



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

**AKCİĞER KANSERİ NEDENİYLE RADYOTERAPİ
UYGULANAN HASTALARDA EK BESLENME DESTEĞİ
ZAMANLAMASININ ETKİLERİ**

Dr. Can Azak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA -2025



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİğİ

**AKCİğER KANSERİ NEDENİYLE RADYOTERAPİ
UYGULANAN HASTALARDA EK BESLENME DESTEğİ
ZAMANLAMASININ ETKİLERİ**

Dr. Can Azak

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Fatih Göksel**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA -2025

TEŞEKKÜR

SBÜ Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde uzmanlık eğitimim ve tez süreci boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen tez sorumlu eğitim görevlisi aynı zamanda eğitim ve idari sorumlumuz Sn. Doç. Dr. Fatih GÖKSEL hocama teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, tez yardımcı danışmanı olarak destek veren eğitim görevlimiz Sn. Doç. Dr. Gülçin ERTAŞ hocama teşekkür ederim.

Tez ve diğer tüm çalışmalarında bilgi, birikim ve deneyimini paylaşan, uzmanlık eğitimimde özverili şekilde katkılarını esirgemeyen eğitim görevlimiz Sn. Doç. Dr. Ebru KARAKAYA hocama teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde ve hekimliğimde büyük katkıları olan, her zaman desteğini yanımda hissettiğim eğitim görevlimiz ve eğitim eski sorumlumuz Sn. Uzm. Dr. Bektaş KAYA hocama içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim sürecinde ismini sayamadığım, her zaman beni destekleyen ve eğitimime katkılarını esirgemeyen değerli eğitim görevlisi ve klinik uzmanlarımıza; asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim değerli dostlarım Uzm. Dr. Güçlü Sezai KILIÇOĞLU, Uzm. Dr. Hasan ÇAMLICALI, Uzm. Dr. Tuğba ULU, Dr. Aynura HAZİYEVA, Dr. Mustafa OLGUN, Dr. Emriye GÜLER ve adını yazamadığım tüm asistan hekim meslektaşlarım ve arkadaşlarıma; ekip çalışmasının önemi ve eğitimime katkıları için tüm değerli fizik mühendisi, radyoterapi teknikeri, hemşire, tıbbi sekreter ve sağlık personeli değerli iş arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm hayatımda her zaman yanımda olan, en büyük destekçilerim annem Dilek AZAK ve babam Halitbey AZAK'a, hayat arkadaşım, Neşe AZAK'a ve oğlum Umut Dora AZAK'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Nisan 2025

Dr. Can AZAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. AKCİĞER ANATOMİSİ	2
2.1.1. Akciğer Genel Anatomisi.....	2
2.1.2. Trakeobronşial Ağaç.....	4
2.1.3. Trakeanın Mikroskopik Yapısı	4
2.1.4. Akciğerin Mikroskoik Yapısı	5
2.1.5. İntrapulmoner Bronş	5
2.1.6. Bronşiyoller.....	5
2.1.7. Alveolar Kese.....	5
2.1.8. Pulmoner Arterler	6
2.1.9. Pulmoner Venler	6
2.1.10. Bronşiyal Arterler	6
2.1.11. Bronşiyal Venler	6
2.1.12. Akciğerin Lenfatik Drenajı	7
2.1.13. Akciğerin Sinirsel Uyarımı	7
2.2. AKCİĞER FİZYOLOJİSİ	7
2.2.1. Solunumun Fizyolojisi	7
2.2.2. İnspirasyon.....	8
2.2.3. Kompliyans	8
2.2.4. Elastisite	8
2.2.5. Sürfaktan Gerilimi	9
2.2.6. Ekspirasyon.....	10

2.3. AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ	10
2.4. AKCİĞER KANSERİ ETİYOLOJİSİ	10
2.4.1. Tütün Kullanımı	10
2.4.2. Tütün Dumanındaki Kanserojen Maddeler	11
2.4.3. Çevresel Tütün Dumanı	11
2.4.4. Elektronik Nikotin Dağıtım Sistemleri ve Elektronik Sigaralar	11
2.4.5. Sigara İçmeyenlerde Etiyoloji	12
2.4.6. Biyokütle Yakılması	12
2.4.7. Hava Kirliliği	13
2.4.8. Uranyum, Radyum ve Radon	13
2.4.9. Mesleki Maruziyetler (Asbest)	13
2.4.10. Genetik Yatkınlık ve Kanser Tarihçesi	14
2.4.11. Kronik Akciğer Hastalıkları	15
2.4.12. Enfeksiyonlar	16
2.4.13. Beslenme	16
2.4.14. Obezite ve Egzersiz	17
2.5. AKCİĞER KANSERİNİN SINIFLANDIRILMASI VE PATOLOJİSİ	17
2.5.1. Adenokarsinom	18
2.5.2. Skuamöz Hücreli Karsinom	19
2.5.3. Büyük Hücreli Karsinom	20
2.5.4. Nöroendokrin Tümörler (NET)	20
2.6. AKCİĞER KANSERİNDE KLİNİK BELİRTİLER, HASTANIN DEĞERLENDİRMESİ VE EVRELEME	22
2.6.1. Hastanın Değerlendirilmesi ve Evreleme	24
2.7. AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİ	28
2.7.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi	28
2.7.1.1 Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi	28
2.7.1.2 Lokal İleri Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi	29
2.7.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisi	31
2.8. AKCİĞER KANSERİNDE BESLENME	34
2.8.1. Kanserde Nutrisyon	35
2.8.2. Malnutrisyon, Kaşeksi, Sarkopeni Kavramları	35

2.9. MALNÜTRİSYON, KAŞEKSİ VE SARKOPENİ TANISINDA KULLANILAN ÖLÇÜM METOD VE TEKNİKLER.....	37
2.9.1. Antropometri.....	37
2.9.2. Biyoelektrik Empedans Analizi	37
2.9.3. Çift Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi	37
2.9.4. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	38
2.9.5. Ultrasonografi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI.....	40
3.2. TANIMLAR VE VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ.....	41
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	44
4. BULGULAR	45
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE ALIŞKANLIKLAR	45
4.2. HASTALIK VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ.....	45
4.3. SAĞKALIMLAR VE SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	47
4.4. YAŞAM KALİTESİ VE ALT PARAMETRELERİ İLE BUNLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLER.....	60
4.5. BESLENME VE BESLENME DESTEĞİNİN KULLANIMI İLE İLGİLİ SONUÇLAR	68
4.6. DOZİMETRİK VERİLER, RADYOTERAPİ İLİŞKİLİ YAN ETKİLER VE BUNLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	69
4.7. TEDAVİ TOLERASYONU	71
4.8. VKİ VE YAĞSIZ VÜCUT KİTLESİ DEĞİŞİMİ İLE BUNLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	71
5. TARTIŞMA.....	76
6. SONUÇLAR.....	82
7. KAYNAKLAR.....	83
8. ÖZGEÇMİŞ	93
9. EKLER.....	99
EK 1. ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	99
EK 2. EORTC QLQ C30 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ.....	100
EK 3. GLİM ÖLÇEĞİNE GÖRE MALNÜTRİSYON TANISI İÇİN	

FENOTİPİK VE ETİYOLOJİK KRİTERLER.....	101
EK 4. SARC-F ÖLÇEĞİ BİLEŞEN VE SKORLAMASI	102
EK 5. TEZ KONUSU ONAY FORMU	103



SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ANITA	Adjuvan Navelbine Uluslararası Araştırmacı Birliği
ASTRO	Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği
BHK	Büyük hücreli karsinom
BHNEK	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
BİA	Biyoelektrik empedans analizi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CALGB	Kanser ve Lösemi B Grubu
CMV	Sitomegalovirüs
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ÇTD	Çevresel tütün dumanı
DEXA	Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi
Dmax	Maksimum doz
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EBUS	Endoskopik bronşial ultrasonografi
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
ENDS	Elektronik nikotin dağıtım sistemleri
EORTC	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
ESPEN	Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği
EUS	Endoskopik ultrasonografi
EWGSOP	Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu
FDG	Florodeoksiglukoz
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition

GS	Genel sağkalım
H&E	Hematoksilen ve eozin
HPV	İnsan papilloma virüsü
IASLC	Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği
ICD	Uluslararası hastalık sınıflandırması
IFN	İnterferon
İHK	İmmünohistokimya
KHAK	Küçük hücreli akciğer karsinomu
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPS	Karnofsky performans skoru
KT	Kemoterapi
Lİ-KHDAK	Lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanseri
LMF	Lipid mobilize edici faktör
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NCDB	Ulusal kanser veri tabanı
NET	Nöroendokrin tümör
NOS	Özel olarak tiplendirilememiş
NSAID	Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PKI	Profilaktik kranial ışınlama
PMF	Protein mobilize edici faktör
PORT	Cerrahi sonrası radyoterapi
PS	Progresyonsuz sağkalım
PTV	Planlanan tedavi hacmi

QoL	Yaşam kalitesi
RT	Radyoterapi
RTOG	Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu
S.B.Ü	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SARC-F	Güç, yürümede yardım, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme
SEER	Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar
SHK	Skvamöz hücreli karsinom
SUV	Standartlaştırılmış alım değeri
SVK	Superior vena kava
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörü
TMT	Üçlü tedavi
TNF	Tümör nekroz faktörü
TNM	Tümör nod metastaz
TROD	Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği
TTF-1	Tiroid transkripsiyon faktörü-1
TTNA/B	Transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisi
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YVKİ	Yağsız vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demografik ve Hastalık Özellikleri	46
Tablo 2. Tüm Kohortta Genel ve Progresyonsuz Sağkalım İçin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları.....	55
Tablo 3. Malnütre Olmayan Hastalarda Genel ve Progresyonsuz Sağkalım İçin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları	57
Tablo 4. Tüm Kohortta Genel Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları	58
Tablo 5. Tüm Kohortta Progresyonsuz Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları.....	59
Tablo 6. Malnütre Olmayan Hastalarda Genel Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları.....	59
Tablo 7. Malnütre Olmayan Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları.....	59
Tablo 8. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Başında Yaşam Kalitesi Ölçeği Alt İşlev ve Semptom Skorları	61
Tablo 9. Radyoterapiye Bağlı Akut Yan Etkiler	70

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Akciğerin makroskopik anatomisi.....	3
Şekil 2. AJCC. Sekizinci Baskı Akciğer kanseri evre gruplaması ve TNM sistemi.....	28
Şekil 3. Kohortta Değerlendirilen Hastaların Kategorizasyonu	41
Şekil 4. Malnütrisyon Durumuna Göre Genel Sağkalım.....	47
Şekil 5. Eşzamanlı Kemoterapi Alan veya Almayan Evre 2-4 Hastalarda Genel Sağkalım.....	49
Şekil 6. Konsolidasyon Kemoterapisi Alan ve Almayan Evre 2-4 Hastalarda Genel Sağkalım	49
Şekil 7. Yaşa Göre Genel Sağkalım	50
Şekil 8. Vücut Kitle İndeksine Göre Genel Sağkalım	50
Şekil 9. Yağsız Vücut İndeksine göre Genel Sağkalım.....	51
Şekil 10. Malnütre Olmayan Hastalarda Erken ve Geç Beslenme Desteğine Göre Genel Sağkalım	52
Şekil 11. Malnütre Olmayan Hastalarda SARC-F Skoruna Göre Genel Sağkalım.....	52
Şekil 12. Malnütrisyon Durumuna Göre Progresyonsuz Sağkalım.....	53
Şekil 13. Malnütre Olmayan Hastalarda Beslenme Desteği Zamanlamasına Göre Progresyonsuz Sağkalım	55
Şekil 14. Tüm Kohortta Genel Yaşam Kalitesinin Radyoterapi Başından İtibaren Değişimi.....	60
Şekil 15. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecimde Genel Yaşam Kalitesinin Değişimi.....	61
Şekil 16. Beslenme Desteği Zamanlamasına Göre Genel Yaşam Kalitesi	62
Şekil 17. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde Fiziksel İşlev Değişimi	63
Şekil 18. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde Rol İşlevi Değişimi	64
Şekil 19. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde Bilişsel İşlev Değişimi	65

Şekil 20. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde Sosyal İşlev Değişimi	66
Şekil 21. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde Yorgunluk Semptomu Değişimi	67
Şekil 22. Tüm Kohortta Radyoterapi Sürecinde VKİ Değişimi	72
Şekil 23. Tüm Kohortta Radyoterapi Sürecinde YVKİ Değişimi	73
Şekil 24. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde VKİ Değişimi	74
Şekil 25. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde YVKİ Değişimi	74
Şekil 26. Malnütre Olmayan Hastalarda Beslenme Desteği Zamanlamasına Göre VKİ Değişimi	75
Şekil 27. Malnütre Olmayan Hastalarda Beslenme Desteği Zamanlamasına Göre YVKİ Değişimi	75

ÖZET

AKCİĞER KANSERİ NEDENİYLE RADYOTERAPİ UYGULANAN HASTALARDA EK BESLENME DESTEĞİ ZAMANLAMASININ ETKİLERİ

Amaç: Akciğer kanseri tanısıyla definitif radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanan hastalarda malnütrisyon, sarkopeni ve beslenme desteğinin zamanlamasının yaşam kalitesi, sağkalım ve tedavi tolerasyonuna etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışma, prospektif gözlemsel kohort araştırma çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya, S.B.Ü. Dr. Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi radyasyon onkolojisi kliniğine, 01 Haziran 2021 ve 31 Mayıs 2024 tarihleri arasında başvuran, akciğer kanseri tanısıyla definitif radyoterapi veya kemoradyoterapi planlanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası yaşam kalitesi, sekonder sonlanım noktaları ise genel ve progresyonsuz sağkalım ile bunlara etki eden antropometrik ve klinik faktörlerin saptanması, tedavi süresince ve sonrasında vücut kitle indeksi (VKİ), yağsız vücut kitle indeksinin (YVKİ) zaman içindeki değişimi olarak belirlenmiştir. Yaşam kalitesi EORTC QLQ-C30 formu ile, VKİ ve YVKİ biyoimpedans analiz yöntemi ile, sarkopeni taraması SARC-F anketi ile radyoterapi süresinde haftalık olarak, ardından kontrol vizitlerinde uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmada yaşam kalitesi ve alt işlevleri değerlendirildiğinde, radyoterapi başlangıcında malnütre olan hastalarda, malnütre olmayanlara göre radyoterapi sürecinde duygusal işlev, sosyal işlev skorları daha çok azalmış, yorgunluk, iştah kaybı ve kabızlık semptom skorları ise daha çok artmıştır. Malnütre olmayan hasta grubunda erken veya geç beslenme desteği sağlanması ile genel yaşam kalitesi veya alt işlevlerinde fark saptanmamıştır.

Radyoterapi başında malnütre olan hastalarda hem genel hem de progresyonsuz sağkalım olumsuz etkilenmiştir. Malnütre olmayan hastalarda erken beslenme desteği başlanması hem genel hem de progresyonsuz sağkalım süresini arttırmıştır.

Erken beslenme desteği başlanması ile vücut kitlesi ve yağsız vücut kitlesi daha iyi korunmuştur. Malnütre hastalarda radyoterapi sırasında hastaneye yatış daha sık yapılmıştır.

Sonuç: Akciğer kanserinde nütrisyonel durumunun tespiti ve malnütrisyonu gidişin önlenmesi sağkalım, yaşam kalitesi ve tedavi tolerasyonu gibi faktörler üzerinde olumlu yönde etki gösterebilir. Özellikle beslenme açısından riskli kabul edilen ve kemoradyoterapi gibi zorlayıcı tedaviler planlanan hastalarda erken beslenme desteği ve nütrisyonel danışmanlık sağlanması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, beslenme desteği, özefajit, radyoterapi, yaşam kalitesi

ABSTRACT

EFFECTS OF TIMING OF SUPPLEMENTAL NUTRITIONAL SUPPORT IN PATIENTS UNDERGOING RADIOTHERAPY FOR LUNG CANCER

Objective: To investigate the effect of malnutrition, sarcopenia and timing of nutritional support on quality of life, survival and treatment tolerance in patients with lung cancer undergoing definitive radiotherapy or chemoradiotherapy.

Materials and Methods: The study was designed as a prospective observational cohort research study. Patients who were admitted to the radiation oncology clinic of S.B.U. Dr. Ankara Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital between June 01, 2021 and May 31, 2024 and who were scheduled for definitive radiotherapy or chemoradiotherapy for lung cancer were included in the study. The primary endpoint of the study was quality of life, and secondary endpoints were determined as overall and progression-free survival and the determination of anthropometric and clinical factors affecting them, and the change in body mass index (BMI) and lean body mass index (LBMI) over time during and after treatment. Quality of life was assessed with the EORTC QLQ-C30 form, BMI and BMI with bioimpedance analysis, and sarcopenia screening with the SARC-F questionnaire was performed weekly during radiotherapy and then at control visits.

Results: When quality of life and sub-functions were evaluated in the study, patients who were malnourished at the beginning of radiotherapy had more decreased emotional function and social function scores and more increased fatigue, loss of appetite and constipation symptom scores than non-malnourished patients during radiotherapy. In the non-malnourished patient group, no difference was found in general quality of life or sub-functions with early or late nutritional support.

Both overall and progression-free survival were negatively affected in patients with malnutrition at the beginning of radiotherapy. In patients who were not malnourished, early initiation of nutritional support increased both overall and progression-free survival.

Body mass and lean body mass were better preserved with early initiation of nutritional support. Malnourished patients were more frequently hospitalized during radiotherapy.

Conclusion: Detection of nutritional status and prevention of progression to malnutrition in lung cancer may have a positive effect on factors such as survival, quality of life and treatment tolerance. It is important to provide early nutritional support and nutritional counseling, especially in patients who are considered to be at nutritional risk and in patients who are scheduled for challenging treatments such as chemoradiotherapy.

Keywords: Lung cancer, radiotherapy, esophagitis, nutritional support, quality of life

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, ülkemizde ve tüm dünyada en sık görülen kanserler arasındadır. 2022 yılında dünyada tüm cinsiyetlerde 2 milyon 480 bin 675 vaka ile en sık görülen kanser olmuştur(1). Etyolojide başta sigara ve tütün dumanı olmak üzere, hava kirliliği, biyokütle yakıtlar gibi etkenler bulunmaktadır (2).

Akciğer kanseri tedavisinde cerrahi, radyoterapi, sistemik ve destekleyici tedaviler evreye ve uygunluğa göre kullanılmaktadır. Bu tedaviler zaman zaman hasta için zorlayıcı ve tolerasyonu güç olabilmektedir.

Akciğer kanserinde radyoterapi hastalığın erken evresinden metastatik evreye kadar her döneminde kullanılmaktadır (3). Özellikle tam kür sağlamak amacıyla uygulanan radyoterapide tedavi dozları daha yüksek olduğu için tedavi alanında ve sistemik yan etkilerinin yönetimi oldukça önemlidir. Özefajit, akciğer kanseri radyoterapisinde görülen en önemli yan etkilerden biri olmakla birlikte erken derecelerde asemptomatik seyretmekte olup, ilerlemesiyle birlikte katı ve sıvı gıda alımında ağrı, boğazda takılma, ağrılı yutma ile semptomatik hale gelmektedir. Daha ileri derecelerde ise bu semptomlar besin alımında azalmaya neden olmakta ve ek beslenme desteği ihtiyacına sebep olabilmektedir.

Akciğer kanseri sistemik bir katabolik süreçtir ve hastada enerji ihtiyacını arttırabilmektedir. Tanı anında akciğer kanseri hastalarının bir kısmında belirgin kilo kaybı gözlenmektedir (4). Cerrahi, sistemik tedaviler ve radyoterapinin de eklenmesiyle hastanın kilo veya kas kaybı artabilir, bu yüzden hastanın beslenmesi ve genel durumu dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Kanser hastalarında erken beslenme desteğinin yaşam kalitesi, kilo alımı ve sağkalımı etkileyebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (5). Kanser hastalarında malnütrisyonun tanısı ve derecesi için GLIM ölçeği sıklıkla kullanılmaktadır (6, 7). Bu çalışmanın amacı, akciğer kanserinde radyoterapi uygulanan hastalarda malnütrisyonun, sarkopeni durumunun ve beslenme desteği zamanlamasının, yaşam kalitesine, genel ve hastalısız sağkalıma, tedavi tolerasyonuna, radyoterapiye bağlı yan etkilere, kilo ve yağsız vücut kitlesindeki değişimine etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

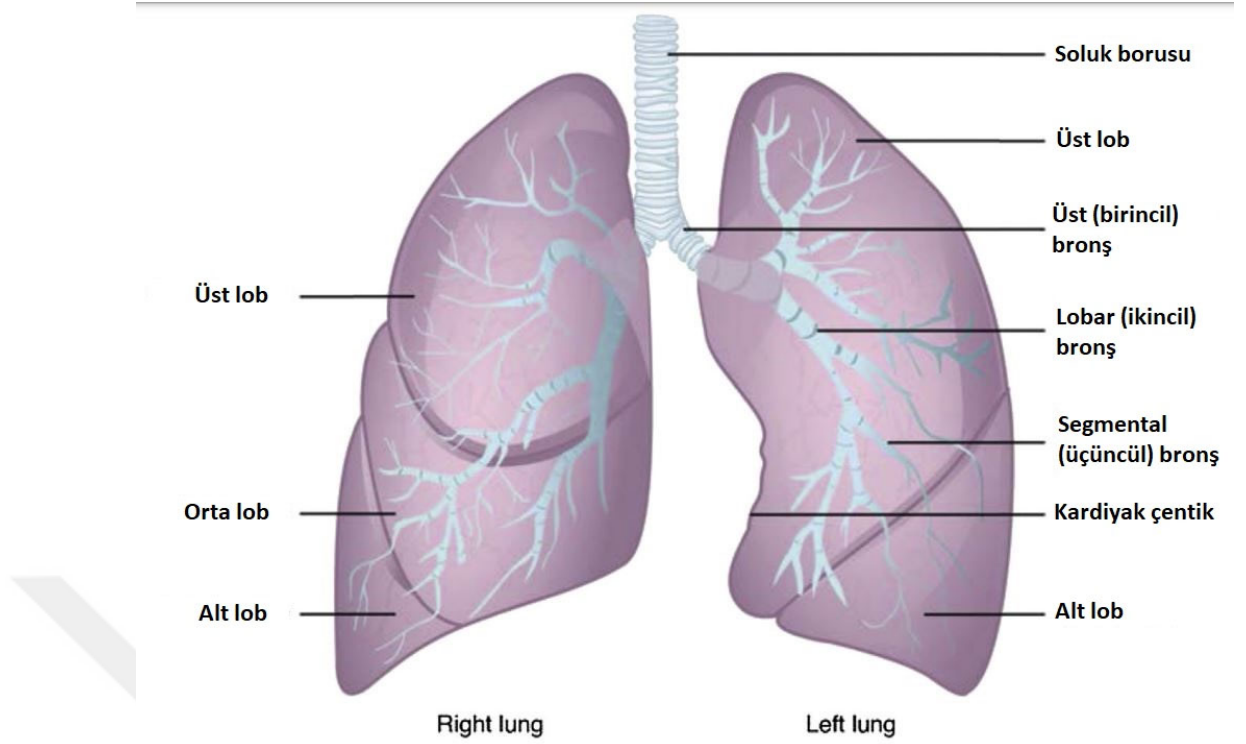
2.1. AKCİĞER ANATOMİSİ

2.1.1. Akciğer Genel Anatomisi

Akciğerler bir çift solunum organıdır ve göğüs boşluğunda bulunur. Sağ ve sol akciğerler, kalbin, büyük damarların, bronşların, yemek borusunun ve diğer organların bulunduğu mediasten ile birbirinden ayrılır. Her akciğer solunum yolları ve alveollerden oluşur. Sağlıklı akciğerler yumuşak ve hafiftir. Akciğerin stroması, akciğerlerin ekspirasyon sırasında pasif olarak geri çekilmesine izin veren fibröz elastik bağ dokusundan oluşur (8). Akciğerlerin yüzeyleri *visseral* plevra ile kaplıdır ve göğüs boşluğu *parietal* plevra ile kaplıdır. Plevral boşluk, *parietal* ve *visseral* plevra arasında potansiyel bir boşluktur. Plevral membranlar, plevral yüzeyleri yağlayan ve akciğerlerin nefes alma sırasında göğüs duvarı üzerinde kaymasını sağlayan plevral sıvı olan seröz bir salgı üretir.

Akciğerler koni şeklinde organlardır ve dar üst kısmı, *klavikulanın* ortasından 2,5 cm yukarıda olan tepe noktasıdır. Apeks servikal plevra ile kaplıdır. Akciğerin aynı taraftaki diyafram üzerinde yer alan geniş alt kısmı tabandır. Sağ akciğer sol akciğerden nispeten daha büyüktür çünkü kalp sağa göre daha çok sola doğru yerleşmiştir.

Her akciğerin üç yüzeyi ve üç sınırı vardır (Şekil 1). Ön sınır, *sternoklaviküler* eklemin arkasından geçen *apeksten* başlar. Sağ akciğerde, sternumun yan kenarı boyunca dikey olarak alçalır ve *ksifisternal* eklemden alt sınırla buluşur. Sol akciğerin ön sınırı 4. kaburga kıkırdağına kadar iner ve yanlara doğru geçer. Kalp çentiği daha derin bir girintiye sahiptir. Aşağıya ve içe doğru kıvrılarak 6. kosta kıkırdağını karşılar. Alt sınır orta klaviküler hatta 6. kaburgayı, orta aksiller hatta 8. kaburgayı geçer ve 10. torasik omurun spinöz uzantısına doğru yönlendirilir. Arka sınır, alt sınırın arka ucundan tepe noktasına kadar uzanır.



Şekil 1. Akciğerin makroskopik anatomisi

Her akciğer fissürler tarafından loblara bölünmüştür. Sağ akciğerde iki fissür ve üç lob vardır; yatay ve eğik fissür ile üst, orta ve alt lob. Sol akciğerdeki oblik fissür ile bölünmüş üst ve alt lob olmak üzere iki lob vardır (9). Eğik fissür, 2. torasik omurun spinöz uzantısından, 6. kostal kıkırdaktaki alt sınırla buluşmak üzere 6. kaburgayı takip ederek aşağıya doğru spiral bir yol izleyerek uzanır. Sağ akciğerin yatay fissürü, 4. kaburga boyunca eğik fissürden ve anteriorda kostal kıkırdaktan uzanır.

Sağ akciğerin diyafragmatik yüzeyinin içbükeyliği karaciğer nedeniyle sol akciğere göre daha derindir (10). Mediastinal yüzey orta mediasten ile ilişkilidir ve kök yapılarının akciğere girip çıktığı akciğer hilusunu içerir. Kökün önden arkaya doğru yapıları; akciğer toplardamarı, akciğer atardamarı ve bronşlardır.

Sağ akciğerde mediastinal yüzeyde *vena kava superior*, *azigos ven* arkı, *vena kava inferior*, kalp ve yemek borusunun oluşturduğu izlenimler vardır. Benzer şekilde sol akciğerin mediastinal yüzeyinde inen aorta, aorta arkı ve kalp izlenimi için oluklar vardır (11).

2.1.2. Trakeobronşial Ağaç

Soluk borusu, larinksin alt ucundan (6. servikal omur) uzanan fibrokartilajinöz bir tüptür. Duvarında arka yüzünde tamamlanmamış C şeklinde kıkırdaklar bulunur ve boşluk, *trakealis* kası adı verilen düz kasla doldurulur. Torasik 4. Omur (sternal açığı) seviyesinde sağ ve sol ana bronşlara ayrılır. Her ana bronş *hilus* yoluyla akciğere girer (12). Sağ ana bronş, sol ana bronşa göre daha kısa, daha geniş ve daha diktir. Her ana bronş, akciğer loblarını beslemek için akciğer içinde *lober* bronşlara (ikincil bronşlar) ayrılır. Her *lober bronş*, *bronkopulmoner* segmentleri besleyen segmental bronşlara (üçüncül bronşlar) tekrar bölünür. Bronkopulmoner segmentler piramidal şekillidir ve apeksleri hilusa doğru, bazıları ise akciğer yüzeyinde yer alır. Bağ dokusu septaları ile birbirlerinden ayrılırlar. Her segmentin ayrı bir arteriyel kaynağı (pulmoner arterin üçüncül dalı) ve işlevi vardır. Akciğer venlerinin segmentler arası kısımları tarafından boşaltılırlar. Segmentlerin birleşimine bağlı olarak sağ akciğerde 10, sol akciğerde 8-10 segment vardır. Enfeksiyonlar ve neoplastik hastalıklar sıklıkla bir veya daha fazla segmentte lokalizedir(12). *Segmental bronşlar*, *terminal bronşiyoller* olarak biten çok sayıda iletken *bronşiyol* ile devam eder. *Terminal bronşiyoller* ayrıca solunum *bronşiyolleri* olarak bilinen mikroskobik dallara bölünür ve bunlar da alveol kümeleri ile çevrelenmiş alveolar keselere giden birkaç *alveoler* kanala bölünür.

2.1.3. Trakeanın Mikroskobik Yapısı

Mukozadaki döşeyici epitel, goblet hücreli, yalancı çok katlı siliyer silialı epiteldir. Epitel çok kalın bir bazal membran üzerinde yer alır. Lamina propria nispeten ince bir tabakadır ve muskularis mukozanın yerine geçen uzunlamasına düzenlenmiş elastik liflerden oluşur. Submukoza, trakeal bezler adı verilen birçok küçük karışık bezden (seröz ve mukoza bezleri) oluşur. Kanalları trakea lümenine açılır ve en sık kıkırdak aralıklarında kümeler halinde bulunur. Submukoza trakeal kıkırdaklarla adventisyadan ayrılır. Trakeal kıkırdaklar Arkaya doğru açılan “C” şeklinde *hyalin* kıkırdaklardır. Bu açık aralık, *trakealis* kası adı verilen fibroelastik doku ve düz kaslardan oluşan bir zarla doludur. Adventisya kıkırdak halkalarının periferinde yer alır ve trakea duvarını besleyen kan damarları, lenfatikler ve sinirlerden oluşur (13).

2.1.4. Akciğerin Mikroskoik Yapısı

Akciğerin temel bileşeni, bileşik keselerde sonlanan dallanan hava tüpleri sistemidir; iletim ve solunum bölümleri. İletim bölümü bronş dallarından ve tüm *terminal bronşiyollerden* oluşur. Ekstrapulmoner bronşların mikroskobik özellikleri *trakea* ile aynıdır.

2.1.5. İntrapulmoner Bronş

Döşeyici epitel, goblet hücresi içeren yalancı çok katlı kolumnar siliyer epiteldir. *Lamina propria* incedir ve düz kaslarla (*muskularis mukoza*) çevrelenmiştir. Muskularis mukoza kasılması mukozanın katlanmasına neden olur. Submukoza, bronşlar küçüldükçe sayısı ve boyutu azalan karışık seromüköz bezlerden oluşur. Ayrı, düzensiz kıkırdak plakaları vardır (14). *Adventisya* ise orta derecede yoğun bağ dokusundan oluşur.

2.1.6. Bronşiyoller

En büyük *bronşiyol* yaklaşık 1 mm çapında, en küçüğü ise yaklaşık 0,5 mm çapındadır.

Epiteli basit *kolumnar sillidir*, *bronşa* göre kadeh hücreleri daha seyrek hale gelir ve daha küçük tüplerde kaybolur. *Muskularis mukozası* nispeten daha kalındır ve birçok elastik lif düz kaslarla karışır. *Adventisya* kıkırdak ve bezleri içermez. Bronşçuklar ve küçük kanalların çökme eğilimi yoktur çünkü akciğer dokusunun elastik çerçevesi bu tüplerin her tarafını çeker.

Solunum bölümü solunum bronşiyolleri, *alveol* kanalları, *alveol* keseleri ve *alveollerden* oluşur. Fibröz doku, düz kaslar, damarlar ve sinirler hava geçişlerine eşlik eder. Solunum bronşiyollerinin çapı 0,5 mm veya daha azdır. Epitel basit sütunlu hücrelerden basit küboidal hücrelere kadar değişir. Kadeh hücreleri, kıkırdak ve bezler yoktur. İnce destek duvarı liflerden, düz kaslardan ve elastik liflerden oluşan spiral bir ağdan oluşur(15).

2.1.7. Alveolar Kese

Döşeyici epitel düzleşecek şekilde azalır. Epitelin dışında düz kas spiralleri ve

bazı bağ dokusu bulunur. *Alveol* kümeleri (alveolar keseler) lümenine açılır. *Atriyum*, *alveolar kanal* ile birkaç hava kesesi arasındaki herhangi bir odadır. *Alveoler kese*, basit *skuamöz* epitel ile kaplıdır ve değişken sayıda alveolden oluşur. Kas, kıkırdak veya bez içermez. Her *atriyuma* iki ila beş adet tek veya bileşik *alveoler* kese açılır. *Alveolus*: *Alveolar* epitel tip 1 ve 2 alveoler hücrelerden oluşur. Tip 1 pnömosit, hücreleri veya hava boşluğu ile septal duvarlar arasında bariyer oluşturan düz hücrelerdir. Tip 2 pnömosit hücreleri sürfaktan üreten ve alveolar yüzey gerilimini azaltan hücrelerdir. Alveoler hava boşluklarında ve septal bağ dokusunda sırasıyla *alveolar* ve septal *makrofajlar* bulunur. Hava-kan bariyeri, ince bir yüzey aktif madde tabakası, tip I epitel hücreleri ve kılcak endotel hücrelerinden oluşan alveoler septumu içerir.

2.1.8. Pulmoner Arterler

Sağ ve sol pulmoner arterler torasik vertebra seviyesinde pulmoner gövdeyi oluşturur. Kanı havalandırma için taşırlar ve ikincil lobar arterlere bölünürler. Lobar arterler tekrar tersiyer segmental arterlere ayrılır. Akciğerlerde arterler ve bronşlar eşleştirilmiştir.

2.1.9. Pulmoner Venler

Her akciğerin üst ve alt pulmoner damarları, ilgili loblardan gelen arteriyel kanı kalbin sol atriyumuna toplar. Pulmoner venler konum olarak bölümler arasındadır ve bağ dokusu septasında hilusa doğru uzanır.

2.1.10. Bronşiyal Arterler

Sağ akciğerde bir bronşiyal arter, sol akciğerde ise iki tane vardır. Bunlar torasik aortun dallarıdır ve akciğerlerin destek dokularına oksijenli kan sağlarlar.

2.1.11. Bronşiyal Venler

Bronşiyal arterler tarafından akciğerlere sağlanan kan, bronşiyal damarlar tarafından boşaltılır. Geriye kalan venöz kan pulmoner venler tarafından boşaltılır. Sol bronşiyal ven aksesuar hemiazygos venine veya sol superior interkostal vene, sağ bronşiyal ven ise azigos venine boşalır.

2.1.12. Akciğerin Lenfatik Drenajı

Yüzeyel lenfatik *pleksus visseral plevranın* derinliklerinde bulunur ve bronkopulmoner lenf düğümlerine boşalmaktadır. Derin lenfatik pleksus bronşların submukozasında ve *peribronşiyal* bağ dokusunda bulunur. Lenf damarları *pulmoner* lenf düğümlerine, ardından bronkopulmoner düğümlere ve *trakeobronşiyal* lenf düğümlerine boşalmaktadır. Sağ akciğerin tamamı *trakeobronşiyal* lenf düğümlerine boşalmakta ve sol akciğerin üst kısmı da benzer şekilde sol taraftaki düğümlere boşalmaktadır. Bununla birlikte, sol akciğerin alt lobundan gelen birçok lenfatik, sağ trakeobronşiyal lenf düğümlerine boşalmaktadır. Sağ *trakeobronşiyal* lenf düğümlerinden gelen lenf nihayet sağ lenfatik kanala boşalırken, sol trakeobronşiyal lenf düğümleri torasik kanalda sonlanmaktadır (8).

