

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ A.D.

EVRE 1 OPERE EDİLEN AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA GLASGOW PROGNOSTİK SKORU,
NÖTROFİL/ LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT
/LENFOSİT ORANININ PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Berfin KIZILDAĞ AKTAŞ

ORCID:0000-0002-3695-0935

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR
NİSAN 2025

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ A.D.

EVRE 1 OPERE EDİLEN AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA GLASGOW PROGNOSTİK SKORU,
NÖTROFİL/ LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT
/LENFOSİT ORANININ PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Berfin KIZILDAĞ AKTAŞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NEZİH ÖZDEMİR

İZMİR
NİSAN 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden faydalandığım, nezaketine ve hoşgörüsüne saygı duyduğum, anabilim dalı başkanımız, saygı değer mentörüm ve tez danışmanı hocam Prof. Dr. Nezih ÖZDEMİR'e,

Cerrahi ve akademik eğitimimde katkısı büyük olan, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum, her zaman bir baba gibi desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Aydın ŞANLI'ya,

Cerrahinin inceliklerini ve cerrah olmanın gereklerini kendisinden öğrendiğim değerli hocam Doç. Dr. Volkan KARAÇAM'a,

Eğitimim süresinde destek olan, cerrahi eğitimimde katkıları bulunan ablam Dr. Öğretim Üyesi Fatma İlknur ULUGÜN'e,

Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında çalışma ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum Uzm. Dr. Şükür MUSAYEV, Uzm. Dr. Kamran ALİYEV ve Uzm. Dr. Meltem SEVİNÇ'e,

Göğüs cerrahisi kliniğinin yükünü birlikte taşıdığımız, asistanlık sürecine neşe katan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Uzm. Dr. Fatma MUTLU, Uzm. Dr. Emrah KARCI, Dr. İlkay KAYA, Dr. Günel BABAYEVA ŞENKAYA, Dr. İmge DÜLGER, Dr. Yiğit Can BİNATLI, Dr. Hasan Ulaş DİZDAR, Dr. Tuğçe SALMAN'a,

Asistanlığım boyunca hep yanımda olan eş kıdemden öte olan can dostlarım Dr. Burak GEYİK, Dr. Nigar ALİZADE KÜPÇÜK'e,

Zorlu asistanlık sürecinde, uykusuz geçen nöbetlerde ve acil ameliyatlarda yanımda olamasa da her konuda desteğini esirgemeyen biricik eşim, yol arkadaşım Dr. Koray AKTAŞ'a ve kedimiz Misty'e,

Beni bugünlere getiren, meslek tercihimde hep arkamda duran, sevgileriyle büyüten ve koruyan, evlatları olmaktan onur duyduğum çok sevgili babam Mazlum KIZILDAĞ ve canım annem Nural KIZILDAĞ'a, biricik kardeşim Kardelen KIZILDAĞ'a,

Daha büyük bir aile olmaya karar verdikten sonra hep yanımda olan kayınbabam Müslüm AKTAŞ, kayınvalidem Yurdagül AKTAŞ ve kız kardeşten öte İlkay AKTAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum anabilim dalı sekreterimiz Naciye AYDIN'a,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm servis, ameliyathane ve GKDC yoğun bakım hemşirelerine,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm ameliyathane anestezi teknikerlerine, servis, yoğun bakım, ameliyathane personellerine ve çalışanlarına,

Ve son olarak asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm saygıdeğer hocalarım, hekim arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Sonsuz minnetle teşekkürlerimi sunarım...

Berfin KIZILDAĞ AKTAŞ

İzmir-2025

İÇİNDEKİLER

<i>I.TABLolar DİZİNİ</i>	<i>i</i>
<i>II.ŞEKİLLER DİZİNİ</i>	<i>iii</i>
<i>III.SİMGELER VE KISALTMALAR</i>	<i>iv</i>
<i>IV.ÖZET</i>	<i>v</i>
<i>V. SUMMARY</i>	<i>vii</i>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER : AKCİĞER KANSERİ	2
2.1. Akciğer Kanseri Etyolojisi, Risk Faktörleri Ve Korunma.....	4
2.1.1. Sigara	4
2.1.2. Yaş	5
2.1.3. Biomass ve Odun Dumanı Maruziyeti.....	6
2.1.4. Beslenme, Çevresel ve Mesleki Risk Faktörleri	6
2.1.5. Radon	9
2.1.6. Asbest.....	9
2.1.7. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları	9
2.1.8. Aile öyküsü	10
2.1.9. Moleküler Epidemiyoloji	10
2.2. Tanı	10
2.2.1. Akciğer Kanserinin İntra Torasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular.....	11
2.2.2.Akciğer Kanserinin Ekstra Torasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular.....	13
2.3.Radyoloji.....	13
2.3.1. Röntgen	13
2.3.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	14
2.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	14

2.3.4. Ultrasonografi (USG).....	14
2.3.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	15
2.4. Laboratuvar Testleri ve Diğer Girişimsel Yöntemler	15
2.4.1. Balgam Sitolojisi.....	15
2.4.2. Bronkoskopi	16
2.4.3. Transtorasik İğne Aspirasyonu (TTİA) – Trucut Biyopsi.....	16
2.4.4.Endo Bronşiyal-Özefagiyal Ultrasonografi İle İnce İğne Aspirasyonu (EBUS-TBİA, EUS-TBİA).....	17
2.4.5. Mediastinoskopi	17
2.4.6. Video Yardımlı Torasik Cerrahi (Video Assisted Thoracic Surgery-VATS).....	18
2.4.7. Torakotomi.....	18
2.5.Histopatoloji.....	19
2.6. Evreleme	22
2.6.1. T Komponenti	22
2.6.2. N Faktörü	24
2.6.3. M Faktörü.....	24
2.7.Tedavi	26
2.8.Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet-Lenfosit Oranı (PLR)	26
2.9.Modifiye Glasgow Prognostik Skoru (MGPS).....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
7. KAYNAKÇA.....	65

I. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Kanserojen Maddeler Ve İlgili Mesleki Maruziyet

Tablo 2: Şüpheli Kanserojenler Ve İlgili Mesleki Maruziyet

Tablo 3: Akciğer Kanseri İle İlişkili Kanserojenler

Tablo 4: Akciğer Kanseri Görülen Semptomlar

Tablo 5: Akciğer Kanseri Sınıflandırması

Tablo 6: 8.TNM evrelemesine göre T komponenti

Tablo 7: 8.TNM evrelemesine göre N komponenti

Tablo 8: 8.TNM evrelemesine göre M komponenti

Tablo 9: 8.TNM evrelemesi

Tablo 10: 8.TNM evrelemesi

Tablo 11: Epidemiyolojik analiz

Tablo 12: Yaş- Sağkalım-Takip Süreleri

Tablo13: Cinsiyete Göre Sağkalım

Tablo 14: Evre, Cerrahi Türüne ve Diğer Prognostik Faktörlere Göre Sağkalım

Tablo 15:Tümör boyutu, Lenf nodu diseksiyonu sayısı ve NLR- PLR ortalama değerleri

Tablo 16: Preop NLR Değeri

Tablo 17: Preop NLR Ortalama Sağkalım

Tablo 18: Zamana göre NLR değerleri

Tablo 19: Zamana göre NLR değişimi 1

Tablo 20: Zamana göre NLR değişimi 2

Tablo 21: Zamana göre NLR değişimi 3

Tablo 22: PLR Değerleri

Tablo 23: Preop PLR Değeri

Tablo 24: Preop PLR Ortalama Sağkalım

Tablo 25: Zamana göre PLR değerleri

Tablo 26: Zamana göre PLR değişimi 1

Tablo 27: Zamana göre PLR değişimi 2

Tablo 28: Preop mGPS değerleri

Tablo 29: Preop mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

Tablo 30: 3.ay mPGS değerleri

Tablo 31: 3.ay mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

Tablo 32: 6.ay mGPS değerleri

Tablo 33: 6.ay mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

Tablo 34: Nüks mGPS değerleri

Tablo 35: Nüks mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

Tablo 36: Zamana göre mGPS ve Sağkalım

II. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Erkeklerde En Sık Görülen Kansere Türlerinin Coğrafi Dağılımı, GLOBOCAN 2020

Şekil 2: Kadınlarda En Sık Görülen Kansere Türlerinin Coğrafi Dağılımı, GLOBOCAN 2020

Şekil 3: Cinsiyete Göre En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018)

Şekil 4: En Sık Görülen Kanselerin Tanı Anındaki SEER Evre Dağılımları (SEER 1 : Lokalize, SEER 2,3,4,5 : Bölgesel, SEER 7 :Uzak Organ Tutulumu)

Şekil 5: Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (100.000 kişide)

Şekil 6: Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (100.000 kişide)

Şekil 7: Preop NLR Ortalama Sağkalım Analizi

Şekil 8: 3.ay NLR Ortalama Sağkalım Analizi

Şekil 9: 6.ay NLR Ortalama Sağkalım Analizi

Şekil 10: Zamana göre NLR değişimi

Şekil 11: Preop PLR Ortalama Sağkalım Analizi

Şekil 12: 3.ay PLR Ortalama Sağkalım Analizi

Şekil 13: 6.ay PLR Ortalama Sağkalım Analizi

Şekil 14: Zamana göre PLR değişimi

Şekil 15: Preop mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

Şekil 16: 3.ay mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

Şekil 17: 6.ay mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

Şekil 18: Nüks mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

III. SİMGELER VE KISALTMALAR

AACR : Amerikan Kanser Araştırmaları Derneği

BRCA2: Breast Cancer 2

BT :Bilgisayarlı Tomografi

CRP: C-Reaktif Protein

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EBUS-TBİA: Endo Bronşiyal Ultrasonografi İle İnce İğne Aspirasyonu

EUS-TBİA: Endo Özefagiyal Ultrasonografi İle İnce İğne Aspirasyonu

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü

FDG: Florodeoksi Glukoz

JME: Japan Molecular Epidemiology for lung cancer

IASLC: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği

IARC : Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

mGPS: Modifiye Glasgow Prognostik Skoru

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NLR: Nötrofil -Lenfosit Oranı

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PFS :Progresyonsuz Sağkalım

PLR: Platelet-Lenfosit Oranı

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

SPN: Soliter Pulmoner Nodül

TCGA : The Cancer Genome Atlas

TTİA: Transtorasik İğne Aspirasyonu

USG: Ultrasonografi

VATS : Video Assisted Thoracic Surgery

IV. ÖZET

EVRE 1 OPERE EDİLEN AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA GLASGOW PROGNOSTİK SKORU(m GPS) , NÖTROFİL/ LENFOSİT ORANI (NLR), TROMBOSİT/LENFOSİT ORANININ (PLR) PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr.Berfin KIZILDAĞ AKTAŞ

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim
Dalı,
İzmir / Türkiye**

Amaç: Dünyada en sık ölüme neden olan kanser türü olan akciğer kanserinde prognoz ve sağ kalımı öngörebilecek parametreleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2010-2019 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda akciğer kanseri nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanan evre 1 KHDAK tanılı 256 hastadan, kriterlere uyan 81 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm olgularda preoperatif, postoperatif 3. ay, 6. ay ve nüks dönemlerinde NLR, PLR ve mGPS değerleri ve sağ kalım süreleri retrospektif olarak incelendi. Veriler SPSS.25 ile istatistiksel olarak analiz edildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 65'i (%80.2) erkek, 16'sı (%19.8) kadındı. 66 hastaya (%81.5) lobektomi, 8 hastaya (%9.9) lobektomi ve wedge, 3 hastaya (%3.7) sağ üst bilobektomi, 2 hastaya (%2.5) pnömonektomi ve 2 hastaya (%2.5) sağ alt bilobektomi uygulandı.

Preop, postop 3.ay, 6.ay ve nüks NLR değerlerinin sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$). Preop NLR değeriyle, postop 6.ay NLR değerleri kıyaslandığında sağ kalım süresi istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (p: 0.003)

Preop, postop 6.ay ve nüks NLR değerlerinin sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$). Postop 3.ay PLR sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu saptandı ($p<0,039$). Preop ile postop 6.ay PLR değerleri kıyaslandığında sağ kalım süresi istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ($p: 0.047$)

Preop, postop 6.ay ve nüks mGPS arasında sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$). Postop 3.ay mGPS değerinin sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p< 0.05$).

Sonuç: Akciğer kanserinde prognozu öngörebilecek spesifik bir tümör belirteci mevcut değildir. Son zamanlarda inflamasyon biyobelirteçleri, tedavinin etkinliği, prognoz ve mortaliteyi tahmin etmek için kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda NLR, PLR ve mGPS'ın ileri evre kanserli hastalarda kötü prognoz ve sağ kalım ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla post-operatif NLR, PLR, mGPS'in prognoz, sağkalım, nüks ile ilişkisine dair çok az çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda ise erken evre akciğer kanserinde postop 6.ay NLR-PLR, postop 3. ay mGPS sağ kalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Diğer değerlerin sağ kalım ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır. Bu durum hastaların erken evre olması nedeniyle kansere karşı yeterince inflamatuvar yanıt oluşamamış olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bu konuda daha geniş merkezli ve prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, Nötrofil/lenfosit oranı, Platelet/lenfosit oranı, mGPS, Prognostik faktörler

V. SUMMARY

THE EFFECT OF GLASGOW PROGNOSTIC SCORE (m GPS), NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO (NLR), PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO (PLR) ON PROGNOSIS IN STAGE 1 OPERABLE LUNG CANCER PATIENTS

Dr.Berfin KIZILDAĞ AKTAŞ

**Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Thoracic
Surgery,
Izmir / Türkiye**

Background: We aimed to evaluate the parameters that can predict prognosis and survival in lung cancer, which is the most common cancer type causing death in the world.

Material and Methods: Among 256 patients diagnosed with stage 1 NSCLC who underwent surgical resection due to lung cancer in the Department of Chest Surgery at Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital between 2010-2019, 81 cases that met the criteria were included in the study. In all cases, preoperative, postoperative 3rd month, 6th month and recurrence periods NLR, PLR and mGPS values and survival times were retrospectively examined. Data were statistically analyzed with SPSS.25. $P<0.05$ was accepted as the significance level.

Results: 65 (80.2%) of the patients were male and 16 (19.8%) were female. Lobectomy was performed in 66 patients (81.5%), lobectomy and wedge in 8 patients (9.9%), right upper bilobectomy in 3 patients (3.7%), pneumonectomy in 2 patients (2.5%), and right lower bilobectomy in 2 patients (2.5%).

It was observed that there was no difference in survival time between preoperative, postoperative 3rd month, 6th month and recurrence NLR values

($p>0.05$). When the preoperative NLR value was compared with the postoperative 6th month NLR values, it was seen that there was a difference in survival time. ($p: 0.003$)

It was observed that there was no difference in survival time between preoperative, postoperative 6th month and recurrence NLR values ($p>0.05$). There was a difference in survival time between postoperative 3rd month PLR ($p<0.039$). When the preoperative and postoperative 6th month PLR values were compared, it was seen that the survival time was permanently significant. ($s: 0.047$)

It was observed that there was no permanent difference in survival time between preoperative, postoperative 6th month and relapse mGPS ($p>0.05$). It was observed that the 3rd month mGPS had a significant effect on survival time ($p< 0.05$).

Conclusion: There is no specific tumor marker that can predict prognosis in lung cancer. Recently, inflammation biomarkers have been used to predict treatment efficacy, prognosis and mortality. Studies have shown that NLR, PLR and mGPS are associated with poor prognosis and survival in patients with advanced stage cancer. To our knowledge, there are very few studies on the relationships between postoperative NLR, PLR, mGPS and prognosis, survival, and recurrence. In our study, postoperative 6th month NLR-PLR and postoperative 3rd month mGPS were found to be associated with survival in early stage lung cancer. Other values were found to be unrelated to survival. This suggests that patients may not have developed an adequate inflammatory response to cancer due to their early stage. In addition, there are some limitations due to the retrospective nature of our study. A larger-scale and prospective study is needed on this subject.

Keywords: Lung cancer, Neutrophil/lymphocyte ratio, Platelet/lymphocyte ratio, mGPS, Prognostic factors

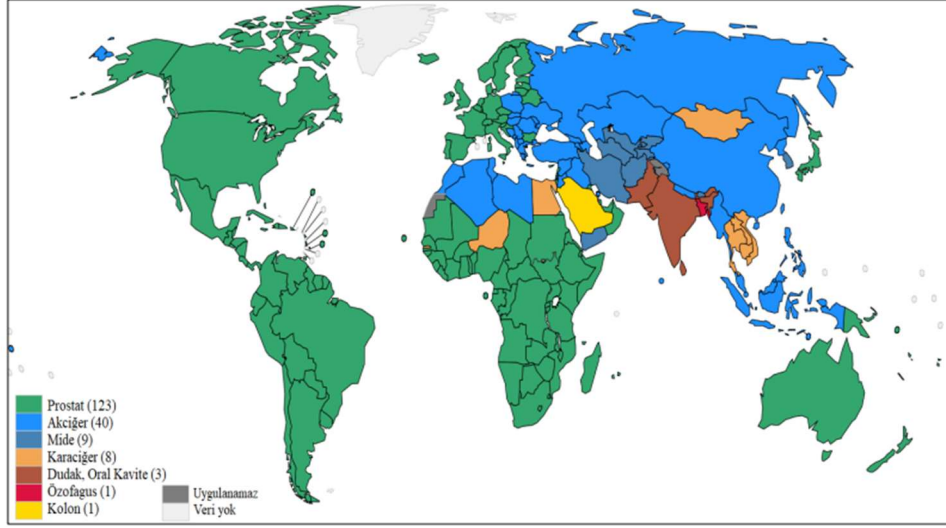
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri en sık ölüme neden olan kanser türüdür. 2020 yılında meme, kolorektal ve prostat kanserlerinin toplamından daha fazla ölüme neden olmuştur[1]. Tanı anında %90 semptomatik olmasına rağmen, semptomların spesifik olmaması nedeniyle olguların çoğu kişi ileri evrede tanı almaktadır. Günümüzde hastalık evresi ve hastanın performans durumu akciğer kanseri için tanımlanan en önemli prognostik faktörlerdir. Ancak aynı hastalık evresinde ve performans durumunda olan hastalar arasında prognoz açısından farklılıklar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle akciğer kanserine spesifik tanı ve prognozu öngörecekt test aranmaktadır.

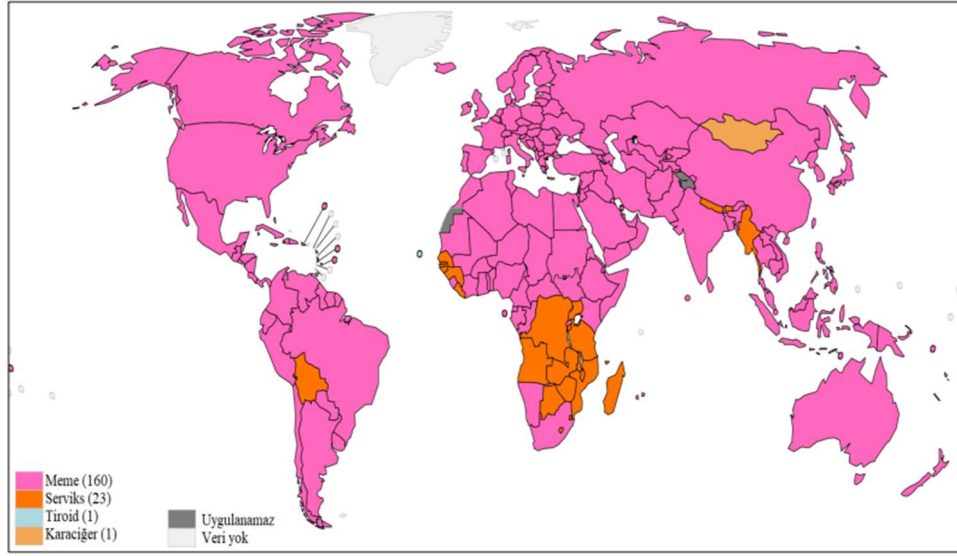
Yapılan çalışmalarda inflamasyon biyobelirteçlerinin, tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve çeşitli kanser türlerinde prognoz ve mortalite oranlarını tahmin etmek için teşhis aracı olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda evre 1 opere edilen akciğer kanseri hastalarında inflamasyon belirteçleri olan modifiye Glasgow Prognoz Skoru (mGPS), Nötrofil Lenfosit oranı (NLR), Platelet Lenfosit oranının (PLR) prognoz ve sağkalım üzerine etkilerinden bahsedilecektir.

