreli karsinom (RCC), Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılır. (Gunturi & McDermott, 2015) Kanser türlerinin çalışmamız ile farklı oranlarda olmasının nedeninin çalışmamızın yapıldığı evrenin kısıtlı olması ve daha az sayıda hasta ile çalışmış olmamız olabileceğini düşündük.

Çalışmamıza katılan 53 hastanın 33 (%62,3)'ü akciğer kanseriydi ve bunların 24 (%45,3) 'ü akciğer skuamöz hücreli karsinom, 9 (%17)'u akciğer adenokarsinomu idi. Provencio ve arkadaşlarının akciğer kanseri ile ilgili yaptığı bir çalışmada 36 (%41,8) 'sı akciğer skuamöz hücreli karsinom, 35 (%40,6) 'i akciğer adenokarsinomu ve 15 (%17,4) 'i diğer akciğer alt tipleri idi. (Provencio et al., 2023) Liu ve arkadaşlarını yaptığı 44 hastalı 2019 yılındaki bir çalışmada hastaların 13 (%29,5) 'ü akciğer skuamöz hücreli karsinom, 31 (%70,5) 'i akciğer adenokarsinomu tanısı almıştı. (J. Liu et al., 2019) Son çalışmalar, adenokarsinomun dünya çapında, özellikle kadınlar arasında en yaygın alt tip haline geldiğini, skuamöz hücreli karsinomun ise erkekler arasında yaygın olduğunu göstermektedir. (Y. Zhang et al., 2023) (Roosta et al., 2023) Çalışmamızda skuamöz hücreli karsinom oranının yüksek olması, çalışmaya katılan erkek hasta oranının daha fazla olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamıza katılan 53 hastanın 33 ü akciğer kanseri tanılı olup hastaların 13 (%39,3)'ünün kemik, 9 (%27,2)'unun sürrenal ve 8 (%24,2)'inin karaciğer metastazları mevcuttu. (Bir

hastada birden fazla yere metastaz bulunabilir.) Liu ve arkadaşlarının akciğer kanserli hastalar üzerine yaptığı 44 hastalı bir çalışmada 11 (%25)'ünün kemik, 2 (%4,5)'unun sürrenal ve 7 (%15,9)'inin karaciğer metastazları bulunmaktaydı. (J. Liu et al., 2019) literatür çalışmalarında olduğu gibi çalışmamızda da akciğer metastazlı hastalarda metastazları yerleri en çok kemik sonra karaciğer ve sürrenal bez şeklindedir.

Çalışmamıza katılan 53 hastanın 45 (%84,9) 'inde lenf nodu metastazı görülürken 8 (%15,1) 'inde lenf nodu metastazı görülmemiştir. Provencio ve arkadaşlarının akciğer kanseri ile ilgili yaptığı bir çalışmada 71 (82,5) kişide lenf nodu metastazı görülmüşken 15 (17,5) kişide lenf nodu metastazı görülmemiştir. (Provencio et al., 2023) Çalışmamız lenf nodu metastazı ile ilgili literatür ile benzerlik göstermektedir.

Periferik kan parametreleri, özellikle inflamasyonla ilişkili hücresel bileşenler ve bunlara dayalı türetilmiş hematolojik indeksler, malign hastalıkların prognozunu değerlendirilmesinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Lökosit alt grupları (nötrofil, lenfosit, monosit) ve trombositlerin sayısal dağılımı, tümör mikroçevresinde gelişen sistemik inflamatuvar yanıtı yansıtarak tümör progresyonu, metastaz ve tedavi yanıtı hakkında dolaylı bilgiler sunabilir. Bu parametrelere dayalı olarak geliştirilen Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit/Lenfosit Oranı (PLR) ve Lenfosit/Monosit Oranı (LMR) gibi skorlar; birçok solid tümörde sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. (Chen et al., 2020)

Ancak bu indeksler yalnızca sınırlı sayıda hücresel bileşeni içerdiğinden, tümörle ilişkili immün yanıtı tam anlamıyla yansıtamayabilir. Bu nedenle, daha bütüncül bir inflamatuvar durumu temsil etmek amacıyla sistemik inflamasyon indeksi (SII) olarak adlandırılan yeni bir skor geliştirilmiştir. SII, nötrofil ve trombosit gibi pro-inflamatuvar hücrelerin çarpımının, anti-tümöral bağışıklıkta kritik rol oynayan lenfositlere oranlanmasıyla hesaplanır. Bu kapsamlı yaklaşım, tümör mikroçevresindeki sistemik inflamasyonun daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini mümkün kılabilir. (Guven et al., 2022)

Çalışmamızda nivolumab kullanan metastatik kanserli hastalarda yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı ve ek hastalığa yönelik SII ile karşılaştırılması yapılmış olup literatürde bunlara yönelik çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SII ve diğer enflamatuvar belirteçler, çeşitli kanserlerde bir bağışıklık kontrol noktası inhibitörü olan nivolumabın etkinliğini tahmin etmede kritik prognostik araçlar olarak ortaya çıkmıştır. Bu yanıt, nivolumab tedavisi ile sistemik inflamasyon indeksi arasındaki ilişkinin kapsamlı bir analizini sağlar ve birden fazla çalışmadan içgörüler elde edilir. Trombosit, nötrofil ve lenfosit sayıları gibi periferik kan parametreleri kullanılarak hesaplanan SII, nivolumab ile tedavi edilen hastalarda prognostik bir belirteç olarak yaygın bir şekilde incelenmiştir. Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek SII puanları, metastatik RCC ve NSCLC hastalarında kötü klinik sonuçlarla tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. (J. Liu et al., 2019)(Stühler et al., 2022) Örneğin, birinci basamak ipilimumab artı nivolumab ile tedavi edilen metastatik RCC hastalarında, yüksek başlangıç SII (≥ 788), sağkalım için daha kötü bağımsız bir prognostik faktördü. Ek olarak, 12 haftalık tedaviden sonra SII'de $>20\%$ artış, tümör ilerlemesi ile önemli ölçüde ilişkiliydi. (Stühler et al., 2022)

