

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKCİĞER KANSERİNDE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Fatma Yağmur EVCİL

TIPTA UZMANLIK TEZİ
HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Özgür ÖNAL

ISPARTA- 2022

TEŞEKKÜR

Her şeyden önce var edenime şükretmeyi bir borç biliyorum.

Halk sağlığı felsefesini ve bakış açısını zihnime işleyen, insan olmanın derinliğini müşahade ettiren değerli hocam Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU'na;

Akademisyenliğin portresi olarak gördüğüm, epidemiyoloji, çevre sağlığı ve beslenme derslerini dinleyebildiğim için kendimi şanslı hissettiğim, desteği ve tecrübe paylaşımı benim için çok kıymetli olan hocam Prof. Dr. Ersin USKUN'a;

Tıpta uzmanlık tezimin her evresinde bana yol gösteren, tüm çalışmalarda merak ettiklerimi sabırla yanıtlayan, halk sağlığına analitik bakmayı kendisinden öğrendiğim hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Özgür ÖNAL'a;

Tez planlama ve yazım sürecinde bilgisini ve hoşgörüsünü esirgemeyerek bana destek olan değerli hocam Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Emine Elif ÖZKAN'a;

Uzmanlık eğitimimdeki katkıları için sayın hocalarım Prof. Dr. Hikmet ORHAN ve Dr. Öğr. Üyesi Fuat İNCE'ye;

Çalışma ortamımı güzelleştiren ve kendilerinden çok şey öğrendiğim Uz. Dr. Ayşenur BEYAZIT ÜÇGÜN, Dr. Servet Derya YILMAZ, Dr. Hande Nur EROĞLU, Dr. Merve GÜBLÜ, Dr. Edanur DOĞAN nezdinde tüm çalışma arkadaşlarıma;

Sevgilerini her zaman hissettiğim canım annem, babam, kardeşim ve kıymetli dostum Meryem SEÇEN YAZICI'ya;

Hayat arkadaşım Muratcan EVCİL'e ve patili çocuklarım Pelinsu ve Karamel'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Fatma Yağmur EVCİL

Isparta/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dünyada ve Türkiye’de Kanser Yüğü	3
2.2. Akciğer Kanseri	4
2.2.1 Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Etiyoloji	6
2.2.3. Korunma ve Tarama Yöntemleri.....	7
2.2.4. Histopatolojik Sınıflama.....	9
2.2.5. Evreleme.....	10
2.2.6. Prognostik Faktörler ve Sağkalım.....	14
2.2.7. Tedavi.....	15
2.3. Vücut Kitle İndeksi ve Kanser Sağkalımı Üzerindeki Etkisi.....	17
3. MATERYAL METOD	21
3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı	21
3.2. Araştırmanın Evreni.....	21
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	21
3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	22
3.3. İzinler ve Etik	22
3.4. Araştırmanın Hipotezleri	22

3.5. Araştırmada Kullanılan Değişkenler	22
3.5.1. Araştırmada Kullanılan Bağımlı Değişkenler	22
3.5.2. Araştırmada Kullanılan Bağımsız Değişkenler	22
3.6. Veri Toplama ve Değerlendirme.....	24
3.7. İstatiksel Analiz	25
3.8. Araştırmanın Zamanlanması.....	26
3.9. Araştırmanın Güçlü ve Kısıtlı Yanları.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri.....	28
4.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.....	39
5. TARTIşMA.....	48
5.1.Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri.....	49
5.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.....	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	76
6.1.Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri.....	76
6.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.....	78
ÖZET	81
SUMMARY	83
KAYNAKLAR	85
EKLER	106
Ek 1. Etik Kurul Onayı	106

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sekizinci Baskı AJCC TNM Evrelemesi T, N, M Faktörleri.....	11
Tablo 2. Sekizinci Baskı AJCC TNM Evreleme Sistemi.....	13
Tablo 3. Histopatolojik Alt Tiplere Göre Hasta ve Ölüm Sayıları, Ortanca Sağkalım Süresi ve Beş Yıllık Genel Sağkalım Hızı.....	27
Tablo 4. KHDÖK Hastalarında Vücut Kitle İndeksinin Sağkalıma Etkisi ve Ortanca Sağkalım Süreleri.....	28
Tablo 5. KHDÖK Hastalarında Cinsiyet ve Bazı Klinik Özelliklerin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri.....	30
Tablo 6. KHDÖK Hastalarının Tıbbi Özgeçmiş Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri.....	31
Tablo 7. KHDÖK Hastalarında Tümör Patolojik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri.....	33
Tablo 8. KHDÖK Hastalarının Evre ve Tedavi Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri.....	35
Tablo 9. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Genel Sağkalım Süresi ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi.....	37
Tablo 10. KHÖK Hastalarında Vücut Kitle İndeksinin Sağkalıma Etkisi ve Ortanca Sağkalım Süreleri.....	40
Tablo 11. KHÖK Hastalarında Cinsiyet, Yaş ve Bazı Klinik Özelliklerin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri.....	41
Tablo 12. KHÖK Hastalarının Tıbbi Özgeçmiş Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri.....	42
Tablo 13. KHÖK Hastalarının Evre ve Tedavi Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri.....	44
Tablo 14. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Genel Sağkalım Süresi ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KHDAK’de Vücut Kitle İndeksine Göre Kümülatif Sağkalım Eğrileri.....	29
Şekil 2. KHAK’de Vücut Kitle İndeksine Göre Kümülatif Sağkalım Eğrileri.....	39



KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer, Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor, Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ERS	: European Respiratory Society, Avrupa Solunum Derneği
GLOBOCAN	: Global cancer observatory, Küresel Kanser İnsidansı, Mortalite ve Prevalans
IARC	: International Agency for Research on Cancer, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IASCL	: International Association for the Study of Lung Cancer, Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği
İGE	: İnsani Gelişmişlik İndeksi
IGF	: Insulin-like Growth Factor, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
NLTS	: National Lung Screening Trial, Ulusal Akciğer Tarama Denemesi

NOS	: Not Otherwise Specified, Alt Tiplendirme Yapılamayan
PKI	: Profilaktik Kranial Işınlama
RT	: Radyoterapi
SCC	: Squamous Cell Carcinoma, Skvamöz Hücreli Karsinom
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results, Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonlanım Sonuçları
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences, Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket Programı

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, küresel olarak insidansı ve mortalite yükü artış eğilimi gösteren, erken ve önlenabilir ölümlerin önemli bir kısmından sorumlu olan bir halk sağlığı sorunudur (1–3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün tahminlerine göre 2020 yılında yaklaşık on milyon kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir ve kanser nedeni ölümlerde en büyük pay akciğer kanserine aittir. Dünya genelinde meme kanserinden sonra en sık tanı alan kanser olan akciğer kanseri nedeniyle 2020 yılında yaklaşık 1.8 milyon kişi ölmüştür (2,4).

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye için de kanser önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır, en sık görülen ikinci ölüm nedeni olan kanser 2017 yılında meydana gelen tüm ölümlerin %18.7’sinden sorumludur. Küresel istatistiklerle benzer şekilde Türkiye’de de en fazla ölüme neden kanser akciğer kanseridir (5).

Akciğer kanseri histopatolojik açıdan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olarak temel iki gruba ayrılmaktadır (6). Tedavi imkanlarının gelişmesiyle birlikte KHDAK için sağkalımın iyileştirilmesi mümkün olmuştur, KHAK içinse bu ilerlemenin daha sınırlı olduğunu söylemek mümkündür. Bununla birlikte genel olarak akciğer kanseri sıklıkla ileri evrede tanı alan ve kötü prognozlu bir kanser olmaya devam etmektedir (7–9).

Akciğer kanseri sağkalımında etkili olan faktörlerin belirlenebilmesi için çok sayıda araştırma gerçekleştirilmiştir, yapılan çalışmalarda küçük hücreli akciğer kanseri histopatolojisine sahip olmak, ileri evrede tanı almak ve düşük performans durumuna sahip olmak gibi bazı özelliklerin olumsuz prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur (10,11).

Akciğer kanseri için prognostik etkisi araştırılan faktörlerden biri de vücut kitle indeksidir. Vücut kitle indeksi (VKİ) yetişkinlerde beslenme durumunu gösteren kolay hesaplanabilir bir ölçüttür. Vücut kitle indeksi kategorileri özellikle aşırı vücut yağı ve obezitenin sağlık sonuçlarıyla ilişkisini gösterecek şekilde belirlenmiştir (12).

Kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalıkta kötü prognozla ilişkilendirilen obezitenin kanser sağkalımında da kötü prognozla ilişkili olabileceği

düşünülmüştür. Kansere yönelik uygulanan cerrahi sonrası dönemde daha fazla komplikasyon beklentisi, verilen kemoterapi dozlarının (toksik dozdan kaçınmak amacıyla) yetersiz kalması, yağ dokunun artmış biyokimyasal aktivitesi sonucunda kanserin sistemik etkilerinin artmasına ve progresyonun hızlanmasına neden olacağı gibi hipotezler akciğer kanserinde VKİ artışının kötü sağkalımla ilişkili olabileceği düşüncesini doğurmuştur fakat yapılan gözlemsel araştırmalar ve meta analizler VKİ-akciğer sağkalımı ilişkisinde ‘beklenmedik’ sonuçlar vermiştir (13–17). Bu sonuçlar doğrultusunda aşırı kilonun/obezitenin akciğer kanserinde sağkalımı iyileştiren bir faktör olabileceği düşüncesini doğurmuş ve obezite paradoksunun akciğer kanserinde geçerli olup olmadığı tartışılmaya başlanmıştır (18). Obezite paradoksu güncel olarak üzerinde tartışılan ve araştırmacılar tarafından ilgi gösterilen bir konudur. Konuyla ilgili alanyazın incelendiğinde obezite paradoksuna dair iki hâkim görüşün varlığından bahsedilebilir. Araştırmacıların bir kısmı obezite paradoksunun gerçekten var olduğuna dair güçlü kanıtların bulunduğunu savunurken bir kısmı bu fenomenin gerçekte var olmayan, metodolojik nedenlerden kaynaklanan bir yanılsama olduğunu savunmaktadır (19–22).

Vücut kitle indeksi akciğer kanseri sağkalımında dikkat çeken diğer nokta ise VKİ’ye göre zayıf kategoride yer almanın sağkalıma olan etkisidir. Aşırı kiloluk ve obeziteye göre daha tutarlı sonuçların elde edildiği bu konu ile ilgili kanıtlar, tanı anında zayıf olmanın akciğer kanserinde daha kötü sağkalımla ilişkili olduğunu göstermektedir (22).

Vücut kitle indeksi ve akciğer kanseri sağkalımı arasındaki ilişkinin anlaşılması bu hastalarda beslenme durumunun yönetilmesi açısından önem taşımaktadır bununla birlikte yukarıda bahsedildiği üzere henüz bu ilişkinin yönü tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca Türkiye’de konuyla ilgili yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (22,23). Tüm bunlar göz önünde bulundurularak bu araştırmada Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi radyasyon onkolojisi bölümünde tedavi gören akciğer kanseri hastalarının vücut kitle indeksi ile genel sağkalım süreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dünyada ve Türkiye’de Kanser Yüğü

Kanser, insidansı ve ölüm hızı artış eğiliminde olan ve yaşam beklentisinin artmasına engel oluşturan küresel bir sağlık sorunudur. 2020 yılında dünya çapında yeni tanı alan kanser hastası sayısı 19.3 milyondur, kanser insidansı ise kadınlar için 100.000’de 186 ve erkekler için 100.000’de 222’dir. Dünya genelinde her 5 kişiden birinin yaşamı boyunca kansere yakalandığı tahmin edilmektedir. 2020 yılında kanser vakalarının yaklaşık yarısı dünya nüfusunun %59.5’inin yaşadığı Asya’da meydana gelmiştir. Dünya genelinde kanser vakalarının dağılımında Asya’dan sonra en yüksek oranlar sırasıyla Avrupa (%22.8), Amerika kıtası (%20.9) ve Afrika’ya (%7.2) aittir. Bununla birlikte Asya (%58.3) ve Afrika’nın (%7.2) kanser ölümlerindeki payları, diğer bölgelerin aksine, kanser dağılımındaki paylarından daha yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü’nün son verilerine göre her iki cinsiyet birlikte düşünüldüğünde en yüksek insidansa sahip üç kanser türü sırasıyla; meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanserdir. Kadın cinsiyet için insidansı en yüksek kanserler meme kanseri, kolorektal kanser ve akciğer kanseriyken; erkek cinsiyet için akciğer, prostat ve kolorektal kanserler sırasıyla en yüksek insidansa sahip kanserlerdir (2,24,25).

Dünya genelinde 2020 yılında yaklaşık on milyon kişi kanser nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Kanser kaynaklı ölümler tüm ölümlerin altıda birini oluşturmaktadır ve ölümlerin %70’i düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmiştir. Kadın cinsiyet için kanser kaynaklı ölümlerin en sık sebepleri meme kanseri (%15.6) ve akciğer kanseridir (%13.8). Erkek cinsiyette kanser kaynaklı ölümlerin en sık sebepleri ise akciğer kanseri (%21.6) ve karaciğer (%10.5) kanseridir (24,26–28).

Türkiye ile ilgili veriler incelendiğinde 2020 yılında kanser tanısı alan kişi sayısı yaklaşık olarak 233 bin kişi ve kanser nedenli ölümlerin sayısı 126 bin olarak tahmin edilmiştir. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de meme, akciğer ve kolorektal kanserler, kanser yükünün önemli bir kısmını oluşturmaktadır. 2020 yılında dünya genelinde, her iki cinsiyet için en sık tanı alan kanser türü meme kanseri olarak bildirilmişken Türkiye’de akciğer kanseri en yüksek insidansa sahip kanser türü olmaya devam etmiştir. Meme

kanseri ise en sık tanı alan ikinci kanser türü olup, üçüncü sırada kolorektal kanser gelmektedir. Cinsiyete göre insidanslar incelendiğinde kadınlarda en yüksek insidansa sahip kanserler meme kanseri ve tiroid kanseri, erkeklerde akciğer ve prostat kanseridir (29,30) .

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 2040 yılı tahminlerine göre kanser tanısı alan kişi sayısının 30.2 milyon olması beklenmektedir. Özellikle düşük ve orta İnsani Gelişmişlik İndeksine (İGE) sahip ülkelerdeki vaka artış hızının yüksek ve çok yüksek İGE düzeyindeki ülkelerden daha yüksek olacağı ön görülmektedir. Türkiye’de 2040 yılında kanser tanısı alacağı öngörülen kişi sayısı ise yaklaşık olarak 393 bindir, aynı yıl kanser nedeniyle 234 bin kişinin ölmesi beklenmektedir (29,31).

2.2. Akciğer Kanseri

2.2.1 Epidemiyoloji

Küresel kanser yükünün önemli bir kısmını akciğer kanseri oluşturmaktadır. GLOBOCAN (Global Cancer Statistics) 2020 raporuna göre 2020 yılında yaklaşık 2.2 milyon kişi akciğer kanseri tanısı almıştır, aynı yıl 1.8 milyon kişi akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir (2). Dünya Sağlık Örgütü’ne göre 2020 yılında akciğer kanseri insidansı 22.4/100.000 olup meme ve prostat kanserinden sonra en yüksek insidansa sahip kanser türüdür. Aynı yılda 18/100.000 ölüm hızı ile kanserler arasında en yüksek ölüm hızına sahip kanser türü akciğer kanseri olarak bildirilmiştir (32).

Cinsiyetlere göre bakıldığında ise akciğer kanseri kadın cinsiyette hem insidans hızı (14.6/100.000) hem mortalite hızı (11.2/100.000) açısından tüm kanserler arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Erkek cinsiyet için bakıldığında ise akciğer kanseri insidansının 31.5/100.000 mortalite hızının 25.9/100.000 olduğu görülmektedir. Bu sıklıklara göre erkekler için akciğer kanseri hem en yüksek insidansa hem en yüksek mortalite hızına sahip kanserdir (33).

Akciğer kanseri insidansındaki değişim incelendiğinde bölgelere göre farklı eğilimlerle karşılaşmak mümkündür (2). Avrupa’nın birçok ülkesinde akciğer kanseri insidansı erkekler için azalma, kadınlar için artma eğilimindedir. Her ne kadar batıda erkek cinsiyette akciğer kanseri azalma eğilimi göstere her iki cinsiyet için akciğer

kanseri kaynaklı ölüm sayısında artışın devam etmesi beklenmektedir. Bu muhtemel artışın erkekler için demografik değişim, kadınlar için demografik değişim ve tütün kullanımının yaygınlığı zemininde gerçekleşeceği tahmin edilmektedir. ABD'ye ait verileri incelendiğinde ise erkekler ve kadınlar için akciğer kanseri insidansında azalma eğilimi görülmektedir. Dünya genelinde düşünüldüğünde 2012 yılında 1,6 milyon olan akciğer kanseri nedeni ölümlerin 2035 yılında 3 milyona ulaşması beklenmektedir ve ölüm sayısındaki en yüksek artışın DSÖ Afrika ve DSÖ Doğu Akdeniz Bölgelerinde meydana geleceği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte akciğer kanseri kaynaklı ölümlerinin %50'sinin DSÖ Batı Pasifik Bölgesi'nde meydana geleceği düşünülmektedir (34–36).

Türkiye için akciğer kanseri insidansı ve eğilimi incelendiğinde akciğer kanserinin ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu görülmektedir. DSÖ verilerine göre 2020 yılında Türkiye'de 34.207 erkek, 7057 kadın akciğer kanseri tanısı almıştır ve aynı yıl akciğer kanseri nedeniyle 30.749 erkek hasta, 6321 kadın hasta hayatını kaybetmiştir (37,38).

Türkiye'ye ait akciğer kanseri insidansı (40.0/100.000) ve mortalite hızı (35.9/100.000) dünya ortalamasının üzerindedir. Türkiye, dünyanın tüm ülkeleri arasında akciğer kanseri için erkek cinsiyette en yüksek insidansın (74.8/100.000) ve ölüm hızının (67.5/100.000) görüldüğü ülkedir. Kadınlar içinse insidans 12/100.000 ve ölüm hızı 10.7/100.000 olarak bildirilmiştir (39–43).

Türkiye Kanser İstatistikleri 2014 Raporu'nda erkekler için akciğer kanseri insidansında azalma eğilimi bulunduğu fakat tütün kullanımının etkisiyle bu seyrin yön değiştirebileceği belirtilmiştir. Türkiye Sağlık İstatistikleri 2017 Raporu'nda ise Türkiye'de hem akciğer kanserinin hem de tütüne bağlı kanserlerin önemini koruduğuna dikkat çekilmiştir (44).

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'i küçük hücreli dışı akciğer kanseri histopatolojisinde olup ABD verilerine göre ortalanca tanı yaşı 70 olarak kabul edilmektedir. Küçük hücreli akciğer kanseri içinse en yüksek insidansa sahip yaş grubu 65-79 yaş grubu olduğu belirtilmiştir (45–47).

2.2.2. Etiyoloji

Akciğer kanseri etiyolojisinde tütün maruziyeti başta olmak üzere iyi tanımlanmış risk faktörleriyle birlikte etiyolojide yer alması muhtemel olan bazı olası risk faktörleri tanımlanmıştır. Akciğer kanseri için değiştirilebilir risk faktörlerinin başında tütün kullanımı gelmektedir. Tüm akciğer kanserlerinin %80-%90'ı tütün maruziyetine atfedilmektedir. Sigara maruziyeti-akciğer kanseri ilişkisine dair uzun yıllardır var olan şüpheler Doll ve Hill'in 1950 yılında yayınladığı çalışma ile kanıtlanmış ve ilerleyen süreçte yapılan çok sayıda çalışma tütün maruziyeti ve sigara kullanımı ile akciğer kanseri arasındaki nedensel ilişkiyi ortaya koymuştur (48–51).

Tütün ve tütün dumanında 7000'den fazla bileşen tanımlanmıştır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı bu bileşenlerden 70 tanesinin çeşitli kanıt düzeylerde karsinojen özellikte olduğunu belirtmiştir. Bu karsinojenlerden polinükleer aromatik hidrokarbonlar ve 4-(metilnitrozamin)-1-(3-piridil)-1-butanon başta olmak üzere bazılarının akciğer kanseri etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Sigara içen kişilerde akciğer kanseri riski ve akciğer kanseri nedeniyle ölüm riski 15-30 kat arttığı bildirilmektedir. Yapılan araştırmalar sigara/tütün maruziyeti ile akciğer kanseri arasında doz bağımlı bir ilişki var olduğunu ortaya koymuştur. Sigara kullanan bir kişinin sigarayı bırakması akciğer kanseri riskini azaltır bununla birlikte sigarayı bırakan kişilerin akciğer kanserine yakalanma riski hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksektir (51–53).

DSÖ'ye göre tütün her yıl 8 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır ve bunların 1.2 milyonu ikinci el duman maruziyetinden kaynaklanmaktadır. Ana akım dumanı ile birlikte yan akım dumanından etkilenen pasif içicilerde akciğer kanserine yakalanma riski artmıştır (54,55).

Bazı mesleki ve çevresel karsinojenlerin akciğer kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı'nın tahminlerine göre sigara içmeyenlerde akciğer kanserinin en sık nedeni ve genel olarak akciğer kanserinin en sık ikinci nedeni radon maruziyetidir. Radon etkisiyle ABD'de her yıl 21.000 akciğer kanseri nedeni ölüm meydana geldiği tahmin edilmektedir. Mesleki ve çevresel risk ajanlarından bir diğeri asbesttir. İki bin yirmi bir yılında yayınlanan bir metaanalizde

asbeste çevresel maruziyetin akciğer kanseri riskini artırdığı bulunmuştur. Radon ve asbestin yanı sıra uranyum, berilyum, kadmiyum, silika gibi başka çok sayıda kimyasalın akciğer kanseri riskini artırabileceği bilinmektedir (51,56,57).

Akciğer kanseri riskini artırdığı kanıtlanan başka bir çevresel etken hava kirliliğidir. Avrupa ülkelerinde yapılan 17 çalışmanın verilerini inceleyen kapsamlı bir kohort çalışmasında partikül madde 10 (PM₁₀) maruziyeti ile akciğer kanseri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (58).

Ailede akciğer kanseri öyküsü varlığı, önceki kanser nedeniyle göğüs bölgesine radyoterapi uygulanmış olması ve sigara içenler için yüksek doz beta-karoten takviyesi akciğer kanseri riskini artırdığı çalışmalarla gösterilmiş diğer faktörlerdir.

Esrar, e-sigara ve talk/talk pudrası akciğer etkileri araştırılmaya devam potansiyel risk faktörleridir.

Etkisi araştırılmaya devam eden değişkenlerden biri de vücut kitle indeksidir. Akciğer kanserinde risk tahmini modeli oluşturmayı hedefleyen bir çalışmada vücut kitle indeksinde meydana gelen artışın akciğer kanseri riskini anlamlı olarak düşürdüğü bulunmuştur fakat VKİ kategorik olarak değerlendirildiğinde akciğer kanseri riskine anlamlı bir etkisi olmamıştır. Konuyla ilgili yapılan bir metaanalizde aşırı kilolu olan kişilerde normal VKİ aralığında olanlara göre skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom insidansları anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, KHAK içinse VKİ ile akciğer kanseri insidansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Akciğer kanseri ve potansiyel risk faktörleri arasındaki ilişkinin net bir şekilde ortaya koyulabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (51,57,59).

2.2.3. Korunma ve Tarama Yöntemleri

Akciğer kanseri için en önemli etyolojik faktör olan sigara/tütün maruziyeti önlenabilir bir risk faktördür. Akciğer kanserinden korunmak için tüm toplumlarda odak nokta birincil korunma olmalıdır, birincil korunma ile büyük kitleler maliyet etkin şekilde kanserden korunabilir. Bu nedenle tütün kontrolü akciğer kanserinden korunmada tüm faktörlerden daha önemli bir yere sahiptir (60–62).

Sigara içen kişilerde akciğer kanseri riski ve akciğer kanseri nedeniyle ölüm riski 15-30 kat artmıştır. On beş yıldan uzun süre sigara içmiş kişilerde dahi sigaranın bırakılması kansere yakalanma riskini sigaraya devam eden kişilere göre %80-90 oranında azaltmaktadır. Bu nedenle tütünle mücadele hem sigaraya hiç başlamamış olan -özellikle hedef kitle olan adölesanları- hem de aktif şekilde sigara içen kişileri kapsayacak şekilde yürütülmelidir. Çok sayıda gelişmiş ülke bu konuda önemli ilerlemeler kaydetmiş ve bu durum tütün kullanma prevalansı ve akciğer kanseri insidansında azalmaya yol açmıştır. Tütün kontrolünde başarılı bir politika yürüttüğü kabul edilen ABD’de tütün kullanım sıklığı ve buna bağlı olarak akciğer kanseri insidansı azalması bu durumun bir örneğidir. Bununla birlikte küresel olarak bakıldığında 15 yaş üzeri kişilerde yaşa göre standartize edilmiş sigara içme prevalansı azalma eğiliminde olmasına rağmen nüfus artışına bağlı olarak sigara içen kişilerin sayısı artmakta ve tütün kullanımı hala salgın özelliği taşımaktadır. Bu nedenle tütünle mücadele akciğer kanserinden korunmanın kilit noktası olmaya devam etmektedir (51,60,61,63–65).

Tütünle ilgili faktörler dışında akciğer kanserinden korunmak için çevresel ve mesleki karsinogenlerle maruziyetin ortadan kaldırılması ve dengeli beslenme önem taşımaktadır (66)

Akciğer kanseri genellikle ileri evrede tanı koyulabilen bir kanserdir, bu nedenle hastaların büyük çoğunluğu tanı anında küratif tedavi şansını kaybetmektedir. Bu nedenle akciğer kanserinde primer korunmanın yanında sekonder korunmada önem taşımaktadır. Tarihsel süreç incelendiğinde yıllık akciğer grafisi ve/veya balgam sitolojisi ile tarama çalışmaları yapılmış fakat bu çalışmalarda mortalitede herhangi bir azalma tespit edilememiştir. Akciğer kanserinde tanının daha erken evrede konulması ve daha iyi sağkalıma ulaşılması için tarama yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir. ABD’de yürütülen geniş katılımlı National Lung Screening Trial (NLTS) çalışmasında düşük doz bilgisayarlı tomografi kullanımı ile akciğer kanseri taraması sonucunda akciğer kanserine bağlı mortalitenin %20 azaldığı gösterilmiştir. NLTS çalışmasının sonuçlarının yayınlanması ile ABD’de birçok dernek tarafından tarama rehberleri yayınlanmıştır. Avrupa Solunum Derneği de akciğer kanserinde tarama programı uygulamayı desteklediğini ve yakın zamanda Avrupa’da ve

dünyada ulusal tarama programlarının başlamasının olası olduğunu duyurmuştur (39,67–69).

Türkiye için akciğer kanseri tarama programı uygulaması 2016 yılında Akciğer Kanseri Çalıştay’ında değerlendirilmiş, olası bir taramanın olumlu ve olumsuz özellikleri tartışılmıştır. Çalıştay sonucunda, Türkiye için akciğer kanserinin epidemiyolojik özellikleri göz önünde bulundurulduğunda toplumsal taramaya uygun bir kanser olduğu fakat var olan imkanlarla henüz böyle bir programın ülke genelinde hayata geçirilemeyeceği belirtilmiştir. Çalıştay Raporu’nda ayrıca akciğer kanseri tarama programı pilot çalışmasının yapılmasının gelecekteki politikaların belirlenmesi açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (39).

Akciğer kanseri taramasında dikkat çeken bir nokta tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15’ini oluşturan KHAK için henüz etkin bir tarama programının bulunmamasıdır. Bu durum akciğer kanserinden korunmada birincil korunma yöntemlerinin önemini bir kez daha göstermektedir (70).

2.2.4. Histopatolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü, 2015 yılında akciğer tümörlerinin histopatolojik sınıflanmasında önemli değişikliklere yer vererek, 2004 yılında yapmış olduğu sınıflamayı güncellemiştir. Tedavi seçimi ve prognoz tahminine olanak sağlayan alt tiplendirmenin yapıldığı bu sınıflamada tümör hücrelerinin mikroskopik özelliklerinin yanı sıra tümörlere ait immünohistokimyasal ve moleküler özellikler de tanımlanmıştır (71).

Akciğer kanseri histolojik olarak küçük hücreli akciğer ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak iki ana gruba ayrılır. Küçük hücreli dışı histopatoloji, tüm akciğer kanserlerinin %80-85’ini oluşturur ve başlıca alt tipleri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinomdur. Adenokarsinom genellikle mukozal glandlardan gelişen ve tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %50’sini oluşturan en sık görülen akciğer kanseridir. Sigara içmeyen kişilerde ve kadınlarda en sık görülen tiptir. Diğer akciğer kanserlerine göre daha yüksek sıklıkta genç yaştaki kişilerde görülmektedir. Skuamöz hücreli karsinom, 1980’li yıllardan önce en sık görülen akciğer karsinomudur.

Genellikle santral lezyonlar olarak meydana gelir ve sigara öyküsü ile yakından ilişkilidir. Büyük hücreli karsinom sıklıkla geniş nekroz alanına sahip büyük boyutlu periferik yerleşimli kitlelerdir. Işık mikroskopuyla farklılaşmamış hücrelerden meydana geldiği görülmekle birlikte elektron mikroskobu ve İHK belirteçlerin birlikte kullanılmasıyla vakaların %90'ında skuamöz, glandüler ve nöroendokrin farklılaşmaya ait kanıtlar bulunmaktadır. KHDAK'nin bu üç ana alt tipte beraber sarkomatoid karsinom, adenoskuamöz karsinom, karsinoid tümörler, sınıflandırılmamış tümörler olmak üzere farklı alt tipleri bulunmaktadır.

Küçük hücreli karsinom sigara içmekle yakın ilişkilidir, sigara içmeyen kişilerde çok nadir görülür ve tüm bronkojenik karsinomların %15'ini oluşturur. KHAK nöroendokrin özellik gösterir ve tümör hücreleri genellikle sinaptofizin ve/veya kromogranin için pozitifdir. Hızlı yayılma özelliği gösteren KHAK hastalarının yaklaşık %60-70'inde tanı anında metastatik hastalığa sahiptir (6,71–73).

2.2.5. Evreleme

Uygun tedavi yönteminin seçilebilmesi ve klinik seyrin tahmin edilebilmesi açısından evreleme büyük önem taşımaktadır. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (International Association for the Study of Lung Cancer; IASLC) yaklaşık 95.000 akciğer kanserli hastanın verilerini incelemiş ve TNM evrelemesinin geliştirilmesine yönelik önerilerde bulunmuştur. Bu öneriler doğrultusunda güncellenen Sekizinci Baskı Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) TNM Evreleme Sistemi günümüzde yaygın olarak kullanılan evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi hem KHDAK hem KHAK için uygulanabilir fakat TNM Evrelemesinin kullanımı KHDAK için KHAK'ne göre daha yararlıdır (72,74–76).