2.1.13. Akciğerin Sinirsel Uyarımı

Ön ve arka *pulmoner pleksuslar* akciğer kökünün önünde ve arkasında yer alır ve *vagus* sinirinin dalları ve sempatik gövdelerden oluşmaktadır (12).

2.2. AKCİĞER FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Solunumun Fizyolojisi

Solunum, havanın vücudun dışından bronş ağacına ve alveol boşluklarına hareketidir ve bunu bu sürecin tersine çevirmesi takip eder. Havanın bu hareketinden sorumlu olan eylemlere *inspirasyon* veya *inhalasyon* ve *ekspirasyon* veya *ekshalasyon* denir (16).

Havanın akciğerlere girip çıkması, akciğer hacimlerindeki değişikliklerin neden olduğu basınç farklılıklarından meydana gelir. Ventilasyon, yüzey gerilimi, elastikiyet ve bunların uyumu dahil olmak üzere akciğerlerin fiziksel özellikleri tarafından indüklenir (16).

İletim bölgesi ile terminal bronşiyoller arasında yüksek basınçtan alçak basınca doğru hava hareketi, hava yollarının iki ucu arasındaki basınç farklarından dolayı meydana gelir. Bronşiyollerden hava akışı basınç farkıyla doğru orantılı, akışa karşı sürtünme direnciyle ters orantılıdır. Pulmoner sistemdeki basınç farklılıkları akciğer hacimlerindeki değişikliklerden kaynaklanır. Akciğerlerin yüzey gerilimi, elastikiyeti

ve kompliyansı akciğerin işleyişini etkileyen fiziksel özelliklerdir (16).

2.2.2. İnspirasyon

Atmosfer basıncı, havayı akciğerlere doğru hareket ettiren kuvvettir. Deniz seviyesinde bu basınç, bir tüpteki yaklaşık 760 milimetre yüksekliğindeki bir cıva sütununu (Hg) desteklemek için yeterlidir. Bu nedenle normal hava basıncı 760 mmHg'ye eşittir (17).

Hava ile temas eden tüm yüzeylere hava basıncı uygulanır. Hepimiz hava soluduğumuzda akciğerlerin iç yüzeyleri de basınca maruz kalır. Başka bir deyişle, solunum kasları dinlenme halindeyken akciğerlerin ve alveollerin iç kısmı ile göğüs kafesinin dış kısmı üzerindeki basınçlar hemen hemen aynıdır (17).

2.2.3. Kompliyans

Akciğerler oldukça esnektir; aslında bir balondan 100 kat daha fazla esnektirler. Genişleyebilirlik için kullanılan diğer bir terim ise akciğerlerin basınç altında genişleyebilme kolaylığı olarak adlandırılan kompliyanstır (18).

Akciğer kompliyansı, sembolik olarak $\Delta V/\Delta P$ olarak ifade edilen, transpulmoner basınçtaki değişiklik başına akciğer hacmindeki değişiklik olarak tanımlanabilir. Belirli bir transpulmoner basınç, akciğerlerin kompliyansına bağlı olarak daha fazla veya daha az genişlemeye neden olacaktır. Akciğerlerin kompliyansı, genişlemesine karşı direnç oluşturan faktörler tarafından azaltılır (18). Akciğerin bağ dokusu proteinleriyle infiltrasyonu (pulmoner fibrozis adı verilen bir durum) benzer şekilde akciğer kompliyansını azaltır. Hava geçişlerini tıkayan, akciğer dokusunu tahrip eden veya akciğer genişlemesini başka şekillerde engelleyen durumlar da akciğerin kompliyansını azaltır.

2.2.4. Elastisite

Esneklik terimi, herhangi bir yapının gerildikten sonra başlangıç boyutuna dönme eğilimini ifade eder. Akciğerlerdeki yüksek elastin protein içeriği nedeniyle çok elastiktirler ve gerilmeye karşı dayanıklıdırlar. Akciğerler normalde göğüs duvarına yapışık olduğundan her zaman elastik bir gerilim halindedirler. Bu gerilim inspirasyon sırasında akciğerler gerildiğinde artar ve ekspirasyon sırasında elastik geri tepme ile azalır (17).

2.2.5. Sürfaktan Gerilimi

Gerilmeye karşı direnç gösteren kuvvetler arasında elastik direnç ve alveollerdeki sıvının uyguladığı yüzey gerilimi yer alır. Akciğerler, normalde alveol yüzeyinde yalnızca çok ince bir sıvı filmi bırakan iki antagonist süreçte sıvıyı hem salgılar hem de emer. Sıvı emilimi (esas olarak ozmoz yoluyla) Na^+ 'nın aktif taşınmasıyla sağlanırken, sıvı sekresyonu Cl^- 'nin alveoler epitel hücrelerinden aktif taşınmasıyla sağlanır. Bununla birlikte, bazı alveolar hücreler (tip II pnömositler), alveolar hava boşluklarına sürekli olarak salgılanan, yüzey aktif madde adı verilen bir lipoprotein karışımı sentezler. Bu salgı, özellikle akciğer hacimleri düşük olduğunda alveollerin çökme eğilimini azaltır ve inspiratuar çabaların alveolleri şişirmesini kolaylaştırır (19).

Normalde alveollerde bulunan ince sıvı filmi, yüzeydeki su moleküllerinin havadan çok diğer su moleküllerine çekilmesi nedeniyle oluşan bir yüzey gerilimine sahiptir. Sonuç olarak yüzey suyu molekülleri, alttan gelen çekim kuvvetleri tarafından sıkı bir şekilde birbirine çekilir. Bu yüzey gerilimi alveolün çökmesine neden olur ve bu süreçte alveol içindeki havanın basıncı artar. Laplace yasasına göre, bu şekilde oluşturulan basınç, yüzey gerilimi ile doğru orantılı, alveolün yarıçapı ile ters orantılıdır. Bu yasaya göre, eğer yüzey gerilimi her ikisinde de aynı olsaydı, daha küçük bir alveoldeki basınç, daha büyük bir alveoldeki basınçtan daha büyük olurdu. Küçük alveolün daha büyük basıncı, havasını daha büyük olana boşaltmasına neden olur. Bu normalde meydana gelmez çünkü alveolün boyutu küçüldükçe yüzey gerilimi azalırken yarıçapı da azalır. Akciğerlerdeki elastik liflerin geri çekilmesi plevral boşluktaki basıncı azaltır. Sonuç olarak intraplevral basınç, atmosfer basıncından yaklaşık 4 mmHg daha düşüktür.

Bir kişi ekspiratuar (arka i) interkostal kasları kasarak normalden daha fazla hava verebilir. Bu kaslar göğüs kemiğini ve kaburgaları aşağı ve içeri doğru çekerek akciğerlerdeki hava basıncını artırarak daha fazla havayı dışarı iter. Ayrıca dış ve i oblikler, transversus abdominis ve rektus abdominis dahil olmak üzere karın duvarı kasları, karın organlarını içe doğru sıkıştırır. Böylece, karın duvarı kasları karın boşluğundaki basıncı artırabilir ve diyaframı akciğerlere karşı daha da yükseğe zorlayarak akciğerlerden ilave havayı dışarı itebilir (17).

2.2.6. Ekspirasyon

Normal istirahat ekspirasyonundan sorumlu olan kuvvetler akciğer ve karın organlarının elastik geri tepmesinden ve yüzey geriliminden gelir. Akciğerler, nefes alma sırasında akciğer genişledikçe esneyen önemli miktarda elastik doku içerir. Diyafram indirildiğinde, altındaki karın organları sıkıştırılır. İnspirasyonun ardından diyafram ve dış interkostal kaslar gevşerken, akciğerin elastik dokuları akciğerin geri çekilmesine ve orijinal şekillerine dönmeye neden olur (17). Benzer şekilde karın organlarındaki elastik dokular, diyaframın yukarı doğru itilmesini sağlayarak, bunların orijinal şekline dönmeye neden olur. Aynı zamanda alveolün nemli yüzeyleri arasında gelişen yüzey gerilimi onları küçültür. Bu faktörlerin her biri, intraalveoler basıncı atmosfer basıncının yaklaşık 1 mmHg üzerine çıkarır ve akciğerlerin içindeki havayı solunum yollarından dışarı çıkmaya zorlar. Normal istirahat ekspirasyonu, kasların kasılması olmadan pasif olarak gerçekleşir (17).

2.3. AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Akciğer kanseri 2022 yılı verilerine göre Türkiye’de ve dünyada en sık görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir. Dünyada 2.480.308 yeni vaka ile tüm kanser vakalarının %12,4’ünü oluşturmaktadır. Türkiye’de 41.032 yeni vakaya tanı konulmuştur, tüm tanı alan kanser vakalarının %17,1’i olmuştur. Akciğer kanserinden 1 yılda 38.505 ölüm görülmüştür, Akciğer kanserinde cinsiyetlere göre ayrı ayrı bakıldığında erkeklerde 2022 yılındaki vaka sayısı 33.039 ile tüm vakaların %24,9’u, kadınlarda ise 7.993 vaka ile tüm vakaların %7,4’ünü oluşturmaktadır (1).

2.4. AKCİĞER KANSERİ ETİYOLOJİSİ

Sigara içme prevalansının azalması ve sigara içmeyenlerde akciğer kanseri vakalarının artmasıyla birlikte hastalık gelişiminin daha iyi anlaşılmasının önemi artmaktadır. Tütün içimi akciğer kanseri için önde gelen risk faktörü olmayı sürdürse de risk diğer maruziyetlerle bağlantılıdır ve akciğer kanserinin önlenmesi, bilinen risk faktörlerine maruziyetten kaçınmaya veya bu maruziyeti azaltmaya odaklanmalıdır.

2.4.1. Tütün Kullanımı

Sigara şeklinde tütün kullanımı, 1900’lerde ortalama yetişkinin yılda 100

sigaradan daha az sigara içmesiyle, 1960'larda tahmini maksimum kişi başına yılda yaklaşık 4400 sigaraya kadar önemli ölçüde artmıştır (20). Akciğer kanseri için en önemli değiştirilebilir risk faktörü olup, akciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ı tütün kullanımından kaynaklanmaktadır (21).

2.4.2. Tütün Dumanındaki Kanserojen Maddeler

Tütün sigara dumanı, gaz ve parçacıklı bileşiklerden oluşan karmaşık bir aerosoldür. Duman ana duman ve yan duman bileşenlerinden oluşur. Ana duman, sigaranın içindeki havanın solunmasıyla üretilir ve sigara içen kişinin dumana maruz kalmasının birincil kaynağıdır.

Akciğer kanserinde özellikle endişe verici ajanlar, tütünün işlenmesi ve sigara içilmesi sırasında nikotin nitrozasyonu ile oluşan tütüne özgü N-nitrozaminlerdir (2).

Akciğer kanserlerinin %80'den fazlası tütüne maruz kalan kişilerde ortaya çıkmasına rağmen, ortalama sigara içenlerin %20'sinden azı akciğer kanserine yakalanmaktadır. Kanser duyarlılığındaki bu değişkenlik muhtemelen diğer çevresel faktörlerden veya genetik yatkınlıktan etkilenmektedir.

2.4.3. Çevresel Tütün Dumanı

Çevresel tütün dumanı (ÇTD) veya pasif içiciliğin akciğer kanseri riskinin artmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Boylamsal çalışmalar, hiç sigara içmeyenlerde ÇTD ile akciğer kanseri arasındaki bu artan risk ilişkisini göstermiştir (22). Tüm kanserler genelinde ÇTD ile ilişkili kanser riskini değerlendiren yakın tarihli bir meta-analiz, tütün dumanına maruz kalan hiç sigara içmeyenler ile böyle bir maruziyete maruz kalmayan hiç sigara içmeyenler arasında akciğer kanseri riskinin arttığını bulmuştur; bu ilişki kadınlarda en güçlüdür (23). Sigara içenlerin sayısındaki azalma aynı zamanda ÇTD'ye maruz kalan bireylerin sayısını da azaltacaktır. Bu nedenle akciğer kanseri riskinin azaltılmasında sigarayı bırakmanın önemi göz ardı edilemez.

2.4.4. Elektronik Nikotin Dağıtım Sistemleri ve Elektronik Sigaralar

Akciğer kanseri riskini potansiyel olarak etkileyen en yeni ve en tartışmalı ürünler, elektronik sigara, e-kalemler, e-pipolar, e-nargile ve e-puroları içeren

elektronik nikotin dağıtım sistemleridir (ENDS). ENDS'nin düzenlemeye tabi olmayan birden fazla marka ve tatlandırıcıyla kullanımındaki endişe verici artış, bu cihazların güvenliğinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Elektronik sigara buharı bileşenlerinin geleneksel tütün sigarası dumanından farklı olmasına rağmen, mevcut veriler formaldehit, asetaldehit ve reaktif oksijen türlerinin hava yolu ve akciğer epitelinde inflamatuvar hasara neden olacak yeterli yoğunlukta mevcut olduğunu göstermektedir. ENDS'ye yönelik aerosoller polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozaminler ve eser metaller içerebilir ve bunların tümör oluşumuna katkıları belirsizdir (24).

2.4.5. Sigara İçmeyenlerde Etyoloji

Hiç sigara içmeyen terimi, ömür boyu sigara içmeyenler de dahil olmak üzere, yaşamları boyunca 100'den az sigara içmiş olan kişileri ifade eder. Genel küresel istatistikler, erkeklerde akciğer kanserlerinin %15'inin ve kadınlarda %53'e kadarının sigarayla ilişkilendirilemeyeceğini tahmin etmektedir; bu da hiç sigara içmeyenlerde güçlü bir cinsiyet yanlılığının altını çizmektedir (25). Ayrıca, dünya çapındaki tüm akciğer kanseri vakalarının %25'ini hiç sigara içmeyenler oluşturmaktadır. Hiç sigara içmeyenlerdeki akciğer kanseri ayrı olarak ele alınsaydı, rahim ağzı, pankreas ve prostat kanserlerinden önce dünya çapında kanserden ölümlerin yedinci en yaygın nedeni olacaktı. Adenokarsinom küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hiç sigara içmeyenlerin oranı 1990'dan 1995'e ve 2011'den 2013'e kadar %8,0'dan %14,9'a çıkmıştır; bu durum küçük hücreli akciğer kanseri veya skuamöz hücreli küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hiç sigara içmeyenler için geçerli değildir (26). Sigara içme prevalansının azalması ve sigara içmeyenlerde akciğer kanseri oranının artmasıyla birlikte, tütün içmenin yanı sıra akciğer kanserine katkıda bulunan diğer etiyolojik faktörlerin daha iyi anlaşılması aciliyeti artmaktadır.

2.4.6. Biyokütle Yakılması

Evsel kömür yakılmasından kaynaklanan iç mekan emisyonları, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından kanserojen olarak sınıflandırılmaktadır ve biyokütle yakıtından kaynaklanan, özellikle odundan kaynaklanan emisyonlar, olası kanserojen olarak sınıflandırılır. Odun dumanından kaynaklanan akciğer kanserinin, tütün dumanından kaynaklanan akciğer kanserinden farklı davranabileceği ileri sürülmüştür (2).

2.4.7. Hava Kirliliği

İklim değişikliği ve sanayileşme hızı nedeniyle ciddi bir küresel sorun olan hava kirliliği, şüpheli parçacıklar, kükürt dioksit ve dumanın en yüksek konsantrasyonlarının kaydedildiği dünya çapındaki birçok büyük nüfuslu şehirde kötüleşmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, hava kirliliğinin, özellikle de parçacık maddeye maruz kalmanın, sigara içiminden bağımsız olarak artan akciğer kanseri riski ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (27).

2.4.8. Uranyum, Radyum ve Radon

Uranyumun doğal bozunması, alfa parçacıkları yayıldığında radon gazına bozunan radyum üretir. Uranyum ve radyum toprakta, kayalarda ve madenlerde değişken konsantrasyonlarda bulunur. Muhtemelen bu maruziyetler nedeniyle madencilik, akciğer kanseriyle ilişkilendirilen en eski meslektir. Artan akciğer kanseri riskine neden olan etiyolojik faktörlerin başlangıçta toza bağlı pnömokonyoz, arsenik veya kobalt olduğu düşünülse de asıl kanserojenlerin, başta radon ve onun bozunma ürünleri olmak üzere radyoaktif materyaller olduğu tespit edilmiştir. Alfa radyasyonu, solunum epiteli de dahil olmak üzere dokulara oldukça zarar verir. Bu radon bozunma ürünlerinin solunması ve ardından akciğerde alfa parçacığı emisyonu hücrelere ve genetik materyale zarar verebilir. Sonuçta radon bozunması, 22 yıllık uzun bir yarı ömre sahip olan kurşun üretir. Radon hem mesleki tehlike hem de genel popülasyonun maruz kaldığı maruziyet konusunda kapsamlı verilere sahip, köklü bir kanserojendir. Yeraltı madencilerinde radon maruziyeti ile akciğer kanseri riski arasında doğrusal bir ilişki rapor edilmiştir (28).

2.4.9. Mesleki Maruziyetler (Asbest)

Akciğer kanserojenleri olduğu öne sürülen veya kanıtlanmış mesleki maruziyetler arsenik, asbest, berilyum, kadmiyum, klorometil eterler, krom, nikel, radon, silika ve vinil klorürü içerir. Dünya çapında erkeklerde akciğer kanseri ölümlerinin %10'unun ve kadınlarda %5'inin asbest, arsenik, berilyum, kadmiyum, krom, nikel, silika ve dizel dumanı gibi mesleki karsinojenlere maruziyete atfedilebileceği tahmin edilmektedir (29). Akciğer kanserine ilişkin göreceli risk, yalnızca asbeste maruz kalma durumunda 6 kat, yalnızca sigara içmede 11 kat, ancak

hem asbest hem de sigara dumanına maruz kalma durumunda artış 59 kata kadar çıkabilir (30). Asbestozlu işçi alt grubunu hedef alan bu popülasyondaki kanser önleme programlarının en önemli hedefi sigarayı bırakmak olmalıdır.

2.4.10. Genetik Yatkınlık ve Kanser Tarihçesi

Akciğer kanserinin moleküler epidemiyolojisi ve akciğer karsinojenlerine karşı konakçı duyarlılığı genetik belirteçleri hakkında çok şey öğrenilmiştir. Duyarlılık genetik faktörleri arasında yüksek penetranslı, düşük frekanslı genler; düşük penetranslı, yüksek frekanslı genler ve edinilmiş epigenetik polimorfizmler yer almaktadır. Nadir kanser sendromlarındaki (Bloom ve Werner sendromları) olduğu gibi ailesel ilişki yaklaşımları, yüksek penetrasyonlu, düşük frekanslı genleri keşfetmek için kullanılmıştır. Ailesinde akciğer kanseri öyküsü olan sigara içenlerde akciğer kanseri riski 2 kat artarken, sigara içmeyenlerde de risk artmaktadır (31).

Düşük penetrasyonlu ve yüksek frekanslı birçok aday duyarlılık geni rapor edilmiştir. Geçtiğimiz 20 yılda akciğer kanserine genetik yatkınlık üzerine 1000'den fazla aday gen ilişkilendirme çalışması yapılmış ancak net bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bir çalışma, akciğer kanseri duyarlılığı ile önemli ilişkiler sergileyen 21 genden 22'sini (ATM, CXCR2, CYP1A1, CYP2E1, ERCC1, ERCC2, FGFR4, SOD2, TERT ve TP53 dahil) bildirmiştir (32). Akciğer kanserine yönelik toplu genom çapında ilişkilendirme çalışması analizi için mevcut verilerle birleştirilen genotipik analiz ile, akciğer kanserinin histolojik alt tipleri genelinde genetik duyarlılıkta çarpıcı heterojenliği vurgulayan 18 (10 yeni dahil) duyarlılık lokusu tanımlanmıştır (33). Bu çalışmada aday genler olarak RNASET2, SECISBP2L ve NRG1'in yanı sıra kolinerjik nikotinik reseptör CHRNA2 ve telomerle ilişkili OFBC1 ve RTEL1 genleri vurgulanmıştır (33). Yüksek derinlikli, yüksek doğruluklu mikrosatellit genotipleme, 2 geni (ARID1B ve REL) ve 2 önemli ölçüde zenginleştirilmiş yolu (kromatin organizasyonu ve hücrel stres tepkisi) ortaya çıkarmıştır; bu, akciğer karsinogenezinin, kromatin yeniden yapılanması, inflamasyon ve tümör mikro-ortamının yeniden yapılandırılmasıyla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir (34). Baz eksizyon onarımında (XRCC1 ve OGG1), nükleotid eksizyon onarımında (ERCC1, XPD ve XPA) ve çift iplikli kopma onarımında (XRCC3) aktif olan DNA onarım enzimlerindeki polimorfizmler ve farklı uyumsuzluk onarım yolları, akciğer

kanseri riskleriyle ilişkilendirilmiştir. Tekrarlayan tütün maruziyetine yanıt olarak ortaya çıkan kronik inflamasyonun, akciğer tümör oluşumunda rol oynadığı teorize edilmiştir. İnflamasyonda rol oynayan interlökinleri veya siklo-oksijenazı veya inflamasyon sırasında onarımda rol oynayan metaloproteazları kodlayan genler, akciğer kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir (34). Tümör baskılayıcı genler p53 ve p73 ve apoptoz genleri FAS ve FASL dahil olmak üzere, akciğer kanseri duyarlılığında hücre döngüsüyle ilişkili çeşitli genlerin rol oynadığı gösterilmiştir. DNA eklentileri, karsinogenez ve akciğer kanseri duyarlılığının derecesini temsil eden biyobelirteçler olarak ölçülebilmektedir. DNA kromozomunda edinilmiş veya epigenetik değişiklikler de akciğer kanseri duyarlılığının artmasına neden olabilmektedir. Bu olaylar arasında DNA metilasyonu, histon deasetilasyonu ve fosforilasyonu yer alır ve bunların tümü gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir. Akciğer kanseri duyarlılığı en azından kısmen konakçının genetik faktörleri tarafından belirlenir. Bu nedenle genetik yatkınlığı olan kişiler tütün içiyorsa daha yüksek risk altında olabilmektedir. Akciğer kanserine yönelik genetik riskler hakkında daha fazla şey keşfedildikçe, sigarayı bırakma, tarama ve önleme programlarına yönelik yoğun çabalar dahil olmak üzere spesifik müdahaleler için akciğer kanseri açısından yüksek riskli alt grupları hedeflemek mümkün olabilir.

2.4.11. Kronik Akciğer Hastalıkları

Kronik akciğer hastalıkları, akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir; en güçlü ilişki, özellikle erkeklerde, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile (35). Bir çalışmada, yeni teşhis edilen akciğer kanserinde KOAH prevalansı, eşleştirilmiş sigara içenlere göre 6 kat daha fazla bulunmuştur ve KOAH'ın kendisinin önemli bir bağımsız risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (35). KOAH, kronik inflamasyon ile karakterizedir ve bir çalışma, inflamasyonun spesifik olmayan bir ölçüsü olan C-reaktif proteinin, daha düşük seviyelere (<1 mg/L) sahip hastalarla karşılaştırıldığında 3 mg/L'den yüksek olması durumunda akciğer kanserine yakalanma olasılığının arttığını bulmuştur (36).

İdiyopatik pulmoner fibrozis veya olağan interstisyel fibrozda akciğer kanseri gelişme riski, yaşlı erkek sigara içicileri için daha yüksektir ve kombine olağan interstisyel fibrozis ve amfizem sendromu olanlarda, yalnızca fibrozisle

karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksektir (37). Asbestoz ve skleroderma ile ilişkili akciğer hastalığı da dahil olmak üzere diğer fibrozan hastalıkların da akciğer kanseri ile artan bir ilişkisi vardır. Pulmoner interstisyel hastalığın akciğer malignitesine neden olabileceği mekanizmalar açık olmasa da kronik inflamasyon, epitelial hiperplazi, karsinojenlerin bozulmuş klirensi ve enfeksiyonlarla ilişkili malign transformasyon dahil olmak üzere çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır.

2.4.12. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonun akciğer kanserinde nedensel bir faktör olduğu tartışmalıdır. Bronşiyal skuamöz hücre lezyonlarında tespit edildiği için akciğer kanserinde insan papilloma virüsünün (HPV) potansiyel bir rolü olduğu öne sürülmüştür (38). Akciğer kanserinde yalnızca 8 virüsün viral sekansları bulunmuştur ve bunlar arasında HPV16, HPV18, HPV30, HPV33, insan Herpes virüsü 4 (veya Epstein Barr virüsü), insan Herpes virüsü 5 (veya sitomegalovirüs CMV), insan Herpes virüsü 6 ve hepatit B virüsü yer almaktadır. Burkitt lenfoma ve nazofarenks karsinomu ile ilişkili olan Epstein-Barr virüsü, Asyalı hastalarda nadir görülen bir akciğer kanseri türü olan imfoepitelyoma benzeri karsinom ile güçlü bir şekilde ilişkilidir, ancak bu ilişki Batı popülasyonunda gözlenmemiştir (39). Genel olarak kanıtlar, enfeksiyonun akciğer kanserinde rol oynayabileceğini göstermektedir; ancak nedensel bir ilişkinin kesin kanıtı eksiktir.

2.4.13. Beslenme

Kırmızı et, süt ürünleri, doymuş yağlar ve lipitler gibi bazı diyet öğelerinin akciğer kanseri riskini artırdığı ileri sürülmüştür. Bir meta-analiz, hiç sigara içmemiş kişiler arasında yüksek kırmızı et tüketiminin akciğer kanseri riskini önemli ölçüde (%24) artırdığını, ancak diğer et veya balık türlerinin veya heterosiklik aminlerin yüksek tüketiminin akciğer kanseri riskini artırmadığını ortaya koymuştur (40). On prospektif kohort çalışmasının birleştirilmiş analizi, yüksek toplam ve doymuş yağ alımının akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir, burada pozitif ilişki sigara içenlerde eski/hiç sigara içmeyenlere göre daha fazla bulunmuştur. Çoklu doymamış yağ tüketiminin yüksek olması, akciğer kanseri riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (41). Vitamin takviyesiyle ilgili birçok geniş ölçekli çalışma, hayal kırıklığı yaratacak derecede olumsuz sonuçlar vermiştir (42). Meyve ve sebzelerin

faydalarına işaret eden geniş epidemiyolojik literatür nedeniyle çoğu sağlık otoritesi, meyve ve sebzeleri içeren dengeli bir diyet alımını önermeye devam etmektedir (43). Genel olarak, akciğer kanserinin önlenmesinde diyet takviyesi belirsizdir ve bu çalışmalar, vitaminlerin veya diğer kimyasalların tedbirsiz ve aşırı alımının potansiyel olarak zararlı olabileceğini hatırlatmalıdır. Karotenoidler ve diğer antioksidanları içeren meyve ve sebzelerin akciğer kanseri riskini azalttığı varsayılmıştır.

Kahve tüketimi ile akciğer kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran epidemiyolojik çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir, ancak son çalışmalar tutarlı bir şekilde en yüksek kahve tüketimi kategorisinde en düşük alım kategorisine kıyasla riskin %47 oranında önemli ölçüde arttığını göstermiştir (44).

2.4.14. Obezite ve Egzersiz

Vücut kitle indeksi (VKİ) ve egzersizin akciğer kanseri üzerinde etkisi olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bir meta-analiz, (VKİ) ile akciğer kanseri riski arasında ters bir ilişki olduğunu ve hatta obezitenin koruyucu bir role sahip olabileceğini göstermesine rağmen (45), sigara içilmediği durumda VKİ ile akciğer kanseri arasındaki ilişki anlamlı bulunamamıştır. Gözlemlenen VKİ ve kanser ilişkisi, sigara içmenin kalıcı güçlü kafa karıştırıcı etkileriyle ilişkili olabilir çünkü sigara içenler, sigara içmeyenlerle eşleşen sigara içmeyenlere göre daha düşük bir VKİ'ye sahip olma eğilimindedir ve bazıları sigarayı bıraktıktan sonra kilo almaktadır. Yirmi dokuz çalışmanın meta-analizi, normal kiloyla karşılaştırıldığında, VKİ'nin 25 kg/m² veya daha fazla olduğu aşırı vücut ağırlığı için göreceli akciğer kanseri riskinin 0,77 olduğunu göstermiştir (46). Fiziksel aktivite ile akciğer kanseri riskinin rolü karışıktır. Fiziksel aktivite, en aktif çalışma katılımcılarında %20 ila %50 daha düşük risk arasında değişen tahminlerle daha düşük akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (47). İyi kalp-solunum sistemi kondisyonunu, sağlıklı beslenme alışkanlıklarını ve sigara içmeyen yaşam tarzını içeren olumlu yaşam tarzı, erkeklerde özellikle akciğer kanseri olmak üzere kanser riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (48).

2.5. AKCİĞER KANSERİNİN SINIFLANDIRILMASI VE PATOLOJİSİ

Akciğer kanserleri geleneksel olarak küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) ve küçük hücreli karsinom (küçük hücreli akciğer karsinomu, KHAK) olarak ikiye ayrılır; ilki vakaların %80'ini, ikincisi ise kalan %20'sini oluşturur. KHAK'ler agresif davranır ve çoğu durumda cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edilirken, KHDAK'ler cerrahi ve adjuvan tedavinin bir kombinasyonu ile yönetilir. KHDAK'nin çeşitliliğinin tanınması, 2004 ve 2015 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmalarıyla sonuçlanan alt sınıflandırmalara yol açmıştır (49). Başlıca KHDAK türleri arasında adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve büyük hücreli karsinom (BHK) bulunur. Böylece KHDAK'nin alt tipi belirtilirken, "KHDAK" adı yalnızca belirli küçük biyopsilerde ve sitoloji örneklerinde korunur. KHAK, nöroendokrin farklılaşma sergileyen diğer tümörlerle birlikte gruplandırılır. Prognostik öneme sahip doku tiplerini tanımlamak için rezeksiyon örneklerinde daha ayrıntılı histolojik alt tipleme kullanılır.

2.5.1. Adenokarsinom

Adenokarsinom akciğer kanserinin en sık görülen türüdür ve akciğer kanserlerinin %40'ından fazlasını, KHDAK'nin %60'ını ve cerrahi olarak rezeke edilen vakaların %70'inden fazlasını oluşturur (49). Adenokarsinom insidansı son birkaç on yılda istikrarlı bir şekilde artmıştır. Akciğer adenokarsinomu genellikle merkezi fibrozis ve plevral büzüşme ile birlikte periferik yerleşimli bir kitle oluşturur. Aynı zamanda santral yerleşimli kitle, diffüz lobar konsolidasyon, iki taraflı multinodüler dağılım ve plevral kalınlaşma gibi çeşitli diğer gros görünümlere de sahip olabilir. Tanım olarak akciğer adenokarsinomu, glandüler farklılaşma veya müsin üretimi ile birlikte malign bir epitelyal neoplazmdır. Bu tür morfolojik özellikler tanındığında, küçük biyopsi örneklerinde bile tümör adenokarsinom olarak adlandırılabilir. Akciğer adenokarsinomu hücreleri genellikle pnömositik belirteçleri eksprese eder. Tiroid transkripsiyon faktörü (TTF-1) ve NapsinA, akciğer adenokarsinomu vakalarının %85'inden fazlasında eksprese edilir ve bu nedenle, az farklılaşmış tümörde ve sınırlı biyopsi örnekleme materyalinde adenokarsinom veya adenokarsinom farklılaşmasının belirteçleri olarak görev yapabilir (50). Yedi İmmünohistokimya (İHK) gibi yardımcı testlere dayanan tümör sınıflandırması, küçük bir biyopsi örneğinde "KHDAK, adenokarsinom lehine" olarak belirlenir. Rezeksiyon örnekleri daha ayrıntılı bir alt

sınıflandırmaya izin verir. Yakın patolojik ve klinik korelasyona dayalı olarak son yıllarda adenokarsinom sınıflandırmasında önemli gelişmeler olmuştur (49). Adenokarsinomun alt tipleri içinde lepidik adenokarsinom, asiner adenokarsinom, papiller adenokarsinom, mikropapiller adenokarsinom, solid adenokarsinom, invaziv müsinöz adenokarsinom, kolloid adenokarsinom, fetal adenokarsinom, enterik adenokarsinom, minimal invaziv adenokarsinom bulunmaktadır. Adenokarsinomlarda çoklu gen değişiklikleri meydana gelebilir ve hastanın hayatta kalmasını iyileştirmek için onaylanmış moleküler hedefli tedaviler mevcuttur.

2.5.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

SHK'ler akciğer kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Muhtemelen sigara içme davranışındaki değişiklikler nedeniyle görülme sıklığı son yıllarda azalmıştır. SHK genellikle akciğerin orta kısmında, ana hava yolları boyunca meydana gelir ve büyük bir boyuta ulaştığında boşluklar oluşturabilir. Mikroskopik incelemede, SHK karakteristik olarak keratinizasyon ve hücreler arası köprüler gösterir ve katı bir iç içe büyüme modeli sergilmektedir. Tümör hücreleri genellikle göze çarpmayan nükleollerle görülebilen hiperkromatik çekirdeklere ve belirlenmiş hücreler arası köprülere sahip orta ila bol miktarda sitoplazmaya sahiptir. Bireysel tümör hücresi keratinizasyonu veya katı tümör yuvalarının içine merkezi olarak yerleştirilmiş keratin incileri oluşturan keratinize edici skuamöz hücre grupları olabilir. Tümör hücrelerinde glandüler yapı veya müsin üretimi yoktur. SHK'ler ayrıca keratinize edici, keratinize edici olmayan ve bazaloid alt tiplere ayrılır. Adenokarsinom alt tiplerinin aksine, bu tür bir alt sınıflandırma, sitotoksik kemoterapiye içsel direnç sağlayan farklı moleküler profil sergilediği bildirilen bazaloid SHK'ler dışında belirgin bir prognostik fayda göstermez (51). Keratinizasyon, keratin inci oluşumu ve hücreler arası köprüler dahil olmak üzere skuamöz hücre farklılaşmasının morfolojik özelliklerinin tanınması, küçük biyopsi örneklerinde bile SHK teşhisini koyar. Tümör zayıf şekilde farklılaştığında ve güvenilir morfolojik sınıflandırmaya izin vermediğinde, p40, CK5/6, CK5 ve p63 gibi seçici skuamöz hücre belirteçleri, skuamöz farklılaşmayı göstermek için kullanılır (52). Skuamöz hücre farklılaşmasının sağlanması, bazı komplikasyonları önlemek amacıyla kemoterapötik ajan seçimlerinde önemli etkilere sahiptir. SHK'de hayatta kalma oranı adenokarsinomdan önemli ölçüde daha iyidir.

2.5.3. Büyük Hücreli Karsinom

BHK'ler, soya özgü farklılaşmadan yoksun olan ve adenokarsinom, SHK veya nöroendokrin karsinomun (boş immünofenotip) morfolojik ve immünohistokimyasal kanıtlarından yoksun olan KHDAK vakalarının azınlığını temsil eder. BHK genellikle periferik yerleşimlidir, hacimlidir ve nekrotik görünümündedir. Tümör hücreleri büyük ve poligonal şekilli olup, pleomorfik ve veziküler çekirdeklere sahiptir. Tümör hücreleri desensiz katı tabaka veya yuvalar oluşturur. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK), akciğer nöroendokrin tümörü (NET) kategorisinde sınıflandırılır. BHK'ler akciğer kanserlerinin %3'ünden azını temsil etmektedir. BHK'nin morfolojik karakteristiğine sahip tümörler, bir biyopsi veya sitoloji materyalinde BHK olarak değil, "KHDAK, aksi belirtilmedikçe (NOS)" olarak adlandırılır (49, 50). Adenokarsinom ve keratinize olmayan SHK gibi az farklılaşmış KHDAK'nin bu kategoriye dahil edilmesini önlemek için İHK gibi yardımcı testlerin uygulanması önemlidir. Bu tür yardımcı testlerin etkili bir şekilde uygulanması, BHK olarak sınıflandırılan akciğer kanserlerinin son yıllarda azalmasının muhtemel açıklamasıdır (49).