2. GENEL BİLGİLER : AKCİĞER KANSERİ

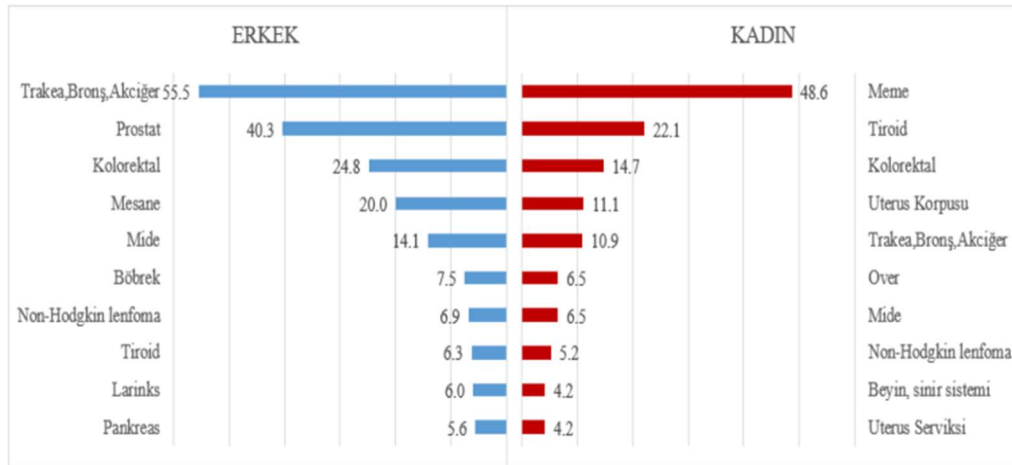
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2022 yılı verilerine göre tüm Dünya'da 2,48 milyon hasta akciğer kanseri tanısı almıştır, bu rakam tüm kanserlerin %12,4'sını oluşturmaktadır. Yine aynı yıl için bu hastalığa bağlı ölüm sayısı 1,817 milyon olarak bildirilmiştir ve kansere bağlı ölümlerin %18,7 ile en büyük bölümünü oluşturmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'nın Globocan 2020 verilerine göre Türkiye'de erkeklerde en sık teşhis edilen (55,5/100.000 kişide) kanser türüdür. Kadınlarda ise meme, tiroid, kolorektal, uterus kanserlerinden sonra beşinci sırada yer almaktadır.



Şekil 1: Erkeklerde En Sık Görülen Kanser Türlerinin Coğrafi Dağılımı, GLOBOCAN 2020



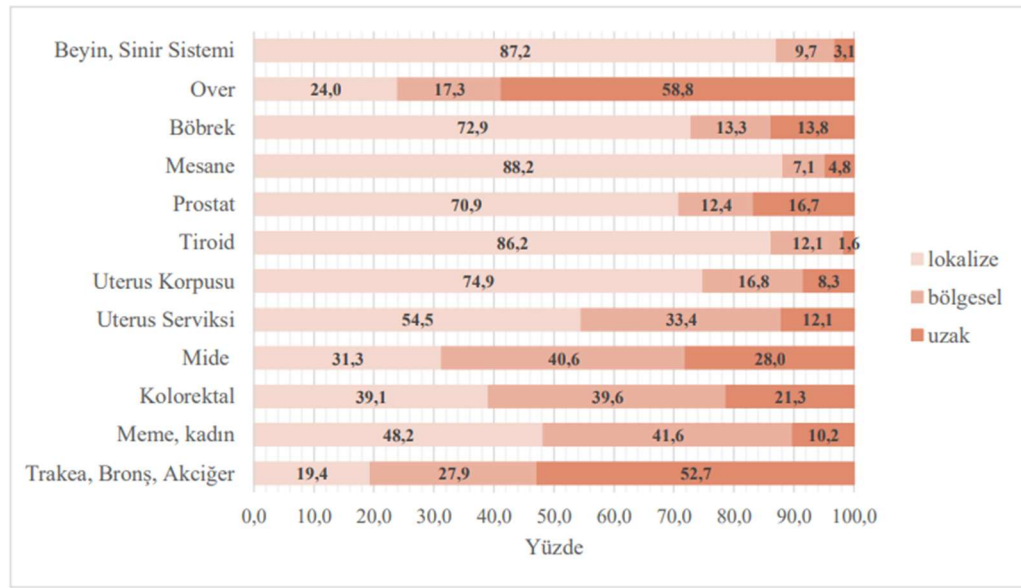
Şekil 2: Kadınlarda En Sık Görülen Kansere Türlerinin Coğrafi Dağılımı, GLOBOCAN 2020



Şekil 3: Cinsiyete Göre En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018) (100.000 kişide)

2020 yılında meme, kolorektal ve prostat kanserlerinin toplamından daha fazla ölüme neden olmuştur[1]. Yüksek mortalitesi olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmelidir. Tanı anında %90 semptomatik olmasına rağmen, semptomların spesifik olmaması nedeniyle olguların çoğu ileri evrede tanı almaktadır. Olguların sadece %30'u evre I'de teşhis edilir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) evre I'de 5 yıllık sağ kalım oranı %65 iken, evre IV'te %5'e kadar düşer.

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) için 5 yıllık sağ kalım oranı (%7)dir[2]. Her evre için KHDAK'den %26 daha düşüktür[2]. Toraks bilgisayarlı tomografisinin (BT) yaygınlaşması ile erken tanı imkanı gelişmiştir. Toraks BT ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesiyle sağ kalımda artış görülmüştür[3, 4]. Bu gelişmelerle 1990 yılından bu yana 5 yıllık sağ kalım neredeyse iki katına çıkmıştır. 1989-1991 yılları arasında tanı alan hastalar için sağ kalım %13 iken, 2011-2017 yılları arasında %22'ye çıktığı görülmüştür[5].



Şekil 4: En Sık Görülen Kanserlerin Tanı Anındaki SEER Evre Dağılımları (SEER 1 : Lokalize, SEER 2,3,4,5 : Bölgesel, SEER 7 : Uzak Organ Tutulumu)

2.1. Akciğer Kanser Etyolojisi, Risk Faktörleri Ve Korunma

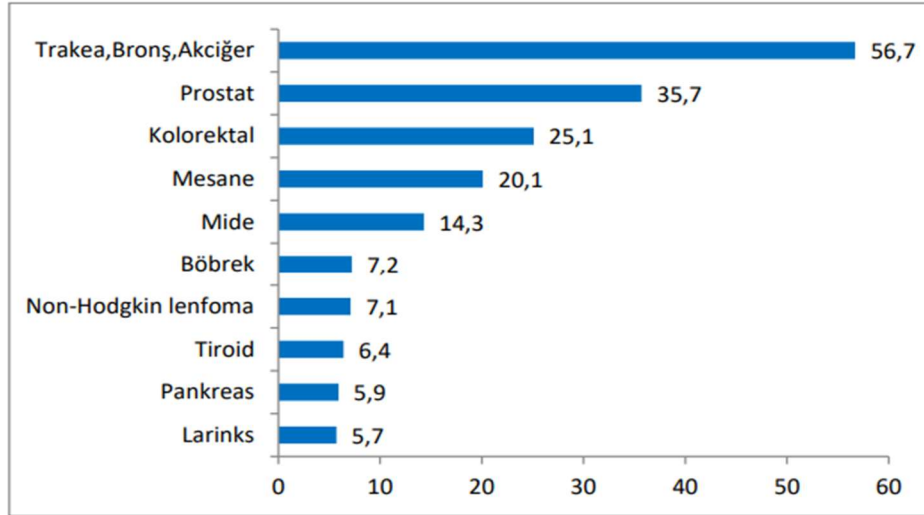
2.1. 1. Sigara

2015- 2019 yılları arasında akciğer kanserinin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansı erkeklerde 100.000 kişide 64, kadınlarda 100.000 kişide 50 olarak saptanmıştır[6]. Ülkeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte DSÖ verilerine göre tüm Dünya'da erkeklerin %48'i, kadınların ise %10'u sigara içmektedir. Erkeklerde akciğer kanseri sık görülmesinin nedeni olarak sigara içme oranının erkeklerde daha fazla olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür[6].

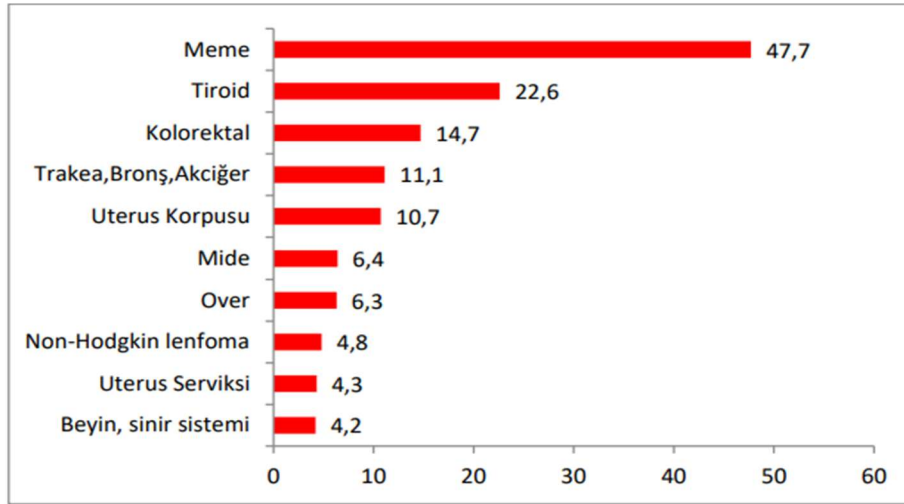
En sık önlenabilir neden olan sigara, 25 kat artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilidir[8]. Sigara dumanının içerdiği 4000'den fazla kimyasal madde arasında 50 kadarının kanserojen etkiye sahip olduğu bilinmektedir[7]. Pasif sigara dumanına maruz kalmada bile akciğer kanseri riski %3,5'tir[9]. Sigara içmeye başladıktan sonra akciğer kanseri gelişimi için geçen süre yaklaşık 25-30 yıldır. Bu süre ve akciğer kanseri riski; günlük tüketilen sigara miktarı, sigaraya başlama yaşı, inhalasyon derinliği, içilen sigaranın katran ve nikotin içeriği ve fiziksel özellikleri ile ilişkilidir[10]. Sigara içmeyi bıraktıktan sonra kanser gelişim riski azalsa da hiçbir zaman hiç sigara kullanmayan bireyler seviyesine ulaşmaz[11]. Ancak kanser teşhisinden sonra sigarayı bırakmanın özellikle kardiyovasküler hastalığı, diyabeti ve multipl sklerozu olan kişiler için belirgin olmakla beraber tüm hastalarda prognoz ve sağ kalımı iyileştirdiği görülmüştür[12-14].

2.1.2. Yaş

Akciğer kanseri riski yaşla birlikte artar. 6-7.dekatta pik yapar. Vakaların %53'ü 70 yaş üzerindedir[15]. %83'ü ise 65 yaş üstüdür. 50 yaş altında ise erkeklerde daha sık görülür. Erken yaşta en sık akciğer adenokarsinomu ve aile öyküsü birlikteliği sıklıdır.



Şekil 5: Erkeklerde En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (100.000 kişide)



Şekil 6: Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (100.000 kişide)

2.1.3. Biomass ve Odun Dumanı Maruziyeti

Dünyada pekçok kişi katı yakıtları ısınma için ana enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Biomass benzeri yakıtların, akciğer kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır[16, 17].

2.1.4. Beslenme, Çevresel ve Mesleki Risk Faktörleri

Bazı akciğer kanserleri diğer risk faktörlerinden de kaynaklanabilir. Özellikle sigara tüketimi olmayan hastalarda beslenme, genetik faktörler ve diğer çevresel kanserojenlerin akciğer kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diyetin tüm kanser türlerinin yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda A, C ve E vitaminleri gibi vitaminlerin az olmasının akciğer kanserinin riskini arttırdığı saptanmıştır[18, 19].

Arsenik, radon, benzen, formaldehit, nikel, krom, inorganik moleküller,.. gibi pek çok çevresel faktör de akciğer kanseri sebepleri arasında gösterilebilir[20]. Hava kirliliği de akciğer kanseri gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda kentsel ve kırsal kesimde kanser gelişimi kıyaslandığında, kentsel kesimlerde kanser riskinin 1,33-2,33 kat fazla olduğu bulunmuştur[21].

Tablo 1: Kanserojen Maddeler Ve İlgili Mesleki Maruziyet (SEER veri tabanından uyarlanmıştır.)

Bilinen Kanserojen	Mesleki Maruziyet
Arsenik	Bakır, kurşun, çinko eritme Böcek öldürücü imalatı Havai fişek üretimi Tekstil imalatı Madencilik
Asbest	Madencilik Tekstil imalatı Fren balatası imalatı Çimento imalatı, İnşaat, elektrik işleri Yalıtım malzemeleri Tersane işleri
Berilyum	Seramik üretimi Elektronik, nükleer sanayi, Havacılık ekipmanları imalatı Otomotiv imalatı Madencilik
Krom	Krom üretimi Kaynak , boyama, Çelik dökümhaneleri Galvanik deri tabakalama Pigment üretimi
Nikel	Nikel madenciliği Sera mik üretimi Akü- mıkknatıs üretimi Paslanmaz çelik üretimi Alüminyum üretimi Ferrokrom alaşımı üretimi
Radon	Madencilik
Silika	Seramik ve can endüstrisi Döküm endüstrisi Granit endüstrisi Metal maden eritme Taş ocağı, madencilik

Tablo 2: Şüpheli Kanserojen Ve İlgili Mesleki Maruziyet (SEER veri tabanından uyarlanmıştır.)

Şüpheli Kanserojen	Mesleki Maruziyet
Akrilonitril	Tekstil imalatı Plastik, petrokimya imalatı
Kadmiyum	Galvanik Batarya üretimi Pigment üretimi Plastik endüstrisi
Formaldehit	Formaldehit reçine üretimi Sentetik elyaf üretimi Yalıtım malzemeleri
Vinil klorür	Plastik üretimi

Tablo 3: Akciğer Kanseri İle İlişkili Kanserojenler

Yeterli Kanıt Bulunan Kanserojenler	Sınırlı Kanıt Bulunan Kanserojenler
Alüminyum üretimi Arsenik Asbest (tüm tipleri) Berilyum ve berilyum bileşikleri Bis (klorometil)eter; klorometil Metil eter Kadmiyum ve bileşikleri Krom (VI) bileşikleri Kömür, Kola üretimi Motor egzozu, dizel Hematit madenciliği Demir ve çelik üretimi MOPP (vinkristine – prednizon – azotlu hardal – prokarbazin karışımı) Nikel bileşikleri Hava kirliliği Plütonyum Radon-222 ve bozulma ürünleri Kauçuk üretim endüstrisi Silika tozu, kristalin Kükürtlü hardal Tütün dumanı, pasif içicilik X-ışını, Gama-ışını	Asit buharları, Vitray cam Katı yakıt (özellikle odun), Asfalt, Karbon elektrod üretimi Alfa-Klorinize tolüenler Benzoil klorid (birleşik maruziyetler) Kobalt metali, Kreozot Diazinon Fibröz silikon karbit Kızartma işlemi, Hidrazin İnsektisitler, Baskı işlemleri 2,3,7,8-Tetraklorodibenzoparadioksin Kaynak buharlar

2.1.5. Radon

Radon gazı toprakta bulunan kimyasal olarak tepkimeye girmeyen renksiz, kokusuz bir gazdır. Akciğer kanserinin ikinci en sık nedeni olduğu tahmin edilmektedir[22]. IARC, radonu grup 1 kanserojen olarak sınıflandırmıştır. İnsanlar yaşadıkları ortamların fiziksel özelliklerine göre değişiklik göstermekle birlikte yıllık ortalama 2,8 mSV'lik radon gazına maruz kalmaktadır. Toprak, doğalgaz, su, yapı malzemeleri başlıca ev içi radon kaynaklarıdır.

Radon bozunma ürünleri, ortamdaki toz ve parçacıklara bağlanarak radyoaktif aerosoller oluştururlar. Bu radyoaktif aerosollerin solunum yolunda en büyük etkisi DNA da mutasyona neden olmasıdır[18]. Bu mutasyonların sonucunda kanser gelişimi tetiklendiği düşünülmektedir. Akciğer kanseri ile vücutta biriken doz arasında doğrusal bir ilişki vardır. Radon konsantrasyonunda 100 Bq m⁻³ lük bir artışın akciğer kanser riskini % 8,4 oranında artırdığı bildirilmiştir[23].

2.1.6. Asbest

Asbest, ısıya ve kimyasal maddelere dayanıklı bir mineraldir. Gemi, tekstil, uçak, otomobil, inşaat sanayi alanlarında en sık kullanılmaktadır. Doğada en sık bulunan türlerinden amfibol maruziyeti akciğer kanserinin yanı sıra, akciğer zarının malign tümörü olan mezotelyomaya neden olabilmektedir, ayrıca larinks kanseri ile ilişkisi de ortaya konmuştur.

Türkiye’de yapılan çalışmalarda 41 ilde 370’den fazla köyde çevresel asbest lifleri saptanmıştır. Tek başına asbest maruziyeti ile kanser riski 5 kat artarken, sigara ile birlikte maruziyet sonucunda risk 50-100 kat artmış olduğu saptanmıştır[24].

2.1.7. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları

Akciğerde skar gelişimine neden olan hastalıklar; tüberküloz, bronşiektazi, interstisyel akciğer hastalıkları, pnömoni, abse, kronik bronşit gibi hastalıklardır. Bu hastalıklarda skar dokusu zemininde doku hipoksisi ve avaskülerite nedeniyle epitel metaplasisine neden olduğu düşünülmektedir. Epitel metaplasisinin de akciğer kanseri riskini arttığı gösterilmiştir. KOAH’lı hiç sigara içmemiş hastalarda bile akciğer kanseri riski 3-4 kat artmıştır[25]. Yapılan başka bir çalışmada da tüberküloz geçiren bireylerde, geçirmeyen bireylere kıyasla 8 kat arttığı gösterilmiştir[26].

2.1.8. Aile öyküsü

Akciğer kanseri olan bireylerin akrabaları, genel nüfusa göre akciğer kanseri açısından daha yüksek risk altında olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada akciğer kanseri aile öyküsü olan sigara içen bireylerin akciğer kanseri riskinde 3,19 kat artış gösterdiği düşünülmüştür[27].

BRCA2 geninde mutasyon olması akciğer kanserinin 12 yıl erken saptanması ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca kadınlarda akciğer kanseri riskinin artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir[28]. Epidermal büyüme faktörü (EGFR), Li fraumeni gibi diğer genlerinde akciğer kanseri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir[29, 30].