Sekizinci Baskı AJCC T, N, M evreleri Tablo 1.'de gösterilmiştir

Tablo 1. Sekizinci Baskı AJCC TNM Evrelemesi T, N, M Faktörleri (76)

T: Primer Tümör	
Tx	Primer tümörün değerlendirilemiyor veya balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında malign hücrelerin görülmesine rağmen tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskipde lob bronşundan daha proksimale uzanmayan, en geniş çapı ≤ 3 cm.olan tümör
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom: baskın olarak lepidik paterni olan ve 5 mm. ve daha az invazyona sahip, 3 cm.den daha küçük tümör
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümör en geniş çapı; >1 cm ve ≤ 2 cm.
T1c	Tümör en geniş çapı; >2 cm ve ≤ 3 cm
T2	Tümör en geniş çapı >3 cm ve ≤ 5 cm. olan veya aşağıdaki özelliklerden birine sahip olan tümör. -Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutma -Visseral plevra invazyonu -Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (kısmi veya total atelektazi/pnömoni)
T2a	Tümör en geniş çapı; > 3 cm ve ≤ 4 cm
T2b	Tümör en geniş çapı; > 4 cm ve ≤ 5 cm
T3	$5\text{ cm} < \text{tümör çapı} \leq 7\text{ cm}$ veya göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard yapılarından birine direkt invazyon veya primer tümörle aynı lobda metastatik nodül(ler)

Tablo 1. (Devamı) Sekizinci Baskı AJCC TNM Evrelemesi T, N, M Faktörleri (76)

T4	Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, vertebra korpusu, karina, özefagus, gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör veya primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
N: Lenf Nodu Metastazı	
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 supraklaviküler lenf bezine metastaz
M: Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı taraf akciğerde metastatik nodül(leri), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
M1b	Tek bir ekstratorasik organda tek metastaz
M1c	Tek veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

T, N, M faktörleri kullanılarak hastalık evresinin belirlendiği AJCC TNM evreleme sisteminin sekizinci baskısı Tablo 2.'de ifade edilmiştir.

Tablo 2. Sekizinci Baskı AJCC TNM Evreleme Sistemi (76)

Evre	T	N	M
Okült karsinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
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
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

KHAK evrelemesinde yaygın olarak kullanılan sistem hastalığın sınırlı ve yaygın evre olarak iki gruba ayrıldığı evreleme sistemidir. Sınırlı evre hastalık, hastalığın tek hemitoraksta olduğu ve tek bir radyoterapi portuna dahil edilebilecek bölgesel lenf nodu tutulumu olduğunu ifade eder. Yaygın hastalık ise uzak metastaz, malign perikardiyal efüzyon, malign plevral efüzyon, kontralateral hiler tutulum ve kontralateral supraklavikular tutulumun olduğu, yaygın hastalığının sınırlı evre kapsamına dahil edilemeyecek kadar ilerlediği durumları ifade eder (72,74–76).

2.2.6. Prognostik Faktörler ve Sağkalım

TNM evresi KHDAK için en önemli prognostik faktörlerdendir. Evrenin ilerlemesiyle beraber sağkalım süresi azalmaktadır. Bir lenf nodu bölgesinde multipl metastaz ve tümör boyutunun 3 cm.den büyük olması kötü prognostik faktörlerdendir. SEER istatistiklerine göre KHDAK için 5 yıllık sağkalım oranları lokalize hastalık için %55.0, bölgesel hastalık için %27.4 uzak metastazı hastalık için %4.5 olarak tahmin edilmiştir.

Kanserin histopatolojik tipiyle prognoz arasındaki ilişkilerin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Nonskuamöz histolojinin kötü prognostik faktör olduğuna yönelik sonuçlar bulunmakla birlikte SEER istatistiklerine göre 5 yıllık sağkalım oranları; büyük hücreli karsinom için %15.5, skuamöz karsinom için %20.1 ve adenokarsinom için %25.0 olarak tahmin edilmiştir. Tümörün diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı ve gizli lenf nodu metastazı da prognoz üzerinde etkilidir. Tümörün moleküler yapısı tedavi şeklini ve dolayısıyla hastalığın klinik seyrini etkilemektedir. EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) pozitif adenokanserli hastalar EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlıdır ve bu durum hastalığın daha iyi prognozla seyretmesin neden olur. KHDAK sağkalımı bazı klinik faktörlerden etkilenmektedir. Performans durumunun kötü olması, pulmoner semptomların varlığı ve kilo kaybı azalmış sağkalım süresi ile ilişkilidir. Akciğer kanserinin seyrinde bir önemli faktörde kişinin tıbbi özgeçmişidir. Ek kronik hastalık varlığı olumsuz prognostik faktördür. Ayrıca yapılan çalışmalarda tanı öncesi yüksek kan laktat dehidrojenaz seviyesi

olan ve metastatik evrede yüksek alkalen fosfataz düzeyine sahip olan hastaların genel sağkalım süresi daha kısa bulunmuştur (15,77–82).

Küçük hücreli akciğer kanseri agresif seyirli bir kanserdir ve tedavisiz sağkalım süresi tahminen 2-4 ay arasındadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde olduğu gibi KHAK içinde evreye göre tahmini 5 yıllık sağkalım oranları farklılık göstermektedir. Medyan sağkalım süresi tahminen sınırlı evre hastalık için 15-20 ay, yaygın evre hastalık için 6-12 aydır. KHAK’nde uzak metastaz alanı da önemli prognostik faktörler arasındadır. Merkezi sinir sistemi ve/veya karaciğer metastazı olan hastaların kliniği daha kötü seyretmektedir. Endokrinolojik paraneoplastik sendrom varlığı, kötü performans düzeyi, kilo kaybı, yüksek kan laktat dehidrojenaz, alkalen fosfataz düzeyi ve hiponatremi diğer kötü prognostik göstergelerdir (72,83–87).

2.2.7. Tedavi

Akciğer kanseri hastalarında uygulanacak tedavi protokolü kanserin histopatolojik türü, evresi, moleküler özelliklere ve hastayla ilgili faktörlere bağlı olarak belirlenmektedir (80).

Evre 1 ve evre 2 KHDAK hastası kişilerin optimal tedavisi kansere yönelik cerrahi rezeksiyondur, operasyon kararı verilmeden önce hastaların yapılacak rezeksiyona uygunlukları araştırılmalıdır. Tam rezeke edilmiş evre 1a hastalık için adjuvan tedavinin yararı kanıtlanmamıştır, evre 1b hastalıkta ise sınır pozitifliği değerlendirilerek adjuvan kemoterapi/radyoterapi uygulanabilmektedir. Opere olmayan/olamayan hastalar için tek başına radyoterapi uygulanmaktadır. EGFR-1 pozitifliği olan evre 1b KHDAK hastalarda adjuvan osimertinib tedavisinin hastalıksız sağkalım süresinde anlamlı iyileşmeye neden olduğu bulunmuştur. Evre 2 hastalık için sınır pozitifliği olmasa bile adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Adjuvan radyoterapinin sağkalımda anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Evre 2 hastalıkta EGFR reseptörü pozitifliği durumunda evre 1b hastalıkta olduğu gibi hastalıksız sağkalım süresinde anlamlı iyileşmeye neden olduğu bulunmuştur. KHDAK kanseri hastalarında evre 3 tedavi için ‘gri zona’ oluşturmaktadır Genel olarak bakıldığında lenf nodu metastazı durumu dikkate alındıktan sonra hastalar için cerrahi rezeksiyon tercih edilebileceği gibi rezektabl evrede olmayan veya opere edilebilir

olmayan hastalar için kemoradyoterapi tercih edilmektedir. Evre 3a KHDAK hastalarında tümör rezeksiyonu gerçekleştirilebilirse tedavi süreci adjuvan kemoterapi ile devam edebileceği gibi neoadjuvan kemoradyoterapi ya da neoadjuvan kemoterapi ile adjuvan radyoterapi protokollerinden biri de tercih edilebilir. Bu gruptaki hastalar için optimal neoadjuvan tedavi seçeneği belirsizliğini korumaktadır. Evre 3 KHDAK hastalarında N2 veya N3 seviyesinde lenf nodu tutulumu olması halinde uygulanacak tedavi protokolü tartışmalı olmakla birlikte en sık tercih edilen yaklaşım kemoradyoterapi uygulamasıdır. Bu evrede kemoterapi verilemeyecek hastalara veya palyatif amaçlarla tek başına radyoterapi uygulanabilmektedir. Evre 3 hastalarda immünoterapi ilaçları veya hedefe yönelik ilaçlar tedavinin bir parçası olabilir. Evre 4 hastalık için tedavinin amacı sağkalım süresinin uzatılması ve semptomların kontrol edilmesidir. Bu aşamada öncelikli yaklaşım palyatif sistemik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesidir. Evre 4a hastalarda metastatik odağa yönelik cerrahi ve radyoterapi uygulanabilir. Evre 4b hastalıkta ise kanserin moleküler yapısına göre hedefe yönelik tedavi seçenekleri ve immünoterapi uygulanabilir (80,88–92).

KHAK kanseri genellikle yaygın hastalık evresinde tanı almakta olup genellikle kemoterapi tedavinin bir bileşeni olmaktadır. Bununla birlikte KHAK radyosensitif bir kanserdir ve tedavi de radyoterapinin de rolü bulunmaktadır. Sınırlı evredeki hastalar için tedavi hedefi kür sağlanmasıdır, en sık tercih edilen tedavi modalitesi kemoterapi ve radyoterapinin kombinasyonudur. Erken evrede dahi olsa KHAK tedavisi için cerrahinin rolü sınırlıdır. Cerrahi uygulanan hastaların lenf nodu tutulumları değerlendirilerek adjuvan kemoterapi ya da adjuvan kemoradyoterapi uygulanmaktadır.

Yaygın evre KHAK tedavisi palyatif amaçlar için uygulanmaktadır. Yaygın evrede önerilen tedavi sistemik kemoterapi olup tedavi yanıtına göre radyoterapi eklenebilmektedir. Yapılan çalışmalar tedavide sistemik kemoterapiyle birlikte atezolizumab/durvalumab kullanımının genel sağkalım süresinde anlamlı olarak iyileşmeye yol açtığını göstermiştir. Yaygın evredeki KHAK hastalarına semptomatik/palyatif amaçlarla radyoterapi uygulanmaktadır, beyin metastazı olan hastalaraysa tüm beyin ışınlaması önerilmektedir (73–78).

Sınırlı evredeki hastalara ve tümör yanıtı iyi olan yaygın evre hastalara profilaktik kranial radyoterapi önerilmektedir. Sınırlı evredeki hastalığı olan ve başlangıç tedavisine tam yanıt veren hastalar için profilaktik kranial radyoterapinin daha uzun sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur. Yaygın evredeki hastalıkta uygulanan profilaktik kranial radyoterapinin ise beyin metastazı sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (95,99,100).

2.3. Vücut Kitle İndeksi ve Kanser Sağkalımı Üzerindeki Etkisi

Vücut kitle indeksi yirmi ve üzeri yaştaki kişilerde beslenme durumunu gösteren bir ölçüttür. Kolay hesaplanabilir olması nedeniyle yaygın şekilde kullanılan VKİ'nin yağlanma ve aşırı kiloyla ilgili sorunları iyi şekilde ortaya koyduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte yalnızca boy ve kilo özelliklerinin kullanıldığı bu araç yaş, fiziksel aktivite, cinsiyet gibi etkenleri değerlendirmemesi nedeniyle adipoziteyi yanlış tahmin edebilmektedir. DSÖ Avrupa Bölgesi için VKİ (kg./m^2)'ye göre beslenme durumu kategorileri; 18.5'in altında zayıf, 18.5-24.9 arasında normal, 25.0-29.9 arasında preobez, 30.0-34.9 arasında obezite sınıf 1, 35.0-39.9 arasında obezite sınıf 2 ve 40'ın üzerinde obezite sınıf 3 olarak tanımlanmıştır (12).

Vücut kitle indeksinin sağlık üzerindeki etkileri çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur, bu araştırmalardan bir kısmı vücut kitle indeksi ile kanser arasındaki ilişkiyi etiyolojik açıdan incelemişken bir kısmı da kanser türlerinde vücut kitle indeksinin sağkalım üzerinde etkisini incelemiştir (101). Aşırı kilonun kolorektal kanser, özefagus adenokarsinomu, renal kanser, endometrium kanseri, postmenopozal meme kanseri, pankreas kanseri ve erkeklerde tiroid kanseri riskini artırdığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Aynı zamanda obezite multipl myelom, malign melanom, lösemi, Non-Hodgkin lenfoma ve rektal kanser için potansiyel risk faktörü olarak tanımlanmıştır (102,103). Vücut kitle indeksi kanser sağkalımı ilişkisiyle ilgili sonuçlarsa obezitenin belirli kanserler için risk faktörü olması kadar net değildir. Yapılan çalışmalar farklı kanserler için farklı sonuçlar verdiği gibi, aynı kanserin farklı tasarımlarla değerlendirildiği çalışmalardan da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (22,104). Konuyla

ilgili sistematik derleme ve metaanalizlerde obezitenin meme kanseri, endometrium kanseri, pankreas kanseri için daha kötü sağkalımla ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunmuştur. Yapılan çalışmalarda akciğer kanserinin de dahil olduğu bir grup kanserde ise preobezitenin veya obezitenin mutlaka kötü sağkalımla ilişkili olmadığı aksine iyi prognostik faktör olabileceği bulunmuştur. Renal hücreli kanser, diffüz büyük B hücreli lenfoma ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri için aşırı kilolu ya da obez olmanın daha iyi sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kolorektal kanser içinse obezitenin daha iyi prognostik ya da kötü prognostik faktör olduğu çalışmalarla karşılaşmak mümkündür (104–108).

Aşırı kilonun ya da obezitenin bazı kanserlerde iyi prognostik faktör olarak bulunması kanser için obezite paradoksunu gündeme getirmiştir. Obezitenin kanser hastalarında olduğu gibi kronik hastalığı olan kişilerdeki koruyucu etkisi, genel popülasyonda obezitenin iyi açıklanmış sağlık riskleri ile çeliştiği için obezitenin iyi prognostik etkisi 'paradoks' olarak isimlendirilmiştir. Yapılan çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlar öncelikle kanser için obezite paradoksunun gerçek bir fenomen mi yoksa yaş, VKİ ölçüm zamanı gibi değişkenlerden etkilenen yapay bir ilişki mi olduğunu açıklamayı gerektirmiştir. Örneğin kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada tanı öncesi ve tedavi öncesinde obez olmanın daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu fakat tanı sonrası ve tedavi sonrası aşırı kilonun daha iyi sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (20,107,109–114)

Obezite paradoksu temel olarak iki görüş zemininde tartışılmaktadır. Bir görüş obezite paradoksunun metodolojik sebeplerden kaynaklandığını diğer görüş ise bunun gerçek ve nedensel bir ilişki olduğunu savunmaktadır (22,110,115).

Kanser için obezite paradoksunun yalnızca metodolojik bir yanılsama olduğu düşüncesi VKİ'nin vücut kompozisyonlarını ölçemeyen bir araç olduğu, paradoksun sigara içme durumu, evre gibi potansiyel karıştırıcı faktörlerden ve seçim yanlılığından etkilendiği ve bazı normal kilolu hastaların bu VKİ aralığına kanser nedeniyle ulaştığı, dolayısıyla normal hastalarda obez hastalara göre daha kötü sağkalım süresinin ters nedensellik ile ilişkili olduğu gibi zeminlerde açıklanmaktadır. (20,22,110,115).

Yukarıda bahsedildiği üzere paradoksun eleştirildiği bir yön bu sonucun beslenme durumunun VKİ ile tanımlandığı çalışmalardan elde ediliyor olmasıdır. Bu görüşe göre obezite paradoksunun nedeni VKİ ile ölçüm yapmanın hastanın vücut kompozisyonunu doğru şekilde gösterememesidir yani aslında bu durum bir ‘vücut kitle indeksi’ paradoksudur. Bu hipoteze göre vücut kitle indeksi kas ve yağ dokusunun dağılımını değerlendirmede için kas kütlesi yüksek olan veya prognozu etkileyecek düzeyde yağ dokusu bulunmayan bir hasta obez olarak sınıflandırılabilir. Kanseri hastalarında obezite paradoksunun varlığını araştıran bir çalışmada bu önermeyi destekleyecek nitelikte bir sonuç elde edilmiştir. Bahsedilen çalışmada kanser hastaları için beslenme durumu VKİ kategorilerine göre değerlendirildiğinde obezite paradoksunun görüldüğü fakat beslenme durumu biyoelektrik empedans analizi ile değerlendirildiğinde obezite paradoksunun görülmeyeceği bulunmuştur. Aynı çalışmada yazarlar yağ kütlesinin yalnızca normal miktarda yağsız kütle varlığında koruyucu faktör olabileceği sonucuna ulaşmışlardır (22,116–118). Obezite paradoksuna yapılan başka bir eleştiri de VKİ-sağkalım ilişkisinin ırk, sigara kullanımı, kanserin histopatolojik alt tipi gibi birçok değişkenle etkileşime girmesidir. Bunlar ve sağkalımda etkili olabilecek diğer değişkenlerin karıştırıcı faktör olabileceği düşünülmektedir (22,119,120). Obezite paradoksu ile ilgili renal hücreli kanser hastalarında yapılan bir çalışmanın sonuçları dikkat çekicidir. Çalışmanın sonuçları obezite paradoksunu doğrulamıştır fakat aynı çalışmada obezite ortamında gelişen kanserlerin daha yavaş ilerleyen bir yapıya sahip olabilecekleri belirtilmiştir (121). Bahsedilen çalışmanın sonucuyla uyumlu şekilde, Ujvari ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da zayıf kişilerin obeziteye göre daha iyi korunma mekanizmalarına ve kanserin ilerleyebilmesi açısından daha elverişsiz şartlara sahip olduğu ve bu nedenle zayıf kişilerde görülen kanserlerin bu savunma mekanizmalarını aşabilen ve bu elverişsiz ortamda ilerlemeyi sürdürebilen agresif kanserler olduğu ileri sürülmüştür. Yazarlar paradoksu metodolojik sebeplerden farklı şekilde açıklamışlar, obezite paradoksunun obez hastalarda ve zayıf hastalarda görülen kanser agresifliğindeki farklılığın bir sonucu olabileceğini savunmuşlardır (122).

Obezite paradoksunun kanserler için gerçekten var olduğu görüşü ise fazla yağ dokusunun ekstra enerji rezervi sağlaması, obez hastalarda daha az agresif tümör

biyolojisi varlığı ve obez hastalarda tümör yanıtının daha iyi olduğu gibi hipotezlerle savunulmaktadır (110). Yağ dokudan salgılanan omentin, leptin gibi adipokinlerin potansiyel anti-tümör etkisi güncel olarak araştırılan bir konudur (18,123). Tütün kullanımı, vücut kitle indeksini düşürebilmesi ve bazı biyolojik mekanizmalarla ilişkisi nedeniyle vücut kitle indeksi-kanser sağkalımı arasındaki ilişkide kafa karıştırıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Tütün dumanında bulunan bazı lipofilik kanserojenlerin yağ dokuda çözünmesi nedeniyle obez hastalarda bu maddelerin sistemik dolaşımında daha seyrek konsantrasyonda bulunması potansiyel koruyucu mekanizma olabilmesi açısından incelenmektedir (124,125). Obezite paradoksunu açıklamaya yönelik önermelerden biri de bu hastaların kanser kaşeksisine daha dirençli olmaları ve fizyolojik rezervlerinin daha yüksek olduğudur. Bu doğrultuda bazı yazarlar metabolik komplikasyonların görülmediği metabolik sağlıklı obezite kavramından bahsetmektedirler (18,59,126).

Kanser sağkalımı vücut kitle indeksi çalışmaları büyük çoğunlukla obezite paradoksu ekseninde sürdürülmektedir. Vücut kitle indeksi ve kanser sağkalımı ile ilgili yapılan çalışmaların diğer yönü ise zayıf olmanın sağkalıma etkileridir. Yapılan çalışmalar kolorektal kanser, akciğer kanseri, serviks kanseri, baş-boyun skuamöz hücreli kanseri için ve mide kanseri için zayıf VKİ kategorisinde yer almanın daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (107,127–130). Zayıf hastalarda daha kısa sağkalımın bir nedenin meydana gelen kanserin daha agresif yapıda olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca sigara içen hastaların daha düşük VKİ'ye sahip olma eğilimleri düşünüldüğünde sigara hem zayıf VKİ'ye hem daha agresif tümöre hem ek sağlık sorunlarına aracılık ediyor olabilir ve bu değişkenlerin hepsi sağkalımda rol oynuyor olabilir. Bu faktörlere ek olarak zayıf hastalarda DNA hasarı ile sonuçlanan daha yüksek karsinojen duyarlılığı saptanmıştır. Tüm bunlarla birlikte zayıf hastaların daha düşük tedavi toleransı gösterebileceği bildirilmiştir. Zayıf VKİ'ye sahip kanser hastalarında belirtilen tüm bu nedenler daha düşük sağkalıma neden olabilmektedir (122,131–135).

3. MATERYAL METOD

3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu araştırma 2016-2020 tarihleri arasında tanı alan ve Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi radyasyon onkolojisi bölümünde tedavi gören akciğer kanseri hastalarının vücut kitle indeksi ile genel sağkalım süreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan retrospektif kohort türünde bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini 2016-2020 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı almış olan ve Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi radyasyon onkolojisi polikliniğinde tedavi gören hastalar oluşturmaktadır.

Belirtilen tarihlerde arasında tanı almış olan 394 akciğer kanseri hastasının dosyası taranıp, katılma kriterlerini karşılayan 238 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Doku biyopsisi ile kanıtlanmış olarak ilk kez 2016-2020 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı almış olmak,

Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi radyasyon onkolojisi bölümüne başvurmak ve en az bir fraksiyon radyoterapi uygulanmış olmak,

Tanı anında 18 yaşın üzerinde ve 85 yaşın altında olmak,

Hasta dosyasında veya hastane otomasyonunda tanı tarihi, tanı anındaki boy ve kilo bilgilerinin kayıtlı olması

3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

İkinci primer malignitenin bulunması

3.3. İzinler ve Etik

Çalışmaya başlamadan önce SDÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11/03/2021 tarih ve 7/135 sayılı etik onay alındı, çalışmada isim değişikliği yapılması nedeniyle tekrar etik kurul başvurusu yapıldı, SDÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından isim değişikliği kabul edildi ve 29/11/2021 tarih ve 22/340 sayılı etik onay alındı (Ek1).

Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi başhekimliğinden ve araştırmanın yapılacağı radyasyon onkolojisi bölümünden arşiv tarama ve çalışmayı yürütmeye ilişkin gerekli izinler alındı.

3.4. Araştırmanın Hipotezleri

1. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastaların vücut kitle indeksine göre genel sağkalım süresi farklılık göstermektedir.

2. Küçük hücreli akciğer kanseri olan hastaların vücut kitle indeksine göre genel sağkalım süresi farklılık göstermektedir.

3.5. Araştırmada Kullanılan Değişkenler

3.5.1. Araştırmada Kullanılan Bağımlı Değişkenler

1. Genel sağkalım süresi

3.5.2. Araştırmada Kullanılan Bağımsız Değişkenler

Sosyodemografik özellikler;

- Yaş

- Cinsiyet

Klinik özellikler;

- Tanı tarihi
- Ölüm durumu ve tarihi
- Vücut kitle indeksi
- Tanı anında ek kronik hastalık varlığı
- Tanı anında astım/kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyabetes mellitus, primer hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık varlığı, KHDAA için tanı anında psikiyatrik hastalık varlığı
- Sigara kullanım durumu
- KHAK için sigara paket-yıl maruziyeti
- Soygeçmişte (ailede) akciğer kanseri varlığı
- Tanı anındaki ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu

Tedaviye ait özellikler

- KHDAA için radyoterapi türü, kemoterapi durumu, cerrahi tedavi durumu
- KHAK için cerrahi tedavi durumu, kemoradyoterapi varlığı, profilaktik kraniyel ışınlama durumu

Patolojik özellikler

- KHDAA için kanserin histopatolojik alt tipi
- KHDAA için hastalığın tanı anındaki TNM evresi, primer tümör (T) evresi, bölgesel lenf nodu varlığı, uzak metastaz evresi (M)
- KHAK için tanı anında hastalığın evresi ve tümör çapı

3.6. Veri Toplama ve Değerlendirme

Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada 2016-2020 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı almış olan, SDÜ Uygulama ve Araştırma Hastanesi radyasyon onkolojisi bölümünde tedavi gören 394 akciğer kanseri hastasının dosyaları ve hastane otomasyon kayıtları bir araştırmacı tarafından (sadece çalışmayı yürüten araştırmacı) incelendi. Katılma kriterlerini karşılayan 238 akciğer kanseri hastası çalışmaya dahil edildi.

Hastaların ölüm durumları 21 Ağustos 2021 tarihi sonlanım noktası olacak şekilde kontrol edildi. Genel sağkalım yaşayan hastalar için ilk tanı tarihinden 21 Ağustos 2021 tarihine kadar geçen süre, ölen hastalar için ilk tanı tarihinden ölüme dek geçen süre olarak tanımlandı.

Hastaların boy ve kilo değerleri kaydedilerek vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastalar DSÖ Avrupa Bölgesi için VKİ (kg./m^2)'ye göre beslenme durumu kategorilerine (18.5'in altında zayıf, 18.5-24.9 arasında normal, 25.0-29.9 arasında preobez, 30.0-34.9 arasında obezite sınıf 1, 35.0-39.9 arasında obezite sınıf 2 ve 40'ın üzerinde obezite sınıf 3) uygun şekilde gruplandı (12). Hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle analizler sırasında KHDAA grubunda obezite sınıf 1 ve obezite sınıf 2 grupları birleştirildi.

Yaş değişkeni kategorik olarak 65 yaş kesim noktası olacak şekilde değerlendirildi.

Sigara içme durumu KHDAA ve KHAK için hiç içmemiş olanlar ve içiyor/bırakmış olarak iki grupta değerlendirildi. KHAK hastaları için ayrıca paket-yıl maruziyeti 60 paket-yıl kesim noktasına göre iki kategoride incelendi.

ECOG performans durumu analizlerde lineer olarak değerlendirildi. KHAK için ECOG performans skoru 2 olan ve 4 olan gruplarda sınırlı sayıda hasta olmasından dolayı hastalar ECOG performans skoru 0, 1 ve 2, 3 ve 4 kategorilerinde değerlendirildi.

Soygeçmişte akciğer kanseri öyküsü; birinci, ikinci, üçüncü ya da dördüncü derecede akrabalarından herhangi birinde akciğer kanseri öyküsün varlığı olarak değerlendirildi.

Ek sistemik hastalık varlığı ve var olan hastalıklar hasta dosyaları taranarak kaydedildi ve kansere en sık eşlik ettiği tespit edilen hastalıklar var/yok şeklinde kategorize edilerek incelendi.

KHDAK için T evresi, M evresi ve TNM evresi lineer olarak analiz edildi. TNM evrelemesine göre evre 1’de yer alan hasta sayısı sınırlı olduğu için evre 1 ve evre 2 grupları birleştirilerek analiz edildi. Bölgesel lenf nodu metastazı var/yok şeklinde gruplanarak incelendi.

3.7. İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma olarak verildi. Hastalara ait genel sağkalım süreleri ve beş yıllık genel sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı, değişkenlerin genel sağkalım süresi üzerindeki etkileri log-rank testi ve tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendi. Vücut kitle indeksine göre sağkalım eğrileri Kaplan-Meier ve Cox regresyon plot ara yüzleri kullanılarak oluşturuldu.

Sağkalımı öngörmedeki bağımsız değişkenler Enter yöntemi kullanılarak çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendi. Hem KHDAK hem KHAK için çok değişkenli regresyon modeline tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan ($p < 0.05$) veya anlamlılık değeri tip 1 hata değerine yakın olan ($p = 0.25$ sınır değeriyle) değişkenler analize dahil edildi. KHAK için cinsiyet uygun sınır değerde olmasına karşın modele dahil edildiğinde ilgili değişken için analiz sonucu hesaplanamadığından modele dahil edilmedi. Ayrıca çoklu bağlantılılık (multicollinearity) probleminin çözümlenebilmesi için VIF değerleri ve değişkenler arası korelasyon değerleri kontrol edildi. VIF değeri 2’nin üzerinde olan değişkenler tespit edildi ve birbiriyle yüksek korelasyon gösteren değişkenlerden yalnızca biri analize alındı. KHDAK’de teklilik sorununun çözümlenebilmesi için TNM evresinin dahil edildiği modele T evresi, N evresi dahil edilmedi. İstatistiksel analizler için SPSS (Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket Programı) for Windows versiyon 22.0 paket programı kullanıldı ve tip-1 hata düzeyinin %5’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.8. Araştırmanın Zamanlanması

Araştırmanın planlama ve izinlerin alınma süreci altı ay, veri toplama aşaması dört ay, analiz ve rapor yazımı üç ay, literatür tarama aşaması planlama aşamasından başlayarak yazım bitinceye dek yaklaşık on üç ay sürdü.

3.9. Araştırmanın Güçlü ve Kısıtlı Yanları

Araştırmadaki veri toplama işleminin tamamı tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır. Bu durum verinin tutarlılığını artırması açısından araştırmanın güçlü yanıdır. Türkiye’de vücut kitle indeksinin akciğer kanserinde sağkalım süresine etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışmanın bulunması çalışmanın bir diğer güçlü yanıdır.

Araştırmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Araştırmanın evrenini Isparta ilinin Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi radyasyon onkolojisi polikliniğinde tedavi gören hastalar oluşturduğundan araştırma sonuçları yalnızca bu gruba genellenebilir. Veriler dosya kayıtları ve hastane otomasyon kayıtları kullanılarak elde edildiği için tanı tarihi, boy ve kilo verilerine ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilemedi. KHDAK grubunda obezite sınıf 3 ve KHAK grubunda obezite sınıf 2 ve obezite sınıf 3 aralığında hasta olmadığı için belirtilen aralıklarda vücut kitle indeksine sahip olmanın sağkalım üzerindeki etkisi değerlendirilemedi. Araştırmanın bir diğer kısıtlılığı da KHAK için sigara kullanma durumu, cinsiyet ve kemoradyoterapi değişkenleriyle ilgili gruplarda hasta sayısının sınırlı olmasıdır.