2.5.4. Nöroendokrin Tümörler (NET)

NET'ler grup olarak nispeten yaygın akciğer tümörleridir ve akciğer kanserlerinin yaklaşık %20 ila %25'ini oluşturmaktadır. Ortak morfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel özellikleri onları diğer akciğer tümörlerinden ayırmaktadır. Bu özellikler arasında organoid büyüme modeli, ince taneli veya "tuz-biber" kromatin modeli ve çeşitli ayırt edici nöroendokrin belirteçlerin ifadesi yer alır. Yaygın nöroendokrin belirteçler arasında kromogranin A, sinaptofizin ve CD56 bulunur. Bu tümör grubu içinde, yukarıda belirtilen özelliklerin çoğunu veya tamamını koruyan iyi farklılaşmış tümörler ve ayırt edilebilir nöroendokrin farklılaşma özelliklerinin bir kısmını veya çoğunu kaybeden zayıf farklılaşmış tümörler ile heterojen derecede farklılaşma vardır. Bu histolojik farklılaşma, tümör proliferasyon hızı ile özetlenir ve bu da tümörün agresifliği ve prognozu ile ilişkilidir. 2015 WHO sınıflandırması, bu tümör grubunu tipik karsinoid, atipik karsinoid, küçük hücreli karsinom (veya KHAK) ve BHENK dahil olmak üzere 4 ana kategoriye ayırmaktadır (49). Tümör hücresi proliferasyon hızının doğru genel prognostik bilgi sağladığı

gösterildiğinden; bu, nekrozun varlığı veya yokluğu ile birlikte NET'leri 3 prognostik önem derecesine bölmek için kullanılmıştır (53). Düşük dereceli NET tipik karsinoid'e karşılık gelmektedir; orta dereceli NET, atipik karsinoid'e karşılık gelmekte ve yüksek dereceli NET, KHAK ve BHENK'ye karşılık gelmektedir. Çoğalma hızı, tümörün mikroskobik birim alanı başına mitoz sayısı olarak ifade edilmektedir (genellikle 2 mm² veya 10 yüksek büyütmeli mikroskobik alan başına mitoz olarak tanımlanmaktadır). Son yıllarda Ki67 etiketleme indeksinin derecelendirmeye yardımcı olarak kullanılması popülerlik kazanmıştır. Ki67 etiketleme indeksi özellikle küçük biyopsi örneklerinin değerlendirilmesinde faydalıdır.

Küçük hücreli karsinomlar veya KHAK'ler tüm akciğer kanserlerinin %10'undan biraz fazlasını oluşturur. Hemen hemen tüm KHAK vakalarında sigara içme öyküsü mevcuttur. KHAK oldukça agresif bir malignitedir. Başvuru sırasında hastaların genellikle metastatik hastalığı vardır. Çoğu hasta tedaviden sonraki ilk 2 yıl içinde nüks eder ve metastatik hastalarda 2 yıllık sağkalım oranı %10'un altındadır. KHAK genellikle ana hava yolunun merkezinde bulunur. KHAK'nin farklı morfolojik özellikleri vardır ve rutin hematoksilin ve eozin (H&E) boyalı kesitin dikkatli değerlendirilmesi, yüksek tanı doğruluğu sağlar. Tümör hücrelerinin boyutu diğer akciğer kanseri türleriyle karşılaştırıldığında küçüktür ve genellikle 3 olgun lenfositin çapından daha küçüktür. *Kromatin*, belirgin *nükleoller* olmadan ince granülerdir. Sitoplazma yetersizdir ve hücresel sınırlar göze çarpmaz. Genellikle 2 mm² başına 10 mitozdan daha yüksek olan yüksek bir *mitoz* oranı vardır. Ayrıca yüksek apoptotik oran ve sıklıkla yaygın tümör nekrozunun varlığı da söz konusudur. Bronş biyopsi materyalinde sıklıkla ezilme artefaktı vardır. Çekirdek iğne biyopsisinde veya cerrahi biyopsi örneğinde genellikle daha büyük nükleer boyut değişimi ve daha az ezilme artefaktı bulunur. Tümör hücreleri organoid yuvalar veya dağınık tabakalar oluşturur. Teşhis, rutin H&E ile boyanmış slaytlar kullanılarak yapılan ışık mikroskobuna dayanmaktadır. Önemli ezilme artefaktı olan küçük biyopsi materyalinde İHK, tanının konulmasında ve diğer morfolojik taklitlerin dışlanmasında çok yardımcı olabilir. Yaygın olarak kullanılan boyalar arasında *pankeratin* ve nöroendokrin belirteçler (CD56, *kromogranin*, *sinaptofizin*) bulunur, ancak bunların ekspresyon seviyeleri genellikle düşük ila orta dereceli NET'lerden daha düşüktür. Yüksek Ki67 (MIB-1) etiketleme indeksi (>%50, genellikle %70-%100) KHAK'nin ayırt edici özelliğidir;

bu, onu düşük ve orta dereceli NET'lerden ayırmaya yardımcı olur ve ikincisine küçük ezilmiş biyopsi örneklerinde aşırı teşhis konulmasını önler (54). Sitoloji son derece faydalıdır ve az sayıda sağlam, canlı tümör hücresine sahip küçük biyopsilerden daha yüksek bir teşhis verimi sunabilir. WHO sınıflandırması KHAK'yi saf KHAK ve KHDAK'nin bir bileşenini içeren kombine KHAK olmak üzere 2 alt tipe ayırmaktadır.

Diğer nöroendokrin karsinom tipleri karsinoid tümörler, tipik karsinoid, atipik karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinomdur.

2.6. AKCİĞER KANSERİNDE KLİNİK BELİRTİLER, HASTANIN DEĞERLENDİRMESİ VE EVRELEME

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların çoğu, primer tümöre, onun nodal ve sistemik metastazlarına veya paraneoplastik sendromlara bağlı olabilecek semptomlarla başvurmaktadır. Ancak tarama çabalarının semptomsuz teşhis edilen hastaların sayısının artmasına yol açması beklenmektedir. Santral endobronşiyal tümörler kısmi veya tam hava yolu tıkanıklığına neden olabilir, bu da öksürük, hemoptizi, postobstrüktif pnömoni veya dispne ile sonuçlanmaktadır. Bölgesel lenf nodu metastazları da komşu yapılara bası yapabilmektedir. Ana bronşların dışarıdan bası ile tamamen tıkanması nadir olmasına rağmen, bu durum distal hava yollarında daha kolaylıkla meydana gelmektedir. Plevral veya perikardiyal efüzyonların gelişimi de kronik öksürük ve dispneden sorumlu olabilmektedir. Torasik semptomlar arasında öksürük ve dispne en sık görülenlerdir ve hastaların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkmaktadır. Pek çok hastada tütün maruziyetine bağlı olarak çeşitli KOAH semptomları olacaktır ve başlangıçta bu semptomlardan bazıları yaşanabilir; bu nedenle hangi semptomların yeni veya ilerleyici olduğunu belirlemek önemlidir. Periferik tümörler göğüs duvarını tutmadıkları ve interkostal sinirlerin sıkışması veya tutulumu nedeniyle ağrı yaratmadıkları sürece sıklıkla asemptomatiktir. *Superior pulmoner sulkusu* tutan tümörler doğrudan *brakiyal pleksusu* tutabilir, bu da ağrı/*parestezi*, omuz ve kolda güçsüzlük ve/veya el kaslarında atrofiye neden olabilmektedir. Sempatik gövdenin tutulumu, aynı tarafta *pitoz*, *miyoz* ve *anhidrozun* bir birleşimi olan Horner sendromuna yol açabilmektedir. Superior sulkus tümörü varlığında ağrı, el kas güçsüzlüğü veya atrofisi ve Horner sendromunun kombinasyonu Pancoast sendromu olarak adlandırılmaktadır. *Superior vena kava*, kolektif olarak

superior vena kava (SVK) sendromu olarak anılan, ciddi klinik sonuçlar doğurabilecek kompresyona karşı hassas olan nispeten ince duvarlı, düşük basınçlı bir sistemdir. Semptomlar yüz ve kol şişmesinin yanı sıra öksürük ve nefes darlığını da içerir. Şiddetli vakalarda hastalarda beyin ödemi gelişebilir ve bu da baş ağrılarına ve/veya zihinsel durum değişikliklerine neden olabilir. Tekrarlayan laringeal ve frenik sinirlerin intratorasik seyri, merkezi yerleşimli primer tümörler veya nodal metastazlar tarafından baskıya karşı hassastır. Ses kısıklığı ile başvuran veya hemidiyaframı sabit yükselmiş hastalarda muhtemelen sorumlu sinir tutulumu vardır. Tütüne maruz kalmanın ortak etiyojisi göz önüne alındığında, eş zamanlı laringeal kanser tanısı dışlanmalıdır.

KHDAK'de çoklu paraneoplastik sendromlar tanımlanmıştır. Kilo kaybı tipik olarak olumsuz bir prognostik işarettir; Klinik çalışmalarda %5 ila %10'dan fazla kilo kaybı bir sınıflandırma faktörü olarak kullanılabilir (55). Hiperkalsemi genellikle daha ilerlemiş akciğer kanserlerinde görülür; bu durum yaygın kemik metastazlarından kaynaklanabilir ancak skuamöz hücreli karsinomlarda daha sık görülen paraneoplastik bir fenomen de olabilir. KHDAK'de lökositoz sıklıkla görülür ve sıklıkla hiperkalsemi ile birlikte ortaya çıkabilir. Diğer hematolojik anormallikler arasında anemi, trombositoz ve hiper pıhtılaşma sayılabilir. Ağrılı artropati ve çomaklaşma, periosteal proliferasyona neden olan paraneoplastik bir sendrom olan hipertrofik pulmoner osteoartropatiden kaynaklanabilir. KHDAK'de özellikle adenokarsinomlarda dermatomyozit ve polimiyozit de tanımlanmıştır. Akciğer kanseri ile ilişkili nörolojik paraneoplastik sendromların çoğu, küçük hücreli akciğer kanserinde daha yaygın olarak tanımlanmıştır. Akciğer kanserinin çok çeşitli göğüs dışı bölgelere metastaz yapma eğilimi göz önüne alındığında, organ tutulumunun boyutuna ve şekline bağlı olarak farklı semptomlar ortaya çıkabilir. Uzak metastatik hastalığın en sık görülen ve çoğunlukla zayıflatıcı semptomları, kemik metastazlarından kaynaklanan kemik ağrısı ve beyin veya omurilik metastazlarından kaynaklanan nörolojik semptomlardır. Kemik metastazlarının komplikasyonları, cerrahi müdahale gerektirebilecek kırık veya omurilik basısını içerebilir. Karaciğer ve adrenal metastazlar nispeten yaygındır ancak ilerlemedikçe genellikle asemptomatiktir.

2.6.1. Hastanın Değerlendirilmesi ve Evreleme

Akciğer kanseri şüphesi olan hastaların evrelemesi dinamik ve multidisipliner bir süreçtir. Görüntüleme çalışmaları klinisyene hastanın klinik evrelemesinde yardımcı olur ve bu da daha sonra biyopsi yoluyla evreyi patolojik olarak doğrulama çabalarını yönlendirir. Biyopsi girişimleri sıklıkla invaziv olduğundan, bunların sayısını en aza indirmek ve biyopsinin yalnızca histolojik ve moleküler analiz için doku sağlamakla kalmayıp aynı zamanda hastalığın evresini kanıtlamak için de kullanılmasını sağlamak önemlidir. En uygun yaklaşım, hastanın klinik durumuna, hastanın ameliyat edilebilir bir aday olup olmadığına ve belirli bir tesiste mevcut ekipman ve/veya uzmanlığa bağlı olarak değişebilir. Evreleme değerlendirmesinin zamanında yapılması önemlidir. Şiddetli semptomları olan hastalarda uygun tedaviyi hızlandırmak için yatarak değerlendirme gerekli olabilir. Göğüs radyografisi sıklıkla başlangıçta tesadüfi bir test olarak veya torasik semptomların araştırılması için yapılır. Göğüs röntgeninde anormallikler saptandığında göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmesi uygundur. Santral, hiler veya mediastinal tutulum endişesi varsa intravenöz kontrast endikedir. Hem akciğer hem de mediastinal pencere ayarlarını kullanarak göğsün muayene edilmesi önemlidir. Akciğerlerin değerlendirilmesi için rekonstrüksiyonla birlikte 1,0 ila 1,2 mm'lik BT kesit kalınlığı önerilirken, göğüs duvarı, mediasten ve üst karın dahil olmak üzere yumuşak dokuyu görselleştirmek için 2,0 ila 2,5 mm'lik bir kesit kalınlığı yeterlidir. Tarama aralığı tipik olarak karaciğer ve adrenal bezleri de içerecek şekilde boyundan karın ortasına kadar olmalıdır. Primer akciğer kanserine yönelik şüpheli radyografik bulgular tarama bölümünde tartışılmaktadır. Lenf düğümleri, genişleme, kontrastlanma, merkezi nekroz, yuvarlak şekil ve yağlı *hilusun* kaybı gibi belirli görüntüleme özelliklerine sahipse, patolojik tutulum açısından şüpheli kabul edilmektedir. Malign adenopatiji saptamak için kısa ekseninde 1 cm'den büyük bir eşik değeri kullanan BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %55 ve %81'dir (56). *Benign* lenfadenopati, *granümatöz* durumu olan veya yeni geçirilmiş enfeksiyonu olan hastalarda görülebilir ve kalsifikasyon güven verici bir bulgudur. Bu nedenle BT çok genişlemiş lenf düğümleri *benign* olması ve normal büyüklükteki lenf düğümleri (≤ 1 cm) *malign* olabilmesi konusunda yanılabilmektedir. 18F-florodeoksiglukoz (FDG) içeren pozitron emisyon tomografisi (PET), malignitenin göstergesi olabilecek yukarı regüle edilmiş glikoliz hakkında metabolik

bilgi sağlamaktadır. PET tek başına sınırlı uzaysal çözünürlüğe sahiptir ancak BT ile birlikte kayıt, yorumlamayı önemli ölçüde geliştirmektedir. Metabolik alım, arka planda ve/veya mediastinal kan havuzu veya karaciğer gibi yakındaki organlarla ilişkili olarak görsel olarak değerlendirilebilmektedir. Alternatif olarak, standartlaştırılmış alım değeri (SUV) olarak bilinen yarı niceliksel bir ölçüm raporlanabilmektedir; bu, enjekte edilen doza ve hasta ağırlığına göre normalleştirilmiş ilgi bölgesindeki aktivite konsantrasyonunu temsil etmektedir. PET'in görsel değerlendirme veya SUV kullanılarak yapılan test özellikleri benzerdir. PET-CT, şüpheli akciğer nodüllerinin incelenmesinde ve şüpheli veya biyopsiyle kanıtlanmış akciğer kanseri olan hastaların evrelendirilmesinde kullanılabilir. PET-CT'nin klinik değeri evreye bağlıdır. Erken evre hastalığı olan hastalarda, gizli lenf nodu tutulumunu saptamak için mediasteni evrelemek en yararlı olanıdır. Evre II/III hastalıkta asıl fayda, gizli metastatik hastalığı tespit etmektir. En az 1 cm'lik pulmoner nodüller için PET-CT, gözlemciler arası ve gözlemci içi güvenilirliği daha az olduğundan, tek başına BT'ye göre maligniteyi daha iyi tahmin etmektedir (57). Enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir; dolayısıyla endemik bulaşıcı akciğer hastalıklarının olduğu bölgelerde PET-CT'nin doğruluğu azalmaktadır. PET ayrıca buzlu cam ve baskın buzlu cam bileşenleri içeren kısmen katı nodüllerin değerlendirilmesinde de daha az güvenilirdir. Mediasteninin evrelendirilmesinde sistematik bir inceleme, PET-CT'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla %80 ve %88 ile tek başına BT'den daha yüksek olduğunu bildirmiştir (56).

Belirgin uzak veya bölgesel hastalık olmaksızın primer tümörün doku doğrulamasını gerektiren ameliyat edilemeyen hastalar için çeşitli tanısal yaklaşımlar mümkündür. İHK ve moleküler profillemenin artan önemiyle birlikte, mümkün olduğunda daha büyük miktarlarda doku elde edilmesine dikkat edilmelidir. Santral ve/veya endobronşiyal lezyonlar için bronkoskopi, tümörü doğrudan görüntüleyebilir ve forsepsle endobronşiyal biyopsi yapılmasına izin verebilir. Bronkoskopi ile doğrudan görüntülenemeyen lezyonlar için transbronşiyal biyopsi, gerçek zamanlı floroskopi, ultrason veya elektromanyetik kılavuzlukla veya kılavuzsuz navigasyonel bronkoskopi ile yapılabilir. Bu yaklaşımların çoğunda, öncelikle iğne aspirasyonundan, ancak potansiyel olarak fırçalama veya yıkamadan da sitolojik

değerlendirme için örnekler alınır. Göğüs duvarına yakın periferik lezyonlar sıklıkla BT rehberliğinde gerçekleştirilen transtorasik iğne aspirasyonu/biyopsisine (TTNA/B) uygundur.

Mediastinal adenopati şüphesi olan hastalarda ameliyat öncesinde patolojik değerlendirme yapılmalıdır. Bu ayrı bir mediastinoskopi ile yapılabilse de, endoskopik ultrasonografi (EUS) veya endobronşial ultrasonografi (EBUS) ile mediastinal düğümlerin biyopsiye erişilebilirliği, mediastinal evreyi doğrulayabilen minimal invaziv bir prosedüre olanak tanır. Bu prosedürler, lenf nodu morfolojisini ve doğrudan biyopsiyi değerlendirebilen gerçek zamanlı görüntü rehberliğini kullanır. EBUS, 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R ve 10L istasyonları dahil olmak üzere mediastinoskopi ile aynı paratrakeal nodal istasyonların örneklenmesine olanak tanır. EUS ayrıca istasyon 7'nin yanı sıra istasyon 8 ve 9'a da erişebilir. İstasyon 5 ve 6'ya erişmenin en güvenilir yöntemi, daha önce Chamberlain prosedürü olarak tanımlanan ve artık sıklıkla torakoskopik olarak uygulanan anterior mediastinotomidir. EBUS ve EUS'nin kullanımı teknik beceri gerektirir ve bu nedenle operatöre bağlıdır. Yerinde sitolojik/patolojik değerlendirmenin kullanılması, numunenin tanısal yeterliliğini sağlayabilir ve prosedürün tekrarlanmasına olan ihtiyacı en aza indirebilir.

EUS/EBUS'un mediastinal metastazları değerlendirmedeki performansı, rezektabl KHDAK'li hastaların EUS/EBUS'a randomize edildiği, ardından negatifse mediastinoskopiye karşı acil mediastinoskopinin yapıldığı çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Nodal metastazları tespit etme duyarlılığı EUS/EBUS ve mediastinoskopi arasında benzerdir; kombine prosedür en yüksek duyarlılığa sahip yöntem olmuştur (58). EUS/EBUS iğne aspirasyonunun verimi, büyümüş veya şüpheli düğümlerin biyopsisi ile en yüksektir. Önce EUS/EBUS yapıldığında pozitif sonuç esas olarak mediastinoskopi ihtiyacını ortadan kaldırır ve ayrıca gereksiz torakotomileri de ortadan kaldırabilir. Nodül veya efüzyonlarla birlikte plevral tutulum metastatik hastalığa işaret edebilir. Büyük ve/veya semptomatik plevral efüzyonu olan hastalarda terapötik torasentez endikedir; Plevral efüzyonun metastatik hastalığın tek göstergesi olduğu asemptomatik hastalarda tanısal torasentez endikedir. Akciğer kanserindeki plevral efüzyonların çoğu malign olsa da, en az iki negatif sitolojik değerlendirme benign bir etiyolojiye işaret edebilir. Plevral nodülü olan hastalarda

doku tanısı almak için torakoskopi gerekebilir.

Metastatik tutulumla ilişkin semptomları olan şüpheli veya doğrulanmış KHDAA hastalarında spesifik bölgeye yönelik görüntüleme yapılması uygundur. PET-CT aynı zamanda metastatik hastalığın belirlenmesinde de faydalıdır çünkü biyopsi için en uygun bölgenin belirlenmesine yardımcı olabilir ve acil müdahale gerektirebilecek ek metastazları tespit edebilmektedir. Kemik, karaciğer ve adrenal bezler KHDAA için yaygın metastaz bölgeleridir ve hem BT hem de PET ile iyi bir şekilde görüntülenmektedir. Adrenal bezlere metastaz yaygın olmasına rağmen, adrenal bezin diğer patolojileri yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir; bu durumda karın MRG'si veya biyopsi ile daha ileri tetkik yapılması gerekebilir. Akciğer kanseri beyin metastazı ile sonuçlanan en yaygın histolojilerden biridir ve kohort çalışmaları kümülatif insidansın %15 ile %20 arasında değiştiğini bildirmektedir(59). Kontrastlı MRG tercih edilen görüntüleme yöntemidir ve kontrastsız MRG veya kontrastlı BT'ye göre duyarlılığı daha yüksek bulunmuştur. Nodal lezyonu olan tüm hastalarda veya uzak metastazlar için ilk evreleme ve daha sonra nörolojik semptomları olan herhangi bir hastada nörogörüntüleme yapılması önerilmektedir. Asemptomatik hastalarda beyin metastazı riski, T1N0 hastalarda rutin taramayı gerektirmeyecek kadar düşüktür (<%5). Kontrastlı MRG gizli beyin metastazlarını %20 ila %30 oranında tespit ettiğinden, T1N0 hastaları hariç tutulduğunda risk önemli ölçüde artar. Bu nedenle, daha ileri primer veya nodal evreleri olan çoğu hastada MRG rutin olarak yapılmalıdır.

KHDAA, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği (IASLC) arasındaki ortak bir çalışmayı temsil eden tümör nod metastazı (TNM) sisteminin prensiplerine göre düzenlenmiştir (60).

Sekizinci baskı TNM kategorileri ve aşama gruplamaları Şekil 2'de özetlenmiştir(60).

T/M	Alt Kategoriler	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Şekil 2. AJCC. Sekizinci Baskı Akciğer kanseri evre gruplaması ve TNM sistemi

2.7. AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİ

2.7.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

2.7.1.1 Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Evre I-II küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında önerilen tedavi cerrahidir (61). Beş yıllık sağkalım klinik evre IA için %77-92, evre IB için %68, evre IIA için %60 ve Evre IIB için %53 olarak bulunmuştur. Patolojik evreye göre, 5 yıllık sağkalım evre IA için %80-90, evre IB için %73, evre IIA için %65 ve evre IIB için %56'dır (62). Büyük meta-analizlerin sonuçları video yardımcı tekniklerin açık lobektomiyle karşılaştırıldığında daha iyi yaşam kalitesi sağlamıştır ve evre I hastalığıdaki çalışmalar, video yardımcı tekniklerden sonra eşit veya daha iyi sağkalım sağladığını göstermiştir(63). Perioperatif kemoterapinin rolünü inceleyen bir meta-analiz evre IB-IIIA hastalığı olan hastalar için sağkalım avantajı bulmuştur (64). 5 yılda mutlak sağkalım faydaları %5,4-6,9 olarak bulunmuştur. Geniş prospektif, plasebo kontrollü RADIANT çalışması adjuvan epidermal büyüme faktörü reseptörü tirozin kinaz inhibitörü (EGFR TKİ) erlotinib kullanımının fayda sağlamadığını göstermiştir; ancak çalışma, özel olarak EGFR mutasyonları barındıran tümörleri olan hastalar için tasarlanmamıştır (65).

Cerrahi rezeksiyona tıbbi kontrendikasyonları olan veya ameliyatı reddeden klinik evre I KHDAK hastalarında, yüksek doz stereotaktik vücut radyoterapisi, yüksek lokal tümör kontrolü ve düşük toksisite ile sonuçlanmıştır. Stereotaktik vücut radyoterapisini radyofrekans ablasyon, standart radyoterapi ve kemoterapi gibi diğer

ameliyat dışı birinci basamak yaklaşımlarla karşılaştıran randomize veriler olmamasına rağmen, birçok faz 2 çalışmada 5 yılda %85'in üzerinde lokal tümör kontrol oranları belirtilmektedir (66). Stereotaktik beden radyoterapisi oldukça karmaşık planlama ve dağıtım teknolojisi kullanmaktadır ve farklı doz ve fraksiyon önerileri mevcuttur. Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri evre KHDAK (evre IIIA-B) ve performans durumu iyi olan hastalar için mevcut tedavi standardı, sisplatin veya karboplatin kullanılarak eş zamanlı olarak ikili kemoterapinin uygulanmasıyla birlikte 6 haftalık torasik radyoterapiyi içermektedir (67). Önerilen toplam radyoterapi dozu 60-66 Gy'dir ve en iyi uygulama, BT tabanlı planlamayı ve üç boyutlu planlama ve dağıtım veya yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisinin kullanımını içermektedir (68). Çok merkezli çalışmalarda ortalama sağkalım sürelerinin 2 yıldan fazla olduğu ve 5 yıllık sağkalım oranının %15-20 olduğu rapor edilmiştir (68).

2.7.1.2 Lokal İleri Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Primer hastalık yayılımı ve nodal tutulum lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (Lİ-KHDAK) rezektabilitesini belirlemektedir. İlk inceleme tipik olarak PET/BT'yi ve ardından PET/BT görüntülemesinden potansiyel yanlış negatif bulguları dışlamak için gerektiğinde endoskopik ultrason/endobronşiyal ultrasonu içermektedir.

Cerrahi adayları genellikle T3-4, N0-1 hastalığa sahiptir; N2 hastalığı olan hastalar, seçilmiş vakalarda (hastalığın <3 cm olduğu tek nodal istasyon yerleşimi) cerrahi aday olarak kabul edilmektedir. Postoperatif radyoterapi (PORT) meta-analizi, adjuvan Navelbine Uluslararası Araştırmacı Birliği (ANITA)(69) randomize çalışma verilerinin retrospektif analizi ve çeşitli büyük veri tabanı analizleri, PORT'un rezeke edilebilir Lİ-KHDAK'deki rolünü belirlemeye çalışmıştır. PORT meta-analizi Lİ-KHDAK'de GS'yi azalttığını gösterirken, güncellenen analiz N2 hastalığı olan evre III hastalarda GS'nin etkilenmediğini göstermiştir (70). Bu veriler, hastaların kalbe ve akciğerlere çok daha yüksek dozda radyasyon aldığı bir dönemi içermekteydi. Buna karşılık, PORT alan N2 hastalığı olan hastalar için ANITA, Sürveyans, epidemiyoloji ve nihai sonuçlar (SEER) ve ulusal kanser veri tabanı (NCBD) analizlerinde GS faydası gösterilmiştir. ANITA, adjuvan sisplatin ve vinorelbin almak üzere cerrahi rezeksiyon uygulanan evre IB-III KHDAK'li hastaları gözleme karşı randomize eden

bir faz III çalışmadır; Patolojik olarak doğrulanmış nodal hastalığı olan hastalara PORT uygulanmıştır (69). Deney ve gözlem kollarındaki hastaların sırasıyla yaklaşık %33 ve %22'si PORT almıştır; PORT, hem deney hem de gözlem kollarında pN2 hastalığı olan hastalarda ortalama sağkalımı iyileştirmiştir (47,4'e karşı 23,8 ay ve 22,7'ye karşı 12,7 ay). Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği (ASTRO) kılavuzları, tesadüfen R1 rezeksiyonları veya N2 hastalığı olduğu tespit edilen hastalarda kemoterapiyi takiben PORT'u hala önermektedir. ANITA verileri, adjuvan kemoterapi almayan N1 hastalığı olan hastaların da PORT için aday olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Rezidüel hastalık varlığında radyasyon dozu artırılması önerilmiştir (R0 rezeksiyonu için 50-54 Gy, R1 veya ekstrakapsüler yayılım olanlarda 54-60 Gy, büyük hacimli hastalık için >60 Gy) (69).

Bilinen T1-3, pN2 hastalığı olan ve diğer açılardan sağlıklı olan hastalar, neoadjuvan sisplatin/etoposid ve radyasyonun ardından rezeksiyon ve adjuvan sisplatin/etoposid içeren üçlü tedavi (TMT) için adaydır. Bu rejim, kesin kemoradyasyon tedavisini TMT ile karşılaştıran Intergroup 0139 çalışmasına dayanmaktadır. Sonuçlar PS'de iyileşme olduğunu gösterdiğinden ancak GS'yi etkilemediğinden (pnömonektomi yapılan hastalarda mortalite daha yüksekti) TMT tartışmalı olmaya devam etmektedir (71).

Rezeke edilemeyen Lİ-KHDAK'li hastalar için altın standart kesin kemoradyoterapidir. Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG) 7301, 1970'lerde Lİ-KHDAK'nin tedavisi için minimum doz olarak 30 fraksiyonda 60 Gy'yi belirlemiştir (72). Kanseri ve Lösemi B Grubu (CALGB) 8433, evre III KHDAK hastalarında radyasyona sıralı kemoterapinin (sisplatin ve vinblastin) eklenmesinin PS ve GS'yi iyileştirdiğini gösteren ilk faz III randomize çalışmalardan birisidir (73). RTOG 9410, sıralı kemoradyoterapi tedavisiyle karşılaştırıldığında eş zamanlı kemoradyasyon tedavisi alan hastalarda işletim sisteminin iyileştiğini bildirmiştir (sırasıyla MS 17 ay ve 14,6 ay); ancak eşzamanlı kemoradyasyon kolunda akut özofajit insidansı daha yüksek bulunmuştur (74). Artan özofagus toksisitesine (%18'e karşı %4) rağmen iyileşen GS (%4,5 mutlak sağkalım faydası), benzer şekilde büyük bir meta-analizde rapor edilmiştir (67).

Doz artışının etkisini değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. RTOG 0617, eş zamanlı karboplatin ve paklitaksel ve ardından adjuvan karboplatin ve paklitaksel

($\pm$ setuksimab) ile hastaları 30 fraksiyonda 60 Gy veya 37 fraksiyonda 74 Gy'ye randomize eden 2 x 2 tasarımlı bir faz III çalışmadır (68). Uygulayıcıların protokol kısıtlamalarını karşılamak için hedeflerin düşük dozda alınmasına ve bunun daha kötü onkolojik sonuçlara yol açmış olabileceğine dair endişeler belirtilmiştir. Bu denemeden elde edilen alt analizler, artan mortaliteyle ilişkili bir belirteç olan kalp V40'ı azaltmak için yoğunluk ayarlı radyasyon terapisinin kullanılmasının faydası gibi önemli veriler sağlamıştır (75).

2017'de yayınlanan PACIFIC çalışmasından bildirilen olumlu sonuçlar göz önüne alındığında, konsolidatif durvalumab kullanımı yakın zamanda standart bakım rejimine eklenmiştir ve konsolidatif durvalumabın (plaseboya kıyasla) ortalama PS'yi ve GS'yi iyileştirdiğini göstermiştir (76). İki grup arasında benzer derece 3 veya 4 toksisite oranları rapor edilmiştir ve deney kolundaki hastaların %15,4'ünde tedavinin kesilmesi, plasebo kolundaki hastaların ise %9,8'inde meydana gelmiştir.

2.7.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavisi

Cerrahi rezeksiyon, esas olarak 1970 ve 1990'lardaki cerrahi bazlı randomize klinik çalışmaların biraz pek başarılı olmayan sonuçlar nedeniyle, uzun süredir KHAK'nın tedavisinde yer bulamamıştır. Yine de, sınırlı hastalık erken evreye sahip hastalarda (T1–T2N0M0), mediastinal lenf nodu diseksiyonu ve ardından adjuvan kemoterapi ile yapılan lobektomi, >%50'den fazla 3 yıllık sağkalım oranları ile sonuçlanmıştır (77). Bununla birlikte, cerrahi rezeksiyon sonrası kalıcı uzun vadeli sonuçların ancak multisiklik, adjuvan, sistemik kemoterapi uygulandığında elde edilebileceği yaygın olarak gösterilmiştir (77). Mevcut uygulama kılavuzları, T1-T2N0M0 KHAK nedeniyle akciğer rezeksiyonu uygulanan tüm hastalara adjuvan kemoterapiyi önermektedir (78). Postoperatif torasik radyoterapi önemli ölçüde nodal tutulumu olan hastalarda 1 yıllık, 2 yıllık ve 3 yıllık lokal nüks oranlarını azaltmaktadır (79). Postoperatif profilaktik kranial ışınlamanın (PKI) beyin metastazı riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir ve KHAK nedeniyle ameliyat edilen hastalarda GS'yi uzatmaktadır (80). Bununla birlikte, erken evre hastalığı (özellikle evre I) olan ve cerrahi olarak rezeke edilen hastalarda beyin metastazı geliştirme genel riski genellikle çok düşüktür; bu nedenle aktif MRG gözetimi eşit derecede etkili olabilmektedir.

Sistemik kemoterapi, KHAK'nin tüm aşamalarında terapötik yönetimin omurgasını temsil eder ve çok sayıda sitostatik rejim, sistemik tedavinin hem başlangıç hem de sonraki aşamalarında aktivite göstermiştir. Platin bazlı, DNA çapraz bağlama ajanlarının (sisplatin veya karboplatin gibi) ve topoizomerez inhibitörlerinin (etoposid veya irinotekan gibi) kombinatuvar tedavileri KHAK'li yatan hastalarda tercih edilen kemoterapötik rejimlerdir (78). Kombine sistemik tedavi kullanımı yaygın olarak test edilmiştir ve tek başına veya diğer sistemik ajanlarla (örn. immünoterapi) veya tedavi yöntemleriyle (örn. radyoterapi veya cerrahi) kombinasyon halinde güvenlidir. Ancak bu sitostatik ajanların heterojen toksisite profili göz önüne alındığında, tedavi her hastanın genel durumuna, komorbidite profiline ve kişisel tercihlerine göre kişiselleştirilmelidir. Sisplatin, karboplatinden daha *nefrotoksik* ve *emetojeniktir* ancak daha az *miyelotoksiktir* (81). Karboplatin içeren rejimler, sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olmayan (örn. yaşlı hastalar) yatan hastalarda tercih edilebilmektedir (81). Siklus sayısı hastalığın evresine göre farklılık gösterir. Genellikle akciğer rezeksiyonu ameliyatı geçirenler de dahil olmak üzere sınırlı evre KHAK hastalarına sisplatin/karboplatin ve etoposid kürleri önerilmektedir (78). Sistemik kemoterapiye ek olarak konformal radyoterapi de kesin veya palyatif tedavinin bir parçası olarak KHAK hastalarının terapötik yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır (78). Sınırlı evre hastalığı olanlarda (N3, M0'a kadar) eşzamanlı veya ardışık radyokemoterapi hastaların tedavisinin bir parçasıdır. İleri evre KHAK'lilerde ise radyoterapi temel olarak konsolidatif torasik radyasyon terapisisinden veya birinci basamak tedaviden sonra PKI'dan oluşmaktadır (78). Ayrıca bölgesel nodal tutulumu olan ve cerrahi olarak tedavi edilen hastalara da tavsiye edilmiştir. Daha önce belirtildiği gibi kemoterapiyle birlikte veya sıralı olarak radyoterapiye tabi tutulmalıdır (78). Birçok çalışma radyoterapiyle desteklenen kemoterapinin KHAK hastalarında hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalımı uzattığını ileri sürmektedir (82). Radyoterapi uygulama şekli (yani sıralı veya eşzamanlı) sınırlı evre hastalıkta eşzamanlı, günde iki veya bir kez, klinikopatolojik faktörlere veya pratik nedenlere göre bireysel olarak uyarlanmalıdır (83). Mümkün olduğunda, sınırlı evre KHAK'li hastalar eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilmeli ve ardışık tedavi büyük tümör hacmi veya düşük performans skoru olan hastalarla sınırlı olmalıdır. Planlama açısından ne toksisite profilleri ne de hayatta kalma sonuçları, günde iki kez ve günde bir kez radyoterapi

arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (83). Bu nedenle, daha kısa tedavi süresi göz önüne alındığında, kemoterapiyle eş zamanlı günde iki kez radyoterapi daha etkili olabilmektedir (83). Sadece sistemik tedavi ile tedavi edilen sınırlı evre hastalığı olan hastalarda PKI'nın rolü ile ilgili olarak, önceki çalışmalar başlangıç tedavisine iyi yanıt veren hastalarda beyin metastazı gelişme riskini azalttığını ileri sürmektedir (78). Bununla birlikte, özellikle geçmiş çalışmalarda kontrol grubunda aktif beyin MRG takibi kullanılmamıştır. Sonuç olarak, PKI'nın tek başına aktif MRG takibi ile karşılaştırıldığında yararlı etkileri, bu hasta popülasyonunda daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir (84). Ayrıca, uygulanırsa tedaviye bağlı yan etkiler ve hafıza kaybı gibi kronik nörolojik sekel riski en aza indirilmelidir. Hipokampal kaçınmayı içeren modern PKI'nın da benzer şekilde etkili olduğu ancak radyasyona bağlı bilişsel veya nörolojik yan etkileri önemli ölçüde azaltabileceği dikkate alınmalıdır (85). Benzer şekilde, memantin veya donepezil gibi nöroprotektif ilaçların daha sonra uygulanması yararlı olabilir.