Başka bir örnekte, metastatik RCC hastalarında, nivolumabın ilk dört döngüsü sırasında nötrofil sayısındaki bir azalma (<730 hücre/ μL) daha uzun sağkalım ile ilişkilendirildi. Benzer şekilde, tedavi sırasında NLR'de (<0.5) bir azalma, gelişmiş klinik sonuçlarla ilişkiliydi (Rebuzzi et al., 2022) Bu bulgular, tedavi sırasında enflamatuvar belirteçlerin izlenmesinin yanıt verenlerin erken tanımlanmasına ve terapötik kararlara rehberlik edebileceğini göstermektedir.

Birden fazla çalışma, nivolumab ile tedavi edilen NSCLC hastalarında SII, NLR ve PLR'nin prognostik değerini göstermiştir. Bu belirteçlerin düşük seviyeleri tutarlı bir şekilde daha uzun sağkalım ile ilişkilendirildi. (Bitar et al., 2023) (J. Liu et al., 2019)

Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde nivolumab yanıtını önceden tahmin edebilecek basit ve ucuz biyobelirteçler bulmayı ve kronik inflamasyonun sistemik belirteçlerinin tedavi yanıtı ve sağkalım ile ilişkisini araştırmayı amaçlayan Svaton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek inflamasyon skorları, düşük sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. (Svaton et al., 2018)

Ioannis ve arkadaşlarının yaptığı, immün kontrol noktası inhibitörleri kullanan ileri evre kanser hastalarında, tedaviden fayda görecek hastaların belirlenmesinde rutin tam kan parametrelerinin prediktif değerini araştırmayı hedefleyen bir çalışmada yüksek NLR, yüksek PLR, yüksek MLR ve yüksek LDH düzeyleri kötü progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada düşük lenfosit sayısı ve düşük hemoglobin düzeyi de kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiş olup tedavi öncesi düşük inflamasyon ve iyi hematolojik parametreye sahip hastalar, immün kontrol noktası inhibitörleri tedavisinden daha fazla fayda gördüğü bildirilmiştir. (Voutsadakis, 2020)

Yamamoto ve arkadaşlarının Japonya’da yaptığı bir çalışmada kan parametreleri kullanılarak belirlenen risk sınıflandırmasının metastatik böbrek hücreli karsinomlu nivolumab alan hastalarla değerlendirilmiş olup NLR yüksekliği, düşük hemoglobin ve yüksek LDH, bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. (Yamamoto et al., 2019)

Biz de bu bahsettiğimiz bu çalışmalardan esinlenerek yaptığımız çalışmamızda ürik asit /ALT oranı yükseldikçe tedaviye yanıtın düştüğünü bulduk.

SII ve ürik asit/ALT oranının klinik karar süreçlerinde kullanılabilirliğini artırmak ve prognostik rolünü belirginleştirmek adına, normal ve patolojik durumlar arasındaki ayrımın yapılabileceği uygun bir kesme değerinin belirlenmesi gereklidir. Bu bağlamda, ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi; bir biyobelirtecini tanısal doğruluğunu belirlemek ve optimal cut-off değerini saptamak için sıkça başvuru alan istatistiksel bir yöntemdir. (Nahm, 2022) Bizim çalışmamızda da SII ve ürik asit/ALT oranının prognostik performansını

değerlendirmek ve klinik olarak anlamlı bir eşik değer tanımlayabilmek amacıyla ROC analizi kullanılmıştır.

Çalışmamızda Lojistik Regresyon Analizi yapılmış olup Sistemik inflamasyon indeksi VIF değeri 3.27, ürik asit/ALT oranının VIF değeri 3.10, bu iki değişkenin etkileşiminin VIF değeri 4,53 olarak sonuçlandı. Analiz genel model anlamlıdır, $\chi^2(3) = 9.21$, $p = .027$, Sistemik inflamasyon indeksi ve ürik asit/ALT oranının tedaviye yanıt gözlemleme olasılığı üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir.

İmmünoterapi sırasında erken dönemde NLR ve nötrofil değişikliklerinin değerlendirilmesi, umut vadeden, uygun maliyetli ve non-invaziv bir prognostik araç olabilir. (Bauckneht et al., 2021)

Biyobelirteçler ve kombinasyon tedavileri üzerine yapılacak daha fazla klinik çalışma ile nivolumab ve diğer PD-1 blokaj ajanlarının kanser tedavisinde önemli iyileşmeler sağlayacağı öngörülmektedir. (Gunturi & McDermott, 2015)

Sistemik inflamasyon değeri ile yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı ve ek hastalığa yönelik literatürde çalışmaya rastlanmamış olup bu konuda ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Literatürde nivolumab ile karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Fakat literatürde nivolumab ile Ürik Asit/ALT oranını direk ele alan bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olarak yürütülmesi, elde edilen bulguların genelleştirilebilirliğini kısıtlayabilir. Bu nedenle, daha kapsamlı değerlendirmeler yapabilmek için prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ayrıca, nivolumab tedavisi almış tüm kanser hastalarının çalışmaya dahil edilmesi, hastalar arasında tanı farklılıklarına yol açarak heterojen bir grup oluşturmuştur. Bir diğer önemli kısıtlama ise, nivolumab tedavisi öncesinde hastaların farklı tedavi geçmişlerine sahip olmasıdır. Çalışmaya katılan bazı hastalar cerrahi operasyon geçirmişken, bazıları radyoterapi veya kemoterapi almış olabilir. Bu değişkenler, tedavi yanıtları üzerinde farklı etkiler yaratabileceğinden sonuçların yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken unsurlar arasındadır.

Çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bazı avantajları bulunmaktadır. En önemli avantajlarından biri, genel olarak immünoterapi alan hastaları değil, yalnızca nivolumab tedavisi uygulanan kanser hastalarının tedavi yanıtlarının değerlendirilmiş olmasıdır. Çünkü immünoterapi ajanlarının her biri, vücutta farklı etki mekanizmalarına sahiptir. Bu nedenle, sadece nivolumab tedavisi üzerine odaklanmak, elde edilen sonuçların daha spesifik ve anlamlı olmasını sağlamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza 53 nivolumab alan metastatik kanserli hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $68,62 \pm 9,24$ 'tü. Hastaların %81,1'i erkek, %18,9'u kadındı. Sigara kullananların oranı %54,7 iken kullanmayanların oranı ise %45,3'tü. Ek hastalığı olmayanların oranı %28,3, ek hastalığı olanların oranı ise %71,7'dir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %62,3'ünde küçük hücreli dışı akciğer kanseri, %13,2'sinde malign melanom, %24,5'inde RCC tespit edilmiştir.

Patolojik incelemelere göre küçük hücreli dışı akciğer kanserinin en yaygın türü %41,5 oranı ile skuamoz hücreli karsinomdur. Diğer küçük hücreli dışı akciğer kanseri türleri ise %17 oranında Akciğer Adenokarsinomdur. RCC de en yaygın alt tür olarak %21,9 oranıyla Berrak hücreli karsinom olarak tespit edildi.

Çalışmamıza katılan hastaların metastaz yerleri en çok kemikte (%37,7), ardından akciğer (%22,6) ve beyinde (%22,6) görülmüştür. Lenf nodu metastazı olanların oranı %84,9, olmayanların oranı ise %15,1'dir.

Hastalar ortalama $15,32 \pm 14,21$ kür tedavi almıştır. 6 kür ve daha az nivolumab verilen hastalar tedaviye yanıtız, 7 kür ve üzerinde nivolumab alan hastalar ise tedaviye yanıtılı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki nivolumab alan 53 hastanın SII, Ürik asit/ALT ve Hemogram parametrelerinin hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve ek hastalık ile karşılaştırılması yapılmış olup tedaviye yanıtı olanlarda anlamlı bir değişim bulunamamıştır.

Çalışmamızda ilaç öncesi ortalama MCV değeri $88,26 \pm 7,5$ iken, 3. Kür sonrasında $86,88 \pm 6,74$, 6. Kür sonrasında ise $85,59 \pm 6,54$ olarak düşmüştür. Bu azalma istatistiksel olarak

anlamlıdır ($p < 0,001$). MCV değerleri, ilaç tedavisi boyunca düşüş göstermiştir. Fakat Zaman içindeki bu değerler arasında anlamlı bir değişim bulunmamaktadır ($p=0,123$).

Çalışmamızda sistemik inflamasyon indeksi ve ürik asit/ALT oranı için ROC analizi yapılmış olup tedaviye yanıt ile ürik asit/ALT ve sistemik inflamasyon indeksi arasında istatistiksel anlamda anlamlı bir ilişki ve kesim değeri saptanmadı.

Çalışmamızda regresyon analizi yapıldı. Sistemik inflamasyon indeksi etkisi anlamlı değildi ($p=.074$) fakat Ürik asit/ALT etkisi ve Sistemik inflamasyon indeksi ile Ürik asit/ALT oranı etkileşimi anlamlı olarak görüldü, ($p=0.018$ $p=0.037$) yani tedavi öncesinde ki ürik asit/ALT oranına göre tedaviye yanıtılık durumunu %21 oranında tahmin ettirmektedir.

Dünya çapında kanser önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Kanser tedavisinde birçok belirteç kullanılmaktadır. Bu belirteçler arasında çalışmamızda da ele aldığımız sistemik inflamasyon indeksi ve hemogram parametreleri bulunmaktadır. Kanser tedavisinde daha fazla biyobelirteç ihtiyaç vardır. Çalışmamızda yer alan ürik asit/ALT kanser tedavisinin değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz, bunun için evreni daha geniş olan, hasta sayısı daha fazla olan başka çalışmalar yapılması gerekmekte olduğunu düşünüyoruz.

Nivolumab tedavisinin geri ödeme kapsamına girmesi ile birlikte kullanımının artması tedavi cevabı ve biyobelirteçlerin bu cevaplara göre değişimi bize daha geniş ve karşılaştırmalı çalışmalar yapma imkânı sunacaktır.

