



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERİ TANISI ALAN HASTALARIN BAŞLANGIÇ
SERUM SODYUM VE GLOBÜLİN ORANININ PROGNOZ
TAHMİNİNDEKİ YERİ**

Arş. Gör. Dr. Mehmet Emin YERLİ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2021



**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERİ TANISI ALAN HASTALARIN BAŞLANGIÇ
SERUM SODYUM VE GLOBÜLİN ORANININ PROGNOZ
TAHMİNİNDEKİ YERİ**

Arş. Gör. Dr. Mehmet Emin YERLİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hatice KELEŞ

KIRIKKALE

2021

TUTANAKTIR

Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık programı çerçevesinde, Araştırma Görevlisi Dr. Mehmet Emin YERLİ'nin Doç. Dr. Hatice KELEŞ danışmanlığında yürütülmüş olan “**Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastaların Başlangıç Serum Sodyum ve Globülin Oranının Prognoz Tahminindeki Yeri**” isimli tezi, Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4.Fıkrası “Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak, tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir.” hükmü gereğince incelenmiş ve Araştırma Görevlisi Dr. Mehmet Emin YERLİ uzmanlık eğitimi tezinde başarılı bulunmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 06.12.2021

Üye

Doç. Dr. Hatice KELEŞ

Kırıkkale Ü.T.F. İç Hastalıkları A.B.D.

Üye

Doç. Dr. Selim YALÇIN

Kırıkkale Ü.T.F. Onkoloji B.D.

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Tekin YILDIRIM

Bozok Ü.T.F. İç Hastalıkları A.B.D

(Kurum Dışı Üye)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık ihtisasımı yaptığım dört yıllık süre boyunca, bilgi ve deneyimlerini aktaran, eğitimimde emeği olan Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma, tez çalışmamda danışmanlığımı yürüten değerli hocam Doç. Dr. Hatice KELEŞ'e, tez çalışmamın başlangıcından itibaren yardım ve desteğini hiç esirgemeyen kıymetli hocam ve abim Doç. Dr. İrfan KARAHAN'a, ihtisas sürem boyunca desteklerini ve yardımlarını her daim hissettiğim asistan arkadaşlarıma, bugünlere ulaşmamda maddi, manevi destekleri ve emekleri olan canım annem, babam ve kardeşlerime, meslek hayatımın zorluklarını yaşadığım her anda daima yanımda olan hayat arkadaşım, biricik eşim Tuğba'ya ve geleceğe umutla bakmamın yegane nedeni olan biricik oğlum Resul Furkan'a sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Mehmet Emin YERLİ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğer Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	4
2.1.3. Histopatoloji.....	5
2.1.4. Semptom ve Bulgular.....	8
2.1.5. Akciğer Kanseri Tanı Yöntemleri	8
2.1.6. Biyobelirteçler.....	11
2.1.7. Akciğer Kanseri Evreleme	14
2.1.8. Akciğer Kanseri Tedavi ve Prognoz	17
2.1.9. Akciğer Kanseri Tedavi Sonrası Takip	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. Çalışma Dizaynı.....	20
3.2. Denek Seçimi.....	20
3.3. İncelenecek Parametreler.....	20
3.4. Çalışma Prosedürü	21
3.5. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKÇA	44

KISALTMALAR

AAT:	α -1 antitripsin
ADH:	Antidiüretik hormon
AGO:	Albümin/globülin oranı
ALK:	Anaplastik lenfoma kinaz
ALT:	Alanin aminotransferaz
AMPK:	Adenozin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz
AVP:	Arginin vasopressin
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CAO:	C-reaktif protein/albumin oranı
CAR:	C-reactive protein/albumin ratio
CEA:	Karsinoembriyonik antijen
CRP:	C-reaktif protein
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EBUS:	Endobronşiyal ultrasonografi
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EUS:	Endoskopik ultrasonografi
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
GTP:	Guanozin trifosfat
İAB:	İğne aspirasyon biyopsisi
IGF-1:	Insulin-like growth factor 1
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
KHAK:	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK:	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MMP:	Matriks metalloproteinaz
MR:	Manyetik rezonans
PD-1:	Programlı ölüm reseptörü-1
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
PI3K:	Phosphoinositide 3-kinases
RECIST:	Solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri
SGK1:	Serum ve glukokortikoid protein kinaz 1
SGO:	Sodyum/globülin oranı
SGR:	Sodium/globulin ratio
SIADH:	Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu
SSS:	Santral sinir sistemi
TBİAB:	Transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi
TGF-1β:	Transforming Growth Factor β Receptor Type 1
TNM:	Tümör, lenf nodu, metastaz
TSH:	Tiroid stimulan hormon
TTF-1:	Tiroid transkripsiyon faktör-1
TTİAB:	Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi
VATS:	Video yardımcı torakoskopik cerrahi
VCSS:	Vena kava superior sendromu
VGSC:	Voltaj kapılı sodyum kanalları

TABLÖLAR

Tablo 1: Akciğer kanserinin histolojik tipleri, radyolojik ve klinik bulguları

Tablo 2: Serum protein elektroforezi

Tablo 3: Kanserli hastalarda hiponatremi etiyolojileri

Tablo 4: Akciğer Kanseri için TNM sınıflandırmasının sekizinci baskısı

Tablo 5: ECOG performans skalası

Tablo 6: RECIST 1.1 kılavuzu

Tablo 7: Akciğer Kanserli Hastaların Tanı Anındaki Demografik Özellikleri

Tablo 8: Akciğer Kanserli Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri

Tablo 9: Akciğer kanserli Hastaların Sağkalıma Göre Tanı Anındaki Demografik Özellikleri

Tablo 10: Akciğer kanserli Hastaların Sağkalıma Göre Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri

Tablo 11: Akciğer Kanserli Hastaların Progresyon Durumuna Göre Tanı Anındaki Demografik Özellikleri

Tablo 12: Akciğer Kanserli Hastaların Progresyon Durumuna Göre Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri

Tablo 13: Akciğer Kanserli Hastalarda Mortaliteyi Etkileyen Faktörler (Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi)

Tablo 14: Akciğer Kanserli Hastalarda Mortaliteyi Etkileyen Faktörler (Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi)

Tablo 15: Akciğer Kanserli Hastalarda Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Faktörler (Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi)

Tablo 16: Akciğer Kanserli Hastalarda Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Faktörler (Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi)

ŞEKİLLER

Şekil 1: Hastaların serum sodyum düzeyi ile CRP/albumin oranının değerlendirilmesi

Şekil 2: Hastaların serum sodyum/globülin oranı ile CRP/albumin oranının değerlendirilmesi

Şekil 3: Tüm hastaların kümülatif sağkalımının Kaplan-Meier eğrisi ile değerlendirilmesi

Şekil 4: Hastaların evrelerine göre kümülatif sağkalımının Kaplan-Meier eğrisi ile değerlendirilmesi

Şekil 5: Tüm hastaların progresyonsuz sağkalımının Kaplan-Meier eğrisi ile değerlendirilmesi

Şekil 6: Hastaların evrelerine göre progresyonsuz sağkalımının Kaplan-Meier eğrisi ile değerlendirilmesi

ÖZET

YERLİ M.E, Akciğer kanseri tanılı hastaların başlangıç serum sodyum ve globülin oranının prognoz tahminindeki yeri, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2021

Amaç: Akciğer kanseri mortalite ve morbidite oranı yüksek bir hastalık olması nedeniyle, prognozunun belirlenmesi çok önemli bir yere sahiptir. Literatürdeki çalışmalar elektrolit bozukluğu ve inflamasyonun akciğer kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini göstermiştir ancak yine de bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu çalışmada akciğer kanseri tanısı olan hastaların tanı anında bakılan sodyum ve globülin oranının prognoz tahminindeki yerinin araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Kırıkkale Üniversitesi (KKÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2021 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı ile takipli 165 hastanın hasta dosyalarından ve hastane kayıtlarından retrospektif olarak yürütüldü. Tanı anında ulaşılabilir sodyum, albümin ve total protein değerleri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların hemogram parametreleri, kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon hızına (eGFR), alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi, albümin düzeyi, total protein düzeyi ve globülin düzeyi, C-reaktif protein (CRP) düzeyi, CEA ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri; ayrıca sodyum/globülin oranı (SGO), CRP/albümin oranı (CAO) değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %87,3'ü erkek, %12,7'si kadın cinsiyettir. Hastaların ortalama başvuru yaşı $62,5 \pm 9,1$ dir. Adenokanser 76 hastayla kanserlerin %46,1'ini, skuamöz hücreli karsinom 69 hastayla %41,8'ini, küçük hücreli karsinom 20 hastayla %12,1'ini oluşturmaktadır. Hastaların 11 (%6,7)'i evre 1, 25 (%15,2)'i evre 2, 58 (%35,2)'i evre 3 ve 71 (%43)'i evre 4 hastalardan oluşmaktadır. Hastaların 111 (%67,3)'i ölmüştür. Ortalama takip süresi 16,6 aydır. Çalışmamızda yapılan çok değişkenli regresyon analizlerinde mortalite ile sodyum/globülin oranı (SGO) ve progresyonsuz sağkalım ile sodyum/globülin oranı (SGO) ilişkisiz bulundu. Sodyum/globülin oranı (SGO) ile CRP/albümin oranı (CAO) arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon saptandı. Çok değişkenli regresyon analizinde mortaliteye

hastalığın evresi, diyabet ve CRP düzeyi, progresyonsuz sağkalıma ise hastalığın evresi etki eden bağımsız değişkenler olarak bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: Akciğer kanseri tanılı hastalarda bağımsız prognostik faktörler; mortalite için hastalığın evresi, diyabet ve CRP düzeyi, progresyonsuz sağkalım için evre olarak bulundu. Sodyum/globülin oranı (SGO) ile CRP/albumin oranı (CAO) arasındaki zayıf ilişki göz önüne alındığında, SGO ilerde kanser hastalarında prognozu belirlemede biyobelirteç olarak kullanılabilir. SGO ile akciğer kanseri arasındaki ilişki hakkında daha fazla bilgi sahibi olabilmek için ilerde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, sodyum, globülin, genel sağkalım, mortalite

SUMMARY

YERLİ M.E, The place of initial serum sodium and globulin ratio in the prognosis estimation of patients with lung cancer, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialization Thesis, Kırıkkale, 2021

Objective: Since lung cancer is a disease with a high mortality and morbidity rate, determining its prognosis has a very important place. Studies in the literature have shown that electrolyte disturbance and inflammation may be associated with poor prognosis in lung cancer, however, further studies are needed on this subject. In this study, it was planned to investigate the place of sodium and globulin ratio measured at the time of diagnosis in the prognosis prediction of patients with lung cancer diagnosis.

Materials and Methods: The study was carried out retrospectively from the patient files and hospital records of 165 patients who were followed up with the diagnosis of lung cancer between January 1, 2015 and January 1, 2021 in Kırıkkale University (KKU) Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine and Medical Oncology Department. Patients with achievable sodium, albumin and total protein values at the time of diagnosis were included in the study. Hemogram parameters of the patients included in the study, creatinine and estimated glomerular filtration rate (eGFR), alanine aminotransferase (ALT) level, albumin level, total protein level and globulin level, C-reactive protein (CRP) level, CEA and TSH levels; In addition, the sodium/globulin ratio (SGR) and the CRP/albumin ratio (CAR) were evaluated.

Results: 87.3% of the patients were male and 12.7% were female. The mean age at presentation was 62.5 ± 9.1 years. Adenocancer accounts for 46.1% of cancers with 76 patients, squamous cell carcinoma for 41.8% with 69 patients, and small cell carcinoma for 12.1% with 20 patients. 11 (6.7%) of the patients were stage 1, 25 (15.2%) stage 2, 58 (35.2%) stage 3 and 71 (43%) stage 4 patients. 111 (67.3%) of the patients died. Average follow-up time is 16.6 months. In the regression analyzes performed in our study, mortality and sodium/globulin ratio (SGR) and progression-free survival and sodium/globulin ratio (SGR) were found to be unrelated. There was

a weak negative correlation between sodium/globulin ratio (SGR) and CRP/albumin ratio (CAR). In the multivariate regression analysis, the stage of the disease, diabetes and CRP level were found to be the independent variables affecting mortality, and the stage of the disease affecting progression-free survival. ($p<0.001$).

Conclusion: Independent prognostic factors in patients with lung cancer; stage of disease for mortality, diabetes and CRP level were found as stage for progression-free survival. Considering the weak relationship between sodium/globulin ratio (SGR) and CRP/albumin ratio (CAR), SGR can be used as a future biomarker to predict prognosis in cancer patients. Further studies are needed to learn more about the relationship between SGR and lung cancer.

Keywords: Lung cancer, sodium, globulin, overall survival, mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, dünyada kansere bağlı ölüm nedenlerinde ilk sırada yer almaktadır (1). Toplumda sigara kullanma oranının artmasıyla tüm dünyada mortalite ve morbidite oranı yüksek seyreden hastalıkların başında yer almaktadır. Akciğer kanserinde ortalama yaşam süresi 1 yıl olup 5 yıllık sağkalım oranı % 19 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, akciğer kanseri dünyada en büyük sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır (2).

İnflamasyon ve tümör mikroçevresi, kanser oluşumunda ve ilerlemesinde etkili olan faktörlerdir (3). İnflamasyonun oluşum mekanizmasında rol alan hücreler kanser oluşumunda, tümörün progresyonunda ve hastanın sağkalım süresinde etkili faktörler olabilirler(3), (4).İnflamasyon genellikle kanserin gelişmesi ve ilerlemesi ile ilişkilidir. Bu nedenle, inflamasyonun baskılanmasının hedeflenmesi hem kanserin önlenmesi hem de kanser tedavisi için önemli bir stratejiyi temsil eder (5). Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, kronik enfeksiyon, inflamasyon ve akciğer kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca kanserle ilişkili inflamasyon; habis hücrelerin proliferasyonu, anjiyogenez, tümör metastazı ve kemoterapötik ilaçlara ve hormonlara cevap dahil olmak üzere malignitenin birçok yönünü etkiler (6).

Elektrolit bozukluğu tümör hastalarında yaygın bir semptomdur ve önceki araştırmalar, bu durumun hastaların kötü klinik sonuçlarıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (7). Hiponatremi, kanser hastalarında yaygın olarak görülür ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Kansere bağlı hiponatreminin doğru teşhis ve tedavisini anlamak, daha iyi sonuçlar elde etmek için kritik öneme sahiptir (8).

Artmış bir serum albümin ve albümin/globülin oranının (AGO) çeşitli kanser türleri için olumlu bir prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (9). Tedavi öncesi düşük albumin/globülin oranı (AGO), kanserlerde kötü prognoz ile ilişkilidir ve AGO, kanser tedavisi sırasında prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir (10).

Çin’de mide kanseri olan hastalarda tedavi öncesi sodyum/globülin (SGO) oranının tek başına sodyum ve globüline göre prognozu yansıtmada daha anlamlı olabileceği düşünülerek retrospektif bir çalışma yapılmış. SGO’nun kemoterapiye

duyarlılığı, tek başına sodyum veya globüline göre daha etkili bir şekilde tahmin edebildiği, bağımsız ve güvenilir bir prognostik faktör olduğu görülmüş (11).

Çalışmamızda akciğer kanseri tanısı alan hastaların tanı anındaki sodyum ve globülin düzeyleri ile oranlarının prognoz tahminindeki rolünün araştırılması planlanmıştır. Tanı anındaki sodyum ve globülin oranının, akciğer kanseri tanılı hastanın tanı anındaki evresi, ek hastalıkları, kemoterapi rejimi ile ilişkisinin olup olmadığı ve prognozu ön görebilecek bir cut-off değerinin bulunması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırada yer alan kanserdir (12) (13). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın verilerine göre 2018 yılında dünyada 18.1 milyon yeni kanser vakası tespit edilmiş ve yine aynı yıl kansere bağlı 9.6 milyon ölüm gerçekleşmiştir. Tüm kanser vakalarının önemli bir kısmını akciğer kanseri oluşturmakta olup % 18,4 mortalite oranı ile en çok ölüme sebep olan kanser türü olarak rapor edilmiştir. Tüm dünyada akciğer kanserinin yaşa göre standardize edilmiş hızı erkek cinsiyeti için 100.000'de 31.5, kadın cinsiyeti için 100.000'de 14.6 olarak hesaplanmıştır. Her iki cinsiyet içinse yaşa göre standardize edilmiş hızı 100.000'de 22.5, mortalite hızı ise 100.000'de 18.6 olarak bulunmuştur(12).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de akciğer kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı 2017 Yılı Sağlık İstatistikleri Yıllığı'nda Türkiye'de akciğer kanseri erkek cinsiyette ilk sırada görülmekteyken, kadın cinsiyette beşinci sırada görülen kanser türüdür. Kanser tanısı alan erkeklerin % 21'i akciğer kanseri tanısı almıştır. Yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı erkeklerde 100.000'de 52.5, kadınlarda 100.000'de 9 olarak hesaplanmıştır (14).

Akciğer kanserinde ortalama yaşam süresi 1 yıl olup 5 yıllık sağkalım oranı % 19 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle akciğer kanseri dünyada en büyük sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır(2). Akciğer kanseri tanısı alan hastaların sadece % 16'sında tümör akciğerde lokalizedir. Bu hasta grubunun 5 yıllık sağkalım oranı % 57'dir (15). Tedavi yöntemlerinin gelişmesine ve ilerlemelere rağmen metastatik akciğer kanserinde % 5'in altında 5 yıllık sağkalım oranı vardır (16).

2.1.2. Etiyoloji

Sigara

Tütün ürünleri akciğer kanseri nedenleri arasında %90 oranla ilk sırada yer almaktadır (17). Sigara ile akciğer kanseri arasındaki ilişki 1950 yılında tespit edilmiş ve daha sonraki çalışmalarla da kanıtlanmıştır (18). Tütün ürünleri kullananlarda, kullanmayanlara oranla akciğer kanseri riski 20 kat fazladır. Bu oran tütün ürünlerinin kullanımının bırakılması ile düşer (19). Erkekler ve kadınlar arasında sigara kullanım oranının farklı olması, her iki cinsiyette akciğer kanseri insidansında farklılıkların oluşmasına neden olmakla birlikte, son yıllarda kadınlarda sigara kullanım oranının artması ile akciğer kanseri oranı da artış göstermektedir (20). Sigara dumanına pasif maruz kalanlarda akciğer kanseri gelişme oranı % 3,5'tir. Sigaraya başlama yaşı, kullanma süresi, paket/yıl sayısı akciğer kanserinin ortaya çıkmasında etkili diğer faktörlerdir (21).

Sigara kullanmayı bırakan kişilerde, akciğer kanseri riski ilk beş yıl içinde belirgin bir şekilde azalmaktadır. Daha önce sigara kullanmış ancak 15 yıldan fazladır kullanmayan kişilerin, aktif sigara kullanan kişilere oranla akciğer kanseri riskinin % 80-90 oranında azaldığı çalışmalarla gösterilmiştir (22). Sigarayı bırakmanın mortalite üzerine etkisini araştırmak üzere sigara kullanan 200 bin erkek ve kadında yapılan bir ankette, sigara kullanma yılı ve bıraktıkları yaşa göre ortalama yaşam süresi 6 ile 10 yıl artmıştır (23).

Mesleki ve Çevresel Maruziyet

Asbeste maruz kalmak, akciğer kanseri riskin arttırmaktadır. Akciğer kanseri nedenleri arasında % 3-4 orana sahiptir (24). Türkiye'de asbeste maruziyet oranı kırsal alanda daha fazladır. Taş ocaklarında, yer altında çalışanlarda da silikaya maruziyet nedeni ile akciğer kanseri gelişme riski artmaktadır (25). Ayrıca radon, eter, arsenik, formaldehit, nikel, vinil klorid akciğer kanserine neden olan diğer nedenlerdir(17).

Radyasyon Tedavisi

Radyasyon tedavisi, kanser tanısı olan hastalarda primer, adjuvan veya palyatif amaçla uygulanmaktadır. Radyoterapi tedavisi alan hastalarda, genetik faktörler ve

ilk kanser tedavisinin tetiklemesi ile ikincil bir kanser gelişme riski vardır. Radyoterapi alan hastalarda ikinci primer akciğer kanseri riski artabilir (26).

HIV Enfeksiyonu

HIV ile enfekte kişilerde, akciğer kanseri insidasında benzer yaş ve popülasyonla karşılaştırıldığında 2-4 kat artış görülmüştür (27).

Kronik Akciğer Hastalıkları

Akciğer hastalıklarında akciğer kanseri riski artabilir (28). Sigara kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) nedeni olmakla birlikte, sigara kullanımı bırakılsa bile akciğer kanseri ile arasında güçlü bir ilişki vardır (29). Diğer bir akciğer hastalığı olan idiyopatik pulmoner fibroziste ise akciğer kanseri oranı yaklaşık yedi kat artış göstermektedir (30). Alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği için taşıyıcı olanlarda, akciğer kanseri riski yaklaşık iki kat artmıştır (31).

Genetik Faktörler

Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri öyküsü olan kişilerde, kanser gelişme riski daha yüksektir (32).

Pişirme ve Isıtma Kaynaklı Duman

Odun ve kömür gibi ısınma ve yemek pişirmek için kapalı ortamlarda yakılan yakıtlar çevre kirliliğine neden olmakla birlikte, akciğer kanseri ve diğer solunum yolu hastalıklarının insidansında artışa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarla da bu bulgular desteklenmiştir (33) (34).

2.1.3. Histopatoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre akciğer kanseri, solunum epiteliinden kaynaklanan tümörler olarak tanımlanır (35). Akciğer kanserlerinin % 80'ininden fazlası küçük hücreli dışı akciğer kanseri KHADK), bunun % 60'ını da adenokarsinomlar oluşturmaktadır (36).

Tablo 1: Akciğer kanserinin histolojik tipleri, radyolojik ve klinik bulguları

• Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
➤ Adenokarsinom En sık görülen akciğer kanseridir Çoğunlukla sigara içmeyen kadınlarda daha sıktır Genellikle periferde yerleşmiştir Hava bronkogramları şeklinde radyolojik bulgu verebilir
➤ Skuamoz Hücreli Kanser En sık rastlanan ikinci akciğer kanseridir Sigara ile yakından ilişki gösterir Genellikle santrale yerleşirler Kaviteleşme gösterebilir
➤ Büyük Hücreli Kanser Çok nadir görülür Sıklıkla periferik yerleşimlidir
• Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
Sigara ile yakından ilişki gösterir En kötü prognozlu olan akciğer kanseridir Genellikle santral yerleşimlidir Mediastinel lenfadenopati ile birlikte görülebilir

Adenokarsinom

Tüm kanser türleri içinde en yaygın görülen tiptir. Akciğer kanserinin bu türünün sigara kullanımı ile ilişkisi kanıtlanmamıştır (37). Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir (38) (39). Tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) ve Napsin A, adenokarsinom tanısında immünohistokimyasal belirteçler olarak kullanılmaktadır. Histolojik tanıda da glandüler diferansiasyon ve münafik pozitifliği önemli iki faktördür (40). Adenokarsinomda lepidik patern iyi prognoza sahiptir. Asiner ve papiller baskın patern intermediate prognoza sahipken, solid ve mikropapiller baskın patern kötü prognozla seyretmektedir(35) (41).

DSÖ sınıflaması, doku örneklerinin patolojik tanı dışında belli hasta gruplarında hedef tedavinin belirlenmesinde ve moleküler çalışmalar açısından da önemli olduğunu belirtmektedir(41). Adenokarsinomlarda anaplastik lenfoma kinaz (ALK) füzyon genleri, ROS1 gen amplifikasyonu, c-MET mutasyonu, BRAF mutasyonu programlanmış hücre ölüm protein-1 (PD-1) ekspresyonu görülebilmekte. Bu genetik mutasyonların tespit edilmesi, kişiye özel kanser tedavisi çağını başlatmıştır (42)

Skumöz Hücreli Karsinom

Skumöz hücreli karsinomun sigara ile yakın ilişkisi olduğu ve erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Çoğu trakeobronşiyal ağacın proksimalinde ortaya çıkar (43). Skumöz hücreli karsinom, merkezi nekroz ile oluşan kavitasyonlar sergileyebilir (44). Skumöz hücreli karsinomlar akciğer kanserlerinin % 30'unu oluşturmaktadır (45). Skumöz hücreli karsinom DSÖ'nün 2015 yılı sınıflandırmasına göre keratinize, non-keratinize ve bazaloid olarak üç alt gruba ayrılmıştır (41).

Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinomlar, akciğer kanserlerinin % 10'undan az kısmını oluşturmaktadır ve yarısından fazlası periferik akciğer dokusundan kaynaklanmaktadır. Büyük hücreli karsinom ile sigara arasında ilişki bulunmaktadır (46). Büyük hücreli karsinom tanısının rezeke edilen tümörlerle konulması önerilmektedir. Büyük hücreli karsinomlar, hücrel farklılaşma göstermemekte olup 'indiferansiye karsinom' olarak kabul edilmektedir (47).

Adenoskuamöz Karsinom

Adenoskuamöz karsinom hem glandüler hem de skuamöz komponentleri malign olan kanser türüdür (48). Akciğer kanserlerinin yaklaşık % 4'lük kısmını oluşturlar ve prognozu daha kötüdür (49) (50).

Küçük Hücreli Karsinom

Akciğer nöroendokrin tümörlerinin alt grubudur. Tüm akciğer karsinomlarının % 15'ini oluşturur. Sigara kullanımı ile ilişkisi olup agresif seyir göstermektedir (12).

Çok hızlı hücre bölünmesi, metastaz ve anjiyogenez ile karakterizedir. Tümör hücrelerinden çıkan artmış deoksiribonükleik asitin (DNA) damar duvarında oluşturduğu bazofilik görünüm tipik olup ‘Azzopardi etkisi’ olarak tanımlanır (51). Paraneoplastik sendromla en sık ilişkili olan kanser türü olup, kemoterapi ve radyoterapiye duyarlıdır. Yaygın metastazların erken gelişim ile karakterizedir (52).

2.1.4. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların % 90’ından fazlasında tanı anında semptomlar mevcuttur (53). Hastalarda çoğunlukla semptomlar nonspesifik olduğu için tanı geç konabilir. Öksürük, nefes darlığı, kilo kaybı, iştahsızlık görülebilecek başlıca semptomlardır. Akciğer kanseri metastatik safhada ise kemik ağrıları, baş ağrısı görülebilecek diğer semptomlardır (54). Öksürük en sık görülen semptom olup, şiddetinin derecesi ve kanlı balgamla birlikte olması akciğer kanseri açısından önemli bir belirti olabilir (55). Hemoptizi de akciğer kanseri tanısında önemli semptomlardan biri olup, radyolojik göğüs görüntülemesi normal olsa bile akciğer kanserini gösteren bir işaret olabilir (56). Akciğer kanserinde hiperkalsemi, hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) gibi paraneoplastik sendroma bağlı bozukluklar da görülebilmektedir. (54).

Akciğer kanserlerinde malign plevral efüzyon da ortaya çıkabilmekte ve öksürük, nefes darlığı gibi semptomlara neden olabilmektedir (35). Akciğer kanserinde, tümörün rekürren laringeal sinire basısı sonucunda vokal kord paralizi meydana gelir. Bu da ses kısıklığı ve öksürüğe neden olmaktadır (57).

Akciğer kanserinde görülen başka bir bulgu da vena cava superior sendromu (VCSS)’ dur (58). Hastalarda yüz ve boyun bölgesinde şişlik meydana gelir. Boyun damarlarında dilatasyon, yüz ve boyunda ödem, pletore görülebilecek bazı bulgulardır (35).

2.1.5. Akciğer Kanseri Tanı Yöntemleri **Girişimsel Olmayan Yöntemler**

Akciğer kanserinde radyolojik görüntüleme, hem tanı konmasında hem de tümörün evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. Görüntülemeye ilk seçenek akciğer

grafisidir (59). Postero-anterior akciğer grafisi ile birlikte yan grafi de çekilmeli ve varsa eğer hastanın eski akciğer grafileri ile karşılaştırılmalıdır (60).

Hastanın fizik muayene bulguları ve akciğer grafisinde akciğer kanseri şüphesi varsa, bilgisayarlı tomografi (BT) istenmelidir. BT tanı, evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından önemli bir görüntüleme yöntemidir (61). Bilgisayarlı tomografi akciğer kanseri tanısı koymanın yanında bronkoskopi, mediastinokopi, transtorasik iğne biyopsisi gibi girişimsel işlemlerde de kılavuz olarak kullanılmaktadır (62). BT’de akciğerde 3 cm ve altındaki yuvarlak dansiteler nodül, 3 cm’den büyük yuvarlak dansiteler kitle olarak değerlendirilir. Nodülün çapı ile malignite riski orantılı olduğu için, 3 cm’nin üstündeki dansiteler malignite ekarte edilinceye kadar malign kabul edilmelidir (63).

Akciğer kanserlerinde manyetik rezonans (MR) yüksek yumuşak doku kontrastı özelliği olması, vasküler yapıları ayrıntılı göstermesi, multiplanar görüntüleme özelliğine sahip olması nedeni ile BT’den daha üstün bulunmuş olup, BT’yi tamamlayan bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (64). MR günümüzde beyin, kemik, karaciğer gibi organ metastazlarının tespitinde ve takibinde kullanılmaktadır (65).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme yönteminde fluorodeoxyglucose (FDG) adı verilen glukozun radyoaktif formu kullanılmaktadır. FDG hücrenin glukoz tüketimini yansıtır. Kanser hücrelerinde artmış metabolizma nedeniyle, normal hücrelere oranla daha fazla FDG kolaylaştırılmış difüzyon ile hücre içine girer ve tutulur. Bu sayede kanserli dokunun yeri tespit edilebilir (66). PET ayrıca nodül ile kitle ayrımında, metastatik durumun değerlendirilmesinde, evrelemede, nüks ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (67).

Hastalarda laboratuvar testleri ile maligniteye bağlı anormallikler tespit edilebilir. Karaciğer enzim yüksekliği olması, olası bir karaciğer metastazını işaret edebilir. Serum kalsiyum yüksekliği veya serum alkalen fosfataz yüksekliği de kemik metastazı şüphesi açısından dikkat edilmesi gereken parametrelerdir (68).

Girişimsel Yöntemler

Akciğer kanseri tanısı koymada en önemli yöntemlerden biri de bronkoskopidir. Bronkoskopi tümörün lokalizasyonu, evrelendirilmesi, yaygınlığının belirlenmesinde kullanılan bir tanı yöntemi olup, endobronşial tedavi uygulamalarında da kullanılmaktadır. Tanısal bronkoskopide bronş biyopsisi, bronşiyal lavaj, bronkoalveoler lavaj, bronşiyal fırçalama, transbronşiyal biyopsi ve iğne aspirasyonu yapılabilmektedir (69).

Endoskopik bronkoskopi ile ince iğne aspirasyon biyopsisi (EBUS-TBİAB) ilk tanısal yöntem olarak kullanımı artmaktadır (70). Küçük miktarda biyopsi alınması tanıda probleme neden olabileceği için, hedef lezyondan en az üç defa örnek alınması ile problem ortadan kaldırılabilir (71).

Endoskopik transözofageal ultrason ile ince iğne aspirasyon biyopsisi (EUS-İAB) ile subkarinal, paratrakeal, retrotrakeal, paraözofageal ve pulmoner ligaman lenf bezleri, karaciğer sol lobu, sol adrenal bez ve çölyak lenf nodları değerlendirilebilmekte ve gerekli durumda biyopsi yapılabilmektedir (70).