Sınırlı evre KHAK'de kullanımının yanı sıra radyoterapi, ileri evre hastalıkta rezidüel tümörün ortadan kaldırılması için konsolidasyon tedavisinin bir parçası olarak da uygulanabilir (86). Bununla birlikte, bu hasta popülasyonunda radyoterapinin öncelikle gecikmiş sağkalım yararları sağladığı unutulmamalıdır. Faz 3, randomize kontrollü bir çalışmada, torasik radyoterapinin, ileri evre hastalığı olan hastalarda 1 yıllık sağkalım sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmediği ancak, 2 yıllık genel sağkalım önemli ölçüde iyileştiği ve torasik radyoterapi grubunda PS de anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir. Ek olarak, intratorasik nükslerde yaklaşık %50'lik bir azalma bildirilmiştir (87). Ayrıca, daha sonraki araştırma analizlerine dayanarak, konsolidatif radyoterapinin faydalı etkilerinin, sistemik tedavi sonrasında rezidüel intratorasik lezyonları olanlarda daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır (88). Konsolidatif radyoterapi, özellikle düşük hacimli ekstratorasik metastazları ve rezidüel torasik hastalığı olan, sistemik kemoterapi veya kemoimmünoterapiye iyi klinik yanıt veren seçilmiş hastalar için yararlı olabilmektedir (89). Başlangıç kemoterapisine tedavi yanıtı olan ve performans skoru (PS) 0-1 olanlara sıklıkla PKI önerilir (90). PS'si >2 olan yaşlı hastalarda ve önceden nörolojik rahatsızlıkları olanlarda PKI'yi destekleyen kanıtların o kadar net olmadığı dikkate alınmalıdır (91). Ek olarak PKI modern görüntüleme çağında ileri evre KHAK hastalarında daha fazla doğrulama

yapılması gerekmektedir. Bu bağlamda, yakın zamanda yapılan bir Japon randomize çalışması, ileri evre KHAK'li hastalarda sıkı MRG takibi ile karşılaştırıldığında PKI'nın net bir sağkalım faydası ile ilişkili olmadığını göstermiştir (92). Stereotaktik ablatif radyoterapi, sınırlı evre hastalığı olan ve tıbbi olarak ameliyat edilemeyen tümörü olan hastalar için cazip bir tedavi yaklaşımıdır (93). Bugüne kadar, KHAK'da stereotaktik ablatif radyoterapi sonrası lokal tümör kontrolü ve OS ile ilgili ilk raporlar ümit vericidir. İmmünoterapi atezolizumab, durvalumab gibi etkenlerle KHAK'da PS ve GS katkısı göstermiştir ve yaygın olarak kullanılmaktadır (93).

2.8. AKCİĞER KANSERİNDE BESLENME

Yeterli beslenme ve hedefe yönelik beslenme yönetimi, aktif tedaviden (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) tedavi tamamlandıktan sonra iyileşmeye, ikincil önleme ve palyatif bakıma kadar kanser yönetiminin tüm aşamalarında temel bir rol oynamaktadır. Radyasyon ve kemoterapi sırasında doğru beslenme ve diyet, bunların üzücü yan etkilerini sınırlandırmaya ve hastanın yaşam kalitesini (QoL) iyileştirmeye yardımcı olur. Cerrahi ve cerrahi dışı kanser tedavisi vücuda önemli bir yük bindirir ve katabolizmayı uyarır, böylece hastanın protein ve enerji talebini artırmaktadır (94). Ayrıca, anti-tümör yanıtı olarak monositler/makrofajlar ve lenfositler tarafından salınan dolaşımdaki pro-inflamatuar sitokinler, kanserle ilişkili kaşeksiye katkıda bulunmaktadır. Bunlar arasında tümör nekroz faktörü alfa (TNF-), interlökin 1 ve 6 (IL-1 ve IL-6) ve interferon (IFN) alfa ve gama yer almaktadır (95). Kaşeksiye katkıda bulunan diğer bir grup, tümör tarafından üretilen dolaşımdaki katabolik faktörleri, yani bir lipid mobilize edici faktör (LMF) ve bir protein mobilize edici faktörü (PMF) içermektedir (96). Üçüncü neden grubu metabolik ve hormonal disfonksiyonu içermektedir. Karbonhidrat metabolizması bozuklukları, amino asitlerden ve laktatlardan yoğun glukoneogenezi, Cori döngüsü aktivitesini ve glukoz metabolizmasını; düşük insülin seviyelerini ve daha zayıf glukoz toleransı ile birlikte insülin direncini içermektedir. Başlıca protein metabolizması bozuklukları, akut faz proteinlerinin daha fazla sentezlenmesi ve kas proteinlerinin biyosentezinin azalması ile artan kas metabolizması ve artan toplam protein metabolizmasını içermektedir. Lipid metabolizmasındaki değişiklikler azalmış lipogenez, artmış lipoliz, düşük lipoprotein lipaz aktivitesi, yüksek gliserol seviyeleri ve hiperlipidemi ile ilişkilidir (95, 96).

Kanser kaşeksisini tedavi etmek için birden fazla ilaç kullanılmaktadır. *Progestagen, glukokortikoid* ve prokinetik tedavinin faydaları gösterilmiştir. Etkili destekleyici tedavi antidepresanlar, anabolik steroidler, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve kannabinoidleri içerebilmektedir.

İnsan vücudundaki bazı besin maddelerinin belgelenmiş anti-inflamatuar etkileri ve önceki araştırmalardan elde edilen bulgular göz önüne alındığında, diyetin kanser hastalarında tedaviyi destekleyebileceği varsayılmıştır. Akciğer kanserli hastalarda diyet ile tedavi sonuçları veya prognoz arasındaki ilişki, bugüne kadarki araştırma bulguları ile belirsizliğini korumaktadır (97).

2.8.1. Kanserde Nütrisyon

Oral beslenme ağızdan beslenme anlamına gelmektedir. Enteral beslenme (EN), tüple beslenme olarak da bilinir ve genellikle bir tüp, kateter veya stoma yoluyla gastrointestinal sistem yoluyla uygulanmaktadır. Parenteral beslenme ise gastrointestinal sistem dışında beslenmeye verilen isimdir (98).

2.8.2. Malnütrisyon, Kaşeksi, Sarkopeni Kavramları

Malnütrisyon tanımı için Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) gibi uluslararası kuruluşlar öneri getirmiştir. WHO vücut kitle indeksinin (VKİ) $18,5 \text{ kg/m}^2$ 'den daha düşük olmasını malnütrisyon olarak tanımlamıştır. ESPEN 2015'te malnütrisyonun tanımlanması için tanımlayıcı kriterler ile ilgili yazısında WHO'nun önerisine ek olarak istemsiz şekilde vücut ağırlığının herhangi bir zaman aralığında %10'undan daha fazlasını veya 3 ay içerisinde %5'inden fazlasını kaybetmesi ile 70 yaşından küçükler için VKİ'nin 20 kg/m^2 'den daha az, 70 yaşından büyükler için 22 kg/m^2 'den daha az olması veya yağsız vücut kitle indeksinin kadınlarda 15 kg/m^2 'den erkeklerde ise 17 kg/m^2 'den daha düşük olmasının kombinasyonu da malnütrisyon olarak tanımlanmıştır (99). Aynı rehberde malnütrisyon tanımı daha genel ve çatı tanımı iken kaşeksi/ hastalık ilişkili malnütrisyon ve sarkopeni tanımları malnütrisyonun alt başlıkları olarak verilmiştir.

Kanser kaşeksi, geleneksel beslenme desteğiyle tam olarak tersine çevrilemeyen ve ilerleyici işlevsel bozukluğa yol açan, iskelet kas kütlelerinde devam

eden bir kayıpla (yağ kütlesi kaybıyla veya olmaksızın) karakterize edilen çok faktörlü bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Patofizyoloji, azalan gıda alımı ve anormal metabolizmanın değişken bir kombinasyonu tarafından yönlendirilen negatif bir protein ve enerji dengesi ile karakterizedir (100). Aynı konsensusta kanser kaşeksisi için tanı kriterleri son 6 ayda %5'ten fazla istemsiz kilo kaybı olması; veya VKİ <20 ve >%2 kilo kaybı; veya sarkopeni ile tutarlı apendiküler iskelet kası indeksi (erkekler için <7,26 kg/m²; kadınlar için <5,45 kg/m²) ve >%2 kilo kaybı olarak tanımlanmıştır.

Sarkopeni, Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından 2010 yılında ilk olarak geriatrik bir sendrom olarak kabul edilmiştir (101) ve ESPEN tarafından beslenmeyle ilgili bir durum olarak kabul edilmiştir (99). Bir hastalığın Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'na (ICD-10) dahil edilmesinin klinik uygulama ve sağlık hizmeti maliyetleri açısından etkileri bulunmaktadır (102). Özellikle sarkopeni durumunda, bu dahil etme, EWGSOP2'nin sarkopeniyi yaşa bağlı bir kas hastalığı (birincil sarkopeni) olarak değerlendirmesine yol açmıştır, ancak aynı zamanda diğer hastalıklarla da ilişkilidir (sekonder sarkopeni). Kanser hastalarında sarkopeni, daha düşük yaşam kalitesi ve olumsuz klinik sonuçlarla (103) ilişkilendirilmiştir. Dahası, sarkopeni, şiddetli kemoterapötik toksisitenin insidansı ve onkospesifik tedavilere bağlı iskelet kas kütlesi kaybı da dahil olmak üzere vücut kompozisyonundaki ilişkili değişikliklerle yüksek oranda ilişkilidir (104). Kanserli yaşlı hastalarda sağkalım; kanser tedavisine bağlı olumsuz sonuçlara karşı artan duyarlılık, azalmış fiziksel rezerv ve bazı durumlarda kansere yönelik daha fazla tedavinin imkansızlığı gibi faktörlerin birleşiminden etkilenebilir (105). Erken değerlendirme, sarkopeni geliştirme riski taşıyan tüm yaşlı hastalara fayda sağlayabilmektedir. Bu amaçla, sarkopeni ile ilişkili olumsuz sonuçlar geliştirme riski taşıyan kişileri belirlemek için en sık önerilen anket olan SARC-F (Güç, Yürümede yardım, Sandalyeden kalkma, Merdiven çıkma ve Düşme) olmak üzere doğrulanmış tarama araçları ortaya çıkmıştır (106).

2.9. MALNÜTRİSYON, KAŞEKSİ VE SARKOPENİ TANISINDA KULLANILAN ÖLÇÜM METOD VE TEKNİKLER

2.9.1. Antropometri

Antropometri, klinik uygulamada veya büyük nüfus tabanlı araştırmalarda kolayca uygulanabilen basit bir tekniktir. Deri kıvrımı kalınlığı ölçümü, vücut yağının tahmin edilmesini sağlar ve uzuv çevrelerinin uzuv kasını ve protein beslenme durumunu yansıttığı varsayılmaktadır. Gözlemciler arası önemli değişkenlik, değişiklikleri tespit etme hassasiyetini sınırlayabilmektedir. Dahası, deri kıvrımı antropometrisi yalnızca deri altı yağını ölçer ve iç organ yağını ölçmez (107), bu da diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi çeşitli durumlar için bağımsız bir risk faktörüdür (108).

2.9.2. Biyoelektrik Empedans Analizi

Biyoelektrik empedans analizi (BİA), hastalar tarafından oldukça kabul edilebilir ve yatağın başında kolayca gerçekleştirilebilen basit ve taşınabilir bir tekniktir. BİA, vücuttan küçük bir AC elektrik akımının geçirilmesini içerir. Akım vücut suyu tarafından iletildiğinden, empedans toplam vücut suyuyla ters orantılıdır, böylece vücuttaki en büyük su açısından zengin doku olan toplam kas kütlelerinin hesaplanmasına olanak tanır (109). Bu yöntem çok basittir ve hızlı uygulanabilir, yetenekli personel gerektirmez, nispeten ucuzdur ve hastaları radyasyona maruz bırakmaz. Ancak, kas kütlesi ölçümleri hidrasyon durumu ve ödem varlığı nedeniyle bozulabildiğinden büyük bir dezavantajı vardır. Olası sonuç değişkenliğini önlemek için, BİA ölçümlerinin dikkatli, standart bir şekilde, ideal olarak ardışık ölçümler için günün aynı saatinde yapılması esastır.

2.9.3. Çift Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi

Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) klinik olarak uygulanabilir ve iyi tolere edilen bir tekniktir. Vücudun iki farklı enerjili X-ışınının göreceli zayıflamasını ölçer. Ölçüm süresi kısadır ve radyasyona maruz kalma minimumdur. Yağ, kemik minerali ve yağsız dokudan oluşan üç bileşenli bir vücut kompozisyonu modeli türetir. Ayrıca, özellikle uzuv yağsız dokusu ve vücut yağ dağılımı olmak üzere bölgesel analize izin vererek hem toplam kas kütlelerinin hem de apendiküler kas

kütlesinin ölçülmesini sağlar, ikincisi dört uzvun kas kütlesinin toplamı olarak hesaplanır. Son veriler, iskelet kas kütlesi yüzdesinin (toplam kas kütlesi/ağırlık $\times 100$) hesaplanmasının sarkopeni yaygınlığı için daha yüksek bir tahmin sağladığını ve apendiküler kas kütlesine kıyasla obezite durumuyla daha fazla ilişkili olduğunu göstermektedir (110). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha az maliyetli olmasına rağmen, DEXA nispeten pahalıdır, hastaların bir merkeze gitmesini gerektirir ve uzman personel tarafından uygulanmalıdır: bu nedenle, şimdiye kadar klinik uygulamada rutin bir test olarak kabul edilemezken, bir araştırma ortamı için oldukça uygundur.

Sarkopeni tanısı için mevcut kesme noktaları, seçilen ölçüm tekniğine ve referans çalışmalarının mevcudiyetine bağlıdır. EWGSOP, diğer öngörücü referans popülasyonları yerine normatif (sağlıklı genç yetişkin) kullanılmasını ve kesme noktalarının ortalama referans değerinin iki standart sapma altında olmasını önermektedir (101).

2.9.4. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT ve MRG taraması anatomik ayrıntılar sağlar ve özellikle iskelet kası hacmini değerlendirmek için kullanılabilir. Dahası, bunlar doğrudan karın içi yağ içeriğini değerlendirebilen tek tekniklerdir (111). Segmental ve toplam kas kütlesinin hesaplanmasına ve kas kalitesi ve kuvvet gelişimini etkileyen kas içindeki yağ infiltrasyonunun değerlendirilmesine olanak tanırırlar. Bu yöntemler çok pahalıdır, kolayca erişilebilir değildir ve kas kütlesini incelemek için rutin olarak endike değildir, ancak esas olarak araştırma amaçlı kullanılmıştır. Son derece uzmanlaşmış bir personel, özel yazılım ve nispeten uzun bir zaman gerektirir. BT'nin bir diğer sınırlaması radyasyon maruziyeti içermesidir.

2.9.5. Ultrasonografi

Ultrasonografi basittir, klinik uygulamada veya geniş nüfus araştırmalarında kolayca uygulanabilir. Yaygın olarak bulunan bir ekipmandır ve yatağa bağımlı veya hareket kabiliyeti kısıtlı bireyler için faydalıdır, ancak kas kütlesini ölçmez ve operatöre bağlıdır. Ultrason kas kütlesini ve ayrıca kalitesini değerlendirir, çünkü gelişmiş eko yoğunluğu artan intramüsküler lifli ve yağ dokusunun neden olduğu

değişiklikleri temsil etmektedir (112). Son zamanlarda, bazı araştırma grupları iskelet kasının kalitesini değerlendirmek için bilgisayar destekli gri tonlama analizini kullanmıştır. Sarkopeni çalışmalarında sınırlı deneyim vardır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmanın bilimsel ve etik açıdan uygunluğu, S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığınca 20/10/2021 tarih ve 2021-10/1287 karar numarası ile oy birliğiyle uygun görülmüştür (Bkz. EK 1).

Çalışmada finansal, kişisel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışma, prospektif ve gözlemsel olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi radyasyon onkolojisi kliniğine radyolojik ve/veya histopatolojik akciğer kanseri tanısıyla küratif radyoterapi almak için başvuran hastalar dahil edilmiştir. 18-85 yaşları arasındaki ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru 2 veya daha düşük olan veya Karnofsky performans skoru (KPS) 60 veya daha yüksek olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Daha önce baş, boyun veya göğüs bölgesine radyoterapi uygulanan hastalar, kreatinin değeri 2 mg/dL ve üzerinde olan veya kronik böbrek hastalığı olan hastalar, çalışmaya katılmadan önce ek beslenme desteği başlanmış ve halen kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara radyoterapi öncesi veya radyoterapinin ilk günü vücut kitle indeksi, Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) ölçeğine göre malnütrisyon, sarkopeni ve yaşam kalitesi değerlendirilmesi yapılmıştır. Radyoterapi başlangıcında malnütrisyon saptanan hastalar tedavi eden klinisyenin bilgisi ile uygun ek beslenme desteği başlanmıştır. Malnütre hastaların kalori ihtiyacına göre şişesinde 125-200 ml, en az 1.5 kcal/ml kalori ve en az 5 gr/100 ml protein oranına sahip beslenme ürünleri tercih edilmiştir. Aynı ürünler tedavi öncesi malnütrisyonu saptanmayan hastalarda klinisyenin ne zaman (hastanın takipte malnütre duruma gelmesi, semptomatik özefajit gelişmesi veya radyoterapi başında başlaması gibi) ek beslenme desteği başlayacağı takip edilmiştir. Çalışmada temelde 3 grup takip edilmiştir, malnütre hastalar ile malnütre olmayan hastalar karşılaştırılmış, malnütre olmayan hastalar içinde de erken beslenme desteği alanlar ile geç beslenme desteği alanlar karşılaştırılmıştır (Şekil 3.).



Şekil 3. Kohortta Değerlendirilen Hastaların Kategorizasyonu

Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, ek hastalıklar gibi hastaya ait demografik bilgiler, vücut kitle indeksi, radyoterapi planlama verileri, Common Terminology Criteria of Adverse Effects (CTCAE) versiyon 5'e göre yan etkiler, European Organisation For Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group versiyon 3.0 (EORTC QLQ v3.0) (Bkz. EK 2.) ile yaşam kalitesi değerlendirilmesi, SARC-F anketi ile sarkopeni değerlendirilmesi, Tanita® SC 330 vücut ölçüm cihazı ile biyoimpedans analizi yöntemiyle yağsız kütle verileri toplanmıştır. Ölçüm ve takipler, yan etki değerlendirilmesi, radyoterapi süresince haftalık, radyoterapi sonrası ilk 2 yıl üç ayda bir, 5 yıla kadar altı ayda bir, sonrasında yılda bir olacak şekilde rutin takipler sırasında yapılmıştır.

3.2. TANIMLAR VE VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ

Hastanın demografik ve hastalığına ait veriler yüz yüze, tedavi kartı ve fiziksel dosya veya hastane sistemindeki dijital dosyadan toplanmıştır. Takip verileri ise rutin

kontroller için hastane başvurusu sırasında toplanmıştır. Vefat eden hastaların son kontrolü sonrasındaki durumu hastane kayıtlarına ek olarak ailesi ile telefonla görüşülerek öğrenilmiştir. Çalışmada toplanan verilerde kullanılan tanımlar şunlardır;

Malnütre hasta tanımı GLIM indeksine göre yapılmış olup en az 1 fenotipik ve en az 1 etyolojik olmak üzere iki kriteri sağlaması gereklidir. Fenotipik kriterler 6 ay içinde $>5\%$ 'ten veya 6 aydan daha uzun sürede $>10\%$ 'dan fazla kilo kaybı olması, vücut kitle indeksinin 70 yaşından küçüklerde $<20 \text{ kg/m}^2$ den düşük olması, 70 yaş üzerinde $<22 \text{ kg/m}^2$ den düşük olması veya kas kütlesindeki azalmanın ölçülebilir metodlarla (biyoempedans metodu) ile erkekler için yağsız vücut kitlesinin $<17 \text{ kg/m}^2$ olması, kadınlar için ise $<15 \text{ kg/m}^2$ olmasıdır. Etiyolojik faktörler ise besin alımında 1 haftadan uzun sürede $>50\%$ azalma, 2 haftadan uzun süre herhangi bir düzeyde azalma, gastrointestinal sistemde besin emiliminin kronik olarak bozulması veya akut hastalık, akut hasar veya kronik hastalık ile ilişkili inflamasyon varlığıdır (Bkz. EK 3.). Henüz tedavi almamış kanser hastalarında beslenme ve mortalite tahmini için geçerli olduğu Balcı ve ark. tarafından gösterilmiştir (113). Yaşlı kanser hastalarında beslenmenin değerlendirilmesi ve sağkalım tahmini açısından geçerliliği Zhang ve ark. tarafından gösterilmiştir (114). Radyoterapi alan kanser hastalarında GLIM ölçeğinin geçerliliği Zhang ve ark. tarafından yapılmıştır (115).

Genel sağkalım radyolojik veya patolojik ilk tanı tarihinden son takip veya ölüm tarihine kadar geçen süredir.

Progresyonsuz sağkalım radyolojik veya patolojik ilk tanı tarihinden son takip, ölüm, uzak metastaz veya lokal-bölgesel nükse kadar geçen süredir.

Malnütre olmayan hastalarda beslenme desteği ya radyoterapinin başında ya da 2. derece özefajit geliştiğinde veya radyoterapi sırasında $>5\%$ kilo kaybı olduğunda başlanmıştır. Radyoterapinin başında beslenme desteği başlanması “erken beslenme desteği”, radyoterapi sırasında başlanması ise “geç beslenme desteği” olarak tanımlanmıştır.

EORTC QLQ C30 3. Versiyon yaşam kalitesi anketi radyoterapinin başında, radyoterapi süresince haftada 1, takiplerde ilk iki yıl 3 ayda bir, iki ile beş yıl arasında

6 ayda bir, beş yıl sonrasında ise 12 ayda bir yapılmıştır. Fiziksel fonksiyon, rol fonksiyonu, duygusal fonksiyon, bilişsel fonksiyon ve sosyal fonksiyonu değerlendiren 5 fonksiyonel ölçek ve halsizlik, bulantı/kusma, ağrı, nefes darlığı, uykusuzluk, iştah kaybı, kabızlık, diyare ve finansal zorlukları değerlendiren 9 semptom ölçeği 4 şıklı likert tipindedir, genel sağlık durumu ölçeği ise 2 sorudan oluşan 7 şıklı likert tipindedir.

Tüm ölçekler için öncelikle ham skor hesaplanmaktadır.

Ham skor=(o fonksiyon ile ilgili sorulara verilen cevapların toplam puanı/ölçeğin toplam soru sayısı)

Fonksiyonel ölçeklerin skorları hesaplanırken

$\{1-(\text{ham skor}-1) / (\text{ölçekteki şık sayısı}-1)\} \times 100$ formülü kullanılır.

Semptom ölçekleri ve genel sağlık durumu ölçeğinin skorları hesaplanırken ise

$(\text{ham skor}-1) / (\text{ölçekteki şık sayısı}-1) \times 100$ formülü kullanılır.

EORTC QLQ C30 yaşam kalitesi anketinin Türkçe güvenilirliği ve geçerliliği Güzelant ve ark. tarafından yapılmıştır(116).

Bu çalışmada SARC-F anketi kullanılmıştır. SARC-F anketi sarkopeni için olası bir hızlı tanı testi olarak geliştirilmiştir (117). Türkçe güvenilirliği ve geçerliliği Kuşoğlu tarafından yapılmıştır(118). SARC-F anketinin güç, yürümede yardım, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme olmak üzere toplam 5 bileşeni vardır. Puanlar 0 ila 10 arasında değişir ve her bileşen için 0 ila 2 puan vardır (Bkz. EK 4.). Dört ve üstü skorların sarkopeniyi daha iyi gösterdiği ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm veriler SPSS (versiyon 25), IBM® istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanı anında malnütre olan, olmayan, malnütre olmayıp radyoterapi başlangıcında beslenme desteği başlanan ve başlanmayan grupların genel özelliklerini belirlemek amacıyla tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Ordinal değişkenler için frekans tabloları, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum ile maksimum değerleri, normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorow-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri) yöntemlerle analiz edilmiştir. Farklı gruplarda kategorik değişkenlerin farkı Ki-kare testi ile, sayısal değişkenlerin farkı Mann-Whitney U testi ile ölçülmüştür. Belli bir süre aralığında birden fazla ölçümün farkı olup olmadığını analiz etmek için tekrarlı varyans analizi kullanılmıştır. Küresellik değerinin $\geq 0,01$ olduğu durumlarda anlamlılık için küresellik varsayımının sağlandığı p değeri, küreselliğin sağlanmadığı ($p < 0,001$) durumlarda ise Greenhosue-Geisser anlamlılık değeri kullanılmıştır. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır. Tek değişkenli analizde (Log-rank testi) istatistiksel olarak anlamlı bulunan ve literatürde tanımlanmış değişkenler için çok değişkenli analiz Cox regresyon analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE ALIŞKANLIKLAR

Araştırmaya Haziran 2021 ve Mayıs 2024 tarihleri arasında S.B.Ü Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi radyasyon onkolojisi kliniğine akciğer kanseri tanısıyla başvuran ve küratif amaçlı radyoterapi uygulanan 134 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 114'ü (%85,0) erkek, 20'si (%15,0) ise kadındı. Hastaların ortalama yaşı 65'ti (en düşük:41, en yüksek:84). Beş (%0,4) hasta sigara içicisi olmayıp tüm hasta grubunda sigara içimi ortalama 44 (0-155) paket/yıl olarak tespit edilmiştir.

Seksen dokuz (%66,4) hasta en az 1 komorbiditeye sahipti. Otuz beş (%26,1) hasta hipertansiyon, 19 (%14,2) hasta diyabet, 24 (%17,9) hasta koroner anjiyografi, by pass, koroner stent veya miyokardiyal enfarktüs, 20 (%15,0) hasta 8 (%5,9) hasta ikincil kanser 5 (%3,7) hasta konjestif kalp yetmezliği ve 40 (%29,8) hasta farklı komorbiditelere sahipti.

4.2. HASTALIK VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

Hastaların patolojik tanıları 69 (%51,5) skuamöz hücreli karsinom, 26 (%19,4) adenokarsinom, 24 (%17,9) küçük hücreli karsinom, 10 (%7,4) alt tipi belirlenemeyen küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, 2 (%1,5) küçük hücreli dışı nöroendokrin karsinom, 2 (%1,5) hasta ise miks tümör şeklindeydi. Hastaların evreleri 1a-4b arasında olup Tablo 1'de detaylı olarak verilmiştir.

Radyoterapi başında GLIM indeksi ile yapılan taramada 65 hasta (%48,8) malnütre olarak tespit edilmiş, 69 hastada (%51,2) ise malnütrisyon saptanmamıştır. Malnütrisyon saptanmayan hastaların 26'sına (%37,7) erken beslenme desteği başlanmış, 43'üne (%62,3) ise geç beslenme desteği başlanmıştır.

Tablo 1. Demografik ve Hastalık Özellikleri

Cinsiyet	n (%)
Erkek	114(85,0)
Kadın	20 (15,0)
Yaş	Ortanca değer (çeyrekler arası fark)
	65 (59-71)
Malnütrisyon Durumu	n (%)
Malnütre	65 (48,8)
Malnütre Değil	69 (51,2)
Beslenme Desteği Zamanlaması	
Erken Beslenme Desteği	26 (37,7)
Geç Beslenme Desteği	43 (62,3)
Evre	n (%)
Evre 1a	5 (3,7)
Evre 1b	1 (0,7)
Evre 2a	2 (1,5)
Evre 2b	5 (3,7)
Evre 3a	27 (20)
Evre 3b	65 (48,8)
Evre 3c	14 (10,4)
Evre 4a	14 (10,4)
Evre 4b	1 (0,7)
Patoloji	n(%)
SCC	69 (%51,5)
Adenokarsinom	26 (%19,4)
Küçük hücreli karsinom	24 (%17,9)
KHDAK NOS	10 (%7,4)
Küçük hücreli dışı nöroendokrin karsinom	2 (%1,5)
Miks tümör	2 (%1,5)

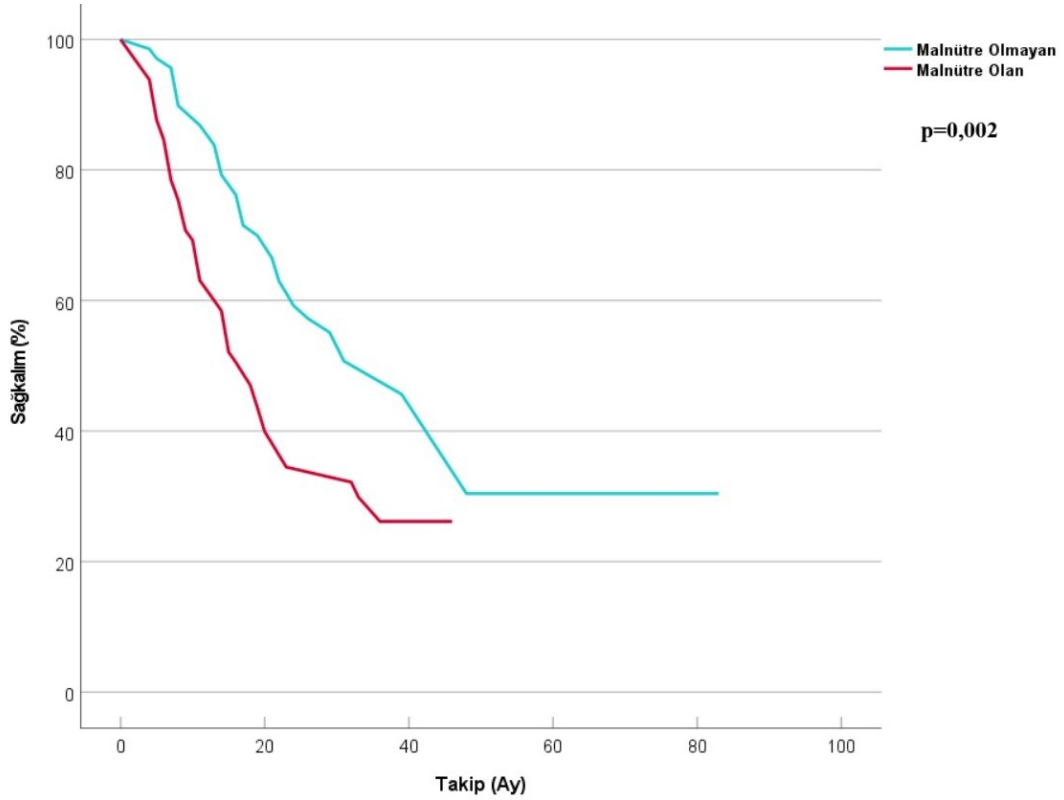
n: hasta sayısı, %: hasta yüzdesi

Hastaların sistemik tedavileri incelendiğinde 61 (%45,6) hasta radyoterapi öncesi indüksiyon kemoterapisi almıştır. Yüz iki (%75,6) hasta eş zamanlı radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi almıştır. Otuz sekiz (%28,4) hasta radyoterapi sonrası konsolidasyon kemoterapisi, 2 (%1,5) hasta immünoterapi (nivolumab) ve 3 (%2,2) hasta hedefe yönelik sistemik (1 afatinib ve 2 osimertinib) tedavi almıştır.

Radyoterapi toplam dozu ortalama 62 Gy (40-68), fraksiyon sayısı ortalama 31'dir (20-35).

4.3. SAĞKALIMLAR VE SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

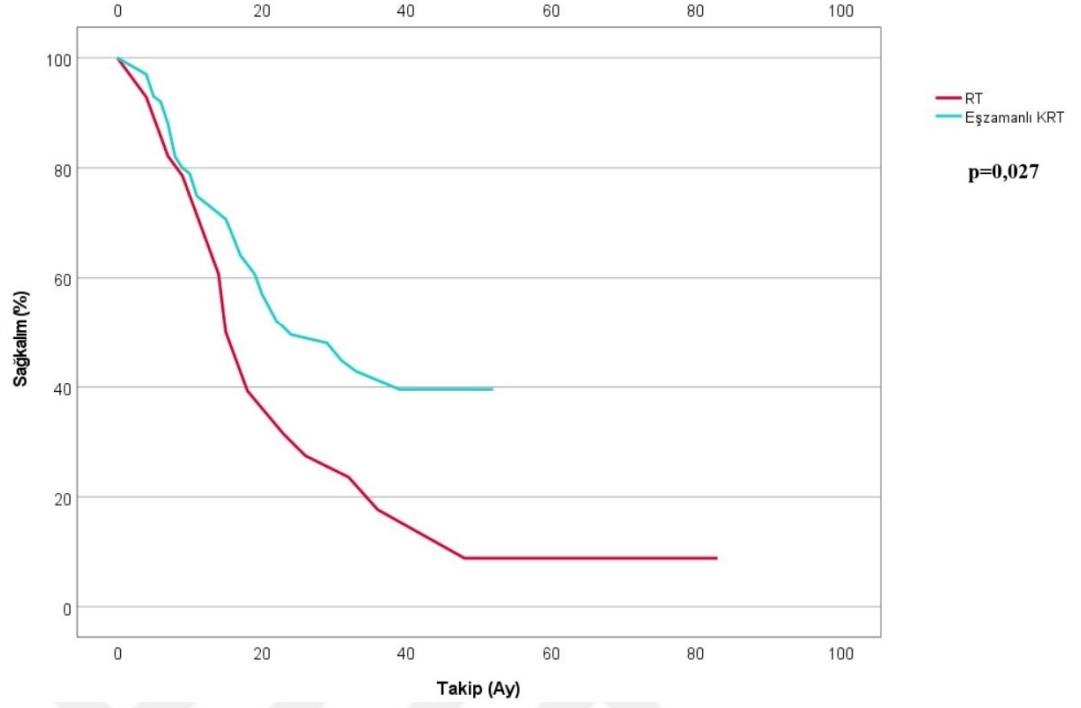
Tüm hastaların beklenen genel sağkalımı (GS) ortalanca 23 ay (4-83) olarak hesaplandı. GS 1 ve 2 yıllık sırasıyla %74,7 ve %47'ydi. Radyoterapinin başında malnütre olan hastaların beklenen GS'si ortalanca 17 ay (4-46), 1 ve 2 yıllık GS ise sırasıyla %61,5 ve %34,5'ti. Radyoterapinin başında malnütre olmayan hastaların GS'si ortalanca 39 ay (4-83), 1 ve 2 yıllık GS ise sırasıyla %86,9 ve %59,2'ydi ve malnütre olanlara göre anlamlı olarak uzundu ($p=0,002$) (Şekil 4).