2.1.9. Moleküler Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya’da yürütülen The Cancer Genome Atlas (TCGA) ve Japan Molecular Epidemiology for lung cancer (JME) çalışması moleküler epidemiyolojik verilerine göre; adenokarsinomlu olgularda EGFR mutasyonu oranı Asyalılarda beyaz ırktan daha yüksektir. Diğer mutasyonlar ise beyaz ırkta daha yüksek oranda bulunmuştur. Mutasyon oranları beyaz ırkta ve Asyalılarda sırasıyla; EGFR: %14,6 ve %51,1, KRAS: %32,9 ve %9,3, TP53: %45,2 ve %20,7, BRAF: %9,6 ve %1,3, PIK3CA: %5,9 ve %2,6, KEAP1: %17,8 ve %0,5, NF1: %10,9 ve %0,5, STK11: %17,8 ve %0,7, RBM10: %8,7 ve %0,1, MET: %7,8 ve %0,1 olarak bildirilmiştir. Skuamöz karsinomlu olgularda beyazlarda tüm mutasyon oranları daha yüksektir. Beyaz ırk ve Asyalılar için sırasıyla; TP53: %81,2 ve %49,1, PIK3CA: %14,5 ve 6,8, KEAP1: %12,7 ve %0,9 ve NFE2L2: %15,8 ve %13,6 oranlarındadır[31].

2.2. Tanı

Tanı için ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ilk yapılması gerekenlerdir. Hastalar erken evrede asemptomatik olabilir veya nonspesifik semptomlarla başvurabilirler. Semptomlar çoğunlukla tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkisine sekonder görülmektedir.

2.2.1. Akciğer Kanserinin İntra Torasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular

En sık görülen semptomlardan biri öksürüktür. Hastaların yaklaşık %75 sinde öksürük mevcuttur. Hastaların çoğunluğu sigara içtiği için öksürük, balgam, nefes darlığı uzun süredir mevcuttur. Bu nedenle tanıda gecikmeye sebep olabilmektedir.

Nefes darlığı; hava yolu obstrüksiyonu, obstrüktif pnömoni veya atelektazi, lenfanjiatik tümör yayılımı, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral efüzyon veya perikardiyal efüzyondan kaynaklanabilir. Hastalar trakeayı daraltan bir tümör açısından SFT istenerek ekspiryum ve inspiryum akış hacmi döngüsü ile değerlendirilebilmektedir.

Akciğer kanseri olan hastaların yüzde 10 ile 15'inde plevral efüzyon ve buna sekonder nefes darlığı-öksürük şikayetleri olsa da, hastaların %25'i asemptomatiktir[32, 33]. Plevral efüzyonun bilindiği gibi pek çok sebebi mevcuttur. Lenfatik obstrüksiyon, post-obstrüktif pnömoni, atelektazi,.. gibi nedenlerle benign plevral efüzyon olabileceği gibi, malign efüzyon da görülebilmektedir. Benign ise, cerrahi rezeksiyon şansı oluşabilecekken; malign ise diğer tedavi yöntemleri ön planda düşünülmelidir. Yapılan çalışmalarda plevral efüzyon saptanmasına rağmen operable hastalığa sahip %5-14 hasta olduğu gösterilmiştir[33, 34].

Frenik sinir hasarına bağlı diyaframın tek taraflı felci de akciğer kanserinde nadir de olsa görülebilen bir durumdur. Hastalar asemptomatik olabilir veya nefes darlığı belirtebilir[35]. Benzer şekilde rekürren laringeal sinir hasarı olması halinde hastalar stridor, ses kısıklığı, yutma güçlüğü gibi semptomlarla başvurabilir[36, 37].

Bazı hastalar hemoptizi şikayeti ile başvurabilir. Bulaş şeklinde az miktarda olabileceği gibi, masif hemoptizi ile de başvurabilirler. Santral kitlelerde veya skar zemininde gelişen kanserlerde hemoptizi daha sık görülmektedir.

Göğüs ağrısı da ilk başvuru anında %20-45 oranında görülebilmektedir. Ağrının karakteri önemlidir. Göğüs duvarından kaynaklanan ağrılar genellikle künt ve yüzeysel iken, bıçak saplanması şeklinde ağrılar genellikle plöretik ağrıyı düşündürür. Kemik metastazına sekonder ağrılar da ileri evre kanserli hastalarda görülebilmektedir.

Yapılan ayrıntılı fizik muayenede, servikal-aksiller lenfadenopati, solunum seslerindeki patolojik bulgular, hava yolu obstrüksiyonuna sekonder stridor, wheezing gibi bulgular tanı için oldukça önemlidir.

Myozis, ptozis enoftalmus, anhidrozis gibi bulgularla birlikte apekte perküsyonla matite-submatite alınması pancoast tümörleri düşündürmelidir. Yüzde ödem, boyunda pelerin tarzda şişlik, gövdede ve kollarda venöz kollaterallerin görülmesi vena cava süperior sendromu için patognomonik bulgulardır.

Tablo 4: Akciğer Kanserinde Görülen Semptomlar

Çok yaygın	Öksürük Balgam artışı Nefes darlığı
Yaygın	Yorgunluk Kilo kaybı Düşük ateş
Yaygın olmayan	Göğüs ağrısı Hemoptizi Ses kısıklığı Kemik ağrısı Plevral efüzyon
Çok seyrek	Süperior vena kava sendromu Süperior sulkus ve Pancoast tümörleri ile ilgili semptomlar Perikardial tamponad Paraneoplastik sendrom Beyin metastazıyla uyumlu belirti ve semptomlar

2.2.2.Akciğer Kanserinin Ekstra Torasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular

Akciğer adenokarsinomlu hastaların % 50'si, KHAK hastalarının %75'inde tanı anında metastaz saptanmaktadır. Beyin, kemik, karaciğer, adrenal bezler akciğer kanserin en sık metastaz yaptığı organlardır. Yaklaşık %20-30'unda karaciğer, %20'sinde ise beyin, %20-30'unda kemik metastazı saptanırken, %35-60'ında hastalığın seyri boyunca kemik metastazı görülebilmektedir[38-40].

Paraneoplastik sendrom tümörün kendisi veya metastazlarından salgıladıkları hormonların, sitokinlerin veya peptitlerin uzak bölgede oluştuğu semptomlara denir. Küçük hücreli akciğer kanseri en sık paraneoplastik sendromlara yol açan akciğer kanseri türüdür. Cushing Sendromu, uygunsuz ADH Sendromu, jinekomasti, malign hiperkalsemi bunlardan birkaçıdır. Ayrıca hematolojik (lökemoid reaksiyon, trombositopeni), nörolojik (Lambert-Eaton myastenik sendrom, serebellar ataksi, myotoni, nöropati,..) ve cilt lezyonları (akantozis, hipertrikozisi dermatomyozit,..) da saptanabilir[41].

2.3.Radyoloji

2.3.1. Röntgen

Akciğer kanseri için değerlendirilen tüm hastalara, ilk tetkik olarak ucuz, kolay ulaşılabilir bazal bir akciğer grafisi istenmelidir. Pulmoner nodüller, plevral efüzyon, kaburga destrüksiyonu veya frenik sinirin tutulumunu gösteren artmış hemidiyafragma ve dolayısıyla lokal olarak ilerlemiş hastalığı da içeren hastalık evresini gösteren pek çok bulgu saptanabilir.

Radyolojik bulgular akciğer kanseri tipine göre değişebilir. Skuamöz hücreli akciğer kanseri genellikle santral yerleşim gösterir. Endobronşiyal olarak büyüyebilir ve görüntüleme bulgusu olarak atelektazi, obstrüktif pnömoni olarak saptanabilir. Kavitasyonu sebep olarak tüberküloz gibi diğer kaviter hastalıklarla karışabilir.

KHAK çoğunlukla santral yerleşim gösterir. Hızlı büyür ve tanı anında çoğunlukla lenfatik veya hematojen yolla metastaz yapmış olduğu kabul edilir. Mediastinel evreleme ve kraniyal görüntüleme gerekebilir.

Adenokarsinom genellikle periferik nodül olarak görülür. Soliter pulmoner nodül (SPN) şeklinde görülebileceği gibi, buzlu cam nodül olarak da sıklıkla karşılaşılabılır. Lepidik baskın alt tipinde kitle görünümü olmadan, sadece intertisyel infiltrasyon şeklinde görülebilir. Multifokal olabilir.

2.3.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi (BT), üç boyutlu bilgi vermesi nedeniyle şüpheli tüm akciğer kanseri hastalarının pan BT ile taranması önerilmektedir. BT; tümör boyutu, kitlenin mediastinel ve vasküler invazyonunu, tümörün endobronşiyal yayılımı saptayabilmektedir. Ayrıca uzak metastazları da tespit etmektedir. Evreleme ve tedavi takibinde kullanılmaktadır.

BT, SPN boyutu, sınır-kenar özellikleri, solid-semisolid-buzlu cam dansitesinde olması, kalsifikasyon içerip içermemesi, kavitasyon içermesi gibi bazı morfolojik özellikleri, yerleşim yeri, mediasten veya çevre doku invazyonu, büyüme hızı hakkında önemli bilgiler verir. 1 cm altında SPN'lerin % 15-20'si malign iken, 3 cm üstü SPN'lerin % 80-95'i malign olduğu düşünülmektedir[42].

BT, cerrahi için gerekli olan anatomik bilgiyi verebilir. Tanı için yapılabilecek işlemlerin seçilmesinde fayda sağlar. Bu avantajlarına rağmen BT taramasının, benign ve malign mediastinal lenf nodu ayrımı yapılmasındaki zorlukları, mikroskobik nodal ve metastatik hastalığı tespit edememe gibi sınırlamaları da mevcuttur[43].

2.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Akciğer kanserinde en iyi görüntüleme seçeneği BT'dir. Ancak mediasten invazyonu değerlendirme gibi bazı durumlarda gadolinyum kontrast madde ile çekilen MRG, BT'ye kıyasla daha detaylı bilgi vermektedir. Apikal tümörlerde göğüs duvarı invazyonu saptamada daha etkindir. Beyin, adrenal bez, kemik, karaciğer metastazlarını saptamada da sıklıkla kullanılmaktadır.

2.3.4. Ultrasonografi (USG)

Kemik yapı ve akciğerin havalanması nedeniyle USG kullanımı sınırlıdır. Plevral efüzyon örnekleme veya boşaltıcı işlemlerde kullanılmaktadır. Göğüs

duvarına invaze kitlelerde renkli doppler USG ile malign-benign, invazyon varlığı hakkında bilgi verebilmektedir. İşlem esnasında biyopsi alınabilir.

2.3.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET, intravenöz radyoaktif madde enjeksiyonundan sonra bu maddenin dokularda dağılımının görüntülenmesi esasına dayanır. En sık kullanılan ajan F-18 işaretli florodeoksiglukozdur (F-18 FDG). Sağlıklı hücrelere kıyasla malign hücrelerde glukoz transportunun artması prensibiyle görüntüleme sağlanır.

PET sıklıkla SPN'lerin benign-malign ayrımı, evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, nüksün ve nüks odağının değerlendirilmesi gibi amaçlarla kullanılmaktadır.

Mediastinel lenf nodlarının değerlendirilmesinde BT'ye kıyasla daha etkin olduğu görülmektedir. Mediastinal lenf nodlarının invazyonun gösterilmesinde genel olarak duyarlılık %98, özgüllük %90 olarak bildirilmektedir[44-46].

Travma, tüberküloz, sarkoidoz, histoplazmosis, aspergillozis gibi enfeksiyöz durumlarda, romatolojik hastalıklarda yalancı pozitiflik görülebilmektedir. Adenokarsinom, karsinoid tümör, minimal invaziv kanserlerde yanlış negatiflik saptanabilmektedir. Beyin metastazlarını gösterme gücü düşüktür.

2.4. Laboratuvar Testleri ve Diğer Girişimsel Yöntemler

Akciğer kanserini göstermede rutin kullanılan bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Ancak tam kan sayımı, alkalen fosfataz, albumin, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, elektrolitler, C-reaktif protein (CRP) gibi biyokimyasal testler ve elektrokardiyografi yapılmalıdır.

2.4.1. Balgam Sitolojisi

Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda kolaylıkla alınabilen bir tetkiktir. Tümörün yerleşimine ve boyutuna bağlı olarak tanı duyarlılığı %20-90 arasında görülmektedir[47]. Santral yerleşimli kitlelerde tanı koyma olasılığı yüksektir. Sabah

erken saatte veya fiberoptik bronkoskopi sırasında alınan örneklerin tanısal gelme ihtimali daha yüksektir[48-50]. Malignite saptanmasa bile tüberküloz ve diğer enfeksiyöz nedenlerin dışlanması açısından önemlidir. Klinik şüphe halinde diğer tetkikler yapılmalıdır.

2.4.2. Bronkoskopi

Sıklıkla santral lezyonu olan hastalarda kullanılan bir yöntemdir. Periferik lezyonlarda tanı duyarlılığı düşüktür ancak fırçalama, bronkoalveolar lavaj alınması, floroskopi eşliğinde transbronşiyal biyopsi ile tanı olasılığı %40-80'e ulaşmaktadır[50]. Örnek sayısı arttıkça tanı duyarlılığı artmaktadır.

Fiberoptik bronkoskopi veya rijid bronkoskopi yapılarak hem tümörün lokalizasyonu belirlenebilmekte, hem operabilite açısından değerlendirilebilmekte, hem de endobronşiyal tedavi yöntemleri ile tedavi edilebilmektedir. İşlem sırasında forceps ile alınan biyopsinin duyarlılığı %74'tür[51]. Bronkoalveolar lavaj % 48, fırçalama ise %59 ile daha düşük duyarlılığa sahiptir[49, 51]. Ancak forceps ile biyopsi almanın mümkün olmadığı durumlarda tercih edilebilir[49]. İşlem sırasında kanama, pnömotoraks, hipoksemi, aritmi, ateş ve nadiren ölüm gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

2.4.3. Transtorasik İğne Aspirasyonu (TTIA) – Trucut Biyopsi

Periferik yerleşimli akciğer kanserlerinde USG, floroskopi veya BT eşliğinde yapılabilir. Periferik lezyonlarda tanı duyarlılığı bronkopik işlemlere kıyasla daha yüksektir. Çeşitli çalışmalarda tanı olasılığı işlemi gerçekleştiren hekimin tecrübesine de bağlı olmakla beraber %80'in üstündedir[52]. 1,5cm altında tanı olasılığı düşer. Tümörün kaviter olması, tümör komşuluğundaki yalancı inflamatuvar veya nekrotik alandan biyopsi alınması yalancı negatiflik nedenlerindendir[53]. En sık karşılaşılan komplikasyonlar; pnömotoraks, hemotoraks, hemoptizi, nadiren hava embolisidir.

2.4.4. Endo Bronşiyal-Özefagiyal Ultrasonografi İle İnce İğne Aspirasyonu (EBUS-TBİA, EUS-TBİA)

Fiberoptik bronkoskop ucuna yerleştirilen ultrason probu ile yapılır. Mediastinel lenf nodu istasyonlarından bilateral üst (2 nolu istasyon) ve alt paratrakeal (4 nolu istasyon), subkarinal (7 nolu istasyon), bilateral hiler (10 nolu istasyon), interlober (11 nolu istasyon), lobar (12 nolu istasyon) lenf nodlarından ve santral kitlelerden örnek alınabilir.

Endoskopik transözefagiyal ultrason ile alt paratrakeal (4 nolu istasyon), subkarinal (7 nolu istasyon), paraözefagiyal (8 nolu istasyon), inferior pulmoner ligamen (9 nolu istasyon)'den örnek alınabilir.

2.4.5. Mediastinoskopi

Genel anestezi altında mediastinoskop veya video mediastinoskop ile mediastinal kitleler veya lenf nodlarından biyopsi alma amacı ile yapılır. Görüntüleme yöntemlerinde yaygın mediastinel tutulum varsa invaziv evreleme gerekli değildir. Güncel çalışmalar, lenf nodu tutulumuna dair klinik kanıtı olmayan 3 cm'den küçük, periferik tümörler hariç, rezeke edilebilir tüm KHDAK hastaları için invaziv mediastinal evreleme önermektedir[54, 55].

Servikal mediastinoskopi ile bilateral üst (2 nolu istasyon) ve alt paratrakeal (4 nolu istasyon), pretrakeal (3 nolu istasyon), subkarinal (7 nolu istasyon), bilateral hiler (10 nolu istasyon) lenf nodlarından örnek alınabilir. Transservikal genişletilmiş mediastinokopi ile ek olarak subaortik-paraaortik (5-6 nolu istasyonlarına) lenf nodlarına ulaşılabilir.

Rekkürren sinir yaralanması, kanama, pnömotoraks, trakea veya özofagus yaralanması gibi önemli komplikasyonlarla ilişkilidir[54]. EBUS'ta da benzer komplikasyonlar görülebilmektedir ancak daha az invaziv olması nedeniyle risk daha düşüktür. Daha yüksek duyarlılığı ve özgüllüğünün de eklenmesiyle artık Kuzey Amerika ve Avrupa'da mediastinumu değerlendirmek için önerilen ilk yöntem EBUS'tur[54, 56]. EBUS negatif olması halinde doğrulayıcı mediastinoskopi gerekliliği tartışmalıdır. Bu konuda pek çok çalışma yürütülmektedir. MEDİASTrial çalışmasında ve ASTER çalışmasının bir uzantısında rezeke edilebilir, mediastinal

evreleme endikasyonu olan KHDAK hastalarda negatif EBUS sonrası doğrulayıcı mediastinoskopi yapılmayabilir şeklinde öneride bulunulmuştur[57, 58].

2.4.6. Video Yardımlı Torasik Cerrahi (Video Assisted Thoracic Surgery-VATS)

VATS, akciğer tümörü invazyonunun değerlendirilmesi, lenf nodu diseksiyonu, plevral tutulumun gösterilmesi gibi pek çok amaçla kullanılmaktadır. Torakotomi ile kıyaslandığında daha az postoperatif ağrı, daha az hastanede kalış süresi gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir.

2.4.7. Torakotomi

Minimal invazif yöntemler ile tanı konamayan hastalarda torakotomi ile kitleden direkt biyopsi, anatomik rezeksiyon, mediastinal lenf nodu diseksiyonu, diyafram plikasyonu, dekortikasyon, mediastinal kitle eksizyonu, göğüs duvarı rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu uygulanabilmektedir.

VATS ile kıyaslandığında daha fazla maliyet, daha fazla postoperatif ağrı, daha uzun yatış süresi ve daha invaziv olması nedeniyle günümüzde daha az tercih edilmektedir. Ancak uygun vakalarda altın standart cerrahi yöntemi olarak kullanılmaya devam edilmektedir.

2.5.Histopatoloji

Tablo 5: Akciğer Kanseri Sınıflandırması (DSÖ, Classification of Lung Tumors 2021'den çevrilmiştir.)