4. BULGULAR

Katılma kriterlerini karşılayan 238 hastaya ait veriler incelendi. Araştırma grubundaki hastaların %77.7'sinin (n=185) küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastası, %22.3'ünün (n=53) küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastası olduğu görüldü.

Hastaların ölüm durumları 21 Ağustos 2021 tarihine göre kayıt altına alındı, belirtilen tarihe kadar çalışmaya dahil edilen KHDAK hastalarının %81.1'inin (n=150), KHAK hastalarının %90.6'sının (n=48) öldüğü bulundu.

KHDAK kanseri hastalarının ortalama sağkalım süresi 13.20 (GA: 10.07-16.34) ay, KHAK hastalarının ortalama sağkalım süresi 10.80 (5.38-16.23) ay olarak bulundu. Kanser türlerine göre ortalama sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p<0.167$).

Hastaların 5 yıllık genel sağkalım hızları KHDAK için %8.4 ve KHAK için %8.3 olarak bulundu. Histopatolojik alt tiplere göre hasta ve ölüm sayıları, ortalama sağkalım süresi ve 5 yıllık genel sağkalım hızı Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 3. Histopatolojik Alt Tiplere Göre Hasta ve Ölüm Sayıları, Ortanca Sağkalım Süresi ve Beş Yıllık Genel Sağkalım Hızı

Histopatolojik Alt Tip	Hasta Sayısı	Ölüm Sayısı	Ortanca Sağkalım* (ay) (%95 GA)	p**	5 Yıllık GSH*
KHDAK	185	150	13.20 (10.07-16.34)		0.084
KHAK	53	48	10.80 (5.38-16.23)	0.164	0.083

GA: Güven Aralığı, KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, GSH: Genel Sağkalım Hızı

Değişkenlerin analizinde *Kaplan-Meier yöntemi ve **Log Rank testi kullanıldı.

4.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

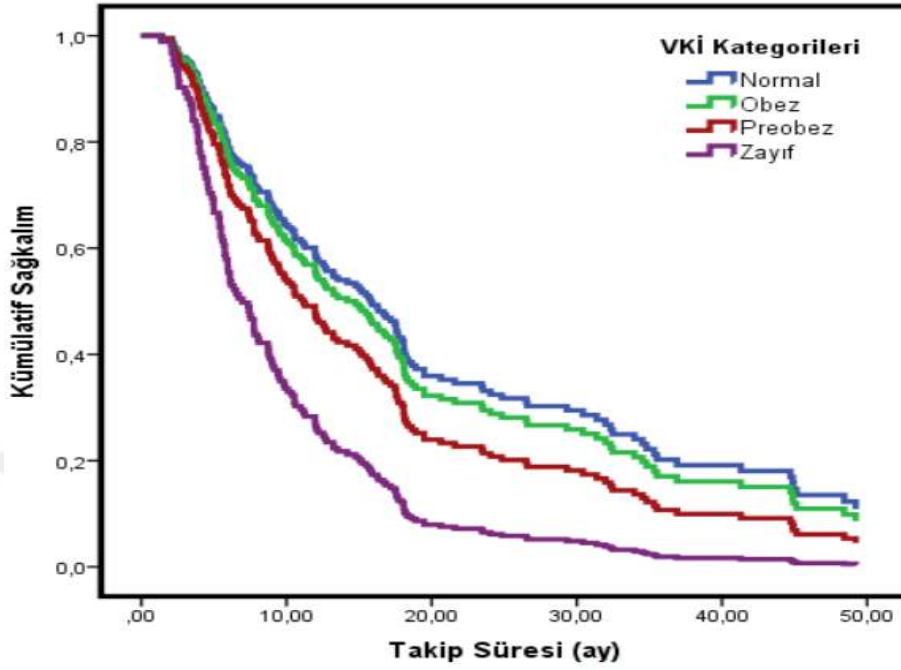
Katılma kriterlerini karşılayan 185 KHDAK hastasının verileri analiz edildi. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının DSÖ Avrupa Bölgesi vücut kitle indeksi sınıflamasına göre dağılımları incelendiğinde %5.9'unun (n=11) zayıf, %54.1'inin (n=100) normal, %26.5'inin (n=49) preobez olduğu, %11.4'ünün (n=21) obezite sınıf 1, %2.2'sinin (n=4) obezite sınıf 2 grubunda yer aldığı bulundu. Hasta sayısının az olması nedeniyle analizler sırasında obezite sınıf 1 ve obezite sınıf 2 grupları birleştirildi. Yapılan sağkalım analizi sonucunda ortalama sağkalım süresi obez grup için 18.07 ay (15.60-20.53), normal grupta 15.47 ay (11.47-18.87), preobez grupta 11.17 ay (8.42-13.91), zayıf grupta 7.78 ay (5.16-10.41) olarak bulundu. VKİ grupları arasında genel sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık bulundu (p=0.031) fakat bu anlamlı farklılık yapılan post hoc testler sonucunda kayboldu. Normal VKİ'ye sahip grup referans alınarak yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda zayıf hastaların ölüm riski normal hastalara göre 2.47 (GA: 1.26-4.84) kat fazla bulundu (Tablo 4.) Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri için VKİ kategorilerine göre kümülatif sağkalım eğrileri Şekil 1.'de ifade edildi.

Tablo 4. KHDAK Hastalarında Vücut Kitle İndeksinin Sağkalıma Etkisi ve Ortanca Sağkalım Süreleri

Kategoriler	n (%)	HR* (%95 GA)	Ortanca Sağkalım** (ay) (%95 GA)	p***
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	≥30 (Obez)	25 (13.5)	1.10(0.68-1.77)	18.07 (15.60-20.53)
	25-29.9 (Pre-obez)	49 (26.5)	1.39(0.95-2.04)	11.17 (8.42-13.91)
	18.5-24.9 (Normal)	100(54.1)	1 Ref.	15.47(11.47-18.87)
	≤18.5 (Zayıf)	11 (5.9)	2.47(1.26-4.84)	7.78 (5.16-10.41)

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, HR: Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı, Ref: Referans grup Değişkenlerin analizinde *Cox regresyon analizi, **Kaplan-Meier yöntemi, ***Log Rank testi kullanıldı.

^a Yapılan post-hoc test sonucu anlamlılık kayboldu.



Şekil 1. KHDAK’de Vücut Kitle İndeksine Göre Kümülatif Sağkalım Eğrileri

Araştırma grubunun %89.2’si erkek hastalardan oluşuyordu, hastaların yaş ortalaması 62.54 ± 8.56 (en küçük 34, en büyük 83) olarak bulundu. Hastalar yaş gruplarına göre 65 yaşın altındakiler ve 65 ve üzeri yaştakiler olarak iki kategoriye ayrıldı. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre ortanca sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0.060$; $p=0.976$).

Hastaların %84.3’ü’i sigara içen/bırakmış grupta yer almaktaydı ve %90.3’ünün soygeçmişinde akciğer kanseri öyküsü yoktu. Sigara içme durumu ve soygeçmişte akciğer kanseri öyküsü durumuna göre ortanca sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0.086$; $p=0.721$).

Araştırma grubunun %24.9’unun ECOG performans skoru 0; %48.6’sının 1; %14.1’inin 2; %9.2’sinin 3 ve %3.2’sinin 4 olarak bulundu. ECOG performans skorundaki artışın doğrusal bir eğilimle sağkalım süresini anlamlı olarak azalttığı bulundu (lineer, $p<0.001$). ECOG performans skorundaki 1 birimlik artışın ölüm riskini 1.39 (GA: 1.19-1.63) kat artırdığı bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. KHDAK Hastalarında Cinsiyet ve Bazı Klinik Özelliklerin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri

Değişkenler	Kategoriler	n (%)	HR* (%95 GA)	Ortanca Sağkalım** (ay) (%95 GA)	p***
Cinsiyet	Kadın	20 (10.8)	1 (Ref.)	19.48 (16.15-22.80)	0.060
	Erkek	165 (89.2)	1.66 (0.97-2.84)	12.05 (9.54-14.57)	
Yaş	< 65	111 (60.0)	1 (Ref.)	14.19 (9.69-18.69)	0.976
	≥ 65	74 (40.0)	0.99 (0.71-1.38)	12.64 (8.93-16.90)	
Sigara İçme Durumu	Hiç içmemiş	29 (15.7)	1 (Ref.)	19.48 (15.62-23.34)	0.086
	İçiyor/ Bırakmış	156 (84.3)	1.47 (0.94-2.30)	11.95 (9.68-14.29)	
ECOG Performans Skoru	0	46 (24.9)	Sırasıyla	21.58 (6.67-36.49)	<0.001 (lineer)
	1	90 (48.6)	(0/1/2/3/4)	12.18 (8.78-15.59)	
	2	26 (14.1)	ECOG	8.08 (1.89-14.26)	
	3	17 (9.2)	performans	7.75 (4.77-10.72)	
	4	6 (3.2)	skorunun 1 birim artışında	4.23 (3.21-5.26)	
Ailede Akciğer Kanseri	Yok	167 (90.3)	RR: 1.39 GA: 1.19-1.63	12.49 (9.63-15.66)	0.721
	Var	18 (9.7)	1 (Ref.)	15.80 (8.08-23.52)	

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, HR: Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı, Ref:Referans grup, VKİ: Vücut kitle indeksi, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Değişkenlerin analizinde *Cox regresyon analizi, **Kaplan-Meier yöntemi, ***Log Rank testi kullanıldı.

Hastaların %71.4'ünde kansere ek sistemik hastalığın olduğu bulundu. En sık görülen ek sistemik hastalık %31.4 sıklıkla hipertansiyondu. KHDAK'ye en sık eşlik eden diğer hastalıkların astım/KOAH (%27.0), kardiyovasküler hastalıklar (aritmî, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, kalp kapağı replasmanı; %21.6), hiperlipidemi (%17.3), diabetes mellitus (%16.8) ve psikiyatrik hastalıklar (majör depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, şizofreni, anksiyete bozukluğu; %9.7) olduğu görüldü. Ek sistemik hastalık varlığına göre ortanca sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.624) (Tablo 6).

Tablo 6. KHDAK Hastalarının Tıbbi Özgeçmiş Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri

Değişkenler	Kategoriler	n (%)	HR**	Ortanca Sağkalım** (ay) (%95 GA)	p***
Ek Sistemik Hastalık	Yok	53 (28.5)	1 (Ref.)	14.75 (8.99-20.50)	0.624
	Var	132 (71.4)	0.91 (0.64-1.30)	12.64 (8.78-16.51)	
Astım/ KOAH	Yok	135 (73.0)	1 (Ref.)	15.01 (11.75-18.27)	0.855
	Var	50 (27.0)	1.03 (0.72-1.48)	10.97 (7.15-14.79)	
DM	Yok	154 (83.2)	1 (Ref.)	13.24 (10.19-16.28)	0.641
	Var	31 (16.8)	1.10 (0.72-1.70)	10.54 (5.79-15.29)	
HT	Yok	127 (68.6)	1 (Ref.)	13.24 (9.61-16.86)	0.535
	Var	58 (31.4)	0.89 (0.63-1.26)	12.51 (7.37-17.65)	
Hiperlipidemi	Yok	153 (82.7)	1 (Ref.)	13.53 (10.07-17.00)	0.182
	Var	32 (17.3)	1.33 (0.87-2.02)	11.99 (8.61-15.36)	
Kardiyovasküler Hastalık	Yok	145 (78.4)	1 (Ref.)	13.24 (9.96-16.51)	0.311
	Var	40 (21.6)	1.21 (0.83-1.78)	20.61 (5.03-18.94)	
Psikiyatrik Hastalık	Yok	167 (90.3)	1 (Ref.)	13.20 (9.86-16.54)	0.426
	Var	18 (9.7)	0.78 (0.43-1.41)	12.18 (2.86-21.51)	

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğeri Kanseri, Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı, Ref:Referans grup, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Değişkenlerin analizinde *Cox regresyon analizi, **Kaplan-Meier yöntemi, ***Log Rank testi kullanıldı.

Kanserin patolojik özellikleri incelendiğinde en sık görülen histopatolojik tipin adenokarsinom (%49.7) olduğu görüldü. Histopatolojik tipe göre ortanca sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.207$).

Kadın hastaların %80'i, erkek hastaların %49'u adenokanser alt tipine sahipti. Kadın hastaların adenokanser alt tipine sahip olma sıklığı erkeklere göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$). Aynı zamanda sigara içmeyen hastaların %86.2'si adenokanser alt tipine sahipken sigarayı bırakmış ya da hala sigara içen hastaların %45.9'u adenokanser alt tipinde hastalığı vardı. Sigara içmeyen hastaların adenokanser alt tipine sahip olma sıklığı diğerlerine göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

Hastaların %48.1'inin tanı anında T evresi T4 olarak bulundu ve %17.8'inin tanı anında bölgesel lenf nodu metastazı yoktu. Tanı anında %41.6 sıklıkta hastanın M evresi M1c idi. Uzak metastaz varlığı olan hastalarda metastaz bölgeleri karşı akciğer, plevra, bölgesel olmayan lenf nodları, beyin, larenks, böbrek, karaciğer, kemik, sürrenal bez, tiroid olarak kaydedildi.

Hastaların T evresi ile ortanca sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.052$). Bölgesel lenf nodu metastazı olmayan hastaların ortanca sağkalım süresi bölgesel lenf nodu metastazı olan hastalara göre anlamlı olarak daha uzundu ($p=0.008$). Bölgesel lenf nodu metastazı olan hastaların ölüm riski olmayanlara göre 1.82 (GA: 1.16-2.86) kat fazla bulundu.

Metastaz evresindeki artış ile sağkalım süresi arasında doğrusal olarak azalma eğilimi olduğu görüldü ve metastaz evresinde sırasıyla (0/ 1a /1b /1c) 1 birim artışın sağkalım süresini anlamlı olarak azalttığı bulundu (lineer, $p<0.001$). Ayrıca metastaz evresinin sırasıyla (0/1a/1b/1c) 1 birim artışında ölüm riskinin 1.42 (GA: 1.27-1.60) kat arttığı bulundu. Tümör patolojik özelliklerinin sağkalıma etkisi ve bu özelliklere göre ortanca sağkalım süreleri Tablo 7.'de ifade edildi.

Tablo 7. KHDAK Hastalarında Tümör Patolojik Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri

Değişkenler	Kategoriler	n (%)	HR* (%95 GA)	Ortanca Sağkalım** (ay) (%95 GA)	p***
Histopatolojik Tip	Adenokarsinom	92 (49.7)	1 (Ref.)	14.75 (10.36-19.14)	0.207
	SCC	83 (44.9)	0.89 (0.64-1.25)	13.20 (8.57-17.84)	
	KHDAK, NOS	10 (5.4)	1.62 (0.83-3.15)	7.52 (2.84-12.20)	
T Evresi	Evre 1	19 (10.3)	Sırasıyla	14.19 (9.05-19.33)	0.052
	Evre 2	26 (14.1)	(1/2/3/4) T	20.63 (14.25-27.00)	
	Evre 3	51 (27.6)	evrenisinin 1	15.80 (12.12-19.48)	
	Evre 4	89 (48.1)	birim artışında RR: 1.14 GA: 0.97-1.34	10.38 (7.42-13.34)	
Bölgesel Lenf Nodu Metastazi	Yok	32 (17.8)	1 (Ref.)	18.13 (2.40-33.86)	0.008
	Var	153 (82.7)	1.82 (1.16-2.86)	11.95 (9.31-14.60)	
M Evresi	M0	90 (48.6)	Sırasıyla	21.58 (13.90-29.26)	<0.001 (lineer)
	M1a	10 (5.4)	(0/1a/1b/1c) M evrenisinin 1	12.64 (11.58-13.71)	
	M1b	8 (4.3)	birim artışında	10.11 (1.42-18.81)	
	M1c	77 (41.6)	RR: 1.42 GA: 1.27-1.60	7.78 (5.49-10.07)	

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, HR: Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı, Ref:Referans grup, SSC: Skuamöz Hücreli Karsinom, NOS: Not Otherwise Specified, Alt Tiplendirme Yapılamayan

Değişkenlerin analizinde *Cox regresyon analizi, **Kaplan-Meier yöntemi, ***Log Rank testi kullanıldı.

Hastaların %2.2'si (n=4) evre 1, %4.3'ü (n=8) evre 2, %42.2'si (n= 78) evre 3 ve %51.4'ü (n=95) evre 4 hastalığa sahipti. Analizlerin yapılabilmesi için evre 1 ve evre 2 hastalığa sahip olan gruplar birleştirildi. Hastalığın evresine göre ortanca sağkalım süresinde anlamlı farklılık bulundu, evrede sırasıyla (1 ve 2/3/4) meydana gelen her 1

birim artış doğrusal bir eğilimle sağkalım süresinde anlamlı olarak azalmaya neden olmaktadır (lineer, $p<0.001$). Hastalık evresindeki sırasıyla (1 ve 2/3/4) 1 birim artışın ölüm riskini 2.30 (GA: 1.70-3.11) kat olarak artırdığı görüldü.

Hastalar uygulanan tedaviler yönünden incelendiğinde %87.6'sına kanserle ilgili cerrahi müdahale uygulanmadığı görüldü. Cerrahi tedavi durumuna göre ortanca sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.072$). Radikal cerrahi uygulanan grup referans kabul edildiğinde cerrahi müdahale uygulanmayanların ölüm riski 2.43 (1.06-5.53) kat, palyatif cerrahi uygulananların ölüm riski 2.86 (1.07-7.60) kat fazla bulundu. Uygulanan radyoterapi türü açısından bakıldığında hastaların %58.4'ünün yalnız palyatif radyoterapi aldığı görüldü.

Hastaların uygulanan radyoterapi türüne göre ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan radyoterapi alan gruptaki hastaların en uzun ortalama sağkalım süresine sahip olduğu bulundu. Alınan RT türüne göre ortanca sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). Yapılan post hoc test sonucunda Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan RT alan hastaların ortanca sağkalım süresinin yalnız palyatif RT alan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan radyoterapi alan hastalar referans kabul edildiğinde, yalnız palyatif radyoterapi alan hastaların ölüm riskinin 2.82 (GA: 1.92-4.15) kat fazla olduğu hesaplandı.

Hastaların kemoterapi durumları ile ortalama sağkalım süresi anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). Yapılan pot hoc testlerde Adjuvan/Neoadjuvan/KRT alan grubun ortalama sağkalım süresinin yalnız palyatif KT alan gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p<0.001$). Ayrıca post hoc test sonuçlarına göre Adjuvan/Neoadjuvan/KRT+Palyatif KT alan grubun ortalama sağkalım süresi yalnız palyatif KT alan gruptan ve KT almayan gruptan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p<0.001$; $p=0.005$). Adjuvan/Neoadjuvan/KRT alan grup referans alındığında yalnız palyatif kemoterapi alan hastaların ölüm riski 2.47 (GA: 1.61-3.78) kat ve kemoterapi almamış olan hastaların ölüm riski 2.55 (GA: 1.24-5.25) kat fazla bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. KHDAK Hastalarının Evre ve Tedavi Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri

Değişkenler	Kategoriler	n (%)	HR* (%95 GA)	Ortanca Sağkalım** (ay) (%95 GA)	p***
Evre	1 ve 2	12 (6.5)	<i>Sırasıyla (1 ve 2/3/4) evrenin 1 birim artışında</i> RR: 2.30 GA: 1.70-3.11	41.29 (9.01-73.57)	<0.001 <i>(lineer)</i>
	3	78 (42.2)		21.58 (14.26-28.90)	
	4	95 (51.4)		9.03 (7.05-11.01)	
Cerrahi Tedavi Durumu	Radikal Cerrahi	8 (4.3)	1 (Ref.)	41.29 (19.55-63.03)	0.072
	Cerrahi Müdahale Yok	162 (87.6)	2.43 (1.06-5.53)	12.51 (9.28-15.75)	
	Palyatif Cerrahi	15 (8.1)	2.86 (1.07-7.60)	10.38 (8.22-12.53)	
RT Türü	Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan	62 (33.5)	1 (Ref.)	23.52(16.27-30.77)	<0.001^a
	Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan+Palyatif	15 (8.1)	1.50 (0.80-2.82)	16.26(10.62-21.09)	
	Yalnız Palyatif	108 (58.4)	2.82 (1.92-4.15)	9.56 (7.37-11.74)	
KT Durumu ¹	Adjuvan/Neoadjuvan/KRT	45 (24.3)	1 (Ref.)	18.13(12.72-23.54)	<0.001^b
	Adjuvan/Neoadjuvan/KRT+Palyatif	25 (13.5)	2.48(0.41-3.08)	36.89 (25.93-47.86)	
	Yalnız Palyatif	103 (55.7)	2.47 (1.61-3.78)	12.98 (8.13-11.64)	
	KT almamış	12 (6.5)	2.55 (1.24-5.25)	12.63 (0.00-11.30)	

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, HR: Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı, Ref: Referans grup, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi

Değişkenlerin analizinde *Cox regresyon analizi, **Kaplan-Meier yöntemi, ***Log Rank testi kullanıldı.

¹Ortanca sağkalım süresi hesaplanamadığı için ortalama sağkalım süresi verildi.

^a Fark, Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan RT alan grup ile yalnız palyatif RT alan grup arasındadır (p<0.001).

^b Fark;

1. Adjuvan /Neoadjuvan /KRT alan grup ile yalnız palyatif KT alan grup arasındadır (p<0.001).

2. Adjuvan/Neoadjuvan/KRT + Palyatif KT alan grup ile yalnız palyatif KT alan (p<0.001) ve KT almayan (p=0.005) grup arasındadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalım süresine etki eden faktörlerin birlikte değerlendirilebilmesi için çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan ($p < 0.05$) veya anlamlılık değeri tip 1 hata değerine yakın olan ($p = 0.25$ sınır değeriyle) değişkenler analize dahil edildi. Ayrıca çoklu bağlantılılık probleminin çözümlenebilmesi için (multicollinearity) VIF değerleri ve değişkenler arası korelasyon değerleri kontrol edildi. VIF değeri 2'nin üzerinde olan değişkenler tespit edildi ve birbiriyle yüksek korelasyon gösteren değişkenlerden yalnızca biri analize alındı. Bu kapsamda evre ile çoklu bağlantılılık gösteren M evresi ile RT türü ile çoklu bağlantılılık gösteren KT Durumu durumu analize dahil edilmedi. Teklilik (singularity) sorununun çözümlenebilmesi için, TNM evresinin dahil edildiği modele T evresi, N evresi dahil edilmedi. Tüm bu kriterlerin uygulanmasının ardından modele dahil edilecek değişkenler, VKİ, cinsiyet, ECOG performans skoru, HL varlığı, sigara kullanımı, histopatolojik tip, evre, cerrahi tedavi durumu ve RT türü olarak belirlendi. Son durumda oluşturulan modelde yer alan değişkenlerin VIF değerleri 1.052 ile 1.817 arasında değişkenlik göstermekteydi. Çok değişkenli analizler sırasında VKİ için tüm gruplar ayrı ayrı referans kabul edilerek her grubun risk düzeyi referans grupla karşılaştırıldı. Normal grup referans kabul edildiğinde zayıf grubun ölüm riski 2.41 (GA: 1.20-4.84) kat fazla bulundu. Çok değişkenli analiz sonucunda adenokanser referans alındığında KHKDAK, NOS (not otherwise specified, alt tiplendirme yapılamayan) grubunda olanların ölüm riskinin 2.26 (GA: 1.11-4.60) kat fazla olduğu saptandı. Evre ve ECOG performans skoru lineer olarak analize alındı. Evrenin sırasıyla (1 ve 2/3/4) 1 birim artışı ölüm riskini 1.66 (GA: 1.10-2.50) kat artırdı. ECOG performans skorunda sırasıyla (0/1/2/3/4) 1 birim artışın ölüm riskini 1.31 (GA: 1.09-1.58) kat artırttığı görüldü. Radyoterapi türü ile ölüm riski arasındaki ilişki incelendiğinde Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan RT alan hastalar referans alındığında yalnızca palyatif RT alan hastaların ölüm riskinin 2.18 kat (GA:1.35-3.53) arttığı görüldü. Çok değişkenli analize ilişkin sonuçlar Tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Genel Sağkalım Süresi ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişkenler	HR	%95 Güven Aralığı	p
VKİ			
Normal	<i>1 (Ref.)</i>		
Obez	1.51	0.86-2.64	0.146
Preobez	1.49	0.99-2.24	0.055
Zayıf	2.41	1.20-4.84	0.013
<i>Obez</i>	<i>1 (Ref.)</i>		
<i>Preobez</i>	0.98	0.55-1.76	0.962
<i>Zayıf</i>	1.59	0.69-3.70	0.273
<i>Preobez</i>	<i>1 (Ref.)</i>		
<i>Zayıf</i>	1.62	0.77-3.38	0.198
Cinsiyet			
Kadın	<i>1 (Ref.)</i>		
Erkek	2.15	0.09-4.69	0.053
Sigara İçme Durumu			
Hiç içmemiş	<i>1 (Ref.)</i>		
İçiyor/ Bırakmış	1.31	0.65-2.52	0.415
HL			
Yok	<i>1 (Ref.)</i>		
Var	1.51	0.93-2.43	0.090

Tablo 9. (Devamı) Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Genel Sağkalım Süresi ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişkenler	HR	%95 Güven Aralığı	p
Histopatolojik Tip			
Adenokarsinom	1 (Ref.)		
KHDAK, NOS	2.26	1.11-4.60	0.024
SCC	1.14	0.76-1.71	0.514
Evre¹ (sırayla her 1 kategori geçişte)			
1 ve 2/ 3/ 4	1.66	1.10-2.50	0.015
ECOG Performans Skoru¹ (sırayla her 1 kategori geçişte)			
0/ 1/ 2 / 3/ 4	1.31	1.09-1.58	0.003
Rayoterapi Türü			
Küratif /Adjuvan/Neoadjuvan	1 (Ref.)		
Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan+Palyatif	1.58	0.81-3.11	0.177
Yalnız Palyatif	2.18	1.35-3.53	<0.01
Cerrahi Tedavi Durumu			
Radikal Cerrahi	1 (Ref.)		
Cerrahi Müdahale Yok	1.025	0.46-3.42	0.655
Palyatif Cerrahi	1.03	0.33-3.24	0.949

HR: Hazard Ratio, Ref:Referans grup, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom, NOS: Not Otherwise Specified, Alt Tiplendirme Yapılamayan, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Ölçeği

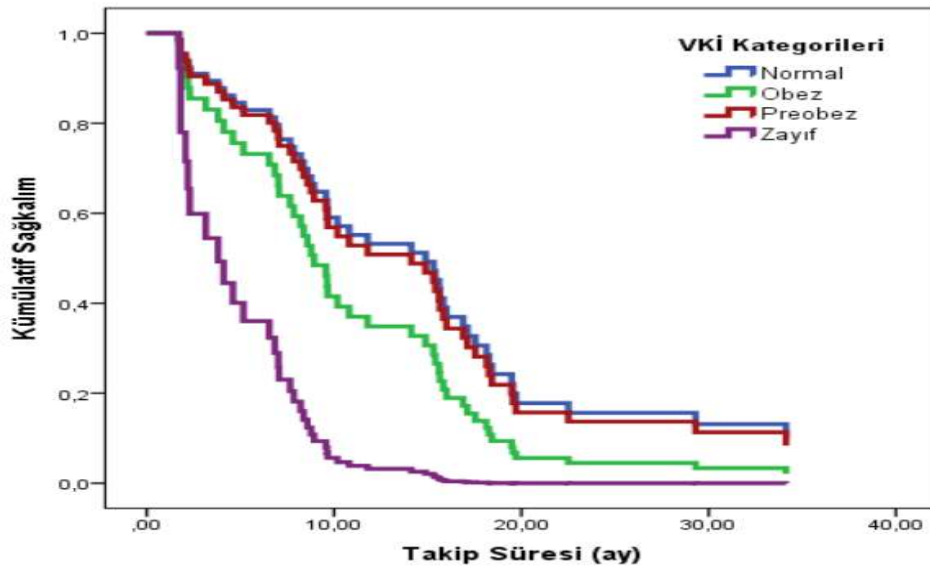
¹Lineer

Yöntem: Enter: -2 Log likelihood: 1335.369; Omnibus test of model coefficients: p = 0.000

4.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

Katılma kriterlerini karşılayan 53 KHAK hastasının verileri analiz edildi. Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının DSÖ Avrupa Bölgesi vücut kitle indeksi sınıflamasına göre dağılımları incelendiğinde %5.7'sinin (n=3) zayıf, %47.2'sinin (n=25) normal, %37.7'sinin (n=20) preobez olduğu, %9.4'ünün (n=5) obezite sınıf 1 grubunda yer aldığı bulundu.

Yapılan sağkalım analizi sonucunda obez grubun ortalama sağkalım süresi 9.65 ay (9.58-9.73), normal grubun 11.79 ay (3.26-20.32), preobez grubun 14.12 ay (1.52-26.72), zayıf grubun 3.15 ay (0.84-5.46) olarak bulundu. VKİ grupları arasında genel sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık bulundu ($p=0.029$). Yapılan post hoc testler sonucunda normal vücut kitle indeksine sahip hastaların ortalama sağkalım süresi zayıf grupta yer alan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.007$). Ortanca sağkalım süresi en uzun grup olan normal grup referans alınarak yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda zayıf hastaların ölüm riski normal vücut kitle indeksine sahip hastalara göre 5.46 (GA: 1.54-19.36) kat fazla bulundu. Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında VKİ kategorilerine göre kümülatif sağkalım eğrileri Şekil 2.'de ifade edildi. VKİ'nin sağkalıma etkisi ve ortalama sağkalım süreleri Tablo 10'da gösterildi.



Şekil 2. KHAK'de Vücut Kitle İndeksine Göre Kümülatif Sağkalım Eğrileri

Tablo 10. KHAK Hastalarında Vücut Kitle İndeksinin Sağkalıma Etkisi ve Ortanca Sağkalım Süreleri

	Kategoriler	n (%)	HR* (%95 GA)	Ortanca Sağkalım** (ay) (%95 GA)	p***
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	18.5-24.9 (Normal)	25 (47.2)	1 Ref.	11.79 (3.26-20.32)	0.029^a
	≥30 (Obez)	5 (9.4)	1.67 (0.61-4.54)	9.65 (9.58-9.73)	
	25-29.9 (Preobez)	20 (37.7)	1.072 (0.57-2.00)	14.12 (1.52-26.72)	
	≤18.5 (Zayıf)	3 (5.7)	5.46 (1.54-19.36)	3.15 (0.84-5.46)	

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, HR: Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı, Ref:Referans grup

Değişkenlerin analizinde *Cox regresyon analizi, **Kaplan-Meier yöntemi, ***Log Rank testi kullanıldı.

^a Fark normal grup ile zayıf grup arasındadır (p=0.007).