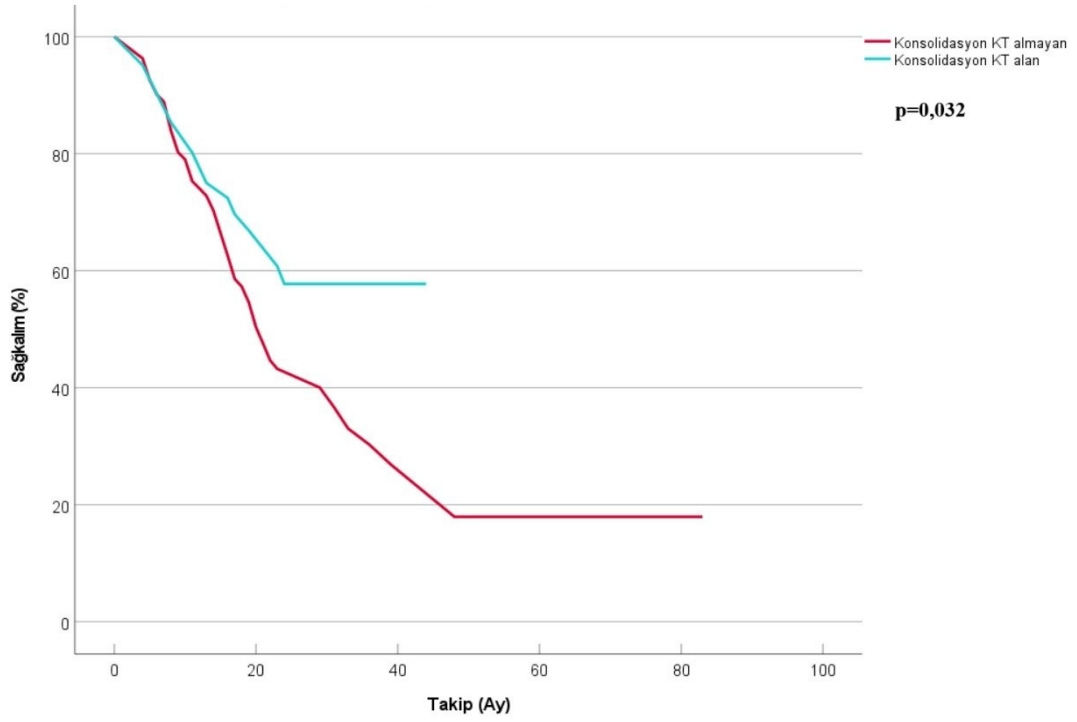
Şekil 4. Malnütrisyon Durumuna Göre Genel Sağkalım

Genel sağkalımı etkileyen diğer faktörler incelendiğinde evre 2 ve üzeri, indüksiyon kemoterapisi alan hastaların ortalanca beklenen GS'si 21 ay (4-83), indüksiyon kemoterapisi almayan hastaların ise 33 aydı (4-46) ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($P=0,235$). Evre 2 ve üzeri, eşzamanlı kemoterapi alabilen ve alamayan hastaların ortalanca beklenen GS'si sırasıyla 24 (4-52) ve 15 ay (4-83), 1 yıllık ve 2 yıllık GS sırasıyla %74,9'a karşılık %67,9 ve %49,6'ya karşılık %31,4 olup eş zamanlı kemoterapi alabilen hastalar lehineydi ($p=0,027$) (Şekil 5). Konsolidasyon kemoterapisi alan ve almayan hastaların ortalanca GS'si sırasıyla ulaşılmamış ve 21 ay

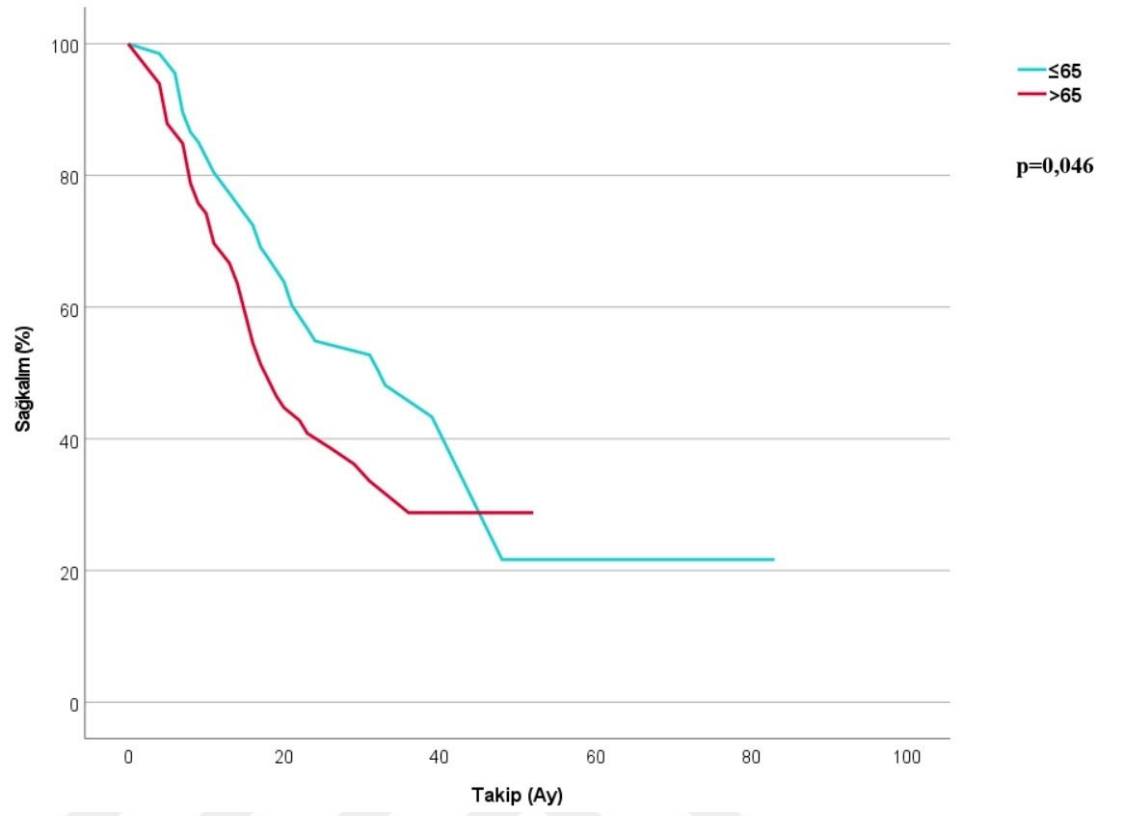
olarak bulunmuştur, 1 ve 2 yıllık GS ise sırasıyla %80,2'ye karşılık %74,1 ve %57,7'ye karşılık %43,2 olarak konsolidasyon kemoterapisi alan grup lehineydi ($p=0,032$) (Şekil 6). Altmış beş yaşından büyük olan hastalarda beklenen GS ortalama 19 ay (4-52), altmış beş yaşından küçük hastalarda ortalama 33 ay (4-83) ay olarak saptanmıştır ve genç hastalar lehine anlamlı olarak uzundur ($p=0,046$) (Şekil 7). Cinsiyetin GS'ye etkisi değerlendirildiğinde erkek hastaların GS'si ortalama 21 ay (4-83), kadın hastaların GS'si ise ortalama 39 ay (6-48) olarak saptandı ve gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ($p>0,398$). Tümör patolojisine göre yapılan değerlendirilmede küçük hücreli dışı karsinomu olan hastalarda ortalama beklenen GS 24 ay (4-83), küçük hücreli akciğer kanseri olanlarda 20 ay (8-36) olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($p=0,322$). VKİ'si $<20 \text{ kg/m}^2$ olan hastaların ortalama GS'si 14 ay (4-37) ve VKİ'si $\geq 20 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda ortalama GS 26 ay (4-83) olarak bulunmuştur ve yüksek VKİ'ye sahip olanlarda anlamlı olarak uzundur ($p=0,024$) (Şekil 8). Yağsız vücut kitle indeksi erkeklerde $<17 \text{ kg/m}^2$ ve kadınlarda $<15 \text{ kg/m}^2$ olanlarda ortalama beklenen GS 15 ay (4-40), bu değerlerin üstünde olan grupta ise ortalama GS 31 ay (4-83) olarak bulunmuş olup YVKİ yüksek olanlarda anlamlı olarak uzundur ($p=0,022$) (Şekil 9). SARC-F skoruna göre GS incelendiğinde skorun ≥ 3 olduğu hastalarda ortalama beklenen GS 15 ay (5-48) ve <3 olan hastalarda ortalama beklenen GS 29 ay (4-83) olarak saptanmıştır ve SARC-F skoru düşük olan hastalarda anlamlı olarak daha uzundur ($p=0,024$). KPS skoru ≥ 80 olan hastalarda ortalama beklenen GS 39 ay (5-83) ve <80 olan hastalarda 19 ay (4-52) olarak tespit edilmiştir ve KPS yüksek olan grupta anlamlı olarak uzundur ($p=0,011$). Ara verilmeden radyoterapisi tamamlanan hastalarda ortalama beklenen GS 31 ay (5-83) ve ara verilen hastalarda ortalama beklenen GS 14 ay (4-38) olarak bulunmuştur ve ara verilmeden radyoterapisi tamamlanan hastalarda sınırda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p=0,082$). Radyoterapi sırasında hastane yatışı gerekmeyen hastalarda ortalama beklenen GS 26 ay (4-83) ve yatış gerekenlerde ortalama beklenen GS 21 ay (5-40) olarak saptanmıştır ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,546$).



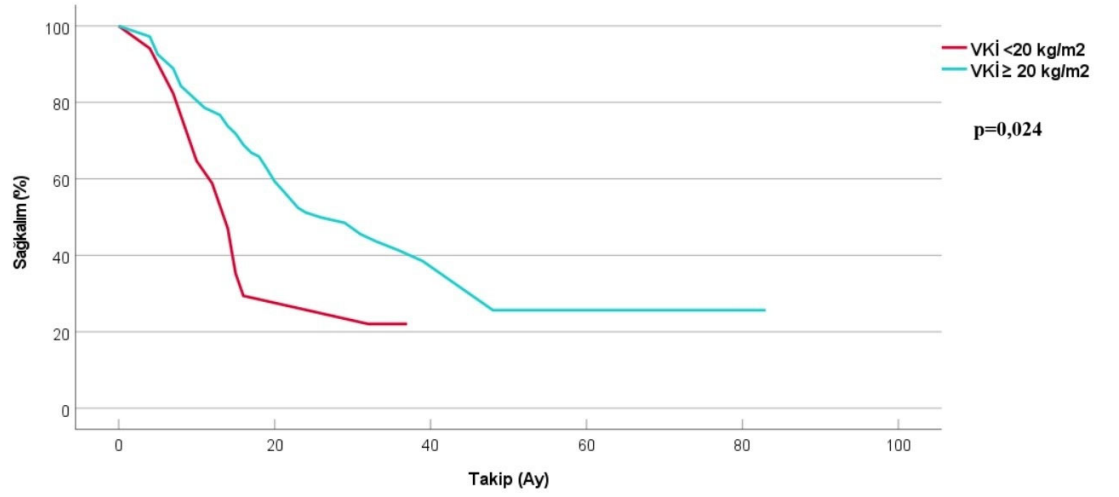
Şekil 5. Eşzamanlı Kemoterapi Alan veya Almayan Evre 2-4 Hastalarda Genel Sağkalım



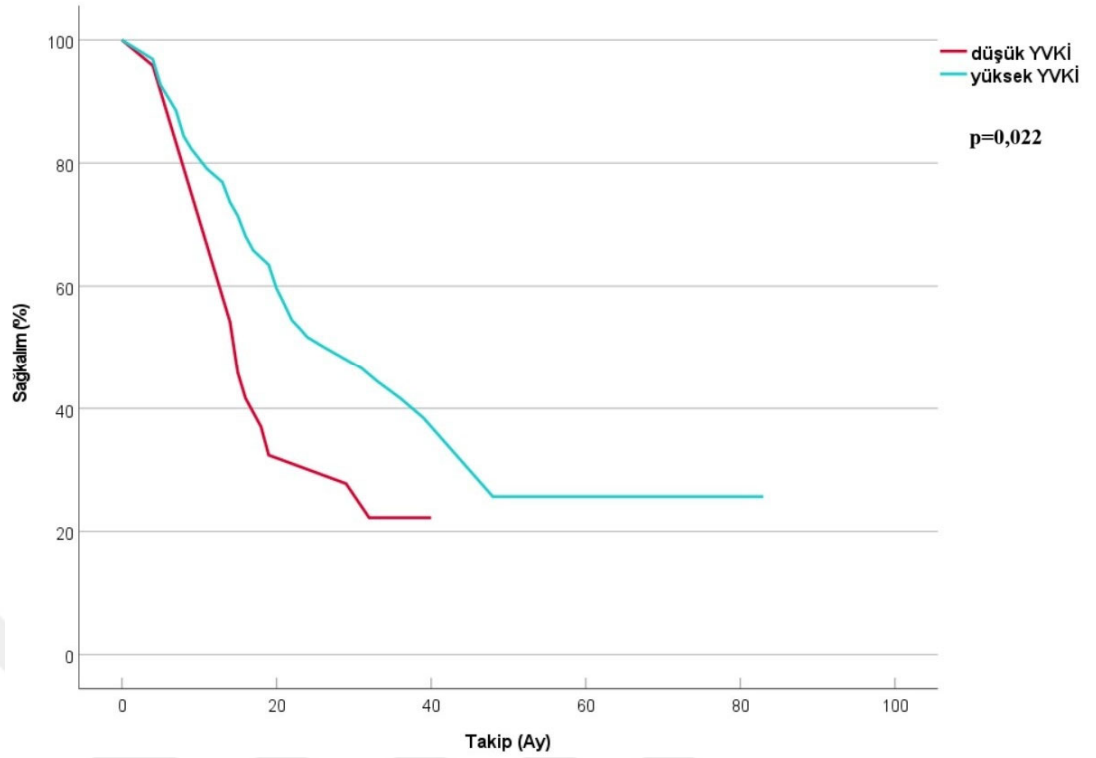
Şekil 6. Konsolidasyon Kemoterapisi Alan ve Almayan Evre 2-4 Hastalarda Genel Sağkalım



Şekil 7. Yaşa Göre Genel Sağkalım

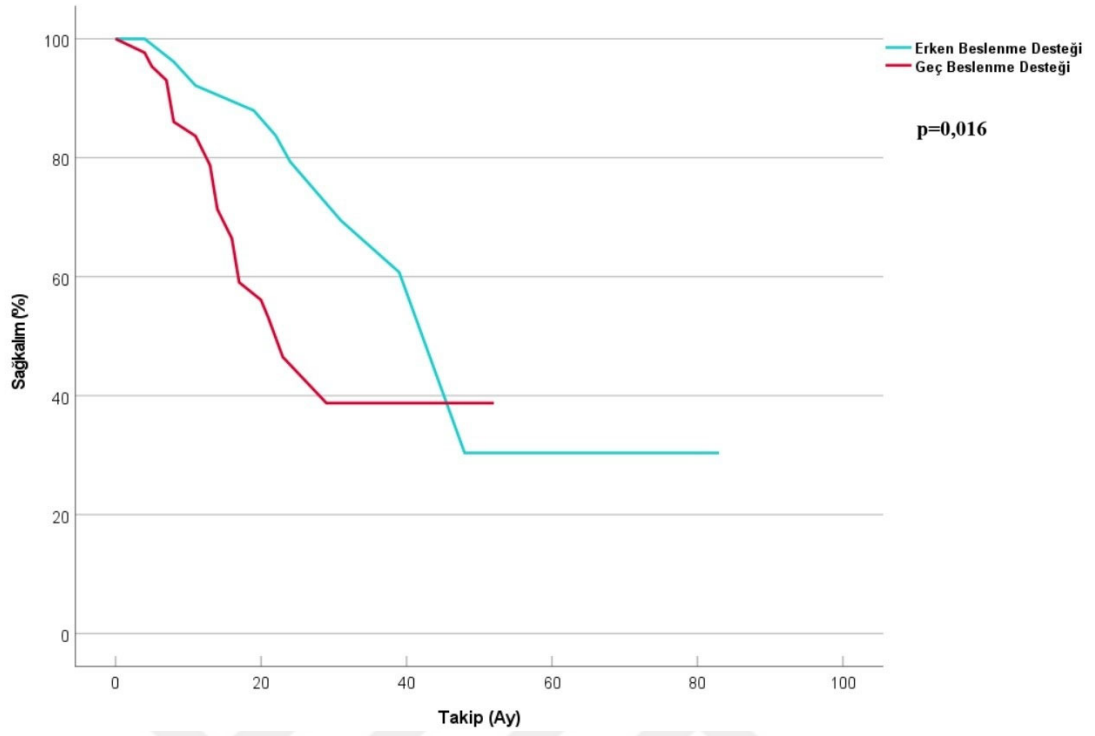


Şekil 8. Vücut Kitle İndeksine Göre Genel Sağkalım

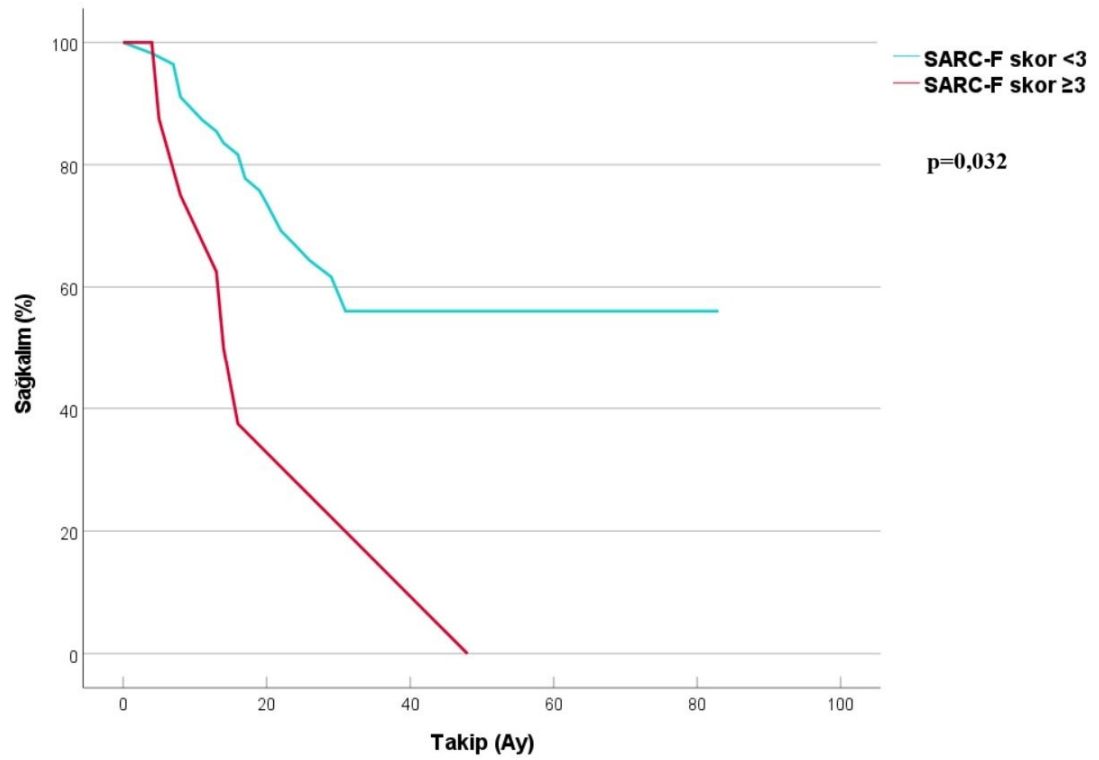


Şekil 9. Yağsız Vücut İndeksine göre Genel Sağkalım

Radyoterapi başında malnütre olmayan hastalarda genel sağkalımı etkileyen faktörler ayrıca değerlendirilmiştir. Beslenme desteğinin erken başlandığı grupta ortalama GS 48 ay (8-83), 1 ve 2 yıllık GS sırasıyla %92,1 ve %79,4 bulunmuştur; beslenme desteğinin geç başlandığı grupta ise ortalama GS 22 ay (4-52) 1 ve 2 yıllık GS sırasıyla %83,7 ve %46,5 bulunmuştur ve erken beslenme desteği alanlarda anlamlı olarak uzundur ($p=0,016$) (Şekil 10). Buna ek olarak SARC-F skorunun ≥ 3 olduğu hastalarda ortalama beklenen GS 14 ay (5-48) ve <3 olan hastalarda ortalama beklenen GSK ulaşılamadı (4-83) olarak saptanmıştır ve SARC-F skoru düşük olan hastalarda anlamlı olarak daha uzundur ($p=0,032$) (Şekil 11). Yaş, cinsiyet, tümör patolojisi, KPS, indüksiyon KT kullanımı, eş zamanlı KT kullanımı, konsolidasyon KT kullanımı, radyoterapiye ara verilme durumu ve radyoterapi sırasında yatış olup olmaması açısından malnütre olmayan hastalarda GS benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

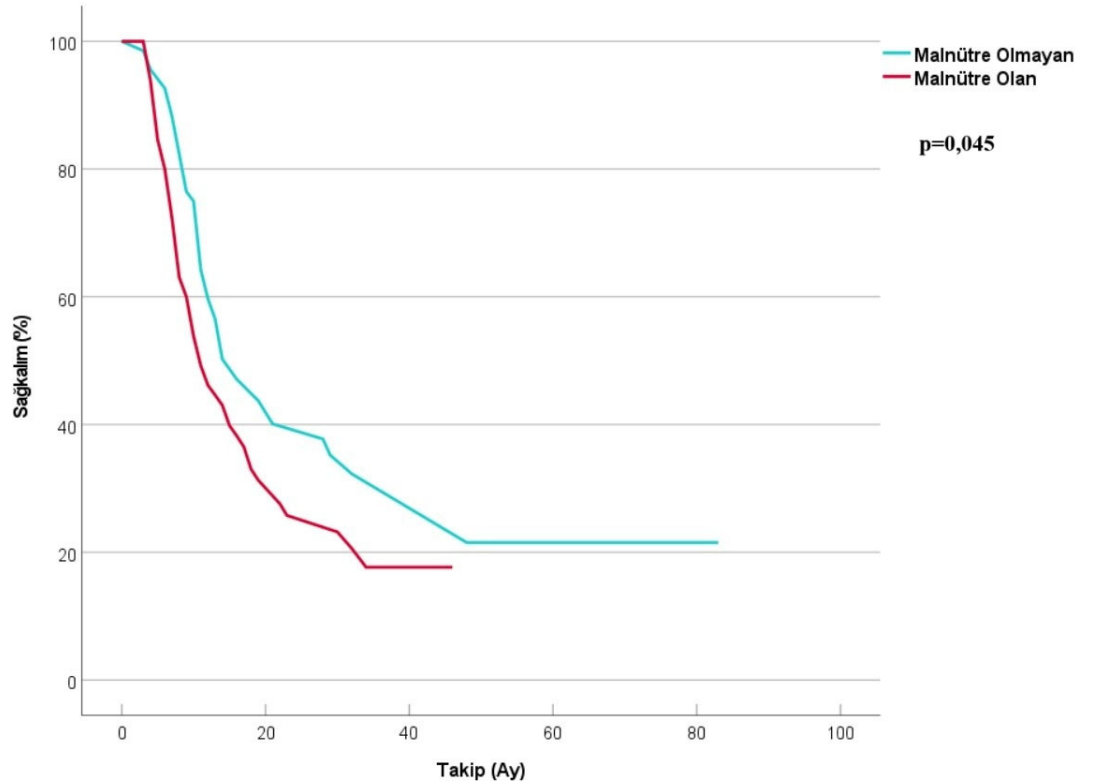


Şekil 10. Malnütre Olmayan Hastalarda Erken ve Geç Beslenme Desteğine Göre Genel Sağkalım



Şekil 11. Malnütre Olmayan Hastalarda SARC-F Skoruna Göre Genel Sağkalım

Progresyonsuz sağkalım (PS) tüm hasta grubu için ortalama 14 ay (3-83) olarak hesaplandı. Bir ve iki yıllık PS sırasıyla %57,1 ve %32,1'di. Radyoterapinin başında malnütre olan hastaların beklenen PS'si ortalama 11 ay (4-46) olup 1 ve 2 yıllık PS sırasıyla %49,2 ve %25,8 olarak hesaplandı. Radyoterapinin başında malnütre olmayan hastaların PS'si ortalama 15 aydı (3-83), 1 ve 2 yıllık PS ise sırasıyla %64,8 ve %39,2 olarak bulundu ve malnütre hastalara göre anlamlı olarak uzundu ($p=0,045$) (Şekil 12).



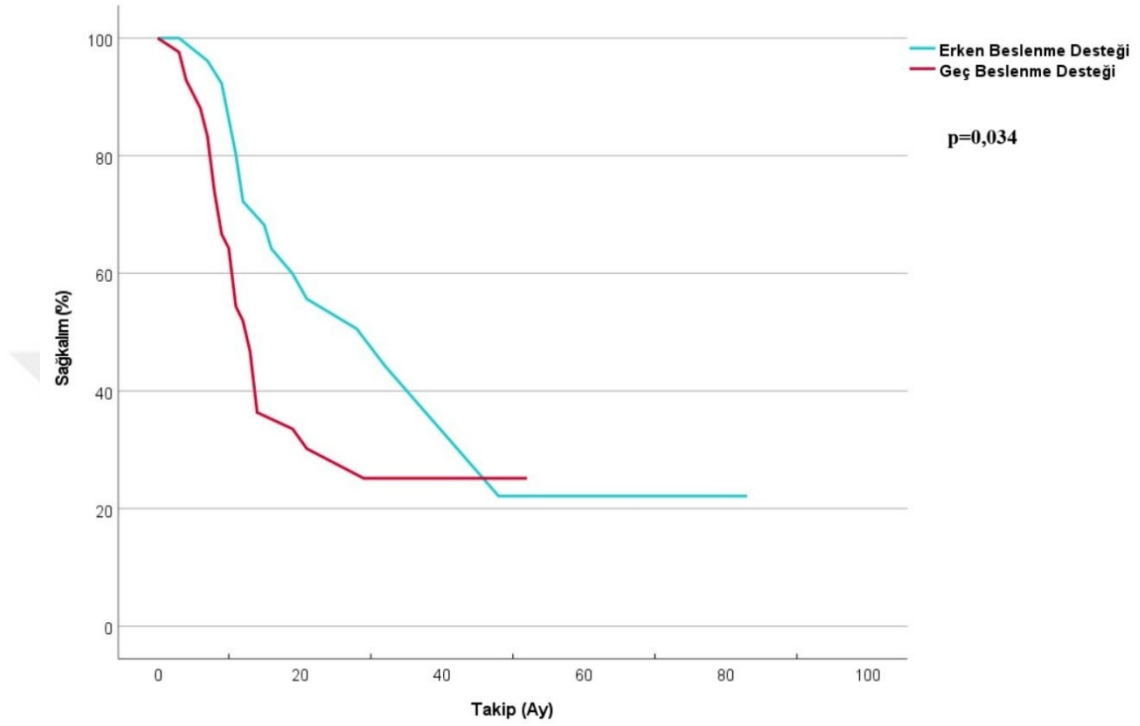
Şekil 12. Malnütrisyon Durumuna Göre Progresyonsuz Sağkalım

Progresyonsuz sağkalımı etkileyen diğer faktörler incelendiğinde evre 2 ve üzeri, indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda ortalama beklenen PS 13 ay (3-83), indüksiyon kemoterapisi almayan hastaların ise 14 aydı (4-46) ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($P=0,848$). Evre 2 ve üzeri, eşzamanlı kemoterapi alabilen veya alamayan hastaların ortalama beklenen PS'si sırasıyla 14 (4-52) ve 13 aydı (4-83) ve gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,445$). Konsolidasyon kemoterapisi alan ve almayan hastaların ortalama PS'si sırasıyla 13 ay (4-44) ve 14 ay (3-83) olarak saptanmıştır ve gruplar arasında fark bulunamadı ($p=0,462$). Altmış beş yaşından

büyük olan hastalarda beklenen PS ortalama 14 ay (3-52), altmış beş yaşından küçük hastalarda ortalama 13 ay (4-83) olarak saptanmıştır ve gruplar arasında fark yoktur ($p>0,05$). Tümör patolojisine göre yapılan değerlendirilmede küçük hücreli dışı karsinomu olan hastalarda ortalama beklenen PS 15 ay (3-83), küçük hücreli akciğer kanseri olanlarda 11 ay (6-33) olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($p=0,147$). Cinsiyetin PS'ye etkisi değerlendirildiğinde erkek hastaların PS'si ortalama 14 ay (3-83), kadın hastaların PS'si ise ortalama 14 ay (5-48) olarak saptandı ve gruplar arası fark bulunamadı ($p>0,05$). Malnütrisyon durumuna bakılmaksızın VKİ $<20 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda ortalama beklenen PS 9 ay (4-34) ve VKİ $\geq 20 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda ortalama PS 15 ay (3-83) olarak bulunmuştur ve yüksek VKİ'ye sahip olanlarda anlamlı olarak uzundur ($p=0,026$). Yağsız vücut kitle indeksi erkeklerde $<17 \text{ kg/m}^2$ ve kadınlarda $<15 \text{ kg/m}^2$ olanlarda ortalama beklenen PS 10 ay (4-34), kalan grupta ise ortalama PS 14 ay (3-83) olarak bulunmuştur ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,133$). SARC-F skoruna göre PS incelendiğinde skorun ≥ 3 olduğu hastalarda ortalama beklenen PS 12 ay (3-48) ve <3 olan hastalarda ortalama beklenen PS 14 ay (4-83) olarak saptanmıştır ve gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p=0,171$). KPS skoru ≥ 80 olan hastalarda ortalama beklenen PS 15 ay (3-83) ve <80 olan hastalarda 11 ay (4-46) olarak tespit edilmiştir ve KPS yüksek olan grupta anlamlı olarak uzundur ($p=0,042$). Radyoterapisi ara verilmeden tamamlanan hastalarda ortalama beklenen PS 15 ay (3-83) ve ara verilen hastalarda ortalama beklenen PS 10 ay (4-33) olarak bulunmuştur ve ara verilmeden radyoterapisi tamamlanan hastalarda sınırda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p=0,018$). Radyoterapi sırasında hastane yatışı gerekmeyen hastalarda ortalama beklenen PS 14 ay (3-83) ve yatış gerekenlerde ortalama beklenen PS 10 ay (5-27) olarak saptanmıştır ve hastane yatışı olmayan hastalarda anlamlı olarak uzundur ($p=0,012$).

Radyoterapi başında malnütre olmayan hastalarda erken beslenme desteği alan hastalarda ortalama beklenen PS 32 ay (7-83) olup 1 ve 2 yıllık PS sırasıyla %80,3 ve %55,7 olarak bulunmuştur, geç beslenme desteği alan hastaların ortalama PS'si 13 ay (3-52) olup 1 ve 2 yıllık PS sırasıyla %51,9 ve %30,2 bulunmuştur ve erken beslenme desteği alanlarda anlamlı olarak uzundur ($p=0,034$) (Şekil 13). Malnütre olmayan hasta grubunda PS için bakılan yaş, cinsiyet, tümör patolojisi, KPS, indüksiyon KT

kullanımı, eş zamanlı KT kullanımı, konsolidasyon KT kullanımı, SARC-F skoru, radyoterapiye ara verilme durumu ve radyoterapi sırasında yatış olup olmaması faktörleri açısından benzer bulunmuştur (Tablo 2 ve 3).



Şekil 13. Malnütre Olmayan Hastalarda Beslenme Desteği Zamanlamasına Göre Progresyonsuz Sağkalım

Tablo 2. Tüm Kohortta Genel ve Progresyonsuz Sağkalım İçin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

	<i>Ortanca beklenen GS (en düşük-en yüksek)</i>	<i>Ortanca beklenen PS (en düşük-en yüksek)</i>	<i>P değeri (GS için)</i>	<i>P değeri (PS için)</i>
Yaş				
<65	33 ay (4-83)	13 ay (4-83)	0,046*	0,641
≥65	19 ay (4-52)	14 ay (3-52)		
Cinsiyet				
Kadın	39 ay (6-48)	14 ay (5-48)	0,366	0,854
Erkek	21 ay (4-83)	14 ay (3-83)		
Patoloji				
KHDAK	24 ay (4-83)	15 ay (3-83)	0,322	0,147
KHAK	19 ay (8-36)	11 ay (6-33)		

Malnütrisyon Durumu				
<i>Malnütre Değil</i>	39 ay (4-83)	15 ay (3-83)	0,002*	0,045*
<i>Malnütre</i>	23 ay (4-83)	11 ay (4-46)		
İndüksiyon KT				
<i>Var</i>	21 ay (4-83)	13 ay (3-83)	0,235	0,848
<i>Yok</i>	33 ay (4-46)	14 ay (4-46)		
Eşzamanlı KT				
<i>Var</i>	24 ay (4-52)	14 ay (4-52)	0,027*	0,445
<i>Yok</i>	15 ay (4-83)	13 ay (4-83)		
Konsolidasyon KT				
<i>Var</i>	Ulaşılamadı (4-44)	13 ay (4-44)	0,032*	0,462
<i>Yok</i>	21 ay (4-83)	14 ay (3-83)		
VKİ				
$\geq 20 \text{ kg/m}^2$	26 ay (4-83)	15 ay (3-83)	0,024*	0,026*
$< 20 \text{ kg/m}^2$	14 ay (4-37)	9 ay (4-34)		
YVKİ				
<i>Kadın $\geq 15 \text{ kg/m}^2$</i>	31 ay (4-83)	14 ay (3-83)	0,022*	0,133
<i>Erkek $\geq 17 \text{ kg/m}^2$</i>				
<i>Kadın $< 15 \text{ kg/m}^2$</i>	15 ay (4-40)	10 ay (4-34)		
<i>Erkek $< 17 \text{ kg/m}^2$</i>				
KPS				
≥ 80	39 ay (5-83)	15 ay (3-83)	0,011*	0,042*
< 80	19 ay (4-52)	11 ay (4-46)		
SARC-F				
< 3	29 ay (4-83)	14 ay (4-83)	0,024*	0,171
≥ 3	15 ay (5-48)	12 ay (3-48)		
RT'ye Ara Verilmesi				
<i>Ara Verilmeyen</i>	31 ay (5-83)	15 ay (3-83)	0,082	0,018*
<i>Ara Verilen</i>	14 ay (4-38)	10 ay (4-33)		
RT Sırasında Yatış				
<i>Var</i>	21 ay (5-40)	10 ay (5-27)	0,546	0,012*
<i>Yok</i>	26 ay (4-83)	14 ay (3-83)		

GS: Genel Sağkalım, PS: Progresyonsuz Sağkalım, KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, KT: Kemoterapi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, YVKİ: Yağsız Vücut Kitle İndeksi, KPS: Karnofsky Performans Skoru, SARC-F: Güç, yürümede yardım, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme anketi, RT: Radyoterapi, *:İstatistiksel olarak anlamlı değer

Tablo 3. Malnütre Olmayan Hastalarda Genel ve Progresyonsuz Sağkalım İçin Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

	<i>Ortanca beklenen GS (en düşük-en yüksek)</i>	<i>Ortanca beklenen PS (en düşük-en yüksek)</i>	<i>P değeri (GS için)</i>	<i>P değeri (PS için)</i>
Yaş				
<65	39 ay (4-83)	13 ay (4-83)	0,810	0,183
≥65	31 ay (5-52)	19 ay (3-52)		
Cinsiyet				
Kadın	48 ay (14-48)	14 ay (3-83)	0,214	0,454
Erkek	29 ay (4-83)	28 ay (8-48)		
Patoloji				
KHDAK	48 ay (4-83)	19 ay (3-83)	0,178	0,250
KHAK	20 ay (8-36)	11 ay (7-33)		
Beslenme Desteği Zamanı				
Erken	48 ay (8-83)	32 ay (7-83)	0,016*	0,034*
Geç	22 ay (4-52)	13 ay (3-52)		
İndüksiyon KT				
Var	29 ay (8-83)	13 ay (3-83)	0,520	0,529
Yok	39 ay (4-39)	19 ay (4-39)		
Eşzamanlı KT				
Var	39 ay (4-52)	16 ay (4-52)	0,581	0,702
Yok	26 ay (5-83)	14 ay (3-83)		
Konsolidasyon KT				
Var	Ulaşılamadı (4-39)	16 ay (4-39)	0,813	0,950
Yok	31 ay (5-83)	14 ay (3-83)		
KPS				
≥80	39 ay (5-83)	16 ay (3-83)	0,267	0,454
<80	17 ay (4-34)	13 ay (4-33)		
SARC-F				
<3	Ulaşılamadı (4-83)	19 ay (3-83)	0,032*	0,115
≥3	14 ay (5-48)	9 ay (5-48)		
RT'ye Ara Verilmesi				
Ara Verilmeyen	48 ay (5-83)	15 ay (3-83)	0,765	0,568
Ara Verilen	Ulaşılamadı (4-38)	13 ay (4-33)		
RT Sırasında Yatış				
Var	24 ay (21-33)	13 ay (12-21)	0,699	0,510
Yok	48 ay (4-83)	14 ay (3-83)		

GS: Genel Sağkalım, PS: Progresyonsuz Sağkalım, KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, KT: Kemoterapi, KPS: Karnofsky Performans Skoru, SARC-F: Güç, yürümede yardım, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme anketi, RT: Radyoterapi, *:İstatistiksel olarak anlamlı değer

Genel sağkalım için çok değişkenli analizlere tüm kohortta yaş, cinsiyet, evre, tümör patolojisi, malnütrisyon durumu, eş zamanlı KT kullanımı, konsolidasyon KT kullanımı ve KPS dahil edildi. Eş zamanlı kemoterapi kullanımı ($p=0,025$) ve KPS ($p=0,008$) anlamlılığını devam ettirdi. Malnütre olmayan hasta grubunda uygulanan çok değişkenli analizde GS'yi etkileyen faktörlerden anlamlılığını tek koruyan ise beslenme desteğinin zamanlaması olarak tespit edildi. Progresyonsuz sağkalım için tüm kohortta yapılan çok değişkenli analizde tümör patolojisi ve KPS anlamlılığa yakın olarak bulundu. Malnütre olmayan grupta PS için anlamlılığını koruyan tek faktör beslenme desteğinin zamanlaması olarak bulundu (Tablo 4-7).