EPİTELYAL TÜMÖRLER	
Papillom • Skuamöz hücreli papillom, NOS • Skuamöz hücreli papillom, inverted • Glandular papillom • Miks skuamöz ve glandüler hücreli papillom	Pleomorfik karsinom • Giant hücreli karsinom • İğsi hücreli karsinom
Adenom • Sklerozan pnömositoma • Alveolar adenom • Papiller adenom • Silyalı bronşiyal adenom / mukonodüler papiller tümör • Müsinöz kistadenom • Müköz gland adenom	Öncül skuamöz lezyonlar • Skuamöz hücreli karsinoma in situ • Hafif skuamöz displazi • Orta skuamöz displazi • Ciddi skuamöz displazi
Öncül glandular lezyonlar • Atipik adenomatöz hiperplazi • Müsinöz adenokarsinoma in situ • Non-müsinöz adenokarsinoma in situ	Skuamöz hücreli karsinom • Skuamöz hücreli karsinom, NOS • Keratinize skuamöz hücreli karsinom • Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom • Bazaloid skuamöz hücreli karsinom

Adenokarsinom • Minimal invaziv adenokarsinom (müsinöz, non-müsinöz) • İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom ○ Lepidik adenokarsinom ○ Asiner adenokarsinom ○ Papiller adenokarsinom ○ Mikropapiller adenokarsinom • İnvaziv müsinöz adenokarsinom ○ Solid adenokarsinom • Miks invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom	Diğer epiteloid tümörler • NUT karsinom • Torasik SMARCA4 diferansiye-undiferansiye tümör Tükürük bezi tipi tümörler • Pleomorfik adenom • Adenoid kistik karsinom • Epitelyal-miyoepitelyal karsinom • Mukoepidermoid karsinom • Hiyalinize berrak hücreli karsinom • Myoeptilyoma • Miyoeptilyal karsinom
Kolloid adenokarsinom	Nöroendokrin karsinom öncül lezyonlar • Diffüz idiopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi
Fetal adenokarsinom	
Enterik tip adenokarsinom	
Adenokarsinom, NOS	Nöroendokrin tümör • Karsinoid tümör ▪ Tipik karsinoid tümör grade 1 ▪ Atipik karsinoid tümör grade 2
Lenfoepitelyal karsinom	
Büyük hücreli karsinom	
Adenoskuamöz karsinom	Nöroendokrin karsinom • Küçük hücreli karsinom
Sarkomatoid karsinom	
Pulmoner blastom	

Karsinosarkom	• Büyük hücreli karsinom • Kombine küçük hücreli karsinom • Kombine büyük hücreli karsinom
EKTOPIK ORJİNLİ TÜMÖRLER	
• Melangiom • Menengiom	
MEZENKİMAL TÜMÖRLER	
• Pulmoner hamartom • Kondrom • Diffüz lenfanjiomatozis • Plöropulmoner blastom • İntimal sarkom • Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör • Pulmoner miksoid sarkom • PEComatöz tümörler (Perivasküler Epiteloid Cell) ○ Lenfanjioleimyomatozis ○ PEComa, benign ○ PEComa, malign	
HEMATOİD KÖKENLİ TÜMÖRLER	
• MALT lenfoma • Diffüz B hücreli lenfoma • Lenfoid granulomatozis • İntravasküler büyük B hücreli lenfoma • Langerhans hücreli histiositoz • Erdheim-Chester hastalığı	
METASTATİK TÜMÖRLER	

2.6. Evreleme

8. Evreleme sistemi Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından tamamlanıp Ocak 2017'de kullanıma sunuldu.

2.6.1. T Komponenti

Tablo 6: 8. TNM evrelemesine göre T komponenti

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm, bronkopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. Ana bronşta olmayan)
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2		Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör

		* Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra gövdesi, karina yapılarından birine invazyon * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
*Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır. *T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.		

2.6.2. N Faktörü

Tablo 7: 8. TNM evrelemesine göre N komponenti

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

2.6.3. M Faktörü

Tablo 8: 8. TNM evrelemesine göre M komponenti

M0	Uzak metastaz yok.	
M1	Uzak metastaz var.	
	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

Tablo 9: 8. TNM evrelemesi

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Tablo 10: 8. TNM evrelemesi

EVRE		T	N	M
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
		T4	N1	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
	IIIC	T3	N3	M0
		T4	N3	M0
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

2.7.Tedavi

KHDAK hastalarında tedaviyi belirlerken, histopatolojisi, hastalığın evresine göre karar verilmektedir. KHDAK'de yeni saptanan mutasyonların ışığında yeni hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapilere rağmen erken evre, lokal ileri evre ve seçilmiş ileri evre hastalarda tedavi cerrahi uygulanabilmektedir. Hastaların %60-70'i ileri evrede tanı almaktadır. Bu hasta gruplarında mutasyon saptanan olgularda yeni geliştirilen immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler ile sağ kalımda anlamlı artış olmuştur.

2.8.Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet-Lenfosit Oranı (PLR)

Kanserlerin birçoğunun enfeksiyon, kronik inflamasyon ve iritasyon zemininde oluştuğu tahmin edilmektedir. Yapılan son çalışmalar sistemik inflamatuvar yanıt ve bağışıklık sisteminin kanser gelişimindeki önemini vurgulamaktadır. Tümörün kendisi veya ilerlemesi doku hasarına neden olduğunda bağışıklık sistemini tetikleyerek inflamatuvar yanıt oluşturur. İnflamatuvar yanıt sekonder salgılanan sitokinlerin antitümör etkisi olmakla birlikte, DNA'ya zarar vererek anjiogenez ve tümör invazyonunu da tetikleyebilmektedir[59]. Nötrofillerin ve trombositlerin periferik kanda ölçülen lenfositlere bölünmesiyle NLR ve PLR hesaplanır[60]. Günlük rutinde kolaylıkla ölçülebilir.

Nötrofil-trombosit ile lenfosit sayıları arasındaki dengesizliğin, tümör hipoksisine veya nekrozuna sekonder anti-apoptotik etkiyle olduğu düşünülmektedir[61]. NLR ve PLR, tümörlü hastalarda oluşan bu dengesizliği yansıtabilmekte ve sistemik inflamasyonu temsil edebileceği düşünülmektedir[62].

Yapılan çalışmalarda KHDAK'li hastalarda lökosit ve nötrofil sayılarının artmış olduğu saptanmıştır[63]. Lökositler içerisinde en fazla sayıda olan nötrofillerin çeşitli mekanizmalarla antitümör etkisi olsa da, bazı büyüme faktörleri (granülosit koloni uyarıcı faktörü vb) veya proteazlar ile tümör büyümesini stimüle etmektedir[64]. Benzer şekilde farklı büyüme faktörleri (P-selektin, doku faktörü, CD40L, metalloproteinazlar vb) salgılayan plateletler de inflamasyonda, doku rejenerasyonunda ve immünolojik cevapta önemli rol oynamaktadır[65, 66]. Yapılan

çalışmalarda anti-platelet tedavilerle kanser ve kanser hücrelerinin neden olduğu paraneoplastik sendromların tedavisinin mümkün olabileceği görölmüştür[67].

Ameliyat öncesi veya tedavi öncesi yüksek saptanan NLR ve PLR'nin, kolorektal kanser, meme kanseri, mide kanseri ve özofagus kanseri dahil olmak üzere çok sayıda kanserde kötü sağkalımla ilişkili bağımsız bir prognostik biyobelirteç olduğu tanımlanmıştır[68-71]. 2.734 KHDAK vakasını içeren 14 çalışmayı inceleyen bir meta-analizde yüksek NLR'nin_daha kötü bir ortalama sağkalım sağladığı gösterilmiştir[62].

Temel avantajı, periferik kanda kolayca saptanabilen, rutin tetkikler arasında istenen düşük maliyetli bir parametre olmasıdır. Temel dezavantajı ise perioperatif veya postoperatif kan transfüzyonu geçiren hastalarda kan hücresi sayımlarının potansiyel olarak değişmesidir[72, 73]. Ayrıca enfeksiyon, hematolojik maligniteler, kemoterapiye sekonder bağışıklık sisteminin baskılanması gibi nedenlerden etkilenebilmektedir.

2.9.Modifiye Glasgow Prognostik Skoru (MGPS)

CRP, sistemik yanıtı başlatan ve sürdüren bir akut faz proteinidir. Karaciğerde hepatosit hücrelerinden sentezlenir. Sistemik inflamatuvar yanıtta, tümör hipoksisine, nekrozuna veya lokal doku hasarına sebep olmaktadır. CRP'nin artması sistemik inflamatuvar yanıtı yansıtabilmektedir[74]. CRP değerindeki artış özellikle ileri evre kanser hastalarında, daha kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir[75].

Serum albümin düzeyi, yetersiz beslenmenin ve kaşeksinin derecesini belirlemek için kullanılan bir biyobelirteçtir[76, 77]. Tümör hücrelerinden salınan sitokinler ile inflamasyon tetiklenerek beslenmenin bozulduğu ve albümin değerlerinin düştüğu bilinmektedir. Kanser hastalarında hipoalbuminemi ile ortalama sağkalım arasında bir korelasyon olduğu bilinmektedir. Ayrıca serum albümin değerindeki düşüşün kanserin asemptomatik olduğu dönemle ilişkili olabileceği düşünölmektedir[78]. Düşük serum albümin düzeyine sahip hastaların kemoterapiye yanıt oranı daha düşük ve progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım daha kısa bulunmuştur[79].

mGPS, Forrest ve arkadaşları tarafından serum albümin ve CRP değerleriyle hesaplanmıştır. Albümin düzeyi normal (3,5-5,5 g/dl) ve CRP düzeyi normal ($\leq 1,0$ mg/dl) olan hastalara 0 puan verilmiş; yalnızca CRP düzeyi yüksek ($>1,0$ mg/dl) olan hastalara 1 puan verilmiş; albümin düzeyi düşük ($< 3,5$ g/dl) ve CRP düzeyi yüksek ($>1,0$ mg/dl) olanlara 2 puan verilmiştir[80]. mGPS parametresi olan CRP değerinin kardiyovasküler hastalıklarda ve gastrointestinal malignitelerde yükselebildiği bulunmuştur[81-84].

Bir tümör cerrahi olarak çıkarılmışsa ve artık vücutta tümör mevcut değilse, yüksek mGPS, düşük NLR, PLR için bir neden olmayacaktır[85]. Bu nedenle post-operatif dönemde yüksek mGPS ve düşük NLR, PLR değerlerinin rezidü tümör ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak bildiğimiz kadarıyla post-operatif NLR, PLR, mGPS'in prognoz, sağkalım, nüks ile ilişkisine dair çok az çalışma bulunmaktadır[85]. Bu nedenle çalışmamızda KHDAK nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda periferik kanda inflamasyon belirteçleri olarak bilinen NLR, PLR ve mGPS değerlerini, pre-operatif ve post-operatif prognoz, nüks ve sağ kalım üzerine etkisini araştırmayı amaçlamaktayız.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği (Tarih:15.02.2024 ve E-14585038-099-905197 Sayılı), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Etik Kurulu (Tarih:15.02.2024 ve E-43940943-099-903933 Sayılı) onayı alınmıştır.

Toraks BT, PET-BT, kranial BT/kranial MRG, batin USG, kemik sintigrafisi ile taranan olgular 8. TNM' ye göre evrelendi.

Kesin tanı konmuş evrelemesi tamamlanmış olguların tıbbi kayıtlardan tanı tarihinde kan plazması ve hemogramında mutlak nötrofil, mutlak lenfosit, trombosit, serum albümin ve CRP düzeyleri kayıt edildi. Veriler tanı tarihinden +/- 1 hafta içinde ve cerrahi öncesine aitti. Laboratuvar cut-off değerlerimiz Nötrofil: 2,1-6,1 ($10^3 \mu l$), Lenfosit: 1.2–3.5 ($10^3 \mu l$), Trombosit: 150–450 ($10^3 \mu l$), CRP: 0,2–5,00 mg/L, Albümin: 3,5–5,2 g/dL'dir.

18 yaş altı, ikincil bir malignitesi olan, perioperatif veya erken postoperatif dönemde kan transfüzyonu uygulanan, T2-T3-T4 tümörleri, göğüs duvarı invazyonu veya perikardiyal rezeksiyonu olan hastalar, mevcut parametreleri etkileyecek sistemik hastalığı (karaciğer sirozu, pankreatit, kolesistit, sistemik enfeksiyon vb) olan hastalar çalışmadan hariç tutuldu. Tüm hastalara R0 rezeksiyon elde etmek amacıyla lobektomi ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulandı. R1 ve R2 hastaları çalışmadan hariç tutuldu. Sonuç olarak, dahil etme kriterlerini karşılayan toplam 81 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların planlanan tedavi protokolleri (kemoterapi, radyoterapi ve/veya cerrahi), tedavi sonrası radyolojik yanıt ve progresyon tarihi tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak kayıt edildi. Progresyonsuz sağ kalım (PFS) tanı tarihinden başlanıp radyolojik progresyon saptandığı süre, survival ise tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı. Ölüm tarihi, ölüm bildirim sistemi (Mernis) ve tıbbi kayıtlardan elde edildi. Sağ olan hastalarda tanı anı ile çalışma sonlandırıldığı gün arasındaki fark bulunarak sağkalım hesaplandı.

Veriler IBM SPSS.25 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) programına aktararak istatistiksel analizlerle değerlendirildi. İstatistiksel analizlere geçmeden önce veri giriş hatasının olmaması ve parametrelerin beklenen aralıkta olup olmadığı ile ilgili

kontroller yapıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise hasta sayısı ve yüzde değerleri verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile; varyans homojenliği ise Levene's testi ile kontrol edildi. Normal dağılım gözlenmeyen 2 grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sağ kalım araştırmaları Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı, bağımsız grupların sağ kalım süreçler karşılaştırmaları Log-Rank testi ile yapıldı. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde 2010-2019 yılları arasında akciğer kanseri nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanan Evre 1 KHDAK tanılı 256 hastadan, dahil etme kriterlerine uyan 81 hasta dahil edildi.

Hastaların 65'i (%80.2) erkek, 16'sı (%19.8) kadındı. Hastaların yaşları 47 ile 84 arasında olup, ortalama yaş 65.48 ± 8.71 'di.

Cerrahi olarak 66 hastaya (%81.5) lobektomi, 8 hastaya (%9.9) lobektomi ve wedge, 3 hastaya (%3.7) sağ üst bilobektomi, 2 hastaya (%2.5) pnömonektomi ve 2 hastaya (%2.5) sağ alt bilobektomi uygulandı.

Doku tanısına göre hastaların 20'sinde (%24.7) skuamoz hücreli karsinom, 52'sinde (%64.2) adenokarsinom, 5'inde (%6.2) büyük hücreli karsinom, 3'ünde (%3.7) mukoepidermoid tümör ve 1'inde (%1.2) diğer tanılar konuldu.

Hastaların 16'sı (%19.8) T1a, 46'sı (%56.8) T1b, 19'u (%23.5) T1c evresindeydi. Hiçbir hastada lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı yoktu.

Lenfovasküler aralık invazyonu 15 hastada (%18.5), perinodal invazyon 1 hastada (%1.2) ve visseral plevra 2 hastada (%2.5) mevcuttu. Cerrahi sınır pozitifliği ise hiçbir hastada gözlenmedi.

Cerrahi lokalizasyona bakıldığında hastaların 26'sına (%32) sağ üst lobektomi, 19'una (%23) sağ alt lobektomi, 15'ine (%19) sol üst lobektomi, 11'ine (%14) sol alt lobektomi, 3'üne (%4) üst bilobektomi, 2'sine (%2) alt bilobektomi ve 2'sine (%2) sol pnömonektomi uygulandı.

53 (%65.4) hastanın çalışma verileri toplandığı anda exitus olduğu görüldü.

Sigara kullanımı olan hastalar 48 kişi (%59.3) iken, sigara içmeyenler 9 kişi (%11.1), sigara kullanım durumu bilinmeyenler ise 24 kişiydi (%29.6).

Hastaların 60'ında (%74.1) komorbidite mevcutken, 11'inde (%13.6) komorbidite bulunmamaktaydı. 10 (%12.3) hastanın komorbiditesi bilinmemekteydi.

Ailede akciğer kanseri öyküsü olanlar 6 kişi (%7.4), olmayanlar 3 kişiydi (%3.7). Bilinmeyenler ise 72 kişiyle (%88.9) büyük çoğunluğu oluşturdu.

Tablo 11: Epidemiyolojik analiz

Cinsiyet	n	%
Erkek	65	80.2
Kadın	16	19.8
T		
T1a	16	19.8
T1b	46	56.8
T1c	19	23.5
N0	81	100.0
M0	81	100.0
Evre		
Evre 1a1	16	19.8
Evre 1a2	46	56.8
Evre 1a3	19	23.5
Lenfovasküler Aralık İnvazyonu	15	18.5
Perinodal İnvazyon	1	1.2
Visseral Plevra	2	2.5
Cerrahi Sınır	0	0.0
Cerrahi		
Lobektomi	66	81.5
Pnöminektomi	2	2.5
Lobektomi+Wedge	8	9.9
Üst Bilobektomi	3	3.7
Alt Bilobektomi	2	2.5
Doku Tanısı		
Skvamoz Hücreli Karsinom	20	24.7
Adenokarsinom	52	64.2
Büyük Hücreli Karsinom	5	6.2
Mukoepidermoid Tümör	3	3.7

Diğer	1	1.2
Cerrahi Tipi		
Sağ Üst Lobektomi	26	32
Sağ Orta Lobektomi	3	4
Sağ Alt Lobektomi	19	23
Sol Üst Lobektomi	15	19
Sol Alt Lobektomi	11	14
Sağ Üst Bilobektomi	3	4
Sağ Alt Bilobektomi	2	2
Sol Pnomonektomi	2	2
Sigara		
Yok	9	11.1
Var	48	59.3
Bilinmiyor	24	29.6
Komorbidite		
Yok	11	13.6
Var	60	74.1
Bilinmiyor	10	12.3
Ailede Akc Kanseri		
Yok	3	3.7
Var	6	7.4
Bilinmiyor	72	88.9
Progresyon	19	23.5
Nüks	20	24.7
Egfr		
Yok	4	4.9
Var	1	1.2
Bilinmiyor	76	93.8
Alk		
Yok	6	7.4

Bilinmiyor	75	92.6
ROS1		
Yok	2	2.5
Bilinmiyor	79	97.5
Tedavi		
Yok	76	94
Kt	4	5
Kt + Cerrahi	1	1
Mortalite		
Exitus	53	65.4
Yaşıyor	28	34.6

Hastaların 20'sinde (%24.7) nüks tespit edildi.

EGFR mutasyonu 1 hastada (%1.2) bulunmuş, 4 hastada (%4.9) bulunmamış, 76 hastada (%93.8) bu bilgi bilinmemektedir. Aynı şekilde, hastaların 6'sında (%7.4) ALK mutasyonu bulunmamış, 75 hastada (%92.6) bu bilgi bilinmemektedir. ROS1 mutasyonu ise 2 hastada (%2.5) tespit edilmemiş olup, 79 hastada (%97.5) bu bilgi bilinmemektedir.

76 hastaya (%94) tedavi uygulanmadı, 4 hastaya (%5) kemoterapi, 1 hastaya (%1) kemoterapi ve cerrahi birlikte uygulandı.

Tablo 12. Yaş – Sağkalım -Takip Süreleri

	Ort.	SS	Medyan	Min.	Maks.
Yaş	65.48	8.71	66.00	47	84
Sağkalım Ay	96.44	44.38	111.00	1	196
Takip Süresi	85.11	44.80	103.00	1.00	196.00

Hastaların ortalama sağkalım süresi 96.44±44.38 ay olup, medyan sağkalım süresi 111 aydı. Takip süresi ortalama 85.11±44.80 ay olarak hesaplandı.