Araştırma grubunun %96.2'si erkekti, hastaların yaş ortalaması 61.92±8.99 (en küçük 43, en büyük 82) olarak bulundu. Hastalar yaş gruplarına göre 65 yaşın altındakiler ve 65 ve üzeri yaştakiler olarak iki kategoriye ayrıldı. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre sağkalım süresi incelendiğinde erkeklerin ortalama sağkalım süresi kadınlardan daha uzun bulundu fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, 65 yaşın altındaki hastaların ortalama sağkalım süresi 65 ve üzeri yaştaki hastalardan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0.213; p=0.023). Hastaların %92.5'inin sigara içen/bırakmış grupta yer aldığı bulundu. Sigara içen hastaların ortalama sigara maruziyeti 61.67±31.36 paket-yıl olarak hesaplandı. Hastalar sigara maruziyetine göre 60 paket-yıl ve altı maruziyeti olanlar ve 60 paket -yıl üzeri maruziyeti olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. İki grup arasında ortalama sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.146). Hastaların %83.0'ının soygeçmişinde akciğer kanseri öyküsü yoktu. Soygeçmişte akciğer kanseri öyküsü durumuna göre ortalama sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.059). Araştırma grubunun %22.6'sının ECOG performans skoru 0; %43.4'ünün 1; %13.2'sinin

2; %17.0'nın 3 ve %3.8'sinin 4 olarak bulundu. Analizler sırasında ECOG performans skoru 1 veya 2 olan hastalar birlikte, 3 veya 4 olan hastalar birlikte değerlendirildi. ECOG performans skorundaki artışın doğrusal bir eğilimle sağkalım süresini anlamlı olarak azalttığı bulundu (lineer, $p<0.01$). ECOG performans skorunda sırasıyla (0/1 ve 2/3 ve 4) 1 kategori geçişin ölüm riskini 1.85 (GA: 1.12-3.07) kat artırdığı görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. KHAK Hastalarında Cinsiyet, Yaş ve Bazı Klinik Özelliklerin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri

Değişkenler	Kategoriler	n(%)	HR* (%95 GA)	Ortanca Sağkalım** (ay) (%95 GA)	p***
Cinsiyet¹	Erkek	51 (96.2)	1 (Ref.)	16.61 (11.93-21.30)	0.213
	Kadın	2 (3.8)	2.42 (0.57-10.26)	7.31 (0.45-14.16)	
Yaş	< 65	34 (64.2)	1 (Ref.)	14.88 (8.31-21.45)	0.023
	≥ 65	19 (35.8)	1.98 (1.08-3.62)	7.65 (5.78-9.52)	
Sigara Maruziyeti	≤60 paket-yıl	41 (77.4)	1 (Ref.)	14.12 (7.69-20.55)	0.146
	>60 paket-yıl	12 (22.6)	1.62 (0.84-3.12)	7.06 (3.77-10.35)	
ECOG Performans Skoru	0	12 (22.6)	Sırasıyla (0/1 ve 2/3 ve 4) ECOG performans skorunun 1 kategori geçişinde RR: 1.85 GA: 1.12-3.07	15.31 (14.08-16.53)	<0.01 (lineer)
	1 ve 2	30 (56.6)		10.18 (0.97-19.39)	
	3 ve 4	11 (20.8)		6.83 (1.62-12.04)	
Ailede Akciğer Kanseri	Var	9 (17.0)	1 (Ref.)	14.12 (4.43-23.82)	0.059
	Yok	44 (83.0)	2.26 (0.96-5.40)	9.65 (3.03-16.28)	

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, HR: Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı, Ref: Referans grup, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Değişkenlerin analizinde *Cox regresyon analizi, **Kaplan-Meier yöntemi, ***Log Rank testi kullanıldı.

¹Ortanca sağkalım süresi hesaplanamadığı için ortalama sağkalım süresi verildi.

Hastaların tıbbi özgeçmişleri incelendiğinde %66.0'ında ek bir sistemik hastalığın olduğu bulundu. En sık görülen ek sistemik hastalık %32.1 sıklıkla hipertansiyondu. KHAK'ye en sık eşlik eden diğer hastalıkların diabetes mellitus (%28.3), kardiyovasküler hastalıklar (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, mitral yetmezlik; %26.4), hiperlipidemi (%24.5), astım/KOAH (%16.7) olduğu görüldü. Ek sistemik hastalık varlığına göre ortalanca sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.746). Hastaların tıbbi özgeçmişleri ile ortalanca sağkalım süresi ve ölüm riski arasındaki ilişkiler Tablo 12'de ifade edildi.

Tablo 12. KHAK Hastalarının Tıbbi Özgeçmiş Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri

Değişkenler	Kategoriler	n (%)	RR**	Ortanca Sağkalım** (ay) (%95 GA)	p***
Ek Sistemik Hastalık	Yok	18 (34.0)	<i>1 (Ref.)</i>	11.79 (3.32-20.26)	0.746
	Var	35 (66.0)	1.10 (0.60-2.02)	9.65 (3.22-16.09)	
Astım/KOAH	Yok	45 (83.3)	<i>1 (Ref.)</i>	10.80 (4.39-17.25)	0.857
	Var	9 (16.7)	0.93 (0.43-1.99)	10.18 (8.64-11.72)	
DM	Yok	38 (71.7)	<i>1 (Ref.)</i>	11.79 (4.69-18.89)	0.146
	Var	15 (28.3)	1.58 (0.84-2.95)	9.62 (6.30-12.94)	
HT	Yok	36 (67.9)	<i>1 (Ref.)</i>	14.12 (7.51-20.74)	0.260
	Var	17 (32.1)	1.41 (0.77-2.59)	9.56 (6.91-12.21)	
Hiperlipidemi	Yok	40 (75.5)	<i>1 (Ref.)</i>	9.62 (6.72-12.52)	0.457
	Var	13 (24.5)	0.77 (0.39-1.52)	15.83 (7.34-24.32)	
Kardiyo-vasküler Hastalık	Yok	39 (73.6)	<i>1 (Ref.)</i>	10.18 (7.45-12.91)	0.268
	Var	14 (26.4)	0.68 (0.34-1.34)	15.83 (0.59-31.07)	

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, HR: Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı, Ref:Referans grup, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Değişkenlerin analizinde *Cox regresyon analizi, **Kaplan-Meier yöntemi, ***Log Rank testi kullanıldı.

Hastaların %75.5'i tanı anında yaygın evre hastalığa sahipti. Yaygın evre hastalığa sahip olanların ortanca sağkalım süresi sınırlı evre hastalığa sahip olanlara göre anlamlı olarak daha kısaydı ($p=0.015$). Yaygın evredeki hastaların ölüm riski sınırlı evredekilere göre 2.37 (1.16-4.84) kat yüksek bulundu.

Tümöre ait özellikler incelendiğinde ortalama tümör çapının 6.60 ± 3.25 cm. olduğu hesaplandı. Tümör çapı lineer olarak analize alındığında çaptaki artış ile ölüm riski arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.128$).

Hastalar uygulanan tedaviler yönünden incelendiğinde %86.8'ine kanserle ilgili cerrahi müdahale uygulanmadığı görüldü. Cerrahi tedavi durumuna göre sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.687$).

Araştırma grubundaki hastaların tümüne kemoradyoterapi, palyatif radyoterapi ya da profilaktik kranial ışınlama tedavilerinden en az biri uygulanmıştı. Hastalar aldıkları kemoterapi açısından değerlendirildiğinde tüm hastaların kemoradyoterapi ya da palyatif kemoterapi tedavilerinden en az birini aldığı bulundu. Hastalar kemoradyoterapi uygulanma durumuna göre incelendiğinde %26.4 'üne kemoradyoterapi uygulandığı bulundu. Kemoradyoterapi uygulanan hastaların ortanca sağkalım süresi (17.11 ay) uygulanmayanlara (9.65 ay) göre anlamlı olarak yüksekti fakat aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.074$).

Hastaların %26.4'üne profilaktik kranial ışınlama (PKI) uygulandığı bulundu. PKI uygulanan hastaların ortanca sağkalım süresi uygulanmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.033$). PKI uygulanmayan hastaların ölüm riski uygulananlara göre 2.06 (1.04-4.09) kat yüksekti.

Hastalar uygulanan kemoterapi türü yönünden incelendiğinde %73.6'sının yalnız palyatif kemoterapi aldığı görüldü. Hastaların kemoterapi durumlarına göre ortanca sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.200$).

Evre ve tedavi özelliklerine göre ortanca sağkalım süreleri Tablo 13'te ifade edildi.

Tablo 13. KHAK Hastalarının Evre ve Tedavi Özelliklerinin Sağkalıma Etkisi ve Bu Özelliklere Göre Ortanca Sağkalım Süreleri

Değişkenler	Kategoriler	n (%)	HR* (%95 GA)	Ortanca Sağkalım** (ay)(%95 GA)	p***
Evre	Sınırlı	13 (24.5)	<i>1 (Ref.)</i>	17.54 (15.03-20.05)	0.015
	Yaygın	40 (75.5)	2.37 (1.16-4.84)	9.56(8.18-10.93)	
Cerrahi Tedavi Durumu¹	Radikal Cerrahi	2 (3.8)	<i>1 (Ref.)</i>	16.83 (2.97-30.70)	0.687
	Palyatif Cerrahi	5 (9.4)	0.31-16.84	18.03 (0.01-39.13)	
	Cerrahi Müdahale Yok	46 (86.8)	0.27-22.40	14.97 (11.20-18.75)	
KRT	Var	14 (26.4)	<i>1 (Ref.)</i>	17.11 (10.85-23.38)	0.074
	Yok	39 (73.6)	1.83 (0.93-3.62)	9.65 (7.16-12.15)	
Profilaktik Kranial Işınlama	Var	14 (26.4)	<i>1 (Ref.)</i>	18.13 (10.24-26.02)	0.033
	Yok	39 (73.6)	2.06 (1.04-4.09)	9.65 (7.16-12.15)	
Değişken	Ortalama±SS		RR* (%95 GA)		p*
Tümör Çapı (cm.)	6.60±3.25		0.98-1.17		0.128

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, HR: Hazard Ratio, GA: Güven Aralığı, Ref: Referans grup, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi

Değişkenlerin analizinde *Cox regresyon analizi, **Kaplan-Meier yöntemi, ***Log Rank testi kullanıldı.

¹ Ortanca sağkalım süresi hesaplanamadığı için ortalama sağkalım süresi verildi.

Küçük hücreli akciğer kanserinde sağkalım süresine etki eden faktörlerin birlikte değerlendirilebilmesi için çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan (p<0.05) veya anlamlılık değeri tip 1 hata değerine yakın olan

($p=0.25$ sınır değeriyle) değişkenler analize dahil edildi. Cinsiyet değişkeni için tek değişkenli analiz sonucunda anlamlılık değeri tip 1 hata için belirlenen sınır değerden ($p=0.25$) küçük olmasına rağmen modele dahil edildiğinde ilgili değişken için sonuç hesaplanamadığından modelden dışlandı. Ayrıca çoklu bağlantılılık probleminin çözümlenebilmesi için (multicollinearity) VIF değerleri ve değişkenler arası korelasyon değerleri kontrol edildi. VIF değeri 2'nin üzerinde olan değişkenler tespit edildi ve birbiriyle yüksek korelasyon gösteren değişkenlerden yalnızca biri analize alındı. Çoklu bağlantılılık tespit edilen kemoradyoterapi ve profilaktik kranial radyoterapi durumu değişkenlerinden yalnızca profilaktik kranial radyoterapi durumu analize dahil edildi. Sonuç olarak modele dahil edilecek değişkenler, VKİ, yaş, ECOG performans skoru, DM varlığı, sigara maruziyeti, ailede akciğer kanseri varlığı, evre, tümör çapı ve profilaktik kranial radyoterapi durumu olarak belirlendi. Son durumda oluşturulan modelde yer alan değişkenlerin VIF değerleri 1.158 ile 1.403 arasında değişkenlik göstermekteydi.

Çok değişkenli analizler sırasında VKİ için tüm gruplar ayrı ayrı referans kabul edilerek her grubun risk düzeyi diğer grupla karşılaştırıldı. Normal grup referans kabul edildiğinde zayıf grubun ölüm riski 8.25 (GA: 1.10-61.50) kat fazla bulundu. Preobez grup referans kabul edildiğinde ise zayıf hastaların ölüm riskinin 13.31 kat artmış olduğu bulundu (GA: 1.90-93.00). Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçlarına göre yaygın evredeki hastaların ölüm riski sınırlı evredeki hastalara göre 2.76 (GA: 1.01-7.54) kat, fazla bulundu. ECOG performans skoru lineer olarak analize alındı. ECOG performans skorunda sırasıyla (0/ 1 ve 2/ 3 ve 4) 1 birim artışın ölüm riskini 2.12 (GA: 1.09-4.10) kat artırdığı görüldü. Çok değişkenli analize ilişkin sonuçlar Tablo 14'te görülmektedir.

Tablo 14. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Genel Sağkalım Süresi ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişkenler	HR	%95 Güven Aralığı	p
VKi			
Normal	1 (Ref.)		
Obez	1.82	0.60-5.47	0.287
Preobez	0.62	0.28-1.35	0.230
Zayıf	8.25	1.10-61.50	0.039
Obez			
	1 (Ref.)		
Preobez	0.34	0.10-1.10	0.073
Zayıf	4.53	0.55-36.99	0.158
Preobez			
	1 (Ref.)		
Zayıf	13.31	1.90-93.00	0.009
Yaş			
< 65	1 (Ref.)		
≥ 65	1.58	0.33-1.58	0.334
Ailede Akciğer Kanseri			
Var	1 (Ref.)		
Yok	3.21	0.90-11.44	0.072

Tablo 14. (Devamı) Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Genel Sağkalım Süresi ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişkenler	HR	%95 Güven Aralığı	p
Sigara Maruziyeti			
≤60 paket-yıl	<i>1 (Ref.)</i>		
>60 paket-yıl	1.48	0.65-3.35	0.342
DM			
Yok	<i>1 (Ref.)</i>		
Var	0.94	0.39-2.24	0.899
Evre			
Sınırlı	<i>1 (Ref.)</i>		
Yaygın	2.76	1.01-7.54	0.047
Profilaktik Kranial Işınlama			
Var	<i>1 (Ref.)</i>		
Yok	2.04	0.81-5.12	0.129
ECOG Performans Skoru¹ (sırayla her 1 kategori geçişte)			
0/ 1 ve 2 / 3 ve 4	1.58	1.09-4.10	0.026
Tümör Çapı¹ (her 1 cm. artışta)	0.995	0.08-1.12	0.936

HR: Hazard Ratio, Ref: Referans grup, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

¹Lineer

Yöntem: Enter: -2 Log likelihood: 230.976; Omnibus test of model coefficients: p = 0.000.

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada akciğer kanseri hastalarında vücut kitle indeksinin sağkalıma etkisi incelendi.

Küçük hücreli akciğer kanseri etyolojisi, kliniği ve prognozu açısından küçük hücreli dışı akciğer kanserinden farklılık göstermesi nedeniyle ayrı bir grup olarak ele alındı (6,136).

Araştırmaya dahil edilen tüm akciğer kanseri hastalarının %22.3'ünün KHAK histopatolojisine sahip olduğu bulundu. Türkiye Kanser İstatistikleri 2011 verilerine göre yeni tanı alan akciğer kanseri hastalarının %13.8'i KHAK alt tipine sahipken 2017 verilerinde bu oran %16.5 'e yükselmiştir (137,138). ABD'de KHAK'nin tüm akciğer kanserlerinin %10-15'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. KHAK insidansının son otuz yılda ABD'de azaldığı belirtilmekle birlikte dünya genelinde insidansın arttığı tahmin edilmektedir (6,139,140). Bu çalışmada KHAK'nin tüm akciğer kanseri içerisindeki sıklığının Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre yüksek bulunmuş olması küçük hücreli akciğer kanserinin insidansındaki artışa bağlı olabileceği gibi araştırma grubuna ait sigara maruziyeti gibi özelliklerden de kaynaklanıyor olabilir (95).

Bu çalışmada KHDAK için ortalama sağkalım süresi 13.2 ay ve 5 yıllık sağkalım hızı %8.4, KHAK için ortalama sağkalım süresi 10.80 ay ve 5 yıllık sağkalım hızı %8.3 olarak bulundu. Sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Alanyazın incelendiğinde küçük hücreli histopatolojinin olumsuz prognostik faktör olarak tanımlandığı görülmektedir. Amerikan Kanser Topluluğu ve SEER istatistiklerine göre 5 yıllık sağkalım hızı KHDAK için %25, KHAK için %6.9 olarak tahmin edilmiştir (11,141–143). Alanyazında bildirilenin aksine sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık olmaması bu çalışmaya dahil edilen KHDAK hastalarının büyük çoğunluğunun (%93.6) tanı anında evre 3 ya da evre 4 hastalığa sahip olması olabilir.

5.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri için ortalama sağkalım süresi 13.2 ay, 5 yıllık genel sağkalım hızı %8.4 olarak bulundu. Amerika’da yapılan bir çalışmada yeni tanı almış ve radyoterapi uygulanmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının ortalama yaşam süresi 12.2 ay, 5 yıllık sağkalım hızı %11 olarak bulunmuştur (144). Türkiye’de yapılan ve 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada ise KHDAK hastalarında medyan sağkalım süresi 11.2 ay olarak hesaplanmıştır (145). Amerikan Kanser Topluluğu 2010-2016 yıllarına ait verilerine göre 5 yıllık genel sağkalım hızı lokal hastalık için %63, bölgesel hastalık için %35, uzak metastaz dönemindeki hastalık için %7, genel olarak KHDAK için %25 olarak hesaplanmıştır (143). Bu çalışma ile Amerikan Kanser Derneği’nin belirttiği sağkalım hızları arasındaki farklılığın muhtemel nedeni bu çalışmaya dahil olan KHDAK hastalarının %93.5’inin evre 3 veya evre 4 hastalığa sahip olmasıdır.

Çalışmanın başlıca araştırma alanı olan VKİ’nin sağkalıma etkisine bakıldığında, en uzun ortalama sağkalım süresine sahip grubun 18.07 ay ile obez hastalar olduğu bulundu. Analizler sonucunda VKİ grupları arasında ortalama sağkalım süreleri arasında farklılık bulunsada post-hoc testlerde anlamlılığın kaybolduğu görüldü. Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda zayıf hastaların ölüm riski normal VKİ grubunda olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. KHDAK’de vücut kitle indeksinin sağkalımla ilişkisini inceleyen araştırmalar gözden geçirildiğinde farklı tasarımlarda araştırmalarla karşılaşmak mümkündür. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış 2585 hastaya ait verilerin incelendiği bir çalışmada zayıf hastaların ölüm riski normal/preobez grupta olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Obez hastalar normal-preobez gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında ise başlangıçta obezitenin koruyucu faktör olduğu görülmüş fakat takip süresi 16 aydan fazla olan hastalar için obez olmanın normal-preobez olmaya göre ölüm riskini artırdığı bulunmuştur (14). Shepshelovich ve arkadaşları tarafından KHDAK hastalarının yer aldığı 16 çalışmanın verileri havuzlanarak yürütülen bir araştırmada tanı anında zayıf olan hastaların ölüm riski normal gruptaki hastalara göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca preobez ve obez olmak

(VKİ>40 olan morbid obez hastalar dışında) daha iyi sağkalımla ilişkili bulunmuştur, yazarlar tarafından VKİ'ye göre ölüm riskinin U dağılımına benzediği ifade edilmiştir (146). Lokal ileri evredeki hastalara ait verilerin incelendiği bir çalışmada sağkalım süreleri VKİ grupları arasında sırasıyla (zayıf, normal, preobez ve obez) anlamlı bir artış göstermiştir (147). İleri evre hastalarda genel sağkalımı tahmin edebilecek bir denklem kurmayı amaçlayan ve 1053 hastanın verilerini değerlendiren bir çalışmada VKİ 18.5'in altında olan hastaların ölüm riski normal VKİ'ye sahip hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada obez olmak ya da preobez olmak koruyucu faktör ya da risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (148). İleri evredeki hastaların dahil edildiği Türkiye'de yapılan bir tez çalışmasında ise zayıf, normal ve preobez hastaların sağkalım süreleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır, hastalar VKİ kesim noktası 20 olarak tekrar karşılaştırıldığında vücut kitle indeksinin 20'nin altında olması kötü sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur (149) Etnik kökenle birlikte VKİ'nin sağkalım üzerindeki etkilerini birlikte inceleyen bir çalışmada beyaz hastalar arasında zayıf grupta yer alan hastaların ölüm riski normal gruptaki hastalara göre 1.66 kat yüksek bulunmuştur, siyahi hastalar içinse zayıf olmak anlamlı bir risk faktörü olarak tespit edilmemiştir. Ayrıca bu çalışmada VKİ-sağkalım ilişkisinin ırk, cinsiyet ve sigara kullanımı ile etkileşime girdiği bulunmuştur (119). Morel ve arkadaşları tarafından 7051 akciğer kanseri (histopatolojik ayırım yapılmaksızın) hastanın verileri sağkalım ile VKİ ve tanı öncesi kilo kaybı açısından incelendiğinde tanı öncesi kilo kaybı olmayan zayıf hastaların ölüm riskinde anlamlı bir artış bulunmamış ayrıca çok değişkenli analize VKİ'nin yanı sıra tanı öncesi kilo kaybı dahil edildiğinde VKİ'nin anlamlı prediktör olma sonucu kaybolmuştur (150).

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmadan elde edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserinde normalin altında vücut kitle indeksine sahip olmanın ölüm riskini artırdığı bulgusunun alanyazındaki çalışmaların sonucuyla benzer olduğu söylenebilir. Bu sonuç akciğer kanseri hastalarında kötü sağkalımın aslında kansere bağlı kilo kaybından ve kaşeksiden kaynaklanıyor olabileceği nedeniyle eleştirilebilir. Çünkü akciğer kanseri hastaları genellikle ileri evrede tanı alırlar ve tanı öncesinde hastaların kilo kaybetmiş olma olasılıkları yüksektir (151). Fakat bu çalışmada tanı anında zayıf olmanın nedenleri

incelenmemiş, tanı anında ne sebeple olursa olsun zayıf VKİ'ye sahip olmanın prognoz üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu nedenle kansere bağlı kilo kaybı nedeniyle zayıf olmak elde edilen sonucu etkilememektedir.

Alanyazında, tanı anında zayıf vücut kitle indeksi aralığında olmanın sağkalım üzerindeki olumsuz etkisinin kanser kaşeksine bağlı süreçlerle ilgili olabileceği gibi daha fazla sigara maruziyeti, tedaviye toleransın azalması, yetersiz beslenmeye bağlı immün sistemde meydana gelen değişikliklerle de ilgili olabileceği belirtilmiştir (152–155,155,156).

Bu çalışmada KHDAK hastaları için tanı anında preobez ya da obez olmanın sağkalım üzerinde herhangi bir anlamlı etkisi bulunmadı. Araştırma sonucunda KHDAK hastalarında obezite paradoksuna işaret eden bir sonuç bulunmamış olması araştırma grubunda yer alan hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Konuyla ilgili literatürde obezite paradoksunun seçim yanlılığı ve karıştırıcı faktörler gibi metodolojik nedenlerden kaynaklanan bir yanılsama olabileceği belirtilmiştir. Aynı zamanada vücut kitle indeksi-sağkalım ilişkisi, ırk, sigara kullanımı, kanserin histopatolojik alt tipi gibi birçok değişkenle etkileşime girdiği ve bu değişkenlerin karıştırıcı faktör olabileceği düşünülmektedir (22,22,119,120). Bazı araştırmacılar göre ise obezite paradoksunun temelinde, VKİ ile ölçüm yapmanın hastanın vücut kompozisyonunu doğru şekilde gösterememesi bulunmaktadır. Bu hipoteze göre vücut kitle indeksi kas ve yağ dokusunun dağılımını değerlendirmede için kas kütlesi yüksek olan veya prognozu etkileyecek düzeyde yağ dokusu bulunmayan bir hasta obez olarak sınıflandırılabilir. Bu nedenle vücut kompozisyonuna göre aslında obez olmayan fakat vücut kitle indeksine göre obez olan kişilerin örneklem içerisindeki yoğunluğu sonuçları etkiliyor olabilir (22,116–118).

Sonuç olarak bu çalışmaya benzer olarak çok sayıda çalışma KHDAK için vücut kitle indeksine göre zayıf kategoride yer almanın daha kötü sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Fakat aşırı kiloluğun/obezitenin sağkalımla gerçek yararlarının olduğu ya da bu durumun metodolojik faktörlerden kaynaklanan bir yanılsama olduğu konusu hala netliğe kavuşmamıştır. Bu nedenle obezite paradoksu ile ilgili, taraf tutmadan mümkün

olan en iyi şekilde arındırılmış, tüm VKİ gruplarının yeterince temsil edildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (20,116,122,157).

Araştırma kapsamında hastaların yaş ve cinsiyet gibi bazı sosyodemografik özellikleri sağkalım ve ölüm riski açısından incelendi. Kadınların sağkalım süresi erkeklere göre uzundu fakat aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çok değişkenli analiz sonucunda ise ölüm riskleri arasındaki fark anlamlılık sınırına yakın ($p=0.053$) bulundu. Japonya’da yapılan, 12509 KHDAK hastasının dahil edildiği bir çalışmada kadınların sağkalım süresi erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hastalar adenokarsinom ve adenokarsinom dışı olarak gruplandırıldığında ise evre 1/2 hastalığa sahip olan katılımcılar için cinsiyetler arasındaki anlamlı farklılık kaybolmuştur (158). Retrospektif olarak yürütülen ve yirmi binin üzerinde KHDAK hastasının verilerinin incelendiği bir başka çalışmada kadınların ölüm riski erkeklere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada hiç sigara içmeyen hastalar ve sigara içen hastalar iki ayrı grup olarak değerlendirildiğinde her iki grupta da kadınların ölüm riski erkeklerin ölüm riskine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (159). Erken evre KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada kadınların ölüm riski erkeklere göre anlamlı olarak düşük bulunmuş, yaş, sigara içme durumu, evre gibi değişkenler düzeltildikten sonra yapılan analizde de kadınların ölüm riski anlamlı olarak düşük olmaya devam etmiştir (160). 2011 yılında yayınlanan bir metaanalizde kadın cinsiyetin bağımsız bir iyi prognostik faktör olduğu bulunmuştur (161). Bu sonuçlarla birlikte literatürde cinsiyetler arasında ölüm riskinin benzer olduğu çalışmalar da bulunmaktadır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada KHDAK hastaları için cinsiyetler arasında ölüm riski açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Erken evre hastalarda yapılan başka bir çalışmada da cinsiyetler arasında ölüm riski açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır, karıştırıcı faktörler düzeltildikten sonra da aynı bulgu elde edilmiştir (162,163).

Bu çalışmada KHDAK hastaları arasında cinsiyete göre anlamlı bir farklılık bulunmaması çalışmadaki kadın hasta sayısının az olmasından ve yeterli temsil gücüne ulaşmamasından kaynaklanıyor olabilir. Farklı tasarımlardaki çalışmalarda cinsiyet-sağkalım ilişkisinin farklı sonuçlar vermesi sonucun çalışılan örneklem özelliğinden de etkilendiğini düşündürmektedir.

Çalışma kapsamında sağkalıma etkisi incelenen diğer sosyodemografik özellik yaştı. Hastalar 65 yaş sınırına göre iki gruba bölündüğünde, 65 yaşın altındaki hastaların sağkalım süresinin daha uzun olduğu görüldü. Fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ve gruplar arasında ölüm riski açısından da anlamlı farklılık yoktu. Evre 3B ve evre 4 hastalarda yapılan bir çalışmada hastalar yaşları açısından iki grupta incelenmiş ve 65 yaşın üzerindeki kadın hastaların ölüm riski daha genç hastalara göre 1.6 kat yüksek bulunmuştur (164). Uç yaşlarda (45 yaşın altında ve 80 yaşın üzerinde) tanı almanın etkisini inceleyen bir çalışmada evre 1/2 ve evre 3A hastalık için genç hastaların sağkalım süresi yaşlı hastalara göre anlamlı olarak uzun bulunmuşken evre 3B ve 4 hastalık için sağkalım süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (165). İleri evre hastaların 65 yaş sınırına göre gruplandığı başka bir çalışmada her iki grup arasında genel sağkalım süresi arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (166). Retrospektif olarak yürütülen geniş katılımlı başka bir çalışmada ise yaşın 1 birim artışı için ölüm riskinin 1.002 kat arttığı bulunmuştur (167). Başka bir çalışmada yaşın artması yalnızca sigara içen hastalarda ölüm riskini anlamlı olarak artırmaktayken, hiç sigara içmemiş hastalar için yaşın artması anlamlı bir risk artışı göstermemiştir (168). Türkiye’de evre 3B ve 4 hastaların dahil edildiği bir çalışmada 65 yaş sınır kabul edildiğinde, yaş grupları arasında genel sağkalım süresi arasından anlamlı farklılık bulunmamıştır (169). Konuyla ilgili farklı sonuçlar bulunmasının muhtemel nedeni araştırmaların tasarımları ve örneklemeleri arasındaki farklılıklardır. Alanyazında birbirinden farklı sonuçların görülmesi yaş ile sigara maruziyeti ve ek komorbid hastalık varlığı gibi faktörlerin ilişki içinde olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle farklı özelliklere sahip örneklem gruplarında yapılan çalışmalarda yaş-sağkalım ilişkisinin etkisi farklı yönde sonuçlar verebileceği düşünülmüştür.

Çalışmada incelenen başka bir özellik hastaların sigara kullanımıydı. Akciğer kanseri için en önemli risk faktörü olan sigara, akciğer kanseri nedenli ölümlerin %80-90’ı ile ilişkilidir (51). Sigara kullanımı akciğer kanseri için yalnızca risk faktörü olması açısından önemli değildir. Hastaların performans durumu, gelişecek olan kanserin histopatolojik tipi, tedavi yanıtı, ek komorbid hastalık durumu ve alkol kullanımı sigara

kullanımından etkilenebildiği için, sigara kullanımı sağkalım açısından da incelenmesi gereken önemli bir değişken olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sigara içmeyen kadınlarda yaygın olan alt tip adenokarsinom iken sigara içen erkeklerde SCC daha yaygındır, KHDAK için hiç sigara içmemiş hastalarda tedavi etkililiğinin sigarayı bırakan veya hala sigara içen hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir ve hiç sigara içmemiş olmak daha iyi performans puanı ile ilişkilidir (134,168,170,171).