Tablo 4. Tüm Kohortta Genel Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişken	Risk Oranı (HR) (%95 Güven Aralığı)	P Değeri
Eş zamanlı kemoterapi		
Alamayan	Ref.	0,025
Alabilen	0,545 (0,321-0,925)	
KPS		
≤80	Ref.	0,008
>80	0,480 (0,278-0,828)	

Tablo 5. Tüm Kohortta Progresyonsuz Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

<i>Değişken</i>	Risk Oranı (HR) (%95 Güven Aralığı)	P Değeri
<i>Patoloji</i>		
<i>KHDAK</i>	Ref.	0,076
<i>KHAK</i>	1,641 (0,949-2,837)	
<i>KPS</i>		
≤ 80	Ref.	0,062
> 80	0,637 (0,397-1,022)	

Tablo 6. Malnütre Olmayan Hastalarda Genel Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

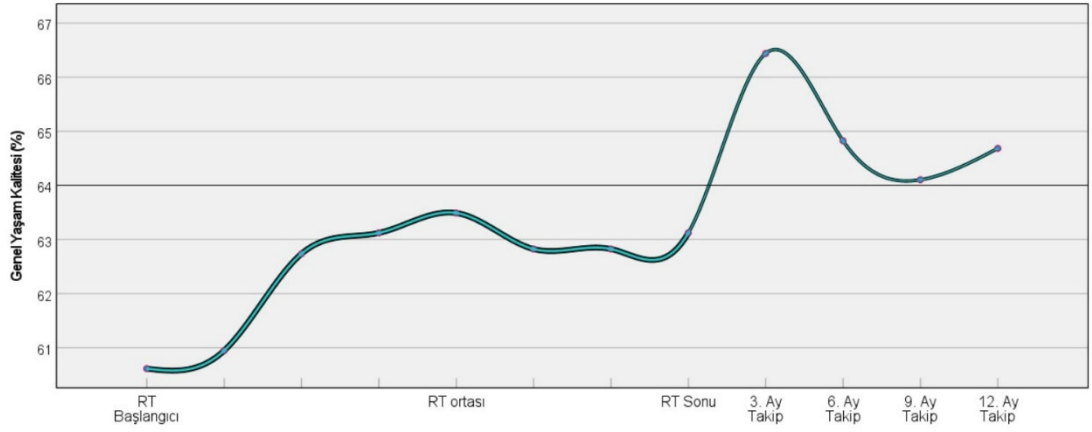
<i>Değişken</i>	Risk Oranı (HR) (%95 Güven Aralığı)	P Değeri
<i>Beslenme Zamanlaması</i>		
<i>Erken</i>	Ref.	0,020
<i>Geç</i>	2,573 (1,163-5,692)	

Tablo 7. Malnütre Olmayan Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

<i>Değişken</i>	Risk Oranı (HR) (%95 Güven Aralığı)	P Değeri
<i>Beslenme Zamanlaması</i>		
<i>Erken</i>	Ref.	0,048
<i>Geç</i>	1,925 (1,007-3,679)	

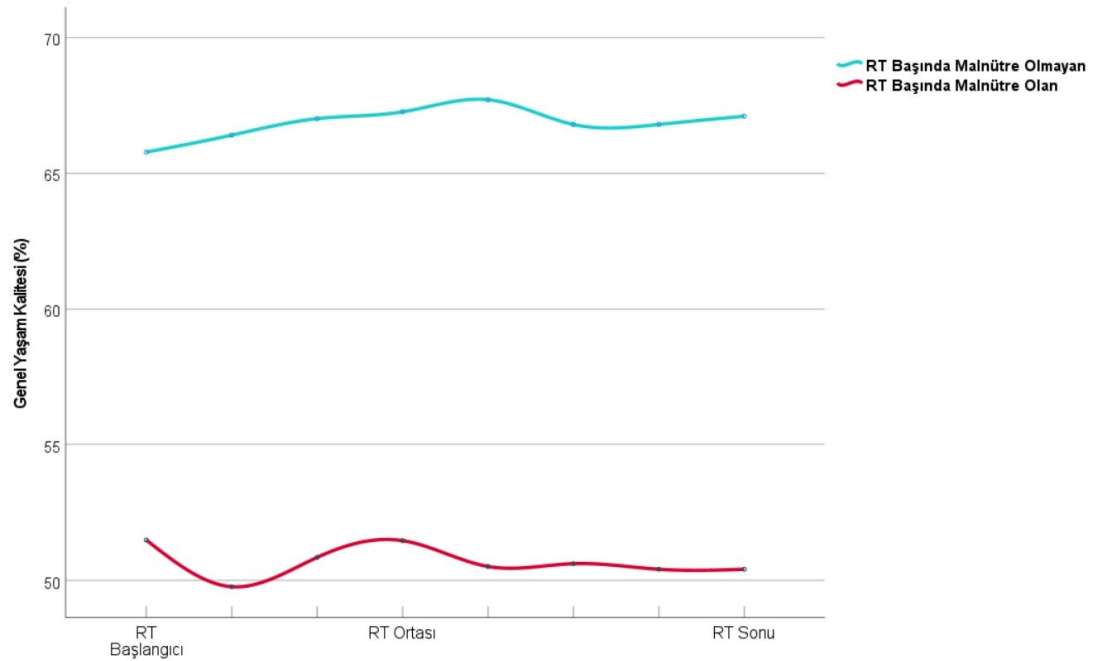
4.4. YAŞAM KALİTESİ VE ALT PARAMETRELERİ İLE BUNLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Tüm kohortta radyoterapinin başında genel yaşam kalitesi ortalıca %58 (0-100) olarak hesaplandı. Radyoterapi süresince ve sonrasındaki takiplerdeki genel yaşam kalitesi değişimi Şekil 14.'te verilmiştir.



Şekil 14. Tüm Kohortta Genel Yaşam Kalitesinin Radyoterapi Başından İtibaren Değişimi

Malnütre olan ve olmayan hastaların radyoterapi başlangıcındaki EORTC genel yaşam kalitesi ile alt işlev ve semptom skorları Tablo 8.'de verilmiştir. Radyoterapinin başında malnütre olan ve olmayan hastaların ortalıca genel yaşam kalitesi skorları sırasıyla %50 (0-100) ve %67 (8-100) olarak bulunmuştur ve iki grup arasında malnütre olmayanlar lehine istatistiksel fark mevcuttur ($p=0,005$). Ayrıca iki grup arasında duygusal işlev, sosyal işlev ile yorgunluk, iştah kaybı ve kabızlık semptomları malnütre olmayan grup lehine anlamlı olarak farklıdır.

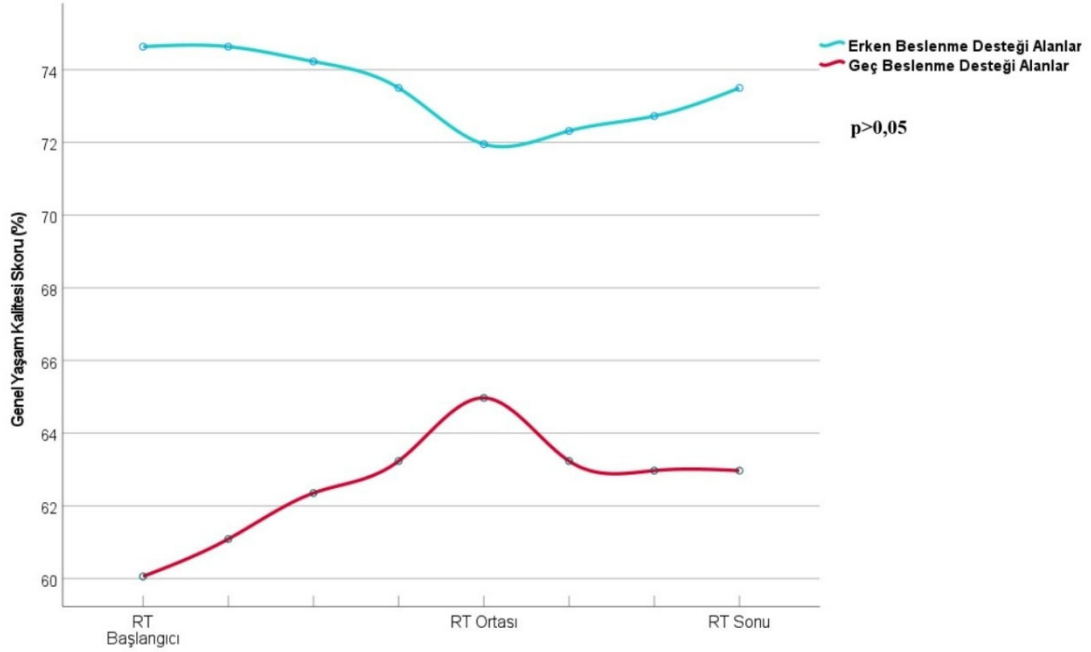


Şekil 15. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecimde Genel Yaşam Kalitesinin Değişimi

Tablo 8. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Başında Yaşam Kalitesi Ölçeği Alt İşlev ve Semptom Skorları

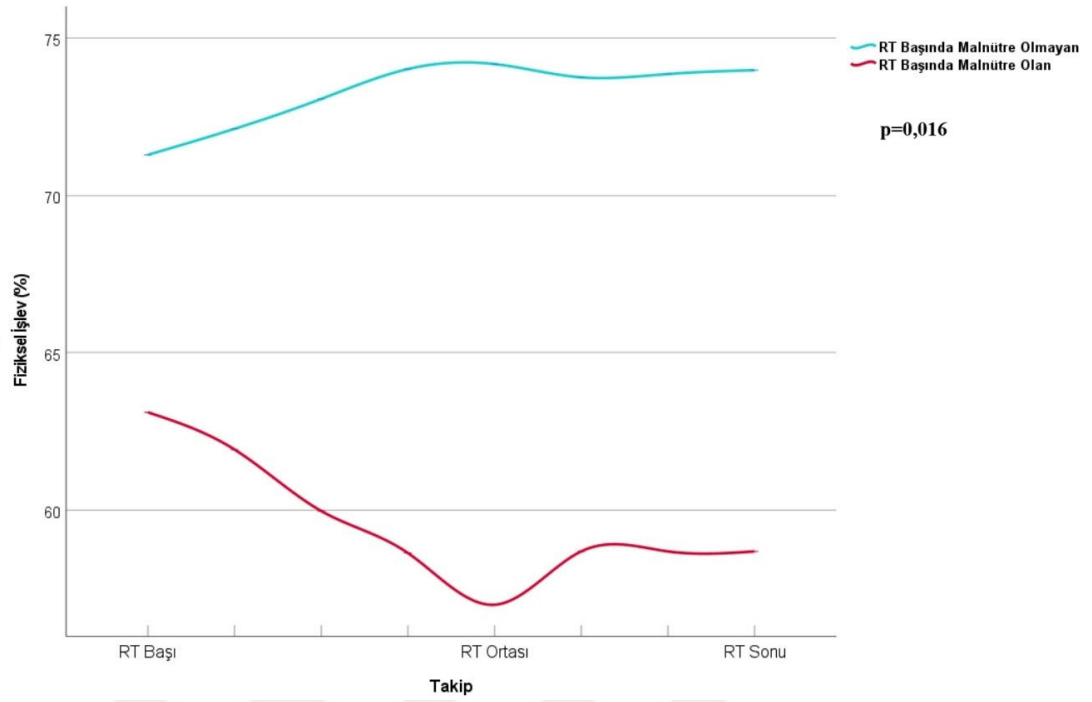
<i>EORTC alt işlevleri ve yan etkiler</i>	<i>Malnütre Olmayan % ortalanca (en düşük-en yüksek)</i>	<i>Malnütre Olan % ortalanca (en düşük-en yüksek)</i>	<i>P değeri</i>
İşlevsellik			
<i>Genel Yaşam Kalitesi</i>	67 (8-100)	50 (0-100)	0,005
<i>Fiziksel İşlev</i>	73 (20-100)	67 (0-100)	0,061
<i>Rol İşlevi</i>	83 (0-100)	83 (0-100)	0,908
<i>Duygusal İşlev</i>	83 (8-100)	75 (0-100)	0,033
<i>Bilişsel İşlev</i>	91 (33-100)	83 (17-100)	0,754
<i>Sosyal İşlev</i>	83 (0-100)	67 (0-100)	0,035
Semptom			
<i>Yorgunluk</i>	33 (0-100)	44 (11-100)	0,008
<i>Bulantı/Kusma</i>	0 (0-100)	0 (0-100)	0,437
<i>Ağrı</i>	17 (0-83)	25 (0-100)	0,556
<i>Nefes Darlığı</i>	33 (0-100)	33 (0-100)	0,199
<i>Uykusuzluk</i>	0 (0-100)	33 (0-100)	0,100
<i>İştah Kaybı</i>	0 (0-100)	33 (0-100)	0,004
<i>Kabızlık</i>	0 (0-100)	33 (0-100)	0,020
<i>İshal</i>	0 (0-100)	0 (0-100)	0,632
<i>Finansal</i>	33 (0-100)	33 (0-100)	0,479

Malnütre olmayan hastalarda beslenme desteğinin erken veya geç başlanması radyoterapi süresince genel yaşam kalitesi, alt işlevler veya semptomlarda anlamlı değişime sebep olmamıştır ($P>0,05$) (Şekil 16).



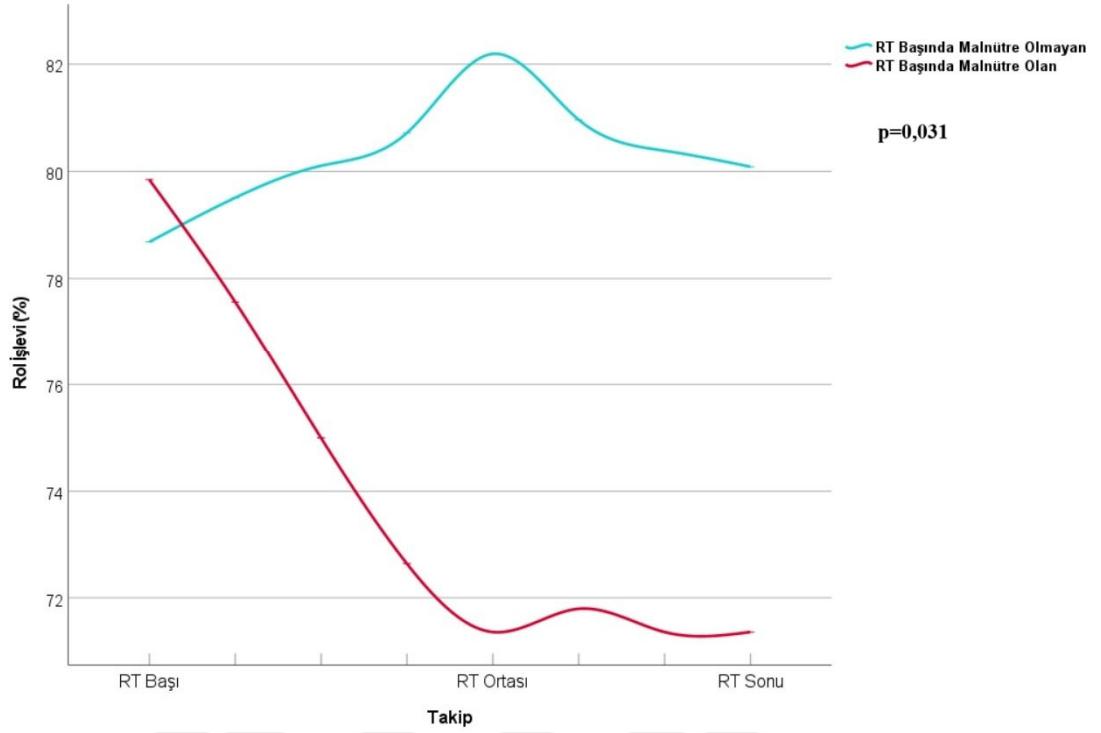
Şekil 16. Beslenme Desteği Zamanlamasına Göre Genel Yaşam Kalitesi

Fiziksel işlevin radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radyoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında malnütre olmayanlar lehine anlamlı fark mevcuttur ($p=0,016$) (Şekil 17).



Şekil 17. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde Fiziksel İşlev Değişimi

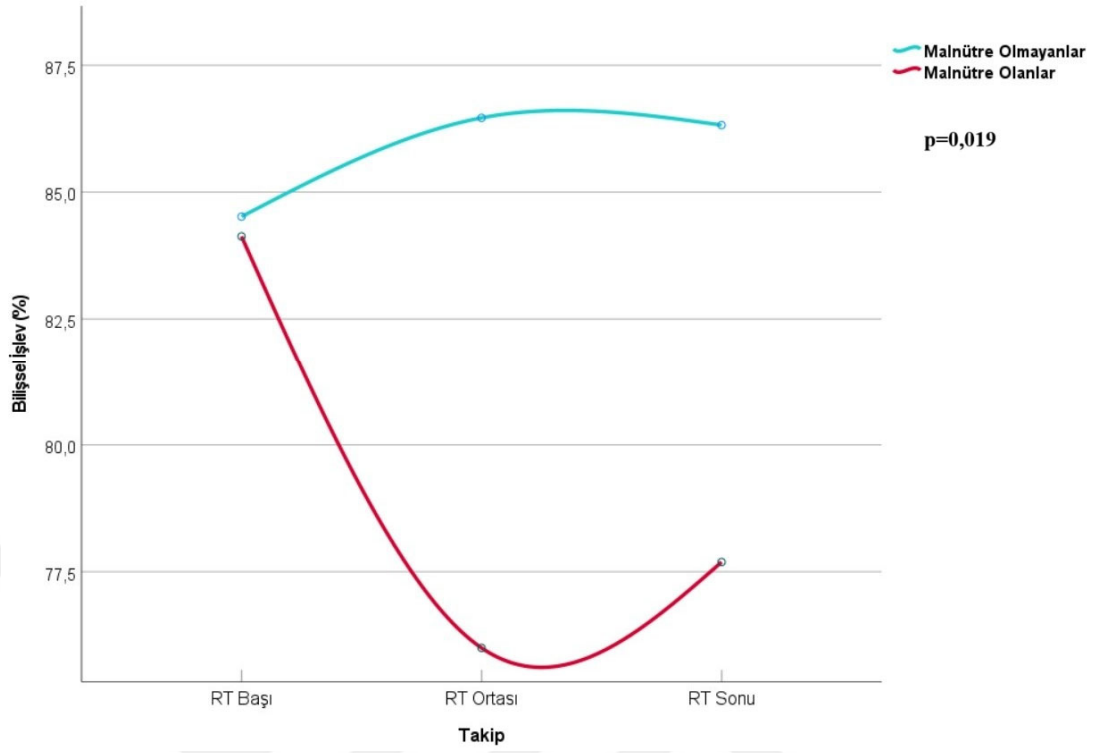
Rol işlevinin radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radyoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında malnütre olmayanlar lehine anlamlı fark mevcuttur ($p=0,031$) (Şekil 18).



Şekil 18. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde Rol İşlevi Değişimi

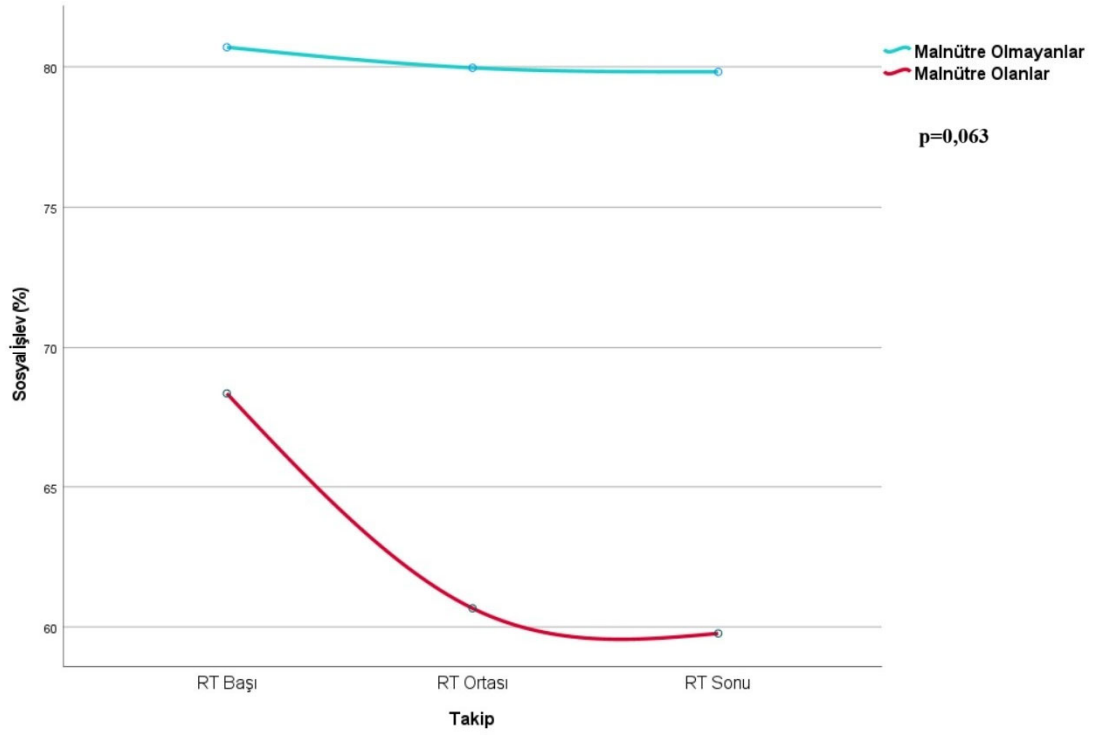
Duygusal işlevin radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radyoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,255$).

Bilişsel işlevin radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radyoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında malnütre olmayanlar lehine anlamlı fark mevcuttur ($p=0,019$) (Şekil 19).



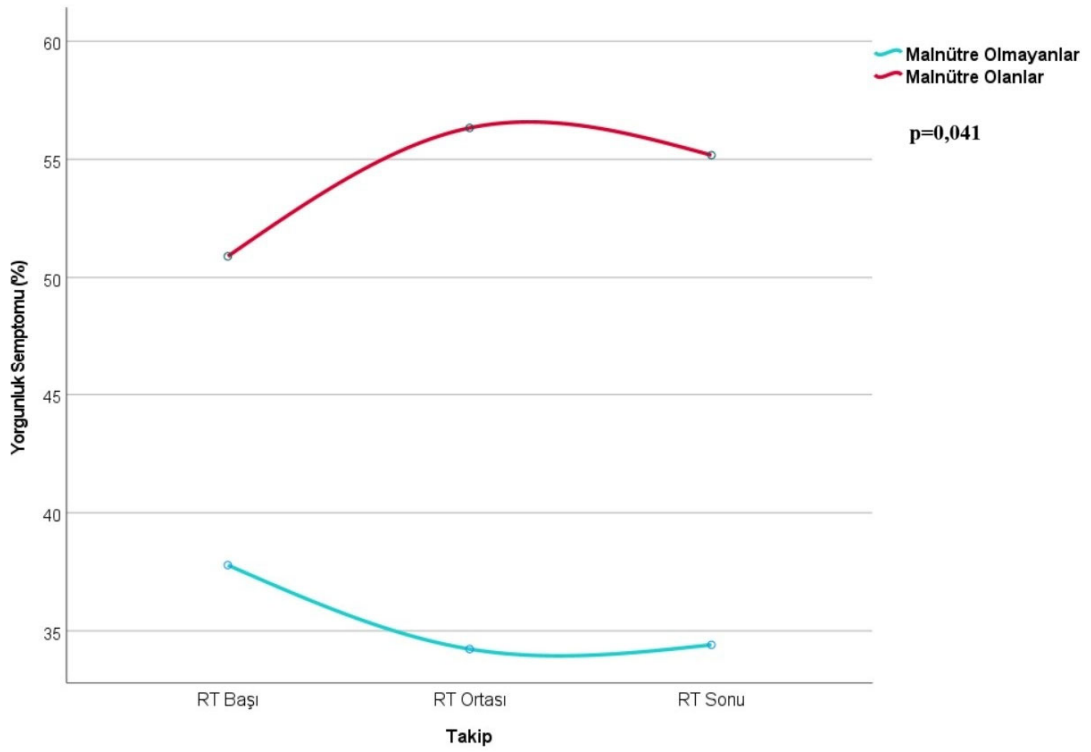
Şekil 19. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde Bilişsel İşlev Değişimi

Sosyal işlevin radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radyoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında malnütre olmayanlar lehine sınırda anlamlı fark mevcuttur ($p=0,063$) (Şekil 20).



Şekil 20. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde Sosyal İşlev Değişimi (p=0,063)

Yorgunluk semptomunun radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radyoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında malnütre olmayanlar lehine sınırda anlamlı fark mevcuttur (p=0,041) (Şekil 21).



Şekil 21. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde Yorgunluk Semptomu Değişimi

Bulantı/kusma semptomunun radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radyoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,738$).

Ağrı semptomunun radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radyoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,246$).

Nefes darlığı semptomunun radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radyoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,909$).

Uykusuzluk semptomunun radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radyoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,570$).

İştahsızlık semptomunun radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde

radoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,225$).

Kabızlık semptomunun radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,302$).

Diyare semptomunun radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,489$).

Finansal zorlanmanın radyoterapi sırasında değişimi incelendiğinde radoterapinin başında malnütre olmayan ve olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,115$).

Radyoterapinin başında malnütre olmayan hastalarda beslenme desteğinin erken veya geç başlanması tedavi sürecinde genel yaşam kalitesi veya alt işlev skorlarında anlamlı değişikliğe neden olmamıştır ($p>0,05$).

Radyoterapi başında SARC-F skorunun düşük (≤ 2) veya yüksek (> 2) olması yaşam kalitesine etkisi incelendiğinde SARC-F skoru düşük olan hasta grubunun radyoterapi başında genel yaşam kalitesi ($p<0,001$), fiziksel işlev ($p<0,001$), rol işlevi ($p=0,009$), duygusal işlev ($p=0,041$), sosyal işlev ($p=0,003$) işlevleri daha yüksek; yorgunluk ($p<0,001$), ağrı ($p=0,006$), nefes darlığı ($p<0,001$), iştah kaybı ($p=0,004$) semptomları ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bunların radyoterapi sırasındaki değişimleri tekrarlı ANOVA testi ile incelendiğinde SARC-F skoru düşük ve yüksek olan grupta fark bulunamamıştır.

4.5. BESLENME VE BESLENME DESTEĞİNİN KULLANIMI İLE İLGİLİ SONUÇLAR

Hastalar radyoterapi başında 1 hafta boyunca beslenme kaydı tutmuştur ardından günlük ortalama alınan kalori ve protein hesaplanmıştır. Oral beslenme desteği hesaplamalara dahil edilmiştir. Buna göre ortalama günlük 1432 kalori ve 62 gram protein alınmıştır. Kansere hastalarının günlük alınması gereken kalori miktarı 25

kcal/kg olarak hesaplandığında hastaların ortanca alması gereken kalorisinin ortanca %82,5'ini (36,8-198,5) almıştır. Günlük ortalama 62 gr protein alınmıştır, günlük 1,5 gr/kg protein ihtiyacı olduğu şekilde hesaplandığında hastaların protein ihtiyacının %60,4'ünü (29,4-184,0) karşılayabildiği görülmüştür. Özefajit görülen hastaların %18,8'i haftalık yemek çizelgesini yeniden doldurmuştur. Bu hasta grubunda yapılan analizde disfaji öncesi ve sonrasında kalori ve protein alımında anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p=0,866$, $p=0,735$).

Malnütre hastaların %75,4'ü radyoterapinin başında beslenme desteği kullanmaya başlamıştır. Malnütre olmayan hastaların %66,2'si radyoterapi başında veya sırasında beslenme desteği kullanmıştır. Erken veya geç beslenme desteği alanlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde erken beslenme desteği alanların tamamı (%100), geç beslenme desteği grubundaki hastaların %43,9'u radyoterapi sırasında beslenme desteği kullanmıştır.

4.6. DOZİMETRİK VERİLER, RADYOTERAPİ İLİŞKİLİ YAN ETKİLER VE BUNLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Hastaların tümü RapidArc® (Arc-IMRT veya 3D konformal/Arc-IMRT şeklinde hibrit) ve Tomotherapy® (helikal-IMRT) cihazları ile IMRT tekniği ile tedavi edilmiştir. Hedef hacim olarak planlanan tedavi hacmi (PTV) ortalama 522 cc (± 288) olarak bulunmuştur. Toplam tedavi dozu ortalama 6348 cGy (± 367) verilmiştir. Bilateral akciğer 20 Gy alan hacim (V20) ortalama %25,4 ($\pm 7,2$) veya 948 cc (± 374) olarak bulunmuştur. Özefagus ortalama 2270 cGy (± 791) doz almıştır. Özefagus V35 ve V50 hacimleri sırasıyla %30,3 ($\pm 17,2$) ve %18,1 ($\pm 14,5$) olmuştur. Özefagus maksimum dozu (Dmax) ise ortalama 5991 cGy (± 988) olmuştur.

Radyoterapiye bağlı tüm akut yan etkiler CTCAE v5.0'a göre Tablo 9.'da verilmiştir. Hiçbir hastada 4. derece ve üzeri yan etki görülmemiştir.

Tablo 9. Radyoterapiye Bağlı Akut Yan Etkiler

	1.DERECE (%)	2.DERECE (%)	3.DERECE (%)	4. VE 5. DERECE (%)
ÖZEFAJİT	-	49 (36,6)	3 (2,2)	-
HALSİZLİK/YORGUNLUK	8 (6,0)	10 (7,5)	1 (0,7)	-
BULANTI/KUSMA	2 (1,5)	4 (3,0)	-	-
AĞRI	4 (3,0)	2 (1,5)	-	-
DİSPNE	1 (0,7)	2 (1,5)	-	-

Radyoterapiye bağlı özefajit tüm hastaların %38,8’inde gelişmiştir. 1. derece özefajitin asemptomatik olması nedeniyle klinik olarak hiçbir hasta tanı almamıştır. Ortanca 3. haftada (2-6) en az 2. derece özefajit görülmüştür. Malnütre olmayan hastaların %44,1’inde malnütre hastaların ise %33,8’inde özefajit gelişmiştir ve iki grup arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($p=0,225$). Malnütre olmayan hastalarda erken ve geç beslenme desteği alan hastalar incelendiğinde erken beslenme desteği alanların %42,3’ünde geç beslenme desteği alan hastaların ise %45,2’sinde özefajit görülmüştür ve iki grup arasında fark saptanamamıştır ($p=0,813$). Eşzamanlı kemoterapi uygulanmayan ve uygulanan hastalarda sırasıyla %38,7 ve %38,2 oranlarında semptomatik özefajit görülmüştür ve iki grup arasında fark bulunamamıştır ($p=1,000$). Özefagus ortalama dozu, V35, V50 ve Dmax dozları ile özefajit gelişmesi arasında ilişki saptanamamıştır ($p=0,222$, $p=0,735$, $p=0,910$, $p=0,222$).

Halsizlik/yorgunluk tüm hastaların %14,2’sinde görülmüştür. RT başında malnütre olmayanlarda bu oran %10,2’yken malnütre hastalarda %18,5 oranında görülmüştür ancak her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,272$). Malnütre olmayan hastalarda erken ve geç beslenme desteği alan hastalar incelendiğinde erken beslenme desteği alanların %7,7’sinde geç beslenme desteği alan hastaların ise %11,9’unda halsizlik/yorgunluk görülmüştür ve iki grup arasında fark saptanamamıştır ($p=0,700$).

Radyoterapi sırasında ve sonrasındaki 9. aya kadar olan takiplerde 11 (%8,2) hastada 1. derece, 4 (%3,0) hastada 2. derece ve 1(%0,7) hastada 3. derece olmak üzere toplam 16 (%11,9) hastada radyasyon pnömonisi görülmüştür. Akciğer V20 dozu ile pnömonit gelişmesi arasında ilişki saptanamamıştır ($p=0,525$).

4.7. TEDAVİ TOLERASYONU

Radyoterapi sırasında 17 (%13,0) hastada servis yatışı yapılması gerekmiştir. Hastanede yatış süresi ortanca 7 gündür (1-40). Malnütre olmayan hastaların 3'ünde (%4) hastane yatışı gerekmişken malnütre hastaların 14'ünde (%28,6) hastane yatışı gerekmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (ki-kare testi, $p=0,001$). Malnütre olmayan hastalarda beslenme desteğinin zamanlaması ile hastane yatışı arasında ilişki saptanamamıştır ($p=1,000$).

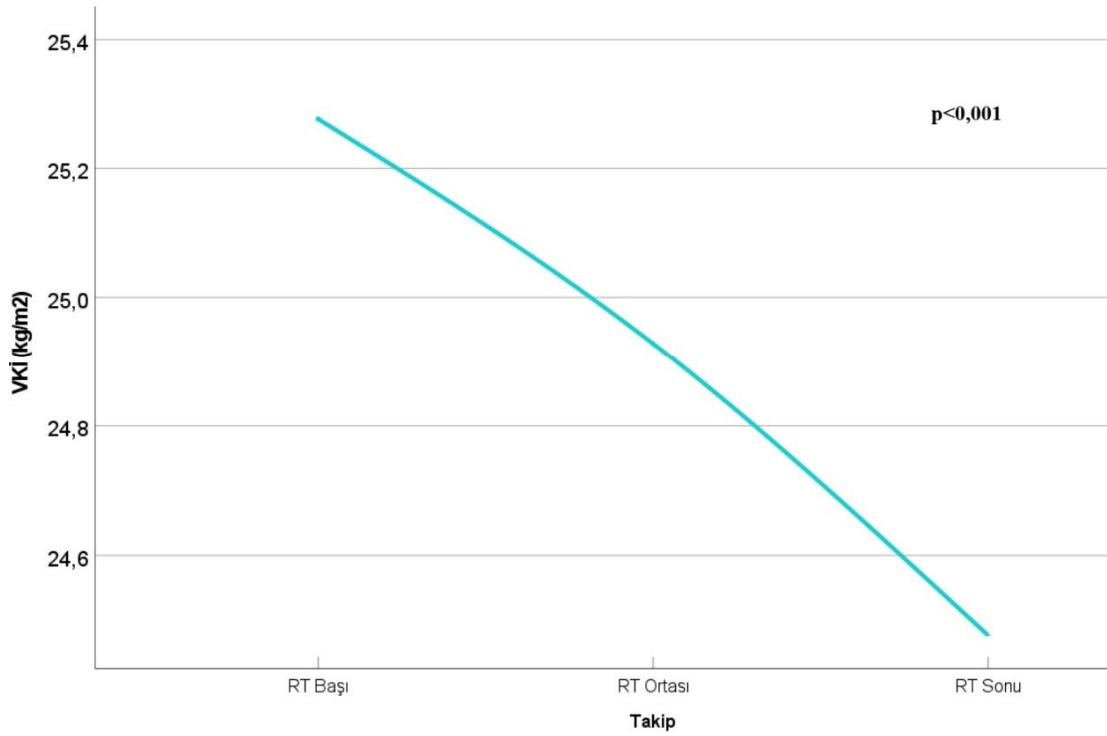
Radyoterapiye 18 (%13,4) hastada ara verilmiştir. Ara verilme süresi ortanca 11 gündür (4-30). Malnütre olmayan hastaların 7'sinde (%10,3) ara verilmişken malnütre hastalardan 11'inde (%16,9) radyoterapiye ara verilmiştir ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (ki kare testi, $p=0,264$). Malnütre olmayan hasta grubunda erken beslenme desteği alan 1 (%3,8) hastada radyoterapiye ara verilmişken geç beslenme desteği alan grupta 6 (%14,3) hastada ara verilmiştir ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,238$).

SARC-F skorunun hastane yatışı ve tedaviye ara verilmesi ile ilişki incelendiğinde SARC-F skorunun 2 ve üzerinde olduğu hastalarda hastane yatışı daha yüksek oranda gerçekleşmiştir (%8,6'ya karşı %28,0) ve istatistiksel olarak anlamlıdır (ki kare testi, $p=0,036$). SARC-F skorunun 2 ve üzerinde olduğu hastalarda radyoterapiye daha yüksek oranda ara verilmiştir (%10,2'ye karşı %20,0) ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,299$).

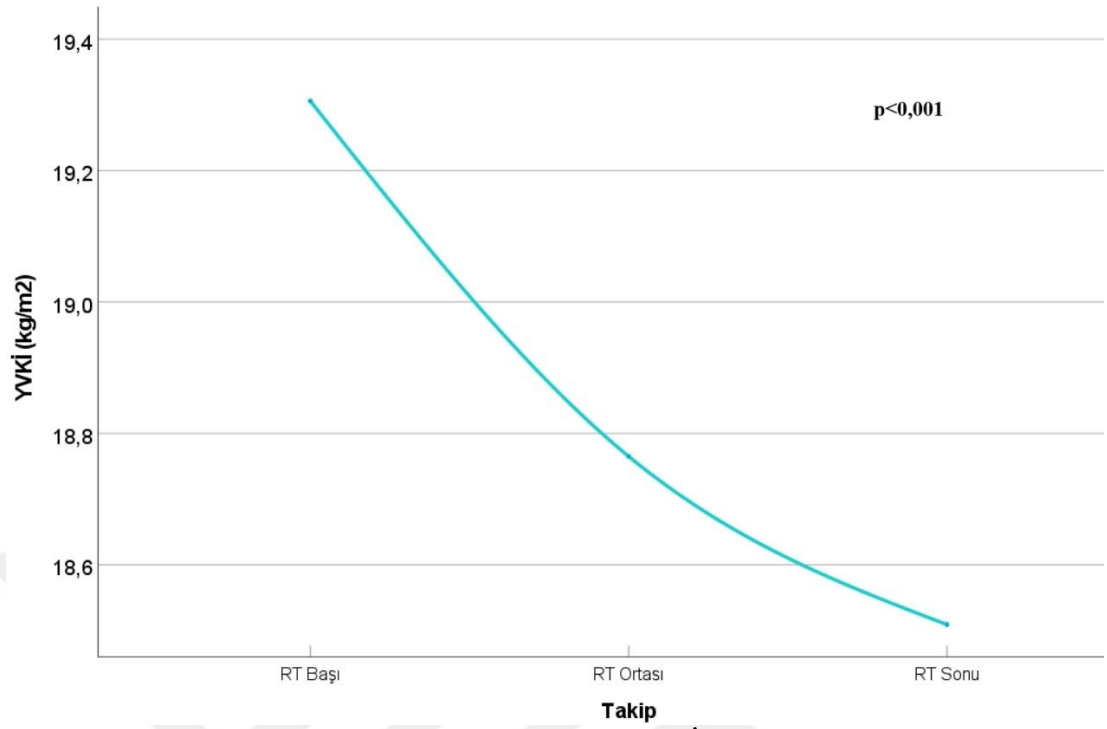
4.8. VKİ VE YAĞSIZ VÜCUT KİTLESİ DEĞİŞİMİ İLE BUNLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Tüm kohortta RT başında VKİ ortalama $24,99 (\pm 4,60) \text{ kg/m}^2$, yağsız vücut kitlesi indeksi (YVKİ) ortalama $19,05 (\pm 2,76) \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır. Vücut kitle indeksi ve yağsız vücut kitle indeksi radyoterapi sırasında haftalık takip edildi ve radyoterapi sürecindeki değişim tekrarlı ANOVA testi ile saptanmaya çalışıldı. Tüm kohortta VKİ ve YVKİ radyoterapi süresince anlamlı olarak düşüş göstermiştir ($p<0,001$ ve $p=0,001$). (Şekil 22, 23). Radyoterapi başında malnütre olan hastaların

VKİ ve YVKİ ortalamaları sırasıyla 22,79 ($\pm 4,49$) kg/m² ve 17,78 ($\pm 2,40$) kg/m², malnütre olmayan hastaların VKİ ve YVKİ ortalamaları sırasıyla 27,07 ($\pm 3,61$) kg/m² ve 20,18 ($\pm 2,56$) kg/m² olarak tespit edilmiştir ve malnütre olan hastalarda anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0,001$). Malnütre olmayan hastalarda ise beslenme desteğinin erken başlandığı grupta radyoterapi başında ortalama VKİ ve YVKİ sırasıyla 25,67 ($\pm 3,82$) kg/m² ve 19,35 ($\pm 2,55$) kg/m² olarak saptanmıştır. Malnütre olmayan hastalarda ise beslenme desteğinin geç başlandığı grupta radyoterapi başında ortalama VKİ ve YVKİ sırasıyla 27,86 ($\pm 3,27$) kg/m² ve 20,63 ($\pm 2,48$) kg/m² olarak saptandı ve erken beslenme desteği alan gruba göre anlamlı olarak yüksekti (VKİ için $p = 0,003$, YVKİ için 0,011).

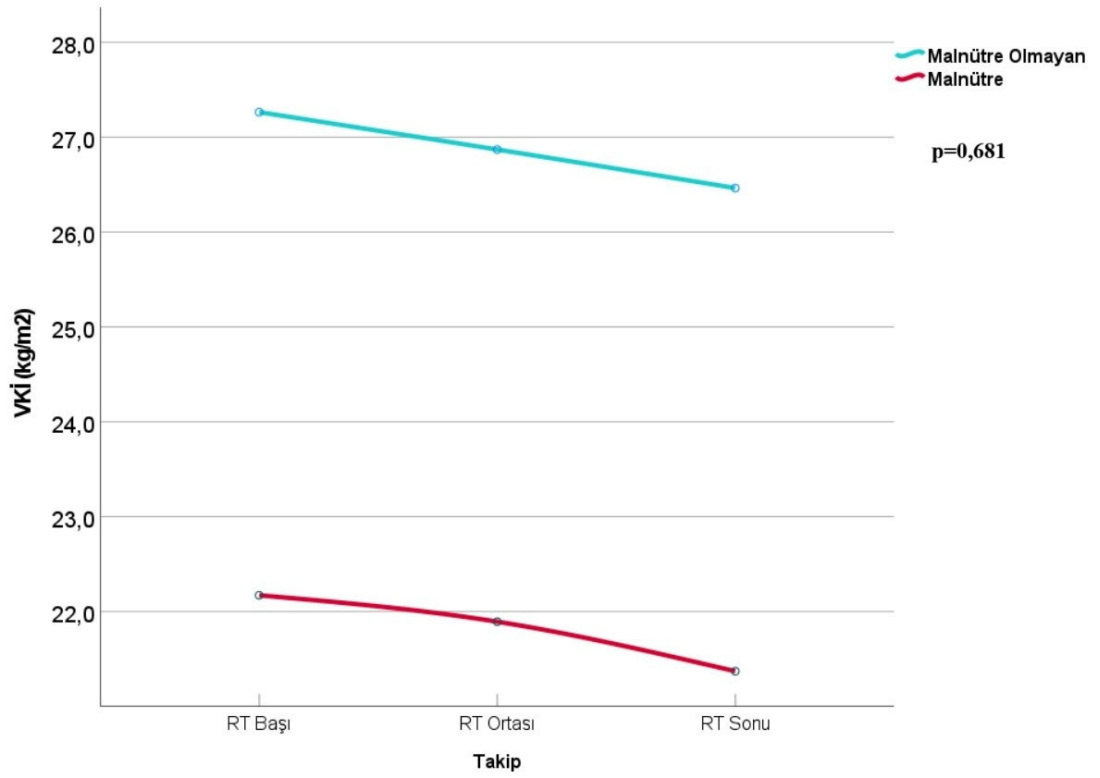


Şekil 22. Tüm Kohortta Radyoterapi Sürecinde VKİ Değişimi

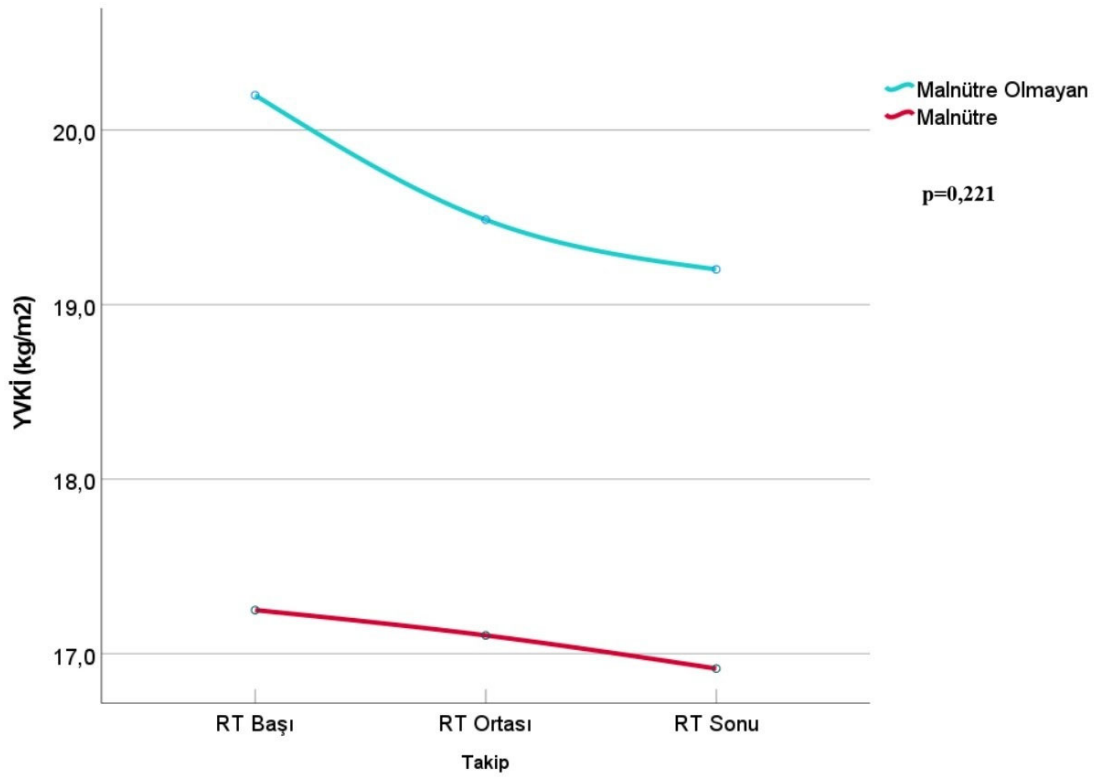


Şekil 23. Tüm Kohortta Radyoterapi Sürecinde YVKİ Değişimi

Radyoterapi başında malnütre olan ve olmayan hastaların RT sürecindeki VKİ ve YVKİ değişimleri Şekil 24 ve 25’te verilmiştir, gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır ($p=0,681$ ve $p=0,221$).



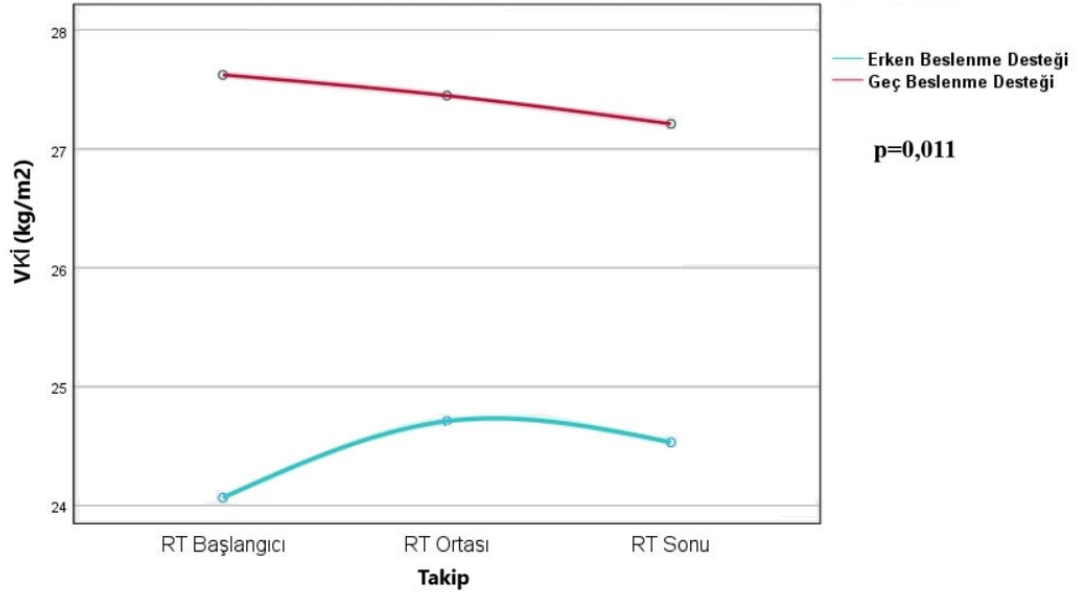
Şekil 24. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde VKİ Değişimi



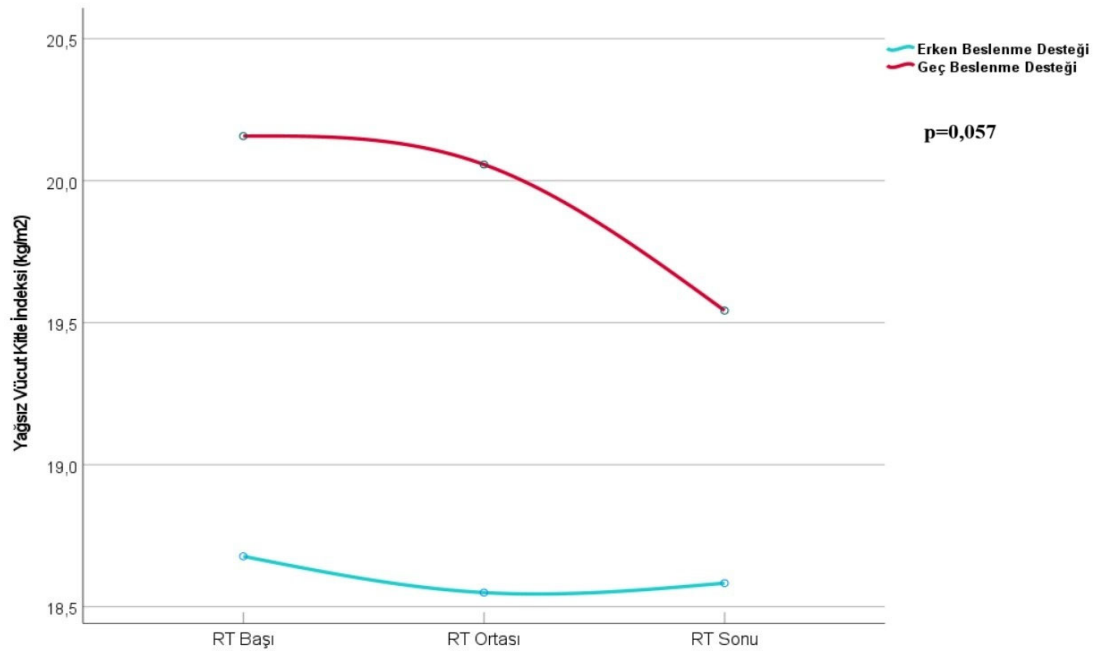
Şekil 25. Malnütrisyon Durumuna Göre Radyoterapi Sürecinde YVKİ Değişimi

Radyoterapi başında malnütre olmayan hastalarda erken ve geç beslenme

desteği alan hastalar karşılaştırıldığında VKİ ve YVKİ'nin RT sırasındaki değışimleri incelendiğinde hem VKİ hem de YVKİ erken beslenme desteği alan hastalar VKİ'yi anlamlı YVKİ'yi ise anlamlılığa yakın olarak daha iyi korumuşlardı ($p=0,011$ ve $p=0,057$) (şekil 26,27).



şekil 26. Malnütre Olmayan Hastalarda Beslenme Desteği Zamanlamasına Göre VKİ Değişimi



şekil 27. Malnütre Olmayan Hastalarda Beslenme Desteği Zamanlamasına Göre YVKİ Değişimi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada definitif radyoterapi uygulanan akciğer kanseri tanılı hastalarda malnütrisyon ve sarkopeni durumunun, beslenme desteğinin zamanlamasının yaşam kalitesini, genel ve hastalıksız sağkalımı, tedavi tolerasyonunu, radyoterapiye bağlı yan etkileri, kilo ve yağsız vücut kitlesindeki değişimi radyoterapi süresince ve sonrasında nasıl etkilediği araştırılmıştır. Akciğer kanserinde malnütrisyon sık görülmekte olup radyoterapi ve kemoterapi gibi yoğun tedaviler de bu süreci hızlandırabilmektedir (119). Çalışmamızda radyoterapi başlangıcında hastaların %48,8'inin malnütre olduğu saptanmıştır. Akciğer kanserinde malnütrisyonun değerlendirildiği bir çalışmada malnütrisyon oranının %50'lere varabildiği, başka bir çalışmada ise genel olarak kanser hastalarının %70'inde malnütrisyon veya kas kaybının görülebildiği bildirilmiştir (120, 121). Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği'nin (TROD) radyasyon onkolojisi hastalarında nütrisyonel durumun izlenmesi amacıyla gerçekleştirdiği çalışmada akciğer kanseri hastalarında malnütrisyon oranı %42 olarak bulunmuştur. Bu açıdan çalışmanın hasta popülasyonunun malnütrisyon oranı literatür ile uyumluluk göstermektedir. Kaytan Sağlam'ın yapmış olduğu derlemede (122) akciğer kanserinde başvurudan itibaren nütrisyonun değerlendirilmesi ve gerekli danışmanlık ve müdahalelerle kilo kaybı, malnütrisyon ve sarkopeninin tanımlanması ve önlenmesinin önem taşımakta olduğu belirtilmiştir. Akciğer kanseri radyoterapisinde gelişebilecek özefajit ve buna bağlı sorunlara da dikkat çekerek özellikle risk altındaki gruplarda beslenme desteğinin erken başlanması önerilmiştir. Malnütrisyon tanısı taramasında kullanılan NRS2002, MUST, PG-SGA ve GLIM gibi ölçekler bulunmaktadır ve bu ölçekler bir çalışmada malnütrisyon prevalansını saptamaları açısından karşılaştırılmıştır (123). Bu çalışmada NRS2002 ölçeğinin MUST'a göre GLIM ile korelasyonunun yüksek olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca PG-SGA ölçeğinin malnütrisyon saptamada aşırı hassas olduğu ve pozitif prediktif değerinin düşük olabileceğini bu nedenle PG-SGA ölçeği ile malnütrisyon tanısı alan hastaların GLIM ölçeği ile konfirmasyonunun uygun olacağını belirtmişlerdir. Çalışmamızda malnütrisyonun saptanması amacıyla kullanılan GLIM ölçeği küresel çapta kabul görmüş efektif olarak kullanan bir ölçektir (7). Yin ve ark. (6) tarafından yapılmış olan güncel bir metaanalizde GLIM ölçeği ile

malnütrisyon tanısı alan kanser hastalarının sağkalımı araştırılmıştır. 8829 hastanın bulunduğu 9 makale metaanalize dahil edilmiş ve GLIM ölçeği ile malnütrisyon tanısı alan hastalarda genel sağkalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda malnütre hastaların genel sağkalımının tek değişkenli analizde daha kısa olduğu gösterilmiştir, ancak bu sonuç Yin ve ark. çalışmasından farklı olarak çok değişkenli analize yansımamıştır. Kısıtlı hasta sayısı bulunması bu farkın ortaya çıkmasında etken olabilir.

ESPEN 2021’de kanser hastalarında klinik beslenme ile ilgili yayınlamış olduğu rehberde radyoterapi sırasında özellikle baş-boyun, toraks ve gastrointestinal sistem ışınlamalarında yeterli besin alımının kişiselleştirilmiş beslenme danışmanlığı ve/veya oral beslenme solüsyonları kullanımı ile istenmeyen tedavi aralarını ve beslenmenin bozulmasını önlemek amacıyla önermiştir (124). Çalışmamızda malnütre olmayan hastalarda beslenme desteğinin zamanlamasının kararı klinisyen ve hasta tercihine göre verilmiş olup randomize değildir. Bu durum hasta seçiminde yanlılığa neden olmuş olabilir, geç beslenme desteği verilen hasta grubunun VKİ’sinin erken beslenme desteği alan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür, bu kriter hasta seçiminde bir etken olabilir.

Beslenmenin akciğer kanserinde yaşam kalitesine etkisi ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (125, 126). Hue ve ark. (126) yapmış olduğu çalışmada metastatik akciğer kanseri tanılı hastaların yaşam kaliteleri ile nütrisyonel durumları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Düşük nütrisyonel duruma sahip hastalarda daha düşük yaşam kalitesi izlenmiştir. Ayrıca ağrı, yutma güçlüğü, kanlı öksürük ve boğaz ağrısı gibi semptomlarla da nütrisyonel durum arasında ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda malnütre hastaların radyoterapi başında malnütre olmayan hastalara göre genel yaşam kalitesi, sosyal ve duygusal işlev skorları daha düşük bulunmuş olup, yorgunluk, iştah kaybı, kabızlık semptom skorları ise daha yüksek bulunmuştur. Radyoterapi sürecinde ise fiziksel işlev, rol işlevi, bilişsel işlev malnütre hastalarda daha az korunmuş; yorgunluk semptomu skorunda artış görülmüştür. Malnütre olmayan hasta grubunda erken veya geç beslenme desteği verilmesinin genel yaşam kalitesi veya alt işlevlerinde fark bulunamamıştır. Hue ve ark.’nın çalışmasından farklı olarak bu çalışmada yaşam kalitesi ölçeği olarak EORTC QLQ-C30 kullanılmıştır.

Yıldırım ve ark. (127) yapmış olduğu derlemede immünonütrisyonun akciğer kanseri tedavisindeki katkısını incelenmiştir. Arjinin, glutamin, RNA nükleotidleri ve omega 3 yağ asitleri immünonütrisyon açısından sık çalışılan beslenme destekleridir. İmmünonütrisyonun hedefinde bağışıklık sisteminin desteklenmesi, inflamasyonun azaltılması ve bunlara bağlı olarak klinik yanıtın iyileştirilmesi bulunmaktadır. ESPEN majör kanser cerrahisi geçirecek hastalarda perioperatif dönemde glutamin içerikli immünonütrisyonu yüksek düzeyle (B seviyesinde) önermiştir. Çalışmamızda beslenme desteği kalori ve protein açığını kapatmaya yöneliktir ve immünonütrisyonla yönelik değerlendirme yapılmamıştır ancak oral beslenme solüsyonlarında omega 3 yağ asiti gibi immünonütrisyon destekleri bulunabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Akciğer kanserinde sağkalımı inceleyen 859 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasını inceleyen bir çalışmada 2015-2017 yılları arasında tedavi edilen evre 3 hastaların ortalama sağkalımı 30,6 ay olarak bulunmuştur. Tedavi edildiği tarih, cinsiyet, evrenin sağkalıma etkisi gösterilmiştir (128). Çalışmamızda evre 1a-4b hastalar bulunsun da hastaların %90,4'ü evre 3 ve üzerindedir, %85'i erkektir, ayrıca küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalar da çalışmamızın kohortunda bulunmaktadır. Tüm kohortta beklenen genel sağkalım 23 ay, 1-yıllık ve 2-yıllık genel sağkalım sırasıyla %74,7 ve %47 olarak bulunmuş olup literatür ile benzerlik göstermektedir.

Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen faktörler birçok çalışmada değerlendirilmiştir (129-131). Önal ve ark. küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalımı ve sağkalımı etkileyen faktörleri incelemiştir (130). Erkek cinsiyet, düşük performans durumu, evre, kemik ya da karaciğer metastazı varlığı ve radyoterapi veya kemoterapi verilmemesinin genel sağkalımı düşürdüğü gösterilmiştir. Werner ve ark. çalışması bölgesel radyoterapi uygulanan akciğer kanseri hastalarında prognostik faktörleri incelemektedir. Bu çalışmanın tek değişkenli analizinde uzak metastaz yokluğu, radyoterapi dozunun >56 Gy olması ve ≤ 40 paket/yıl sigara kullanımı olmasının sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde ise sigara kullanımı anlamlılığını korumuştur. Wang ve ark. (131) yapmış olduğu metaanalizde VKİ ile akciğer kanserinde sağkalım arasındaki ilişki incelenmiştir. Normal ağırlıktaki

hastalarla karşılaştırıldığında aşırı kilolu, aşırı kilolu/obez ve obez hastaların kanser spesifik ölüm oranında yaklaşık %20'lik bir düşüş görülmüştür. Düşük kilolu hastalarda ise bu risk normal kilolu hastalara göre %20 daha fazla olmaktadır. Tüm sebeplerden ölüm ile ilişki incelendiğinde aşırı kilolu veya obez hastalarda risk normal kilolu hastalara göre yaklaşık %28 daha düşük bulunmuştur. Düşük kilolu hastalarda bu risk normal kilolu hastalara göre %66 daha yüksektir. Dahası VKİ'deki her 5 kg/m² artışın kanser spesifik ölümden %12 ve tüm sebeplerden ölümden %14 düşüşle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda tüm hasta kohortunda, genel sağkalımı etkileyen faktörler tek değişkenli analizle incelendiğinde; malnütrisyon olmaması, eşzamanlı kemoterapi verilmesi, konsolidasyon kemoterapisi verilmesi, genç olmak, VKİ'nin yüksek olması, YVKİ'nin yüksek olması, SARC-F skorunun düşük olması, yüksek performans skoruna sahip olanların genel sağkalımının daha yüksek olduğu görülmüştür. Progresyonsuz sağkalım için VKİ, yüksek performans skoru, radyoterapiye ara verilmemesi, radyoterapi sırasında hastane yatışı olmamasının daha uzun PS ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli analizde eşzamanlı KT kullanılması ve yüksek performans skorunun anlamlılığı GS için korunmuştur. Progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olarak anlamlılığını koruyan tek faktör performans skoru olarak kalmıştır. Malnütre olmayan hastalarda erken beslenme desteğinin genel ve progresyonsuz sağkalım üzerinde olumlu bir etkisi olduğu görülmüştür.

Akciğer kanserinde kritik organ dozlarının yan etkiler ile ilişkisinin incelendiği çok sayıda kapsamlı çalışma bulunmaktadır (132, 133). Werner-Wasik ve ark. çalışmasında özefajiti etkileyen faktörler arasında günde iki kez radyoterapi uygulanması, eşzamanlı kemoterapi verilmesi gibi agresif radyoterapi stratejileri, önceden var olan disfaji ve yüksek nodal evre gibi klinik özellikler bulunmaktadır. Ortalama özefagus dozunun <34 Gy altında tutulması önerilmiştir, V60 hacmine dikkat edilmesi vurgulanmıştır. Sonuçlar arasında maksimum dozun 74 Gy altında tutulduğunda karboplatin/paklitaksel kemoterapisi ile eşzamanlı tedavide güvenli olabileceğini belirtmiştir. Çalışmamızda 2. Derece ve üstü özefajit hastaların %38,8'inde görülmüştür ve literatür ile uyumludur ancak özefajit ile özefagus dozları arasında ilişki gösterilememiştir (134). Literatürde özefajit ile doz ilişkisi bilinmesine rağmen çalışmamızda görülmemesinde en büyük etkinin tüm hastalarda IMRT

kullanımı ile belirlenen kritik organ dozlarına sıkı uyulması nedeniyle özefajit riskinde istatistiksel anlamlı hale gelebilecek bir artışın görülmediği düşünülmektedir.

Vücut kitle indeksi ile yağsız vücut kitle indeksinin kanser hastalarında prognostik etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır (121). Kiss ve ark. akciğer kanserinde nütrisyonel değerlendirme ile malnütrisyon ve kas kaybına karşı nütrisyonel müdahaleler detaylı şekilde incelenmiştir. Bargetzi ve ark. (135) yapmış olduğu randomize çalışmada hastanede yatan kanser hastalarında standart hastane yemeği ile kişiselleştirilmiş beslenme desteği karşılaştırılmıştır ve kişiselleştirilmiş beslenme desteği alan hastalarda 30 günlük mortalite riskinde düşüş gösterilmiştir. Çalışmamızda erken beslenme desteği, yüksek VKİ ve YVKİ ile sağkalımda artış olabileceği gösterilmiştir.

Tüm kohortta radyoterapi ara verilmesi ve radyoterapi sırasında hastane yatışı gerekmesi ile progresyonsuz sağkalımı tek değişkenli analizde kötü etkilediği saptanmıştır. Malnütre hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla hastane yatışı gerektiği ve anlamlı olmasa da radyoterapiye daha sık ara verildiği tespit edilmiştir. Beşe ve ark. (136) tarafından radyoterapi sırasında plansız ara verilmelere bağlı tedavi uzamasının etkilerinin incelendiği çalışmasında akciğer kanserinde 1 haftalık ara verilmenin lokal kontrolde %9'luk bir kayba neden olabileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda malnütre hastalarda tedavi tolerasyonunun azaldığını gösteren bu veriler ile sağkalımın daha düşük çıkması, tedavi tolerasyonunun sağkalımda önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Kiss ve ark. (137) (kemo)radyoterapi alan hastalarda erken ve yoğun beslenme danışmanlığının etkisinin incelendiği 24 hasta içeren pilot randomize çalışmada erken beslenme danışmanlığı alan hastalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da kilo ve yağsız kas kütlelerinin daha iyi korunduğu gösterilmiştir ancak bizim çalışmamızla benzer şekilde yaşam kaliteleri arasında bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda da benzer biçimde erken beslenme desteği alan hastalarda VKİ ve YVKİ radyoterapi süresince daha iyi korunmuştu ancak genel yaşam kalitesi veya alt işlevlerinde bir fark gözlenmemiştir.

Yağsız vücut kitlesini, kas kütlesini ölçen ve sarkopeni tanısında kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır ve bu tekniklerin çeşitli avantajı ve dezavantajları bulunmaktadır (138). Çalışmamızda kullanmış olduğumuz elektriksel biyoimpedans analizi (BİA) yöntemi de sarkopeni tanısı için kanser hastalarında kullanılmaktadır (139). Hansen ve ark. (140) küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında vücut bileşenlerinin ölçümünde BİA ve bilgisayarlı tomografi (BT) ölçümlerini incelemiş ve karşılaştırmıştır. Sonuçta BİA ve BT ölçümlerinin karşılaştırılmaması gerektiğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca düşük performanslı hastalarda BİA ölçümünün daha yüksek YVKİ değerlerine sahip olabileceğini söylemişlerdir. Çalışmamızda tüm ölçümler BİA tekniği ile yapılmış olup sonuçların ödem varlığı gibi faktörlerden etkilenebileceği göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmanın prospektif tasarımının yanında birçok sınırlılığı bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi hastaların randomize edilmemesi ve beslenme desteği gruplarının belirlenirken seçim yanlılığı olması ihtimalidir. Tek merkezli bir çalışma olması ve kısıtlı hasta sayısı bulunması da önemli sınırlılık nedenlerindendir. Beslenme desteğinin amacı temelde kalori ve protein açığını kapatmak üzerinedir ve beslenme desteğinin hangi spesifik bileşenlerinin en etkili olduğu konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışma akciğer kanserinde radyoterapi alan hastalarda beslenmenin ve beslenme desteğinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Malnütre hastalarda yaşam kalitesi ve onunla ilişkili birçok parametre olumsuz şekilde etkilenmiştir. Aynı zamanda malnütrisyonun daha kısa genel ve progresyonsuz sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur. Malnütre olmayan hastalarda beslenme desteğinin erken başlanması sağkalımı olumlu yönde etkileyebileceği gösterilmiştir.

Vücut kitlesi ve yağsız vücut kitlesinin tedavi süresince ve sonrasında korunması, beslenme açısından riskli hastalarda beslenme desteğinin erken başlanmasının tedavi uyumunu arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Erken beslenme desteği ile vücut kitle indeksi ve yağsız vücut kitle indeksinin radyoterapi/kemoradyoterapi gibi hastayı zorlayıcı ve yan etki görülmesi muhtemel tedavilerde daha iyi korunabileceği gösterilmiştir.

Uluslararası rehberlerin de önerileri doğrultusunda akciğer kanserinde tanıdan itibaren beslenmenin takibi ve gerekirse erken dönemde desteklenmesi büyük önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
2. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1-24.
3. Vinod SK, Hau E. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology.* 2020;25 Suppl 2:61-71.
4. Tan BH, Fearon KC. Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(4):400-7.
5. Bhavina D O Batukbhai MC, Karan Rai, Odeth Barrett-Campbell, Natalie Riblet. Early nutrition intervention in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*2020.
6. Yin L, Chong F, Huo Z, Li N, Liu J, Xu H. GLIM-defined malnutrition and overall survival in cancer patients: A meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2023;47(2):207-19.
7. Zhang Q, Zhang KP, Zhang X, Tang M, Song CH, Cong MH, et al. Scored-GLIM as an effective tool to assess nutrition status and predict survival in patients with cancer. *Clin Nutr.* 2021;40(6):4225-33.
8. Keith L. Moore AFD, Anne M. R. Agur. Moore Clinically Oriented Anatomy. Sixth ed: Wolters Kluwer; 2010.
9. Tidy C. The respiratory system 2018 [Available from: <https://patient.info/news-and-features/the-respiratory-system>].
10. Snell RS. Clinical Anatomy by Regions. Eight ed: Lippincott Williams&Wilkins; 2008. 926 p.
11. Grant JCB. Grant's Atlas Of Anatomy: Williams & Wilkins; 1972.
12. Richard L. Drake AWW, Adam W. M. Mitchell. Gray's Anatomy for Students. second ed: Churchill Livingstone; 2010. 1168 p.
13. Wojciech Pawlina MHR. Histology a Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology2016. 1072 p.
14. Eroschenko VP. DiFore's Atlas of Histology: With Functional Correlations: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 617 p.
15. H.H. Aung AS, S.K. Gholami, S.P. Venkateswaran, Bapi Gorain, Shadab Md. An Overview of the Anatomy and Physiology of the Lung. In: Kesharwani P, editor. Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Lung Cancer: Elsevier Inc.; 2019.
16. Fox SI. Human Physiology. Twelfth ed: Mc Graw Hill; 2010. 832 p.
17. Eric P. Widmaier HR, Kevin T. Strang. Vander's Human Physiology, Respiratory Physiology. eleventh ed: McGraw Hill; 2008.
18. Grinnan DC, Truwit JD. Clinical review: respiratory mechanics in spontaneous and assisted ventilation. *Crit Care.* 2005;9(5):472-84.

19. Cabre EJ, Martinez-Calle M, Prieto M, Fedorov A, Olmeda B, Loura LMS, et al. Homo- and hetero-oligomerization of hydrophobic pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C in surfactant phospholipid membranes. *J Biol Chem.* 2018;293(24):9399-411.
20. Warner KE, Mendez D. Tobacco control policy in developed countries: yesterday, today, and tomorrow. *Nicotine Tob Res.* 2010;12(9):876-87.
21. Walser T, Cui X, Yanagawa J, Lee JM, Heinrich E, Lee G, et al. Smoking and lung cancer: the role of inflammation. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(8):811-5.
22. Johnson KC, Hu J, Mao Y, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research G. Lifetime residential and workplace exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in never-smoking women, Canada 1994-97. *Int J Cancer.* 2001;93(6):902-6.
23. Kim AS, Ko HJ, Kwon JH, Lee JM. Exposure to Secondhand Smoke and Risk of Cancer in Never Smokers: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(9).
24. Tegin G, Mekala HM, Sarai SK, Lippmann S. E-Cigarette Toxicity? *South Med J.* 2018;111(1):35-8.
25. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
26. Pelosof L, Ahn C, Gao A, Horn L, Madrigales A, Cox J, et al. Proportion of Never-Smoker Non-Small Cell Lung Cancer Patients at Three Diverse Institutions. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(7).
27. Li J, Li WX, Bai C, Song Y. Particulate matter-induced epigenetic changes and lung cancer. *Clin Respir J.* 2017;11(5):539-46.
28. Samet JM. Residential radon and lung cancer: end of the story? *J Toxicol Environ Health A.* 2006;69(7):527-31.
29. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, et al. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav.* 2006;97(2):313-21.
30. Nielsen LS, Baelum J, Rasmussen J, Dahl S, Olsen KE, Albin M, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer--a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health.* 2014;69(4):191-206.
31. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer.* 2005;93(7):825-33.
32. Wang J, Liu Q, Yuan S, Xie W, Liu Y, Xiang Y, et al. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies. *Sci Rep.* 2017;7(1):8371.
33. McKay JD, Hung RJ, Han Y, Zong X, Carreras-Torres R, Christiani DC, et al. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes. *Nat Genet.* 2017;49(7):1126-32.
34. Velmurugan KR, Varghese RT, Fonville NC, Garner HR. High-depth, high-accuracy microsatellite genotyping enables precision lung cancer risk classification. *Oncogene.*

2017;36(46):6383-90.

35. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):285-90.
36. Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, Splinter TA, Witteman JC, Uitterlinden AG, et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol.* 2006;24(33):5216-22.
37. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E, Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(6):626-33.
38. Syrjanen KJ. Bronchial squamous cell carcinomas associated with epithelial changes identical to condylomatous lesions of the uterine cervix. *Lung.* 1980;158(3):131-42.
39. Castro CY, Ostrowski ML, Barrios R, Green LK, Popper HH, Powell S, et al. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Hum Pathol.* 2001;32(8):863-72.
40. Gnagnarella P, Caini S, Maisonneuve P, Gandini S. Carcinogenicity of High Consumption of Meat and Lung Cancer Risk Among Non-Smokers: A Comprehensive Meta-Analysis. *Nutr Cancer.* 2018;70(1):1-13.
41. Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, Gapstur SM. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer Res.* 2011;71(5):1763-71.
42. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FL, Jr., Omenn GS, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(23):1743-50.
43. Wright ME, Park Y, Subar AF, Freedman ND, Albanes D, Hollenbeck A, et al. Intakes of fruit, vegetables, and specific botanical groups in relation to lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol.* 2008;168(9):1024-34.
44. Xie Y, Qin J, Nan G, Huang S, Wang Z, Su Y. Coffee consumption and the risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(2):199-206.
45. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78.
46. Zhu H, Zhang S. Body mass index and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2018;18(1):635.
47. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr.* 2002;132(11 Suppl):3456S-64S.
48. Laukkanen JA, Pukkala E, Rauramaa R, Makikallio TH, Toriola AT, Kurl S. Cardiorespiratory fitness, lifestyle factors and cancer risk and mortality in Finnish men. *Eur J Cancer.* 2010;46(2):355-63.

49. Travis WD BE, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon (France): IARC Press; 2014.
50. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(1):15-25.
51. Brambilla C, Laffaire J, Lantuejoul S, Moro-Sibilot D, Mignotte H, Arbib F, et al. Lung squamous cell carcinomas with basaloid histology represent a specific molecular entity. *Clin Cancer Res*. 2014;20(22):5777-86.
52. Conde E, Angulo B, Izquierdo E, Paz-Ares L, Belda-Iniesta C, Hidalgo M, et al. Lung adenocarcinoma in the era of targeted therapies: histological classification, sample prioritization, and predictive biomarkers. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(7):503-8.
53. Rindi G, Klersy C, Inzani F, Fellegara G, Ampollini L, Ardizzoni A, et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(1):1-16.
54. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(11):1628-38.
55. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;65(1):25-32.
56. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e211S-e50S.
57. Fletcher JW, Kymes SM, Gould M, Alazraki N, Coleman RE, Lowe VJ, et al. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med*. 2008;49(2):179-85.
58. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304(20):2245-52.
59. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2865-72.
60. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203.
61. Vansteenkiste J, Crino L, Doooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1462-74.
62. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.

63. Cao C, Zhu ZH, Yan TD, Wang Q, Jiang G, Liu L, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small-cell lung cancer: a propensity score analysis based on a multi-institutional registry. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(5):849-54.
64. Group NM-aC. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383(9928):1561-71.
65. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crino L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4007-14.
66. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070-6.
67. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181-90.
68. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIa or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):187-99.
69. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(3):695-701.
70. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998;352(9124):257-63.
71. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9687):379-86.
72. Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1980;45(11):2744-53.
73. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Jr., Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(17):1210-5.
74. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1452-60.

75. Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):56-62.
76. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-29.
77. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(5):977-83.
78. Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, Blakely C, Chiang A, D'Amico TA, et al. Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(12):1441-64.
79. Zhang S, Sun X, Sun L, Xiong Z, Ma J, Han C. Benefits of postoperative thoracic radiotherapy for small cell lung cancer subdivided by lymph node stage: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2017;9(5):1257-64.
80. Xu J, Yang H, Fu X, Jin B, Lou Y, Zhang Y, et al. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Surgically Resected Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):347-53.
81. Hatfield LA, Huskamp HA, Lamont EB. Survival and Toxicity After Cisplatin Plus Etoposide Versus Carboplatin Plus Etoposide for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients. *J Oncol Pract.* 2016;12(7):666-73.
82. Corso CD, Rutter CE, Park HS, Lester-Coll NH, Kim AW, Wilson LD, et al. Role of Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(36):4240-6.
83. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1116-25.
84. Farris MK, Wheless WH, Hughes RT, Soike MH, Masters AH, Helis CA, et al. Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: Is Prophylactic Cranial Irradiation Necessary? *Pract Radiat Oncol.* 2019;9(6):e599-e607.
85. Rodriguez de Dios N, Counago F, Murcia-Mejia M, Rico-Oses M, Calvo-Crespo P, Samper P, et al. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOEC-SEOR Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3118-27.
86. Berta J, Rozsas A, Megyesfalvi Z, Ostoros G, Dome B. Thoracic irradiation as consolidation therapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2023;35(1):54-60.

87. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9962):36-42.
88. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer - Authors' reply. *Lancet*. 2015;385(9975):1292-3.
89. Tian Y, Ma J, Jing X, Zhai X, Li Y, Guo Z, et al. Radiation therapy for extensive-stage small-cell lung cancer in the era of immunotherapy. *Cancer Lett*. 2022;541:215719.
90. Arriagada R, Le Chevalier T, Riviere A, Chomy P, Monnet I, Bardet E, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol*. 2002;13(5):748-54.
91. Eaton BR, Kim S, Marcus DM, Prabhu R, Chen Z, Ramalingam SS, et al. Effect of prophylactic cranial irradiation on survival in elderly patients with limited-stage small cell lung cancer. *Cancer*. 2013;119(21):3753-60.
92. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):663-71.
93. Megyesfalvi Z, Gay CM, Popper H, Pirker R, Ostoros G, Heeke S, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(6):620-52.
94. Bagan P, Berna P, De Dominicis F, Das Neves Pereira JC, Mordant P, De La Tour B, et al. Nutritional status and postoperative outcome after pneumonectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(2):392-6.
95. Strasser F, Bruera ED. Update on anorexia and cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002;16(3):589-617.
96. Tisdale MJ. Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition*. 1997;13(1):1-7.
97. Polanski J, Swiatoniowska-Lonc N, Kolaczynska S, Chabowski M. Diet as a Factor Supporting Lung Cancer Treatment-A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(6).
98. Pash E. Enteral Nutrition: Options for Short-Term Access. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(2):170-6.
99. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015;34(3):335-40.
100. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-95.
101. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
102. Falcon LJ, Harris-Love MO. Sarcopenia and the New ICD-10-CM Code: Screening, Staging, and Diagnosis Considerations. *Fed Pract*. 2017;34(7):24-32.

103. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med*. 2019;8(1):86-101.
104. Daly LE, Ni Bhuachalla EB, Power DG, Cushen SJ, James K, Ryan AM. Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):315-25.
105. Ryan AM, Prado CM, Sullivan ES, Power DG, Daly LE. Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival. *Nutrition*. 2019;67-68:110539.
106. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(1):28-36.
107. Martin AD, Spenst LF, Drinkwater DT, Clarys JP. Anthropometric estimation of muscle mass in men. *Med Sci Sports Exerc*. 1990;22(5):729-33.
108. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):921-5.
109. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(2):465-71.
110. Lee WJ, Liu LK, Peng LN, Lin MH, Chen LK, Group IR. Comparisons of sarcopenia defined by IWGS and EWGSOP criteria among older people: results from the I-Lan longitudinal aging study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(7):528 e1-7.
111. Woodrow G. Body composition analysis techniques in the aged adult: indications and limitations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(1):8-14.
112. Watanabe Y, Yamada Y, Fukumoto Y, Ishihara T, Yokoyama K, Yoshida T, et al. Echo intensity obtained from ultrasonography images reflecting muscle strength in elderly men. *Clin Interv Aging*. 2013;8:993-8.
113. Balci C, Tufan G, Ozdemir N, Aksoy S, Oksuzoglu OB, Zengin N, et al. GLIM criteria as a valid tool for nutrition assessment and mortality prediction in treatment-naive patients with cancer. *Nutr Clin Pract*. 2023;38(4):798-806.
114. Zhang X, Tang M, Zhang Q, Zhang KP, Guo ZQ, Xu HX, et al. The GLIM criteria as an effective tool for nutrition assessment and survival prediction in older adult cancer patients. *Clin Nutr*. 2021;40(3):1224-32.
115. Zhang Z, Wan Z, Zhu Y, Wan H. Predictive validity of the GLIM criteria in treatment outcomes in cancer patients with radiotherapy. *Clin Nutr*. 2022;41(4):855-61.
116. Guzelant A, Goksel T, Ozkok S, Tasbakan S, Aysan T, Bottomley A. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: an examination into the cultural validity and reliability of the Turkish version of the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004;13(2):135-44.
117. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):531-2.

118. Kuşoğlu H. Sarc-F ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması ve psikometrik özelliklerinin incelenmesi [Yüksek Lisans]: Ege Üniversitesi; 2018.
119. Kiss N. Nutrition support and dietary interventions for patients with lung cancer: current insights. *Lung Cancer (Auckl)*. 2016;7:1-9.
120. Thomas PA, Berbis J, Falcoz PE, Le Pimpec-Barthes F, Bernard A, Jougon J, et al. National perioperative outcomes of pulmonary lobectomy for cancer: the influence of nutritional status. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(4):652-9; discussion 9.
121. Kiss N, Curtis A. Current Insights in Nutrition Assessment and Intervention for Malnutrition or Muscle Loss in People with Lung Cancer: A Narrative Review. *Adv Nutr*. 2022;13(6):2420-32.
122. SAĞLAM EK. Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Nütrisyon Tedavisinin Önemi Nütrisyonel Algoritma. *TURKISH JOURNAL OF ONCOLOGY*. 2020;35:1-4.
123. Zhang Z, Wan Z, Zhu Y, Zhang L, Zhang L, Wan H. Prevalence of malnutrition comparing NRS2002, MUST, and PG-SGA with the GLIM criteria in adults with cancer: A multi-center study. *Nutrition*. 2021;83:111072.
124. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2898-913.
125. Oliveira R, Cabrita B, Cunha A, Silva S, Lima JPM, Martins D, et al. The Effect of Nutritional Intervention in Nutritional Risk Screening on Hospitalised Lung Cancer Patients. *Nutrients*. 2024;17(1).
126. Hue BTK, Quyen TC, Dung NQ, Ha LT, Quang BV, Nam TT, et al. Quality of life and aspects related nutrition in advance stages non-small cell lung cancer patients. *Nutr Health*. 2024;2601060241299148.
127. Gökçe Günsel Yildirim DD. Immunonutritional Support in Lung Cancer Treatment. *Gazi Medical Journal*. 2023;34:246-51.
128. Gonzalez M, Calvo V, Redondo I, Provencio M. Overall survival for early and locally advanced non-small-cell lung cancer from one institution: 2000-2017. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(7):1325-33.
129. Werner EM, Glatzel E, Bohnet S, Schild SE, Rades D. Prognostic Factors of Survival After Radiotherapy for Lung Cancer-The Impact of Smoking Pack Years. *In Vivo*. 2022;36(3):1297-301.
130. Onal O, Kocer M, Eroglu HN, Yilmaz SD, Eroglu I, Karadogan D. Survival analysis and factors affecting survival in patients who presented to the medical oncology unit with non-small cell lung cancer. *Turk J Med Sci*. 2020;50(8):1838-50.
131. Wang J, Xu H, Zhou S, Wang D, Zhu L, Hou J, et al. Body mass index and mortality in lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(1):4-17.
132. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S86-93.

133. Paximadis P, Schipper M, Matuszak M, Feng M, Jolly S, Boike T, et al. Dosimetric predictors for acute esophagitis during radiation therapy for lung cancer: Results of a large statewide observational study. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(3):167-73.
134. Pan Y, Brink C, Knap M, Khalil AA, Nyhus CH, McCulloch T, et al. Acute esophagitis for patients with local-regional advanced non small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2016;118(3):465-70.
135. Bargetzi L, Brack C, Herrmann J, Bargetzi A, Hersberger L, Bargetzi M, et al. Nutritional support during the hospital stay reduces mortality in patients with different types of cancers: secondary analysis of a prospective randomized trial. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1025-33.
136. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):654-61.
137. Kiss N, Isenring E, Gough K, Wheeler G, Wirth A, Campbell BA, et al. Early and Intensive Dietary Counseling in Lung Cancer Patients Receiving (Chemo)Radiotherapy-A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nutr Cancer.* 2016;68(6):958-67.
138. Rubbieri G, Mossello E, Di Bari M. Techniques for the diagnosis of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(3):181-4.
139. Scislo L, Walewska E, Bodys-Cupak I, Skorus-Zadecka U, Richter P, Szczepanik AM. Selected Body Composition Parameters Analysis Based on Bioelectrical Impedance in Patients Operated for Gastrointestinal Cancer. *In Vivo.* 2022;36(6):2936-44.
140. Hansen C, Tobberup R, Rasmussen HH, Delekta AM, Holst M. Measurement of body composition: Agreement between methods of measurement by bioimpedance and computed tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;44:429-36.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Can Azak
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : Yaptı
İletişim adresi ve telefonu

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2011-2018 Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
2007-2011 Sakarya Fen Lisesi
2004-2007 Ahmet Akkoç Ortaokulu
1999-2004 Şehit Hacı Uzun İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2018 Temmuz- Tıp Doktoru
2019 Temmuz- Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

2018 Kasım-2018 Aralık, Pratisyen hekim, Ferizli İlçe Devlet Hastanesi
2019 Temmuz-şimdi, Radyasyon onkolojisi alanında asistan hekim, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği (TROD)
American Society for Radiation Oncology (ASTRO)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

1. Evaluation of the voluntary deep inspiration breath-hold reproducibility in left-sided breast radiotherapy

Ferihan Ertan, Serdar Sahin, Can Azak, Ebru Karakaya, Muzaffer Bedri Altundağ, Fatih Goksel

Journal of X-Ray Science and Technology, 1-10 2022

2. The effect of lower urinary tract substructure doses on side effects of cervical cancer image-guided adaptive brachytherapy

Can Azak, Gizem Kavak, Ferihan Ertan, Fatma Alioğlu, Ebru Atasever Akkaş, Fatih Göksel, Ebru Karakaya

Journal of Cancer Research and Therapeutics 2023

3. Bilateral metaplastic squamous cell breast cancer

Gülçin Ertaş, Olcay Kandemir, Can Azak

Journal of Cancer Research and Therapeutics 2023

4. Hypofractionated radiotherapy results of patients with malign glioma aged 60 and over

Gülçin Ertaş, Ali Rıza Üçer, Can Azak, Muzaffer Bedri Altundağ

Journal of Health Sciences and Medicine 4 (6), 871-875 2021

5. Dosimetric analysis of single brain metastasis stereotactic radiosurgery treatment.

Serdar Şahin, Ferihan Ertan, Can Azak, Fatih Göksel

Journal of Radiosurgery & SBRT 8 2022

6. Breast cancer patients with delayed radiotherapy during the pandemic process

Muzaffer Bedri Altundağ, Can Azak, Gülçin Ertaş, Cafer Atar

Anatolian Current Medical Journal 4 (2), 158-161 2022

7. Use of moderate hypofractionated radiotherapy in craniopharyngioma

Can Azak, Hasan Çamlıcalı, Ebru Karakaya, Koray Öztürk, Ebru Atasever Akkaş, Fatma Alioğlu, Muzaffer Bedri Altundağ, Yıldız Güney.

Advances in Radiotherapy & Nuclear Medicine, 2(2), 3041. 2024

Sözel Sunumlar

1. Gastrointestinal Sistem ve Abdominopelvik Bölgede Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Akupresür Yöntemi ile Anksiyete, Bulantı ve Kusmanın Değerlendirilmesi

Can Azak, Ebru Karakaya

15. Ulusal Onkolojik Araştırmalar Çalıştayı

27 Kasım-1 Aralık, 2019, Antalya, TÜRKİYE

2. Pandemi Sürecinde Radyoterapisi Geciken Meme Kanseri Hastalarımız

Muzaffer Bedri Altundağ, Cafer Atar, Gülçin Ertaş, Can Azak

Ankara Onkoloji ve Onkoloji Günleri

2-4 Nisan 2021

3. Derin Nefes Tutma Tekniği ile Radyoterapi Alan Meme Kanseri Hastalarda Tedavinin Tekrarlanabilirliğinin İncelenmesi

Ferihan Ertan, Can Azak, Ebru Karakaya, Güçlü Sezai Kılıçoğlu, Erdal Demir, Muzaffer Altundağ, Bektaş Kaya

UROK 2021

26-30 Kasım 2021

4. Medikal İnoperabl Endometrium Kanseri Tanılı Hastalarımızda Definitif Eksternal Radyoterapi ve Brakiterapi Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi

Ebru Atasever Akkaş, Fatma Alioğlu, Ebru Karakaya, Gökçe Kaan Olcay, Can Azak, Fatih Göksel

2. Jinekolojik Onkoloji Sempozyumu

13-15 Mayıs 2022

5. Radyoterapinin Toraks Bölgesindeki Yan Etkileri ve Bu Yan Etkilerin Yönetimi

Can Azak, H. Cem Mısırlıoğlu, Bektaş Kaya

1. Uluslararası 2. Ulusal Onkoloji Hemşireliği Kongresi

4-6 Aralık, 2019, Ankara, Türkiye

6. Functioning of Radiation Oncology Clinic and Precautions Taken in the Clinic During the Pandemic Period

Can Azak, Ebru Karakaya, Cafer Atar, Hasan Çamlıcalı, Güçlü Sezai Kılıçoğlu, Bektaş Kaya

2. Uluslararası 3. Ulusal Onkoloji Hemşireliği Kongresi (online)

18-19 Aralık 2020

7. Back To The Future: The Positive Educational Impact of Covid-19 Pandemic With Online Learning Program Into Clinic

Nur Kodaloğlu, Can Azak, Güçlü Sezai Kılıçoğlu, Tuğba Ulu, Gizem Kavak Eren, Hasan Çamlıcalı, Ebru Karakaya

Medical Physics at Baltic States

4-6 Kasım 2021

8. Cost Analysis in Single and Multiple Fractionated Radiotherapy in Painful Bone Metastases

Muzaffer Bedri Altundağ, Can Azak

2. ULUSLARARASI PALYATİF BAKIM KONGRESİ

20-23 Mayıs 2021

Poster Sunumlar

1. Renal Hücreli Karsinoma, Cerrahiye Alternatif Tedavi Seçeneği, Stereotaktik Radyoterapi

Can Azak, Aytül Özgen

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Sanal Kongresi

20-22 Kasım 2020

2. Üriner Sistem Fonksiyonel Alt Birim Dozlarının Brakiterapinin Yan Etkilerine Etkisi

Can Azak, Gizem Kavak Eren, Ferihan Ertan, Sezai Güçlü Kılıçoğlu, Fatma Alioğlu, Ebru Atasever, Ebru Karakaya

UROK 2021

26-30 Kasım 2021

3. Meme Kanseri Supraklavikular Bölge Radyoterapisinde Gelişen Özefajiti Etkileyen Faktörler

Hasan Çamlıcalı, Muzaffer Bedri Altundağ, Gülçin Ertaş, Serab Uyar, Sema Durmuş Düzgün, Tamer Çalıkoğlu, Ali Rıza Üçer, Hayati Abanuz, Erdal Demir, Kenan Özbağı, Atila Demirkasımoğlu, Güçlü Sezai Kılıçoğlu, Can Azak, Tuğba Ulu, Gizem Kavak, Bektaş Kaya

UROK 2021

26-30 Kasım 2021

4. The Effect of Lower Urinary Tract Sub-Structure Doses on Side Effects of Cervical Cancer Radiotherapy

Can Azak, Gizem Kavak Eren, Ferihan Ertan, Fatma Alioğlu, Ebru Atasever Akkaş, Fatih Göksel, Ebru Karakaya

ASTRO Annual Meeting (online)

24-28 Ekim 2020

5. Assessment of the Reproducibility of Deep Inspiration Breath Hold Technique During Left Sided Breast Cancer Radiotherapy

Ferihan Ertan, Can Azak, Ebru Karakaya, Sezai G. Kılıçoğlu, Erdal Demir, Fatih Göksel, Muzaffer B. Altundağ, Bektaş Kaya

ASTRO Annual Meeting

24-28 Ekim 2020

6. Does Hippocampal Sparing in Stereotactic Radiosurgery Increase Whole Brain Volumetric Parameters?

Tuğba Ulu, Can Azak, Serdar Şahin, Muzaffer Bedri Altundağ, Fatih Goksel, Güçlü Sezai Kılıçoğlu, Ebru Karakaya

ESTRO 2023

12-16 Mayıs

VIII- Diğer Bilgiler

İyi Klinik Uygulamalar Eğitimi 04.04.2021

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası 12.01.2023



9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY BELGESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU							
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI				Akciğer Kanseri Nedeniyle Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Ek Beslenme Desteği Zamanlamasının Etkileri			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU							
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	ILAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021-10/1287	Tarih: 20.10.2021					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Lütfi DOĞAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza	
Prof. Dr. Lütfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	H	
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐	H	
Prof. Dr. F. Nur BARAN AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐	H	
Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	H	
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	H	
Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	H	
Uzm. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ	Radyoterapi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	H	
Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK	Üroloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐	H	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	H	
Uzm. Dr. Bahar UNCULU	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	H	
Doç. Dr. Ayşe OCAK DURAN	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	H	
Doç. Dr. Recep ÖZTÜRK	Ortopedi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	H	
Uzm. Dr. Dilek KALAYCI	Anestezi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒	H	
Av. Seda DUR	Avukat	Ankara İl Sağlık Md.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	H	
Uzm. Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Mühendis	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐	H	
*:Toplantıda Bulunma							

EK 2. EORTC QLQ C30 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Siz ve sağlığınız hakkında bazı şeylerle ilgileniyoruz. Lütfen soruların tamamını size uygun gelen rakamı daire içine alarak yanıtlayınız. Soruların “doğru” veya “yanlış” yanıtları yoktur. Verdiğiniz yanıtlar kesinlikle gizli kalacaktır.

Lütfen ad ve soyadınızın başharflerini yazınız:

Doğum gününüz (Gün, Ay, Yıl):

Bugünkü tarih (Gün, Ay, Yıl):

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
1. Ağır bir alışveriş torbası veya valiz taşımak gibi zorlu hareketler yaparken güçlük çeker misiniz?	1	2	3	4
2. <u>Uzun</u> bir yürüyüş yaparken herhangi bir zorluk çeker misiniz?	1	2	3	4
3. Evin dışında <u>kısa</u> bir yürüyüş yaparken zorlanır mısınız?	1	2	3	4
4. Günü büyük bir kısmını oturarak veya yatarak geçirmeye ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
5. Yemek yerken, giyinirken, yıkanırken ve tualeti kullanırken yardıma ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4

Geçtiğimiz hafta zarfında:

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
6. İşinizi veya günlük aktivitelerinizi yapmaktan sizi alıkoyan herhangi bir engel var mıydı?	1	2	3	4
7. Boş zaman aktivitelerinizi sürdürmekten veya hobilerinizle uğraşmaktan sizi alıkoyan bir engel var mıydı?	1	2	3	4
8. Nefes darlığı çektiniz mi?	1	2	3	4
9. Ağrınız oldu mu?	1	2	3	4
10. Dinlenme ihtiyacınız oldu mu?	1	2	3	4
11. Uyumakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
12. Kendinizi güçsüz hissettiniz mi?	1	2	3	4
13. İştahınız azaldı mı?	1	2	3	4
14. Bulantınız oldu mu?	1	2	3	4
15. Kustunuz mu?	1	2	3	4

Lütfen arka sayfaya geçiniz

**EK 3. GLİM ÖLÇEĞİNE GÖRE MALNÜTRİSYON TANISI İÇİN
FENOTİPİK VE ETİYOLOJİK KRİTERLER**

Faktörler	Fenotipik Kriterler			Etyolojik Kriterler	
	Kilo kaybı (%)	Düşük Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	Azalmış Kas Kütlesi	Azalmış besin alımı veya sindirimi	İnflamasyon
Kriterler	6 ay içinde >%5 ya da 6 aydan uzun sürede >%10	<20 eğer <70 yaş ise veya <22 eğer >70 yaş	Doğrulanmış vücut kompozisyonu ölçüm teknikleri ile azalmış olduğu gösterilmiş	Enerji gereksiniminde 1 haftadan uzun sürede ≤%50 azalma veya 2 haftadan uzun sürede herhangi bir azalma veya gıda sindirimini veya emilimini olumsuz etkileyen herhangi bir kronik gastrointestinal durum	Akut hastalık/sakatlık veya kronik hastalık ilişkili inflamasyon

EK 4. SARC-F ÖLÇEĞİ BİLEŞEN VE SKORLAMASI

Bileşen	Soru	Skorlama
Güç	5 kg'lık bir yükü kaldırmak size ne kadar zor gelmektedir?	Hiç=0 Biraz=1 Çok ya da mümkün değil=2
Yürümede yardım	Bir odanın içinde yürümek size ne kadar zor gelmektedir?	Hiç=0 Biraz=1 Çok, yardımla ya da mümkün değil=2
Sandalyeden doğrulma	Bir sandalyeden veya yataktan kalkmakta ne kadar zorlanıyorsunuz?	Hiç=0 Biraz=1 Çok ya da yardımsız mümkün değil=2
Merdiven çıkma	On basamaklı bir merdiveni çıkarken ne kadar zorlanıyorsunuz?	Hiç=0 Biraz=1 Çok ya da mümkün değil=2
Düşme	Geçtiğimiz yıl kaç kez düştünüz?	Hiç=0 1-3 düşme=1 4 ya da daha fazla düşme=2

EK 5. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Can Azak
Uzmanlık Dalı:	Radyasyon Onkolojisi
Eğitim Kurumu:	S.B.Ü. Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	05.07.2019
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	05.07.2024
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Doç. Dr. Fatih Göksel
*Tez Danışmanının Adı Soyadı: Ünvanı: Uzmanlık Dalı: Telefon: E-Posta:	Fatih Göksel Doçent Doktor Radyasyon Onkolojisi

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Akciğer Kanseri Nedeniyle Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Ek Beslenme Desteği Zamanlamasının Etkileri
1-Araştırma Sorusu (Research problem): Akciğer kanseri nedeniyle definitif radyoterapi uygulanan hastalarda beslenme desteğinin verilmesinin ve veriliş zamanının hastanın yaşam kalitesi, sarkopeni, prognostik nütrisyon değer, genel ve hastalıksız sağkalıma katkısı var mıdır?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Akciğer kanseri tanılı hastalar hastalığın yükü, uygulanan radikal tedaviler ve vücuttaki katabolik değişimler nedeniyle malnütrisyona yatkın ve yakın takip edilmesi gereken bir hasta grubudur. İleri evre akciğer kanserli hastalarda kilo kaybının genel sağkalım ve yaşam kalitesinde düşüşle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ¹ Özellikle radyoterapiyle birlikte gelişen özefajit hastanın kilo kaybı ve malnütrisyona gidiş sürecini hızlandırmaktadır. Bu hastalarda beslenme desteğinin ne zaman eklenmesi gerektiği ile ilgili kesin bilgi olmamakla birlikte çelişkili yayınlar bulunmaktadır.
3-Araştırma amacı (Objectives): Akciğer kanserli hastalarda malnütrisyon, sarkopeni ve yaşam kalitesinin kemoradyoterapi/radyoterapiye bağlı olarak değişimini, özefajitin bu değişime olan etkisini, beslenme desteğinin zamanlamasının bu kriterlere etkisini ölçmek amaçlanmaktadır.
4-Hipotez (Hypothesis): Radyoterapi öncesi malnütre olmayan hastalarda beslenme desteği başlanması yaşam kalitesi, sarkopeni, tedaviye ara verme durumu ve sağkalım sonuçları açısından daha iyidir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Prospektif Gözlemsel
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location): S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population): Akciğer kanseri tanısı ile kemoradyoterapi/radyoterapi uygulanacak, 18-85 yaş arası, ECOG performans skoru 2 ve daha düşük veya Karnofsky performans skoru 60 ve üstü olan hastalar
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome): Çalışmanın birincil sonlanım noktaları malnütrisyon, sarkopeni ve yaşam kalitesi durumudur. İkincil sonlanım noktaları ise genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, semptomatik özefajit gelişme zamanıdır.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures): Çalışmaya dahil edilen hastalara tedavi öncesi VKİ, malnütriyon, sarkopeni ve yaşam kalitesi değerlendirilmesi yapılacaktır. Tedavi öncesi malnütrisyon saptanan hastalar bir gruba alınıp klinisyenin uygun gördüğü şekilde ek beslenme desteği başlanacaktır. Tedavi öncesi malnütrisyon saptanmayan hastalar ise haftalık olarak takibe alınacaktır. Tedavi eden klinisyen tarafından ek beslenme desteği verilmesi planlanırsa zamanlaması not edilecektir (erken grupta radyoterapi başında profilaktik olarak başlanan hastalar yer alacakken, geç grupta malnutrisyon ve/veya özefajit geliştiğinde başlanan hastalar yer alacaktır). Tüm hastalara tedavi süresince haftalık olarak GLIM malnütrisyon ölçeği, SARC-F sarkopeni ölçeği, EORTC QLQ C30 yaşam kalitesi ölçeği, kilo takibi, tam kan, biyokimya ve CRP takibi, biyoelektrik impedans analiz metodu ile Tanita cihazı ile kas kütlesi takibi yapılacaktır. Tedavi bitiminden sonra ilk üç ay ayda bir, daha sonra 3-6 ayda bir ölçüm ve anketler 1 yıl boyunca yapılacaktır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Tanı anında malnütre olmayan ve klinisyen kararına göre ek beslenme desteği başlanan grup için yapılan güç hesabı analizinde Tip-I (alfa) hata oranı 0.05, Tip-II (beta) hata oranı 0.2 olarak alındı, hastalar tedavi sırasında malnütrisyon öncesi ve sonrası ek beslenme desteği başlamasına göre analize alındığında ve çalışmanın gücü (1-beta) %80 olarak hesaplandığında iki grubun EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeğindeki ortalamaları arasındaki 5 birimlik (devamlı değişken) farkı tespit edebilmek için toplam 80 hasta gerektiği hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen ve randomizasyona alınmayan tanı anındaki malnütre hastaların tedavi başında ve sonunda yaşam kalitesindeki 5 birimlik değişimi saptayabilmek için alfa 0.05, beta 0.2 ve gücü %80 olarak alındığında toplam 80 hasta gerektiği hesaplandı. Bu iki güç analizinin toplamında çalışmaya en az 160 hasta alınması gerektiği hesaplandı.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Tüm veriler SPSS (versiyon 22) istatistik programı kullanılarak analiz edilecektir. Grupların genel özelliklerini belirlemek amacıyla tanımlayıcı istatistikler hesaplanacaktır. Ordinal değişkenler için frekans tabloları, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum/maksimum değerleri, normal dağılan değişkenler için ortalama±standart sapma değerleri kullanılacaktır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik (Kolmogorow-Smirnov/Shaphiro-Wilk testleri) yöntemlerle analiz edilecektir. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanılacaktır. Univaryan analizlerde anlamlı bulunan istatistiksel özellikler için Multivaryan analiz için Cox regresyon analizi kullanılacaktır.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırma Helsinki deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olup denek araştırma etik kuralları ile çalışmamaktadır.
13- Anahtar kelimeler (Keywords): Akciğer kanseri; Radyoterapi; Özefajit; Beslenme desteği