Tablo13: Cinsiyete Göre Sağ kalım

	Cinsiyet		
	Erkek	Kadın	
	Ort.± SS		p
Yaş	66.12± 8.47	62.88± 9.45	0,288
Sağkalım ay	94.80±45.19	103.13±41.60	0,484

Hastaların ortalama yaşı erkeklerde 66.12±8.47, kadınlarda ise 62.88±9.45 olarak bulundu. İstatistiksel olarak cinsiyetler arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Erkek hastalarda sağkalım süresi ortalaması 94.80±45.19 ay, kadın hastalarda ise 103.13±41.60 ay olarak saptandı. Cinsiyetler arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 14: Evre, Cerrahi Türüne ve Diğer Prognostik Faktörlere Göre Sağkalım

	Sağkalım ay			p
	Ort.	SS	Medyan	
Evre				
Evre 1a1	103.69	47.64	116.00	0,316
Evre 1a2	100.28	41.61	111.50	
Evre 1a3	81.05	46.86	110.00	
T				
T1a	103,69	47,65	116,00	0,316
T1b	100,28	41,61	111,50	
T1c	81,05	46,86	110,00	
Lenfovasküler Arahık Invazyonu				
Yok	97.62	44.27	111.50	0,481
Var	91.27	46.03	81.00	

Perinodal_İnvazyon				
Yok	95.66	44.09	110.50	0,148
Var	159.00	-	159.00	
Visseral_Plevra				
Yok	97.37	44.45	111.00	0,235
Var	60.00	26.87	60.00	
Cerrahi				
Lobektomi	93.24	46.21	109.00	0,573
Pnöminektomi	104.50	54.45	104.50	
Lobektomi+Wedge	112.38	14.95	114.00	
Üst Bilobektomi	122.33	10.41	119.00	
Alt Bilobektomi	91.50	95.46	91.50	
Mortalite				
Exitus	107.77	29.27	113.00	0,024*
Yaşıyor	75.00	58.79	62.50	
Sigara				
Yok	118.22	18.11	114.00	0,477
Var	96.23	39.98	111.00	
Bilinmiyor	88.71	56.75	96.00	
Komorbiditye				
Yok	114.18	35.25	118.00	0,306
Var	94.30	42.80	110.00	
Bilinmiyor	89.80	60.45	110.00	
Nüks				
Yok	97.85	42.63	111.00	0,848
Var	92.15	50.28	106.50	

Evre 1a1 hastalarında ortalama sağkalım süresi 103.69±47.65 ay, evre 1a2 hastalarında 100.28±41.61 ay, evre 1a3 hastalarında ise 81.05±46.86 ay olarak bulundu. Evre grupları arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

T1a hastalarında ortalama sağkalım süresi 103.69 ± 47.65 ay, T1b hastalarında 100.28 ± 41.61 ay, T1c evresinde 81.05 ± 46.86 ay olarak bulundu. Gruplar arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Lenfovasküler aralık invazyonu olmayan hastalarda sağkalım süresi ortalama 97.62 ± 44.27 ay iken, invazyon olan hastalarda bu süre 91.27 ± 46.03 ay olarak saptandı. Anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

Perinodal invazyonu olmayan hastalarda sağkalım süresi 95.66 ± 44.09 ay olarak hesaplandı. Perinodal invazyon olan tek hastada sağkalım süresi 159 ay olarak bulundu ancak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

Visseral plevra invazyonu olmayan hastalarda sağkalım süresi ortalama 97.37 ± 44.45 ay iken, visseral plevra invazyonu olan hastalarda bu süre 60.00 ± 26.87 ay olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Lobektomi yapılan hastalarda sağkalım süresi ortalama 93.24 ± 46.21 ay iken, pnömonektomi yapılan hastalarda bu süre 104.50 ± 54.45 ay, lobektomi ve wedge yapılan hastalarda 112.38 ± 14.95 ay, üst bilobektomi yapılan hastalarda 122.33 ± 10.41 ay, alt bilobektomi yapılan hastalarda ise 91.50 ± 95.46 ay olarak hesaplandı. Cerrahi türüne göre sağkalım süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Exitus olan hastalarda sağkalım süresi ortalama 107.77 ± 29.27 ay olarak bulunurken, yaşayan hastalarda bu süre 75.00 ± 58.79 ay olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.05$).

Sigara kullanmayan hastalarda sağ kalım süresi ortalama 118.22 ± 18.11 ay olarak bulundu. Sigara kullananlarda bu süre 96.23 ± 39.98 ay, sigara kullanımı bilinmeyen hastalarda ise 88.71 ± 56.75 ay olarak tespit edildi ancak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$).

Komorbiditesi olmayan hastalarda sağkalım süresi ortalama 114.18 ± 35.25 ay, komorbiditesi olan hastalarda 94.30 ± 42.80 ay olarak hesaplandı. Komorbidite varlığı ile sağ kalım süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Nüks gelişmeyen hastalarda sağkalım süresi ortalama 97.85 ± 42.63 ay, nüks gelişen hastalarda ise bu süre 92.15 ± 50.28 ay olarak bulundu. Anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Tablo 15: Tümör boyutu, lenf nodu diseksiyonu sayısı ve NLR- PLR ortalama değerleri

	Ort.	SS	Medyan	Min.	Maks.
Tm boyutu (mm)	17.80	6.42	18.00	6.00	30.00
Lenf Nodu Diseksiyonu Yapılan İstasyon Sayısı	5.06	1.52	5.00	2.00	10.00
Preop NLR	6.25	0.85	6.30	3.70	8.20
Postop 3.Ay NLR	6.26	0.88	6.20	4.00	8.80
Postop 6.Ay NLR	6.23	0.81	6.30	4.20	8.00
Nüks NLR	6.70	1.21	6.90	3.70	8.60
Preop PLR	324.84	113.39	300.00	147.70	902.30
Postop 3.Ay PLR	367.61	133.29	354.90	143.00	1041.90
Postop 6.Ay PLR	338.87	100.08	313.90	182.40	651.00
Nüks PLR	313.65	84.52	302.20	159.60	502.60

Hastaların tümör boyutu 6.00 ile 30.00 mm arasında değişmekte olup, ortalama tümör boyutu 17.80 ± 6.42 mm, medyan ise 18.00 mm olarak bulundu. Hastaların çıkarılan lenf nodu istasyonu sayısı 2 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama lenf nodu istasyon sayısı 5.06 ± 1.52 , medyan ise 5.00 olarak saptandı.

Preoperatif dönemde hastaların NLR ortalama değeri 6.25 ± 0.85 iken, 3. ay ortalama NLR değeri 6.26 ± 0.88 , 6. ay ortalama NLR değeri ise 6.23 ± 0.81 olarak tespit edildi. Nüks gelişen hastalarda NLR ortalama değeri ise 6.70 ± 1.21 olarak bulundu. NLR değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Preoperatif dönemde hastaların ortalama PLR değeri, 324.84 ± 113.39 iken, postoperatif 3. ayda 367.61 ± 133.29 , 6. ayda ise 338.87 ± 100.08 olarak hesaplandı. Nüks gelişen hastalarda bu oran 313.65 ± 84.52 olarak bulundu. PLR değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

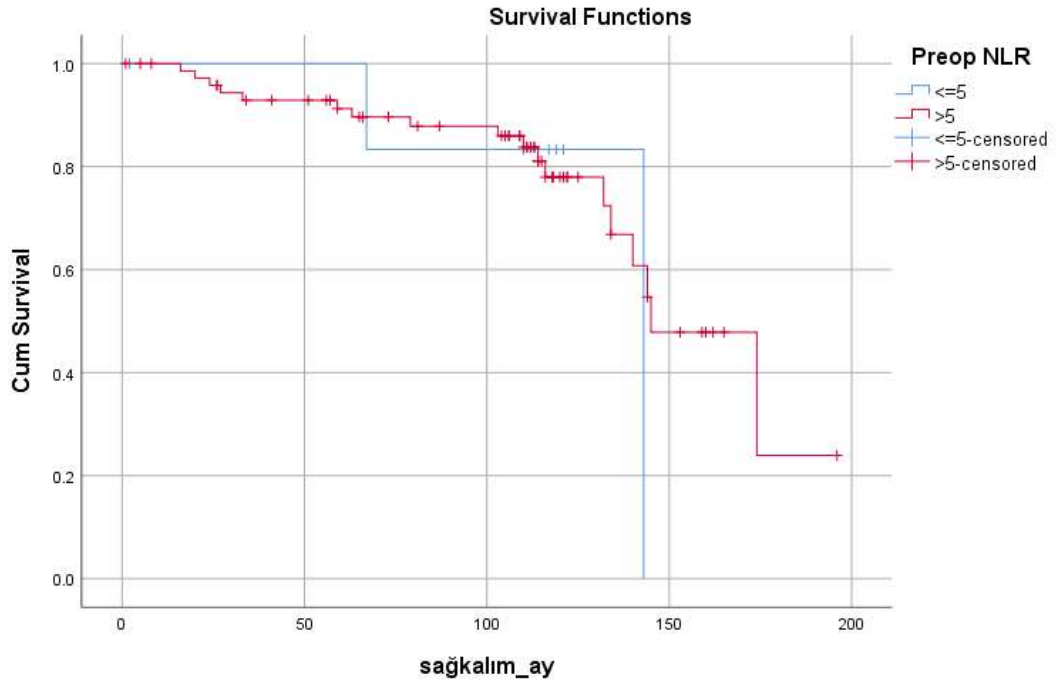
Preop NLR değeri için cut-off değeri 5 olarak kabul edildi.. NLR değeri ≤ 5 olan 7 hasta (%8.6), >5 olan 74 hasta (%91.4) saptandı. Preop NLR değeri ≤ 5 olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 97.00 ± 47.73 ay, medyan 117.00 ay olarak saptandı. NLR değeri >5 olan hastalarda ise ortalama sağkalım süresi 96.39 ± 44.40 ay, medyan 110.50 ay olarak saptandı. Preop NLR değerinin sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Tablo 16: Preop NLR Değeri

Preop NLR	n	%
≤ 5	7	8.6
> 5	74	91.4

Tablo 17: Preop NLR Ortalama Sağkalım

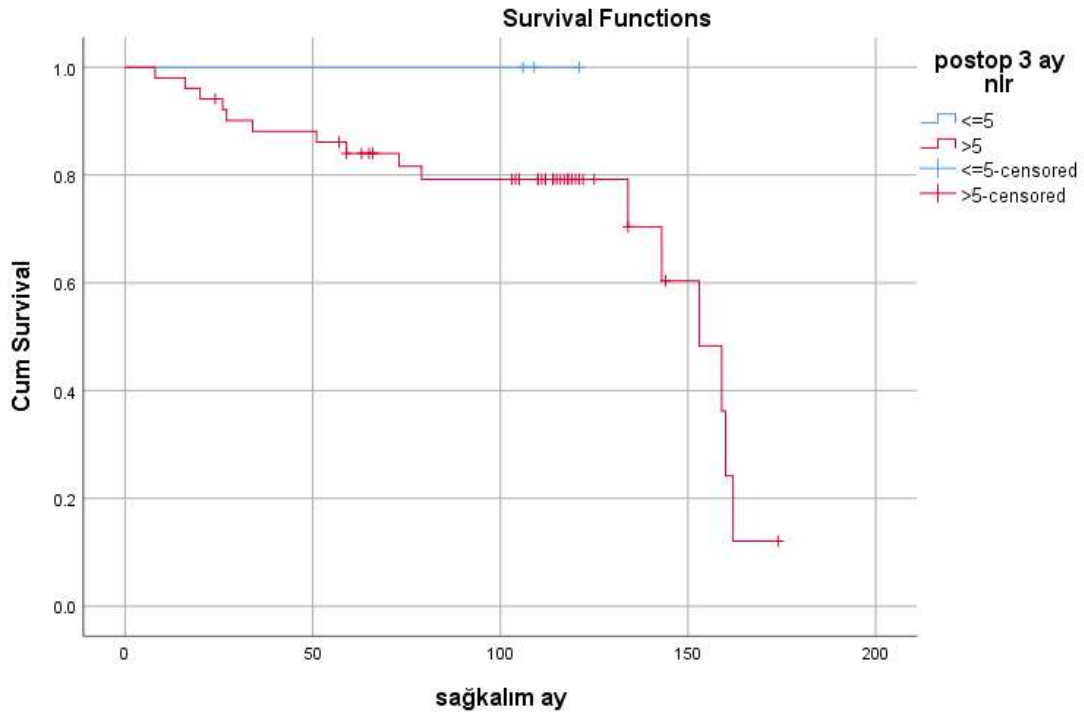
	Sağkalım ay			
Preop NLR	Ortalama	SS	Medyan	p
≤ 5	97.00	47.73	117.00	0.674
> 5	96.39	44.40	110.50	



Şekil 7: Preop NLR Ortalama Sağkalım

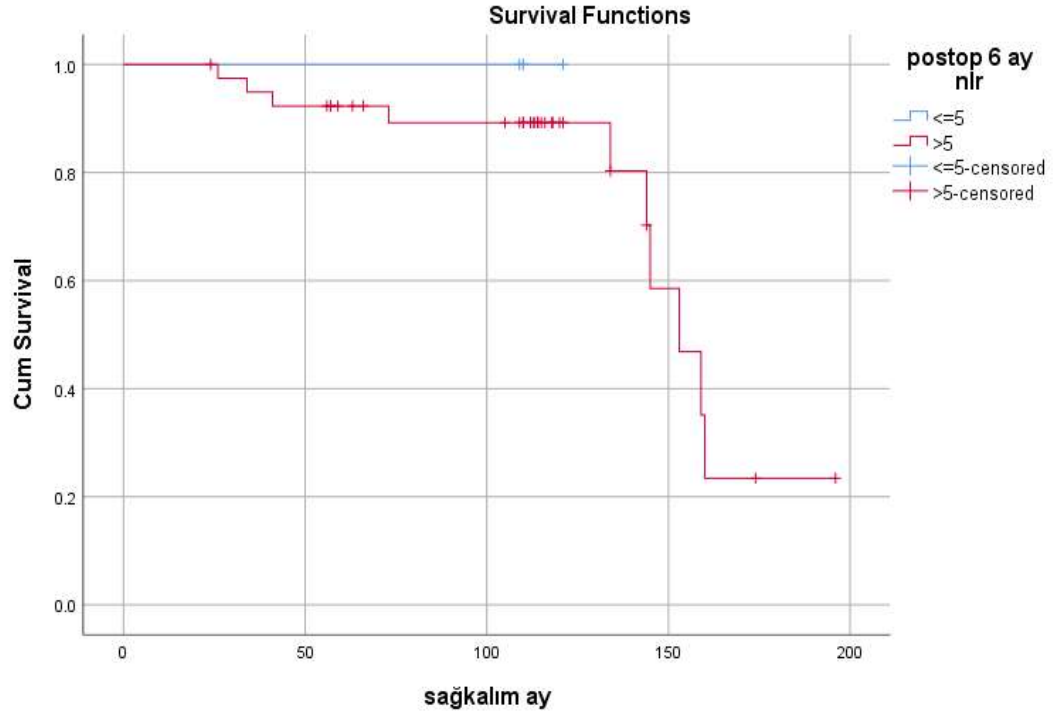
Preop NLR değeri 5 ve altında olan 7, Postop 3.ay NLR değeri 5 ve altında olan 3 hasta, Postop 6.ay NLR değeri 5 ve altında olan 3 hasta ve Nüks NLR değeri 5 ve altında olan 2 hasta vardı.

Postop 3.ay NLR oranı ≤ 5 olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 112 ay olarak hesaplandı. Postop 3.ay NLR oranı >5 olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 97,04 ay olarak bulundu. Postop 3.ay NLR oranının sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı($p>0.05$).



Şekil 8: 3.ay NLR Ortalama Sağkalım Analizi

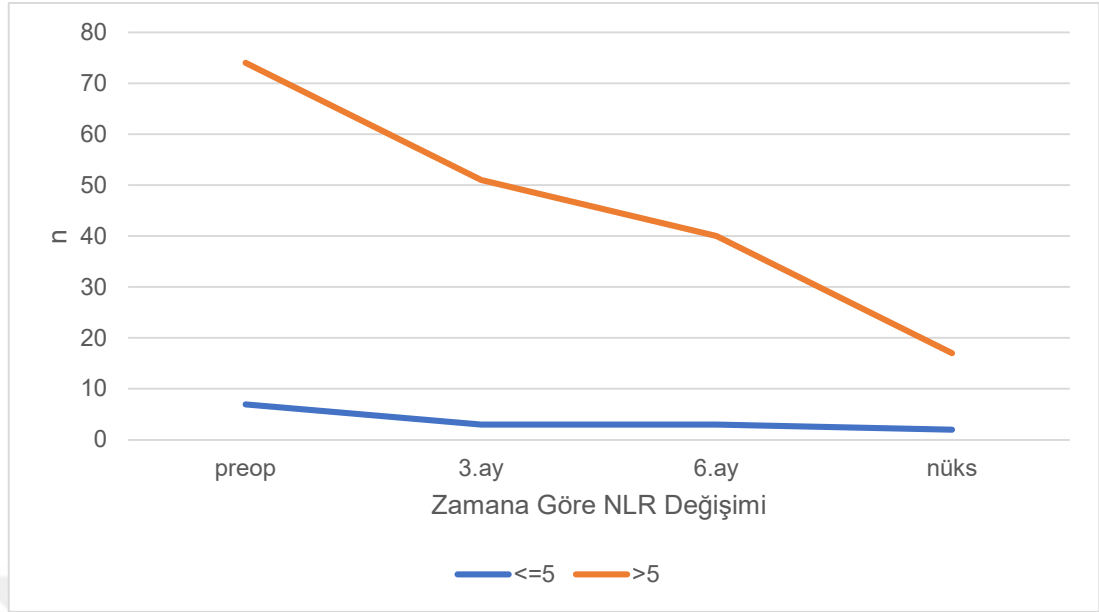
Postop 6.ay NLR oranı ≤ 5 olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 113,33 ay olarak hesaplandı. Postop 6.ay NLR oranı >5 olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 106,8 ay olarak bulundu. Postop 6.ay NLR oranının sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$).



Şekil 9: 6.ay NLR Ortalama Sağkalım Analizi

Tablo 18: Zamana göre NLR değerleri

	≤5	>5
	n(%)	
Preop NLR	7(8.6)	74(91.4)
Postop 3.ay NLR	3(5,6)	51(94.4)
Postop 6.ay NLR	3(7)	40(93)
Nüks NLR	2(10.5)	17(89.5)



Şekil 10: Zamana göre NLR değişimi

Tablo 19: Zamana göre NLR değişimi 1

	Preop NLR		
	<=5	>5	
Postop 3.ay NLR	n(%)		p
<=5	1(33.3)	2(66.7)	0,139
>5	4(7.8)	47(92.2)	
	Postop 3.ay NLR		
	<=5	>5	
Postop 6.ay NLR	n(%)		p
<=5	2(66.7)	1(33.3)	<0,001
>5	0(0.0)	29(100.0)	
	Postop 6.ay NLR		
	<=5	>5	
Nüks NLR	n(%)		p
<=5	1(50.0)	1(50.0)	-
>5	7(50.0)	7(50.0)	

Tablo 20: Zamana göre NLR değişimi 2

	Preop NLR		
	≤ 5	> 5	
Postop 3.ay NLR	n(%)		p
≤ 5	1(20,0)	2(4,1)	0,139
> 5	4(80,0)	47(95,9)	
Postop 6.ay NLR			
≤ 5	2(100,0)	1(2,4)	0,003*
> 5	0(0,0)	40(97,6)	
Nüks NLR			
≤ 5	0(0,0)	2(11,1)	0,725
> 5	1(100,0)	16(88,9)	

Tablo 21: Zamana göre NLR değişimi 3

	Nüks NLR		
	≤ 5	> 5	
Postop 3.ay NLR	n(%)		p
≤ 5	0(0,0)	0(0,0)	-
> 5	1 (100,0)	13(100,0)	
Postop 6.ay NLR			
≤ 5	0(0,0)	0(0,0)	-
> 5	1 (100,0)	7(100,0)	

Tablo 22: PLR Değerleri

	≤ 200	> 200
	n(%)	
Preop PLR	4(4.9)	77(95.1)
Postop 3.ay PLR	3(5.7)	50(94.3)
Postop 6.ay PLR	3(6,98)	40 (93,02)
Nüks PLR	2(10.5)	17(89.5)

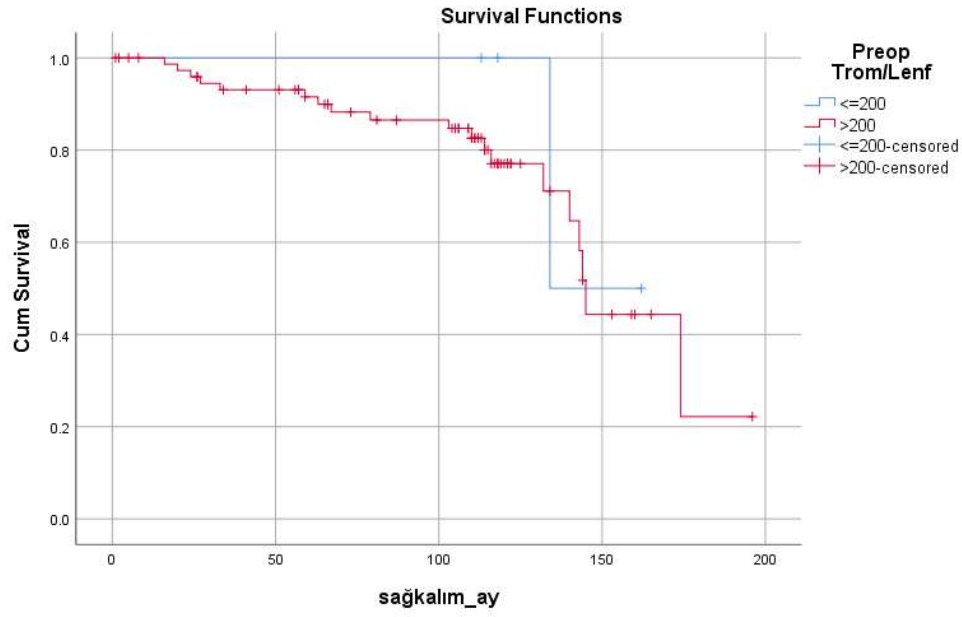
Preoperatif PLR oranı için cut-off değeri 200 olarak kabul edildi. $PLR \leq 200$ olan 4 hasta (%4.9), > 200 olan 77 hasta (%95.1) saptandı. $PLR \leq 200$ olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 131.75 ± 22.07 ay, medyan 126.00 ay olarak hesaplandı. $PLR > 200$ olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 94.61 ± 44.55 ay, medyan 110.00 ay olarak bulundu. Preop PLR oranının sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü($p > 0.05$).