Bu çalışmada hastalar tanı anında hiç sigara içmeyenler ve sigara içenler/bırakmış olanlar şeklinde iki grup olarak incelendi, tedavi sırasında sigaraya devam etme durumu değerlendirilmedi. Hiç sigara içmeyenlerin genel sağkalım süresi sigara içen/bırakmış olan hastalara göre daha uzun bulunsada, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. On beş yıllık bir kohortun incelendiği retrospektif bir çalışmada, sigara içmemiş olanların %74.9'u kadın olduğu ve %87.4'ü adenokarsinom alt tipine sahip olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada sigara içmemiş kişilerin sigara içenlere göre daha düşük ölüm riskine sahip olduğu bulunmuştur (168). Sigara kullanımı ile tedavi yanıtı ilişkisini kemoradyoterapi kohortu ve kemoterapi kohortu üzerinde inceleyen ileri evre KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada kemoradyoterapi kohortunda hiç sigara içmeyen, sigarayı bırakmış olan ve sigara içmeye devam eden hastaların genel sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kemoterapi kohortundaki hastalar içinse hiç sigara içmeyen hastaların sağkalım süresi, sigarayı bırakmış hastalara göre ve hala sigara içen hastalara göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur (170). Çok sayıda merkezden verilerin toplandığı ve sigara içme durumu ile KHDAK sağkalımı ilişkisini inceleyen bir çalışmada tüm evreler için sigara içme durumu ile ölüm riski ayrı ayrı analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre her evre için hiç sigara içmeyenlerin ölüm riski tanı anında sigara içiyor olanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (172). Altı yılı inceleyen retrospektif bir kohortta sigara içen hastalarla içmeyen hastalar arasında ölüm riski açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada hastalar evrelere göre incelendiğinde ise evre 1 hastalık için sigara içenlerin ölüm riski anlamlı olarak yüksek bulunmuş, diğer evreler içinse sigara içenlerle içmeyenler arasında ölüm riski açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (173). Toh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada

sigara içen hastaların sağkalım süresi ile sigara içmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (174). Rivera ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hiç sigara içmeyen hastalar referans kabul edildiğinde, sigara içen veya sigarayı bırakmış hastaların ölüm riski referans gruba göre anlamlı farklılık göstermemiştir (175).

Alanyazında tanı anında hiç sigara içmemiş olmanın ölüm riskini azalttığına dair çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte bu çalışmada olduğu gibi riskin anlamlı olarak değişmediğini gösteren sonuçlarda bulunmaktadır. Yine de bu çalışmada hiç sigara içmeyen hasta sayısının az olması olası bir farkın gözden kaçırılmış olabileceğini düşündürmektedir. Literatür incelendiğinde sigara içmek en iyi ihtimalle KHDAK'de sağkalımı etkilememektedir fakat sigara içmenin kötü prognostik faktör olduğu çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tanı anında sigara kullanımının prognoza etkisinin doğru şekilde değerlendirilebilmesi için geniş katılımlı, prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Önceki yıllarda ve günümüzde geniş hasta gruplarıyla yapılan birçok çalışma performans durumunun KHDAK sağkalımında temel klinik prognostik faktörlerden biri olduğunu ortaya koymuştur (167,176). Kanser hastalarında performans skorunun ölçülmesi için geliştirilen Karnofsky Performans Durumu ve ECOG performans skoru dünya genelinde yaygın olarak kullanılan ölçüm araçlarıdır (177). Bu çalışmada kayıtlardan hastaların tanı anındaki ECOG performans durumu skorlarına ulaşıldı ve ECOG performans skorunun sağkalıma etkisi analiz edildi. ECOG performans skorundaki artışın doğrusal bir eğilimle sağkalım süresini anlamlı olarak azalttığı bulundu. Tek değişkenli analiz sonucuna göre ECOG performans skorundaki 1 birimlik artışın ölüm riskini 1.39 kat artırdığı bulundu. Çok değişkenli analiz sonucunda da ECOG performans skorundaki artış ölüm riskinin anlamlı bir yordayıcısı olmaya devam etti. Metastatik evredeki hastalarla yapılan bir çalışmada ECOG performans skorunun 0 olması uzun süreli sağkalım için pozitif prediktif faktör olarak bulunmuştur (178). İleri evre KHDAK hastalarında yapılan başka bir çalışmada da ECOG performans skoru 0 olan hastaların ölüm riski, 1 ve 2 olan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (148). KHDAK hastalarında sağkalımı öngören bir puanlama sistemi geliştirmeyi hedefleyen bir çalışmada ECOG performans skoru 2 ve üzerinde olan hastaların ölüm riski anlamlı olarak

düşük bulunmuştur (179). Benzer bir şekilde tüm evrelerden hastaların dahil edildiği 2442 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada da ECOG performans skoru 2 ve üzerinde olan hastaların ölüm riski anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar performans skoru-KHDAK sağkalımı ilişkisiyle ilgili literatürü destekler niteliktedir.

Hastaların soygeçmişleri ve tıbbi özgeçmişleri sağkalım açısından incelenen diğer değişkenlerdi. Akciğer kanseri için iyi tanımlanmış çevresel risk faktörleri bulunmakla birlikte etyolojik nedenler açısından genetik risk faktörleri de araştırılmaktadır. Hala bilinmeyen çok yönü olsada yapılan çalışmalar akciğer kanserinin bazı sendromlarla ilişkili olabildiğini ve herediter özellik gösterebildiğini ortaya koymuştur (180–182). Bu çalışmada hastaların genetik paternleri ile ilgili bir kayıt incelenmediği için soygeçmiş öyküsü olan tüm hastaların herediter akciğer kanseri olduğunu söylemek mümkün değildir. Bununla birlikte aile öyküsü olan hastaların akciğer kanseri için daha dikkatli olabileceği dolayısıyla daha erken evrede tanı alabileceği varsayımı da bu değişkenle ilgili başka bir boyuttur. Yapılan analiz sonucunda ise ailede akciğer kanseri varlığının sağkalım süresi ve ölüm riski açısından anlamlı bir farklılığa neden olmadığı görüldü. Literatürde bu konuyla ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Japonya’da yapılan, KHDAK hastalarında aile öyküsü ile sağkalım ilişkisini inceleyen bir çalışmada aile öyküsü olan hastaların daha yüksek sıklıkta erken evrede tanı aldıkları görülmüş fakat aile öyküsü olan ve olmayan grupta ölüm riski açısından anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur. Hastalar evrelere göre incelendiğinde de ölüm riski açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (183). Çin’de yürütülen ve 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada soygeçmişinde akciğer kanseri öyküsü olan evre 1/2 hastaların, soygeçmişinde herhangi bir kanser öyküsü olmayanlara göre anlamlı olarak daha uzun sağkalım süresine sahip oldukları bulunmuştur, evre 4 hastalığa sahip olanlar içinse sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada diğer faktörler düzeltildiğinde soygeçmişinde akciğer kanseri varlığının ölüm riskini anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur (184). Hindistanda yapılan bir çalışmada ailesinde akciğer kanseri olan hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (185).

Aile öyküsü ile ilgili sonuçlarının birbirinden farklılık gösteriyor olması etnik özelliklerden kaynaklanıyor olabilir. Türkiye’de yapılmış olan, KHDAK hastalarında sağkalımı araştıran geniş katılımlı çalışmalar sınırlı sayıdadır ve bu çalışmalarda hastaların akciğer kanseri açısından aile öykülerinin bulunma durumu genellikle sağkalım ya da ölüm riski analizlerine dahil edilmemiştir. Güncel durumun ortaya konulabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (169,186,187).

Akciğer kanseri için hem sigara kullanımı hem de ileri yaş risk faktörüdür. Sigara ve ileri yaş ise komorbid hastalıklarla ilişkilidir. Aynı zamanda ek komorbid hastalık varlığı da kanser tedavisinin seçiminde önemlidir (51,188,189). Tüm bunlar göz önünde bulundurularak bu çalışmada hastaların tıbbi özgeçmiş özellikleri (ek sistemik hastalık varlığı, hipertansiyon, astım-KOAH, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi, diyabet, psikiyatrik hastalık varlığı) sağkalım açısından incelendi. Hastaların %71.4’ünde kansere eşlik eden ek sistemik hastalık bulunmaktaydı ve ek hastalık varlığı sağkalım süresini ya da ölüm riskini anlamlı olarak değiştirmede. Amerika’da yapılan ve 40 binin üzerinde hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada da KHDAK hastalarının %71.8’inde kansere ek olarak en az bir komorbid hastalık varlığı bildirilmiştir (190). Akciğer kanseri hastalarının büyük bir kısmının ileri yaşta tanı aldığı düşünüldüğünde eşlik eden komorbid hastalık sıklığının yüksek olması şaşırtıcı değildir (189). Hollanda’da yürütülen bir çalışmada ek sistemik hastalık varlığının sağkalıma etkisi açısından bu çalışma ile benzer bir sonuç elde edilmiştir. Bahsedilen çalışmada bir veya iki ek komorbid hastalığa sahip olmanın lokal ya da ileri evredeki KHDAK hastaları için ölüm riskini anlamlı olarak etkilemediği bulunmuştur (191). Bu araştırmada KHDAK’ne eşlik eden en sık hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, astım-KOAH ve kardiyovasküler hastalık olarak bulundu. İncelenen değişkenlere göre (hipertansiyon, astım-KOAH, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi, diyabet, psikiyatrik hastalık varlığı) hastalar arasında sağkalım süresi ve ölüm riski açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Alanyazında farklı sistemik hastalıkların KHDAK sağkalımına etkisinin incelendiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Evre 1 KHDAK akciğer kanseri hastalarında yaşam tarzından kaynaklanan hastalıkların postoperatif komplikasyonlara etkisini inceleyen bir çalışmada en sık gözlenen ek hastalıklar hipertansiyon, diyabetes mellitus ve iskemik kalp hastalığı olarak

kaydedilmiştir (192). Ulaş ve arkadaşları tarafından KHDAK tanısı olan kadın hastalarla yapılan bir çalışmada kansere eşlik eden en sık hastalıklar hipertansiyon, diyabet ve KOAH olarak bulunmuştur (193). ECOG performans skoru 2'nin altında olan KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada diyabet, kardiyovasküler hastalık ve KOAH varlığı sağkalım açısından incelenmiş ve çok değişkenli risk analizinde ek sistemik hastalığı olmayan hastalar referans kabul edildiğinde diyabet varlığı, kardiyovasküler hastalık varlığı, KOAH varlığı ölüm riskini anlamlı olarak değiştirmemiştir (188). Erken evre hastalarda yapılan başka bir çalışmada da hipertansiyon, KOAH, diyabet hastası olmanın ölüm riskine etkisi değerlendirilmiş ve ayrı ayrı bu hastalıklardan herhangi birine sahip olmak ölüm riskinde anlamlı bir değişime neden olmamıştır (194). Akciğer adenokarsinomu tanısı almış hastalarda yapılan bir çalışmada kanser tanısı öncesi astım, KOAH ve tüberküloz tanısı almanın sağkalıma etkisi değerlendirilmiştir. Araştırma sonucuna göre astım hastası olmanın evre 4 hastalığı olan erkek hastalarda ve evre 1/2 hastalığı olan kadın hastalarda ölüm riskini anlamlı olarak artırdığı görülmüştür, tanı öncesi KOAH hastası olmak ise herhangi bir evrede ölüm riskini değiştirmemiştir (195). Kardiyovasküler hastalıkların KHDAK sağkalımına etkisini inceleyen bir araştırmada kanser tedavisinde kemoradyoterapi alan hasta grubu için tanı öncesinde hipertansiyon varlığı ölüm riskini anlamlı olarak etkilememiştir. Aynı çalışma kemoradyoterapi tedavi grubundaki hastalar için tanı öncesinde hiperlipidemi tanısı almış daha iyi sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür (196). Çok merkezli olarak yürütülen başka bir çalışmada hiperlipidemi varlığı sağkalım süresini etkilememiştir. Bahsedilen çalışmada aynı zamanda hipertansiyon varlığında ve diyabet varlığında genel sağkalım sürelerinde anlamlı bir değişim olmamıştır (175). Operabl evredeki KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada diyabetes mellitusu olan hastaların 20 aylık sağkalım süresinin diyabeti olmayanlara göre anlamlı olarak uzun olduğu, 60 aylık sağkalım süreleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur. Yazarlar diyabetes mellitusa bağlı olarak hücre dışı doku matriksinde artmış glikasyon son ürünlerinin kanser hücrelerinin invaziv migrasyonunu bozduğu için sağkalıma olumlu etki edebileceğini bildirmiştir (197). KHDAK hastalarında ameliyat sonrası sağkalımı inceleyen bir çalışmada ise diyabetli hastalar diyabeti olmayanlara göre anlamlı olarak daha kötü sağkalıma sahip

bulunmuştur. Bahsedilen çalışmanın yazarları, diyabetes mellitus ile akciğer kanseri sağkalımı ilişkisinin aşırı IGF-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü) reseptör aktivasyonu, serum hemoglobin A1c artışı gibi moleküler mekanizmalardan etkileniyor olabileceğini belirtmişlerdir. Bu moleküler ve hücresel mekanizmaların yanı sıra diyabet tedavisinde kullanılan metforminin KHDAK hastalarında kanser hücrelerinde proliferasyonunu inhibe etmesi, akciğer kanseri diyabetes mellitus ilişkisini daha karmaşık hale getirmektedir (198–200).

Bu çalışmanın sonucunda bulunduğu gibi ek sistemik hastalık varlığında KHDAK sağkalımının değişmiyor olmasının nedeni, genellikle kötü prognoza sahip olan akciğer kanserinde diğer sistemik hastalığın yavaş etkileri ortaya çıkmadan önce ölümün gerçekleşiyor olması olabilir. Dikkate alınması gereken bir diğer durumda sistemik hastalığın varlığı kişilerin doktor kontrolünde olmalarına neden olabileceği için kanserin bu kişilerde daha erken evrede tespit ediliyor olabileceğidir. Nitekim Tayvan’da akciğer kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada ek komorbid hastalığa sahip olan kanser hastalarının doktor ziyareti sayısı ek komorbid hastalığı olmayanlara göre yüksek bulunmuştur (201). Bu çalışmanın temel hipotezinin dışında olduğu için ek hastalıkların tedavi modaliteleri ve hastaların genetik özellikleri incelenmemiş yalnızca hastalıkların sağkalıma etkisi araştırılmıştır. Fakat diyabetes mellitus örneğinde olduğu gibi sağkalım ve ek hastalık ilişkisi moleküler, biyolojik, ek sistemik hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenebildiği için konuya odaklanan ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre ölüm riskinin anlamlı yordayıcılarından biri KHDAK’nin histopatolojik alt tipidiydi. Bu çalışmada KHDAK araştırma grubundaki hastaların %49.7’sinde kanserin histopatolojik alt tipi adenokarsinom olarak bulundu. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre Türkiye’de tüm akciğer kanserlerinin %79.3’ünün KHDAK histopatolojisine sahip olduğu ve KHDAK içerisinde en yaygın görülen histopatolojik tipin %47.7 sıklıkla adenokarsinom olduğu bulunmuştur (137). Bu çalışmanın analiz sonuçlarına göre ortanca sağkalım süresinin en uzun alt tip olan adenokanser referans alındığında alt tiplendirme yapılamamış KHDAK hastalarının ölüm riski anlamlı olarak yüksekti. Skuamöz hücreli kanseri olanlarda ise ölüm riski anlamlı bir

değişiklik göstermedi. Alayazında yer alan klasik bilgiye göre adenokanser, sigara içmeyen hastalarda en sık görülen KHDAK alt tipidir ve kadın hastalarda erkeklere göre daha sık görülür (6). Bu araştırmanın bulgularına göre kadınların %80'inde erkeklerin %49'unda adenokanser bulunmaktaydı. Kadın hastaların adenokanser görülme sıklığı erkeklere göre anlamlı olarak yüksekti. Aynı zamanda sigara içmeyen hastaların adenokanser alt tipine sahip olma sıklığı diğerlerine göre anlamlı olarak yüksekti. Bu doğrultuda bulunan sonuçların alanyazındaki klasik bilgiyle uyumlu olduğunu söylemek mümkündür. KHDAK alt tipleri ile sağkalım süresi arasındaki ilişkiye dair literatür incelendiğinde ise farklı sonuçlara sahip çalışmalarla karşılaşılacak mümkündür. Norveç'te KHDAK ve KHAK hastalarıyla yapılan bir çalışmada diğer faktörler düzeltildikten sonra yapılan analizde adenokanser ile SCC arasında ölüm riski açısından anlamlı bir bulunmamıştır. Spesifiye edilememiş histopatolojiye sahip olan hastaların ölüm riski ise adenokanserli hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (202). Türkiye'de yapılan ve KHDAK hastalarının dahil edildiği bir çalışmada kadınların adenokarsinom alt tipinde kansere sahip olma sıklığı erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada adenokanserli hastalarla diğerleri arasında sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (193). Tayvanda yapılan toplum tabanlı bir çalışmada ise adenokanserli hastalar referans alındığında skuamöz hücreli karsinoma sahip olmak ölüm riskini anlamlı olarak artırmıştır (203). Başka bir çalışmada 236.313 hastanın kayıtları incelenmiş, adenokanser referans alındığında SCC alt tipine sahip hastaların ölüm riskinin anlamlı olarak 1.04 kat, ayırım yapılamamış histolojideki hastaların ölüm riskinin anlamlı olarak 1.08 kat arttığı bulunmuştur (204). Evre 1-3A KHDAK hastalarının dahil edildiği ve prognostik faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada adenokarsinomlu hastalar ile SCC alt tipine sahip hastalar arasında ölüm riski açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat analizler diğer faktörler düzeltilerek her iki cinsiyet için tekrar yapıldığında kadınlar için SCC ya da adenokarsinom alt tipine göre ölüm riskinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Erkekler içinse SCC alt tipine sahip olmak adenokanser alt tipine sahip olmaya göre anlamlı olarak daha düşük ölüm riski ile sonuçlanmıştır. Histopatolojik tipin sigara, yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilendiği göz önünde bulundurulursa net etkinin değerlendirilebilmesi için diğer faktörlerin ayarlanması

önemli görünmektedir (205). Fakat gerçekte bu faktörlerin etkileşim halinde olduğu düşünülürse farklı çalışmalardan -örneklem grubunun özelliklerine göre- histopatolojik tip-sağkalım ilişkisine dair farklı sonuçlar elde edilmesinin beklenen bir sonuç olduğunu düşünülebilir.

KHDAK için histopatolojik alt tip-sağkalım ilişkisinde önemli bir konuda alt tiplendirme yapılamayan KHDAK'dır. KHDAK, NOS belirgin şekilde immunohistokimyasal ya da morfolojik adenokarsinom veya SCC farklılaşması olmayan alt tip olarak tanımlanmaktadır. 2009 yılında yayınlanan geniş katılımlı bir çalışmanın sonuçlarına göre bu alt tip sıklığı artış eğilimi göstermektedir.

Adenokanser ve SCC ayrımının tedavi protokolü açısından daha da önem kazanmasıyla birlikte KHDAK,NOS histopatolojik alt tipinin kullanımının azaltılması önerilmiştir (71,206,207). Alanyazındaki çalışmalar bu çalışmanın sonuçlarıyla benzer şekilde KHDAK, NOS alt tipine sahip olmanın daha kötü sağkalımla ilişkili olduğunu göstermektedir (206,208,209). Sağkalım süresinin daha kötü olduğu bu alt tip için örneğin sigara-SCC ilişkisinde olduğu gibi etyolojik faktörlerin tespit edilmesi ve önlenabilir faktörlerin kontrolüne yönelik uygulamalar halk sağlığının, sağlığın korunması ve geliştirilmesi yaklaşımı açısından gerekli görünmektedir.

Tüm kanserlerde olduğu gibi KHDAK'de en önemli prognostik faktör evredir ve sağkalım tahminleri evreye göre hesaplanmaktadır. Hastaya yaklaşımda ve uygulanacak tedavi protokollerinin belirlenmesinde de evre göz önünde bulundurulmaktadır. TNM sistemi hastalığın standart olarak değerlendirilebilmesini sağlayan dünya çapında kabul görmüş bir sistemdir ve bu sisteme göre evrenin artması kötü prognozla ilişkilidir. TNM evrelemesi dışında hastalığın lokalize, lokal ileri ve metastatik olarak sınıflandırılması durumunda da evre ilerledikçe sağkalım süresi azalmaktadır (74,148,210–212). Bu çalışmada da hastalığın TNM evresindeki artışın doğrusal olarak sağkalım süresini anlamlı olarak azalttığı ve ölüm riskini arttırdığı bulundu. TNM evrelemesi bütün olarak prognoz tahmininde önemli olduğu gibi bileşenleri olan T, N ve M evreleri de ayrı ayrı önemli prognostik faktörlerdir (75). T evresi için her 1 cm artışta prognoz kötüye gitmekte, 7 cm. sonrasında ise prognoz diğer T4 tanımlayıcıları ile benzer seyretmektedir. Bu çalışmada T evresi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamış olsada bulunan

değer anlamlılık sınırına yakındı ($p=0.052$). Bu araştırmanın sonucunda bölgesel lenf nodu metastazının varlığı ve uzak metastaz evresindeki artış yapılan geniş katılımlı çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu şekilde sağkalım süresinin anlamlı olarak azalmasına ve ölüm riskinin anlamlı olarak artmasına neden oldu (213–216). TNM evrelemesine ait 7.baskıda metastaz durumu M0, M1a ve M1b evreleri ile değerlendirilirken 8.baskı TNM evrelemesinde multipl ekstratorasik metastazlar M1c evresi olarak değerlendirilmiştir. Bu değişiklikle birlikte evre 4, evre 4a ve 4b olarak ikiye ayrılmıştır (76). Yapılan çalışmalar metastatik evrede olmayan hastaların metastatik evrede olanlara göre daha iyi sağkalıma sahip olduğunu göstermektedir. Metastazı olan hastalar içindeyse ekstratorasik metastazların sayısındaki artışın daha kötü sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. M1a ve M1b evresinin sağkalımlarının benzer olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte yalnızca akciğer metastazı olan hastaların tek ekstratorasik metastazı olanlara göre anlamlı olarak daha düşük ölüm riskine sahip olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (206,214,217,218). Bu bilgiler ışığında bu çalışmaya ait tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçlarının literatürle uyumlu olduğu söylenebilir.

Akciğer kanserinde evrenin prognoza etkisi açıktır. Akciğer kanserinde evre-sağkalım ilişkisinde halk sağlığı açısından en dikkat çekici noktalardan birisi hastalara sıklıkla ileri evrede tanı konuyor olmasıdır (219,220). Bu çalışmada tanı anında hastaların %42.2'si evre 3, %51.4'ü evre 4 hastalığa sahipti. Nemesure ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların (KHDAK ve KHAK) %60.1'i tanı anında evre 3 veya evre 4 hastalığa sahipti (171). Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre akciğer kanseri hastalarının yalnızca %15.4'ü lokalize evrede tanı almıştır (137). Danimarka'da toplum tabanlı yürütülen bir çalışmada yeni tanı alan akciğer kanseri hastalarının %73'ünün evre 3 veya evre 4 hastalığa sahip olduğu bulunmuştur (221). SEER istatistiklerine göre 2018 yılı için akciğer kanseri insidansı 100.000'de 49.5'tir. Tanı anına göre evre istatistikleri incelendiğinde lokal evrede akciğer kanseri insidansı 100.000'de 12.9 olarak hesaplanmıştır. Bölgesel evrede akciğer inidansı 100.000'de 8.7 iken, uzak evre akciğer kanseri insidansı 100.000'de 21.9 olarak bulunmuştur (222).

Bu çalışmada tanı anında evre 3 veya evre 4 olan hastaların sıklığı literatüre göre daha yüksek görünmekle birlikte akciğer kanseri hastalarının çoğunlukla ileri evrede tanı

aldığı bilinen bir gerçektir. Tüm teknolojik gelişmelere ve tedavi olanaklarında gelişmelere rağmen kanser nedenli ölümler arasında ilk sırada yer alan akciğer kanseri sağkalımında yıllar içinde belirgin bir iyileşme sağlanamamasının öne çıkan bir nedeni de tanındaki bu gecikmedir (223,224). Akciğer kanserinde tanının daha erken evrede konulması ve daha iyi sağkalıma ulaşılması için Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkeleri başta olmak üzere tarama yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir. ABD’de yürütülen geniş katılımlı National Lung Screening Trial (NLTS) çalışmasında düşük doz bilgisayarlı tomografi kullanımı ile akciğer kanseri taraması sonucunda akciğer kanserine bağlı mortalitenin %20 azaldığı gösterilmiştir. Akciğer kanserinin taramasına yönelik Amerika Birleşik Devletleri, bazı Avrupa ülkeleri, Kanada ve Japonya’da risk grupları belirlenmiş ve taramayla ilgili rehberler yayınlanmıştır. ABD ve Çin’de tarama programı uygulanmaya başlamıştır, Avrupa’da ise yakın zamanda tarama programlarının başlatılması beklenmektedir (68,69,225). Akciğer kanserine yönelik uygun bir toplum taraması modeli Türkiye’de de tartışılmıştır. 2016 yılında düzenlenen Akciğer Kanseri Çalıştay Raporu’nda, epidemiyolojisi düşünüldüğünde akciğer kanserinin toplumsal tarama için uygun bir kanser olduğu, ancak henüz olarak ülke genelinde taramanın uygulanabilir olmadığı, konuyla ilgili pilot çalışmalar yapılması gerektiği kararı alınmıştır.

Olası bir kanser tarama programının uygulanabilmesi, ülkeye özgü sorunların tespit edilebilmesi ve uygulama etkinliğinin değerlendirilebilmesi için kanser verilerin doğru bir şekilde kayıt altına alınıyor olması önemlidir. Türkiye’de aktif kanser kayıtçılığı 2012 yılında başlamış ve 2013 yılında 81 ilde aktif kanser kayıtçılığı yapılır hale gelmiştir. Bununla birlikte 2016 yılına gelindiğinde örnekleme olan nüfus kapsamının %50.2 olduğu bildirilmiştir. Bu kapsamın daha da genişletilmesi olası bir tarama programındaki risk grubunu belirlemek için de önemlidir (39,137,226).

Araştırma kapsamında hastaların aldıkları tedavi ile sağkalım süreleri arasındaki ilişki incelendi. Fakat bu çalışmada herhangi bir tedavi türünün etkinliği ya da tedavilerin birbirine üstünlüğünü araştırmak hedeflenmediği için tedavi ile ilgili sonuçlar yalnızca prognostik gösterge olarak değerlendirildi. Tedavi ile ilgili sonuçlar değerlendirilirken akılda tutulması gereken bir özellik de tedavilerin aynı merkezde ve standart protokole

göre verildiği, araştırmaya önerilen radyoterapi modalitesini (küratif ya da palyatif) kabul eden ve tıbbi olarak bu tedaviyi almaya engel bir durumu olmayan hastaların dahil edildiğidir. Tek değişkenli analiz sonuçlarında cerrahi müdahalede bulunulmayan hastaların ve palyatif cerrahi uygulanan hastaların ölüm riski radikal cerrahi uygulanan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Rezektabl evrede cerrahi operasyon KHDAK için en iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle pulmoner fonksiyonlar, ek komorbid durumlar ve kanserin evresi açısından opere edilebilen akciğer kanserinde diğer gruplara göre ölüm riskinin anlamlı olarak daha düşük olması beklenen bir sonuçtur (227). Akciğer rezeksiyonuna ait prognostik etkinin çok değişkenli analizlerde gösterilememesi modeldeki diğer değişkenlerle olan etkileşime bağlı olabilir.

Tedavi ile ilgili hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizlerde anlamlı prognostik etki gösteren bir faktör radyoterapi türüdür. Yalnız Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan radyoterapi alanların sağkalım süresi diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre yalnız palyatif tedavi alanların ölüm riski yalnız Küratif /Adjuvan /Neoadjuvan radyoterapi alanlara göre anlamlı olarak yüksekti. Erken evrede cerrahi uygulanamayan hastalarda radyoterapi değerlendirilmesi gereken bir seçenektir. Aynı zamanda rezeksiyon uygulanmayan lokal ileri evredeki hastalar için standart tedavi kemoradyoterapi olup, kemoterapi alamayacak hastalarda radyoterapi tek başına uygulanabilmektedir (228). Lokal evrede radyoterapi hastalığı tedavi etmek amacıyla verilmekteyken, palyatif radyoterapi ise küratif radyoterapinin uygulanmadığı hastalarda tercih edilmektedir. Tedavinin amacı genellikle semptomatik ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yöneliktir (229). Bu çalışmaya önerilen radyoterapiyi kabul eden ve bu tedavi için tıbbi kontraendikasyonu olmayan hastalar kabul edildiği düşünüldüğünde küratif radyoterapi alabilecek evredeki hastaların daha iyi sağkalıma sahip olması beklenen bir durumdur.

Sağkalımla ilişkisi değerlendirilen tedavi yöntemleri arasında kemoterapi alma durumu bulunmaktaydı. Yalnız palyatif kemoterapi alan hastaların ve kemoterapi almayan hastaların ölüm riski yalnız adjuvan/neoadjuvan/KRT uygulanan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. On altı randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir metaanalizde KHDAK hastalarında kemoterapinin sağkalımı anlamlı olarak iyileştirdiği

ortaya konmuştur. Bu nedenle kemoterapi almayan hastalarda ölüm riskinin yüksek olması literatürle uyumlu bir bulgudur. Ayrıca hem kemoterapi almayan hastalar için hem yalnız palyatif kemoterapi alan hastalar için kötü sağkalım sonuçları hastalığın ileri evrede olmasına, hastaların sistemik tedaviyi tolere edemeyecek olmasına ya da ek komorbid hastalık yüklerine bağlı olabilir (230).

5.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Bu araştırmada KHAK hastalarının ortalama sağkalım süresi 10.80 (5.38-16.23) ay ve 5 yıllık genel sağkalım hızı %8.3 olarak bulundu. SEER istatistikleri 2011-2017 verilerine göre 5 yıllık genel sağkalım hızı lokal hastalık için %29.3, bölgesel hastalık için %17.5, uzak metastaz dönemindeki hastalık için %2.9, genel olarak KHAK için %6.9 olarak hesaplanmıştır (231). SEER veritabanına kayıtlı olan, 1983-2012 yılları arasında tanı almış olan KHAK hastalarının üç ayrı dekada değerlendirildiği bir çalışmada her üç dekad (1983-1992/1993-2002/2003-2012) için medyan sağkalım süresi 7 ay bulunmuştur (47). Türkiye’de yapılan bir çalışmada KHAK hastalarının medyan sağkalım süresi 10 ay olarak bulunmuştur (232). Avusturya’da yapılan ve yirmi yıllık verilerin değerlendirildiği retrospektif kohort çalışmasında medyan sağkalım süresi 11.3 ay olarak hesaplanmıştır (233).