Transtoraksik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB) bronkoskopinin yetersiz kaldığı durumlarda özellikle akciğer periferindeki lezyonların tanımlanması ve biyopsi açısından kullanılmaktadır. Tanısal değeri % 90'nın üzerindedir. TTİAB'ın pnömotoraks, hematoma, hava embolisi, hemotoraks gibi komplikasyon riskleri mevcuttur (68).

Mediastinoskopi akciğerdeki kitlelerin ve lenf nodlarının değerlendirilmesi, yeterli sayı ve büyüklükte doku biyopsisi alınması, mortalite oranının düşük olması, minimal invaziv olması ve maliyetinin düşük olması nedeni ile 'altın standart' bir tanı yöntemidir (72).

Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ile büyütülmüş görüntü elde edilmekte olup hem tanı hem tedavi amaçlı kullanılmaktadır.

Torakotomi, diğer yöntemlerle tanı konulamayan hastalarda hedef kitleden biyopsi yapılan ve evresine göre cerrahi rezeksiyon uygulanan bir yöntemdir (73).

2.1.6. Biyobelirteçler

Kan plazmasındaki maddelerin büyük bir kısmını proteinler oluşturur. Sağlıklı bir bireyde plazma protein miktarı 6,3-7,9 g/dL arasındadır. Plazma proteinleri albümin, globülin ve fibrinojenden oluşmaktadır. Globülinler total plazma proteinlerinin yaklaşık % 50'sini oluşturmaktadır. Globülinler α , β ve γ subünitlerinden oluşmaktadır. α ve β subünitleri yağların ve yağda çözünen vitaminlerin taşınmasında, γ subüniti ise antikorların taşınmasında görevlidir (74)(Tablo 2).

Tablo 2: Serum Protein Elektroforezi

Total Protein		7,3 g/dL	(6,3-7,9)
Albümin	% 49,3	3,6 g/dL	(3,4-4,7)
α -1 globülin	% 2,7	0,2 g/dL	(0,1-0,3)
α -2 globülin	% 12,3	0,9 g/dL	(0,6-1,0)
β globülin	% 13,7	1,0 g/dL	(0,7-1,2)
γ globülin	% 15	1,1 g/dL	(0,6-1,6)

Elektrolit bozukluğu ve sistemik inflamasyon, kanser hastalarının kötü prognozuna katkıda bulunan önemli iki faktördür. Serum sodyum ve globülin seviyeleri, sırasıyla elektrolit homeostazını ve inflamatuvar durumu yansıtan parametrelerdir. Bu nedenle kanser hastaları için prognostik olarak potansiyele sahiptir (11). İnflamasyonun oluşumunda rol alan hücreler kanser gelişmesinde, tümörün progresyonunda ve hastanın sağkalım süresinde etkili birer faktör olabilirler (3), (4). Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar kronik enfeksiyon, inflamasyon ve akciğer kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu öne sürmektedir (6).

Yüksek bir serum albümin ve albümin/globülin oranının (AGO) çeşitli kanser türleri için olumlu bir prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9). Şimdiye kadar, düşük serum albümin düzeyi ve AGO, akciğer kanseri, kolorektal kanser, meme kanseri ve mide kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde sağkalım için bağımsız bir negatif prognostik faktör olarak rapor edilmiştir (75). Lv ve ark. (76) yaptığı bir çalışmada; tedavi öncesi düşük albumin/globülin oranının (AGO), insan

kanserlerinde kötü prognoz ile ilişkili olabileceği ve AGO'nun kanser tedavisi sırasında prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

Hiponatremi, çok çeşitli malignitelerde gözlenen yaygın bir elektrolit bozukluğudur. Önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hiponatreminin optimize edilmesi tıbbi maliyetleri azaltabilir ve kanserde hayatta kalma olasılığını ve yaşam kalitesini iyileştirebilir (77). Hiponatremi insidansı en iyi akciğer kanserli hastalarda değerlendirilmiştir. Lassen ve ark. (78) küçük hücreli akciğer kanserli (KHAK) hastaların %25'inde hiponatremi (serum sodyum <136 meq/l) geliştirdiğini buldu. Hansen ve ark. (79) hiponatreminin sınırlı hastalığa karşı yaygın hastalıkla ve kısa sağkalım süresiyle ilişkili olduğunu kaydetti. Ek olarak, iki kür kemoterapinin ardından serum sodyum düzeyinin normale dönmediği hastaların, sodyum düzeyi normale dönen hastalara göre daha kötü sağkalımları olduğunu gözlemledi. Kanser hastalarında hiponatreminin en yaygın nedenleri, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgılanması ve hacim azalmasıdır (80). Serum sodyum seviyesinde düşüş olmasının, serum ve glukokortikoid protein kinaz 1 (SGK1)'in tümör indükleyici aktivitesini arttırdığı bulunmuştur (81). Ek olarak, birkaç çalışma, uyarılabilirlikte ve aksiyon potansiyeli iletiminde rol oynayan Voltaj kapılı Na (+) kanallarının (VGSC) akciğer, prostat, meme ve mide kanserlerinin ilerlemesinde rol oynadığını göstermiştir (82).

Kemoterapi ilaçlarının neden olduğu renal toksisite de hiponatremiye neden olabilmektedir. Ayrıca kemoterapi ile birlikte ve palyatif olarak uygulanan sıvılar, kanser ağrısı için kullanılan opioidler hiponatremi riskini artırabilir veya kötüleştirebilir. Ayrıca bulantı, kusma arginin vazopressin (AVP) salınımına neden olarak ve kusma da gastrointestinal sodyum kaybına neden olur (83). (Tablo 3) (7).

Tablo 3: Kanserli Hastalarda Hiponatremi Etiyolojileri

1. Uygunsuz ADH sendromu
2. Kusma, ishal, enterik fistüller ve nazogastrik aspirasyona bağlı gastrointestinal sıvı kayıpları
3. Asit gibi üçüncü boşluk sıvı kayıpları (intravasküler boşlukta sıvı tutulması)
4. Böbrek yetmezliği
5. İlaç: Diüretikler, sisplatin, karboplatin, NSAİ, siklofosfamid, vinka alkaloidler, narkotikler, haloperidol, karbamazepin
6. Adrenal yetmezlik
7. Karaciğer yetmezliği
8. Kalp yetmezliği (perikardiyal hastalık gibi)
9. Merkezi sinir sistemi bozuklukları (birincil veya metastatik hastalık)
10. Hipotiroidizm
11. Birincil polidipsi
12. Serebral tuz kaybı
13. Natriüretik-peptid kaynaklı böbrek tuzu kaybı
14. Acı ve duygusal stres
15. Bulantı, kusma
16. Uygun olmayan intravenöz sıvılar

İnflamasyona sistemik yanıtın göstergelerinden biri de C-reaktif protein (CRP)'dir. CRP hepatositler tarafından sentezlenir ve üretimi proinflamatuvar sitokinler, özellikle interlökin 6 tarafından uyarılır. Araştırmalar, tümör içindeki inflamatuvar süreçlerin saptanabilir olduğunu, tümörün prognozu ve sonucu ile ilişkili olabilecek sistemik inflamatuvar yolları aktive ettiğini belirtmektedir (84), (85). Malignitelerde ve inflamasyonda en iyi gösterge CRP'dir (86). Malign hastaların büyük bir kısmında serum CRP düzeyi yüksektir (87). Daha yakın zamanda çalışılan bir indeks olan CRP/albumin oranı (CAO), bağımsız olarak karaciğer kanseri prognozunu gösterebilen bir belirteçtir. Önceki bir çalışma, CAO'nun kemoterapiden önce evre 4 kolorektal kanserli hastalar için bir prognostik indeks olarak kullanılabileceğini ve metastatik kolorektal kanserli hastaların genel

sağkalımını diğer birçok inflamasyona dayalı skordan daha doğru bir şekilde tahmin ettiğini bulmuştur (88).

Çin’de mide kanseri tanısı olan hastalarda tedavi öncesi sodyum/globülin (SGO) oranının, tek başına sodyum ve globüline göre prognoz göstergesi olarak daha anlamlı olabileceği düşünülerek retrospektif bir çalışma yapılmış. SGO’nun kemoterapiye duyarlılığı tek başına sodyum veya globüline göre daha etkili bir şekilde tahmin edebildiği, bağımsız ve güvenilir bir prognostik faktör olduğu görülmüş (11).

2.1.7. Akciğer Kanserinde Evreleme

Evreleme, kanserin yaygınlığının ve prognozunun değerlendirilmesi, tedavi planlanması için yol göstericidir. TNM evrelemesi uluslararası evreleme sistemi olup, primer tümörün büyüklüğü ve yaygınlığı (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N), uzak metastaz (M) değerlendirilir. Kanser yayılımının değerlendirilmesinde en çok kullanılan sistem TNM evreleme sistemidir (89)(Tablo 4).

Tablo 4: Akciğer Kanseriinde TNM Evrelemesi

Tx	Primer tümör değerlendirilemez / balgamda veya bronşial aspirat sıvısında malign hücrelerin tespiti ile tümör varlığı kanıtlanamaz, ancak görüntüleme veya bronkoskopi ile tümör tespit edilemez.
T0	Primer tümör yok
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör ²
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ³
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ²
T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ⁴ veya; *Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör/ visseral plevra invazyonu/ hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (Kısmi veya total atelektazi / pnömoni)
T2a	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
T2b	Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3	Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül/nodüller Tümörün en geniş çapı > 5 - ≤ 7 cm veya; *Göğüs duvarı (Superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, paryetal perikarda direkt invazyon varlığı olması
T4	Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya; *Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karinaya invazyon veya; *Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül / nodüller
¹ Tis adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ kapsar. ² Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşial duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır. ³ Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), lepidik baskın paternli ve herhangi bir odakta 5mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan ⁴ Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.	

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

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül-nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ¹
M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ²
M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

¹ Akciğer kanseriyle birlikte olan plevral-perikardial efüzyonlar genellikle tümöre bağlı gelişir. Patolojik incelemelerde plevral-perikardial sıvıda tümör görülüyorsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse efüzyon evreleme belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır.

² Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını da kapsamaktadır.

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	1A1	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T1b	1A2	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T1c	1A3	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T2a	1B	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T2b	2A	2B	3A	3B	4A	4A	4B
T3	2B	3A	3B	3C	4A	4A	4B
T4	3A	3A	3B	3C	4A	4A	4B

2.1.8. Akciğer Kanserinde Tedavi ve Prognoz

KHDAK tanısı alan hastalarda kanserin yaygınlığı, hastanın performans durumu, kanserin evresi, hastanın cinsiyeti ve kilo kaybının olup olmaması prognozu belirleyen başlıca faktörlerdir (69).

Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda performans durumunu değerlendirmede en çok kullanılan skalalardan biri de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skalasıdır (90).

KHAK tanısı olan hastaların performans skoru düşük olsa bile, bu durum tek başına kombine tedavi almasına engel değildir. Performans skoru düşük olduğu halde, kombine tedavi alan bazı hastaların tedaviden fayda gördüğü ve sağkalım süreleri de artabilir (91). KHAK kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine iyi cevap vermekte ancak erken nüks ve uzun süreli palyasyon sağlanamaması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Hastalarda düşük toksisite ve yüksek etkinlikleri olması nedeniyle platinyum içeren kemoterapi protokolleri tercih edilecek ilk tedavi seçeneğidir (92). Evre 1-2 KHAK tanısı alan hastalarda, cerrahi de yapılabilecek tedavi seçeneklerinden biridir (93).

KHDAK evre 1 tanılı hastalarda cerrahi tercih edilecek ilk tedavi seçeneğidir. Evre 2 ve 3a tanılı hastalarda cerrahi sonrası sisplatin içeren kemoterapi rejimi verilmesi önerilmektedir. Eğer N2 lenf nodu pozitifliği tespit edilirse radyoterapi tedavi seçeneği de göz önünde bulundurulabilir. Evre 3b ve evre 4 tanılı hastalarda, dört kür sisplatin içeren kemoterapi tedavisi ve yeni nesil ilaçların oluşturduğu multidisipliner tedavi seçilmelidir (94).

KHDAK'nin prognozu, kanserin evresine, hastanın performans durumuna ve kilo kaybına bağlıdır. KHDAK için 5 yıllık genel sağkalım, %14'tür. Küratif cerrahi rezeksiyon yapılan evre I hastalarda bile 5 yıllık sağkalım sadece %60'tır (95).

Tablo 5: ECOG Performans Skalası

ECOG 0	Hasta tüm aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir
ECOG 1	Hasta semptomatiktir ancak tamamen ayaktadır. Zorlu fizik aktiviteleri yapmada kısıtlılık vardır
ECOG 2	Hasta semptomatiktir. Gündüz saatlerinde % 50'den daha az yatakta. Ayakta ve kendi bakımını yapabilir ancak herhangi bir işte çalışamaz
ECOG 3	Hasta semptomatiktir. Gündüz saatlerinde % 50'den daha fazla yatakta. Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor
ECOG 4	Ayakta duramıyor, kendi bakımını yapamıyor, yatağa bağımlı
ECOG 5	Ölüm

2.1.9. Akciğer Kanseri Tedavi Sonrası Takip

Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda takip, erken nüks ve progresyonun tespit edilmesinde önemlidir. Sınırlı evre hastalarda tedavi sonrası ilk iki yıl 3 ayda bir kontrol, üçüncü yıl 6 ayda bir kontrol, daha sonra yıllık kontrol önerilmektedir. Yaygın evre hastalarda tedavi sonrası ilk yıl 2 ayda bir, ikinci ve üçüncü yıllarda 3 ayda bir, dördüncü ve beşinci yıllarda 6 ayda bir, sonraki yıllarda yılda bir kontrol önerilmektedir (96).

Hastaların klinik durumları, seri radyolojik görüntülemeler ve tümör markırları ile hastalığın tedavi başarısı, nüks ve progresyon durumu takip edilmektedir. Tedavinin başarısız olduğunu söylemek için; tedavi sırasında klinik kötüleşme, yeni metastazın kanıtlanması veya daha önce var olan kitlenin boyutunda artış olması durumlarından herhangi birini içerir. Bunun için Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST 1.1) kullanılmaktadır (97).

Tablo 6: RECIST 1.1 Kılavuzu

• Ölçüm stratejileri	
Görüntüleme	BT, MR ve göğüs grafisi önerilmiş, FDG-PET yeni lezyonların belirlenmesi için istenmiş
Ölçüm	Lenf nodu dışı lezyonlar için uzun çap (cm) lenf nodları için kısa çap (cm)
Ölçülebilir lezyonlar	BT ile lenf nodu dışı lezyonlar için uzun çap ≥ 10 mm, lenf nodları için kısa çap ≥ 15 mm
Hedef lezyon sayısı	Toplam 5 lezyon. Bir organda en fazla 2 lezyon
• Yanıt kriter kategorileri	
Tam yanıt	Kısa çapı < 10 mm lenf nodları dışında tüm hedef ve hedef olmayan lezyonların kaybolması
Parsiyel yanıt	Başlangıç ile karşılaştırıldığında hedef lezyonların en uzun çapının toplamında $\geq \% 30$ azalma
Stabil hastalık	Tam yanıt, parsiyel yanıt ve progresif hastalık olmayan
Progresif hastalık	Hedef lezyonda $\geq \% 20$ ve en az ≥ 5 mm boyut artışı, yeni lezyon, veya hedef olmayan lezyonda progresif hastalık

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışma Kırıkkale Üniversitesi (KKÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2021 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı ile takipli hastaların hasta dosyalarından ve hastane kayıtlarından retrospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya 2021.06.18 karar nolu etik kurul onayı ile başlandı.

3.2. Denek Seçimi

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda, histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış olan, görüntüleme yöntemi ile primer tümörün ve/veya metastaz varlığının kanıtlandığı, tanı anındaki ilk üç ay içerisinde erişilebilir sodyum ve globülin düzeylerine sahip olan, 18 yaş üzeri ve en az altı ay takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar en az bir kür kemoterapi rejimi aldı.

Evre 3 ve daha ileri evre kronik böbrek hastalığı (KBH), siroz, karaciğer yetmezliği, ileri evre kalp yetmezliği, santral sinir sistemi (SSS) hastalıkları, hipotiroidi, malnütrisyon, aktif enfeksiyon varlığı, kronik inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar, nefrotik sendrom, adrenal yetmezlik, sepsis, diüretik kullanımı gibi serum sodyum ve plazma protein düzeylerini etkileyebilecek durumlara sahip olan hastalar ve 18 yaşın altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. İncelenecek Parametreler

Hastaya ait özellikler (yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, ek hastalıklar, ilaç kullanımı), tanıya ait özellikler (ilk tanı tarihi, histopatolojik alt tipi, evre, tedavi şekli ve süresi), mevcut sağlık durumu (mortalite varlığı ve tarihi, nüks varlığı ve tarihi), biyokimyasal parametreler (Hemoglobin, platelet, lökosit, C-reaktif protein, üre, kreatinin, alanin amino transferaz, sodyum, potasyum, glomerüler filtrasyon hızı, total protein, albumin, globülin, tiroid stimulan hormon, karsinoembriyonik antijen) değerlendirilmiştir. Hastaların kemoterapi yanıtını değerlendirmek için, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından tutulan Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST 1.1) kayıtları tarandı (97).

3.4. Çalışma Prosedürü

Hastalar mevcut sağkalımlarına göre şu şekilde iki gruba ayrılacaktır; (1) ölen, (2) sağkalan. Bu iki grup arasında hastaya ait, tanıya ait ve biyokimyasal parametrelere ait özellikler karşılaştırılacaktır. İncelenen parametreler arasında, prognoz ile ilişkili olan nüks ve mortalite ile tanı anındaki serum sodyum ve globülin düzeyleri ve sodyum/globülin oranlarının ilişkisi değerlendirilecektir. Ayrıca CRP/albumin oranı (CAO) ile sodyum/globülin oranı (SGO) arasındaki ilişki değerlendirilecektir.

3.5. İstatistiksel Analiz

IBM SPSS (Statistical Package For Social Sciences) versiyon 25 programı kullanıldı. Normal dağılımı belirlemek için veriler Shapiro-Wilk testi ve histogram ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler dağılım özelliklerine göre ortalama $\pm$ SD veya ortanca (min-max), nominal değişkenler sayı (yüzde) olarak sunuldu. Bağımsız iki grup arasında sürekli sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde, normal dağılım varlığında independent samples t testi, normal dağılım sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Pearson's Ki-kare veya Fisher kesinlik testi kullanıldı. Sağkalım analizi ve risk analizi için Kaplan-Meier testi ve Cox-regresyon analizi, korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'na Ocak 2015 ile Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran akciğer kanseri tanısı almış toplam 392 hasta dosyası incelendi. Çalışma verileri, çalışma kriterlerine uygun olmayan hastalar çıkarıldıktan sonra seçilen 165 (144 erkek, 21 kadın) dosyanın ayrıntılı olarak incelenmesi ile elde edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri tablo 7'de görülmektedir. Hastaların yaş ortalaması $62,5 \pm 9,1$ (ortalama $\pm$ SS) yıl, takip süresi ortanca 16,6 (5,3-76,2) ay olup izlem süresinde 111 hasta öldü.



Tablo 7: Akciğer Kanseri Hastalarının Tanı Anındaki Demografik Özellikleri (N=165)

Yaş (yıl)	62,5 ± 9,1
Cinsiyet n (%)	
Erkek	144 (87,3)
Kadın	21 (12,7)
Histopatoloji n (%)	
Adenokanser	76 (46,1)
Skvamöz Hücreli Karsinom	69 (41,8)
Küçük Hücreli Karsinom	20 (12,1)
Evre n (%)	
Evre 1	11 (6,7)
Evre 2	25 (15,2)
Evre 3	58 (35,1)
Evre 4	71 (43)
Sağkalım n (%)	
Yaşayan	54 (32,7)
Ölen	111 (67,3)
Sigara n (%)	
Var	138 (83,6)
Yok	27 (16,4)
Diyabet n (%)	
Var	22 (13,3)
Yok	143 (86,7)
Hipertansiyon n (%)	
Var	30 (18,2)
Yok	135 (81,8)
Koroner arter hastalığı n (%)	
Var	11 (6,6)
Yok	154 (93,4)
Progresyon n (%)	
Var	123 (74,5)
Yok	42 (25,5)
Operasyon n (%)	
Var	46 (27,8)
Yok	119 (72,2)
Takip Süresi (ay)	16,6 (5,3-76,2)

Veriler n (%), ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Çalışmaya dahile edilen akciğer kanserli hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri tablo 8’de verilmiştir. Albümin 4,2 mg/dl (2,3-5,1), globülin 2,9 mg/dl (1,8-4,6), sodyum 140 mEq/L (123-147) düzeyleri normal sınırlarda bulundu.

Tablo 8: Akciğer Kanserli Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri

Hemoglobin (g/dl)	13,7 (9,5-16,9)
Lökosit ($\times 10^3$ /mm ³)	8,5 (2,4-23,3)
Platelet ($\times 10^3$ /mm ³)	273 (111-670)
C-reaktif protein (mg/l)	12 (1-43)
Alanin aminotransferaz (U/L)	15 (6-150)
Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m ²)	97,2 $\pm$ 23,5
Total protein (mg/dl)	7,1 $\pm$ 0,6
Albümin (mg/dl)	4,2 (2,3-5,1)
Globülin (mg/dl)	2,9 (1,8-4,6)
Üre (mg/dl)	32 (15-86)
Kreatinin (mg/dl)	0,81 (0,4-1,9)
Sodyum (mEq/L)	140 (123-147)
Potasyum (mEq/L)	4,6 $\pm$ 0,4
Sodyum/Globülin	48 (27,2-77,7)
Tiroid stimulan hormon (u/U/ml)	1,2 (0,2-4,1)
Karsinoembriyonik antijen (ng/mL)	4 (0,7-231)

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Sağ kalan ve ölen hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırması Tablo 9 ve 10'da gösterilmektedir. İki grup arasında tanı anındaki serum sodyum, globülin ve sodyum/globülin oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$). Buna karşılık evre, diyabet, operasyon varlığı, CRP, ALT, CEA ve albümin değerleri arasında anlamlı fark görüldü. Yaşayan hastalarla karşılaştırıldığında ölen hastalarda ALT ve CRP değerleri anlamlı olarak daha yüksek, albümin değeri daha düşük bulunmuştur. Öte yandan yaşayan hastalarda ölen hastalara kıyasla diyabet hastalığı daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ölen hastalarla karşılaştırıldığında yaşayan hastalarda operasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlıydı. Ölen hastaların %87,4'ü ileri evre hastayken yaşayan hastaların %59'u ileri evreydi.

Tablo 9: Akciğer kanserli Hastaların Sağkalıma Göre Tanı Anındaki Demografik Özellikleri

	Ölen n=111	Sağ Kalan n= 54	p
Yaş	63,1 ± 9,6	61,3 ± 7,9	0,237
Erkek/Kadın n (%)	98/13 (88,3 /11,7)	46/8 (85,2 /14,8)	0,622
Evre n (%)			< 0,001
Evre 1	1 (9)	10 (18,5)	
Evre 2	13 (11,7)	12 (22,2)	
Evre 3	39 (35,1)	19 (35,2)	
Evre 4	58 (52,3)	13 (24,1)	
Sigara n (%)			0,656
Var	94 (84,7)	44 (81,5)	
Yok	17 (15,3)	10 (18,5)	
Diyabet n (%)			<0,001
Var	7 (6,3)	15 (27,8)	
Yok	104 (93,7)	39 (72,2)	
Hipertansiyon n (%)			0,08
Var	16 (14,4)	14 (25,9)	
Yok	95 (85,6)	40 (74,1)	
Koroner arter hastalığı n (%)			0,206
Var	5 (4,5)	6 (11,1)	
Yok	106 (95,5)	48 (88,9)	
Operasyon (%)			<0,001
Var	21 (18,9)	25 (46,3)	
Yok	90 (81,1)	29 (53,7)	

Veriler n (%), ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

p: Ölen ve yaşayan hastalar arasındaki farkın anlamlılık düzeyi

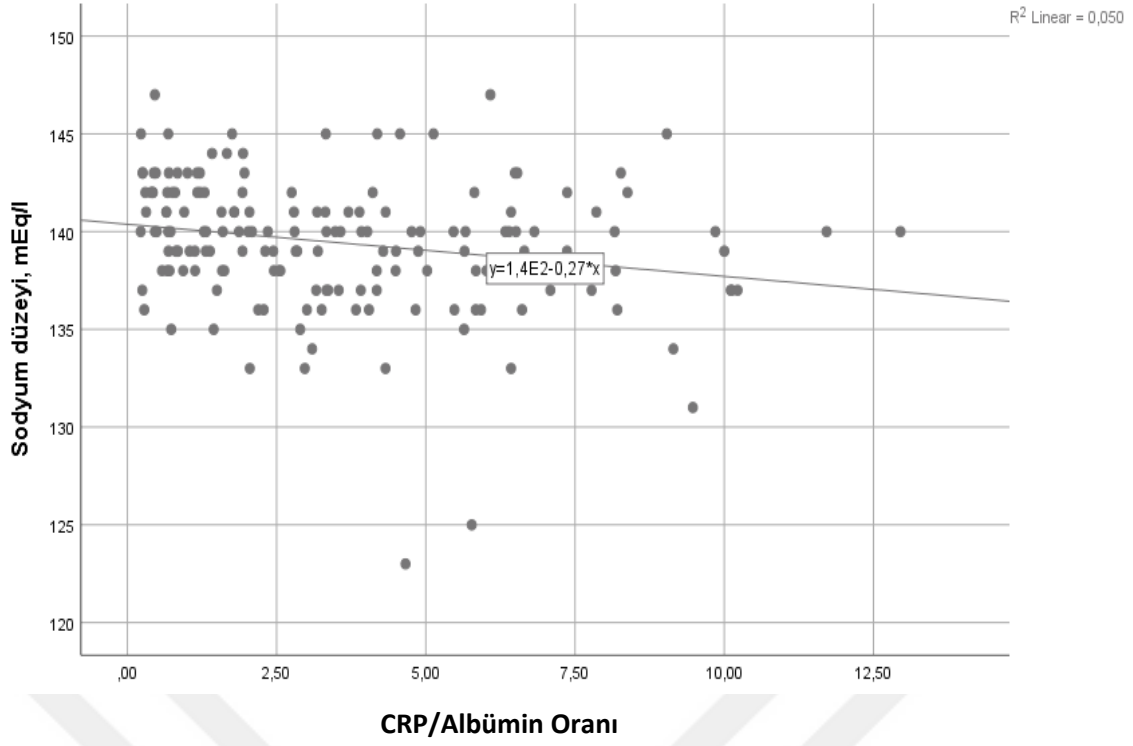
Tablo 10: Akciğer kanserli Hastaların Sağkalıma Göre Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri

	Ölen n=111	Sağ Kalan n= 54	p
Hemoglobin (g/dl)	13,6 (9,5-16,5)	13,7 (10-16,9)	0,48
Lökosit ($\times 10^3$ /mm ³)	8,5 (2,7-23,3)	8,5 (2,4-22,7)	0,503
Platelet ($\times 10^3$ /mm ³)	272 (111-670)	276 (136-600)	0,825
C-reaktif protein (mg/l)	15 (1-43)	7 (1-37)	0,001
Alanin aminotransferaz (U/L)	14 (6-150)	18 (7-103)	0,049
Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m ²)	99,8 $\pm$ 24,9	93,2 $\pm$ 19,9	0,09
Total protein (mg/dl)	7 $\pm$ 0,6	7,2 $\pm$ 0,5	0,06
Albümin (mg/dl)	4 (2,3-5)	4,3 (2,8-5,1)	0,001
Globülin (mg/dl)	3 (1,8-4,6)	2,8 (1,9-3,9)	0,495
Üre (mg/dl)	33 (17-86)	31 (15-80)	0,347
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,4-1,9)	0,9 (0,5-1,6)	0,133
Sodyum (mEq/L)	139 (123-147)	140 (133-145)	0,640
Potasyum (mEq/L)	4,6 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,3	0,234
Tiroid stimulan hormon (u/U/ml)	1,2 (0,2-4,3)	1,1 (0,3-4,1)	0,871
Karsinoembriyonik antijen (ng/mL)	4,5 (0,7-183)	3,1 (0,8-231)	0,001
Sodyum/Globülin	47 (27,3-77,7)	49,3 (35,8-76,2)	0,477
C-reaktif protein/Albümin	3,9 (0,2-12,9)	1,6 (0,22-10,1)	< 0,001

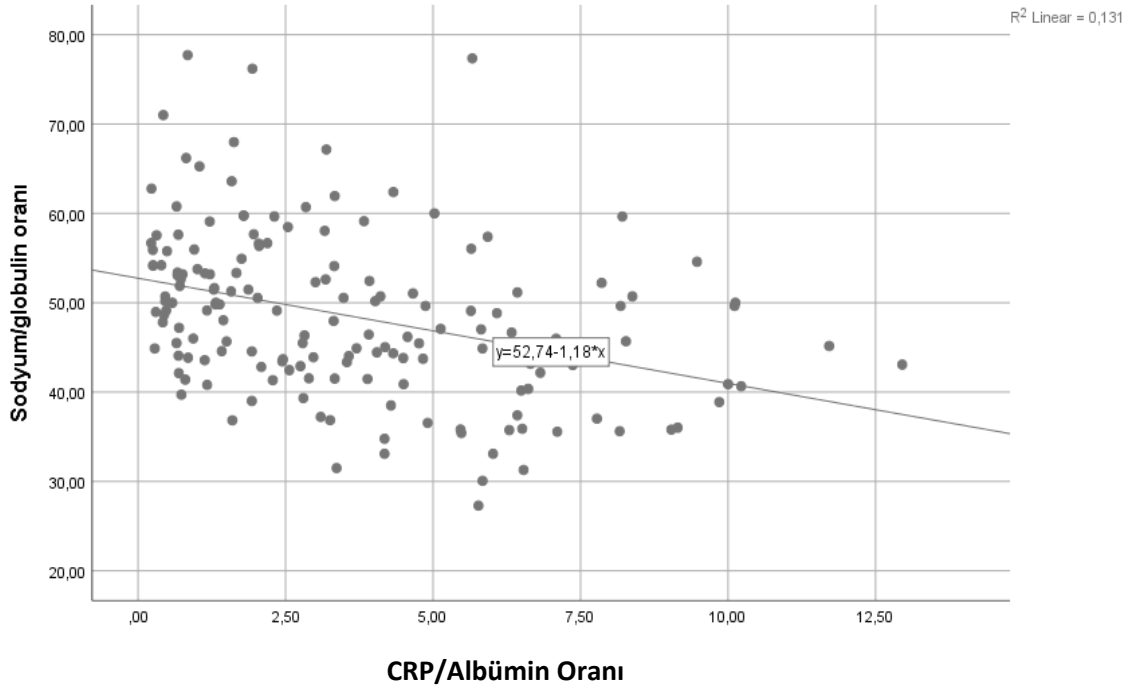
Veriler n (%), ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

p: Ölen ve yaşayan hastalar arasındaki farkın anlamlılık düzeyi

Akciğer kanserli hastaların tanı anındaki CRP ve albümin oranı (CAO) ile sodyum arasında zayıf düzeyde negatif ilişki, yine sodyum/globülin oranı (SGO) ile CAO arasında zayıf düzeyde negatif ilişki saptandı (Sırasıyla $r=-0,278$, $p<0,001$; $r=-0,415$, $p<0,001$; Şekil 1 ve Şekil 2).

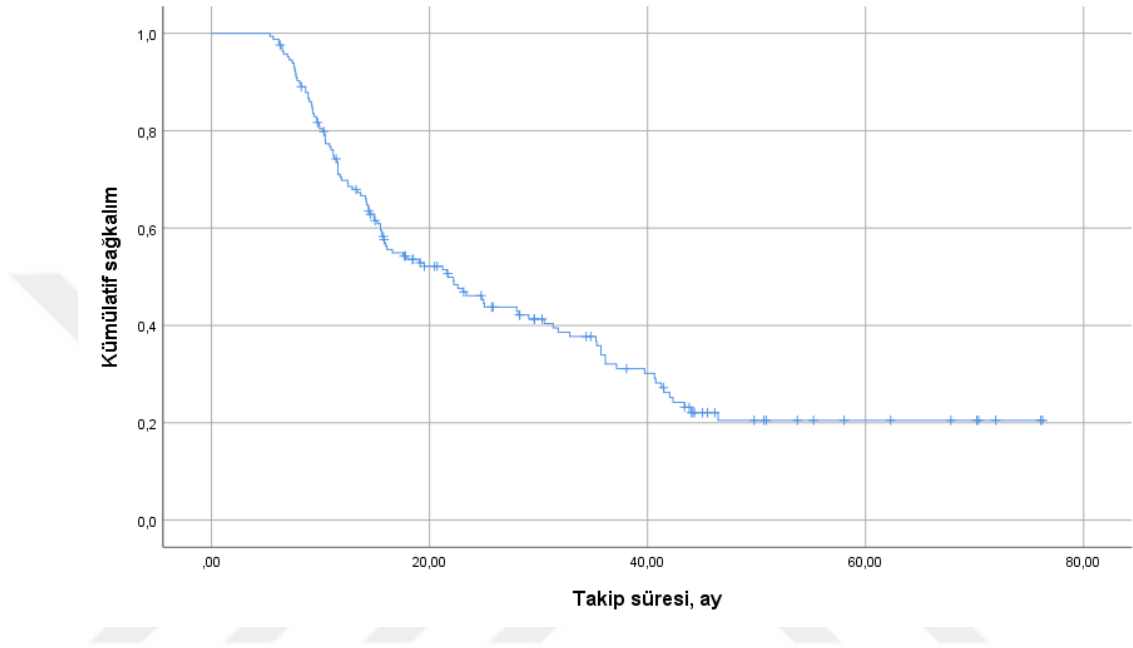


Şekil 1: Akciğer kanserli hastaların tanı anındaki serum sodyum düzeyi ile CRP /albümin oranının ilişkisi ($r = -0,278$ ve $p < 0,001$ değeri)



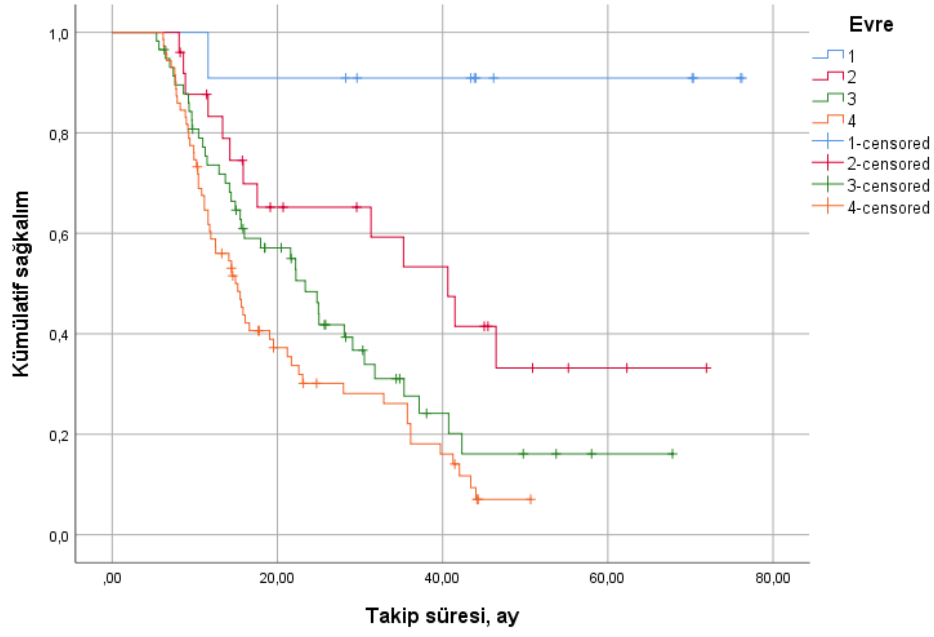
Şekil 2: Akciğer kanserli hastaların tanı anındaki serum sodyum/globülin oranı ile CRP/albümin oranının ilişkisi ($r = -0,415$ ve $p < 0,001$ değeri)

Tüm akciğer kanserli hastaların takip süresince kümülatif sağkalımının Kaplan-Meier eğrisi Şekil 3’te görülmektedir.



Şekil 3: Tüm akciğer kanserli hastaların takip süresince kümülatif sağkalımının Kaplan-Meier eğrisi

Akciğer kanserli hastaların evrelerine göre takip süresince kümülatif sağkalımlarının Kaplan-Meier eğrisi Şekil 4’te verilmiştir. Buna göre dört evre arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulundu (Log Rank testi $p < 0,001$).



Şekil 4: Akciğer kanserli hastaların evrelerine göre kümülatif sağkalımının Kaplan-Meier eğrisi (Log Rank testi $p < 0,001$)

Çalışmaya dahil edilen akciğer kanserli hastaların izlem süresince progresyon gelişme durumuna göre tanı anındaki laboratuvar değerleri Tablo 11 ve 12’de görülmektedir. İki grup arasında tanı anındaki serum sodyum, globülin ve sodyum/globülin oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$). Progresyon gözlenen hastalarda tanı anındaki CEA değeri progresyon göstermeyenlerden anlamlı olarak daha yüksek, total protein değeri daha düşük bulundu ($p < 0,05$).

Öte yandan progresyon gözlenmeyen hastalarda gözlenen hastalara kıyasla diyabet hastalığı daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Progresyon gözlenen hastalarla karşılaştırıldığında progresyon gözlenmeyen hastalarda operasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlıydı. Tanı anında evre 4 olan hastalarda diğer evrelerle karşılaştırıldığında progresyon anlamlı olarak daha fazla (%52,8) bulunmuştur ($p < 0,001$). En az progresyon evre 1 hastalarda görülürken (%1,6)’de, progresyon göstermeyen hastalar daha çok evre 3 grubu hastalar (%40,5) oldu (Tablo 11-12).

Tablo 11: Akciğer Kanserli Hastaların Progresyon Durumuna Göre Tanı Anındaki Demografik Özellikleri

	Progresyon Olan n= 123	Progresyon Olmayan n= 42	p
Yaş (Yıl)	62,7 ± 9,2	61,9 ± 8,4	0,608
Erkek/Kadın n (%)	109/14 (88,6 /11,4)	35/7 (83,3 /16,7)	0,423
Evre n (%)			<0,001
Evre 1	2 (1,6)	9 (21,4)	
Evre 2	15 (12,2)	10 (23,8)	
Evre 3	41 (33,3)	17 (40,5)	
Evre 4	65 (52,8)	6 (14,3)	
Sigara n (%)			0,951
Var	103 (83,7)	35 (83,3)	
Yok	20 (16,3)	7 (16,7)	
Diyabet n (%)			0,003
Var	10 (8,1)	12 (28,6)	
Yok	113 (91,9)	30 (71,4)	
Hipertansiyon n (%)			0,06
Var	18 (14,6)	12 (28,6)	
Yok	105 (85,4)	30 (71,4)	
Koroner arter hastalığı n (%)			0,474
Var	7 (5,7)	4 (9,5)	
Yok	116 (94,3)	38 (90,5)	
Operasyon (%)			<0,001
Var	19 (15,4)	27 (64,3)	
Yok	104 (84,6)	15 (35,7)	

Veriler n (%), ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

p: Progresyon olan ve olmayan hastalar arasındaki farkın anlamlılık düzeyi

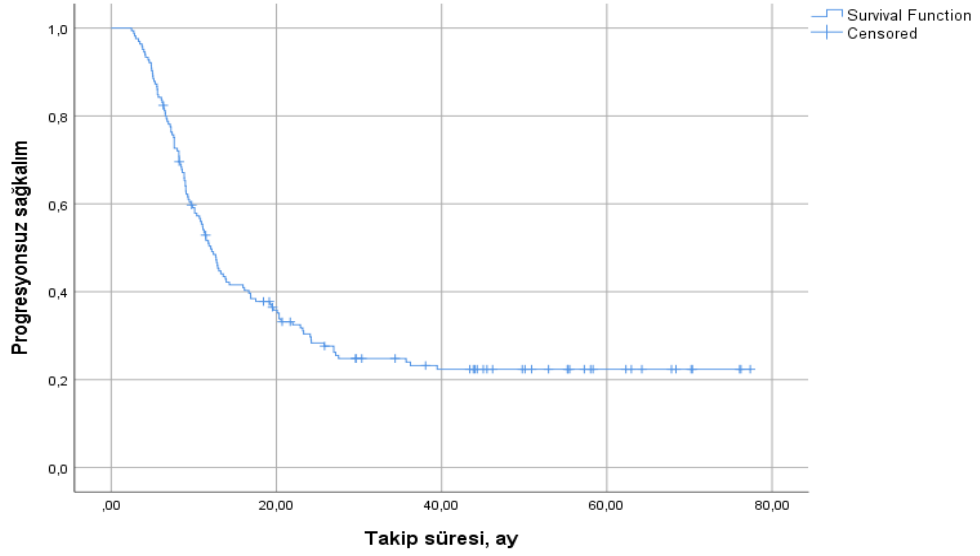
Tablo 12: Akciğer Kanserli Hastaların Progresyon Durumuna Göre Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri

	Progresyon Olan n= 123	Progresyon Olmayan n= 42	p
Hemoglobin (g/dl)	13,7 (9,5-16,5)	13,7 (10-16,9)	0,789
Lökosit (x 10 ³ /mm ³)	8,38 (2,38-17,6)	8,88 (4,6-23,3)	0,324
Platelet (x 10 ³ /mm ³)	266 (111-670)	278 (136-600)	0,725
C-reaktif protein (mg/l)	13 (1-43)	8,5 (2-37)	0,154
Alanin aminotransferaz (U/L)	14 (6-150)	17 (7-103)	0,095
Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m ²)	99,3 ± 23,2	92,8 ± 24	0,130
Total protein (mg/dl)	7 ± 0,5	7,2 ± 0,4	0,04
Albümin (mg/dl)	4,16 (2,25-5)	4,17 (3,28-5)	0,497
Globülin (mg/dl)	2,9 (1,8-4,6)	3 (2,3-4,5)	0,284
Üre (mg/dl)	33 (17-86)	32 (15-80)	0,402
Kreatinin (mg/dl)	0,81 (0,44-1,36)	0,83 (0,58-1,89)	0,476
Sodyum (mEq/L)	140 (123-147)	140 (133-145)	0,750
Potasyum (mEq/L)	4,6 ± 0,4	4,5 ± 0,3	0,694
Tiroid stimulan hormon (u/U/ml)	1,2 (0,2-4,3)	1,1 (0,3-4,1)	0,551
Karsinoembriyonik antijen (ng/mL)	4,2 (0,7-231)	3,3 (0,8-103)	0,019
Sodyum/Globülin	48,9 (27,2-77,7)	46,5 (31,2-60,7)	0,281
C-reaktif protein/Albümin	3,3 (0,2-12,9)	1,9 (0,4-10,1)	0,137

Veriler n (%), ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

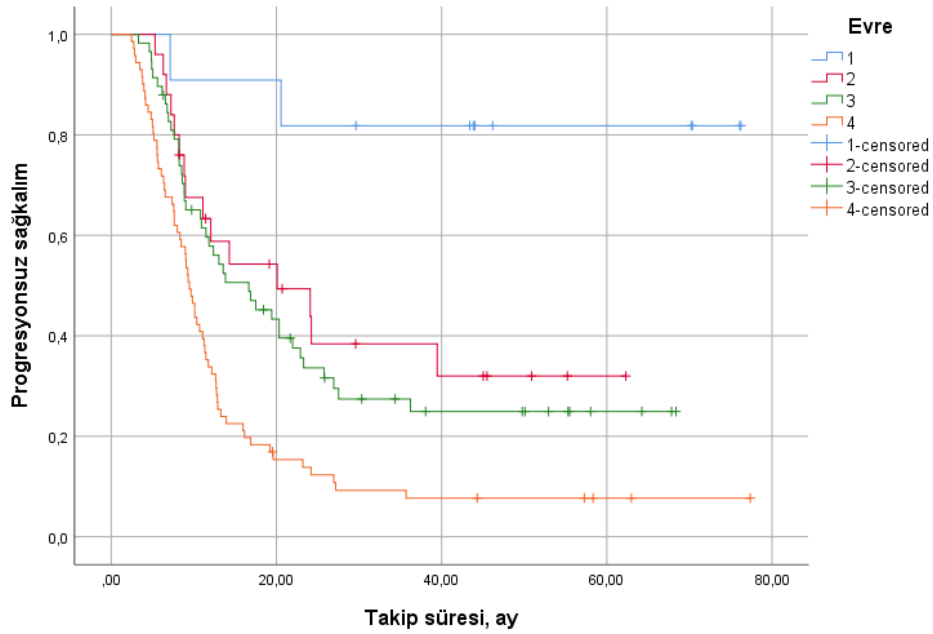
p: Ölen ve yaşayan hastalar arasındaki farkın anlamlılık düzeyi

Tüm akciğer kanserli hastaların takip süresine göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi Şekil 5'te gösterilmektedir.



Şekil 5: Tüm akciğer kanserli hastaların takip süresine göre progresyonsuz sağkalımının Kaplan-Meier eğrisi

Tüm akciğer kanserli hastaların evreye göre progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırılmasının Kaplan-Meier eğrisi Şekil 6’da verilmiştir. Buna göre dört evre arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur (Log Rank testi $p < 0,001$)



Şekil 6: Tüm akciğer kanserli hastaların evrelere göre progresyonsuz sağkalımının Kaplan-Meier eğrisi (Log Rank test $p < 0,001$)

Mortalite ile ilişkili faktörler tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendiğinde; hastalığın tanı anındaki evresi, operasyon varlığı, diyabet öyküsü, albümin düzeyi ve CRP düzeyinin mortalite ile ilişkisi anlamlı bulundu (Tablo 13).

Tablo 13: Akciğer Kanseri Hastalarda Mortaliteyi Etkileyen Faktörler (Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi, N=165)

	Hazard oranı (%95 güven aralığı alt ve üst limitler)	p
Evre		
Evre 2-1	9,08 (1,18-69,5)	0,034
Evre 3-2	16,36 (2,23-119,69)	0,006
Evre 4-3	23,2 (3,19-168,44)	0,002
Albümin (mg/dl)	0,618 (0,430-0,889)	0,009
Karsinoembriyonik antijen (ng/mL)	1,001 (0,996-1,006)	0,608
Total Protein (mg/dl)	0,82 (0,57-1,16)	0,265
Alanin aminotransfer (U/L)	1,005 (0,993-1,019)	0,409
Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m ²)	1,005 (0,996-1,014)	0,256
C-reaktif protein (mg/l)	1,027 (1,010-1,044)	0,03
Diyabetes Mellitus	0,33 (0,15-0,72)	0,005
Hipertansiyon	0,67 (0,39-1,15)	0,15
Operasyon varlığı	0,34 (0,21-0,56)	<0,001

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

p: Tek değişkenli Cox regresyon analizinde mortaliteye etki eden faktörlerin anlamlılık düzeyi

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise hastalığın evresi, hastanın diyabet tanısının olması ve CRP düzeyi akciğer kanserli hastaların mortalitesini öngörmede bağımsız değişkenler olarak belirlendi (Tablo 14).

Tablo 14: Akciğer Kanseri Hastalarında Mortaliteyi Etkileyen Faktörler (Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi, N=165)

	Hazard oranı (%95 güven aralığı alt ve üst limitler)	p
Evre		
Evre 2-1	8,38 (1,08-64,59)	0,041
Evre 3-2	14,39 (1,96-105,65)	0,009
Evre 4-3	20,36 (2,79-148,32)	0,003
C-reaktif protein (mg/l)	1,019 (1,001-1,036)	0,037
Albümin (mg/dl)	0,790 (0,485-1,288)	0,345
Operasyon varlığı	0,64 (0,37-1,09)	0,103
Diyabetes Mellitus	0,31 (0,14-0,68)	0,003

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

p: Çok değişkenli Cox regresyon analizinde mortaliteye etki eden faktörlerin anlamlılık düzeyi

Progresyonsuz sağkalım ile ilişkili faktörler tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendiğinde; akciğer kanserinin evresi, hastanın diyabet tanısının olması, operasyon varlığı ve tanı anındaki CRP düzeyinin progresyonsuz sağkalım ile anlamlı ilişkisi olduğu bulundu (Tablo 15).

Tablo 15: Akciğer Kanserli Hastalarda Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Faktörler (Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi, N=165)

	Hazard oranı (%95 güven aralığı alt ve üst limitler)	p
Evre		
Evre 2-1	12,08 (1,56-93,58)	0,017
Evre 3-2	15,4 (2,09-113,25)	0,007
Evre 4-3	27,42 (3,75-200,51)	0,001
Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m ²)	1,008 (1,000-1,016)	0,055
Karsinoembriyonik antijen (ng/mL)	1,002 (0,997-1,007)	0,372
Total Protein (mg/dl)	0,75 (0,53-1,06)	0,105
Alanin aminotransfer (U/L)	0,999 (0,986-1,013)	0,908
C-reaktif protein (mg/l)	1,023 (1,006-1,041)	0,009
Diyabetes Mellitus	0,40 (0,21-0,77)	0,007
Hipertansiyon	0,63 (0,38-1,05)	0,078
Operasyon varlığı	0,29 (0,17-0,47)	<0,001

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

p: Tek değişkenli Cox regresyon analizinde progresyonsuz sağkalıma olumsuz etki eden faktörlerin anlamlılık düzeyi

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise sadece hastalığın evresi progresyonsuz sağkalımı öngörmede bağımsız değişken olarak belirlendi (Tablo 16).

Tablo 16: Akciğer Kanserli Hastalarda Progresyonsuz Sağkalımı Etkileyen Faktörler (Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi, N=165)

	Hazard oranı (%95 güven aralığı alt ve üst limitler)	p
Evre		
Evre 2-1	11,56 (1,47-90,40)	0,02
Evre 3-2	16,40 (2,22-121,05)	0,006
Evre 4-3	27,67 (3,77-203,04)	0,001
Diyabetes Mellitus	0,40 (0,21-0,77)	0,06

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

p: Çok değişkenli Cox regresyon analizinde progresyonsuz sağkalıma olumsuz etki eden faktörlerin anlamlılık düzeyi

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada mortalite oranı yüksek olan kanserin başarılı tedavisi sadece daha iyi tedavi yöntemleri ile değil, aynı zamanda bireyin kansere yakalanma riskini değerlendirmek ve kanserlerin daha etkili bir şekilde tedavi edilebileceği erken evrelerde kanseri tespit etmek için geliştirilmiş yöntemlere de bağlıdır (98). Tek merkezden yürüttüğümüz çalışmamızda beş yıllık zaman zarfında akciğer kanseri tanısı alan hastalarda, tanı anındaki serum sodyum, globülin ve sodyum/globülin düzeyinin, hastaların sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerini belirlemede rolünün olup olmadığını araştırdık. Bu çalışmada akciğer kanseri tanısı alan hastalarda tanı anındaki serum sodyum ve globülin düzeyleriyle sodyum/globülin oranlarının hiçbirisi progresyonsuz sağkalımı ve mortaliteyi öngörmeye etkili bir faktör olarak bulunmadı. Hastalığın tanı anındaki evresi, diyabet ve CRP düzeyi mortaliteyi belirleyen faktörlerdi. Progresyonsuz sağkalıma etki eden faktör ise sadece hastalığın evresiydi.

Elektrolit bozukluğu ve sistemik inflamasyon, kanser hastalarında kötü prognozun önemli iki nedenidir. Serum sodyum ve globülin seviyeleri, elektrolit homeostazını ve inflamatuvar durumu yansıtan göstergelerdir. Bu göstergeler kanser hastaları için prognostik potansiyele sahiptir (11). Kanserli hastalar sıklıkla tedavilerini zorlaştıran ve hastanede yatış sürelerini uzatan asit-baz ve elektrolit bozuklukları sergilerler. Bu anormalliklerin çok faktörlü mekanizmaları vardır. Hem altta yatan hastalık hem de terapötik müdahaleler bu bozuklukların gelişimine katkıda bulunabilir (99). İnflamatuvar hücreler ve ürettikleri kemokinler ve sitokinler, tümör mikroçevresindeki neoplastik hücreler, fibroblastlar ve endotelial hücreleri dahil tüm hücre tiplerinin büyümesini, göçünü ve farklılaşmasını düzenleyerek tümör dokusunu etkiler. Daha sonra tümörojenik süreçte, neoplastik hücreler ayrıca selektin-ligand etkileşimleri, matriks metalloproteinaz (MMP) üretimi ve kemokin fonksiyonları gibi inflamatuvar mekanizmaları neoplastik yayılma ve metastaz lehine yönlendirir. Bu, tümörün bağışıklık hücre fonksiyonlarını alt üst etme girişiminin bir parçası olabilir. Böylece tümörün gelişimine zemin hazırlanır (100).

Kanser hastalarında hiponatremiye maligniteler, sıklıkla da KHAK'a bağlı gelişen uygunsuz antidiüretik hormon (SIADH) sendromu neden olur. Hiponatremi

antikanser ve palyatif ilaçların yan etkileri ile de tetiklenebilir (101). KHAK hastalarında olduğu kadar, KHDAK hastalarında da tedavi öncesi hiponatremi insidansı yüksek bulunmuştur. Hiponatremi akciğer kanseri hastalarında, özellikle KHDAK'li hastalarda, düşük bir genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktörüdür. Hiponatremi akciğer kanseri hastalarında, özellikle KHDAK'li hastalarda, daha düşük sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi gibi görünmektedir (102). Hastaların serum sodyum düzeylerinde izlem süresince olabilecek değişimlerin mortalite ve progresyonsuz sağkalımla ilişkisi bu çalışmalarla ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda ise akciğer kanseri tanısı alan hastaların tanı anındaki serum sodyum düzeyleri ile mortalite arasında ve sodyum düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı ve anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anormal serum albümininin birçok hastalığın ilerlemesi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, önceki çalışmalar azalmış albümin seviyesinin gastrik, kolorektal ve pankreas kanserleri dahil olmak üzere gastrointestinal kanserlerin olumsuz prognozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak, serum globülinin bağışıklık ve inflamasyon ile yakın bir ilişkisi olduğu ve tümör progresyonunda prediktif bir değer olarak görev yaptığı gösterilmiştir (103). Serum globülin düzeyinin kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi bilinmektedir. Bununla birlikte tümör etrafında inflamatuvar hücrelerin fazlalığının, tümör oluşumu ve proliferasyonu için hızlandırıcı bir parametre olduğu saptanmıştır (104). Farklı çalışmalarda, globülin düzeyindeki yükselmenin kanser hastaları üzerinde ciddi olumsuz etkileri olduğu belirlenmiştir. Globülin düzeyinin akciğer ve mide kanserlerinde prognoz ve sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (105) (106). Albümin ve globülin, ana serum proteinleri olmanın yanı sıra sistemik inflamasyonun temsili göstergeleridir. Albümin/globülin oranı, esas olarak multipl miyelom ve diğer immünoproliferatif bozukluklarda klinik bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda, albümin/globülin oranı nazofaringeal karsinom, kolorektal kanser, akciğer kanseri ve meme kanseri olan hastalarda uzun vadede mortalitenin belirlenmesinde prediktif bir değer olarak tanımlanmıştır (107). Bizim çalışmamızda akciğer kanseri tanısı alan hastalarda tanı anındaki serum albümin düzeyi tek değişkenli regresyon analizinde mortalitenin bir belirleyicisi olarak

görünse de çoklu regresyon analizinde mortaliteyi belirlemede etkisi olmadığı görüldü. Benzer şekilde tanı anındaki serum globülin düzeyi de mortaliteyi belirleyen bir faktör değildi. Tanı anındaki serum total protein, albümin ve globülin düzeylerinin hiçbirisi progresyonsuz sağkalımla da ilişkili bulunmadı.

Akciğer kanseri tanısı alan hasta popülasyonunu daha çok, ileri evre tanılı hastalar oluşturmaktadır. Literatürde bu durumu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Hastaların şikayet ve semptomlarının çoğu spesifik değildir. Bu yüzden, hastaların büyük bir kısmı ileri evrede tanı almaktadır. Hastaların %10'u ise semptomu olmadan tesadüfen çekilen toraks görüntülemesi ile tanı almaktadır (108), (109). Bizim çalışmamızda da hasta popülasyonunun büyük kısmı ileri evre hastalardan oluşmaktaydı. Hastalığın ilerleyen evresi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Ayrıca evre ilerledikçe progresyon riski de anlamlı artış göstermekteydi.

Lu ve ark.larının (110) mide kanseri tanısı alan hastalarda operasyon öncesi ve sonrası CRP düzeyini inceledikleri bir çalışmada, yüksek CRP düzeyinin kötü prognoz ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Bu durum proinflamasyonda anjiyogenezis olması, bunun sonucunda kanser hücrelerinin çoğalması ve immün yanıtın baskılanması ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda da akciğer kanseri tanısı alan hastaların tanı anındaki CRP düzeyi ile mortalite arasında anlamlı pozitif ilişki mevcuttu. Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmaları desteklemektedir.

İnflamatuvar belirteç olarak üzerinde çokça çalışılan diğer bir parametre de CRP/albümin oranıdır. Tamagawa ve ark.larının (111) yaptığı bir çalışmada ve özofagus kanserli hastaların operasyon öncesi CRP/albümin oranının güçlü bir prognostik belirteç olduğu ortaya konmuştur. Vujic ve ark.larının (112) yaptığı bir çalışmada da CRP/albümin oranının, pankreas cerrahisi geçiren hastalarda genel sağkalımı tahmin etmede yararlı bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Miyamoto ve ark.ları (113) tarafından yapılan CRP/albümin oranının kanser tanısı olan ve olmayan hastalarda kısa süreli sağkalımı öngörmedeki yerini araştıran bir çalışmada, CRP/albümin oranının iki hafta içinde kısa süreli sağkalımı öngörmede faydalı ve bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bunun muhtemel nedeni kanser hastalarında inflamasyon artışı, buna bağlı olarak albüminin negatif akut faz reaktanı

olması ve malnutrisyona bağlı düşmesidir. Bizim çalışmamızda da sağ kalan ve ölen hastaların CRP/albumin oranı arasında anlamlı fark saptandı ve CRP/albumin oranı ile sağkalım arasında anlamlı ters bir ilişki olduğu gözlemlendi. Öte yandan CRP/albumin oranı ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Zhang ve ark.larının (11) ileri evre mide kanseri tanısı olan hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada, serum sodyum/globülin oranının, birinci basamak kemoterapiden önce, kemoterapiye duyarlılığı etkin bir şekilde tahmin edebilen ve kolay uygulanabilir bir belirteç olduğu, ayrıca ileri evre mide kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı belirlemek için bağımsız ve güvenilir bir prognostik faktör olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ölen ve sağ kalan hastaların tanı anındaki serum sodyum/globülin oranları arasında istatistiksel anlamda bir farklılık gözlenmedi. Ayrıca progresyonsuz sağkalım ile sodyum/globülin oranı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda elektrolit bozukluğuna ve sistemik inflamasyona katkıda bulunan değerlerden yalnızca sodyum ve globülin incelendi. Bu nedenle, SGO'nun iyi bir prognostik faktör olup olmadığı net değildir. Çalışma popülasyonumuzun az hastadan oluşması ve retrospektif bir çalışma olması nedeniyle, gelecekte bu sonuçları desteklemek için daha uzun takip süreleri ve tespit indekslerine ihtiyaç duyulacaktır. Ancak çalışmamızda CRP ve albumin oranı (CAO) ile sodyum arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon, yine sodyum/globülin oranı ile CAO arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon saptandı. CAO ile SGO arasındaki bu ilişki, SGO'nun ileride prognoz tayininde kullanılabileceğinin göstergesi olabilir.

Finlayson ve ark.larının (114) yaptıkları bir çalışmada KHDAK tanısı alan ve opere edilen 65 yaş üstü hastalarda mortalite oranı pankreas ve özofagus maligniteleri nedeni ile opere edilen hastalardan daha düşük bulunmuştur. Hoy ve ark.ları (115) yaptıkları bir çalışmada akciğer kanseri cerrahisinin en çok erken evre akciğer kanseri tanılı hastalara uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğunu ve erken evre akciğer kanserli hastalarda en iyi tedavi seçeneği olduğunu belirtmişlerdir. Howington ve ark.ları (116) evre 1 ve 2 KHDAK tedavisinde cerrahi rezeksiyonun birincil ve tercih edilen yaklaşım olmaya devam ettiğini, erken evre akciğer kanserli

hastalarda cerrahi rezeksiyonun perioperatif morbidite ve mortaliteyi azalttığını ve uzun süreli sağkalımı arttırdığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda akciğer kanserinde opere olma tek değişkenli regresyon analizinde mortalitenin ve progresyonsuz sağkalımın bir belirleyicisi olarak görünse de çoklu regresyon analizinde mortaliteyi ve progresyonsuz sağkalımı belirlemede etkisinin olmadığı görüldü.

Son çalışmalar diyabet ve akciğer kanseri arasında bir ilişki olduğunu öne sürmekte ve diyabetin akciğer kanseri için bir risk faktörü olduğunu iddia etmektedir (117). Diyabet, çeşitli mekanizmalar yoluyla kanserin ilerlemesini ve prognozunu etkileyebilir. Hipergliseminin neden olduğu oksidatif stres yoluyla bir akciğer kanseri hayvan modelinde tümör metastazını ve tümör progresyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (118). Diyabetin oksidatif strese ikincil artan metastazla ilişkili protein ekspresyonu ve Transforming Growth Factor β Receptor Type 1 / Phosphoinositide 3-kinases/Akt (TGF- β 1/PI3K/Akt) sinyal yolunun artan regülasyonu yoluyla kanser üzerinde olumsuz etkileri vardır (119). Sona ve ark.ları (120) yaptığı bir çalışmanın sonucunda diyabetin akciğer kanserinde progresyonu olumsuz etkileyebileceğini ve akciğer kanseri için kötü bir prognostik faktör olabileceğini belirtmişlerdir. Çok merkezli bir çalışmada, akciğer kanserli diyabetik hastaların daha fazla nüks riski ve daha invaziv metastatik akciğer kanseri riskine sahip olabileceği belirtilmiştir. Diyabetin, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde lokal tümör nüksü ve metastazında anahtar rol oynayan epitelyalden mezenkimal geçişin güçlenmesi yoluyla kanser invazivliğini arttırdığı gösterilmiştir. (121). Singh ve ark.ları (122) yaptıkları bir çalışmada insülin direncine yanıt veren yüksek insülin seviyelerinin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yoluyla kanser progresyonu üzerinde etkiye sahip olabileceğini belirtmişlerdir. Öte yandan diyabetin akciğer kanserine olumlu etkisinin olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur. Yüksek insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyeleri kanserojen olabileceğinden, bir çalışma metforminin IGF-1 aracılı tümör oluşumunu azaltmadaki rolünü araştırdı ve metforminin adenoazin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) yolundan bağımsız olarak IGF-1 seviyelerini azalttığını gösterdi. Metformin ile tedavi edilen farelerde, guanozin trifosfaz (GTPaz) bağımlı yolun aktivasyonunun ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinin düzenlenmesinin, IGF-1 seviyelerindeki azalmadan bağımsız olarak tümör oluşumunu önemli ölçüde azaltabileceği gösterilmiştir (123).

Dhillon ve ark.ları (124) diyabetes mellituslu evre 1 KHDAK'li 409 hastadan, metformin alan hastaların daha uzun sağkalımları olduğunu ve metforminin, diyabetes mellituslu KHDAK için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu buldu. Tseng çalışmasında hiç metformin kullanmayan ve metformin kullanan hastaların sağkalımını inceledi. Metformin kullanan akciğer kanserli ve tip 2 DM hastalarda, metformin kullanmayan tip 2 DM hastalarına göre daha iyi sağkalımı olduğunu bildirmiştir (125). De Giorgio ve ark.ları (126) diyabetin akciğer kanserli hastalarda daha uzun sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu iddia etmiştir. Hanbali ve ark.ları (127) yaptıkları bir çalışmada diyabetin akciğer kanseri metastazına karşı koruyucu bir rol oynayabileceğini iddia etmişlerdir. Karlin ve ark.ları (128) ise yaptıkları çalışmaların sonucunda diyabetin akciğer kanserinde genel sağkalımı etkilemediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda diyabetik olmayan hastalarda mortalite anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hasta popülasyonumuz az olduğu için sonuçlarımız rastlantısal olabilir. Bu sonuç diyabetin akciğer kanserindeki rolünün açıklığa kavuşturulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Diyabet tek değişkenli regresyon analizinde progresyonsuz sağkalımın bir belirleyicisi olarak görünse de çoklu regresyon analizinde progresyonsuz sağkalımı belirlemede etkisinin olmadığı görüldü.

Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda prognoz tahmininde araştırılan belirteçlerden birisi de CEA'dir. Nasralla ve ark.ları (129), literatürdeki evre 1 KHDAK tanılı hastalarda preoperatif CEA (Karsinoembriyonik Antijen) düzeyinin sağkalım ile ilişkisinin incelendiği 12 adet çalışmanın bir meta-analizde, daha yüksek CEA seviyesinin, daha yüksek lenf nodu tutulumu oranları ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu, erken evre KHDAK'li hastada preoperatif CEA'nın ölçülmesinin, BT taraması ile tespit edilmeyen daha ileri hastalığı olan hastaları belirlemeye yardımcı olabileceğini bildirmiştir. Grunnet ve ark.larının (130) literatürdeki 34 makaleden derlediği çalışmaya göre, CEA düzeyinin KHDAK' da nüks ve mortalite riskini belirlemede prognostik ve prediktif değeri olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ölen hastaların sağ kalanlara oranla CEA düzeyi daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Progresyon gösteren hastaların CEA düzeyi de progresyonsuz hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun nedeni muhtemelen hasta popülasyonumuzun sınırlı olması,

çalışmanın retrospektif olması ve hastaların lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinin sınırlı olması olabilir.

Kunutsor ve ark.larının (131) yaptığı bir meta-analize göre, ALT'nin genel olarak kanserlerle herhangi bir ilişkisi olduğuna dair güçlü bir kanıt yoktur, ancak coğrafi konuma göre tabakalı analizde, Avrupa popülasyonlarında ALT düzeyi ile ters bir ilişki ve Asya popülasyonlarında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Üç çalışmanın havuzlanmış analizine göre, sindirim sistemi organlarının kanserleri ile ALT seviyeleri arasında güçlü bir pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ölen hastaların ALT düzeyi muhtemelen ileri evre hastalarda organ metastazına bağlı yüksek çıkmış olabilir. Ancak ALT düzeyi ile mortalite arasında ve progresyonsuz sağkalım ile ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

Bu çalışmanın kısıtlı yanları bulunmaktadır. Bunlar;

- Tek bir kurumda nispeten az sayıda hasta ile yürütülen retrospektif bir çalışma olduğu için geniş kapsamlı çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Çalışmaya dâhil edilen hastaların büyük çoğunluğunun ileri evre hastalar olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.
- Tüm hastalarda laboratuvar parametreleri tedavi öncesi döneme ait olup, patolojik tanı tarihi ile 3 ay içerisindeki sonuçlar alınmıştır. Ancak bu süre her hastada aynı değildir.

Çalışmamızın güçlü yanı ise;

- Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, tüm kanserler göz önüne alındığında literatürdeki ikinci çalışma, akciğer kanserlerinde ise ilk çalışmadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda akciğer kanserli hastaların demografik özellikleri, primer hastalığa ait özellikler ve tanı koyulduğu sırada veya tanı aldıktan sonraki üç ay içindeki çalışılan laboratuvar parametrelerinin progresyon, prognoz ve sağkalım üzerindeki etkileri incelendi. Çalışmamızda ayrı ayrı değerlendirildiğinde mortalite ile ilişkili bulunan faktörler; hastalığın evresi, diyabet hastalığının olması, operasyon varlığı ve albümin ve CRP düzeyidir. Çok değişkenli analize göre mortalite ile ilişkili bağımsız prognostik faktörler; hastalığın evresi, diyabet hastalığının olması ve CRP düzeyi olarak bulundu. Progresyonsuz sağkalım ile ilişkili faktörler ise ayrı ayrı değerlendirildiğinde; hastalığın evresi diyabet hastalığının olması, operasyon varlığı ve CRP düzeyi, çok değişkenli analize göre progresyonsuz sağkalım ile ilişkili faktör ise sadece hastalığın evresi olarak bulundu.

Laboratuvar parametreleri ucuz, kolay erişilebilir ve tekrarlanabilir olmaları nedeni ile avantajlıdır. Bu laboratuvar parametrelerinden albümin, globülin, total protein, sodyum, CRP gibi parametreler kanser ve inflamasyon ile ilişkili olmaları nedeniyle kanser hastalarında prognoz tayininde kullanılabilirler. Ancak klinik anlamda duyarlılığı ve özgüllüğü olan kesin bir eşik değerin olmaması bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Sodyum/globülin oranı her ne kadar çalışmamızda anlamsız çıkmış olsa da yeni bir biyobelirteç olması, daha önceki literatür çalışmasında anlamlı sonuçlar çıkması ve çalışmamızda CAO ile olan ilişkisi nedeniyle ileride kanser prognozunu belirlemede bir parametre olarak kullanılabilir. SGO ile ilgili literatürde pek çalışma olmaması nedeni ile SGO'nun özgüllüğünü ve bunun akciğer kanseri etiyolojisi ile ilişkisini aydınlatmak için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Arem, H., & Loftfield, E. (2018). Cancer epidemiology: a survey of modifiable risk factors for prevention and survivorship. *American journal of lifestyle medicine*, 12(3), 200-210.
2. von Allmen, D. (2019, December). Pediatric surgical oncology: A brief overview of where we have been and the challenges we face. In *Seminars in pediatric surgery* (Vol. 28, No. 6, p. 150864). WB Saunders.
3. Wei, B., Yao, M., Xing, C., Wang, W., Yao, J., Hong, Y., ... & Fu, P. (2016). The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and therapy*, 9, 5567.
4. Cukic, V. (2016). Neutrophil/Lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in patients with NSCLC. *Materia socio-medica*, 28(5), 378.
5. Singh, N., Baby, D., Rajguru, J. P., Patil, P. B., Thakkannavar, S. S., & Pujari, V. B. (2019). Inflammation and cancer. *Annals of African medicine*, 18(3), 121.
6. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE, Grupo de Oncologia Molecular-CI, Edifício Laboratórios, 4º piso Rua Dr. António Bernardino de Almeida, Porto, 4200-072, Portugal.
7. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 ve 21:7–17.
8. Verbalis, J. G. (2019). Euvolemic hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 52, 61-79.
9. Chen, J., Zhou, Y., Xu, Y., Zhu, H. Y., & Shi, Y. Q. (2016). Low pretreatment serum globulin may predict favorable prognosis for gastric cancer patients. *Tumor Biology*, 37(3), 3905-3911.
10. Guo-Yue Lv, Lin An , Xiao-Dong Sun , Yue-Lei Hu , Da-Wei Sun , Pretreatment albumin to globulin ratio can serve as a prognostic marker in human cancers: a meta-analysis, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The First Hospital of Jilin Univ.
11. Zhang, L., Wang, Z., Xiao, J., Chen, H., Zhang, Z., Li, H., ... & Zhang, J. (2020). Sodium to globulin ratio as a prognostic factor for patients with advanced gastric cancer. *Journal of Cancer*, 11(24), 7320.
12. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2020). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries (vol 68, pg 394, 2018). *Ca-a Cancer Journal fo*.

13. TORRELA, S. L. (2016). JemalA. Lungcancer statistics, 893(2), 1r19.
14. Durmuş, S. (2020). Akciğer kanserli hastalarda pulmoner tromboemboli sıklığı, risk faktörleri (yaş, cinsiyet, trombosit düzeyleri, d-dimer, kanser tipi) ve evre ile ilişkisi.
15. Henley SJ, Ward EM, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. Cancer. 2020 ve 126(10):2225-2249.
16. Siegel, R. L., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Fedewa, S. A., Butterly, L. F., Anderson, J. C., ... & Jemal, A. (2020). Colorectal cancer statistics, 2020. CA: a cancer journal for clinicians, 70(3), 145-164.
17. Alberg, A. J., & Samet, J. M. (2003). Epidemiology of lung cancer. Chest, 123(1), 21S-49S.
18. 2007, Müsellim DB. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. ve 113–8.
19. Doll, R., Peto, R., Boreham, J., & Sutherland, I. (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. Bmj, 328(7455), 1519.
20. Thun, MJ, Carter, BD, Feskanich, D., Freedman, ND, Prentice, R., Lopez, AD, ... & Gapstur, SM (2013). Amerika Birleşik Devletleri'nde sigaraya bağlı ölümlerde 50 yıllık eğilimler. N engl J med , 368 , 351-364.
21. Halilcolar, H., Tatar, D., & Ertuğrul, G. E. (1999). Akkoclu A, Öztürk C (Editörler). Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım'ında. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 17-22.
22. Peto, R., Darby, S., Deo, H., Silcocks, P., Whitley, E., & Doll, R. (2000). Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. Bmj, 321(7257), 323-329.
23. Jha, P., Ramasundarahettige, C., Landsman, V., Rostron, B., Thun, M., Anderson, R. N., ... & Peto, R. (2013). 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. New England Journal of Medicine, 368(4), 341-350.
24. Omenn, G. S., Merchant, J., Boatman, E., Dement, J. M., Kuschner, M., Nicholson, W., ... & Rosenstock, L. (1986). Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environmental health perspectives, 70, 51-56.
25. Bulaşıcı olmayan hastalıklar-programlar ve kanser. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser daire Başkanlığı. 2015-Ankara. <http://kanser.gov.tr/Dosya/Bilgi-Dokumanlari/ raporlar/birim.pdf>Xu.
26. Lorigan, P., Radford, J., Howell, A., & Thatcher, N. (2005). Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. The lancet oncology, 6(10), 773-779.

27. Grulich, A. E., Van Leeuwen, M. T., Falster, M. O., & Vajdic, C. M. (2007). Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *The Lancet*, 370(9581), 59-67.
28. Alberg, A. J., Brock, M. V., Ford, J. G., Samet, J. M., & Spivack, S. D. (2013). Epidemiology of lung cancer. *Chest*, 143(5), e1S-e29S.
29. United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General. (2006). The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of th.
30. Hubbard, R. (2000). Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*, 161(1), 5-8.
31. Yang, P., Sun, Z., Krowka, M. J., Aubry, M. C., Bamlet, W. R., Wampfler, J. A., ... & De Andrade, M. (2008). Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Archives of internal medicine*,.
32. Matakidou, A., Eisen, T., & Houlston, R. S. (2005). Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British journal of cancer*, 93(7), 825-833.
33. Barone-Adesi, F., Chapman, R. S., Silverman, D. T., He, X., Hu, W., Vermeulen, R., ... & Lan, Q. (2012). Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *Bmj*, 345.
34. Arrieta, O., Martinez-Barrera, L., Trevino, S., Guzman, E., Castillo-Gonzalez, P., Rios-Trejo, M. A., ... & De la Garza, J. (2008). Wood-smoke exposure as a response and survival predictor in erlotinib-treated non-small cell lung cancer patients: an open.
35. Horn, L., Lovly, C. M., & Johnson, D. H. (2015). Chapter 107: Neoplasms of the lung. Kasper, DL, et al., et al.
36. 2017, Kürşat Y. New Developments in Pathologic Classification of Lung Cancer. ve 31-9.
37. Janssen-Heijnen, M. L., Coebergh, J. W. W., Klinkhamer, P. J., Schipper, R. M., Splinter, T. A., & Mooi, W. J. (2001). Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung?. *Epidemiology*, 12(2), 25.
38. Fu, J. B., Kau, T. Y., Severson, R. K., & Kalemkerian, G. P. (2005). Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest*, 127(3), 768-777.

39. De Matteis, S., Consonni, D., Pesatori, A. C., Bergen, A. W., Bertazzi, P. A., Caporaso, N. E., ... & Landi, M. T. (2013). Are women who smoke at higher risk for lung cancer than men who smoke?. *American journal of epidemiology*, 177(7), 601-612.
40. Kashima, J., Kitadai, R., & Okuma, Y. (2019). Molecular and morphological profiling of lung cancer: a foundation for “next-generation” pathologists and oncologists. *Cancers*, 11(5), 599.
41. Galateau-Salle, F., Churg, A., Roggli, V., Travis, W. D., & for Tumors, W. H. O. C. (2016). The 2015 World Health Organization classification of tumors of the pleura: advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology*, 11(2), 142-154.
42. Elsevier, Husain AN. Akciğer Tümörleri. Robbins Temel Patoloji. 9th ed. İstanbul: ve 2014.
43. Funai, K., Yokose, T., Ishii, G. I., Araki, K., Yoshida, J., Nishimura, M., ... & Ochiai, A. (2003). Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *The American journal of surgical pathology*, 27(7), 978-984.
44. Dulmet-Brender, E., Jaubert, F., & Huchon, G. (1986). Exophytic endobronchial epidermoid carcinoma. *Cancer*, 57(7), 1358-1364.
45. Yaman M. Akciğer Kanseri. In:Erk M. Göğüs Hastalıkları 11. cilt.
46. Sholl, L. M. (2014). Large-cell carcinoma of the lung: a diagnostic category redefined by immunohistochemistry and genomics. *Current opinion in pulmonary medicine*, 20(4), 324-331.
47. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM), . (2013). A genomics-based classification of human lung tumors. *Science translational medicine*, 5(209), 209ra153-209ra153.
48. Roggli, V. L., Vollmer, R. T., Greenberg, S. D., McGavran, M. H., Spjut, H. J., & Yesner, R. (1985). Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Human pathology*, 16(6), 569-579.
49. Cooke, D. T., Nguyen, D. V., Yang, Y., Chen, S. L., Yu, C., & Calhoun, R. F. (2010). Survival comparison of adenosquamous, squamous cell, and adenocarcinoma of the lung after lobectomy. *The Annals of thoracic surgery*, 90(3), 943-948.
50. Filosso, P. L., Ruffini, E., Asioli, S., Giobbe, R., Macri, L., Bruna, M. C., ... & Oliaro, A. (2011). Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis. *Lung Cancer*, 74(1), 25-29.
51. Travis, W. D. (2012). Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Modern Pathology*, 25(1), S18-S30.

52. Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., De Ruysscher, D., Kerr, K. M., & Peters, S. (2014). Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 25, iii27-iii39.
53. 2001, European Respiratory Monograph ve 17:86-98.
54. Spiro, S. G., Gould, M. K., & Colice, G. L. (2007). Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest*, 132(3), 149S-160S.
55. medical, Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing.
56. Colice, G. L. (1997). Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest*, 111(4), 877-884.
57. Ost, D. E., Yeung, S. C. J., Tanoue, L. T., & Gould, M. K. (2013). Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based cli.
58. Wudel, L. J., & Nesbitt, J. C. (2001). Superior vena cava syndrome. Current treatment options in oncology, 2(1), 77-91.
59. Marom, E. M., Erasmus, J. J., & Patz Jr, E. F. (2000). Lung cancer and positron emission tomography with fluorodeoxyglucose. *Lung Cancer*, 28(3), 187-202.
60. 2., Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* Ağustos 2006 Ek.
61. Latimer, K., & Mott, T. (2015). Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *American family physician*, 91(4), 250-256.
62. Jardin, M. R. G., & Remy, J. (1996). *Spiral CT of the Chest*. 1. baskı.
63. Berkmen, Y. B. (1997). Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi. *Türk Radyoloji Derneği*, 32(2), 249-257.
64. Hatabu, H., Stock, K. W., Sher, S., Edinburgh, K. J., Levin, D. L., Garpestad, E., ... & Edelman, R. R. (1999). Magnetic resonance imaging of the thorax: past, present, and future. *Clinics in chest medicine*, 20(4), 775-803.
65. Pass, H. I., Carbone, D. P., Johnson, D. H., Minna, J. D., Scagliotti, G. V., & Turrisi, A. T. (2012). *Principles and Practice of Lung Cancer: the official reference text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*. Lippincott Wi.
66. Savaş, R. (2014). Akciğer Kanserinde PET/BT.
67. Kumanlıoğlu, K. (2000). Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 139-46.

68. Yalçın F, Gencer M. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tarama, tanı ve evrelemedeki yenilikler. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2013 ve (3):12-17, 1.
69. Yurt, S. Tanısal Fiberoptik Bronkoskopi.
70. Erer, O. F. (2018). Endoscopic Modalities in Diagnosis of Lung Cancer. Nukleer Tıp Seminerleri, 4(1), 18.
71. Toloza, E. M., Harpole, L., Detterbeck, F., & McCrory, D. C. (2003). Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest, 123(1), 157S-166S.
72. Demirhan, R., Küçük, H. F., Sancaklı, İ., Özdemir, N., Özyurt, Y., Bilgin, S., ... & Gülmen, M. (2003). Servikal mediastinoskopi uygulanan 36 olgunun değerlendirilmesi. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg, 11, 111-114.
73. Papiashvili, M., Stav, D., Cyjon, A., Haitov, Z., Gofman, V., & Bar, I. (2012). Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer Differences in Morbidity and Mortality between Thoracotomy and Thoracoscopy. Innovations, 7(1), 15-22.
74. Tiselius, A. (1937). A new apparatus for electrophoretic analysis of colloidal mixtures. Transactions of the Faraday Society, 33, 524-531.
75. Azab, B., Kedia, S., Shah, N., Vonfrolio, S., Lu, W., Naboush, A., ... & Bloom, S. W. (2013). The value of the pretreatment albumin/globulin ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer. International journal of colorectal disease, 28(1).
76. Lv, G. Y., An, L., Sun, X. D., Hu, Y. L., & Sun, D. W. (2018). Pretreatment albumin to globulin ratio can serve as a prognostic marker in human cancers: a meta-analysis. Clinica chimica acta, 476, 81-91.
77. Workeneh, BT, Jhaveri, KD ve Rondon-Berrios, H. (2020). Kanser hastasında hiponatremi. Böbrek Uluslararası , 98 (4), 870-882.
78. Lassen, U., Osterlind, K., Hansen, M., Dombernowsky, P., Bergman, B., & Hansen, H. H. (1995). Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years--an analysis of 1,714 consecutive patients. Jour.
79. Hansen, O., Sørensen, P. ve Hansen, KH (2010). SCLC'de hiponatremi oluşumu ve prognoza etkisi: 10 yıllık bir süre içinde tek bir kurumda tedavi edilen 453 hastanın retrospektif bir çalışması. Akciğer kanseri , 68 (1), 111-114.
80. Kitchlu, A., & Rosner, M. H. (2019). Hyponatremia in patients with cancer. Current opinion in nephrology and hypertension, 28(5), 433-440.
81. Bruhn, M. A., Pearson, R. B., Hannan, R. D., & Sheppard, K. E. (2010). Second AKT: the rise of SGK in cancer signalling. Growth factors, 28(6), 394-408.

82. Xia, J., Huang, N., Huang, H., Sun, L., Dong, S., Su, J., ... & Liao, W. (2016). Voltage-gated sodium channel Nav1. 7 promotes gastric cancer progression through MACC1-mediated upregulation of NHE1. *International journal of cancer*, 139(11), 2553-2569.
83. Berardi, R., Rinaldi, S., Caramanti, M., Grohè, C., Santoni, M., Morgese, F., ... & Cascinu, S. (2016). Hyponatremia in cancer patients: time for a new approach. *Critical reviews in oncology/hematology*, 102, 15-25.
84. Ikuta, S., Aihara, T., & Yamanaka, N. (2019). Preoperative C-reactive protein to albumin ratio is a predictor of survival after pancreatic resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 15(5), e109-e114.
85. Hausmann, S., Kong, B., Michalski, C., Erkan, M., & Friess, H. (2014). The role of inflammation in pancreatic cancer. *Inflammation and cancer*, 129-151.
86. van der Meer, V., Neven, A. K., van den Broek, P. J., & Assendelft, W. J. (2005). Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *Bmj*, 331(7507), 26.
87. Weinstein, P. S., Skinner, M., Sipe, J. D., Lokich, J. J., Zamcheck, N., & Cohen, A. S. (1984). Acute-phase proteins or tumour markers: the role of SAA, SAP, CRP and CEA as indicators of metastasis in a broad spectrum of neoplastic diseases. *Scandinavian*.
88. Ni, X. F., Wu, J., Ji, M., Shao, Y. J., Xu, B., Jiang, J. T., & Wu, C. P. (2018). Effect of C-reactive protein/albumin ratio on prognosis in advanced non-small-cell lung cancer. *Asia-pacific Journal of Clinical Oncology*, 14(6), 402-409.
89. Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E., ... & Yokoi, K. (2016). The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classif.
90. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., & Carbone, P. P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 5(6), 649-656.
91. Souhami, R. L., Spiro, S. G., Rudd, R. M., Elvira, M. C. R. D., James, L. E., Gower, N. H., ... & Harper, P. G. (1997). Five-Day Oral Etoposide2 Treatment for Advanced Small-Cell Lung Cancer: Randomized Comparison With Intravenous Chemotherapy. *Journal of*.
92. Lim, E., Belcher, E., Yap, Y. K., Nicholson, A. G., & Goldstraw, P. (2008). The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *Journal of Thoracic Oncology*, 3(11), 1267-1271.
93. Bernhardt, E. B., & Jalal, S. I. (2016). Small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 301-322.

94. Zarogoulidis, K., Zarogoulidis, P., Darwiche, K., Boutsikou, E., Machairiotis, N., Tsakiridis, K., ... & Spyratos, D. (2013). Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of thoracic disease*, 5(Suppl 4), S389.
95. Huq, S., Maghfoor, I., & Perry, M. (2009). Lung cancer, non-small cell. *E medicine. medscape. com* updated Jul, 30.
96. 2020, Göker E. Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım Uzlaş Raporu. *Türk Akciğer Kanseri Derneği* . ve 1:16-19.
97. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., ... & Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, 45(2), 228-247.
98. Maruvada, P., Wang, W., Wagner, P. D., & Srivastava, S. (2005). Biomarkers in molecular medicine: cancer detection and diagnosis. *Biotechniques*, 38(S4), S9-S15.
99. Miltiados, G., Christidis, D., Kalogirou, M., & Elisaf, M. (2008). Causes and mechanisms of acid-base and electrolyte abnormalities in cancer patients. *European journal of internal medicine*, 19(1), 1-7.
100. Coussens, LM ve Werb, Z. (2002). Enflamasyon ve kanser. *Doğa* , 420 (6917), 860-867.
101. Castillo, JJ, Vincent, M. ve Adalet, E. (2012). Kanser hastalarında hiponatreminin teşhisi ve yönetimi. *Onkolog* , 17 (6), 756.
102. Sandfeld-Paulsen, B., Aggerholm-Pedersen, N., & Winther-Larsen, A. (2021). Hyponatremia in lung cancer: Incidence and prognostic value in a Danish population-based cohort study. *Lung Cancer*, 153, 42-48.
103. Guo, H. W., Yuan, T. Z., Chen, J. X., & Zheng, Y. (2018). Prognostic value of pretreatment albumin/globulin ratio in digestive system cancers: A meta-analysis. *Plos one*, 13(1), e0189839.
104. Elinav, E., Nowarski, R., Thaiss, CA, Hu, B., Jin, C., & Flavell, RA (2013). Enflamasyon kaynaklı kanser: tümörler, bağışıklık hücreleri ve mikroorganizmalar arasındaki karışma. *Doğa İncelemeleri Kanser* , 13 (11), 759-771.
105. Qu, X., Pang, Z., Yi, W., Wang, Y., Wang, K., Liu, Q., & Du, J. (2014). High percentage of α 1-globulin in serum protein is associated with unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer. *Medical Oncology*, 31(10), 238.
106. Yuan, K., Ye, J., Liu, Z., Ren, Y., He, W., Xu, J., ... & Yuan, Y. (2020). Kompleman C3 aşırı ekspresyonu, JAK2/STAT3 yolunu aktive eder ve mide kanseri ilerlemesi ile korelasyon gösterir. *DeneySEL ve Klinik Kanser Araştırmaları Dergisi* , 39 (1), 1-15.

107. Oki, S., Toiyama, Y., Okugawa, Y., Shimura, T., Okigami, M., Yasuda, H., ... & Kusunoki, M. (2017). Clinical burden of preoperative albumin-globulin ratio in esophageal cancer patients. *The American Journal of Surgery*, 214(5), 891-898.
108. Byrd, D. R., Carducci, M. A., Compton, C. C., Fritz, A. G., & Greene, F. (2010). *AJCC cancer staging manual* (Vol. 7, pp. 97-100). S. B. Edge (Ed.). New York: Springer.
109. Mustafa, M., JamalulAzizi, A., Ilzam, E. L., Nazirah, A., Sharifa, A., & Abbas, S. A. (2016). Lung cancer: risk factors, management, and prognosis. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 15(10), 94-101.
110. Lu, J., Xu, B. B., Xue, Z., Xie, J. W., Zheng, C. H., Huang, C. M., & Li, P. (2021). Perioperative CRP: A novel inflammation-based classification in gastric cancer for recurrence and chemotherapy benefit. *Cancer medicine*, 10(1), 34-44.
111. Tamagawa, H., Aoyama, T., Tamagawa, A., Komori, K., Maezawa, Y., Kano, K., ... & Rino, Y. (2020). Influence of the preoperative C-reactive protein-to-albumin ratio on survival and recurrence in patients with esophageal cancer. *Anticancer research*, 40(4),.
112. Vujic, J., Marsoner, K., Wienerroither, V., Mischinger, H. J., & Kornprat, P. (2019). The Predictive Value of the CRP-to-Albumin Ratio for Patients With Pancreatic Cancer After Curative Resection: A Retrospective Single Center Study. *in vivo*, 33(6), 2071-.
113. Miyamoto, T., Fujitani, M., Fukuyama, H., Hatanaka, S., Koizumi, Y., & Kawabata, A. (2019). The C-reactive protein/albumin ratio is useful for predicting short-term survival in cancer and noncancer patients. *Journal of palliative medicine*, 22(5), 532-537.
114. Finlayson, E., Fan, Z. ve Birkmeyer, JD (2007). Yüksek riskli kanser operasyonu geçiren seksen yaşlarında sonuçlar: ulusal bir çalışma. *Amerikan Cerrahlar Koleji Dergisi* , 205 (6), 729-734.
115. Hoy, H., Lynch, T., & Beck, M. (2019). Surgical treatment of lung cancer. *Critical Care Nursing Clinics*, 31(3), 303-313.
116. Howington, J. A., Blum, M. G., Chang, A. C., Balekian, A. A., & Murthy, S. C. (2013). Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice gu.
117. Yu, WS, Lee, CY, Park, SY, Suh, JW, Narm, KS, Kim, DJ, ... & Lee, JG (2018). Tip 2 diyabetli hastalarda rezeke edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri için prognostik faktörler. *Cerrahi onkoloji dergisi* , 117 (5), 985-993.

118. Ikemura, M., Nishikawa, M., Kusamori, K., Fukuoka, M., Yamashita, F., & Hashida, M. (2013). Pivotal role of oxidative stress in tumor metastasis under diabetic conditions in mice. *Journal of Controlled Release*, 170(2), 191-197.
119. Kang, X., Kong, F., Wu, X., Ren, Y., Wu, S., Wu, K., ... & Zhang, W. (2015). High glucose promotes tumor invasion and increases metastasis-associated protein expression in human lung epithelial cells by upregulating heme oxygenase-1 via reactive oxygen sp.
120. Sona, M. F., Myung, S. K., Park, K., & Jargalsaikhan, G. (2018). Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies. *Japanese journal of clinical oncology*, 48(5), 426-433.
121. Yang, X., Liu, Y., Mani, H., Olson, J., Clawson, G., Caruso, C., ... & Rassaei, N. (2017). Biologic evaluation of diabetes and local recurrence in non-small cell lung cancer. *Pathology & Oncology Research*, 23(1), 73-77.
122. Singh, P., Alex, J. M., & Bast, F. (2014). Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) signaling systems: novel treatment strategies for cancer. *Medical oncology*, 31(1), 805.
123. Quinn, B. J., Dallos, M., Kitagawa, H., Kunnumakkara, A. B., Memmott, R. M., Hollander, M. C., ... & Dennis, P. A. (2013). Inhibition of lung tumorigenesis by metformin is associated with decreased plasma IGF-I and diminished receptor tyrosine kinase sign.
124. Dhillon, S. S., Groman, A., Meagher, A., Demmy, T., Warren, G. W., & Yendamuri, S. (2014). Metformin and not diabetes influences the survival of resected early stage NSCLC patients. *Journal of cancer science & therapy*, 6(7), 217.
125. Tseng, C. H. (2017). Metformin and lung cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Oncotarget*, 8(25), 41132.
126. De Giorgio, R., Barbara, G., Cecconi, A., Corinaldesi, R., & Mancini, A. M. (2000). Diabetes is associated with longer survival rates in patients with malignant tumors. *Archives of internal medicine*, 160(14), 2217-2217.
127. Hanbali, A., Al-Khasawneh, K., Cole-Johnson, C., Divine, G., & Ali, H. (2007). Protective effect of diabetes against metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Archives of internal medicine*, 167(5), 513-513.
128. Karlin, N. J., Amin, S. B., Buras, M. R., Kosiorek, H. E., Verona, P. M., & Cook, C. B. (2017). Patient outcomes from lung cancer and diabetes mellitus: a matched case-control study. *Future science OA*, 4(1), FSO248.
129. Nasralla, A., Lee, J., Dang, J., & Turner, S. (2020). Elevated preoperative CEA is associated with subclinical nodal involvement and worse survival in stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic Sur*.

130. Grunnet, M., & Sorensen, J. B. (2012). Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung cancer*, 76(2), 138-143.

131. Kunutsor, S. K., Apekey, T. A., Van Hemelrijck, M., Calori, G., & Perseghin, G. (2015). Gamma glutamyltransferase, alanine aminotransferase and risk of cancer: Systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 136(5), 1162-1170.