Tablo 23: Preop PLR Değeri

Preop PLR	n	%
≤ 200	4	4.9
> 200	77	95.1

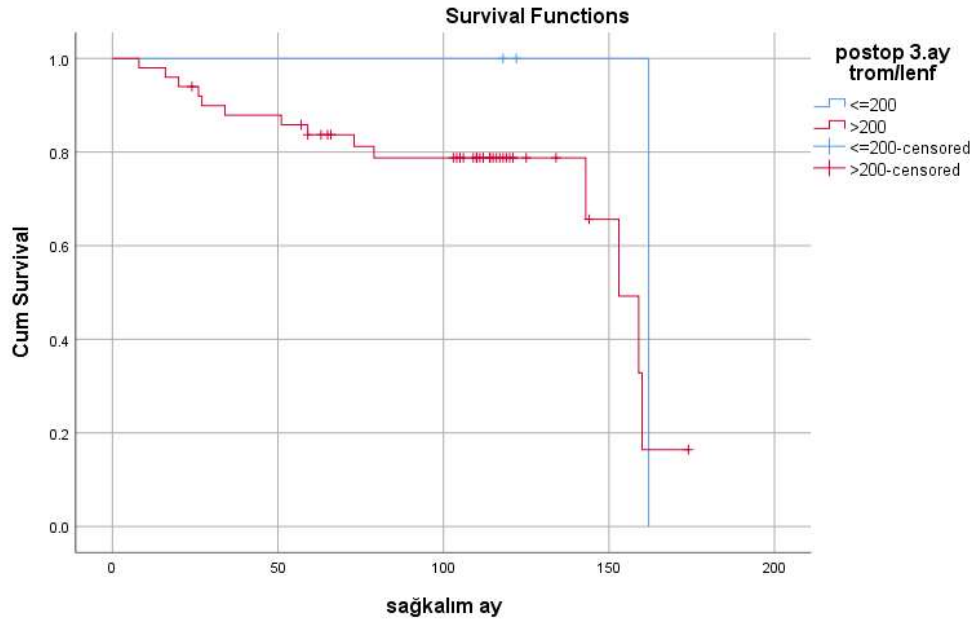
Tablo 24: Preop PLR Ortalama Sağkalım

	Sağkalım ay			
Preop PLR	Ortalama	SS	Medyan	p
≤ 200	131.75	22.07	126.00	0.064
> 200	94.61	44.55	110.00	



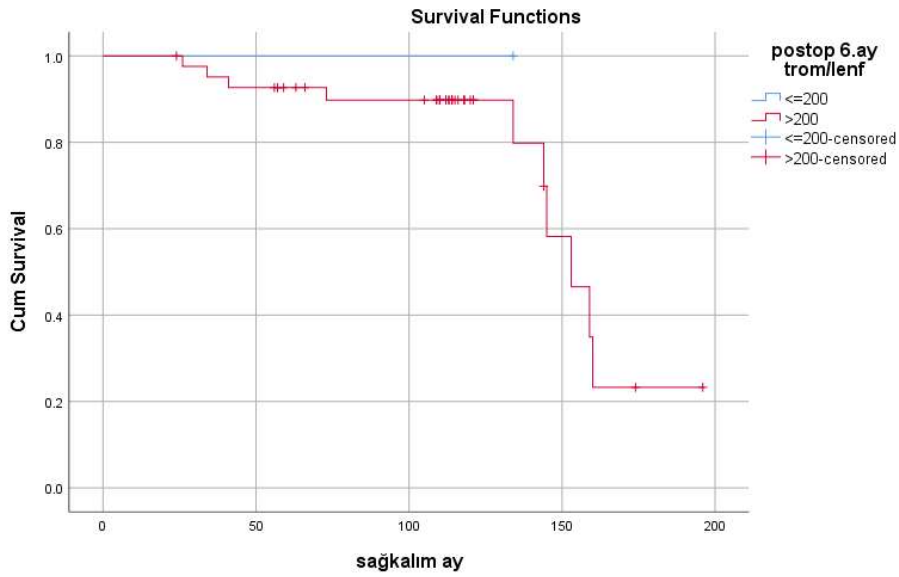
Şekil 11: Preop PLR Ortalama Sağkalım Analizi

Postop 3.ay PLR ≤ 200 olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 134 ay olarak hesaplandı. Postop 3.ay PLR > 200 olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 94,98 ay olarak hesaplandı. Postop 3.ay PLR sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu saptandı ($p < 0,039$).



Şekil 12: 3.ay PLR Ortalama Sağkalım Analizi

Postop 6.ay PLR ≤ 200 olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 134 ay olarak hesaplanmıştır. Postop 6.ay PLR > 200 olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 106,62 ay olarak bulundu. Postop 6.ay PLR oranının sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edildi ($p > 0.05$).



Şekil 13: 6.ay PLR Ortalama Sağkalım Analizi

Tablo 25: Zamana göre PLR değerleri

	Preop PLR		
	<=200	>200	
Postop 3.ay PLR	n(%)		p
<=200	1(33.3)	2(66.7)	0,111
>200	1(2.0)	49(98.0)	
	Postop 3.ay PLR		
	<=200	>200	
Postop 6.ay PLR	n(%)		p
<=200	0(0.0)	3(100.0)	0,903
>200	1(3.6)	27(96.4)	
	Postop 6.ay PLR		
	<=200	>200	
Nüks PLR	n(%)		p
<=200	0(0.0)	2(25.0)	-
>200	0(0.0)	6(75.0)	

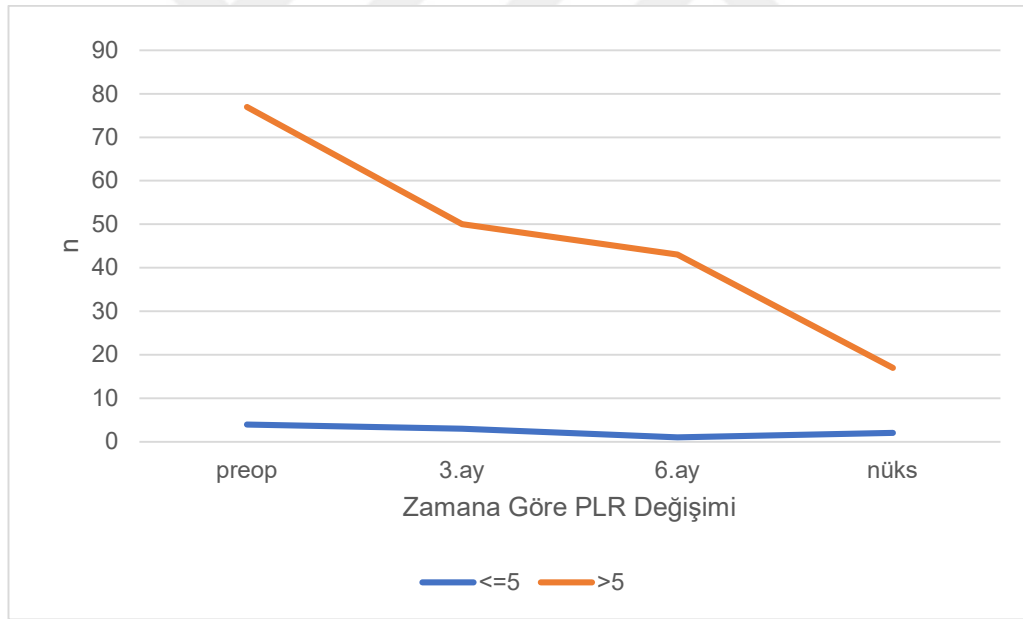
Tablo 26: Zamana göre PLR değişimi 1

	Preop PLR		
	≤ 200	> 200	
Postop 3.ay PLR	n(%)		p
≤ 200	1(50,0)	2(3,9)	0,111
> 200	1(50,0)	49(96,1)	
Postop 6.ay PLR			
≤ 200	1(50,0)	2(6.98)	0,047*
> 200	1(50,0)	39(93.02)	
Nüks PLR			
≤ 200	1(100,0)	1(5,6)	0,105
> 200	0(0,0)	17(94,4)	

Tablo 27: Zamana göre PLR değişimi 2

	Nüks PLR		
	≤ 200	> 200	
Postop 3.ay PLR	n(%)		p
≤ 200	0(0,0)	0(0,0)	-
> 200	2(100,0)	12(100,0)	
Postop 6.ay PLR			
≤ 200	1(50,0)	0(0,0)	0,250
> 200	1(50,0)	6(100,0)	

Şekil 14: Zamana göre PLR değişimi



Tablo 28: Preop mGPS değerleri

Preop mGPS		
	n	%
0	44	54,3
1	10	12,3
2	-	-
Hesaplanamayan	27	33,3

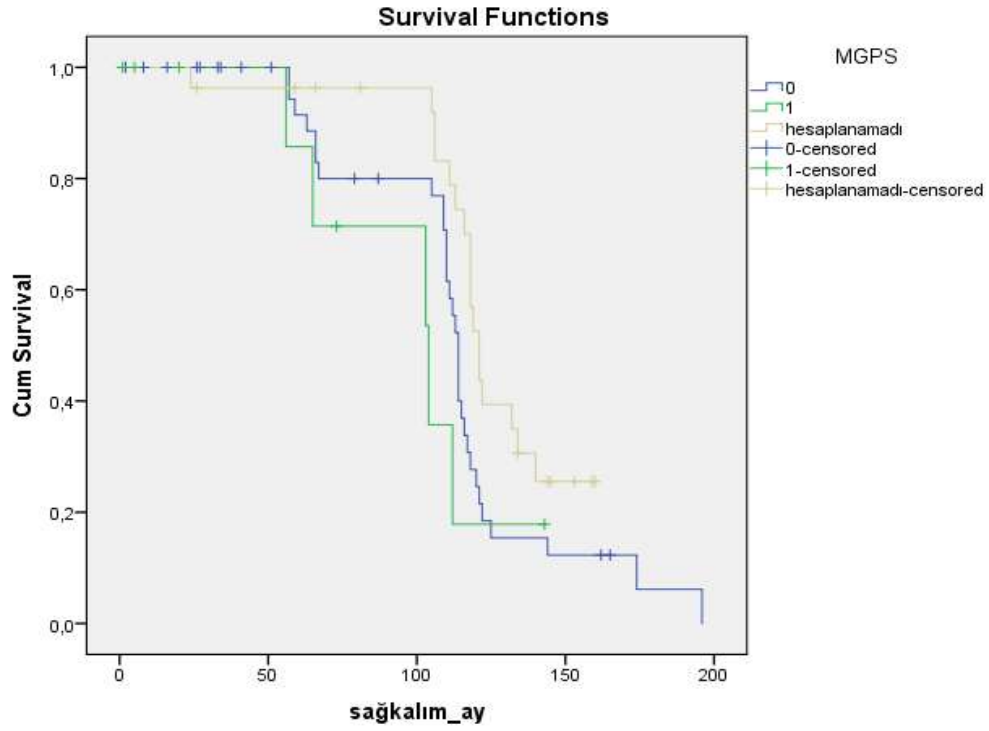
Preop mGPS değeri 0 olan 44 hasta (%54,3), 1 olan 10 hasta (%12,3), 2 olan 0 hasta saptandı. 27 hastanın (33,3) preop mGPS değeri hesaplanamadı.

Tablo 29: Preop mGPS değerine göre sağkalım analizi

Preoperatif mGPS	Ort.	SS	Medyan	Min.	Maks.
0	113,444	6,143	114,000	111,823	116,177
1	99,786	11,078	104,000	61,637	146,363
2	-	-	-	-	-
Hesaplanamayan	125,928	5,636	121,000	116,363	125,637
Overall	119,868	4,899	115,000	111,206	118,794

Preop mGPS değeri 0 olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $114 \pm 6,143$ ay, 1 olanların $104 \pm 11,078$, hesaplanamayanların $121 \pm 5,636$ olarak bulundu. Preoperatif mGPS değerinin sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$).

Şekil 15: Preop mPGS Değerine Göre Sağkalım Analizi



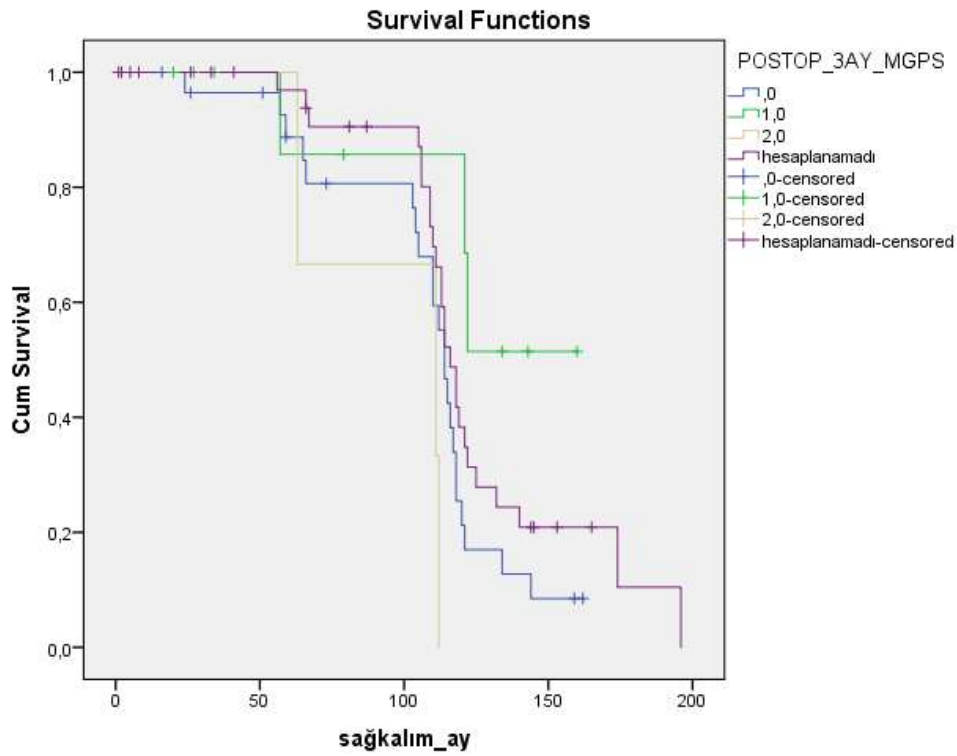
Tablo 30: 3.ay mGPS değerleri

3.ay mGPS		
	n	%
0	29	35,8
1	10	12,3
2	3	3,7
Hesaplanamayan	39	48,1

Postoperatif 3.ay mGPS değeri 0 olan 29 hasta (%35,8), 1 olan 10 hasta (%12,3), 2 olan 3 hasta (%3,7) saptandı. 39 hastanın (%48,1) preop mGPS değeri hesaplanamadı.

Tablo 31: 3.ay mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

3.ay mGPS	Ort.	SS	Medyan	Min.	Maks.
0	108,200	6,123	114,000	109,295	118,705
1	132,086	13,657	.	.	.
2	95,333	16,169	111,000	34,184	187,816
Hesaplanamayan	125,426	6,770	116,000	110,773	121,227
Overall	119,868	4,899	115,000	111,206	118,794



Şekil 16: 3.ay mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

Postop 3.ay mGPS değeri 0 olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $114 \pm 6,123$ ay, 2 olanların $111 \pm 16,169$, hesaplanamayanların $116 \pm 6,770$ olarak bulundu. 3.ay mGPS değerinin sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Tablo 32: 6.ay mGPS değerleri

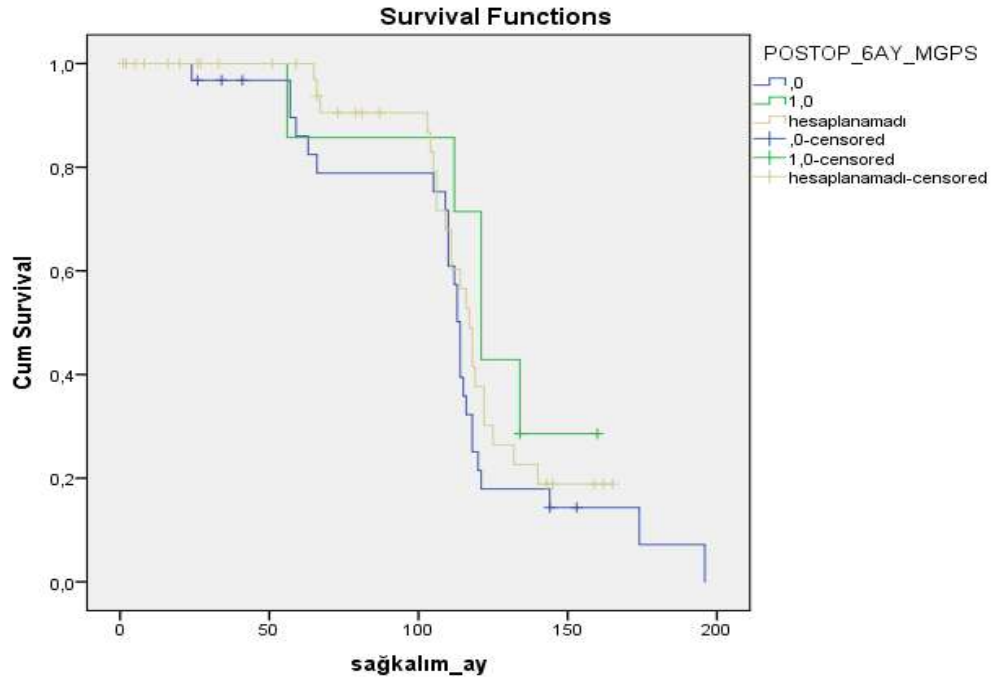
6.ay mGPS		
	n	%
0	31	38,3
1	7	8,6
2	-	
Hesaplanamayan	43	53,1

Postoperatif 6.ay mGPS değeri 0 olan 31 hasta (%38,3), 1 olan 7 hasta (%8,6), 2 olan 0 hasta saptandı. 43 hastanın (53,1) preop mGPS değeri hesaplanamadı.