Bu çalışmanın ana hipotez konusu olan vücut kitle indeksi-sağkalım ilişkisi KHAK için incelendiğinde tek değişkenli analiz sonuçlarında normal VKİ’ye sahip olan hastaların sağkalım süresinin zayıf hastalara göre anlamlı olarak daha uzun olduğu ve ölüm riskinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterildi. Bununla birlikte çok değişkenli analiz sonuçlarında normal-zayıf hastalar arasındaki farka ek olarak zayıf hastaların ölüm riski preobez hastalara göre de anlamlı olarak yüksek bulundu.

Özel olarak KHAK’de vücut kitle indeksi-sağkalım ilişkisini inceleyen alanyazın içeriğinin, tüm akciğer kanserlerinde ya da KHDAK’de sağkalım-VKİ ilişkisinin incelendiği alanyazına göre daha fakir olduğu söylenebilir (234). Vücut kitle indeksi sağkalım ilişkisi genellikle yeni prognostik faktörlerin incelendiği çalışmalarda sağkalıma etkisi değerlendirilen bir değişken olarak karşımıza çıkmaktadır bununla birlikte az sayıda da olsa VKİ-sağkalım ilişkisinin ana inceleme konusu olduğu araştırmalar bulunmaktadır

(234–237). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar DSÖ'nün Asya-Pasifik bölgesi için belirlediği VKİ kesim noktasına göre iki gruba ayrılmıştır. Vücut kitle indeksi 23 ve üzerinde (preobez ve obez) olan hastaların genel sağkalım süresi VKİ 23'ten düşük olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (234). Türkiye'de yapılan bir çalışmada 18.5'in altında VKİ'ye sahip olmak tek değişkenli analizlerde anlamlı olarak kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (238). KHAK hastalarında yapılan bir çalışmada hastalara ait medyan VKİ değeri olan 21 kg/m² kesme noktası olarak belirlenmiş ve VKİ medyan değerinin altında olan hastaların ölüm riski anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (235). Hastaların medyan BMI değerlerinin kesme noktası olarak belirlendiği başka bir çalışmada ise medyan değer olan 22.5'un altında VKİ'ne sahip olanlarla diğer hastalar arasında ölüm riski açısından farklılık bulunmamıştır (239). KHDAK ve KHAK hastalarında VKİ, VKİ değişimi ve sağkalım ilişkisini her iki grup için ayrı değerlendiren bir çalışmada KHAK hastaları içinde normal VKİ'ye sahip olan hastalar referans kabul edildiğinde zayıf, preobez ve obez hastalarla ölüm riski açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (146).

Küçük hücreli dışı akciğeri ile ilgili çalışmalarla benzer şekilde küçük hücreli akciğer kanserinde vücut kitle indeksinin sağkalıma etkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında olduğu gibi tanı anında VKİ'ye göre zayıf grupta yer almak genellikle olumsuz prognostik faktör olarak bulunmuştur. Özellikle medyan değer kesme noktası olarak kullanıldığı ya da VKİ gruplarının birleştirildiği çalışmalarda ise VKİ sağkalıma süresine ya da ölüm riskine hiç etki etmemiştir (239).

Bu çalışmanın KHDAK grubunda VKİ'ye göre zayıf grupta yer alan hastalar yalnızca normal VKİ'ye sahip hastalara göre anlamlı olarak yüksek ölüm riskine sahipken, KHAK grubundaki zayıf hastalar hem normal hem de preobez hastalara göre daha yüksek ölüm riskine sahipti. Bu bulgular etyolojik faktörler ve klinik seyir gibi birçok açıdan farklı özelliklere sahip olan KHDAK ve KHAK'nin prognostik faktör olarak VKİ'den de farklı düzeylerde etkilendiklerine işaret ediyor olabilir fakat KHAK için zayıf grupta yer alan hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır.

Obezite paradoksunda ileri sürüldüğü üzere hızlı ilerleyen ve genellikle kötü prognoza sahip KHAK'da kilo kaybına karşı daha yüksek rezerve sahip olmak sağkalım

için avantaj olabilir. Bu çalışmada preobez hastalar için bulunan sağkalım avantajının obez hastalar için bulunmamış olması ise obezitenin getirdiği ek komorbid durumlarla ilgili olabileceği gibi obez hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle muhtemel bir farkın gizlenmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir (18,157,240).

Sağkalım-VKİ ilişkisi açısından bakıldığında bu çalışmanın en önemli sonucu zayıf olmanın hem KHDAK için hem KHAK için kötü prognostik faktör olduğunun gösterilmesidir.

Küçük hücreli akciğer kanseri hastaları için VKİ'ye ek olarak sağkalımda önemli olabilecek bazı faktörler de incelendi. Hastaların cinsiyetleri bu kapsamda incelenen özellikler arasındaydı. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre erkek hastalarla kadın hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Fakat araştırma grubunun yalnızca %3.8 (2)'inin kadın hastalardan oluşması nedeniyle sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır. Konuyu ele alan geniş katılımlı araştırmalarda incelendiğinde ise kadın cinsiyetin olumlu prognostik faktör olduğu bildirmiştir (240). Almanya'da yapılan bir çalışmada kadın hastaların sağkalım süresi erkek hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (241). Başka bir çalışmada 4872 KHAK hastasının verileri incelenmiş ve kadınların ölüm riski erkeklere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (242). Türkiye'de yapılan ve kadın hastalarının oranı %3.1 (4) olan bir çalışmada cinsiyete göre ortalama sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (243). Çin'de yapılan, kadın hasta sayısının 6 olduğu bir çalışmada cinsiyetler arasında ölüm riski açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (244). Bu çalışmada ve Türkiye'de ve Çin'de yapılan çalışmalarda kadın hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle cinsiyetin prognoz üzerindeki etkisi perdelenmiş olabilir.

Küçük hücreli akciğer kanserinde sağkalım için önemli prognostik faktörlerden birinin de tanı yaşı olduğu düşünülmektedir (245). SEER istatistiklerine göre KHAK hastaları için 50 yaşın altında, 50-64 yaş arasında ve 65 ve üzeri yaşta tanı alan hastaların 5 yıllık sağkalım hızları sırasıyla %10.7, %8.6 ve %5.4'tür (142). Sınırlı evre ve yaygın evre hastaların ayrı ayrı değerlendirildiği bir çalışmada 70 ve üzeri yaşta tanı almanın ölüm riskini anlamlı olarak artırdığı bulunmuştur (246). KHAK hastalarında yapılan geniş katılımlı iki ayrı çalışmada tanı yaşındaki artışın ölüm riskini anlamlı olarak artırdığı

bulunmuştur (242,247). Sınırlı evre hastalığı olan 688 hastanın verilerini inceleyen bir çalışmada tanı anındaki her 10 yaş artışı için ölüm riskinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (245). Başka bir çalışmada 70 ve üzeri yaşta olan hastaların sağkalım süresi diğerlerine göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (233).

Bu çalışmada da tek değişkenli analiz sonuçları literatürle uyumlu şekilde daha ileri yaşta tanı almanın anlamlı olarak kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterdi. KHDAK ile ilgili tartışmada da ifade edildiği üzere tanı anındaki yaşın ileri olması ek komorbid durumlar, sigara maruziyetinde artma, kötü performans skoru gibi birçok nedenle ilişkili olabilir. Aynı zamanda yaşlı bireylerde tedavi toleransının daha düşük olması ve dolayısıyla tedavi protokolünde değişikliğe gidilmesi de prognoza olan kötü etkinin bir nedeni olabilir (248–250). Çok değişkenli analizlerde yaşın prognostik etkisinin kaybolmasının ise kurulan modele bağlı olabileceği düşünüldü.

Bulgular halk sağlığı açısından incelendiğinde, yaş-sağkalım ilişkisi ile ilgili bu sonucun olası bir akciğer kanseri tarama programı için risk grubunun belirlenmesinde yol gösterici olabileceği görülmektedir. Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society; ERS) ve Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (United States Preventive Services Task Force) akciğer kanseri tarama programına dahil edilecek kişilerin yaş ve sigara maruziyetine göre belirlenmesini önermektedir. Sigara maruziyeti kriterini karşılayanların taranması için; ERS 50-74 yaş, Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü ise 50-80 yaş önermektedir (225,251). Türkiye için yaş-sağkalım ilişkisi de dahil olmak üzere prognostik faktörlerin tüm hastaları kapsayacak şekilde ortaya konulabilmesi ve risk gruplarına yönelik alınacak politikaların geliştirilmesi için konuyla ilgili yapılacak ulusal çaplı projelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Küçük hücreli akciğer kanseri için en iyi tanımlanmış etyolojik faktör sigaradır ve KHAK hastalarının çok büyük çoğunluğu sigara içme öyküsü olan hastalardır (95). Literatüre uygun şekilde araştırma grubunda yer alan hastaların büyük çoğunluğu sigara içme öyküsü bulunan hastalardan oluşuyordu, hastalarının yalnızca %7.5 (4)'i hiç sigara içmemişti.

Küçük hücreli akciğer kanserinde sağkalımla ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde sigara-sağkalım ilişkisinin genellikle sigara içme öyküsünün olması ya da

olmaması şeklinde çalışıldığı görüldü (252). Bu çalışmada hem sigara içmeyen hasta sayısının sınırlı olması hem de doza (paket-yıl) bağımlı etkinin değerlendirilebilmesi nedeniyle hastalar kümülatif sigara paket-yıl maruziyetlerine göre de değerlendirildi. Altmış paket-yıl ve altında sigara maruziyeti olan hastaların ortanca sağkalım süreleri daha uzun, ölüm riskleri daha düşüktü. Fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Szondy ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada her paket-yıl maruziyet artışı için ölüm riskinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (253). Yaygın evre hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada da paket-yıl sayısındaki artışın ölüm riskinde anlamlı olarak artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (254). Yaygın evre hastalarda yapılan başka bir çalışmada da sigara içme indeksinin 400 ve üzerinde olması sağkalım süresinde anlamlı olarak kısaltmaya ve ölüm riskinde anlamlı olarak artışa neden olmuştur (255).

Bu çalışmada sigara maruziyeti sağkalım süresi ile ilgili beklenenin dışında ulaştığımız bu sonuç paket yıl etkisinin gösterilmesi için yetersiz hasta sayısına sahip olmamızla ilgili olabilir. Sigaranın neden olduğu tüm kötü moleküler-biyolojik zemini kabul etmekle birlikte farklı bulgulara ulaşmış olmamızın başka bir sebebi de sigara içmeyen ya da kümülatif paket yıl maruziyeti daha düşük olan hastaların akciğer kanserine yakalanma risklerini daha düşük görmeleri ve dolayısıyla var olan semptomları akut durumlara yormalarıyla ilişkili olabilir. Risk grubunda olmadığını düşünen hastalar daha geç dönemde ya da performans durumunda ciddi bir kötüleşmenin ardından sağlık kurumuna başvurmuş olabilirler (256).

Bu çalışmada akciğer kanseri nedeni ile radyasyon onkolojisi polikliniğine başvuran KHDAK hastalarının %84.3'ünün, KHAK hastalarının %92.5'inin sigara içen/bırakmış kişilerden olduğu görüldü. Sigara içmenin akciğer kanseri riskini 15-30 kat artırdığı ve riskin doz bağımlı olduğu bilinmektedir. Sigara içmenin akciğer kanseri için en önemli risk faktörü olmasının yanı sıra hem KHDAK için hem KHAK kötü prognostik faktör olduğu çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur (172,252). Bu nedenle halk sağlığı açısından düşünüldüğünde akciğer kanseriyle mücadelenin en etkin yolu sigara kullanımı ile mücadeledir. Bu mücadele yalnızca sigara kullanan bireylerin değil ikincil el ve üçüncü el dumana maruz kalan bireylerin sağlığının korunması açısından da vazgeçilmezdir. Bilinen tüm sağlık risklerine rağmen tütünün dolayısıyla sigaranın endüstriyel ve ticari bir

ürün olduğu gerçeği ve sigara şirketlerinin gelişmiş ülkelerde azalan pazar paylarını telafi etmek amacıyla Türkiye dahil olmak üzere yeni ‘pazarlara’ yöneldiği düşünüldüğünde tütün kontrolünün çok sektörlü ve politik zeminde somut adımlarla ve kararlılıkla ilerlemesi gereken gerçek bir ‘mücadele’ olduğu açıktır. Bununla birlikte tütünle mücadele programları yürütülürken sigara kullanmayan kişilerde erken tanının gecikmemesi ve diğer sağlıklı yaşam davranışlarının önemsenebilmesi için akciğer kanserinin sadece sigara içenlerde görülebileceği gibi yanlış bir algı oluşturulmaması son derece önemlidir (39,51,256–258).

Araştırma kapsamında prognostik önemi araştırılan diğer faktörler tıbbi soygeçmiş ve tıbbi özgeçmişe ait özelliklerdi. Bu çalışmada KHAK hastalarının %17.0’nın ailesinde akciğer kanseri öyküsü olduğu bulundu. Soygeçmişinde akciğer kanseri öyküsü olan hastaların sağkalım süresi olmayanlara göre yüksekti fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Aile öyküsü, akciğer kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle risk faktörü olması açısından incelenmiştir (259). Bazı çalışmalarda ise aile öyküsü-sağkalım ilişkisi KHDAK-KHAK ayrımı yapılmadan tüm akciğer kanseri hastalarında değerlendirilmiştir. Histopatolojik ayrım yapılmaksızın akciğer kanseri hastaların dahil edildiği bir çalışmada aile öyküsü olan hastalarla olmayanlar arasında sağkalım süresi arasında anlamlı fark bulunmazken, aile öyküsü olanların ölüm riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (260). Küçük hücreli akciğer kanseri ile küçük hücreli dışı akciğer kanserinin birçok açıdan farklılık gösterdiği düşünüldüğünde pozitif aile öyküsünün prognostik bir öneme sahip olma durumuyla ilgili KHAK hastalarının özel olarak değerlendirildiği geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu söylemek yanlış olmayacaktır.

Bu çalışmada herhangi bir genetik parametre kaydedilmedi ve analize dahil edilmedi fakat yapılan çalışmalar KHAK’de bazı genetik mutasyonların varlığını ortaya koymuştur. Aile öyküsü ile ilgili değerlendirilmesi gereken bir araştırma alanı genetik yatkınlık ve olası bir herediter geçişte sağkalımın nasıl etkilendiğidir (95,250). İlerleyen zamanlarda KHAK hastalarında yapılacak çalışmaların konuya ışık tutacağı düşünülmüştür.

Tıbbi özgeçmişe ait özelliklere bakıldığında KHAK hastalarının %66.0'ında kansere ek sistemik hastalığın var olduğu bulundu. Sistemik hastalık varlığı sağkalım süresinde ve ölüm riskinde anlamlı bir değişmeye neden olmamıştı. KHAK hastalarında komorbidite ve sağkalım ilişkisinin incelendiği bir çalışmada bu çalışmada olduğu gibi hastaların %66.0'ında en az bir ek komorbid hastalık olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada sınırlı evre ve yaygın evre hastalar iki ayrı grup olarak değerlendirilmiş ve ek komorbid hastalığı olmayanlar referans kabul edildiğinde kansere ek olarak yalnızca bir komorbid hastalığı olanlar ile referans grup arasında sağkalım hızları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bahsedilen çalışmada çoklu morbidite varlığının hem sınırlı evrede hem yaygın evrede daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (261). Sınırlı evre hastalarla yapılan toplum tabanlı bir çalışmada hastaların %77.0'ında en az bir ek komorbid hastalık varlığı gözlenmiştir. Hastalar 3 ve üzeri komorbiditesi olanlar ve diğerleri olarak ayrıldığında gruplar arasında ölüm riski açısından anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur (248). Hollanda'da yürütülen başka bir çalışma da ise KHAK hastaları için ek komorbid hastalık varlığı prognostik olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (191).

Bu çalışmanın KHAK grubunda en sık görülen ek sistemik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi ve astım/KOAH'tı. Hastalıkların her biri ayrı ayrı sağkalım süresine ve ölüm riskine etki etkisi açısından analiz edildi. İncelenen değişkenlere göre (hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar hiperlipidemi ve astım/KOAH varlığı) hastalar arasında sağkalım süresi ve ölüm riski açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Konuyla ilgili bir çalışmada 60 yaşın altında olan hastalarda kansere en sık eşlik eden komorbid hastalıkların pulmoner hastalık ve hipertansiyon (sistemik ve pulmoner) olduğu, 80 ve üzeri yaştaki hastalarda en sık görülen komorbid hastalıkların kalp hastalığı ve hipertansiyon olduğu görülmüştür. Aynı araştırmada hem sınırlı evre hem yaygın evre hastalar için diyabet ve kalp hastalığı kötü prognostik faktör olarak bulunmuşken, hipertansiyon varlığı prognoza etki etmemiştir (261). Çin'de yaygın evre KHAK hastaları ile yapılan bir çalışmada hipertansiyonu olan hastaların olmayanlara göre ve tip 2 diyabetes mellitusu olan hastaların olmayanlara göre sağkalım süresi anlamlı olarak daha

kısa bulunmuştur (262). Avusturya’da yapılan bir çalışmada KHAK hastalarında en sık görülen ek komorbid hastalıkların KVH, diğer maligniteler ve diyabet olduğu bulunmuş, hastalıkların varlığı ayrı ayrı değerlendirildiğinde sağkalım süresinde anlamlı bir değişme olmadığı görülmüştür (233). Kore’de toplum tabanlı yürütülen bir çalışmada yaygın evre KHAK hastalarında diyabet varlığı ve hiperkolesteroleminin varlığı iyi prognostik faktör olarak, hipertansiyon varlığı ve KOAH varlığı ise kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (263). KOAH varlığının akciğer kanseri hastalarında sağkalıma etkisini araştıran bir çalışmada KHAK grubunda KOAH varlığı prognozda anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (264).

Bu çalışmada ek sistemik hastalık varlığı sağkalım ilişkisi KHDAK hastaları ve KHAK hastaları için benzer sonuçlar verdi ve kansere ek sistemik hastalığa sahip olmak ve özel olarak incelenen hastalıklara sahip olmak sağkalım süresinde ya da ölüm riskinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. KHDAK tartışmasında belirtildiği üzere ek komorbid hastalık varlığı yaş, sigara içme durumu, tercih edilecek tedavi modalitesi gibi değişkenlerle ilişkilidir ve bu nedenle prognostik etkisi bu değişkenlerden etkilenebilmektedir. Örneğin hipertansiyonun akciğer kanseri nedeniyle ölümlere etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hipertansiyon yalnızca sigara içen hastalarda anlamlı bir prognostik değişken olarak bulunmuştur (188,265,266). Alanyazında sistemik hastalık varlığı-sağkalım arasındaki ilişkiyle ilgili farklı sonuçların muhtemel bir nedeni bu olabilir. Aynı zamanda KHDAK ve KHAK genel olarak kötü seyirli hastalıklar olduğu için ek sistemik hastalıklara özgü olumsuz prognostik etki kanserli hastaların yaşam süresi içerisinde ortaya çıkmıyor olabilir. Ayrıca diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan metforminin hem KHDAK hem KHAK hastalarında, primer hipertansiyon tedavisinde kullanılan beta blokörlerin KHDAK hastalarında daha iyi sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tüm bu etkiler birlikte düşünüldüğünde akciğer kanserinde komorbid hastalık-sağkalım ilişkisiyle ilgili net sonuçlara ulaşabilmek için her hastalığa özgü etkinin tedavi modaliteleriyle birlikte çalışıldığı geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır (200,267,268).

Akciğer kanserlerinin ‘kara koyunu’ olarak tanımlanan küçük hücreli akciğer kanserinde hastaların yaklaşık %70’i yaygın hastalık evresinde tanı almaktadır. Ortanca

sağkalım süresi sınırlı hastalık için 14-20 ay, yaygın evre hastalık için 9-11 ay arasında değişmektedir (95,227,250). Bu araştırmada da hastaların yalnızca %24.5'i sınırlı evrede tanı almıştı.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre sınırlı evre hastaların ortalama sağkalım süresi 17.54 ay, yaygın evredeki hastaların ortalama sağkalım süresi 9.56 ay bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca hem çok değişkenli hem değişkenli risk analizinde evre prognoz üzerinde anlamlı bir etkiye sahipti. KHAK hastalarında prognostik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada sınırlı evrede tanı alan hastaların ortalama sağkalım süresi 54 hafta ve yaygın evrede tanı alanların ortalama sağkalım süresi 37 hafta bulunmuştur. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve çok değişkenli analiz sonuçlarına göre de evrenin anlamlı bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (269). Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik faktörleri ortaya koymayı hedefleyen randomize, çok merkezli bir çalışmada sınırlı evre için ortalama sağkalım süresi 13 ay yaygın evre için 7 ay olarak bulunmuştur. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir (84).

KHAK'de daha kötü prognoz ileri evrede tanı almakla yakından ilişkilidir. Konuyla ilgili çalışmalar KHAK için prognozda en etkili faktörün hastalığın evresi olduğunu bildirmektedir. Halk sağlığı bakış açısıyla akciğer kanserinde erken tanı ve buna yönelik tarama programları KHAK'de evre-sağkalım ilişkisinin incelendiği bölümde tartışılmıştır fakat güncel veriler KHAK'yi erken evrede tespit edebilecek etkili bir tarama yöntemi bulunmadığı yönündedir. Bu durumun muhtemel sebebi kanserin agresif yapısı, hızlı ikiye katlanma süresi ve erken yayılım göstermesidir. KHAK kanserini karşısındaki bu 'çaresizlik' bir kez daha koruyucu sağlık hizmetlerinin önemini göstermektedir. KHAK'ye yönelik etkili tarama yöntemi/protokolü henüz geliştirilememiş olsada başta tütünle mücadele olmak üzere etyolojideki değiştirilebilir risk faktörleriyle mücadele her zaman mümkün ve gereklidir (69,70,270).

Bu çalışmada evreden bağımsız olarak tümör boyutu sağkalıma etkisi değerlendirilen faktörler arasındaydı. Tümör çapı lineer olarak değerlendirildiğinde sağkalıma ve ölüm riskine anlamlı bir etkisi gösterilmedi. Evre ve tümör çapına ilişkin

sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde prognozun tek başına tümör boyutundan çok hastalığın yayılımına dolasıyla evreye bağlı olabileceğini düşünüldü.

Evrenin yanı sıra sağkalıma etkisi kanıtlanmış önemli bir prognostik değişken de performans durumudur (270). Bu çalışmada performans skorunun artması anlamlı olarak daha kısa sağkalım ve daha yüksek ölüm riskiyle ilişkili bulundu. Küçük hücreli akciğer kanseri tanısı almış olan 6609 hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada performans skorunun artışı ölüm riskini anlamlı olarak artırmıştır (247). KHAK hastalarının performans durumlarının ECOG skorlaması ile değerlendirildiği başka bir çalışmada performans puanında artışın anlamlı olarak kötü sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (271). Geniş katılımlı başka bir çalışmada performans durumu 2'nin altında olan hastaların ölüm riski 2 ve üzeri olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (272). Bu araştırmadan elde edilen bulgular performans skoru-sağkalım ilişkisine yönelik bulgular önceki araştırmaların sonuçlarını destekler niteliktedir.

Bu alışmada KHAK hastalarının aldıkları tedavi ile sağkalım süreleri arasındaki ilişki incelendi. KHDAK ile ilgili kısımda belirtildiği üzere tedavi ile ilgili sonuçlar yalnızca prognostik gösterge olarak değerlendirildi. Araştırma grubunda bulunan hastaların %9.4 (5)'ne palyatif cerrahi, %3.8 (2)'ine radikal cerrahi uygulandı. Araştırma grubunda yer alan hastaların %26.4' kemoradyoterapi tedavisi almıştı. Cerrahi tedavi durumu ve kemoradyoterapi durumuna göre sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık yoktu. İlgili literatür incelendiğinde KHAK için sınırlı evrede optimal tedavi kemoterapi ve radyoterapinin kombinasyonu olduğu görülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarla erken evre hastalıkta kansere yönelik cerrahi rezeksiyonun sağkalımı artırdığı ortaya konmuştur (273,274). Bu çalışmanın sonucunda radikal cerrahi ve kemoradyoterapinin olumlu prognostik etkisinin ortaya konulamamasının muhtemel nedeni hasta sayısının sınırlı olmasıdır.

KHAK'de en sık uzak metastaz alanlarından biri beyindir ve beyin metastazı varlığı olumsuz prognostik faktör olarak bilinmektedir (275). Beyin metastazlarının ve prognoza etki eden sonuçlarının engellenmesi için uygun hastalara profilaktik kranial ışınlama önerilmektedir. Sınırlı evrede olan ve başlangıç tedavisine kısmen ya da tamamen yanıt veren hastalar için PCI'nın beyin metastazını azalttığı ve genel sağkalımı uzattığı ortaya

konmuştur. Bununla birlikte komplet rezeksiyon uygulanan evre 1-2a hastalar için PCI sonuçları net olarak bilinmemektedir (100,270,276). Yaygın evre KHAK hastalarında PCI'nın etkinliğini değerlendirmeye yönelik yapılan çalışmalar sağkalım açısından farklı sonuçlar vermiştir. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu'nun çalışmasında yaygın evre hastalığı olanlarda PCI hem metastaz insidansının düşmesine hem genel sağkalımın uzamasına neden olmuşken, Japonya'da yapılan randomize kontrollü bir çalışmada PCI yalnızca beyin metastazı insidansının düşmesini sağlamış, genel sağkalım üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (99,277). Bu çalışmada hastaların %26.4'üne PCI uygulandı, tek değişkenli analiz sonuçlarına göre PCI uygulanan hastaların sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzundu. Çok değişkenli modelde ise bu etki korunmadı. Tek değişkenli analiz sonucunun çok değişkenli analizden farklı olması çok değişkenli analiz için oluşturulan modelden ve değişkenlerin model içerisindeki etkileşiminden kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmada tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçlarına göre vücut kitle indeksinin hem KHDAK kanseri için hem KHAK için genel sağkalım üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu bulundu. Ayrıca tek değişkenli analiz sonuçlarına göre KHDAK için metastatik lenf nodu varlığı, metastaz evresi, evre, ECOG performans skoru, radyoterapi türü ve kemoterapi durumu; KHAK için yaş, ECOG performans skoru, evre ve profilaktik kraniyel ışınlama durumu sağkalım üzerinde etkili değişkenlerdi.

Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda KHDAK için, tanı anında zayıf VKİ aralığında yer almak alt tiplendirme yapılamamış kanser histopatolojisine sahip olmak, evrede ve ECOG performans skorundaki artış ve yalnızca palyatif radyoterapi almak anlamlı olarak daha kötü sağkalımla ilişkiliydi. KHAK içinse daha kötü sağkalımla ilişkili anlamlı yordayıcılar tanı anında zayıf VKİ aralığında yer almak, yaygın evre kansere sahip olmak ve ECOG performans skorundaki artış olarak belirlendi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi radyasyon onkolojisi bölümünde tedavi gören akciğer kanseri hastalarının vücut kitle indeksinin genel sağkalım süresine etkisi değerlendirilmiştir. Bu etki değerlendirilirken literatürde prognozu değiştirebileceği belirtilen diğer bazı sosyodemografik ve klinik özelliklerin sağkalım etkisi üzerindeki etkisi incelenmiş ve analiz sonuçlarına göre seçilen değişkenlerle çok değişkenli Cox regresyon analizi modeli oluşturulmuştur. Araştırma sonucunda elde edilen bazı önemli sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

6.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

1. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri için ortalama sağkalım süresi 13.2 ay ve 5 yıllık sağkalım hızı %8.4 olarak hesaplandı.

2. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının DSÖ Avrupa Bölgesi vücut kitle indeksi sınıflamasına göre dağılımları incelendiğinde %5.9'unun (n=11) zayıf, %54.1'inin (n=100) normal, %26.5'inin (n=49) preobez olduğu, %11.4'ünün (n=21) obezite sınıf 1, %2.2'sinin (n=4) obezite sınıf 2 grubunda yer aldığı bulundu.

3. Tek değişkenli analiz sonucunda VKİ grupları arasında genel sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık bulundu fakat bu anlamlı farklılık yapılan post hoc testler sonucunda kayboldu. Normal VKİ'ye sahip grup referans alınarak yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda zayıf hastaların ölüm riski normal hastalara göre 2.47 (GA: 1.26-4.84) kat fazla bulundu. Çok değişkenli analizde normal grup referans kabul edildiğinde zayıf grubun ölüm riski 2.41 (GA: 1.20-4.84) kat fazla bulundu.

4. Hastaların yaş ortalamasının 62.54 ± 8.56 (en küçük 34, en büyük 83) olduğu ve %89.2'sinin erkek olduğu bulundu.

5. Hastaların %84.3'ü'ni sigara içen/ bırakmış grupta yer almaktaydı. Sigara içme durumuna göre ortalama sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Çok değişkenli analiz sonucunda da sigara içme durumu ölüm riski üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildi.

6. Tek değişkenli analizlerde ECOG performans skorundaki artışın doğrusal bir eğilimle sağkalım süresini anlamlı olarak azalttığı bulundu. Çok değişkenli analizde ECOG performans skorunda sırasıyla (0/1/2/3/4) 1 birim artışın ölüm riskini 1.31 (GA: 1.09-1.58) kat artırdığı görüldü.

7. Tek değişkenli analizlerde bölgesel lenf nodu metastazı olmayan hastaların ortanca sağkalım süresi bölgesel lenf nodu metastazı olan hastalara göre anlamlı olarak daha uzundu.

8. Metastaz evresindeki artış ile sağkalım süresi arasında doğrusal olarak azalma eğilimi olduğu görüldü ve tek değişkenli analizlerde metastaz evresinde sırasıyla (0/ 1a /1b /1c) 1 birim artışın sağkalım süresini anlamlı olarak azalttığı bulundu.

9. Hastaların %2.2'si evre 1, %4.3'ü evre 2, %42.2'si evre 3 ve %51.4'ü evre 4 hastalığa sahipti. Hastalığın evresine göre ortanca sağkalım süresinde anlamlı farklılık bulundu, tek değişkenli analiz sonuçlarına göre evrede sırasıyla (1 ve 2/3/4) meydana gelen her 1 birim artış doğrusal bir eğilimle sağkalım süresinde anlamlı olarak azalmaya neden olmaktaydı. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde evrenin sırasıyla (1 ve 2/3/4) 1 birim artışı ölüm riskini 1.66 (GA: 1.10-2.50) kat artırdığı görüldü.

10. Tek değişkenli analizde radikal cerrahi uygulanan grup referans kabul edildiğinde cerrahi müdahale uygulanmayanların ölüm riski 2.43 (1.06-5.53) kat, palyatif cerrahi uygulananların ölüm riski 2.86 (1.07-7.60) kat fazla bulundu. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise bu anlamlı etki kayboldu.

11. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre alınan RT türüne göre ortanca sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulundu. Yapılan post hoc test sonucunda Küratif/Adjuvan/Neoadjuvan RT alan hastaların ortanca sağkalım süresinin yalnız palyatif RT alan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Çok değişkenli analizde de Küratif/ Adjuvan/Neoadjuvan RT alan hastalar referans alındığında yalnızca palyatif RT alan hastaların ölüm riskinin 2.18 kat (GA:1.35-3.53) arttığı görüldü.

12. Hastaların kemoterapi durumları ile ortalama sağkalım süresi anlamlı farklılık bulundu. Yapılan post hoc testlerde Adjuvan KT/Neoadjuvan KT/KRT alan grubun ortalama sağkalım süresinin yalnız palyatif KT alan gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Ayrıca post hoc test sonuçlarına göre Adjuvan KT/ Neoadjuvan KT/KRT +

Palyatif KT alan grubun ortalama sağkalım süresi yalnız palyatif KT alan ve KT almayan gruptan anlamlı olarak yüksekti.

13. Çok değişkenli analiz sonucunda adenokanser referans alındığında KHDAK, NOS (not otherwise specified, alt tiplendirme yapılamayan) grubunda olanların ölüm riskinin 2.26 (GA: 1.11-4.60) kat fazla olduğu bulundu.

6.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

1. KHAK hastalarında ortanca sağkalım süresi 10.80 ay ve 5 yıllık sağkalım hızı %8.3 olarak bulundu.

2. Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarının DSÖ Avrupa Bölgesi vücut kitle indeksi sınıflamasına göre dağılımları incelendiğinde %5.7'sinin (n=3) zayıf, %47.2'sinin (n=25) normal, %37.7'sinin (n=20) preobez olduğu, %9.4'ünün (n=5) obezite sınıf 1 grubunda yer aldığı bulundu.

3. Tek değişkenli analizlerde VKİ grupları arasında genel sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılık bulundu. Yapılan post hoc testler sonucunda normal vücut kitle indeksine sahip hastaların ortanca sağkalım süresi zayıf grupta yer alan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Çok değişkenli analiz sonucunda normal grup referans kabul edildiğinde zayıf grubun ölüm riski 8.25 (GA: 1.10-61.50) kat fazla bulundu. Preobez grup referans kabul edildiğinde ise zayıf hastaların ölüm riskinin 13.31 kat artmış olduğu bulundu.

4. Hastaların %96.2'si erkekti ve tüm KHAK hastalarının yaş ortalaması 61.92 ± 8.99 (en küçük 43, en büyük 82) olarak bulundu.

5. Tek değişkenli analiz sonucuna göre 65 yaşın altındaki hastaların ortanca sağkalım süresi 65 ve üzeri yaştaki hastalardan anlamlı olarak yüksekti. Fakat çok değişkenli Cox regresyon analizinde bu anlamlılık kayboldu.

6. Hastaların %92.5'inin sigara içen/ bırakmış grupta yer aldığı bulundu. Sigara içen hastaların ortalama sigara maruziyeti 61.67 ± 31.36 paket-yıl olarak hesaplandı. Hastalar sigara maruziyetine göre 60 paket-yıl ve altı maruziyeti olanlar ve 60 paket-yıl üzeri

maruziyeti olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. İki grup arasında ortalanca sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

7. Tek değişkenli analiz sonucunda ECOG performans skorundaki artışın doğrusal bir eğilimle sağkalım süresini anlamlı olarak azalttığı bulundu.

8. Hastaların %75.5'i tanı anında yaygın evre hastalığa sahipti. Tek değişkenli analiz sonucunda yaygın evre hastalığa sahip olanların ortalanca sağkalım süresi sınırlı evre hastalığa sahip olanlara göre anlamlı olarak daha kısa bulundu. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre yaygın evredeki hastaların ölüm riski sınırlı evredeki hastalara göre 2.76 kat fazla bulundu.

9. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre profilaktik kraniyel ışınlama uygulanan hastaların ortalanca sağkalım süresi uygulanmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde bu anlamlılık kayboldu.

Bu araştırmada elde edilen bulgulara göre şu önerilerde bulunabilir;

- Hem KHDAK hem KHAK kanseri için tanı anında zayıf olmak daha kötü sağkalımla ilişkiliydi bu nedenle akciğer kanseri hastalarının tanı anında beslenme durumlarının belirlenmesi ve hastaların VKİ kategorilerinin normal aralığa gelebilmesi için uygun nutrisyonel desteğin verilmesi gerekmektedir.
- KHDAK ve KHAK kanseri için morbid obez grubunda hasta bulunmadığı için sınıf 3 obezitenin sağkalıma etkisi değerlendirilemedi, VKİ'nin tüm kategorilerinde sağkalımın değerlendirilebilmesi için her kategoriye temsil eden yeterli sayıda hastana ulaşılan geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Özellikle KHAK hastaları olmak üzere her iki grupta da sigara içen/bırakmış olan hasta sıklığı hiç sigara içmeyenlere göre oldukça yüksektir. Akciğer kanserinde primer korunmanın en önemli bileşeni olan sigara/tütün kontrolüne yönelik güncel, geçerli ve uygulanabilir politikalar geliştirilmeli ve bu politikalar gerektiği gibi uygulanmalıdır.
- KHDAK hastalarının büyük çoğunluğu tanı anında evre 3 veya evre 4 hastalığa sahipti. Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir, bu nedenle akciğer kanserinde sekonder koruma büyük önem taşımaktadır. Türkiye'de sekonder taramanın olabilirliği açısından pilot çalışmalar yapılması ve

sonuçlarının bilim dünyası ile paylaşılmaması yerinde olacaktır. Ayrıca olası bir tarama programında dahil edilecek kişilerin belirlenebilmesi ve bölgesel farklılıkların ortaya koyulabilmesi için kanser kayıtçılığının tüm ülkeyi kapsayacak şekilde yaygınlaştırılması atılması gereken önemli bir adımdır.



ÖZET

Akciğer Kanserinde Vücut Kitle İndeksinin Sağkalıma Etkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi radyasyon onkolojisi bölümünde tedavi gören akciğer kanseri hastalarının vücut kitle indeksi ile genel sağkalım süreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada 2016-2020 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı almış olan, SDÜ Uygulama ve Araştırma Hastanesi radyasyon onkolojisi bölümünde tedavi alan 394 akciğer kanseri hastasının dosyaları ve hastane otomasyon kayıtları incelendi. Katılma kriterlerini karşılayan 238 akciğer kanseri hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların ölüm durumları 21 Ağustos 2021 tarihi sonlanım noktası olacak şekilde kontrol edildi. Genel sağkalım yaşayan hastalar için ilk tanı tarihinden 21 Ağustos 2021 tarihine kadar geçen süre, ölen hastalar için ilk tanı tarihinden ölüme dek geçen süre olarak tanımlandı.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma olarak verildi. Hastalara ait genel sağkalım süreleri ve beş yıllık genel sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı, değişkenlerin genel sağkalım süresi üzerindeki etkileri log rank testi ve tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendi. Vücut kitle indeksine göre sağkalım eğrileri Kaplan-Meier ve Cox regresyon plot ara yüzleri kullanılarak oluşturuldu. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows versiyon 22.0 paket programı kullanıldı ve tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Araştırma grubunun %77.7'si (n=185) küçük hücreli dışı akciğer kanseri, %22.3'ü (n=53) küçük hücreli akciğer kanseri hastası idi. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri için ortalama sağkalım süresi 13.2 ay ve 5 yıllık sağkalım hızı %8.4, küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında ortalama sağkalım süresi 10.80 ay ve 5 yıllık sağkalım hızı %8.3 olarak bulundu. Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçlarına göre vücut

kitle indeksi hem KHDAK ve KHAK için genel sağkalım süresi üzerinde anlamlı etkiye sahipti. Ayrıca tek değişkenli analiz sonuçlarına göre KHDAK için metastatik lenf nodu varlığı, metastaz evresi, evre, ECOG performans skoru, radyoterapi türü ve kemoterapi durumu; KHAK için yaş, ECOG performans skoru, evre ve profilaktik kraniyel ışınlama durumu genel sağkalım süresini anlamlı olarak etkileyen değişkenlerdi ($p<0.05$). Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda KHDAK için, tanı anında zayıf VKİ aralığında yer almak alt tiplendirme yapılamamış kanser histopatolojisine sahip olmak, evrede ve ECOG performans skorundaki artış ve yalnızca palyatif radyoterapi almak anlamlı olarak daha kötü sağkalımla ilişkiliydi. KHAK içinse daha kötü sağkalımla ilişkili anlamlı yordayıcılar; tanı anında zayıf VKİ aralığında yer almak, yaygın evre kansere sahip olmak ve ECOG performans skorundaki artış olarak belirlendi ($p<0.05$).

Sonuçlar: Tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçları vücut kitle indeksinin KHDAK ve KHAK’nde anlamlı bir prognostik faktör olduğunu ortaya koydu. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre her iki grup içinde zayıf vücut kitle indeksi aralığında yer almak daha kötü genel sağkalım süresi ile ilişkiliydi. Obezitenin akciğer kanseri sağkalımına etkisinin değerlendirilebilmesi için DSÖ beslenme durumu kategorilerine göre belirlenmiş olan üç obezite grubunun da yeterli güçte temsil edildiği geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, sağkalım analizi, vücut kitle indeksi

SUMMARY

The Effect of Body Mass Index on Survival in Lung Cancer

Aim: The aim of this study is to evaluate the relationship between body mass index and overall survival time of lung cancer patients treated in the radiation oncology department of Süleyman Demirel University Research and Application Hospital.

Materials and Methods: In this retrospective study, the files and hospital automation records of 394 lung cancer patients diagnosed with lung cancer and treated in the radiation oncology department of SDU Research and Education Hospital between 2016-2020 were examined. 238 lung cancer patients who met the inclusion criteria were included in the study. The mortality status of the patients was controlled with the endpoint of 21 August 2021. The time from the date of first diagnosis to August 21, 2021 for patients with overall survival was defined as the time from first diagnosis to death for patients who died. Conformity of continuous variables to normal distribution was examined using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). Descriptive statistics were given as numbers, percentages, mean, and standard deviation. Overall survival times and five-year overall survival rates of the patients were calculated using the Kaplan-Meier method, and the effects of variables on overall survival were analyzed by log-rank test and univariate Cox regression analysis. Survival curves according to body mass index were created by Kaplan-Meier and Cox regression method. SPSS for Windows version 22.0 package program was used for statistical analysis and cases where the type-1 error level was below 5% were considered statistically significant.

Results: Of the study group, 77.7% (n=185) had non-small cell lung cancer and 22.3% (n=53) had small cell lung cancer. The median survival time for NSCLC was 13.2 months and the 5-year survival rate was 8.4%, and the median survival time for SCLC

patients was 10.80 months and the 5-year survival rate was 8.3%. According to univariate and multivariate analysis results, body mass index had a significant effect on overall survival time for both NSCLC and SCLC. In addition, according to the results of univariate analysis, the presence of metastatic lymph node, metastasis stage, stage, ECOG performance score, radiotherapy type and chemotherapy status for NSCLC; For SCLC, age, ECOG performance score, stage and prophylactic cranial irradiation status were variables that significantly affected the overall survival time ($p < 0.05$). As a result of multivariate regression analysis, for NSCLC, being in the weak BMI range at the time of diagnosis, having not otherwise specified cancer histopathology, an increase in stage and ECOG performance score, and receiving palliative radiotherapy alone were associated with significantly worse survival. For SCLC, significant predictors associated with worse survival; It was determined as being in the weak BMI range at the time of diagnosis, having extensive stage cancer, and an increase in the ECOG performance score ($p < 0.05$).

Conclusion: Univariate and multivariate analysis results revealed that body mass index was a significant prognostic factor in NSCLC and SCLC. According to the results of multivariate analysis, being in the lean body mass index range was associated with worse overall survival in both groups. In order to evaluate the effect of obesity on lung cancer survival, studies with large participation in which all three obesity groups are represented with sufficient strength are needed.

Keywords: Non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, survival analysis, body mass index

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2021; 71(1):7-33.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2021; 71(3):209-49.
3. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. J Epidemiol Glob Health 2019; 9(4):217.
4. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 26 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Afalse%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D
5. Bora Başara B, Soytutan Çağlar İ, Aygün A, Özdemir TA, Kulali B. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü; 2021.
6. What Is Lung Cancer? | Types of Lung Cancer [İnternet]. USA: American Cancer Society; [Erişim tarihi 26 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>
7. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, vd. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. New England Journal of Medicine, 2020; 383(7):640-9.
8. Johal S, Hettle R, Carroll J, Maguire P, Wynne T. Real-world treatment patterns and outcomes in small-cell lung cancer: a systematic literature review. J Thorac Dis, 2021;13(6):3692-707.
9. Lu T, Yang X, Huang Y, Zhao M, Li M, Ma K, vd. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. Cancer Manag Res, 2019; 11:943-53.
10. Rawson NSB, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. Br J Cancer, 1990; 61(4):597-604.
11. Kim HC, Jung CY, Cho DG, Jeon JH, Lee JE, Ahn JS, vd. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Lung Cancer in Korea: A Pilot Study of Data from the Korean Nationwide Lung Cancer Registry. Tuberc Respir Dis, 2018; 82(2):118-25.
12. Body mass index - BMI [İnternet]. Copenhagen: World Health Organisation Regional Office for Europa. [Erişim tarihi 24 Ağustos 2021]. Erişim adresi: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
13. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, vd. Obesity and the Risk of Heart Failure. New England Journal of Medicine, 2021; 347(5):305-13.

14. Dahlberg SE, Schiller JH, Bonomi PB, Sandler AB, Brahmer JR, Ramalingam SS, vd. Body Mass Index and Its Association with Clinical Outcomes for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Enrolled on Eastern Cooperative Oncology Group Clinical Trials. *Journal of Thoracic Oncology*, 2013; 8(9):1121-7.
15. Zhang L, Gong Z. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Bone Metastases from Lung Cancer. *Med Sci Monit*, 2017; 23:4087-94.
16. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 1983;67(5):968-77.
17. Argolo DF, Hudis CA, Iyengar NM. The Impact of Obesity on Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*, 2018; 20(6):47.
18. Zhang X, Liu Y, Shao H, Zheng X. Obesity Paradox in Lung Cancer Prognosis: Evolving Biological Insights and Clinical Implications. *Journal of Thoracic Oncology* 2017 [a.yer 25; 12(10):1478-88.
19. Trestini I, Carbognin L, Bonaiuto C, Tortora G, Bria E. The obesity paradox in cancer: clinical insights and perspectives. *Eat Weight Disord*, 2018; 23(2):185-93.
20. Banack HR, Stokes A. The ‘obesity paradox’ may not be a paradox at all. *Int J Obes*, 2017; 41(8):1162-3.
21. Leung CC, Lam TH, Yew WW, Chan WM, Law WS, Tam CM. Lower lung cancer mortality in obesity. *International Journal of Epidemiology*, 2011; 40(1):174-82.
22. Lee DH, Giovannucci EL. The Obesity Paradox in Cancer: Epidemiologic Insights and Perspectives. *Curr Nutr Rep*, 2019; 8(3):175-81.
23. Shachar SS, Williams GR. The Obesity Paradox in Cancer—Moving Beyond BMI. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26(1):13-6.
24. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 12 Mart 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0
25. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018; 68(6):394-424.
26. Cancer [İnternet]. Geneva: World Health Organisation; [Erişim tarihi 12 Mart 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
27. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 11 Şubat 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0

28. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 11 Şubat 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=1&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0
29. Cancer Tomorrow [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 13 Mart 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=cancer&sexes=0&cancers=39&populations=792&group_populations=0&multiple_cancers=1&types=0&multiple_populations=0
30. Turkey 2020 [İnternet]. International Agency for Research on Cancer; Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 11 Şubat 2021]. Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
31. Cancer Tomorrow [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 13 Mart 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?mode=cancer&sexes=0&cancers=39&populations=792&group_populations=0&multiple_cancers=1&types=1&multiple_populations=0
32. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 11 Şubat 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D
33. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 13 Mart 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D
34. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, Weiderpass E, Comber H, Baas P, vd. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. *European Journal of Cancer*, 2015; 51(9):1144-63. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804913009520>
35. SEER*Explorer Application [İnternet]. USA: Surveillance, Epidemiology, and Results Program; [Erişim tarihi 13 Mart 2021]. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=47&data_type=1&graph_type=1&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=1&hdn_stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2
36. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med*, 2016; 4(8):150. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860480/>

37. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 13 Mart 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=792&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D
38. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 13 Mart 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=792&key=total&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D
39. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. Akciğer Kanseri Çalıştayı Sonuç Raporu. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı; 2016.
40. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 13 Mart 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=792&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D#collapse-group-1-5
41. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 13 Mart 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=&key=asr&sex=1&cancer=15&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D
42. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 13 Mart 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=15&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1
43. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 13 Mart 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=15&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1

44. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri 2014 [İnternet]. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu: 2017 [Erişim tarihi 26 Aralık 2021]. 48 s. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR._uzuuun.pdf
45. Thomas KW, Gould MK. Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. UpToDate [İnternet]. [Erişim tarihi 27 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-lung-cancer?search=lung%20cancer%20age&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=1
46. Howlader N, Noone AM et al. SEER cancer statistics review, 1975–2016. SEER cancer statistics review, 1975–2010. 2019; 21:12.
47. Wang S, Tang J, Sun T, Zheng X, Li J, Sun H, et al. Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages. Sci Rep, 2017; 7:1339.
48. Doll R, Hill AB. Smoking and Carcinoma of the Lung. Br Med J, 1950; 2(4682):739-48.
49. Primary malignant growths of the lungs and bronchi—A pathological and clinical study. By I. Adler, A. M., M. D. pp. 325, with 16 plates. price 16s net. London: Longmans, Green & Co., 1912. The Laryngoscope, 1913; 23(1):80-80.
50. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. Transl Lung Cancer Res, 2018; 7(3):220-33.
51. What Are the Risk Factors for Lung Cancer [İnternet]? USA: Center of Disease Control and Prevention; [Erişim tarihi 27 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm
52. Personal Habits and Indoor Combustions. Lyon: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans International Agency for Research on Cancer; [Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304395/>]
53. Hoffmann D, Hoffmann I, El-Bayoumy K. The Less Harmful Cigarette: A Controversial Issue. A Tribute to Ernst L. Wynder. Chem Res Toxicol, 2001;14(7):767-90.
54. Tobacco [İnternet]. Philippines: World Health Organisation Regional Office for Western Pasific. Erişim adresi: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/tobacco>
55. Mannino DM. Cigarette smoking and other possible risk factors for lung cancer. UpToDate [İnternet]. [Erişim tarihi 27 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/cigarette-smoking-and-other-possible-risk-factors-for-lung-cancer?search=lung%20cancer%20etiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
56. Kwak K, Kang D, Paek D. Environmental exposure to asbestos and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Occupational and Environmental Medicine, 2022; 79: 207-14.
57. Lung Cancer Risk Factors | Smoking & Lung Cancer [İnternet]. USA: American Cancer Society; [Erişim tarihi 28 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>

58. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, vd. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *The Lancet Oncology*, 2013; 14(9):813-22.
59. Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, vd. Obesity and incidence of lung cancer: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 2013; 132(5):1162-9.
60. Burns DM. Primary prevention, smoking, and smoking cessation. *Cancer*, 2000; 89(S11):2506-9.
61. Cruz CSD, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*, 2011; 32(4):605-44.
62. Tuncer AM, Özgül N, Olcayto E, Gültekin M. Türkiye’de kanser kontrolü. TC Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Derneği Başkanlığı, Ankara. 2009;
63. Ezzati M, Henley SJ, Lopez AD, Thun MJ. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: Current patterns and data needs. *International Journal of Cancer*, 2005; 116(6):963-71.
64. Paoletti L, Jardin B, Carpenter M, Cummings KM, Silvestri GA. Current Status of Tobacco Policy and Control. *J Thorac Imaging*, 2012; 27(4):213-9.
65. World Health Organisation. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2021 [İnternet]. Switzerland: Addressing new and emerging products 2021 [Erişim tarihi 28 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/global-tobacco-report-2021&publication=9789240032095>
66. Lung Cancer Prevention | How to Prevent Lung Cancer [İnternet]. USA: American Cancer Society; [Erişim tarihi 29 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risks-prevention/prevention.html>
67. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung Cancer Screening. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015; 191(1):19-33.
68. Gülhan M, Yilmaz YA. Akciğer Kanserinde Erken Tanı ve Tarama. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*, 2020; 13(2):6-11.
69. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine*, 2011; 365(5):395-409.
70. Cuffe S, Moua T, Summerfield R, Roberts H, Jett J, Shepherd FA. Characteristics and Outcomes of Small Cell Lung Cancer Patients Diagnosed During Two Lung Cancer Computed Tomographic Screening Programs in Heavy Smokers. *Journal of Thoracic Oncology*, 2011; 6(4):818-22.
71. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, vd. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015; 10(9):1243-60.
72. Byers LA, Gay CM. Pathobiology and staging of small cell carcinoma of the lung UpToDate [İnternet]. [Erişim tarihi 5 Ocak 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung?search=.%20Pathobiology%20and%20staging%20of%20small%20cell%20carcinoma%20of%20the%20lung.%20UpToDate%20com%20May.%202013;%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

73. Tazelaar HD. UpToDate [Internet]. Pathology of lung malignancies; [Erişim tarihi 5 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-lung-malignancies?search=%20Pathology%20of%20lung%20malignancies&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
74. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging, CA: a cancer journal for clinicians; 67(2): 93-9.
75. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, vd. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology, 2016; 11(1):39-51.
76. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest, 2017; 151(1):193-203.
77. Cagini L, Monacelli M, Giustozzi G, Moggi L, Bellezza G, Sidoni A, vd. Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer. Journal of Surgical Oncology, 2000; 74(1):53-60.
78. Deng T, Zhang J, Meng Y, Zhou Y, Li W. Higher pretreatment lactate dehydrogenase concentration predicts worse overall survival in patients with lung cancer. Medicine (Baltimore), 2018; 97(38).
79. Islam KMM, Jiang X, Anggondowati T, Lin G, Ganti AK. Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. Cancer Epidemiol Biomarkers, 2015; 24(7):1079-85.
80. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version [Internet]. USA: American Cancer Society; [Erişim tarihi 29 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>
81. SEER*Explorer Application [Internet]. USA: Surveillance, Epidemiology, and Results Program; [Erişim tarihi 7 Nisan 2021]. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=47&data_type=4&graph_type=6&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&sex=1&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_display=2
82. SEER*Explorer Application [Internet]. USA: Surveillance, Epidemiology, and Results Program; [Erişim tarihi 7 Nisan 2021]. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=47&data_type=4&graph_type=6&compareBy=subtype&chk_subtype_612=612&chk_subtype_613=613&chk_subtype_611=611&chk_subtype_610=610&sex=1&race=1&age_range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_display=2
83. Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)[Internet]. USA: Health Professional Version - National Cancer Institute; [Erişim tarihi 7 Nisan 2021].
84. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebø U, Kaasa S, Hatlevoll R, Aamdal S. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. Lung Cancer, 2003; 39(3):303-13.
85. Hermes A, Waschki B, Reck M. Hyponatremia as prognostic factor in small cell lung cancer – A retrospective single institution analysis. Respiratory Medicine, 2012; 106(6):900-4.

86. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombernowsky P, Bergman B, Hansen HH. Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18 years: an analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1995; 8(5):359.
87. Tai P, Tonita J, Yu E, Skarsgard D. Twenty-year follow-up study of long-term survival of limited-stage small-cell lung cancer and overview of prognostic and treatment factors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2003;56(3):626-33.
88. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. May 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S.
89. Sher DJ, Fidler MJ, Liptay MJ, Koshy M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2015 ; 88(3):267-74.
90. NCCN Guidelines Version 1.2022 Non Small Cell Lung Cancer [Internet]. USA: National Comprehensive Cancer Network; [Erişim Tarihi 30 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
91. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, vd. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 29 Ekim 2020; 383(18):1711-23.
92. Non-small Cell Lung Cancer Treatment by Stage [Internet]. USA: American Cancer Society; [Erişim tarihi 30 Aralık 2021].
Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-non-small-cell/by-stage.html>
93. Lung Cancer Treatment by Stage | Treating SCLC by Stage [Internet]. USA: National Comprehensive Cancer Network; [Erişim Tarihi 30 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-small-cell/by-stage.html>
94. Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) –Health Professional Version [Internet]. USA: National Cancer Institute; [Erişim Tarihi 30 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq>
95. Tüccar Ç, Kurt B. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*, 2020; 13(2):100-9.
96. NCCN Guidelines Version 1.2022 Non Small Cell Lung Cancer [Internet]. USA: National Comprehensive Cancer Network; [Erişim Tarihi 30 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
97. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, vd. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol*, 2021; 39(6):619-30.
98. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, vd. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021; 22(1):51-65.

99. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, vd. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2017; 18(5):663-71.
100. Yang Y, Zhang D, Zhou X, Bao W, Ji Y, Sheng L, vd. Prophylactic cranial irradiation in resected small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *J Cancer*, 2018; 9(2):433-9.
101. Lee JY, Kim HC, Kim C, Park K, Ahn SV, Kang DR, vd. Underweight and mortality. *Public Health Nutrition*, 2016; 19(10):1751-6.
102. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and Cancer Risk: Recent Review and Evidence. *Curr Oncol Rep*, 2011; 13(1):71-6.
103. Obesity and Cancer | CDC [İnternet]. USA: Center of Disease Control and Prevention; [Erişim tarihi: 31 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/cancer/obesity/index.htm>
104. Greenlee H, Unger JM, LeBlanc M, Ramsey S, Hershman DL. Association between body mass index (BMI) and cancer survival in a pooled analysis of 22 clinical trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017; 26(1):21-9.
105. Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, vd. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: A clinical-based cohort and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 2013; 132(3):625-34.
106. Carson KR, Bartlett NL, McDonald JR, Luo S, Zeringue A, Liu J, vd. Increased Body Mass Index Is Associated With Improved Survival in United States Veterans With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2012; 30(26):3217-22.
107. Doleman B, Mills KT, Lim S, Zelhart MD, Gagliardi G. Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*, 2016; 20(8):517-35.
108. Caan BJ, Meyerhardt JA, Kroenke CH, Alexeeff S, Xiao J, Weltzien E, vd. Explaining the Obesity Paradox: The Association between Body Composition and Colorectal Cancer Survival (C-SCANS Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017; 26(7):1008-15.
109. Wu S, Liu J, Wang X, Li M, Gan Y, Tang Y. Association of obesity and overweight with overall survival in colorectal cancer patients: a meta-analysis of 29 studies. *Cancer Causes Control*, 2014; 25(11):1489-502.
110. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep*, 2016; 18(9):56.
111. Schlesinger S, Siegert S, Koch M, Walter J, Heits N, Hinz S, vd. Postdiagnosis body mass index and risk of mortality in colorectal cancer survivors: a prospective study and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 2014; 25(10):1407-18.
112. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2010; 123(3):627-35.
113. Premorbid Obesity and Mortality in Patients With Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2016; 14(3):355-68.

114. Arem H, Irwin ML. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *Int J Obes*, 2013; 37(5):634-9.
115. Klesges RC, Meyers AW, Klesges LM, La Vasque ME. Smoking, body weight, and their effects on smoking behavior: a comprehensive review of the literature. *Psychol Bull.* Eylül 1989;106(2):204-30.
116. Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, Heymsfield SB. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2014; 99(5):999-1005.
117. Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Caan BJ. The obesity paradox in cancer: how important is muscle? *Annual review of nutrition*. 2018;38:357-79.
118. Donini LM, Pinto A, Giusti AM, Lenzi A, Poggiogalle E. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg. *Frontiers in Nutrition*, 2020; 7:53.
119. Jiang M, Fares AF, Shepshelovich D, Yang P, Christiani D, Zhang J, vd. The relationship between body-mass index and overall survival in non-small cell lung cancer by sex, smoking status, and race: A pooled analysis of 20,937 International lung Cancer consortium (ILCCO) patients. *Lung Cancer*, 2021; 152:58-65.
120. Shen N, Fu P, Cui B, Bu C-Y, Bi J-W. Associations between body mass index and the risk of mortality from lung cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96(34):e7721.
121. Epidemiologic and Genomic Investigation Into the Obesity Paradox in Renal Cell Carcinoma | JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2013; 105(24):1862-70.
122. Ujvari B, Jacqueline C, Misse D, Amar V, Fitzpatrick JC, Jennings G, vd. Obesity paradox in cancer: Is bigger really better? *Evolutionary Applications*, 2019; 12(6):1092-5.
123. Parida S, Siddharth S, Sharma D. Role of Omentin in Obesity Paradox in Lung Cancer. *Cancers*, 2021; 13(2):275.
124. Rundle A, Madsen A, Orjuela M, Mooney L, Tang D, Kim M, vd. The association between benzo[a]pyrene-DNA adducts and body mass index, calorie intake and physical activity. *Biomarkers*, 2007; 12(2):123-32.
125. Smith L, Brinton LA, Spitz MR, Lam TK, Park Y, Hollenbeck AR, vd. Body Mass Index and Risk of Lung Cancer Among Never, Former, and Current Smokers. *J Natl Cancer Inst*, 2012; 104(10):778-89.
126. Stefan N, Häring H-U, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2013; 1(2):152-62.
127. Wang J, Xu H, Zhou S, Wang D, Zhu L, Hou J, vd. Body mass index and mortality in lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*, 2018; 72(1):4-17.
128. Clark LH, Jackson AL, Soo AE, Orrey DC, Gehrig PA, Kim KH. Extremes in body mass index affect overall survival in women with cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 2016; 141(3):497-500.
129. Gama RR, Song Y, Zhang Q, Brown MC, Wang J, Habbous S, vd. Body mass index and prognosis in patients with head and neck cancer. *Head & Neck*, 2017; 39(6):1226-33.