KAYNAKLAR

- Bakhoun, S. F., Ngo, B., Laughney, A. M., Cavallo, J. A., Murphy, C. J., Ly, P., Shah, P., Sriram, R. K., Watkins, T. B. K., Taunk, N. K., Duran, M., Pauli, C., Shaw, C., Chadalavada, K., Rajasekhar, V. K., Genovese, G., Venkatesan, S., Birkbak, N. J., McGranahan, N., ... Cantley, L. C. (2018). Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response. *Nature*, 553(7689), 467–472. <https://doi.org/10.1038/nature25432>
- Bauckneht, M., Genova, C., Rossi, G., Rijavec, E., Bello, M. G. D., Ferrarazzo, G., Tagliamento, M., Donegani, M. I., Biello, F., Chiola, S., Zullo, L., Raffa, S., Lanfranchi, F., Cittadini, G., Marini, C., Lopci, E., Sambuceti, G., Grossi, F., & Morbelli, S. (2021). The role of the immune metabolic prognostic index in patients with non-small cell lung cancer (NscLc) in radiological progression during treatment with nivolumab. *Cancers*, 13. <https://doi.org/10.3390/cancers13133117>
- Birkbak, N. J., & McGranahan, N. (2020). Cancer Genome Evolutionary Trajectories in Metastasis. In *Cancer Cell* (Vol. 37, pp. 8–19). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.12.004>
- Bitar, L., Seiwerth, F., Ljubicic, L., Srdic, D., Bacelic-Gabelica, A., Maletic, O., Popović, F., Dzibur, F., Korsic, M., Badovinac, S., Kukulj, S., Plestina, S., Samarzija, M., & JAKOPOVIC, M. (2023). Systemic inflammation markers ratio in heavily pretreated NSCLC patients treated with nivolumab. *Journal of Clinical Oncology*, 41, e21188–e21188. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e21188
- Blomberg, O. S., Spagnuolo, L., & De Visser, K. E. (2018). Immune regulation of metastasis: Mechanistic insights and therapeutic opportunities. In *DMM Disease Models and Mechanisms* (Vol. 11). Company of Biologists Ltd. <https://doi.org/10.1242/dmm.036236>
- Boussiotis, V. A. (2016). Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *New England Journal of Medicine*, 375(18), 1767–1778. <https://doi.org/10.1056/nejmra1514296>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Bretones, G., Delgado, M. D., & León, J. (2015). Myc and cell cycle control. In *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms* (Vol. 1849, pp. 506–516). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2014.03.013>
- Buchbinder, E. I., & Desai, A. (2016). CTLA-4 and PD-1 pathways similarities, differences, and implications of their inhibition. In *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* (Vol. 39, Issue 1, pp. 98–106). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239>
- Carosella, E. D., Ploussard, G., LeMaoult, J., & Desgrandchamps, F. (2015). A Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer: Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. In *European Urology* (Vol. 68, pp. 267–279). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.032>
- Chambers, C. A., Cado, D., Truong, T., & Allison, J. P. (1997). Thymocyte development is normal in CTLA-4-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 9296–9301. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.17.9296>
- Chen, L., Kong, X., Yan, C., Fang, Y., & Wang, J. (2020). The Research Progress on the Prognostic Value of the Common Hematological Parameters in Peripheral Venous Blood in Breast Cancer. *OncoTargets and Therapy*, 13, 1397–1412. <https://doi.org/10.2147/OTT.S227171>

- Chowdhury, F., Dunn, S., Mitchell, S., Mellows, T., Ashton-Key, M., & Gray, J. C. (2015). PD-L1 and CD8+PD1+ lymphocytes exist as targets in the pediatric tumor microenvironment for immunomodulatory therapy. *OncolImmunology*, 4. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1029701>
- Christofk, H. R., Vander Heiden, M. G., Wu, N., Asara, J. M., & Cantley, L. C. (2008). Pyruvate kinase M2 is a phosphotyrosine-binding protein. *Nature*, 452, 181–186. <https://doi.org/10.1038/nature06667>
- Cui, Y.-Y. (2019). Cancer, Mankind's Challenge. *Current Cancer Reports*, 1(1), 1–5. <https://doi.org/10.25082/CCR.2019.01.001>
- de Melo, F. H. M., Oliveira, J. S., Sartorelli, V. O. B., & Montor, W. R. (2018). Cancer Chemoprevention: Classic and Epigenetic Mechanisms Inhibiting Tumorigenesis. What Have We Learned So Far? *Frontiers in Oncology*, 8, 644. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00644>
- Delli Castelli, D., Ferrauto, G., Cutrin, J. C., Terreno, E., & Aime, S. (2014). In vivo maps of extracellular pH in murine melanoma by CEST-MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 71, 326–332. <https://doi.org/10.1002/mrm.24664>
- Denicola, G. M., Karreth, F. A., Humpton, T. J., Gopinathan, A., Wei, C., Frese, K., Mangal, D., Yu, K. H., Yeo, C. J., Calhoun, E. S., Scrimieri, F., Winter, J. M., Hruban, R. H., Iacobuzio-Donahue, C., Kern, S. E., Blair, I. A., & Tuveson, D. A. (2011). Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis. *Nature*, 475, 106–110. <https://doi.org/10.1038/nature10189>
- Duffy, M. J., Sturgeon, C. M., Sölétormos, G., Barak, V., Molina, R., Hayes, D. F., Diamandis, E. P., & Bossuyt, P. M. (2015). Validation of new cancer biomarkers: A position statement from the european group on tumor markers. *Clinical Chemistry*, 61, 809–820. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.239863>
- Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2002). Cancer immunoediting: From immunosurveillance to tumor escape. In *Nature Immunology* (Vol. 3, pp. 991–998). <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>
- Duvic, M., & Dimopoulos, M. (2016). The safety profile of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in hematologic malignancies: A review of clinical studies. In *Cancer Treatment Reviews* (Vol. 43, pp. 58–66). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.04.003>
- Esposito, M., Mondal, N., Greco, T. M., Wei, Y., Spadazzi, C., Lin, S. C., Zheng, H., Cheung, C., Magnani, J. L., Lin, S. H., Cristea, I. M., Sackstein, R., & Kang, Y. (2019). Bone vascular niche E-selectin induces mesenchymal–epithelial transition and Wnt activation in cancer cells to promote bone metastasis. *Nature Cell Biology*, 21(5), 627–639. <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0309-2>
- Fares, J., Fares, M. Y., Khachfe, H. H., Salhab, H. A., & Fares, Y. (2020). Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 5, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>
- Gu, Z., Xia, J., Xu, H., Frech, I., Tricot, G., & Zhan, F. (2017). NEK2 Promotes Aerobic Glycolysis in Multiple Myeloma Through Regulating Splicing of Pyruvate Kinase. *Journal of Hematology and Oncology*, 10, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0392-4>
- Gunturi, A., & McDermott, D. F. (2015). Nivolumab for the treatment of cancer. In *Expert Opinion on Investigational Drugs* (Vol. 24, pp. 253–260). Informa Healthcare. <https://doi.org/10.1517/13543784.2015.991819>

- Güven, D. C., Sahin, T. K., Erul, E., Kilickap, S., Gambichler, T., & Aksoy, S. (2022). The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14112675>
- Haan, C., Walbrecq, G., Kozar, I., Behrmann, I., & Zimmer, A. D. (2016). Phosphorylation of the PDH complex precedes HIF-1-mediated effects and PDK1 upregulation during the first hours of hypoxic treatment in HCC cells. *Hypoxia*, Volume 4, 135–145. <https://doi.org/10.2147/hp.s99044>
- Hamanishi, J., Mandai, M., Matsumura, N., Abiko, K., Baba, T., & Konishi, I. (2016). PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. In *International Journal of Clinical Oncology* (Vol. 21, Issue 3, pp. 462–473). Springer Tokyo. <https://doi.org/10.1007/s10147-016-0959-z>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. In *Cell* (Vol. 144, pp. 646–674). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hayes, J. D., & Dinkova-Kostova, A. T. (2014). The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism. In *Trends in Biochemical Sciences* (Vol. 39, pp. 199–218). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.002>
- Hsu, M. L., & Naidoo, J. (2020). Principles of Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. In *Thoracic surgery clinics* (Vol. 30, pp. 187–198). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.01.009>
- Huang, H., Liu, Q., Zhu, L., Zhang, Y., Lu, X., Wu, Y., & Liu, L. (2019). Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39150-0>
- Hui, E., Cheung, J., Zhu, J., Su, X., Taylor, M. J., Wallweber, H. A., Sasmal, D. K., Huang, J., Kim, J. M., Mellman, I., & Vale, R. D. (2017). T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science*, 355(6332), 1428–1433. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1292>
- Hwang, J. P., Feld, J. J., Hammond, S. P., Wang, S. H., Alston-Johnson, D. E., Cryer, D. R., Hershman, D. L., Loehrer, A. P., Sabichi, A. L., Symington, B. E., Terrault, N., Wong, M. L., Somerfield, M. R., & Artz, A. (2020). Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients with Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *Journal of Clinical Oncology*, 38, 3698–3715. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01757>
- Kaewmeesri, P., & Senggunprai, L. (2019). Cancer Metastasis and Target for Treatment. *Srinagarind Med J*, 34(2), 211–216.
- Kane, L. P., Andres, P. G., Howland, K. C., Abbas, A. K., & Weiss, A. (2001). Akt provides the CD28 costimulatory signal for up-regulation of IL-2 and IFN- γ but not TH2 cytokines. *Nature Immunology*, 2, 37–44. <https://doi.org/10.1038/83144>
- Kato, Y., Maeda, T., Suzuki, A., & Baba, Y. (2018). Cancer metabolism: New insights into classic characteristics. In *Japanese Dental Science Review* (Vol. 54, Issue 1, pp. 8–21). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2017.08.003>
- Kawauchi, K., Araki, K., Tobiume, K., & Tanaka, N. (2008). p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF- κ B pathway and inhibits cell transformation. *Nature Cell Biology*, 10, 611–618. <https://doi.org/10.1038/ncb1724>
- Kemal, Y., Yucel, I., Ekiz, K., Demirag, G., Yilmaz, B., Teker, F., & Ozdemir, M. (2014). Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(6), 2651–2654. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.6.2651>

- Kondoh, H., Lleonart, M. E., Gil, J., Wang, J., Degan, P., Peters, G., Martinez, D., Carnero, A., & Beach, D. (2005). Glycolytic enzymes can modulate cellular life span. *Cancer Research*, 65, 177–185. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.177.65.1>
- Kourie, H. R., & Klastersky, J. (2016). Immune checkpoint inhibitors side effects and management. In *Immunotherapy* (Vol. 8, pp. 799–807). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/imt-2016-0029>
- Lambert, A. W., Pattabiraman, D. R., & Weinberg, R. A. (2017). Emerging Biological Principles of Metastasis. In *Cell* (Vol. 168, Issue 4, pp. 670–691). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.037>
- Le Floch, R., Chiche, J., Marchiq, I., Naïken, T., Ilk, K., Murray, C. M., Critchlow, S. E., Roux, D., Simon, M. P., & Pouyssegur, J. (2011). CD147 subunit of lactate/H⁺ symporters MCT1 and hypoxia-inducible MCT4 is critical for energetics and growth of glycolytic tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 16663–16668. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106123108>
- Lengauer, C., Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1998). Genetic instabilities in human cancers. In *Nature* (Vol. 396, pp. 643–649). <https://doi.org/10.1038/25292>
- Li, Y., Li, F., Jiang, F., Lv, X., Zhang, R., Lu, A., & Zhang, G. (2016). A mini-review for cancer immunotherapy: Molecular understanding of PD-1/ PD-L1 pathway & translational blockade of immune checkpoints. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 17, Issue 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms17071151>
- Liang, H., He, S., Yang, J., Jia, X., Wang, P., Chen, X., Zhang, Z., Zou, X., McNutt, M. A., Shen, W. H., & Yin, Y. (2014). PTEN α , a PTEN isoform translated through alternative initiation, regulates mitochondrial function and energy metabolism. *Cell Metabolism*, 19, 836–848. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.023>
- Liu, J., Li, S., Zhang, S., Liu, Y., Ma, L., Zhu, J., Xin, Y., Wang, Y., Yang, C., & Cheng, Y. (2019). Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(8). <https://doi.org/10.1002/jcla.22964>
- Liu, Y. C., Li, F., Handler, J., Huang, C. R. L., Xiang, Y., Neretti, N., Sedivy, J. M., Zeller, K. I., & Dang, C. V. (2008). Global regulation of nucleotide biosynthetic genes by c-myc. *PLoS ONE*, 3. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002722>
- Lu, D.-Y., & Lu, T.-R. (2012). Cancer Metastases and Clinical Therapies. *Cell & Developmental Biology*, 01(04). <https://doi.org/10.4172/2168-9296.1000e110>
- Maitra, A. (2019). Molecular envoys pave the way for pancreatic cancer to invade the liver. In *Nature* (Vol. 567, pp. 181–182). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00710-z>
- Massagué, J., & Obenauf, A. C. (2016). Metastatic colonization by circulating tumour cells. In *Nature* (Vol. 529, Issue 7586, pp. 298–306). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nature17038>
- Nahm, F. S. (2022). Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean Journal of Anesthesiology*, 75, 25–36. <https://doi.org/10.4097/kja.21209>
- Naidoo, J., Page, D. B., Li, B. T., Connell, L. C., Schindler, K., Lacouture, M. E., Postow, M. A., & Wolchok, J. D. (2015). Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology*, 26, 2375–2391. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv383>

- Nishimura, H., & Honjo, T. (2001). PD-1: An inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. In *Trends in Immunology* (Vol. 22, pp. 265–268). [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(01\)01888-9](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(01)01888-9)
- O'Donnell, J. S., Teng, M. W. L., & Smyth, M. J. (2019). Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. In *Nature Reviews Clinical Oncology* (Vol. 16, pp. 151–167). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0142-8>
- Okazaki, T., Chikuma, S., Iwai, Y., Fagarasan, S., & Honjo, T. (2013). A rheostat for immune responses: The unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. In *Nature Immunology* (Vol. 14, pp. 1212–1218). <https://doi.org/10.1038/ni.2762>
- Okita, K., Matsumura, Y., Sato, Y., Okada, A., Morizane, A., Okamoto, S., Hong, H., Nakagawa, M., Tanabe, K., Tezuka, K. I., Shibata, T., Kunisada, T., Takahashi, M., Takahashi, J., Saji, H., & Yamanaka, S. (2011). A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. *Nature Methods*, 8, 409–412. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1591>
- Oswald, L. B., Brownstein, N. C., Whiting, J., Hoogland, A. I., Saravia, S., Kirtane, K., Chung, C. H., Vinci, C., Gonzalez, B. D., Johnstone, P. A. S., & Jim, H. S. L. (2022). Smoking Is Related to Worse Cancer-related Symptom Burden. *Oncologist*, 27(2), E176–E184. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab029>
- OZER, L. (2020). Immunomodulatory Treatment in Lung Cancer. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 6(3), 85–98. <https://doi.org/10.5152/gghs.2018.045>
- Özkara, G., Öztürk, O., & Aydoğan, H. Y. (2020). Cancer and Metastasis: Importance of Cell Adhesion Molecules and Cell Junctions. In *Experimed* (Vol. 10, Issue 1, pp. 38–48). Istanbul University Press. <https://doi.org/10.26650/experimed.2020.0003>
- Padinharayil, H., Alappat, R. R., Joy, L. M., Anilkumar, K. V., Wilson, C. M., George, A., Valsala Gopalakrishnan, A., Madhyastha, H., Ramesh, T., Sathiyamoorthi, E., Lee, J., & Ganesan, R. (2022). Advances in the Lung Cancer Immunotherapy Approaches. In *Vaccines* (Vol. 10, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/vaccines10111963>
- Papalazarou, V., Zhang, T., Paul, N. R., Juin, A., Cantini, M., Maddocks, O. D. K., Salmeron-Sanchez, M., & Machesky, L. M. (2020). The creatine–phosphagen system is mechanoresponsive in pancreatic adenocarcinoma and fuels invasion and metastasis. *Nature Metabolism*, 2(1), 62–80. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0159-z>
- Pavlou, M. P., Diamandis, E. P., & Blasutig, I. M. (2013). The long journey of cancer biomarkers from the bench to the clinic. In *Clinical Chemistry* (Vol. 59, pp. 147–157). <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.184614>
- Provencio, M., Nadal, E., González-Larriba, J. L., Martínez-Martí, A., Bernabé, R., Bosch-Barrera, J., Casal-Rubio, J., Calvo, V., Insa, A., Ponce, S., Reguart, N., de Castro, J., Mosquera, J., Cobo, M., Aguilar, A., López Vivanco, G., Camps, C., López-Castro, R., Morán, T., ... Romero, A. (2023). Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 389, 504–513. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2215530>
- Rebuzzi, S. E., Signori, A., Stellato, M., Santini, D., Maruzzo, M., De Giorgi, U., Pedrazzoli, P., Galli, L., Zucali, P. A., Fantinel, E., Carella, C., Procopio, G., Milella, M., Boccardo, F., Fratino, L., Sabbatini, R., Ricotta, R., Panni, S., Massari, F., ... Banna, G. L. (2022). The prognostic value of baseline and early variations of peripheral blood inflammatory ratios and their cellular components in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab: The Δ -Meet-URO analysis. *Frontiers in Oncology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.955501>

- Roosta, Y., Valizadeh, M. A., & Abbasi, M. R. (2023). Determining the Prevalence of Primary Lung Malignancies by Histopathological Types and Gender: A Five-year Study. *Hormozgan Medical Journal*, 27, 219–226. <https://doi.org/10.34172/hmj.8222>
- Sarfstein, R., Bruchim, I., Fishman, A., & Werner, H. (2011). The mechanism of action of the histone deacetylase inhibitor vorinostat involves interaction with the insulin-like growth factor signaling pathway. *PLoS ONE*, 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024468>
- Schneider, B. J., Naidoo, J., Santomasso, B. D., Lacchetti, C., Adkins, S., Anadkat, M., Atkins, M. B., Brassil, K. J., Caterino, J. M., Chau, I., Davies, M. J., Ernstoff, M. S., Fecher, L., Ghosh, M., Jaiyesimi, I., Mammen, J. S., Naing, A., Nastoupil, L. J., Phillips, T., ... Bollin, K. (2021a). Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 39, pp. 4073–4126). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440>
- Schneider, B. J., Naidoo, J., Santomasso, B. D., Lacchetti, C., Adkins, S., Anadkat, M., Atkins, M. B., Brassil, K. J., Caterino, J. M., Chau, I., Davies, M. J., Ernstoff, M. S., Fecher, L., Ghosh, M., Jaiyesimi, I., Mammen, J. S., Naing, A., Nastoupil, L. J., Phillips, T., ... Bollin, K. (2021b). Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 39, pp. 4073–4126). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440>
- Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (2011). Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. In *Science* (Vol. 331, pp. 1565–1570). <https://doi.org/10.1126/science.1203486>
- SİZER, B., YILMAZ, Ü., & TOPÇU, İ. (2018). Parotis Bezi Kitlelerinin Sistemik İnflamatuvar Parametrelerle ilişkisi. *Aydın Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 3(2), 77–83. https://doi.org/10.17932/iau.tfk.2018.008/2020.302/tfk_v03i2003
- Sobhani, N., Tardiel-Cyril, D. R., Davtyan, A., Generali, D., Roudi, R., & Li, Y. (2021). CTLA-4 in regulatory T cells for cancer immunotherapy. In *Cancers* (Vol. 13, Issue 6, pp. 1–18). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers13061440>
- Sölétormos, G., Duffy, M. J., Hayes, D. F., Sturgeon, C. M., Barak, V., Bossuyt, P. M., Diamandis, E. P., Gion, M., Hyltoft-Petersen, P., Lamerz, R. M., Nielsen, D. L., Sibley, P., Tholander, B., Tuxen, M. K., & Bonfrer, J. M. G. (2013). Design of tumor biomarker-monitoring trials: A proposal by the European Group on Tumor Markers. *Clinical Chemistry*, 59, 52–59. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.180778>
- Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (2015). Cancer metastases: So close and so far. In *Journal of the National Cancer Institute* (Vol. 107, Issue 11). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv236>
- Stojkovic Lalošević, M., Pavlović Marković, A., Stanković, S., Stojković, M., Dimitrijević, I., Radoman Vujčić, I., Lalić, D., Milovanović, T., Dumić, I., & Krivokapić, Z. (2019). Combined Diagnostic Efficacy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as Biomarkers of Systemic Inflammation in the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Disease Markers*, 2019, 6036979. <https://doi.org/10.1155/2019/6036979>
- Stühler, V., Herrmann, L., Rausch, S., Stenzl, A., & Bedke, J. (2022). Role of the Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with First-Line Ipilimumab plus Nivolumab. *Cancers*, 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14122972>

- Suhail, Y., Cain, M. P., Vanaja, K., Kurywchak, P. A., Levchenko, A., Kalluri, R., & Kshitiz. (2019). Systems Biology of Cancer Metastasis. In *Cell Systems* (Vol. 9, Issue 2, pp. 109–127). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.07.003>
- Svaton, M., Zemanova, M., Skrickova, J., Jakubikova, L., Kolek, V., Kultán, J., Koubkova, L., Bejckova, A., Salajka, F., Hrnčiarik, M., Melichar, B., Vrana, D., Konecny, M., Chloupkova, R., & Pesek, M. (2018). Chronic inflammation as a potential predictive factor of nivolumab therapy in non-small cell lung cancer. *Anticancer Research*, 38(12), 6771–6782. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13048>
- Tasdogan, A., Faubert, B., Ramesh, V., Ubellacker, J. M., Shen, B., Solmonson, A., Murphy, M. M., Gu, Z., Gu, W., Martin, M., Kasitinon, S. Y., Vandergriff, T., Mathews, T. P., Zhao, Z., Schadendorf, D., DeBerardinis, R. J., & Morrison, S. J. (2020). Metabolic heterogeneity confers differences in melanoma metastatic potential. *Nature*, 577(7788), 115–120. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1847-2>
- Taube, J. M., Galon, J., Sholl, L. M., Rodig, S. J., Cottrell, T. R., Giraldo, N. A., Baras, A. S., Patel, S. S., Anders, R. A., Rimm, D. L., & Cimino-Mathews, A. (2018a). Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics. In *Modern Pathology* (Vol. 31, Issue 2, pp. 214–234). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.156>
- Taube, J. M., Galon, J., Sholl, L. M., Rodig, S. J., Cottrell, T. R., Giraldo, N. A., Baras, A. S., Patel, S. S., Anders, R. A., Rimm, D. L., & Cimino-Mathews, A. (2018b). Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics. In *Modern Pathology* (Vol. 31, Issue 2, pp. 214–234). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.156>
- Ü, Y. (n.d.). *Tuberk Toraks* 2020;68(1):66-75.
- Vella, V., Pandini, G., Sciacca, L., Mineo, R., Vigneri, R., Pezzino, V., & Belfiore, A. (2002). A novel autocrine loop involving IGF-II and the insulin receptor isoform-A stimulates growth of thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 245–254. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8142>
- Vesely, M. D., Kershaw, M. H., Schreiber, R. D., & Smyth, M. J. (2011). Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annual Review of Immunology*, 29, 235–271. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>
- Voutsadakis, I. A. (2020). Prediction of Immune checkpoint inhibitors benefit from routinely measurable peripheral blood parameters. In *Chinese Clinical Oncology* (Vol. 9). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/cco.2020.03.03>
- Wang, C., Mu, Z., Chervoneva, I., Austin, L., Ye, Z., Rossi, G., Palazzo, J. P., Sun, C., Abu-Khalaf, M., Myers, R. E., Zhu, Z., Ba, Y., Li, B., Hou, L., Cristofanilli, M., & Yang, H. (2017). Longitudinally collected CTCs and CTC-clusters and clinical outcomes of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 161, 83–94. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4026-2>
- Wang, J., Kim, T. H., Ahn, M. Y., Lee, J., Jung, J. H., Choi, W. S., Lee, B. M., Yoon, K. S., Yoon, S., & Kim, H. S. (2012). Sirtinol, a class III HDAC inhibitor, induces apoptotic and autophagic cell death in MCF-7 human breast cancer cells. *International Journal of Oncology*, 41, 1101–1109. <https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1534>
- Wei, S. C., Duffy, C. R., & Allison, J. P. (2018). Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. In *Cancer Discovery* (Vol. 8, pp. 1069–1086). American Association for Cancer Research Inc. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0367>
- Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Rutkowski, P., Grob, J.-J., Cowey, C. L., Lao, C. D., Wagstaff, J., Schadendorf, D., Ferrucci, P. F., Smylie, M., Dummer, R., Hill, A., Hogg, D., Haanen, J., Carlino, M. S., Bechter,

- O., Maio, M., Marquez-Rodas, I., ... Larkin, J. (2017). Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 377, 1345–1356. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709684>
- Yamamoto, Y., Matsuyama, H., Matsumoto, H., Sakano, S., Fuji, N., Oba, K., Yamamoto, M., Kamiryo, Y., Hiragino, T., Nagao, K., Takai, K., & Aoki, A. (2019). Prognostic value of risk stratification using blood parameters for nivolumab in Japanese patients with metastatic renal-cell carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 50, 214–220. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz168>
- Yang, Q., Peng, S., Liu, Y., Kuang, L., Wang, Q., Wu, Z., Tang, J., Liu, K., Xu, D., Hu, S., Marzo, R., Qu, J., Yu, S., Liu, Q., Liu, L., Jiang, Z., & Liu, X. (2025). *The Dynamic Relationship between Smoking and Secondhand Smoke Risk Factors and Total Cancer Burden: A Global Spatiotemporal Analysis Based on GBD 2021 (2010-2021)*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.5085574>
- Yang, R., Chang, Q., Meng, X., Gao, N., & Wang, W. (2018). Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *Journal of Cancer*, 9(18), 3295–3302. <https://doi.org/10.7150/jca.25691>
- Yildirim, H. C., Kus, F., Guven, D. C., Karaca, E., Kaygusuz, Y., Dizdar, O., Aksoy, S., Erman, M., Yalcin, S., & Kilickap, S. (2023). Mean Platelet Volume to Lymphocyte Ratio: A New Biomarker Predicting Response in Patients with Solid Tumors Treated with Nivolumab. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology*, 6(4), 170–176. <https://doi.org/10.36401/JIPO-23-3>
- Yu, Z., Zhao, X., Huang, L., Zhang, T., Yang, F., Xie, L., Song, S., Miao, P., Zhao, L., Sun, X., Liu, J., & Huang, G. (2013). Proviral insertion in murine lymphomas 2 (PIM2) oncogene phosphorylates pyruvate kinase M2 (PKM2) and promotes glycolysis in cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 288, 35406–35416. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.508226>
- Zarrabi, K., & Wu, S. (2018). Risk of Liver Toxicity with Nivolumab Immunotherapy in Cancer Patients. *Oncology (Switzerland)*, 94, 259–273. <https://doi.org/10.1159/000486679>
- Zhang, X. H., Yu, H. L., Wang, F. J., Han, Y. L., & Yang, W. L. (2015). Pim-2 modulates aerobic glycolysis and energy production during the development of colorectal tumors. *International Journal of Medical Sciences*, 12, 487–493. <https://doi.org/10.7150/ijms.10982>
- Zhang, X., Wang, C., Wang, J., Hu, Q., Langworthy, B., Ye, Y., Sun, W., Lin, J., Wang, T., Fine, J., Cheng, H., Dotti, G., Huang, P., & Gu, Z. (2018). PD-1 Blockade Cellular Vesicles for Cancer Immunotherapy. *Advanced Materials*, 30. <https://doi.org/10.1002/adma.201707112>
- Zhang, Y., Vaccarella, S., Morgan, E., Li, M., Etxeberria, J., Chokunonga, E., Manraj, S. S., Kamate, B., Omonisi, A., & Bray, F. (2023). Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *The Lancet Oncology*, 24, 1206–1218. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00444-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00444-8)
- Zhong, L., D'Urso, A., Toiber, D., Sebastian, C., Henry, R. E., Vadysirisack, D. D., Guimaraes, A., Marinelli, B., Wikstrom, J. D., Nir, T., Clish, C. B., Vaitheesvaran, B., Iliopoulos, O., Kurland, I., Dor, Y., Weissleder, R., Shrihari, O. S., Ellisen, L. W., Espinosa, J. M., & Mostoslavsky, R. (2010). The Histone Deacetylase Sirt6 Regulates Glucose Homeostasis via Hif1 α . *Cell*, 140, 280–293. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.041>
- Zhong, L., & Mostoslavsky, R. (2010). SIRT6: A master epigenetic gatekeeper of glucose metabolism. *Transcription*, 1, 17–21. <https://doi.org/10.4161/trns.1.1.12143>