Tablo 33: 6.ay mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

6.ay mGPS	Ort.	SS	Medyan	Min.	Maks.
0	112,530	7,601	114,000	111,978	116,022
1	123,429	12,352	121,000	109,452	132,548
2	-	-	-	-	-
Hesaplanamayan	120,274	5,092	117,000	111,996	122,004
Overall	119,868	4,899	115,000	111,206	118,794

Postop 6.ay mGPS değeri 0 olan hastaların ortalama sağkalım süresi $114 \pm 1,031$ ay, 1 olanların $121 \pm 5,892$, hesaplanamayanların $117 \pm 2,553$ olarak bulundu. 6.ay mGPS değerinin sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p > 0.05$).



Şekil 17: 6.ay mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

Tablo 34: Nüks mGPS değerleri

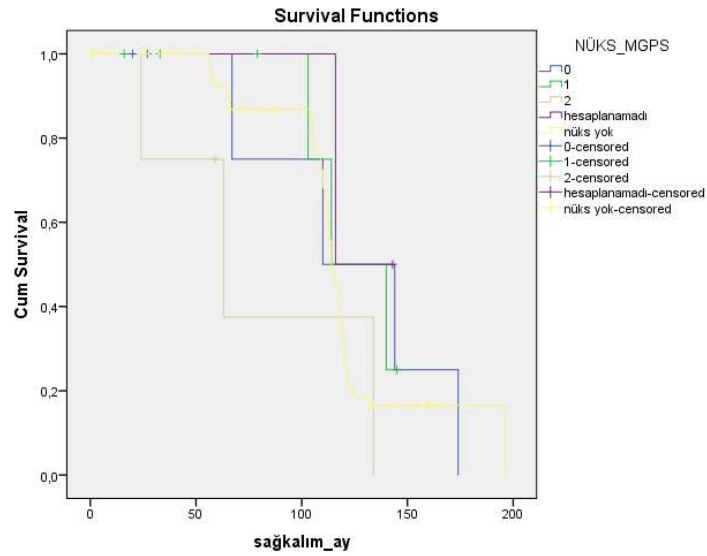
Nüks mGPS		
	n	%
0	6	7,4
1	7	8,6
2	4	4,9
Hesaplanamayan	2	2,5
Nüks saptanmayan	62	76,5

Nüks saptanmayan 62 hasta (%76,5) bulundu. Nüks anında mGPS değeri 0 olan 6 hasta (%7,4), 1 olan 7 hasta (%8,6), 2 olan 4 (%4,9) hasta saptandı. 2 hastanın (%2,5) preop mGPS değeri hesaplanamadı.

Tablo 35: Nüks mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

Nüks mGPS	Ort.	SS	Medyan	Min.	Maks.
0	123,750	22,994	110,000	34,540	185,460
1	125,500	8,764	114,000	77,740	150,260
2	79,875	30,363	63,000	4,618	121,382
Hesaplanamayan	129,500	9,546	116,000	.	.
Nüks saptanmayan	121,054	5,477	114,000	109,485	118,515
Overall	119,868	4,899	115,000	111,206	118,794

Nüks anında mGPS değeri 0 olan hastaların ortalama sağkalım süresi $110 \pm 38,5$ ay, 1 olanların $114 \pm 18,5$ ay, 2 olanların $63 \pm 29,787$ ay, hesaplanamayanların $116 \pm .$ ay olarak bulundu. Nüks saptanmayanların ortalama sağ kalımı $114 \pm 1,936$ ay olarak bulundu. mGPS değerinin sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p > 0.05$).

**Şekil 18:** Nüks mGPS Değerine Göre Sağkalım Analizi

Tablo 36: Zamana göre mGPS ve Sağkalım

mGPS						
	0	1	2	Hesaplanamayan	Nüks yok	
Sağkalım (ay)	Ort.± SS					p
Preoperatif mGPS	114 ± 6,143	104 ± 11,078	-	121 ± 5,636	-	0.054
3.ay mGPS	114 ± 6,123	-	111 ± 16,169	116 ± 6,770	-	0.028
6.ay mGPS	114 ± 1,031	121 ± 5,892	-	117 ± 2,553	-	0,356
Nüks mGPS	110 ± 38,5	114 ± 18,5	63 ± 29,787	116 ± .	114 ± 1,936	0,663

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Yüksek mortalite oranına sahip olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmelidir[1]. Tanı anında %90 semptomatik olmasına rağmen, semptomların spesifik olmaması nedeniyle olguların çoğu ileri evrede tanı almaktadır. Vakaların sadece %30'u evre I'de teşhis edilir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) evre I'de 5 yıllık sağ kalım oranı %65 iken, evre IV'te %5'e kadar düşer. Günümüzde hastalık evresi ve hastanın performans durumu akciğer kanseri için tanımlanan en önemli prognostik faktörlerdir. Ancak aynı hastalık evresinde ve performans durumunda olan hastalar arasında prognoz açısından farklılıklar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle akciğer kanserine spesifik tanı ve prognozu öngörecektir test aranmaktadır. İnflamasyon biyobelirteçlerinin, tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve çeşitli kanser türlerinde prognoz ve mortalite oranlarını tahmin etmek için teşhis aracı olarak kullanılabileceği düşünülmektedir [80, 86-92].

Kanserlerin bir çoğunun enfeksiyon, kronik inflamasyon ve iritasyon zemininde oluştuğu tahmin edilmektedir. Yapılan son çalışmalarda da sistemik inflamatuvar yanıt ve bağışıklık sisteminin kanser gelişimindeki önemini vurgulamaktadır. Bağışıklık sistemi, vücudu patojenlere karşı korur. Aynı zamanda ölü hücrelerin ortadan kaldırılmasını, debrislerin temizlenmesini ve malign hücrelerin öldürülmesini de sağlar[93].

Tümörün kendisi veya ilerlemesi doku hasarına neden olduğunda bağışıklık sistemini tetikleyerek inflamatuvar yanıt oluşturur. Nötrofiller ekstraselüler matriksi yeniden şekillendirmektedir. Aynı zamanda immün sistemin sitolitik aktivitesini baskılayarak oksijen radikalleri salgılatmaktadır. Bu durumun tümör progresyonuna ve metastaz oluşumuna yardımcı olduğu gösterilmiştir[94-97]. Tümör tarafından infiltre edilmiş nötrofillerin; tümör büyümesini, anjiyojenezisi ve intravazasyonu artırabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur[98-101]. Ayrıca nötrofillerin tümör büyümesini sağlayan sitokinler ürettiği ve bu sitokinlerin prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[102]. Aksine, tümör ile infiltre lenfositlerin varlığında kemoterapiye daha iyi yanıt ve prognoz görülmüştür[103]. Aynı zamanda lenfositler; tümörün büyümesine ve migrasyonuna engel olmaktadır[104]. Ayrıca, kanda lenfosit oranının yüksek olması birçok kanser tipinde iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Aksine düşük

lenfosit oranının da progresyon ve kötü prognozla ile ilişkili olduğu görülmüştür[105-107].

Nötrofil-trombosit ile lenfosit sayıları arasındaki dengesizliğin, tümör hipoksisine veya nekrozuna sekonder anti-apoptotik etkiyle oluştuğu düşünülmektedir[61]. NLR ve PLR değerlerinin, tümörlü hastalarda oluşan bu dengesizliği yansıtabileceği ve sistemik inflamasyonu temsil edebileceği düşünülmektedir[62]. Bu nedenle lökosit, lenfosit ve platelet gibi klasik hematolojik parametreler, son yıllarda kanser hastalarında yapılan çalışmalarda önem kazanmıştır.

KHDAK'li hastalarda lökosit ve nötrofil sayılarının artmış olduğu saptanmıştır[63]. Lökositler içerisinde en fazla sayıda olan nötrofiller çeşitli mekanizmalarla antitümör etkisi olsa da, bazı büyüme faktörleri (granülosit koloni uyarıcı faktörü,..vb), proteazlar ile tümör büyümesini stimüle de etmektedir[64]. Benzer şekilde farklı büyüme faktörleri (P-selektin, doku faktörü, CD40L, metalloproteinazlar,...vb) salgılayan plateletler de inflamasyonda, doku rejenerasyonunda ve immünolojik cevapta önemli rol oynamaktadır[65, 66]. Yapılan çalışmalarda anti-platelet tedavilerle kanser ve kanser hücrelerinin neden olduğu paraneoplastik sendromların tedavisinin de mümkün olabileceği görülmüştür[67].

Ameliyat öncesi veya tedavi öncesi yüksek saptanan NLR ve PLR'nin, kolorektal kanser, meme kanseri, mide kanseri ve özofagus kanseri dahil olmak üzere çok sayıda kanserde kötü sağkalımla ilişkili bağımsız bir prognostik biyobelirteç olduğu tanımlanmıştır[68-71]. 2.734 KHDAK vakasını içeren 14 çalışmayı inceleyen bir meta-analizde yüksek NLR'nin daha kötü bir ortalama sağ kalıma neden olduğu gösterilmiştir[62].

NLR ve PLR oranlarının temel dezavantajı ise perioperatif veya postoperatif kan transfüzyonu geçiren hastalarda kan hücresi sayımlarının potansiyel olarak değişmesidir[72, 73]. Ayrıca enfeksiyon, hematolojik maligniteler, kemoterapiye sekonder bağışıklık sisteminin baskılanması gibi nedenlerden etkilenebilmektedir.

Bir akut faz proteini olan CRP'nin artması spesifik olmayan bir sistemik inflamatuvar yanıtı yansıtabilmektedir[74]. Aynı zamanda tümör hücrelerinden salınan sitokinler ile inflamasyon tetiklenerek beslenmenin bozulduğu ve albümin

değerlerinin düştüğü bilinmektedir. Düşük serum albümin düzeyine sahip hastaların kemoterapiye yanıt oranı daha düşük ve progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım daha kısa bulunmuştur[79]. Farklı tümör türleri ile yapılan çalışmalarda albumin ve CRP değerleriyle hesaplanan mGPS değerinin artması ile sağ kalım arasında ilişki saptanmıştır[108].

Bir tümör cerrahi olarak çıkarılmışsa ve artık vücutta tümör mevcut değilse, yüksek mGPS, düşük NLR, PLR için bir neden olmayacaktır[85]. Bu nedenle post-operatif dönemde yüksek mGPS ve düşük NLR, PLR değerlerinin rezidü tümör ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak bildiğimiz kadarıyla post-operatif NLR, PLR, mGPS'in prognoz, sağkalım, nüks ile ilişkisine dair çok az çalışma bulunmaktadır[85]. Bu nedenle çalışmamızda KHDAK nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda periferik kanda inflamasyon belirteçleri olarak bilinen NLR, PLR ve mGPS değerlerini, preoperatif ve postoperatif prognoz, nüks ve sağ kalım üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Bizim çalışmamızda, evre 1 KHDAK nedeniyle opere edilen hastalarda preoperatif dönemde hastaların NLR ortalama değeri 6.25 ± 0.85 iken, 3. ay ortalama NLR değeri 6.26 ± 0.88 , 6. ay ortalama NLR değeri ise 6.23 ± 0.81 olarak tespit edildi. Nüks gelişen hastalarda NLR ortalama değeri ise 6.70 ± 1.21 olarak bulundu. NLR değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Preoperatif dönemde hastaların ortalama PLR değeri, 324.84 ± 113.39 iken, postoperatif 3. ayda 367.61 ± 133.29 , 6. ayda ise 338.87 ± 100.08 olarak hesaplandı. Nüks gelişen hastalarda bu oran 313.65 ± 84.52 olarak bulundu. PLR değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Preop NLR değeri için cut-off değeri 5 olarak kabul edildi. NLR değeri ≤ 5 olan 7 hasta (%8.6), >5 olan 74 hasta (%91.4) saptandı. Preop NLR değeri ≤ 5 olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 97.00 ± 47.73 ay, medyan 117.00 ay olarak hesaplandı. NLR değeri >5 olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 96.39 ± 44.40 ay, medyan 110.50 ay olarak hesaplandı. Preop NLR değerinin sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Min Deng ve arkadaşlarının KHAK hastalarında tedavi öncesi NLR ve PLR'nin prognoza etkisinin araştırıldığı çalışmada ve *Liqun Wang ve arkadaşlarının* 695 akciğer kanserli hasta ile yaptığı çalışmada; yüksek NLR değerinin kısa PFS ve OS ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). PLR değerinin OS üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır [109, 110].

M H Kang ve arkadaşlarının KHAK hastalarında NLR'nin prognoza etkisinin araştırıldığı çalışmada; yüksek NLR değerinin kısa OS ($P = 0.019$) ve kısa PFS ($P = 0.005$) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Buna karşın tanı anındaki yüksek PLR değerinin OS ($P = 0.467$) ve PFS ($P = 0.205$) ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir [111].

Yu Yu ve arkadaşlarının 7219 akciğer kanseri hastalarda yaptıkları bir metaanaliz çalışmasında; tedavi öncesi yüksek NLR değerinin kısa OS ($HR=1.46$, 95% CI: 1.30–1.64) ve kısa PFS ($HR=1.42$, 95% CI: 1.15–1.75) ile ilişkili olduğu bulunmuştur [113].

Haidan Lan ve arkadaşlarının KHDAK hastalarında cerrahi öncesi NLR ve PLR değerlerinin araştırıldığı kohort çalışmaya tüm evreler alınmış. Tek değişkenli analiz sonucunda yüksek PLR ($P=0.002$) ve NLR'nin ($P<0.010$) kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yüksek PLR ($P<0.017$) ise kısa RFS ile ilişkili saptanırken PLR ile ilişkili olmadığı bulunmuştur [114]

Berna Akıncı Ozyurek ve arkadaşlarının akciğer kanseri hastalarında NLR'nin prognostik değerinin araştırıldığı çalışmada; KHDAK hastalarında yüksek NLR'nin ($NLR \geq 3$) kısa OS ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p=0.002$). KHAK hastalarında NLR ve OS arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır ($p=0.408$) [116].

Kao ve ark. mezotelyomalı olgularda yaptığı çalışmada $NLR > 5$ 'in üstünde olgularda kısa sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir [117].

NLR değeri ile kemoterapiye yanıt konusunda da çalışmalar yapılmıştır. Yao ve ark. ilk sıra platin bazlı kemoterapi alan 182 ileri evre ileri KHDAK hastasında NLR ile tedavi cevabı ve sağ kalım arasındaki ilişkiyi araştırmış ve yüksek NLR değerinin, ilk sıra platin bazlı kemoterapiye daha kötü yanıt verdiği ve daha kısa sağ kalıma yol açtığını saptamıştır [118].

Yapılan farklı çalışmalarda, birbirinden farklı sonuçların elde edilmesi; farklı cutt off değerlerinin ve farklı evrelerde hastalar seçilmiş olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda preop NLR değeri 5 ve altında olan 7, postop 3.ay NLR değeri 5 ve altında olan 3 hasta, postop 6.ay NLR değeri 5 ve altında olan 3 hasta ve nüks NLR değeri 5 ve altında olan 2 hasta vardı.

Postop 3.ay NLR oranı ≤ 5 olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 112 ay olarak hesaplandı. Postop 3.ay NLR oranı >5 olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 97,04 ay saptandı. Postop 3.ay NLR oranının sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$).

Postop 6.ay NLR oranı ≤ 5 olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 113,33 ay olarak hesaplandı. Postop 6.ay NLR oranı >5 olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 106,8 ay saptandı. Postop 6.ay NLR oranının sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$).

Preoperatif PLR oranı için cut-off değeri 200 olarak kabul edildi. PLR ≤ 200 olan 4 hasta (%4.9), >200 olan 77 hasta (%95.1) saptandı. PLR ≤ 200 olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 131.75 ± 22.07 ay, medyan 126.00 ay olarak hesaplandı. PLR >200 olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 94.61 ± 44.55 ay, medyan 110.00 ay olarak bulundu. Preop PLR oranının sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$).

Postop 3.ay PLR oranı ≤ 200 olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 134 ay olarak hesaplandı. Postop 3.ay PLR oranı >200 olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 94,98 ay olarak bulundu. Postop 3.ay PLR oranının sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü ($p<0,039$).

Postop 6.ay PLR oranı ≤ 200 olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 134 ay olarak hesaplandı. Postop 6.ay PLR oranı >200 olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 106,62 ay olarak bulundu. Postop 6.ay PLR oranının

sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edildi ($p>0.05$)

28 çalışmayı içeren bir meta-analiz, akciğer kanseri hastalarında yüksek mGPS ile kötü OS arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (HR=1,54; %95 CI, 1,32-1,77). Ek olarak, mGPS 1 puan ile OS arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (HR=1,41; %95 CI, 1,28-1,60). Aynı zamanda mGPS 2 puan ile OS arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır (HR=2,17; %95 CI, 1,71-2,64)[119, 120].

Preop mGPS değeri 0 olan 44 hasta (%54,3), 1 olan 10 hasta (%12,3), 2 olan 0 hasta saptandı. 27 hastanın (33,3) preop mGPS değeri hesaplanamadı.

Preop mGPS değeri 0 olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $114 \pm 6,143$ ay, 1 olanların $104 \pm 11,078$, hesaplanamayanların $121 \pm 5,636$ olarak bulundu. Preoperatif mGPS değerinin sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$).

Postoperatif 3.ay mGPS değeri 0 olan 29 hasta (%35,8), 1 olan 10 hasta (%12,3), 2 olan 3 hasta (%3,7) saptandı. 39 hastanın (%48,1) preop mGPS değeri hesaplanamadı.

Postop 3.ay mGPS değeri 0 olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $114 \pm 6,123$ ay, 2 olanların $111 \pm 16,169$, hesaplanamayanların $116 \pm 6,770$ olarak bulundu. 3.ay mGPS değerinin sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$).

Postoperatif 6.ay mGPS değeri 0 olan 31 hasta (%38,3), 1 olan 7 hasta (%8,6), 2 olan 0 hasta saptandı. 43 hastanın (53,1) preop mGPS değeri hesaplanamadı.

Postop 6.ay mGPS değeri 0 olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $114 \pm 1,031$ ay, 1 olanların $121 \pm 5,892$, hesaplanamayanların $117 \pm 2,553$ olarak bulundu. 6.ay mGPS değerinin sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$).

Nüks saptanmayan 62 hasta (%76,5) bulundu. Nüks anında mGPS değeri 0 olan 6 hasta (%7,4), 1 olan 7 hasta (%8,6), 2 olan 4 (%4,9) hasta saptandı. 2 hastanın (%2,5) preop mGPS değeri hesaplanamadı.

Nüks anında mGPS değeri 0 olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $110 \pm 38,5$ ay, 1 olanların $114 \pm 18,5$ ay, 2 olanların $63 \pm 29,787$ ay, hesaplanamayanların $116 \pm .$ ay olarak bulundu. Nüks saptanmayanların ortalama sağ kalımı $114 \pm 1,936$ ay olarak bulundu. mGPS değerinin sağ kalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p > 0.05$).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akciğer kanserinde prognozu öngörebilecek spesifik bir tümör belirtici mevcut değildir. Son zamanlarda inflamasyon biyobelirteçleri, tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve çeşitli kanser türlerinde prognoz ve mortalite oranlarını tahmin etmek için teşhis aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Akciğer kanserinde inflamasyonun baskın olması nedeniyle, nötrofil-lenfosit oranı(NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve modifiye Glasgow Prognostik Skoru (mGPS) gibi belirli göstergelerin prognoz, mortalite ve nüks ile ilişkili olabileceği dikkat çekmiştir[80, 86-92]. Ayrıca bu parametrelerin rutin hematolojik ve biyokimyasal veriler kullanılarak kolay hesaplanabilir olması nedeni ile kullanım kolaylığı sağlayabilir.

Kanserin kendisi inflamatuvar bir nedenin sonucunda ortaya çıkabilmekle birlikte kanserin onkolojik değişiklikleri sonucunda da inflamasyon ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda sistemik inflamasyonun; tümör hücre proliferasyonunu artırdığı, anjiyogenez ve metastaza neden olduğu, antikanser ilaçlara yanıtı azalttığı ve bu nedenle kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

NLR ve PLR değerleri ve mGPS ile yapılan çalışmalarda ileri evre kanserli hastaların kötü prognoz ve genel sağ kalım ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise erken evre akciğer kanserinde postop 6.ay NLR-PLR, postop 3. ay mGPS sağ kalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Diğer NLR- PLR ve mGPS değerlerinin sağ kalım ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır. Bu durumun hastaların erken evre olması nedeniyle kansere karşı yeterince inflamatuvar yanıt oluşmamış olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu konuda daha geniş merkezli ve prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Veriler tedavi öncesi belirlense de tüm veriler ile tanı tarihi arasındaki interval aynı değildir. Her hastanın preop, postop 3.ay- 6.ay ve nüks için ölçümleri yapılamamıştır.

Güncel literatürde NLR, PLR, mGPS, kaşeksi indexi, prognostik beslenme indeksi ($\text{alb}+5*\text{lenfosit}$), Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII : $\text{trombosit}*\text{nötrofil}/\text{lenfosit}$),.. gibi prognoz açısından araştırılan, kolay hesaplanabilen indeksler konusunda çalışmalar umut vaat etmektedir. Ancak farklı kanser alt tiplerinde ve farklı evrelerde prospektif yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2023*. CA Cancer J Clin, 2023. **73**(1): p. 17-48.
2. Berry, L.L., et al., *Is it time to reconsider the term "cancer survivor"?* J Psychosoc Oncol, 2019. **37**(4): p. 413-426.
3. Humphrey, L.L., et al., *Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation*. Ann Intern Med, 2013. **159**(6): p. 411-420.
4. Howlader, N., et al., *The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality*. N Engl J Med, 2020. **383**(7): p. 640-649.
5. Institute, N.C., *Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program*. Cancer Statistics, SEER Data & Software, Registry Operations, 2018.
6. Thun, M.J., et al., *50-year trends in smoking-related mortality in the United States*. N Engl J Med, 2013. **368**(4): p. 351-64.
7. Smith, C.J., et al., *"IARC group 2B Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke*. Food Chem Toxicol, 2000. **38**(9): p. 825-48.
8. Garfinkel, L., *Selection, follow-up, and analysis in the American Cancer Society prospective studies*. Natl Cancer Inst Monogr, 1985. **67**: p. 49-52.
9. Alberg, A.J., J.G. Ford, and J.M. Samet, *Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 29s-55s.
10. Harris, J.E., et al., *Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8*. Bmj, 2004. **328**(7431): p. 72.
11. Toll, B.A., et al., *Assessing tobacco use by cancer patients and facilitating cessation: an American Association for Cancer Research policy statement*. Clin Cancer Res, 2013. **19**(8): p. 1941-8.
12. Karam-Hage, M., P.M. Cinciripini, and E.R. Gritz, *Tobacco use and cessation for cancer survivors: an overview for clinicians*. CA Cancer J Clin, 2014. **64**(4): p. 272-90.
13. Sitas, F., et al., *Smoking cessation after cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(32): p. 3593-5.
14. Cancer, I.A.f.R.o., *Reversal of risk after quitting smoking*, in *Reversal of risk after quitting smoking*. 2007. p. 358-358.
15. Miller, K.D., et al., *Cancer treatment and survivorship statistics, 2022*. CA Cancer J Clin, 2022. **72**(5): p. 409-436.
16. Kleinerman, R.A., et al., *Lung cancer and indoor exposure to coal and biomass in rural China*. J Occup Environ Med, 2002. **44**(4): p. 338-44.
17. Luo, R.X., et al., *Indoor burning coal air pollution and lung cancer--a case-control study in Fuzhou, China*. Lung Cancer, 1996. **14 Suppl 1**: p. S113-9.
18. Boone, C.W., G.J. Kelloff, and W.E. Malone, *Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation in animal models and human clinical trials: a review*. Cancer Res, 1990. **50**(1): p. 2-9.
19. Woodson, K., et al., *Serum alpha-tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers*. J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(20): p. 1738-43.

20. *Secondhand smoke exposure among nonsmoking adults : United States, 2015–2018.* 2021, <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:101197>: Hyattsville, MD.
21. O, İ., *Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi.* Akciğer Kanseri: Tanı ve tedavi, Ege Üniversitesi Basımevi, 2000: p. 15-34.
22. Ruano-Ravina, A., et al., *An overview on the relationship between residential radon and lung cancer: what we know and future research.* Clin Transl Oncol, 2023. **25**(12): p. 3357-3368.
23. Darby, S., et al., *Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies.* Bmj, 2005. **330**(7485): p. 223.
24. GÜRBÜZ, B., METİNTAŞ, S., METİNTAŞ, M., UÇGUN, İ., ALATAŞ, F., & ERGİNEL, M. S., *Çevresel asbest teması olan bronş kanserli olguların epidemiyolojik özellikleri.* Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2004. **52**: p. 5-13.
25. Yang, P., et al., *Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: heterogeneity by age at diagnosis.* Genet Epidemiol, 1999. **17**(4): p. 253-73.
26. *Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı Ve Tedavi Rehberi.* Toraks Dergisi, 2006. **7**: p. 1-35.
27. Coté, M.L., et al., *Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium.* Eur J Cancer, 2012. **48**(13): p. 1957-68.
28. Reckamp, K.L., et al., *Germline mutations and age at onset of lung adenocarcinoma.* Cancer, 2021. **127**(15): p. 2801-2806.
29. Lou, Y., et al., *Germline Mutation of T790M and Dual/Multiple EGFR Mutations in Patients With Lung Adenocarcinoma.* Clin Lung Cancer, 2016. **17**(2): p. e5-11.
30. Gazdar, A., et al., *Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations.* J Thorac Oncol, 2014. **9**(4): p. 456-63.
31. Izumi, M., et al., *Differences in molecular epidemiology of lung cancer among ethnicities (Asian vs. Caucasian).* Journal of Thoracic Disease, 2019. **12**(7): p. 3776-3784.
32. Chernow, B. and S.A. Sahn, *Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients.* Am J Med, 1977. **63**(5): p. 695-702.
33. Decker, D.A., et al., *The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma.* Chest, 1978. **74**(6): p. 640-2.
34. Roberts, J.R., et al., *Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer.* Ann Thorac Surg, 1999. **68**(4): p. 1154-8.
35. Chute, C.G., et al., *Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont.* Cancer, 1985. **56**(8): p. 2107-11.
36. Ramadan, H.H., M.K. Wax, and S. Avery, *Outcome and changing cause of unilateral vocal cord paralysis.* Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **118**(2): p. 199-202.
37. Seyed Toutounchi, S.J., et al., *Vocal cord paralysis and its etiologies: a prospective study.* J Cardiovasc Thorac Res, 2014. **6**(1): p. 47-50.
38. Quint, L.E., et al., *Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer.* Ann Thorac Surg, 1996. **62**(1): p. 246-50.

39. Barnholtz-Sloan, J.S., et al., *Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System*. J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2865-72.
40. Knapp, B.J., S. Devarakonda, and R. Govindan, *Bone metastases in non-small cell lung cancer: a narrative review*. J Thorac Dis, 2022. **14**(5): p. 1696-1712.
41. Yeung, S.C., M.A. Habra, and S.N. Thosani, *Lung cancer-induced paraneoplastic syndromes*. Curr Opin Pulm Med, 2011. **17**(4): p. 260-8.
42. YB., B., *Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi*. TRD 1997.
43. *Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(1): p. 320-32.
44. De Wever, W., et al., *Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT*. Eur Radiol, 2007. **17**(1): p. 23-32.
45. Lee, J.W., et al., *The diagnostic ability of (18)F-FDG PET/CT for mediastinal lymph node staging using (18)F-FDG uptake and volumetric CT histogram analysis in non-small cell lung cancer*. Eur Radiol, 2016. **26**(12): p. 4515-4523.
46. Shim, S.S., et al., *Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging*. Radiology, 2005. **236**(3): p. 1011-9.
47. Risse, E.K., M.A. van't Hof, and G.P. Vooijs, *Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer*. Acta Cytol, 1987. **31**(2): p. 159-65.
48. Chrabanska, M., et al., *Lung Cancer Cytology: Can Any of the Cytological Methods Replace Histopathology?* J Cytol, 2020. **37**(3): p. 117-121.
49. Rao, S., et al., *Bronchial wash cytology: A study on morphology and morphometry*. J Cytol, 2014. **31**(2): p. 63-7.
50. Agustí, C., et al., *Induced sputum in the diagnosis of peripheral lung cancer not visible endoscopically*. Respir Med, 2001. **95**(10): p. 822-8.
51. Rivera, M.P. and A.C. Mehta, *Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 131s-148s.
52. Thornbury, J.R., D.P. Burke, and B. Naylor, *Transthoracic needle aspiration biopsy: accuracy of cytologic typing of malignant neoplasms*. AJR Am J Roentgenol, 1981. **136**(4): p. 719-24.
53. Zarbo, R.J. and C.M. Fenoglio-Preiser, *Interinstitutional database for comparison of performance in lung fine-needle aspiration cytology. A College of American Pathologists Q-Probe Study of 5264 cases with histologic correlation*. Arch Pathol Lab Med, 1992. **116**(5): p. 463-70.
54. De Leyn, P., et al., *Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **45**(5): p. 787-98.
55. *National Comprehensive Cancer Network : NCCN clinical practice guidelines in oncology : Non-Small Cell Lung Cancer.*, in NCCN guidelines. 2023, April 10.

56. Silvestri, G.A., 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): p. e211S-e250S.
57. Bousema, J.E., et al., *Endosonography With or Without Confirmatory Mediastinoscopy for Resectable Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial*. J Clin Oncol, 2023. **41**(22): p. 3805-3815.
58. Annema, J.T., et al., *Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial*. Jama, 2010. **304**(20): p. 2245-52.
59. Coussens, L.M. and Z. Werb, *Inflammation and cancer*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 860-7.
60. Diem, S., et al., *Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab*. Lung Cancer, 2017. **111**: p. 176-181.
61. Roxburgh, C.S. and D.C. McMillan, *Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer*. Future oncology, 2010. **6**(1): p. 149-163.
62. Yin, Y., et al., *Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis*. Clinics (Sao Paulo), 2015. **70**(7): p. 524-30.
63. Kukulj, S., et al., *Altered iron metabolism, inflammation, transferrin receptors, and ferritin expression in non-small-cell lung cancer*. Med Oncol, 2010. **27**(2): p. 268-77.
64. Souto, J.C., L. Vila, and A. Brú, *Polymorphonuclear neutrophils and cancer: intense and sustained neutrophilia as a treatment against solid tumors*. Med Res Rev, 2011. **31**(3): p. 311-63.
65. Goubran, H.A., et al., *The platelet-cancer loop*. Eur J Intern Med, 2013. **24**(5): p. 393-400.
66. Nurden, A.T., *Platelets, inflammation and tissue regeneration*. Thromb Haemost, 2011. **105 Suppl 1**: p. S13-33.
67. Chen, Y.-G., et al., *Platelet-lowering Therapy with Anagrelide as an Adjuvant Therapy for Treatment of Primary Pulmonary Neoplasm-associated Extreme Thrombocytosis*. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2012. **42**(8): p. 761-763.
68. Walsh, S., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer*. Journal of surgical oncology, 2005. **91**(3): p. 181-184.
69. Azab, B., et al., *Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients*. Annals of surgical oncology, 2012. **19**: p. 217-224.
70. Gwak, M.S., et al., *Effects of gender on white blood cell populations and neutrophil-lymphocyte ratio following gastrectomy in patients with stomach cancer*. Journal of Korean medical science, 2007. **22**(Suppl): p. S104-S108.
71. Sharaiha, R.Z., et al., *Elevated preoperative neutrophil: lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer*. Annals of surgical oncology, 2011. **18**: p. 3362-3369.
72. Jensen, L.S., et al., *Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery*. Br J Surg, 1992. **79**(6): p. 513-6.

73. Houbiers, J.G., et al., *Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer*. Lancet, 1994. **344**(8922): p. 573-8.
74. Solary, E., L. Dubrez, and B. Eymin, *The role of apoptosis in the pathogenesis and treatment of diseases*. Eur Respir J, 1996. **9**(6): p. 1293-305.
75. Falconer, J.S., et al., *Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer*. Cancer, 1995. **75**(8): p. 2077-82.
76. Fuhrman, M.P., P. Charney, and C.M. Mueller, *Hepatic proteins and nutrition assessment*. J Am Diet Assoc, 2004. **104**(8): p. 1258-64.
77. Laky, B., et al., *Malnutrition among gynaecological cancer patients*. Eur J Clin Nutr, 2007. **61**(5): p. 642-6.
78. Law, M.R., et al., *Serum albumin and mortality in the BUPA study*. British United Provident Association. Int J Epidemiol, 1994. **23**(1): p. 38-41.
79. Tanriverdi, O., et al., *Pretreatment Serum Albumin Level is an Independent Prognostic Factor in Patients with Stage IIIB Non-Small Cell Lung Cancer: A Study of the Turkish Descriptive Oncological Researches Group*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(14): p. 5971-6.
80. Forrest, L.M., et al., *Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer*. Br J Cancer, 2003. **89**(6): p. 1028-30.
81. Nikiteas, N.I., et al., *Serum IL-6, TNFalpha and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: prognostic implications*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(11): p. 1639-43.
82. Gockel, I., et al., *Significance of preoperative C-reactive protein as a parameter of the perioperative course and long-term prognosis in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(23): p. 3746-50.
83. Grivennikov, S.I., F.R. Greten, and M. Karin, *Immunity, inflammation, and cancer*. Cell, 2010. **140**(6): p. 883-99.
84. Shiels, M.S., et al., *Circulating inflammation markers and prospective risk for lung cancer*. J Natl Cancer Inst, 2013. **105**(24): p. 1871-80.
85. Tomita, M., et al., *Prognostic significance of pre- and postoperative glasgow prognostic score for patients with non-small cell lung cancer*. Anticancer Res, 2014. **34**(6): p. 3137-40.
86. Osugi, J., et al., *Prognostic impact of the high-sensitivity modified Glasgow prognostic score in patients with resectable non-small cell lung cancer*. J Cancer Res Ther, 2016. **12**(2): p. 945-51.
87. Mandaliya, H., et al., *Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI)*. Transl Lung Cancer Res, 2019. **8**(6): p. 886-894.
88. Liu, J., et al., *Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab*. J Clin Lab Anal, 2019. **33**(8): p. e22964.
89. Kang, J., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio and risk of lung cancer mortality in a low-risk population: A cohort study*. Int J Cancer, 2019. **145**(12): p. 3267-3275.

90. Ma, A., et al., *The clinical relevance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer*. Front Oncol, 2022. **12**: p. 902955.
91. Drpa, G., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio can predict outcome in extensive-stage small cell lung cancer*. Radiol Oncol, 2020. **54**(4): p. 437-446.
92. Tomita, M., et al., *Prognostic determinants for lung cancer patients with preoperative high serum carcinoembryonic antigen levels*. Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **53**(5): p. 300-4.
93. Delves, P.J. and I.M. Roitt, *The immune system. Second of two parts*. N Engl J Med, 2000. **343**(2): p. 108-17.
94. De Larco, J.E., B.R. Wuertz, and L.T. Furcht, *The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(15): p. 4895-900.
95. Rodriguez, P.C., et al., *Arginase I-producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes*. Cancer Res, 2009. **69**(4): p. 1553-60.
96. Müller, I., et al., *Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms?* Trends Immunol, 2009. **30**(11): p. 522-30.
97. el-Hag, A. and R.A. Clark, *Immunosuppression by activated human neutrophils. Dependence on the myeloperoxidase system*. J Immunol, 1987. **139**(7): p. 2406-13.
98. Houghton, A.M., *The paradox of tumor-associated neutrophils: fueling tumor growth with cytotoxic substances*. Cell Cycle, 2010. **9**(9): p. 1732-7.
99. Jensen, H.K., et al., *Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(28): p. 4709-17.
100. Bekes, E.M., et al., *Tumor-recruited neutrophils and neutrophil TIMP-free MMP-9 regulate coordinately the levels of tumor angiogenesis and efficiency of malignant cell intravasation*. Am J Pathol, 2011. **179**(3): p. 1455-70.
101. Kusumanto, Y.H., et al., *Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor*. Angiogenesis, 2003. **6**(4): p. 283-7.
102. An, X., et al., *Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer*. Biomarkers, 2010. **15**(6): p. 516-522.
103. Denkert, C., et al., *Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(1): p. 105-13.
104. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2015*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(1): p. 5-29.
105. Leitch, E.F., et al., *Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer*. Br J Cancer, 2007. **97**(9): p. 1266-70.
106. Ray-Coquard, I., et al., *Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas*. Cancer Res, 2009. **69**(13): p. 5383-91.

107. Nieto, Y., et al., *Long-term analysis and prospective validation of a prognostic model for patients with high-risk primary breast cancer receiving high-dose chemotherapy*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(8): p. 2609-17.
108. McMillan, D.C., et al., *Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer*. Nutr Cancer, 2001. **41**(1-2): p. 64-9.
109. Deng, M., et al., *Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer?* Oncotarget, 2017. **8**(23): p. 37200-37207.
110. Wang, L., et al., *The prognostic value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios for patients with lung cancer*. Oncol Lett, 2017. **14**(6): p. 6449-6456.
111. Kang, M.H., et al., *The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer*. British Journal of Cancer, 2014. **111**(3): p. 452-460.
112. Takahashi, Y., et al., *Prognostic Significance of Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratios in Patients with Stage I Non-small Cell Lung Cancer After Complete Resection*. Ann Surg Oncol, 2015. **22 Suppl 3**: p. S1324-31.
113. Yu, Y., L. Qian, and J. Cui, *Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: A meta-analysis of 7,219 patients*. Mol Clin Oncol, 2017. **7**(3): p. 498-506.
114. Lan, H., et al., *Preoperative platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios are independent prognostic factors for patients undergoing lung cancer radical surgery: A single institutional cohort study*. Oncotarget, 2016. **8**(21).
115. Zhang, T., et al., *Evaluation of preoperative hematologic markers as prognostic factors and establishment of novel risk stratification in resected pN0 non-small-cell lung cancer*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e111494.
116. Akinci Ozyurek, B., et al., *Prognostic Value of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Lung Cancer Cases*. Asian Pac J Cancer Prev, 2017. **18**(5): p. 1417-1421.
117. Ahmadzada, T., G. Reid, and S. Kao, *Biomarkers in malignant pleural mesothelioma: current status and future directions*. J Thorac Dis, 2018. **10**(Suppl 9): p. S1003-s1007.
118. Yao, Y., et al., *Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy*. Cancer Immunol Immunother, 2013. **62**(3): p. 471-9.
119. Grose, D., et al., *Simple and Objective Prediction of Survival in Patients with Lung Cancer: Staging the Host Systemic Inflammatory Response*. Lung Cancer Int, 2014. **2014**: p. 731925.
120. Min, Y., et al., *Predicting outcomes of Lung Cancer using the modified glasgow prognostic score: A systematic review and meta-analysis*. Pak J Med Sci, 2024. **40**(3Part-II): p. 534-543.