130. Zhao B, Zhang J, Zhang J, Zou S, Luo R, Xu H, vd. The Impact of Preoperative Underweight Status on Postoperative Complication and Survival Outcome of Gastric Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrition and Cancer*, 2018; 70(8):1254-63.
131. Abdel-Rahman O. Pre-diagnostic body mass index trajectory in relationship to lung cancer incidence and mortality; findings from the PLCO trial. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2019; 13(10):1029-35.
132. Loft S, Vistisen K, Ewertz M, Tjønneland A, Overvad K, Enghusen Poulsen H. Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans : influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis* (N Y, Print). 1992;13(12):2241-7.
133. Lohse T, Rohrmann S, Bopp M, Faeh D. Heavy Smoking Is More Strongly Associated with General Unhealthy Lifestyle than Obesity and Underweight. *PLOS ONE*, 2016; 11(2):e0148563.
134. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K-H, Johnen G, Pohlabein H, vd. Cigarette smoking and lung cancer – relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*, 2012; 131(5):1210-9.
135. Wang C, Guo M, Zhang N, Wang G. Association of body mass index and outcomes following lobectomy for non-small-cell lung cancer. *World J Surg Onc*, 2018; 16(1):90.
136. Hamilton G, Rath B. Smoking, inflammation and small cell lung cancer: recent developments. *Wien Med Wochenschr*, 2015; 165(19):379-86.
137. Şencan İ, Keskinliç B. Türkiye kanser istatistikleri 2017. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2021.
138. Şencan İ, Keskinliç B. Türkiye Kanser İstatistikleri 2011. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2015.
139. Basumallik N, Agarwal M. Small Cell Lung Cancer. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482458>
140. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2011; 61(2):69-90.
141. Types of Lung Cancer | SEER Training [İnternet]. USA: Surveillance, Epidemiology, and Results Program; [Erişim tarihi 26 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://training.seer.cancer.gov/lung/intro/types.html>
142. SEER*Explorer Application [İnternet]. USA: Surveillance, Epidemiology, and Results Program; [Erişim tarihi 13 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=611&data_type=4&graph_type=2&compareBy=age_range&chk_age_range_1=1&chk_age_range_9=9&chk_age_range_141=141&chk_age_range_157=157&relative_survival_interval=5&sex=1&race=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=1
143. Lung Cancer Survival Rates | 5-Year Survival Rates for Lung Cancer [İnternet]. USA: American Cancer Society; [Erişim tarihi 9 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>

144. Cai X-W, Xu L-Y, Wang L, Hayman JA, Chang AC, Pickens A, vd. Comparative survival in patients with postresection recurrent versus newly diagnosed non-small-cell lung cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 2010; 76(4):1100-5.
145. Kefeli U, Öven Ustaalioglu BB, Yıldırım ME, Erkol B, Aydın D, Şener N, vd. Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen klinikopatolojik özellikler. *Marmara Medical Journal*, 2015; 28(1):021.
146. Shepshelovich D, Xu W, Lu L, Fares A, Yang P, Christiani D, vd. Body Mass Index (BMI), BMI Change, and Overall Survival in Patients With SCLC and NSCLC: A Pooled Analysis of the International Lung Cancer Consortium. *Journal of Thoracic Oncology*, 2019; 14(9):1594-607.
147. Lam VK, Bentzen SM, Mohindra P, Nichols EM, Bhooshan N, Vyfhuis M, vd. Obesity is associated with long-term improved survival in definitively treated locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, 2017; 104:52-7.
148. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, Allen KL, Marks RS, Mailliard JA, vd. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 2006; 107(4):781-92.
149. Karaman Solak FA. İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Vücut Kitle İndeksinin Sağkalıma Etkisi [Doktora Tezi]. [İstanbul]: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi.
150. Morel H, Raynard B, d'Arlhac M, Hauss P-A, Lecuyer E, Oliviero G, vd. Prediagnosis weight loss, a stronger factor than BMI, to predict survival in patients with lung cancer. *Lung Cancer*, 2018; 126:55-63.
151. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, vd. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*, 2004; 90(10):1905-11.
152. Tarleton HP, Park SL, Zhu W-M, Lee Y-CA, Hashibe M, Morgenstern H, vd. Body mass index change in adulthood and lung and upper aerodigestive tract cancers. *International Journal of Cancer*, 2012; 131(6):1407-16.
153. Icard P, Schussler O, Loi M, Bobbio A, Mansuet Lupo A, Wislez M, vd. Pre-Disease and Pre-Surgery BMI, Weight Loss and Sarcopenia Impact Survival of Resected Lung Cancer Independently of Tumor Stage. *Cancers*, 2020; 12(2):266.
154. Mondello P, Lacquaniti A, Mondello S, Bolignano D, Pitini V, Aloisi C, vd. Emerging markers of cachexia predict survival in cancer patients. *BMC Cancer*, 2014; 14(1):828.
155. Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Wakuda K, Oyakawa T, vd. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*, 2015;23(6):1699-708.
156. Thomas PA, Berbis J, Falcoz P-E, Le Pimpec-Barthes F, Bernard A, Jougon J, vd. National perioperative outcomes of pulmonary lobectomy for cancer: the influence of nutritional status†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2014; 45(4):652-9.
157. Li S, Wang Z, Huang J, Fan J, Du H, Liu L, vd. Systematic review of prognostic roles of body mass index for patients undergoing lung cancer surgery: does the 'obesity paradox' really exist? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2017; 51(5):817-28.
158. Sakurai H, Asamura H, Goya T, Eguchi K, Nakanishi Y, Sawabata N, vd. Survival Differences by Gender for Resected Non-small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis of 12,509 Cases in a Japanese Lung Cancer Registry Study. *Journal of Thoracic Oncology*, 2010; 5(10):1594-601.

159. Ou S-HI, Ziogas A, Zell JA. Asian Ethnicity Is a Favorable Prognostic Factor for Overall Survival in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Is Independent of Smoking Status. *Journal of Thoracic Oncology*, 2009; 4(9):1083-93.
160. Chatkin JM, Abreu CM, Fritscher CC, Wagner MB, Pinto JALF. Is there a gender difference in non-small cell lung cancer survival? *Gender Medicine*, 2004; 1(1):41-7.
161. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, Morita K, Mochizuki A, Kurimoto N, vd. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 17(5):469-80.
162. Tanriverdi O, Cokmert S, Oktay E, Pilanci KN, Menekse S, Kocar M, vd. Prognostic significance of the baseline serum uric acid level in non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy: a study of the Turkish Descriptive Oncological Researches Group. *Medical Oncology*. 2014; 31(10):217.
163. Bugge A, Kongerud J, Brunborg C, Solberg S, Lund MB. Gender-specific survival after surgical resection for early stage non-small cell lung cancer. *Acta Oncologica*, 2017; 56(3):448-54.
164. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, Langer CJ, Sandler AB, Belani CP, vd. Survival Differences by Sex for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer on Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1594. *Journal of Thoracic Oncology*, 2006; 1(5):441-6.
165. Nugent M William C, Edney B Mark T, Hammerness B Paul G, Dain P Bradley J, Maurer M L Herbert, Rigas M James R. Non-Small Cell Lung Cancer at the Extremes of Age: Impact on Diagnosis and Treatment. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1997; 63(1):193-7.
166. Clement D, Miron L, Marinca M. [Age-related prognostic factors and treatment results for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.*, 2007; 111(4):856-63.
167. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, vd. Performance Status and Smoking Status Are Independent Favorable Prognostic Factors for Survival in Non-small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Analysis of 26,957 Patients with NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, 2010; 5(5):620-30.
168. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, vd. Gender, Histology, and Time of Diagnosis Are Important Factors for Prognosis: Analysis of 1499 Never-Smokers with Advanced Non-small Cell Lung Cancer in Japan. *Journal of Thoracic Oncology*, 2010; 5(7):1011-7.
169. Tanriverdi O, Cokmert S, Oktay E, Pilanci KN, Menekse S, Kocar M, vd. Prognostic significance of the baseline serum uric acid level in non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy: a study of the Turkish Descriptive Oncological Researches Group. *Med Oncol*, 2014; 31(10):217.
170. Tsao AS, Liu DD, Lee JJ, Spitz MR, Hong WK. Smoking affects treatment outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer. *JCO*, 2004; 22(14_suppl):7182-7182.
171. Nemesure B, Albano D, Nemesure A. Short- and long-term survival outcomes among never smokers who developed lung cancer. *Cancer Epidemiology*, 2021; 75:102042.
172. Ferketich AK, Niland JC, Mamet R, Zornosa C, D'Amico TA, Ettinger DS, vd. Smoking status and survival in the national comprehensive cancer network non-small cell lung cancer cohort. *Cancer*, 2013; 119(4):847-53.

173. Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in Epidemiology, Histology, and Survival Between Cigarette Smokers and Never-Smokers Who Develop Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*, 2007; 132(1):185-92.
174. Toh C-K, Wong E-H, Lim W-T, Leong S-S, Fong K-W, Wee J, vd. The Impact of Smoking Status on the Behavior and Survival Outcome of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Chest*, 2004; 126(6):1750-6.
175. Herrero Rivera D, Nieto-Guerrero Gómez JM, Cacicedo Fernández de Bobadilla J, Delgado D, Rivin del Campo E, Praena-Fernández JM, vd. Cardiovascular disease and survival in non-small cell lung cancer: a multicenter prospective assessment. *Clin Transl Oncol*, 2019; 21(9):1220-30.
176. Midthun DE, Lilenbaum RC, Schild SE, Vora SR. Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer. UpToDate [Internet]. [Erişim tarihi 27 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer>
177. Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer*. 1990; 65(8):1864-6.
178. P Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P, von Pawel J, Manegold C, Martins RG, vd. Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin–pemetrexed versus cisplatin–gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 2010; 21(3):556-61.
179. Schild SE, Tan AD, Wampfler JA, Ross HJ, Yang P, Sloan JA. A new scoring system for predicting survival in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Medicine*, 2015; 4(9):1334-43.
180. Gazdar A, Robinson L, Oliver D, Xing C, Travis WD, Soh J, vd. Hereditary Lung Cancer Syndrome Targets Never Smokers with Germline EGFR Gene T790M Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*, 2014; 9(4):456-63.
181. Benusiglio PR, Fallet, V, Sanchis-Borja M, Coulet F, Cadranet J. Lung cancer is also a hereditary disease. *European Respiratory Review*, 2021; 30(162).
182. Hsu Y-C, Chang Y-H, Chang G-C, Ho B-C, Yuan S-S, Li Y-C, vd. Tumor mutation burden and recurrent tumors in hereditary lung cancer. *Cancer Medicine*, 2019; 8(5):2179-87.
183. Haraguchi S, Koizumi K, Mikami I, Junichi O, Iijima Y, Ibi T, vd. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Associated with a Family History of Lung Cancer. *Int J Med Sci*, 2011; 9(1):68-73.
184. Li N, Shao K, Chen Z, Qiu B, Wang Z, Tan F, vd. The impact of positive cancer family history on the clinical features and outcome of patients with non-small cell lung cancer. *Familial Cancer*, 2011; 10(2):331-6.
185. Mohanty S, Devi YS, Sekar V, Chongthu J, Chyrmang D. How does age affect clinicopathology and survival in non-small-cell lung cancer? An institutional retrospective analysis from North-East India. *Journal of the Scientific Society*, 2020; 47(1):17.
186. Demiray A, Yaren A, Karagenc N, Bir F, Demiray A, Karagür E, vd. The Frequency of EGFR and KRAS Mutations in the Turkish Population with Non-small Cell Lung Cancer and their Response to Erlotinib Therapy. *Balkan J Med Genet*, 2018; 21(2):21-6.
187. Inal A, Kodaz H, Odabas H, Duran AO, Seker MM, Inanc M et al. Prognostic factors of patients who received chemotherapy after cranial irradiation for non-small cell lung cancer with brain metastases: A

- retrospective analysis of multicenter study (Anatolian Society of Medical Oncology). *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2018; 14(3):578.
188. Blanco JAG, Toste IS, Alvarez RF, Cuadrado GR, Gonzalez AM, Martín IJG. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. *Age and Ageing*, 2008; 37(6):715-8.
 189. Lung Cancer Statistics | How Common is Lung Cancer? [Internet]. USA: American Cancer Society; [Erişim tarihi 2 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>
 190. Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: Epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer*, 2007; 57(3):253-60.
 191. Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, Lemmens VEPP, Louwman MWJ, Maas HAAM, Coebergh JWW. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: A population-based approach. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2005; 55(3):231-40.
 192. Jeong SS, Choi PJ, Yi JH, Yoon SS. Impact of Lifestyle Diseases on Postoperative Complications and Survival in Elderly Patients with Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017; 50(2):86-93.
 193. Ulas A, Tokluoglu S, Kos M, Silay K, Akinci S, Oksuzoglu B, vd. Lung cancer in women, a different disease: survival differences by sex in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015; 16(2):815-22.
 194. Wang Y, Li S, Hu X, Wang Y, Wu Y, Li P, vd. The prognostic value of serum albumin–globulin ratio in early-stage non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Cancer Manag Res*, 2019; 11:3545-54.
 195. Jian Z-H, Huang J-Y, Nfor ON, Jhang K-M, Ku W-Y, Ho C-C, vd. Pre-existing Pulmonary Diseases and Survival in Patients With Stage-dependent Lung Adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 2016; 95(10):e2987.
 196. Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, Lyrly HK, Yashin A, Akushevich I. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis. *Lung Cancer*, 2015; 88(1):85-93.
 197. Bartling B, Simm A, Sohst A, Silber R-E, Hofmann H-S. Effect of Diabetes Mellitus on the Outcome of Patients with Resected Non-Small Cell Lung Carcinoma. *GER*, 2011; 57(6):497-501.
 198. Deng H-Y, Zheng X, Zha P, Peng L, Huang K-L, Qiu X-M. Diabetes mellitus and survival of non-small cell lung cancer patients after surgery: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Thoracic Cancer*, 2019; 10(3):571-8.
 199. Zhang M, Li X, Zhang X, Yang Y, Feng Z, Liu X. Association of serum hemoglobin A1c, C-peptide and insulin-like growth factor-1 levels with the occurrence and development of lung cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, 2014; 2(4):506-8.
 200. Storozhuk Y, Hopmans SN, Sanli T, Barron C, Tsiani E, Cutz J-C, vd. Metformin inhibits growth and enhances radiation response of non-small cell lung cancer (NSCLC) through ATM and AMPK. *Br J Cancer*, 2013; 108(10):2021-32.
 201. Dima S, Chen K-H, Wang K-J, Wang K-M, Teng N-C. Effect of Comorbidity on Lung Cancer Diagnosis Timing and Mortality: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *BioMed Research International*, 2018; 2018:e1252897.

202. Sagerup CMT, Småstuen M, Johannesen TB, Helland Å, Brustugun OT. Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40 118 cases. *Thorax*, 2011; 66(4):301-7.
203. Wang B-Y, Huang J-Y, Cheng C-Y, Lin C-H, Ko J-L, Liaw Y-P. Lung Cancer and Prognosis in Taiwan: A Population-Based Cancer Registry. *Journal of Thoracic Oncology*, 2013; 8(9):1128-35.
204. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom MQ, Gao F, Piccirillo J, vd. Distinctive Characteristics of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in the Young: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, 2010; 5(1):23-8.
205. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallières E, Groome P, vd. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017; 12(7):1109-21.
206. Ou S-HI, Zell JA. Carcinoma NOS is a Common Histologic Diagnosis and is Increasing in Proportion Among Non-small Cell Lung Cancer Histologies. *Journal of Thoracic Oncology*, 2009; 4(10):1202-11.
207. Kim YH, Nishimura Y, Funada Y. How should we manage non-small-cell lung cancer “not-otherwise-specified”? *Med Oncol*, 2021; 38(7):82.
208. Guerreiro T, Forjaz G, Antunes L, Bastos J, Mayer A, Aguiar P, vd. Lung cancer survival and sex-specific patterns in Portugal: A population-based analysis. *Pulmonology*, 2021. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043721001902>
209. Righi L, Vavalà T, Rapa I, Vatrano S, Giorcelli J, Rossi G, vd. Impact of Non-Small-Cell Lung Cancer-Not Otherwise Specified Immunophenotyping on Treatment Outcome. *Journal of Thoracic Oncology*, 2014; 9(10):1540-6.
210. Thomas KW, Gould MK. Tumor, Node, Metastasis (TNM) staging system for lung cancer UpToDate [İnternet]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-system-for-lung-cancer?topicRef=4639&source=see_link
211. Turna A, Ak G, Komurcuoglu B, Yurt S, Yılmaz Ü. The eighth staging system of non-small cell lung cancer and its practical implications. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 13 Temmuz 2017; 25:484-98.
212. Jochems A, El-Naqa I, Kessler M, Mayo CS, Jolly S, Matuszak M, vd. A prediction model for early death in non-small cell lung cancer patients following curative-intent chemoradiotherapy. *Acta Oncologica*, 2018; 57(2):226-30.
213. Yılmaz Ü, Akın Kabalak P. Akciğer Kanserlerinde Tanı ve Evreleme. İçinde: Göğüs Hastalıkları. 1. bs Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği. Erişim adresi: <https://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/853/1412021102849-107202017913bolum13.pdf>
214. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi III A, vd. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal of thoracic oncology*. 2015; 10(11):1515-22.
215. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, vd. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015; 10(12):1675-84.

216. Jonnalagadda S, Arcinaga J, Smith C, Wisnivesky JP. Validation of the lymph node ratio as a prognostic factor in patients with N1 nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 2011; 117(20):4724-31.
217. Hendriks LE, Derks JL, Postmus PE, Damhuis RA, Houben RMA, Troost EGC, vd. Single organ metastatic disease and local disease status, prognostic factors for overall survival in stage IV non-small cell lung cancer: Results from a population-based study. *European Journal of Cancer*, 2015; 51(17):2534-44.
218. Li J, Zhu H, Sun L, Xu W, Wang X. Prognostic value of site-specific metastases in lung cancer: A population based study. *J Cancer*, 2019; 10(14):3079-86.
219. Non-small Cell Lung Cancer Staging | Stages of Lung Cancer [İnternet]. USA: American Cancer Society; [Erişim tarihi 28 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/staging-nscl.html>
220. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clinic Proceedings*, 2008; 83(5):584-94.
221. Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F, Vedsted P. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: A cohort study in primary care. *European Journal of Cancer*, 2013; 49(9):2187-98.
222. SEER*Explorer Application [İnternet]. USA: Surveillance, Epidemiology, and Results Program; [Erişim tarihi 06 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=47&data_type=1&graph_type=2&compareBy=stage&chk_stage_101=101&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&hdn_rate_type=1&sex=1&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2
223. Cancer Today [İnternet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [Erişim tarihi 26 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Afalse%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%252D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%252D
224. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. İçinde: Ahmad A, Gadgeel S, editörler. *Lung Cancer and Personalized Medicine: Current Knowledge and Therapies*. Springer International Publishing, 2016: 1-19.
225. Lung cancer screening. [İnternet]. Lausanne: European Respiratory Society; [Erişim tarihi Mart 2021]. Erişim adresi: <https://breathe.ersjournals.com/content/17/1/ELF171>
226. Valsecchi MG, Steliarova-Foucher E. Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? *The Lancet Oncology*, 2008; 9(2):159-67.
227. Midthun DE. Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. UpToDate [İnternet]; [Erişim tarihi 27 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer?search=nscl%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

228. Çetingöz R, Demiral AN. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Radyoterapi. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics, 2020; 13(2):43-7.
229. Senkus-Konefka E, Dziadziuszko R, Bednaruk-Młyński E, Pliszka A, Kubrak J, Lewandowska A, vd. A prospective, randomised study to compare two palliative radiotherapy schedules for non-small-cell lung cancer (NSCLC). Br J Cancer, 2005; 92(6):1038-45.
230. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. JCO, 2008; 26(28):4617-25.
231. SEER*Explorer Application [İnternet]. USA: Surveillance, Epidemiology, and Results Program; [Erişim tarihi 26 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=611&data_type=4&graph_type=5&compareBy=age_range&chk_age_range_1=1&series=9&sex=1&race=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on
232. Ece F, Erdal N, Arinc S. Survival and Prognostic Factors in Small Cell Lung Cancer Patients in Turkey. Iranian Journal of Medical Sciences, 2015; 29(1):9-13. Erişim adresi: https://ijms.sums.ac.ir/article_40121.html
233. Fiegl M, Pircher A, Waldthaler C, Gamerith G, Kocher F, Pall G, vd. Small steps of improvement in small-cell lung cancer (SCLC) within two decades: A comprehensive analysis of 484 patients. Lung Cancer, 2014; 84(2):168-74.
234. Lee C-H, Lin C, Wang C-Y, Huang T-C, Wu Y-Y, Chien W-C, vd. Premorbid BMI as a prognostic factor in small-cell lung cancer—a single institute experience. Oncotarget, 2018; 9(37):24642-52.
235. Inomata M, Hayashi R, Tokui K, Taka C, Okazawa S, Kambara K, vd. Lactate dehydrogenase and body mass index are prognostic factors in patients with recurrent small cell lung cancer receiving amrubicin. Tumori, 2016;102(6):606-9.
236. Zhou T, He X, Fang W, Zhan J, Hong S, Qin T, vd. Pretreatment Albumin/Globulin Ratio Predicts the Prognosis for Small-Cell Lung Cancer. Medicine (Baltimore), 2016; 95(12):e3097.
237. Shepshelovich D, Xu W, Lu L, Fares A, Yang P, Christiani D, vd. Body Mass Index (BMI), BMI Change, and Overall Survival in Patients With SCLC and NSCLC: A Pooled Analysis of the International Lung Cancer Consortium. Journal of Thoracic Oncology, 2019; 14(9):1594-607.
238. Yılmaz A, Tekin SB, Bilici M, Yılmaz H. The significance of controlling nutritional status (CONUT) score as a novel prognostic parameter in small cell lung cancer. Lung. 2020;198:695-704.
239. Li B, Jiang C, Wang R, Zou B, Xie P, Li W, vd. Prognostic Value of a Nomogram Based on the Dynamic Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio for Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. Onco Targets Ther, 2020; 13:9043-57.
240. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers, 2021; 7(1):1-20.
241. Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): The role of sex as a predictor for survival. Br J Cancer, 1991; 63(6):986-92.

242. Ou S-HI, Ziogas A, Zell JA. Prognostic Factors for Survival in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC): The Importance of Smoking History, Socioeconomic and Marital Statuses, and Ethnicity. *Journal of Thoracic Oncology*, 2009; 4(1):37-43.
243. Aynacı Ö, Canyılmaz E, Serdar L, Kandaz M, Bahat Z, Yoney A. et al. Survival and prognostic factors in limited stage small cell lung cancer: A retrospective study from northeast Turkey. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2016; 12(1), 238.
244. Zhu K, Jiang M, Xu Y, Chen P, Wang H, Yu J, vd. Curative efficacy might be an early predictor of prognosis in patients with small cell lung cancer treated with 2 cycles of platinum-based first-line chemotherapy. *J Thorac Dis*, 2021; 13(2):1205-14.
245. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, Nelson GD, Rowland Jr. KM, Deming RL, vd. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer. *Cancer*, 2009; 115(12):2721-31.
246. Gaspar LE, McNamara EJ, Gay EG, Putnam JB, Crawford J, Herbst RS, vd. Small-Cell Lung Cancer: Prognostic Factors and Changing Treatment Over 15 Years. *Clinical Lung Cancer*, 2012; 13(2):115-22.
247. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The Impact of Additional Prognostic Factors on Survival and their Relationship with the Anatomical Extent of Disease Expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the Proposals for the 7th Edition. *Journal of Thoracic Oncology*, 2008; 3(5):457-66.
248. Ludbrook JJS, Truong PT, MacNeil MV, Lesperance M, Webber A, Joe H, vd. Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community-based population analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 2003; 55(5):1321-30.
249. Bahij R, Jeppesen SS, Olsen KE, Halekoh U, Holmskov K, Hansen O. Outcome of treatment in patients with small cell lung cancer in poor performance status. *Acta Oncologica*, 2019; 58(11):1612-7.
250. Oronsky B, Reid TR, Oronsky A, Carter CA. What's New in SCLC? A Review. *Neoplasia*, 2017; 19(10):842-7.
251. Recommendation: Lung Cancer: Screening. USA: United States Preventive Services Taskforce [İnternet]; [Erişim Tarihi 13 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/lung-cancer-screening>
252. Huang L, Shi Y. Prognostic value of pretreatment smoking status for small cell lung cancer: A meta-analysis. *Thoracic Cancer*, 2020; 11(11):3252-9.
253. Szondy K, Rusai K, Szabó AJ, Nagy A, Gal K, Fekete A, vd. Tumor Cell Expression of Heat Shock Protein (HSP) 72 is Influenced by HSP72 [HSPA1B A(1267)G] Polymorphism and Predicts Survival in Small Cell Lung Cancer (SCLC) Patients. *Cancer Investigation*, 2012; 30(4):317-22.
254. von Eidf D, Bozorgmehr F, Chung I, Bernhardt D, Rieken S, Liersch S, vd. Paclitaxel for treatment of advanced small cell lung cancer (SCLC): a retrospective study of 185 patients. *J Thorac Dis*, 2020; 12(3):782-93.
255. Huang L-L, Hu X-S, Wang Y, Li J-L, Wang H-Y, Liu P, vd. Survival and pretreatment prognostic factors for extensive-stage small cell lung cancer: A comprehensive analysis of 358 patients. *Thoracic Cancer*, 2021; 12(13):1943-51.

256. van Os S, Syversen A, Whitaker KL, Quaife SL, Janes SM, Jallow M, vd. Lung cancer symptom appraisal, help-seeking and diagnosis – rapid systematic review of differences between patients with and without a smoking history. *Psycho-Oncology* [Internet], 2021. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pon.5846>
257. Acuff L, Fristoe K, Hamblen J, Smith M, Chen J. Third-Hand Smoke: Old Smoke, New Concerns. *J Community Health*, 2016; 41(3):680-7.
258. Karakaş DG. Türkiye tütün sektöründe piyasa yönelimli dönüşüm. *Türk Toraks Dergisi* Nisan. 2014; 15(2):71-91.
259. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*, 2005; 93(7):825-33.
260. Ganti AK, Loberiza FR, Kessinger A. Association of positive family history with survival of patients with lung cancer. *Lung Cancer*, 2009; 63(1):136-9. E
261. Aarts MJ, Aerts JG, van den Borne BE, Biesma B, Lemmens VEPP, Kloover JS. Comorbidity in Patients With Small-Cell Lung Cancer: Trends and Prognostic Impact. *Clinical Lung Cancer*, 2015; 16(4):282-91.
262. Xiu W, Huang Y, Li Y, Yu M, Gong Y. Comorbidities and mortality risk among extensive-stage small-cell lung cancer patients in mainland China: impacts of hypertension, type 2 diabetes mellitus, and chronic hepatitis B virus infection. *Anti-Cancer Drugs*, 2022; 33(1):80-90.
263. Lee JS, Kim S, Sung S-Y, Kim YH, Lee HW, Hong JH, vd. Treatment Outcomes of 9,994 Patients With Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer From a Retrospective Nationwide Population-Based Cohort in the Korean HIRA Database. *Frontiers in Oncology*, 2021; 11:457.
264. Wang W, Dou S, Dong W, Xie M, Cui L, Zheng C, vd. Impact of COPD on prognosis of lung cancer: from a perspective on disease heterogeneity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018; 13:3767-76.
265. Lee SY, Kim MT, Jee SH, Im JS. Does hypertension increase mortality risk from lung cancer? A prospective cohort study on smoking, hypertension and lung cancer risk among Korean men. *Journal of Hypertension*, 2002; 20(4):617.
266. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. In lung cancer patients, age, race-ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, which in turn predicts treatment and survival. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2004; 57(6):597-609.
267. Aydinler A, Ciftci R, Karabulut S, Kilic L. Does beta-blocker therapy improve the survival of patients with metastatic non-small cell lung cancer? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(10):6109-14.
268. Xu T, Liang G, Yang L, Zhang F. Prognosis of small cell lung cancer patients with diabetes treated with metformin. *Clin Transl Oncol*, 2015; 17(10):819-24.
269. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R, vd. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma. *Cancer*, 2000; 89(3):523-33.
270. Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, Blakely C, Chiang A, D'Amico TA, vd. Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2021; 19(12):1441-64.

271. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, Magee LRA, Gilligan D. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer*, 2003; 89(6):1022-7.
272. Xie D, Marks R, Zhang M, Jiang G, Jatoi A, Garces YI, vd. Nomograms Predict Overall Survival for Patients with Small-Cell Lung Cancer Incorporating Pretreatment Peripheral Blood Markers. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021;10(8):1213-20.
273. Waqar SN, Morgensztern D. Treatment advances in small cell lung cancer (SCLC). *Pharmacology & Therapeutics*, 2017; 180:16-23.
274. Wang Y, Zheng Q, Jia B, An T, Zhao J, Wu M, vd. Effects of Surgery on Survival of Early-Stage Patients With SCLC: Propensity Score Analysis and Nomogram Construction in SEER Database. *Frontiers in Oncology*, 2020; 10:626.
275. Lekic M, Kovac V, Triller N, Knez L, Sadikov A, Cufer T. Outcome of small cell lung cancer (SCLC) patients with brain metastases in a routine clinical setting. *Radiol Oncol*, 2012; 46(1):54-9.
276. Baldini EH. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer - UpToDate [Internet]. [Erişim tarihi: 29 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/prophylactic-cranial-irradiation-for-patients-with-small-cell-lung-cancer>
277. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, vd. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 16 Ağustos 2007; 357(7):664-72.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

	T.C. SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı
Sayı: 72867572.050.01.04-176116 Konu: Etik Kurul Kararı	07-12-2021
Sayın Doç. Dr. Özgür ÖNAL Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Isparta	
Sorumlu araştırmacı olduğunuz 11.03.2021 tarih ve 135 sayılı kararla onaylanan “Meme ve Akciğer Kanseri Vücut Kitle İndeksinin Sağkalıma Etkisi” isimli çalışmanızın isminin “Akciğer Kanseri Vücut Kitle İndeksinin Sağkalıma Etkisi” olarak değiştirilmesi ile ilgili başvurunuzun kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 29.11.2021 tarih ve 339 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir. Bilgilerinizi rica ederim.	
Prof. Dr. Mekin SEZİK Başkan	
Eki: Etik Kurulu Kararı (2 Sayfa)	
S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı Doğu Kampusu 32260 - ISPARTA Bilgi için :Dilek TOLAOLGUN e-posta : tipetik@sdu.edu.tr Bilgisayar İşletmeni İnternet Adresi : www.tip.sdu.edu.tr	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu		Akciğer Kanseri Vücut Kitle İndeksinin Sağkalıma Etkisi (29.12.2021 tarih ve 22 /340 sayılı karar)				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)				
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA				
	TELEFON					
	FAKS					
	FAKS					
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Özgür ÖNAL				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ GÖREV YAPTIĞI BİRİM	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	☐ FAZ1 ☐ FAZ2 ☐ FAZ3 ☐ FAZ4				
		Gözetimsel ilaç çalışması	☐			
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐				
İlaç dışı klinik araştırma		☐				
		Diğer ise belirtiniz : Retrospektif Araştırma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez		☒ Ulusal ☐ Uluslararası			
DEĞERLENDİRİLEN BELGİLER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	İngilizce Diğer	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	İngilizce Diğer	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	İngilizce Diğer	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	İngilizce Diğer	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGİLER	Belge Adı		Açıklama			
	SIGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Sorumlu Araştırmacıya Ait Bütçe Taahhütnamesi			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER	☒	Ana Bilim Dalı Akademik Kurul Kararı			

Prof.Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı