

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ  
HASTALARINDA C REAKTİF PROTEİN/ALBÜMİN  
ORANI, NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ PROGNOZ  
VE SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hale SAĞLAM GÜRBÜZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2023



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ  
HASTALARINDA C REAKTİF PROTEİN/ALBÜMİN  
ORANI, NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ PROGNOZ  
VE SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hale SAĞLAM GÜRBÜZ

İç Hastahkları Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof.Dr. Murat DİNÇER

ESKİŞEHİR

2023

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında C Reaktif Protein /Albümin Oranı, Nötrofil/Lenfosit Oranının Prognoz ve Sağ Kalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Grişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar etik kurulu tarafından, 17.01.2023 tarihinde, 33 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Hale SAĞLAM GÜRBÜZE'e ait 'Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında C Reaktif Protein/Albümin Oranı, Nötrofil/Lenfosit Oranının Prognoz Ve Sağ Kalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:...../...../.....

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Murat DİNÇER  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Göknur YORULMAZ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Pınar YILDIZ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .... / ..... / .....  
Tarih ve .... / ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR  
Dekan

## TEŐEKKÖR

Tezimde her aşamada yol gÖsterici olan ve hoŐgÖrüsünü ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Murat Dinęer'e; saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. GÖknur YORULMAZ'a ve Doç. Dr. Pınar YILDIZ'a; eğitimimiz için sonsuz fedakarlık gÖstermekten asla yorulmayan ve mÖkemmek bir eğitimci olan saygıdeğer babam Ali İhsan SAğLAM'a; annem RÖveyda SAğLAM'a ; manevi desteğini esirgemeyen çok değerli ağabeyim ve meslektaŐım Dr. Osman SAğLAM'a; kardeŐim Beyza SAğLAM'a ve tez yazım sÖrecinde hoŐgÖrÖ ve sabırla yanımda olan sevgili eŐim Hv.MÖh.Ötęm. Hulusi GÖRBÖZ'e sonsuz saygı ve teŐekkÖrlerimi sunarım.



## ÖZET

**Sağlam Gürbüz,H. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında C Reaktif Protein/Albümin Oranı, Nötrofil/Lenfosit Oranının Prognoz ve Sağ Kalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2023.**

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölümlere en sık neden olan kanserdir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri sessiz ilerlediğinden ve belirti vermediğinden lokal ileri evrede ya da metastatik evrede tespit edilmektedir ve prognozu kötü seyretmektedir. Bu nedenle hastaların prognozunu öngörmeye non-invaziv, kolay ulaşılabilir özellikte tetkiklere ihtiyaç duyulmuştur. Çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine 01.01.2010-01.01.2023 tarihleri arasında başvuran 310 hasta dahil edilmiştir. Kanser gelişiminde ve prognozunda inflamasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle inflamasyon parametresi olarak kullanılan CRP/Albümin oranı ve Nötrofil/Lenfosit oranının genel sağ kalımla ilişkisi incelendi. İleri evre kanser hastalarında yüksek olmasını beklediğimiz CRP değerinin yükselmesi ile azalmış sağ kalım ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi(p:0,002). İnflamasyon durumunda azalması beklenen ve negatif akut faz reaktanı olan albümin değerini genel sağ kalımla ilişkisi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p:0,002). CRP/Albümin oranı için en iyi cut-off değeri 0,46 olarak tespit edildi. Prognoz ve sağkalımı gösterdiği düşünülen CRP/Albümin oranı değeri ile genel sağkalım arasındaki ilişki bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Nötrofil ve lenfosit değerleri ile genel sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Nötrofil/Lenfosit oranı için en iyi cut-off değer 5 olarak tespit edildi. Nötrofil/Lenfosit oranı ile genel sağkalım arasındaki ilişki anlamlı olarak tespit edildi(p:0,004). Bu da değerlerin kombinasyonunun prediktif olma gücünün , değerlerin tek başına değerlendirilmesine göre daha yüksek olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** küçük hücreli dışı akciğer kanseri, crp/albumin, nötrofil/lenfosit, crp, albumin, akut faz reaktanları, genel sağ kalım

## ABSTRACT

**Sağlam Gürbüz,H. Evaluation of the Effect of C Reactive Protein/Albumin Ratio and Neutrophil/Lymphocyte Ratio on Prognosis and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Specialization Thesis, Eskişehir, 2023.** Lung cancer is the most common cancer in the world and the most common cause of cancer-related deaths. Since non-small cell lung cancer progresses silently and does not cause symptoms, it is detected in the locally advanced or metastatic stage and has a poor prognosis. For this reason, non-invasive, easily accessible tests are needed to predict the prognosis of patients. 310 patients who applied to Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Hospital Medical Oncology clinic between 01.01.2010 and 01.01.2023 were included in our study. It is known that inflammation plays an important role in cancer development and prognosis. For this reason, the relationship between the CRP/Albumin ratio and the Neutrophil/Lymphocyte ratio, used as inflammation parameters, and overall survival was examined. The relationship between increased CRP value, which we expected to be high in advanced cancer patients, and decreased survival was found to be statistically significant ( $p:0.002$ ). The relationship between albumin value, which is a negative acute phase reactant and is expected to decrease in case of inflammation, and overall survival was also found to be statistically significant ( $p:0.002$ ). The best cut-off value for CRP/Albumin ratio was determined to be 0.46. The relationship between the CRP/Albumin ratio value, which is thought to indicate prognosis and survival, and overall survival was also found to be statistically significant in our study ( $p<0.001$ ). The relationship between neutrophil and lymphocyte values and overall survival was examined statistically, but it was not found to be statistically significant. The best cut-off value for the Neutrophil/Lymphocyte ratio was determined to be 5. The relationship between the Neutrophil/Lymphocyte ratio and overall survival was found to be significant ( $p:0.004$ ). This supports the idea that the predictive power of the combination of values may be higher than when evaluating the values alone.

**Key Words:** non-small cell lung cancer, crp/albumin, neutrophil/lymphocyte, crp, albumin, acute phase reactants, overall survival

**İÇİNDEKİLER**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi	2
2.1.2. Türkiye’de Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi	2
2.1.3. Moleküler Epidemiyoloji	3
2.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	3
2.2.1. Tütün ve İnhale Duman Maruziyeti	3
2.2.2. Diğer Maruziyet	4
2.2.3. Önceden Var Olan Akciğer Hastalığı	5
2.2.4. Cinsiyet ve Irk Farklılıkları	5
2.2.5. Enfeksiyöz Ajanlar	5
2.2.6. Kalıtım	5
2.3. Patoloji ve Tümör Genetiği	6
2.3.1.Onkogenler	6
2.3.2. Tümör Baskılayıcı Genler	6
2.3.3. Büyüme Faktörleri	7

2.3.4. Epigenetik	7
2.4. Histopatoloji	8
2.5. Klinik Belirtiler	9
2.5.1. Pulmoner Lezyon	9
2.5.2. İntratorasik Yayılım	9
2.5.3. Ekstratorasik Yayılım	10
2.5.4. Paraneoplastik Sendromlar	10
2.6. Evreleme	11
2.7. Görüntüleme	15
2.7.1. Radyografi	15
2.7.2. Bilgisayarlı Tomografi	15
2.7.3. Pozitron Emisyon Tomografisi	15
2.8. Tanı	16
2.9. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları	16
2.9.1. Evre 1 ve 2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi	17
2.9.2. Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi	18
2.9.3. İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi	19
2.10. Prognoz	20
2.11. Önleme ve Tarama	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>BRAF</b>	V-raf mürin sarcoma viral onkogen homolog B1
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CAO</b>	CRP/Albümin Oranı
<b>EBUS</b>	Endobronşiyal ultrasonografi
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EGFR</b>	Epidermal growth factor
<b>EUS</b>	Endoskopik ultrasonografi
<b>KHAK</b>	Küçük hücreli akciğer kanseri
<b>KHDAK</b>	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
<b>KRT</b>	Kemoradyoterapi
<b>KT</b>	Kemoterapi
<b>LAP</b>	Lenfadenopati
<b>LDH</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>M</b>	Uzak metastaz
<b>MR</b>	Manyetik Rezonans
<b>N</b>	Lenf nodu
<b>NLO</b>	Nötrofil/Lenfosit Oranı
<b>PD-L1</b>	Programmed death - ligand 1
<b>PET-BT</b>	Pozitron emisyon tomografisi
<b>R0</b>	Rezidü tümör yok
<b>R1</b>	Mikroskopik rezidü tümör

<b>R2</b>	Makroskopik rezidü tümör
<b>RT</b>	Radyoterapi
<b>ROS1</b>	ROS Proto-Oncogene 1
<b>T</b>	Tümör çapı
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>VEGF</b>	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



**ŞEKİLLER**

	Sayfa
4.1. Üre Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	26
4.2. Kreatinin Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	26
4.3. Total Bilirubin Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	28
4.4. Direkt Bilirubin Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	28
4.5. İndirekt Bilirubin Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	29
4.6. AST Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	29
4.7. ALT Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	30
4.8. Total Protein Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	31
4.9. Albümin Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	31
4.10. CRP Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	32
4.11. CRP/Albümin Oranı Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	33
4.12. Hemoglobin Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	35
4.13. MCV Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	36
4.14. RDW Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	36
4.15. Lökosit Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	37
4.16. Nötrofil/Lenfosit Oranı Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	37
4.17. Lenfosit Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	38

**TABLULAR**

	Sayfa
2. 1. Akciğer Kanserinin Histolojik Tipleri	8
2. 2. Akciğer Kanseri T Tanımlamaları	11
2. 3. Akciğer Kanseri N Tanımlamaları	13
2. 4. Akciğer Kanseri M Tanımlamaları	13
2. 5. TNM Gruplarına Göre Evreleme	14
2. 6. TNM Gruplarına Göre Evreleme-2	14
4. 1. Hastaların Ölü ve Sağ Olma Durumuna Göre Sayı ve Yüzdeleri	24
4. 2. Sodyum, Üre, Kreatinin ve Kalsiyum Değerlerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	25
4. 3. AST, ALT, LDH, T.Bilirubin, Direkt Bilirubin ve İndirekt Bilirubin Değerleri Analizi	27
4. 4. Total Protein, Albümin Değerlerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	30
4. 5. Tanı Anındaki CRP ve CRP/Albümin Oranı Değerlerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	32
4. 6. Hemoglobin, MCV, RDW, Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, Platelet, NLO Değerlerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi	34

## 1.GİRİŞ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanser türlerinden birisidir. Dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni halen akciğer kanseridir. Akciğer kanserlerinin %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastaları oluşturur. KHDAK hastalarının büyük çoğunluğu genellikle sessiz ilerlemesi ve belirti vermemesi nedeniyle lokal ileri (evre III) ya da metastatik (evre IV) evrede tanı almaktadır. Bu hastaların prognozu kötü seyretmektedir ve ortalama sağkalım kısadır. Akciğer kanserinin toplumda yarattığı hastalık yükü dışında önemli düzeyde ekonomik yükü de bulunmaktadır. Tüm bu nedenlerden ötürü akciğer kanseri ile mücadelede erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. İnflamasyonun kanser gelişiminde, prognozunda, tedavi yanıtında rolü önemlidir [1]. Bununla birlikte inflamasyon parametreleri ucuz, yaygın, tekrarlanabilir, non invaziv ve ulaşılabilir özelliktedir. CRP/Albümin Oranı ve Nötrofil/Lenfosit Oranı inflamasyonun saptanmasında son yıllarda sık kullanılan parametrelerdir. Yapılan çalışmalarda hepatosellüler karsinomlu hastalarda CRP/Albümin Oranının modifiye Glaskow Prognostik Score'dan daha yararlı bir prognostik faktör ve pankreas duktal adenokarsinom hastalarında CRP/Albümin Oranının prognozunu yararlı bir prediktif belirteci olduğu gösterilmiştir. Metastatik pankreas adenokarsinomlu hastalarda yapılan çalışmalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı hem genel hem de progresyonsuz sağkalımı predikte ettiği tespit edilmiştir[2]. Ek maliyet getirmeden hesaplanabilecek CRP/Albümin Oranının ve Nötrofil/Lenfosit Oranının mortalite ve morbiditeyi tahmin etmede yararlı bir belirteç olduğu ve bu değerlerin gelecekte hastaların tedavilerinin seçiminde yardımcı olabileceği ve yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

#### 2.1.1. Dünyada Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölümlere en sık neden olan malignitedir. Akciğer kanseri dünyada erkeklerde en sık görülen kanserdir (Tüm kanserlerin %16,7). Kadın hastalarda tüm kanser vakalarının %8,7'sini akciğer kanseri oluşturmaktadır[3]. 2020 yılında 2 206 771 yeni vaka tespit edilmiş olup 1 796 144 (%18) kişi akciğer kanserine bağlı hayatını kaybetmiştir. Erkeklerde görülen en sık kanser türü akciğer kanseridir ve insidansı 100 000'de 31,5'tir. Kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta gelir ve insidansı 100 000'de 14,6'dır[4].

Akciğer kanseri insidansının yüksek olmasının yanısıra yüksek mortalite yükü nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur. DSÖ verilerine göre dünyada her 5 kansere bağlı ölümün 1'ine akciğer kanserinin neden olduğu bildirilmiştir (1,59 milyon ölüm, toplam kansere bağlı ölümlerin %19,4'ü) [3].

#### 2.1.2. Türkiye'de Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri dünyada olduğu gibi Türkiye'de de en sık görülen ve mortalitesi en yüksek seyreden maligniteler arasındadır. Dünya Sağlık Örgütünün 2020 yılı Türkiye kanser istatistiği verilerine göre akciğer kanseri, her iki cinsiyet ve tüm yaş grupları arasında en sık (%17,6) görülen kanser türüdür [4]. Erkeklerde tüm malignitelerin %21,8'ini ; kadınlarda ise %4,9'unu oluşturmaktadır. Ülkemizde akciğer kanserinin insidans hızı erkeklerde 100,000'de 60,4; kadınlarda ise 100,000'de 9,3 olarak bildirilmektedir[5].

Türk Toraks Derneği tarafından 2009 yılında gerçekleştirilen "Türkiye'nin Akciğer Kanseri Haritası" projesinde her yıl Türkiye'de 29.314 yeni akciğer kanseri olgusu olduğu tespit edilmiştir. Akciğer kanserinin %80,7'si küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), %16,4'ü küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) VE %2,9'u diğer alt tipler olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de de insidans hızı yaşla birlikte artmakta olup Türkiye'de akciğer kanserine yakalanma yaş ortalaması 60

olarak tespit edilmiştir. Akciğer kanseri tespit edilen hastaların %90,4'ü erkektir. En sık rastlanan tip skuamöz olmayan hücrelidir. 45 yaş altı genç popülasyonda ve kadınlarda en sık adenokarsinom tespit edilmiştir. Tanı anında olguların %47'si metastatik evrede, %37'si lokal ileri evrede, sadece %16'lık küçük bir kısmı operasyona uygun evrede yakalanmaktadır[6] .

Türkiye'de akciğer kanserine bağlı mortalite verilerine göre kanser kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra en sık ikinci mortalite nedeni olarak tespit edilmiş olup kanserlerin içinde en sık ölüm nedeni akciğer kanseridir. [7].

### **2.1.3. Moleküler Epidemiyoloji**

Akciğer kanseri gelişmesinde rol alan bazı yürütücü mutasyonların varlığı spesifik tedavi geliştirme konusunda önem arz etmektedir. Akciğer kanserinde yeni tedavi stratejileri spesifik moleküler değişikliklere ve biyobelirteçlere dayanarak kişiye özel tedavi olanağı sağlar. başlıca biyobelirteçler şunlardır; EGFR (Epidermal growth faktör reseptör gen), ALK (anaplastik lenfoma kinaz gen), MET (mezenkimal-epitelyal transizyon), ROS-1 (ROS proto-onkogen 1, reseptör tirozin kinaz) ve KRAS (Kirsten rat sarkoma 2 viral onkogen homolog)[7].

## **2.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri**

### **2.2.1. Tütün ve İnhale Duman Maruziyeti**

Sigara ; tüm kanser vakalarının %85-90'ının etiyojisinden sorumlu tutulmaktadır. Akciğer kanseri etiyojisinde de sigara ve diğer tütün ürünleri en önemli nedenlerden biridir. Akciğer kanserli hastaların %10'dan azı hiç sigara içmemiştir. Sigara dumanında 40'dan fazla karsinojen tanımlanmıştır. Akciğer kanseri günde içen sigara sayısı , sigara içme süresi, sigaraya başlama yaşı, inhalasyon derecesi, sigaraların katran ve nikotin içeriği ve filtrelenmemiş sigara kullanılması ile korelasyon gösterir.Sigara içen erkeklerde akciğer kanseri riski sigara içmeyen erkeklere göre 10 kat daha fazla tespit edilmiştir. Kadınlarda bu oran daha düşük saptanmıştır. Sigarayı bırakanlarda risk oranı sigara içme sonrasında

sigara içmediği süre ile ilişkilidir.. 1,5-2'lik risk oranına ulaşmak için 30 yıllık sigara içmeme süresi gerekir[8].

Sadece sigara değil, çevresel tütün dumanları ve el yapımı tütün ürünleri de akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Aromatik aminler, polikistik aromatik hidrokarbonlar ve tütüne spesifik nitrozaminler gibi sigara içinde bulunan ve kanserojen olduğu bilinen maddeler diğer tütün ürünlerinde de bulunmaktadır. ETS (Environmental Tobacco Smoke -ETS- Çevresel Tütün Dumanı) akciğer kanseri riskini %20-%40 artırmaktadır. Bu oran sigara içiminde görülen riske kıyasla daha ılımlı olsa da ETS hala önemli bir risk oluşturmaktadır[9].

### **2.2.2. Diğer Maruziyet**

Uranyum madenciliğinin neden olduğu radon maruziyeti akciğer kanseri riskini artırır. Radon taş ve zemin suyunda vardır ve eve borulardaki sızıntı yoluyla girebilir. Ev içi radon düzeyi toprak konsantrasyonuna ve ventilasyon hızına bağlı olup ev içi radon maruziyeti akciğer kanseri riskini artırmaktadır[10].

Asbest liflerine oto galerilerde, tersanelerde, madenlerde, tekstil ve çimento fabrikalarında ve inşaat yalıtımı sektöründe çalışanlarda mesleki maruziyet mevcuttur. Asbeste maruz kalanlarda akciğer kanseri riski 50 kat artmıştır. Asbeste maruz kalanlarda akciğer kanseri gelişmesi için latent periyod 25-40 yıldır[11].

İyonize radyasyon ve akciğer kanseri arasında doğrusal bir doz-cevap ilişkisi Hiroshima ve Nagazaki patlamasından sonra yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Tıbbi amaçla alınan düşük dozlarda iyonize radyasyonla akciğer kanseri riski ilişkilendirilememiştir. Medikal taramalar tanı yöntemleri ile ilişkili riskler nedeniyle yararları tartışmalıdır[12].

Pişirme ve ısıtma amaçlı kömür kullanımından kaynaklanan kapalı hava kirliliğine maruz kalma akciğer kanseri riskini artırmaktadır[13]. Açık havada bulunan ve çevreye zararlı olduğu bilinen ince partiküllerin ise artmış akciğer kanseri riski ile nispeten zayıf ilişkilidir[14]. Mesleki mazot yakıtı maruziyeti ile akciğer kanseri arasında doz-yanıt eğilimi mevcut olup akciğer kanserini %30 oranında arttırmaktadır. Yine odun tozu maruziyeti de akciğer kanseri riskini artıran nedenler arasındadır[15].

### 2.2.3. Önceden Var Olan Akciğer Hastalığı

Sigara kronik inflamasyon ve akciğer dokusunun yıkımına neden olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAH) neden olur. KOAH hastalarında akciğer kanseri riski yaklaşık dört kat artmıştır. İlave olarak asbestoz ya da silikaya bağlı idiyopatik pulmoner fibrozis gelişen hastalarda da akciğer kanseri riski artmış olarak saptanmıştır[16].

### 2.2.4. Cinsiyet ve Irk Farklılıkları

Sigara içen kadınlarda adenokarsinoma ve KHAK riski 1.2-1.7 kat artmıştır. Olası nedenler arasında östrojen gibi hormonların akciğer kanseri gelişmesi üzerine etkisi, nikotin metabolizmasında cinsiyete bağlı farklılıklar ve sigara dumanındaki toksik bileşenlerin biyoaktivasyonunda yer alan sitokrom p-450 enzimlerinde cinsiyet varyasyonları sayılabilir[17].

Afro Amerikalı erkeklerde akciğer kanserinin insidans ve mortalitesi yüksek saptanmıştır. Bunun olası mekanizmaları ise sigara kullanımında artış, sigara dumanı metabolizmasında farklılıklar ve diyetle artmış yağ alımı sayılabilir[18].

### 2.2.5. Enfeksiyöz Ajanlar

Bazı çalışmalarda akciğer kanseri riski insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olanlarda artmış olarak saptanmıştır. Buna sigara içilmesi de etkilidir. Hastaların çoğu erkektir. Bu da HIV enfeksiyonunun demografisini yansıtır[19].

Akciğer kanseri tüberküloz ile de ilişkilendirilmiştir. Hem sigara içenlerde hem sigara içmeyenlerde %70 oranında artmış akciğer kanseri riski saptanmıştır. En riskli dönem ise tüberküloz tanısından sonraki ilk 5 yıldır[20].

### 2.2.6. Kalıtım

Akciğer kanseri saptanan hastaların birinci derece akrabalarında sigara kullanımı maruziyeti azaltıldıktan sonra yapılan çalışmada akciğer kanseri riski 2-6 kat artmış olarak saptanmıştır. Akciğer kanseri hastalarının ikinci derece akrabalarında görece risk 1.28; üçüncü derece akrabalarında görece risk 1.14 olarak saptanmıştır. Ailesinde akciğer kanseri saptanan ve sigara içmeyen bireylerde

akciğer kanseri riski 2-4 kat artmıştır. Ailesel risk çevresel karsinojenlere karşı ortak netik duyarlılık ile ilişkilidir[21].

### **2.3. Patoloji ve Tümör Genetiği**

Akciğer kanseri premalign lezyondan kansere yıllar içinde ilerleyen bir sürecin sonucudur. Sigara dumanı, diğer karsinojenler ardışık genetik ve epigenetik değişikliklere yol açarak hücrel büyümede normal kontrol mekanizmalarının kaybına neden olur. Bu değişimler mutasyona uğradığında aktivasyona ve fonksiyon kazanılmasına neden olan onkogenleri; mutasyon kaybıyla hücre çoğalmasını kontrol eden inhibisyonları kaldıran tümör süpresör genleri ve büyüme faktörlerini etkiler[22].

#### **2.3.1. Onkogenler**

Akciğer kanseri patogeneğinde rol alan onkogenler arasında ras, myc ailesi, HER-2 neu (ERBB2) ve Bcl-2 yer alır. Ras onkogen ailesinin üyelerinden K-ras mutasyonu akciğer adenokarsinomlarının %30'unda mevcut olup çoğunlukla sigara içen hastalarda saptanmıştır. K-ras mutasyonu olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu tespit edilmiştir[23].

Myc ailesi amplifikasyonu KHAK olan hastaların %10-40'ında KHDAK olan hastaların %10'unda bulunur. En sık rastlanan c-myc ailesi relaps gösteren KHAK tümörlerinde amplifikasyonu daha kısa sağ kalımla ilişkilidir. Ancak myc onkogeninin aşırı ekspresyonu çoğu akciğer kanserinde mevcut olmadığından b genin aşırı ekspresyonu primer bir olay değildir[24]

HER-2/neu (ERBB2) geni de akciğer adenokarsinomlu hastalarda kötü sağkalıma işaret eder. Yine programlı apoptozu kodlayan bir onkogen olan Bcl-2'nin de KHAK olmak üzere akciğer kanserinde aşırı ekspresyonu söz konusudur[25].

#### **2.3.2. Tümör Baskılayıcı Genler**

Tümör baskılayıcı genler arasında p53, Rb ve 3p yer alır. P53 mutasyonu sigara içmeyle korele olarak tespit edilmiştir ve akciğerin preneoplastik lezyonlarında da görülür. KHDAK' de %50, KHAK' de %30 oranında p53 mutasyonu saptanmıştır[26].

KHAK Rb sıklıkla mutasyona uğramış olarak saptanmış olup %90'ında eksprese edilmez. KHDAK' de Rb normal ifade edilir ancak Rb fosforile edildiğinde KHDAK' de kontrolsüz hücre çoğalması görülebilir[27].

Akciğer kanserinde kromozom 3p delesyonu en erken genetik anormalliklerden birisidir. 3p delesyonu KHDAK vakalarının %50'sinde, KHAK vakalarının %90'ında oluşur[27].

### 2.3.3. Büyüme Faktörleri

Akciğer kanseri hücreleri tarafından büyüme faktörleri salgılanarak parakrin yolla komşu hücreleri etkileyebilir ya da otokrin yolla salgılandıkları hücrelerde otonom çoğalmaya sebep olur. Otokrin uyarıdan etkilenen hücreler büyüme faktörü sentezler[28].

Akciğer kanseri hücrelerini etkileyen otokrin (peptid) büyüme faktörleri arasında gastrin salıveren peptid (GRP), insülin benzeri büyüme faktörü tip 1 (IGF-1) ve hepatosit büyüme faktörü yer alır. GRP KHAK' de yaklaşık %20-60 oranında oluşur. Hepatosit büyüme faktörü asıl olarak KHDAK' de ifade edilir. C-erb-1 onkogeni tirozin kinaz glikoproteini olan epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) kodlar. EGFR aktive olduğunda reseptör otofosforilasyonu hücre döngüsü proliferasyonuna yol açar. EGFR mutasyonu KHDAK hastalarında %10-17 oranında tespit edilir ve bu hastalar tirozin kinaz inhibitörü olan gefitinib ya da erlotinibe %75'e varan oranda yanıt verir[25].

### 2.3.4. Epigenetik

Epigenetik modifikasyonlar DNA sekansında değişiklik içermeksizin kalıtılabilir gen ekspresyonunda değişimlerdir. Akciğer kanserinde sık görülen DNA metilasyonundaki değişiklikler hipometilasyon, DNA metiltransferazdaki disregülasyon ve hipermetilasyonu içerebilir. KHDAK' de metile olan genler arasında p16, RAR-beta, RASSF1A, metilguanin- metiltransferaz ve ölümle ilişkili protein kinazı (DAP- kinaz) yer alır. Bu hipermetilasyon ile tümör baskılayıcı genler susturularak anormal hücre çoğalması gelişir[29].

## 2.4. Histopatoloji

Akciğer kanseri histopatolojik olarak adenokarsinoma (yaklaşık %40), squamoz hücreli (epidermoid) karsinoma (yaklaşık %30), büyük hücreli karsinoma (yaklaşık %15) ve küçük hücreli karsinoma (%15)'y içermektedir. Bu dört histopatolojik tip akciğer kanserlerinin %95'ini oluşturur.

Skumöz hücreli karsinom ve adenokarsinom diferansiyasyonlarına bakılarak iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve kötü diferansiye şeklinde sınıflandırılır. Kötü diferansiye hücre tipleri daha agresiftir ve daha kötü prognoza sahiptir. Adenokarsinom kadınlar ve sigara içmeyenlerde en sık görülen tiptir. Adenokarsinomun alt türü olan bronkoalveolar karsinoma iyi diferansiyedir ve alveolar septa boyunca büyür, lokalize, multinodüler ya da multifokal olabilir.

Büyüme özellikleri, klinik özellikler, tedavi yaklaşımları göz önünde bulundurularak akciğer kanseri KHAK ve KHDAK olarak iki ana kategoriye ayrılmıştır. Genellikle KHDAK hastalık evresine bağlı olarak aynı şekilde tedavi edilir. KHAK genellikle daha agresif seyretmekte olup tedavi yaklaşımı hastalığın sınırlı evre ya da yaygın evre oluşuna göre şekillenir.

**Tablo 2. 1. Akciğer Kanserinin Histolojik Tipleri [26]**

Akciğer Kanserinin Histolojik Tipleri
<b>Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri</b>
<p><b>Adenokarsinom</b></p> <p>En sık görülen türdür</p> <p>Genellikle sigara içmeyen kadın hastalarda görülür</p> <p>Sıklıkla periferik yerleşimlidir</p> <p>Radyolojik olarak hava bronkogramları şeklinde prezente olabilir</p>
<p><b>Skumöz Hücreli Kanser</b></p> <p>İkinci en sık rastlanılan tür</p> <p>Sigara ile yakın ilişkili</p> <p>Sıklıkla santral yerleşimli</p> <p>Kaviteleşme gösterebilir</p>
<p><b>Büyük Hücreli Kanser</b></p> <p>En nadir görülen tür</p> <p>Sıklıkla periferik yerleşimli</p>

**Tablo 2. 1. “Devamı” Akciğer Kanserinin Histolojik Tipleri [26]**

<b>Küçük Hücreli Akciğer Kanseri</b>
Sigara ile yakın ilişkili
Sıklıkla santral yerleşimli
Mediastinal lenfadenopati birlikteliği sıktır
En kötü prognozludur

## 2.5. Klinik Belirtiler

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %15'i başlangıçta asemptomatiktir. Bu hastaların tanısı genellikle insidental olarak başka nedenlerle istenen akciğer grafisi ile koyulur. Ancak çoğu hastada pulmoner lezyonun kendisine bağlı (lokal tümör büyümesi, invazyon, obstrüksiyon), intratorasik yayılıma bağlı (lenf nodu ve komşu yapılara yayılması), ekstratorasik yayılıma bağlı (hastalığın uzak yayılımına bağlı) ya da paraneoplastik sendromlara bağlı semptomlar görülebilir. Ayrıca akciğer kanserine özgül olmayan iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, anemi gibi belirtiler de görülebilir.

### 2.5.1. Pulmoner Lezyon

Akciğer kanserinin pulmoner belirtileri kanserin yerleşimi ve büyüklüğüne bağlıdır. Bu belirtiler primer tümörün endobronşiyal ve periferik büyümesine bağlı oluşur. Bu belirtilerin en sık olanı öksürüktür ve hastaların yaklaşık %45'inde saptanır fakat özgül değildir ve hem sigara içenlerde hem KOAH hastalarında da sıktır. Hemoptizi hastaların %30'undan fazlasında oluşur fakat hemoptizinin en sık nedeni bronşiektaziler. Dispne de hastaların yaklaşık %30-50'sinde görülmektedir. Hırıltı şikayeti sık görülmemekle beraber major havayolu tıkanıklığı belirtisi olabilir. Periferik akciğer tümörleri asemptomatik seyredebileceği gibi plevra ya da göğüs duvarı tutulumuna bağlı öksürük ve ağrı gibi belirtiler gösterebilmektedir[30].

### 2.5.2. İntratorasik Yayılım

İntratorasik yayılım ile ilişkili semptomlar tümörün doğrudan yayılması ya da bölgesel lenf nodu metastazı ile ilişkili olabilir. Disfaji özofajiyal basıya ikincil oluşabilmektedir. Yutarken öksürme ya da aspirasyon pnömonisi gelişmesi de

trakeoözefajiyel ya da bronkoözefajiyel fistülleri akla getirmelidir. Rekürren laringeal sinir paralizisine bağlı seste kalınlaşma sol taraftaki sinir daha uzun intratorasik seyir gösterdiğinden sol tarafta daha sık görülmektedir. Hemidiafragmatik elevasyonla birlikte frenik sinir paralizi dispne ve hıçkırık gibi semptomlarla kendini gösterebilir[30].

Süperior vena kavanın tümör ya da büyümüş lenf nodları tarafından bası ya da doğrudan invazyonu süperior vena kava (SVK) sendromuna neden olabilir. SVK sendromu bulguları arasında yüzde şişme, pletora, üst ekstremitede şişme, boyun venlerini dilate olması ve göğüs anterior yüzde belirgin venöz patern sayılabilir. SVK sendromlarının çoğundan akciğer kanserleri sorumlu tutulmakla beraber çoğunluğunu KHAK oluşturur ve çoğu sağ tarafa yerleşmiştir[30].

Diğer intratorasik yayılım belirtileri arasında dispneye neden olan plevral efüzyon, kalp yetmezliği ve tamponad nedeni olabilen perikardiyal efüzyon, tümörün kardiyak ekstansiyonu sayılabilir[30].

### 2.5.3. Ekstratorasik Yayılım

Tanı sırasında KHDAK %30-40'ı; KHAK hastalarının %60'ında tümörün ekstratorasik hematogen yayılımı mevcuttur. Kemik metastazı yaklaşık %30-40 oranında görülür. Sıklıkla vertebra, kosta ve pelvik kemik tutulur ve ağrı ik belirtidir. Karaciğer metastazı sağ üst kadranda karın ağrısı yanı sıra yorgunluk ve kilo kaybı gibi belirtilere neden olabilir. Adrenal metastazlar genellikle tek bezin tutulumu şeklinde oluşsa da iki taraflı metastaz da görülebilmektedir. Adrenal metastazlarda ağrıya sebep olabileceği gibi hiçbir belirtiyeye neden olmayabilir. KHAK' nin %25-50 sinde , akciğer adenokarsinomlarının %25 inde görülen beyin metastazı metastazın yerine bağlı olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbet, bilinç değişikliği, karakter değişiklikleri ve kısmi nörolojik belirti ve bulgularla seyredebilir.

### 2.5.4. Paraneoplastik Sendromlar

Akciğer kanseri olan hastaların yaklaşık %10-20'sinde paraneoplastik sendromlar görülebilmektedir. Endokrin paraneoplastik sendromlar arasında hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması, ektopik adrenokortikotropik hormon salgılanması yer alır. Nörolojik paraneoplastik

sendromlar daha nadirdir ve en sık KHAK ile ilişkilidir. Otoimmün mekanizma ile gerçekleşen bu sendromlar arasında Eaton-Lambert sendromu, limbik ensefalopati, serebellar dejenerasyon, subakut duyuşal nöropati, otonomik nöropati, optik nörit yer alır[31].

Kas-iskelet sistemini etkileyen paraneoplastik sendromlar arasında çomak parmak, hipertrofik pulmoner osteoartropati yer almaktadır. Hematolojik ve vasküler paraneoplastik sendromlar arasında hiperkoagülabilité, migratuar tromboflebit (Trousseau sendromu) ve nonbakteriyel trombotik endokardit yer almaktadır. Kutanöz belirtiler arasında dermatomiyozit, akantozis nigrikans ve el-ayak avuç içlerinde hiperkeratoz görülebilmektedir[32].

## 2.6. Evreleme

Ocak 2017 itibariyle geçerli olan 8. evreleme TNM sistemi ALCC sisteminin en son sürümüdür.

**Tablo 2. 2. Akciğer Kanseri T Tanımlamaları [33]**

Primer Tümör	T Tanımlamaları
Tx	Balgam veya bronşiyal yıkamalarda malign hücrelerin varlığının gösterildiği, ancak görüntüleme veya bronkoskopiye tümörün gösterilemediği durumdur.
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümörün en büyük çapı $\leq 3$ cm dir. Tümör akciğer parankimi ve ya visseral plevra ile çevrilidir. Bronkoskopiye lob bronşundan daha proksimale invazyon yoktur.
T1 (mi)	Minimal invaziv adenokarsinom

**Tablo 2. 2. “Devamı”Akciğer Kanseri T Tanımlamaları [33]**

T1a	Tümörün en büyük çapı $\leq 1$ cm
T1b	Tümör $>1$ cm fakat $<2$ cm
T1c	Tümör $>2$ cm fakat $<3$ cm
T2	Tümör $>3$ cm fakat $\leq 5$ cm ve ya aşağıdaki özelliklerden birine sahip tümör: -Ana karina invazyonu olmaksızın, karinadan herhangi bir mesafede ana bronşu tutan tümör -Visseral plevra invazyonu -Bir akciğerin tamamını veya bir kısmını tutan ve hiler bölgeye uzam gösteren obstrüktif pnömoni ve ya atelektazi
T2a	Tümör $>3$ cm fakat $\leq 4$ cm
T2b	Tümör $>4$ cm fakat $\leq 5$ cm
T3	Tümör $>5$ cm fakat $\leq 7$ cm ve ya aşağıdaki yapılardan herhangi birine direkt invazyon: -Göğüs duvarı (Parietal plevra invazyonu ve superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir ve parietal perikard invazyonu -Primer tümör ile aynı lobda tümör nodülü(leri)
T4	Tümör $> 7$ cm veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: -Diyafraam, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövde ve ana karina -Aynı akciğerde fakat farklı lobda bulunan tümör nodülü(lei)

**Tablo 2. 3. Akciğer Kanseri N Tanımlamaları [33]**

N	N Tanımlamaları
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/ veya aynı taraf hiler lenf nodlarını ve/ veya intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler , aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikular lenf bezlerine metastaz

**Tablo 2. 4. Akciğer Kanseri M Tanımlamaları [33]**

M	M Tanımlamaları
M1a	Plevral/perikardiyal malign sıvı Karşı akciğer /bilateral tümör nodülleri Plevral/perikardiyal nodüller Multiple M1a kriterleri
M1b	Tek organ metastazı (örneğin; beyin, karaciğer, kemik, adrenal met.)
M1c	Tek organda multiple metastazlar Multiple organda multiple metastaz

**Tablo 2. 5. TNM Gruplarına Göre Evreleme [33]**

	N0	N1	N2	N3	M1a Her N	M1b Her N	M1c Her N
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV A	IV A	IV B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV A	IV A	IV B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV A	IV A	IV B

**Tablo 2. 6. TNM Gruplarına Göre Evreleme-2 [33]**

<b>Stage Grublama</b>	
Occult Karsinoma	(TXN0M0)
Stage 0	(TisN0M0)
Stage IA1	(T1aN0M0) (T1(mi)N0M0)
Stage IA2	(T1bN0M0)
Stage IA3	(T1cN0M0)
Stage IB	(T2aN0M0)
Stage IIA	(T2bN0M0)

**Tablo 2. 6. “Devamı” TNM Gruplarına Göre Evreleme-2 [33]**

Stage IIB	(T(1-2)N1M0) (T3N0M0)
Stage IIIA	(T(1-2)N2M0) (T3N1M0) (T4N(0-1)M0)
Stage IIIB	(T(1-2)N3M0) (T(3-4)N2M0)
Stage IIIC	(T(3-4)N3M0)
Stage IVA	Any T, Any N, M1a,b
Stage IVB	Any T, Any N, M1 c

## 2.7. Görüntüleme

### 2.7.1. Radyografi

Standart bir posteroanterior ve lateral akciğer filmi maliyetinin daha az ve kolay olsa da evrelemedeki değeri yüksek değildir. 3-4 mm pulmoner nodülleri tespit edebiliyor olsa da hiler ya da mediastinal lenfadenopatileri tespit edemeyebilir.

### 2.7.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi taraması akciğer kanserinin hiler ve mediastinal lenf nodları, uzak organ metastazını belirlemede sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak mediastinal lenf nodu tutulumu belirlemedeki doğruluğu PET yada mediastinoskopiye kıyasla optimumun altındadır. Ayrıca lenf nodu büyümesi olmayan küçük metastaz odaklarını atlayacaktır.

### 2.7.3. Pozitron Emisyon Tomografisi

Akciğer tümör hücrelerinde artmış glukoz metabolizması olan bölgeleri tanımak için 2-18F-floro-2deoksi-glukoz kullanımına dayanan PET evrelemede BT den daha duyarlıdır (Duyarlılığı %83, özgüllüğü %96). Ancak glukoz metabolizmasındaki artış inflamatuvar süreçlerle de oluşur. Hem PET-BT hem BT taramasını birlikte değerlendirme akciğer kanseri evrelemedeki doğruluğunu

artırmaktır. Tedavi kararı verilmesinde pozitif PET-BT sonucunun patolojik ya da başka radyolojik doğrulama gereklidir.

## 2.8. Tanı

Akciğer kanseri tanısı için doku biyopsisi örneklerinin sitolojik incelenmesi, balgam, bronşiyal yıkamalar, şüpheli lezyonların fırçalanması, bronko transbronşiyal ve transtorasik iğne aspiratları kullanılmaktadır. Balgam sitolojisi periferik akciğer lezyonlarında %20, santral lezyonlarda %80 duyarlılığa sahiptir. Tek bir balgam örneği duyarlılığı %50 iken üç ya da daha fazla örneğin incelenmesi ile bu oran %90'a yükselmektedir. Tek bir bronşiyal yıkama ve fırçalamada duyarlılık %65'dir. Bronkoalveolar lavaj esnasında duyarlılık %60-65'dir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin akciğer kanseri tespitindeki duyarlılığı ise %85 üzerindedir.

İlk klinik evrelemenin ardından KHDAK olan bir hastada bölgesel lenf nodları olası metastaz için örneklenmelidir. Bronşları değerlendirmek için fiberoptik bronkoskopi, mediastinal lenfadenopatiji değerlendirmek için transbronşiyal iğne aspiratları önerilir. BT taraması pozitifliğinde transbronşiyal iğne aspiratları %35-40 oranına pozitifdir. Lenf nodu büyüklüğü arttıkça aspirat pozitif olma ihtimali o kadar artar.

Mediastinal lenf nodlarında metastaz değerlendirmesinde altın standart transservikal mediastinoskopidir. Subaortik ve aortopulmoner pencere lenf nodlarına rutin mediastinoskopi ile erişilemez ve subkarinal lenf nodlarına erişim zor olabilir. Mediastinal lenf nodlarını değerlendirmek için servikal mediastinoskopi, anterior mediastinostomi, torakoskopi ve VYTC yer alır. Mediastinal lenf nodlarının endoskopik ultrason (EUS) ve endobronşiyal ultrason (EBUS) biyopsileri akciğer kanserinin evrelemesinde kullanımı gereksiz torakotomileri azaltmaktadır.

## 2.9. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Akciğer kanserlerinde tedavi kararı tümör histopatolojisi, hastalık evresi, yaş, pulmoner fonksiyonlar ve komorbiditelere bakılarak verilmektedir. Tedavi seçeneklerini belirlemede ve prognozu öngörmeye en önemli aşama evrelemedir. KHDAK de 5 yıllık beklenen sağkalım %18'dir. Evre 1 ve 2 KHDAK vakalarında anatomik rezeksiyon uygulanması halinde sağkalım beklentisi %60-80'e

yükselmektedir.. KHDAK hastalarının %60-80'ini evre 1 ve evre 2 hastalık oluşturmaktadır. Metastatik olmayan lokalize evre 1 ve evre 2 hastalarda mediasten invazyonu olmaması halinde standart tedavi yaklaşımı cerrahidir[34].

### 2.9.1. Evre 1 ve 2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Detaylı bir evreleme ve preoperatif inceleme neticesinde uygun hastalar için asıl tedavi rezeksiyondur. Lobektomi; bir lobun cerrahi olarak çıkarılmasını ifade eder ve çoğunlukla erken evre KHDAK hastalarında optimal prosedür olarak uygulanmaktadır. Video eşlikli torakoskopik cerrahi (VATS) erken evre hastalarda açık torakotomiye alternatif olarak uygulanmakta olup evre 1 tümörlerde kıymetli bir tedavi yaklaşımıdır. Proksimal yerleşimli tümörlerde lobektominin zor olması nedeniyle sleeve rezeksiyonlar pnömonektomiye tercih edilmektedir[35].

Hastanın histopatolojik tipi ve TNM evrelemesine göre rezeksiyon yaklaşımı belirlenir. Skuamöz hücreli kanserde lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyona göre daha üstün bir tedavi yaklaşımıdır. Adenokarsinomda ise lobektomi wedge rezeksiyona göre üstündür ancak segmentektomi ile benzer olarak tespit edilmiştir. Sağ kalım ve nüks oranları adenokarsinom alt tiplerinde farklıdır. 2 cm'den daha büyük solid lezyonlarda asıl tedavi yaklaşımı lobektomi iken buzlu cam görünümü izlenen lepidik paternde adenokarsinom, minimal invaziv adenokarsinom , adenokarsinoma in situ ve alt gruplarında sınırlı rezeksiyon yeterli yeterli görülmektedir.[35].

Erken evre hastalarda R0 rezeksiyon sağlandıktan sonra altı veya daha fazla lenf bezi istasyonundan örnekleme/diseksiyon yapılması önerilir. Anatomik rezeksiyon yapılan, intraoperatif N0 olarak tespit edilen evre 1 hastalarda örnekleme ek diseksiyon uygulamasının sağkalıma etkisi olmadığı gösterilmiştir. Fakat anatomik rezeksiyon yapılan evre 2 hastalarda örnekleme ilave lenf bezi diseksiyonu yapılmasının sağkalıma katkısı olabileceği gösterilmiştir[36].

Ek hastalıkları sebebiyle cerrahi uygulanamayan ve ya cerrahi reddeden periferik yerleşimli lezyonu olan evre 1 olgularda stereotaktik radyoterapi (SRT) asıl tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi rezeksiyon uygulanamayan santral bölge olarak tanımlanan kritik organlara 2 cm yakınlıktaki alana sınırlı evre 1 hastalarda özel yöntemler eşliğinde SRT uygulaması yapılabilir fakat ultra-santral olarak tanımlanan

ana bronş ve trakeayı içerebilecek bölge için SRT uygun bir tedavi yaklaşımı değildir. [37].

Rezeksiyon uygulanan bütün evre 2 olgularda , 4 cm ‘den büyük olan evre 1B hastalarda adjuvan kemoterapi (KT) uygulaması endikasyonu mevcuttur.. Adjuvan kemoterapi olarak platin bazlı kemoterapi protokolleri önerilir, büyük oranda çalışılan KT protokolü ise vinorelbin +sisplatin kombinasyonudur. İmmünoterapiler ve hedefe yönelik ajanlar adjuvan tedavi uygulamasında kullanılmaz. Adjuvan KT planı yapılırken hastaların ek hastalıkları, postoperatif iyileşme dönemi değerlendirilerek multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmelidir[34].

### **2.9.2. Evre 3 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi**

Rezeksiyona uygun lokal ileri evre hastalıkta temel yaklaşım: patolojik evrede mediastinal lenf bezi tutulumu saptanmadı ise ve R0 rezeksiyon yapılabileceği ön görülebiliyorsa evre 1 ve 2 ‘de olduğu gibi primer tümörün reaksiyonudur[38].R0 rezeksiyon komplet rezeksiyon ; R1 rezeksiyon mikroskopik pozitif rezeksiyon; R2 rezeksiyon mikroskopik rezidüel tümör kalması olarak tanımlanır[39].

Tüm detaylı evrelemelerle intraoperatif olarak N2 hastalık tespit edilmesi halinde rezeksiyonun tamamlanmasının ardından KT uygulanmalıdır. Preoperatif lenf nodu değerlendirildiğinde sadece N2 lenf nodu tespit edilirse rezeksiyonu takiben adjuvan kemoterapi (KT), indüksiyon KT yi takiben cerrahi, indüksiyon K-RT yi takiben cerrahi uygulanabilecek seçeneklerdir. Postoperatif RT rutin uygulanan tedavi yöntemi değildir fakat bölgesel nüks olasılığı değerlendirilmesi sonucunda alternatif olarak uygulanabilir. T4N0 hastalarda R0 rezeksiyon yapılabilirse, rezeksiyon sonrasında adjuvan KT uygulanmalıdır[37].

Cerrahi işlem yapılamayan lokal ileri hastalıkta indüksiyon kemoterapisi sonrasında ve ya R0 rezeksiyonun elde edilemeyeceği multidisipliner ekibin değerlendirmesi sonucu karara varılmış olgularda temel tedavi yaklaşımı kemo-radyoterapidir. Tedavi ardışık veya eş zamanlı olarak yapılabilmektedir. Genel durumu ve pulmoner fonksiyonu iyi olan hastalar daha yüksek sağkalım oranına sahip olduğundan K-RT eş zamanlı uygulanabilirken ; yaşlı,ek hastalığa sahip

olanlarda ardışık K-RT önerilmemektedir. Kontrendikasyon olmaması halinde uygun KT protokolü sisplatinli kombinasyonlardır. Adjuvan, neoadjuvan ya da konsolidasyon amacıyla immünoterapi PD-1 ve PDL-1 inhibitörlerinin uygulanmasına yönelik araştırmalar devam etse de rutin uygulamada önerilmemektedir. Hedefe yönelik tedaviler evre 3 hastalarda yeri olmamasına rağmen evre 4 hastaların tedavisinde etkin rol almaktadır[38].

### 2.9.3. İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Evre 4 KHDAK de tedavinin amacı hastaların yaşam kalitesini artırmak, tedavinin yan etkilerini minimize ederek yaşam süresinin uzamasını sağlamaktır. Tedaviye yön veren özellikler arasında hastalığın yaygınlık durumu, metastaz ile ilişkili semptom var olması, metastaz bölgesi ve miktarı, skuamöz- non-skuamöz histopatoloji, adenokarsinomlu vakalarda sürücü mutasyon varlığı; epidermal büyüme faktörü reseptörü , anaplastik lenfoma kinaz , ROS1 varlığı, tümörde programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (PD-L1) ekspresyonu düzeyi sayılabilir[40]

Sürücü mutasyonu olmayan olgularda PD- L1 ekspresyonu düşük ya da orta düzeyde ise tedavide tercih edilen kombinasyon kemoterapisi (biyolojik ajan; bevacizumab ile birlikte olabilir) destek tedaviden daha üstün olarak tespit edilmiştir. Akciğer kanserli hastalarda moleküler yolaklar ve sürücü mutasyonların tespit edilmesi ile ilk aşamada kullanılan hedefe yönelik tedavilerin kullanımı ile kemoterapiye kıyasla progresyonsuz sağkalımda anlamlı düzeyde uzama tespit edildi[41]. Hedefe yönelik tedavi konusundaki başarılı araştırmaların en iyi örneği gefitinib ve erlotinibdir. Tirozin kinaz inhibitörü olan bu iki ajan EGFR sinyal yolağını bloke ederek intrasellüler EGFR kinaz domenine ATP ile kompetitif olarak bağlanır. Hem gefitinib hem kinazolin türevi olan erlotinib oral olarak kullanımı aktiftir, KHDAK tedavisinde hem tek başına hem de platin bazlı kemoterapilerle kombine olarak kullanılmaktadır[42].

Oligometastatik hastada primer tümör PET-CT, invaziv mediastinal evreleme ve kranial MR ile değerlendirilerek rezeksiyona uygun olduğuna karar verildiyse bu hastalarda seçkin tedavi rezeksiyondur [41].

İzole beyin metastazı olan olgularda primer lezyon rezeksiyona uygunsa , lenf nodu tutulumu N0-1 düzeyinde ise her iki lezyonu hedef alan küratif tedaviyi

takiben beyin radyoterapisi asıl tedavi yaklaşımıdır. Benzer şekilde primer akciğer lezyonu rezeksiyona uygunsa, lenf bezi tutulumu N0-1 düzeyindeyse ve izole adrenal metastaz olması halinde her 2 lezyona yönelik küratif cerrahi ardından sistemik KT asıl tedavi yaklaşımıdır[43].

## 2.10. Prognoz

KHDAK kötü prognozludur. Tam cerrahi rezeksiyonu takiben 5 yıllık yaşam beklentisi evre IA olan hastalarda %67; IB olan hastalarda %57'; evre IV olan hastalarda ise %1'dir[44].

Metastaz saptanmayan KHDAK hastalarında cerrahi tedaviyle iyileşme şansı sağlanmaktadır. KHDAK alt gruplar arasında da prognoz ve seyri farklılık göstermektedir. Epidermoid kanserler adenokanserlerden daha iyi prognoza sahiptir. Adenokanser ve büyük hücreli kanserler epidermoid kanserlere göre daha sık beyin metastazı yaparlar[45].

KHDAK hastalarında sağkalıma etki eden birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunların en önemlileri tanı anındaki evresi(TNM), hastanın performansı, %10'dan fazla kilo kaybı olmasıdır. Ayrıca pulmoner semptom varlığı, tümörün boyutu, histopatolojik tipi, lenf bezlerine metastaz durumu, vasküler invazyon varlığı da önemli prognostik faktörlerdir[46].

Akciğer kanseri sıklıkla 45 ile 80 yaş arasında tanı almaktadır. 45 yaş altında tanı alması nadirdir(%1-6) [47]. Akciğer kanserinde yaşın prognoza olan etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Genç yaşta ortaya çıkan kanser vakalarında hastalık daha ileri evrede tespit edildiğinden prognoz daha kötü olduğu tespit edilmiştir[47]. Albain KS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 70 yaşın üzerinde tanı konulan hastalarda daha uzun sağ kalım olduğu görülmüştür[48]. Nugent W.C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise opere edilebilen erken evre hastalarda sağ kalımın yaşlı hastalara göre daha uzun olduğu ancak ileri evre hastalarda yaş ile sağ kalım arasında fark olmadığı görülmüştür[47]. Yeterli sayıda hastayı içeren çalışma yapılamaması ve prognozu etkileyen çok sayıda faktör olması nedeniyle yaşın prognoza etkisi net olarak ortaya konulamamıştır.

Cinsiyetin prognoza olan etkisi de araştırılmaktadır. Kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre prognozunun daha iyi olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur[49].

Kawaguchi T ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada da kadın hastalarda prognozun daha iyi olduğu ve sağkalımın daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Ancak kadın hastalarda prognozun neden daha iyi olduğu henüz aydınlatılamamıştır[50].

Kanser hastalarında anemi sık görülmektedir. Akciğer kanseri hastalarında tanı anında tespit edilen anemi bağımsız bir kötü prognostik faktör olarak yorumlanmaktadır. Ancak neden prognozu kötü etkilediği henüz bilinmemektedir[51].

Tek başına tümör çapının büyük olmasının da kötü prognostik faktör olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur. Sakao Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör boyutu 2 cm ve üzerinde olan hastalarda yaşam süresinin daha kısa olduğu görülmüştür[52].

Sonuç olarak hastaların prognozunu etkileyen çok sayıda faktör olması nedeniyle prognostik faktörlerin etkisi her çalışmada farklılık gösterebilmektedir. Bu anlamda hastanın tanı anındaki evresi prognozu ön görmede en önemli faktördür[46].

## **2.11. Önleme ve Tarama**

Sigaranın bırakılması, akciğer kanserini önlemede en etkili yöntemdir(5). Semptomu olmayan hastalarda kitle tarama testi olarak seri posteroanterior akciğer radyografisi ya da balgam sitolojisi akciğer kanseri ile ilişkili mortaliteyi azalttığına gösterilmemiş olması nedeniyle önerilmemektedir (44). Randomize kontrollü araştırmalar henüz tamamlanmadığından spiral toraks BT ile taramanın yararı henüz kanıtlanamamıştır. Bu sebeple semptomu olmayan hastalarda tek kontrol çekimi yada seri olarak düşük doz toraks BT ile tarama önerilmemektedir [6].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 17.01.2023 tarihli 33 karar numaralı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni ile yapılmıştır. Çalışma retrospektif bir çalışma olup 01.01.2010-01.01.2023 tarihleri arasında İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji kliniğine kabul edilen 310 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların sağ kalım süreleri ve sağkalımı etkileyen faktörler retrospektif olarak incelendi.

#### **Dahil etme kriterleri:**

- Patolojik olarak primer akciğer kanseri tanısının olması
- 18 yaş üzerinde olması
- Metastaz yapmış olması

#### **Hariç tutma kriterleri:**

- Tarama anında akut enfeksiyon tablosunun olması
- Akciğer dışı organ malignitesinin olması
- Romatolojik ek hastalığı olmaması

Tüm hastaların tanı anında ölçülen tam kan sayımı(hemoglobin, beyaz küre, nötrofil, platelet sayısı), kreatinin, üre, kalsiyum, total protein, albumin, AST, ALT, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, CRP sonuçları alındı.Kan örnekleri vakumlu jelli tüplere alınarak (1500 g'de 10 dakika) santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumda kreatinin kolorimetrik Jaffe, albumin kolorimetrik, sodyum iyon-seçici elektrod, kalsiyum fotometrik, CRP partikül düzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik yöntemle Cobas c702 ve c501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ; K2 EDTA'lı tüpe alınan örneklerde hemoglobin tayini Sysmex XN 1000 (Sysmex Corporation, Kobe,Japonya) tam kan sayımı analizöründe SLS-hemoglobin metodu ile spektrofotometrik olarak yapıldı.

Hastalara uygulanan tedavi yaklaşımları ve sağ kalım süreleri (ay olarak) incelendi. Toplam sağ kalım süres histopatolojik tanı tarihinden son başvuru tarihine kadar olan süre olarak belirlendi. Ayrıca hastalıkların tedavi sonrası saç dökülmesi,

mukozit, ishal gibi yan etkileri; nötrofil değeri; trombosit değeri; kreatinin değeri incelendi.

CRP için mg/L, albümin için g/L birimleri kullanıldı. CAO (CRP/Albümin Oranı) değeri CRP değerinin albumine bölünmesiyle elde edilmiştir. NLO (Nötrofil/Lenfosit Oranı) değeri ise nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilmiştir. Hastaların elde edilen CAO ve NLO değerleri tanı anında tedavi öncesi değerleridir. CRP/ albumin oranı ve nötrofil/lenfosit oranı değişkenlerinin cut-off değerlerinin belirlenmesinde ROC curve analizi (AUC) kullanılmıştır.

Hastaların laboratuvar değerleri için hastanemizde kullanılan referans aralıkları kullanıldı. CRP değeri 0- 5 mg/L ; albümin değeri 3,5-5,2 g/dL; nötrofil değeri 1500-7900 /uL ; lenfosit değeri 1300-3600 /uL aralıkları normal olarak kabul edildi. CAO değeri için 0,46; NLO değeri için 3 cut off değeri olarak belirlendi.

Hastaların laboratuvar değerleri için hastanemiz referans aralıkları kullanıldı. Kreatinin :0,5-0,9 mg/dL; kalsiyum: 8,6-12 mg/dL; total protein: 6,4-8,3 g/dL; albümin 3,5-5,2 g/dL; AST:0-31 U/L; ALT:0-33 U/L; LDH: 135-225 U/L; total bilirubin:0-1,1 mg/dL; direkt bilirubin 0-0,2 mg/dL; hemoglobin:12-14,6 g/dL; MCV: 78,5-96,4 fL; lökosit: 4490-12680 /uL; nötrofil:1500-7900 /uL; lenfosit 1300-3600 /uL; platelet: 150000-390000 /uL olarak referans aralıkları kabul edildi.

Çalışmanın bulgularının istatistiksel analizi, IBM SPSS İstatistikleri, 22. sürümü (IBM SPSS, Armonk, NY) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme, verinin çeşitli yönlerini kapsamış ve değişkenlerin doğası ve dağılım özelliklerine bağlı olarak farklı istatistiksel testler kullanılmıştır. Veri analizi için aşağıdaki yöntemler kullanılmıştır: Parametrelerin normal dağılımı, verinin normalitesini kontrol etmek için yaygın bir yöntem olan Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler, sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Pearson Ki-kare testleri ve Fisher kesin testleri içermiştir. Sonuçlarda  $p > 0,05$  istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

Sürekli değişkenlere ait kategorik veriler sayı % olarak, sürekli değişkenler ise ortalama±standart sapma(Mean±SD) veya median (Q1-Q3) olarak verildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2010-Ocak 2023 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı alan 310 hasta dahil edildi. Hastane sisteminden geçmişe yönelik tarama yapılan hastaların %73,2 'si (n: 227) ölü,%26,8'i (n: 83) sağ olduğu görüldü. 5 yıl ve üzerinde survive %0,11 olarak tespit edildi.

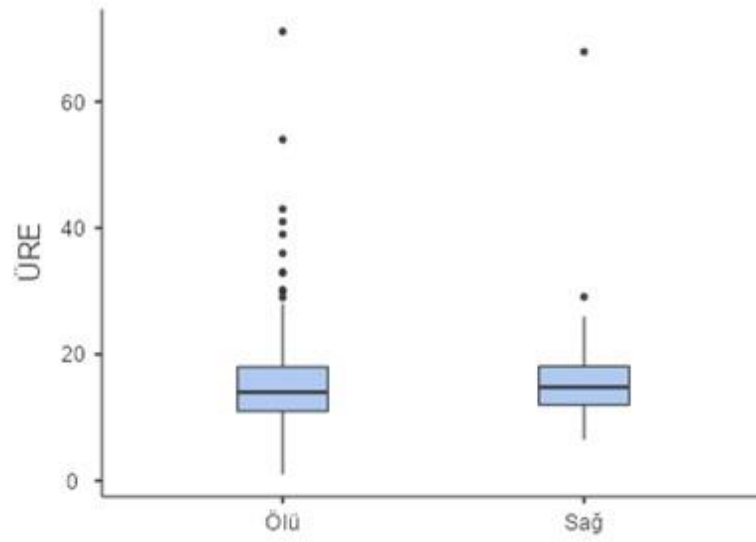
**Tablo 4. 1. Hastaların Ölü ve Sağ Olma Durumuna Göre Sayı ve Yüzdeleri**

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ölü	227	%73,2
Sağ	83	%26,8

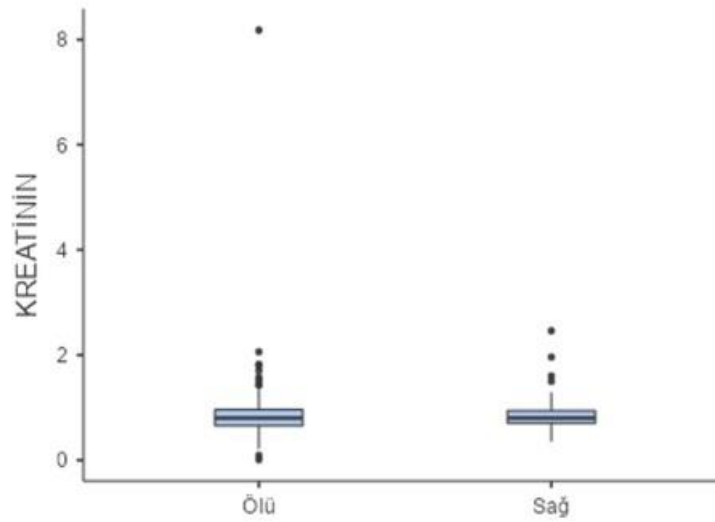
Hastaların tanı anındaki sodyum değerleri incelendiğinde sodyum değeri 130 mg/dL altında yalnızca 2 hasta (%0,6) saptandı. Tanı anındaki sodyum değeri ile survive ve mortalite ile ilişkisi incelendi. Medyan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 0.2$ ). Tanı anındaki kreatinin ve üre değerleri ile survive ve mortalite ile ilişkisi incelendi. Ölü ve sağ grupları arasında medyan değer analizi incelendiğinde p değeri üre için 0,3; kreatinin için 0,7 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Kalsiyum değeri 12 mg/dL üzerinde 2 hasta (%0,6) tespit edildi. Kalsiyum değerinin survive ve mortalite ile ilişkisi incelendi, p değeri 0,3 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların sodyum, üre, kreatinin ve kalsiyum değerleri ölü ve sağ gruplar arasındaki medyan değerleri tespit edilerek wilcoxon rank sum test ile değerlendirildi

**Tablo 4. 2. Sodyum, Üre, Kreatinin ve Kalsiyum Değerlerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi**

	Ölü	Sağ	p-value
Sodyum	139 (137-140)	140 (138-141)	0,2
Üre	14,0 (11,0-18,0)	14,8 (12,0-18,1)	0,3
Kreatinin	0,8 (0,66-0,96)	0,8 (0,70-0,94)	0,7
Kalsiyum	9,24 (8,9-9,6)	9,30 (9,02-9,6)	0,3



Şekil 4.1. Üre Değerinin Genel Sağlık Kalımla İlişkisi



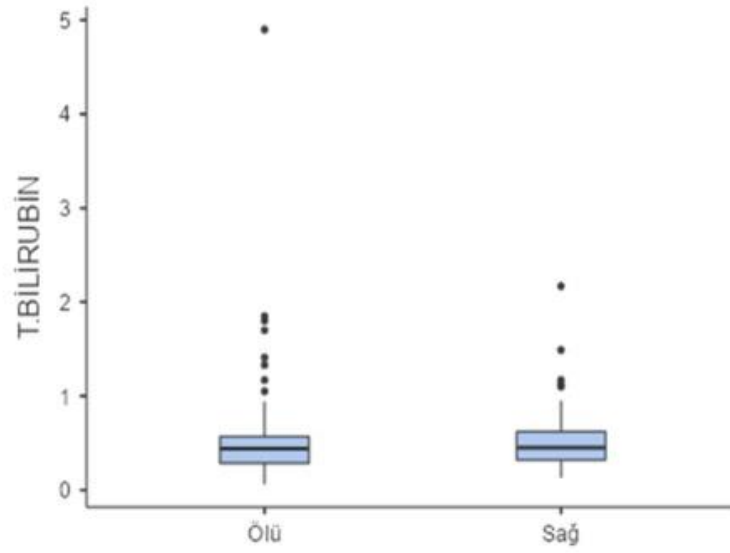
Şekil 4.2. Kreatinin Değerinin Genel Sağlık Kalımla İlişkisi

Hastaların AST ve ALT değerleri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi. Ölü ve sağ grupları arasında medyan değerleri incelendiğinde AST için p değeri 0,4; ALT için p değeri 0,5 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi; total bilirubin için p değeri 0,2 ; direkt bilirubin için p değeri 0,2 tespit edildi. Ölü ve sağ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tanı anında hastaların % 50'sinde (n:158) LDH değeri 225 U/L üzerinde saptandı. Tanı anındaki LDH değerleri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendiğinde ölü ve sağ grupları arasındaki medyan değerler arasında medyan değerler istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. (p<0,001)

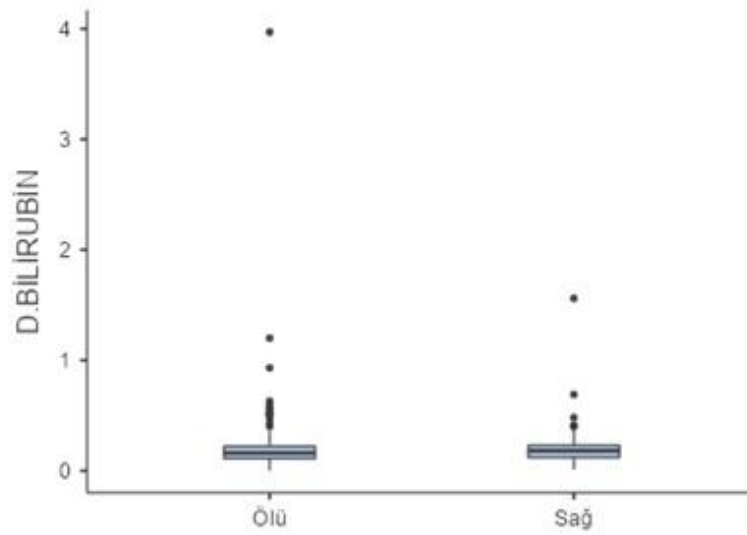
Hastaların AST, ALT, LDH, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin değerleri ölü ve sağ gruplar arasındaki medyan değerleri tespit edilerek wilcoxon rank sum test ile değerlendirildi.

**Tablo 4. 3. AST, ALT, LDH, T.Bilirubin, Direkt Bilirubin ve İndirekt Bilirubin değerleri analizi**

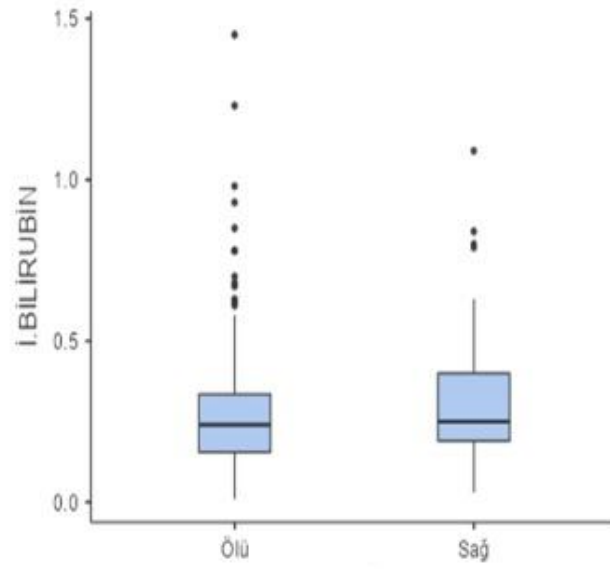
	Ölü (n:227)	Sağ (n:83)	p-value
AST	17 (13-12)	18 (15-22)	0,4
ALT	14 (10-22)	15 (10-26)	0,5
LDH	238 (192-351)	199 (166-242)	<0,001
Total Bilirubin	0,44 (0,29-0,57)	0,45 (0,32-0,62)	0,2
Direkt Bilirubin	0,16 (0,11-0,22)	0,18 (0,12-0,23)	0,2
İndirekt Bilirubin	0,24 (0,16-0,34)	0,25 (0,19-0,40)	0,12



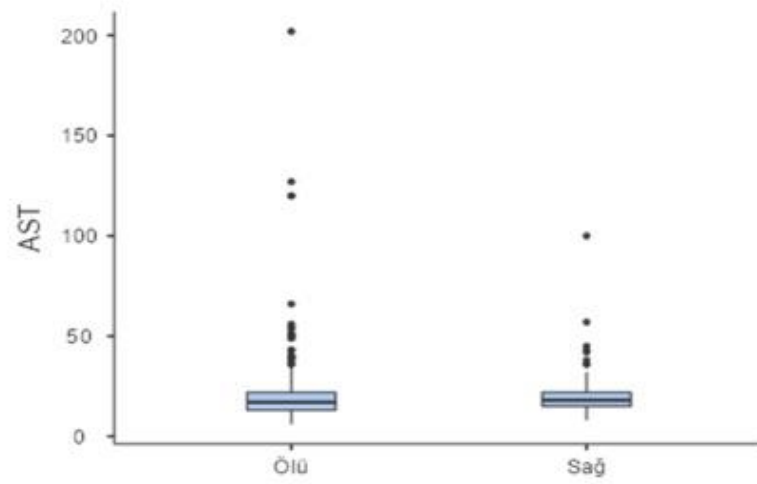
Şekil 4.3. Total Bilirubin Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi



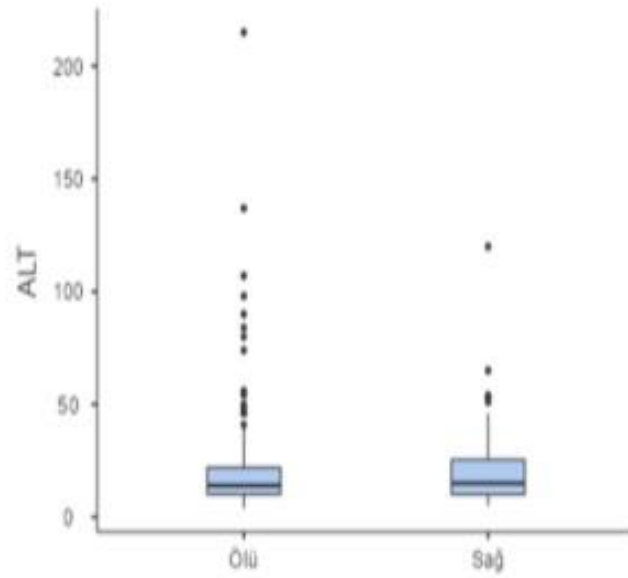
Şekil 4.4. Direkt Bilirubin Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi



Şekil 4.5. İndirekt Bilirubin Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi



Şekil 4.6. AST Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi

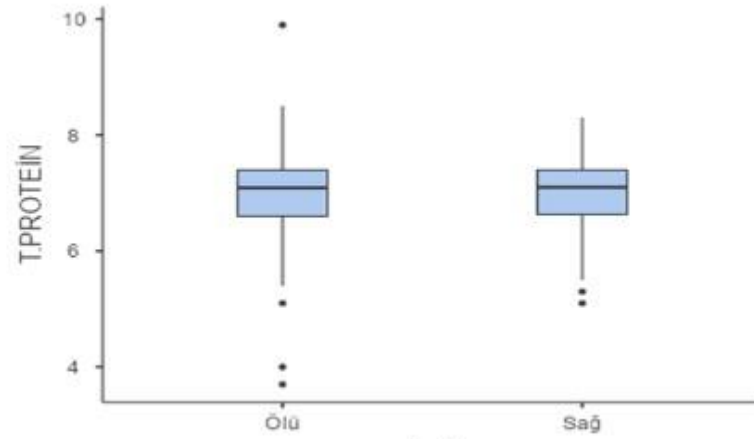


**Şekil 4.7. ALT Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi**

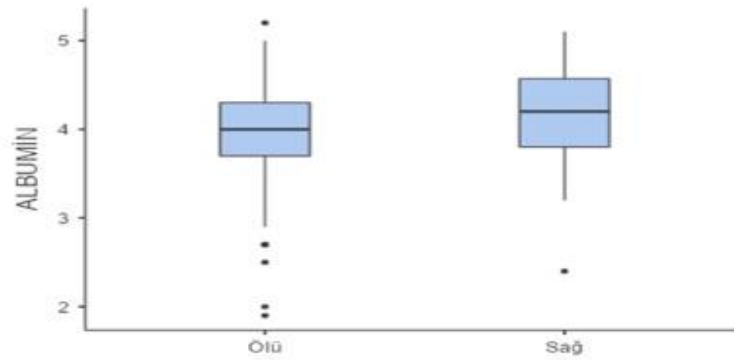
Tanı anındaki total protein ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi.Ölü ve sağ gruplar arasında medyan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ( $p>0,9$ ) Tanı anındaki albümin değerleri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi. Ölü ve sağ gruplar arasında albümin seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. ( $p:0,002$ ) Bu sonuç iki grup arasında önemli bir fark olduğunu göstermektedir.Hastaların total protein ve albumin değerleri ölü ve sağ gruplar arasındaki medyan değerleri tespit edilerek wilcoxon rank sum test ile değerlendirildi

**Tablo 4. 4. Total Protein, Albumin Değerlerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi**

	Ölü (n:227)	Sağ (n:83)	p-value
Total Protein	7,09 (6,60-7,40)	7,10 (6,63-7,40)	>0,9
Albumin	4,00 (3,70-4,30)	4,20 (3,80-4,57)	0,002



**Şekil 4.8. Total Protein Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi**



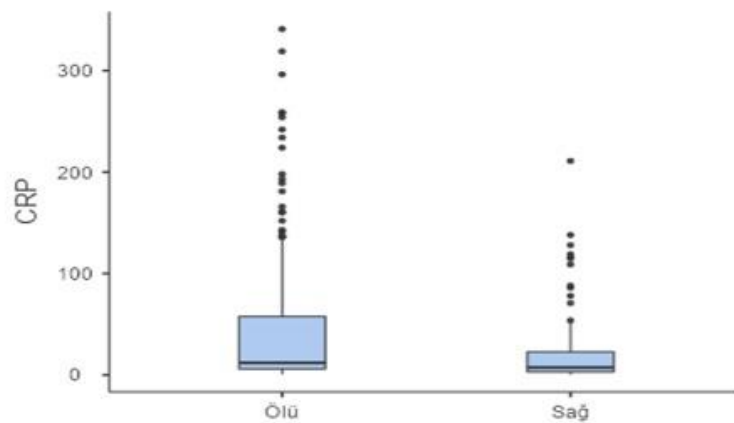
**Şekil 4.9. Albümin Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi**

Tanı anındaki CRP ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi.Ölü ve sağ gruplar arasında medyan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.. (p:0,002) Bu sonuç iki grup arasında CRP seviyelerinde önemli bir farklılık olduğunu göstermektedir. Tanı anındaki CAO değeri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi.CAO değeri 0,46'nın altında 18 hasta (%5) ; 0,46 üzerinde 292 hasta(%95) tespit edildi. Ölü ve sağ gruplar arasında CAO değeri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. (p<0,001) Bu sonuç iki grup arasında CAO değerinde

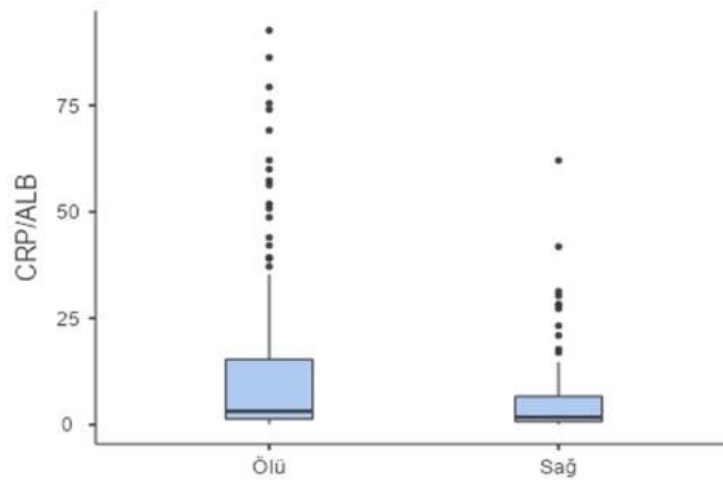
önemli bir fark olduğunu göstermektedir. Sonuçlara göre hem CRP seviyeleri hem de CRP/albumin oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulunması survive ile ilişkili olduğunu düşündürebilir ancak ne kadar önemli olduğunu değerlendirmek için daha fazla analiz gerekebilir.

**Tablo 4. 5. Tanı Anındaki CRP ve CRP/Albumin Oranı Değerlerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi**

	Ölü (n:227)	Sağ (n:83)	p-value
CRP	12 (6-58)	7 (3-23)	0,002
CRP/Albumin	3 (1-15)	2 (1-7)	<0,001



**Şekil 4.10. CRP Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi**



**Şekil 4.11. CRP/Albümin Oranı Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi**

Hastaların %30'unda (n:93 hasta) Hb<12 olarak ; hastaların %70'inde Hb değeri 12-14 arasında tespit edildi. %86 hastada (n:268 hasta) MCV değeri 80-100 arasında ; %13 hastada (n:42) MCV değeri 80'in altında tespit edildi. Hastaların %7,1 inde(n:27 hasta) lökosit sayısı tanı anında 12680 /uL üzerinde tespit edildi.Hastaların %17,4'ünde (n:54 hasta) trombosit sayısı tanı anında 39000 /uL üzerinde tespit edildi. Hastaların Hb değeri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi. Ölü ve sağ grupları arasında medyan değerleri incelendiğinde Hb için p değeri 0,059 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların MCV değeri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi. Ölü ve sağ grupları arasında medyan değerleri incelendiğinde MCV için p değeri 0,003 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların RDW değeri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi. Ölü ve sağ grupları arasında medyan değerleri incelendiğinde RDW için p değeri 0,006 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.Hastaların WBC değeri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi. Ölü ve sağ grupları arasında medyan değerleri incelendiğinde Lökosit için p değeri 0,14 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.Hastaların nötrofil değeri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi. Ölü ve sağ grupları arasında medyan değerleri incelendiğinde nötrofil için p değeri 0,13

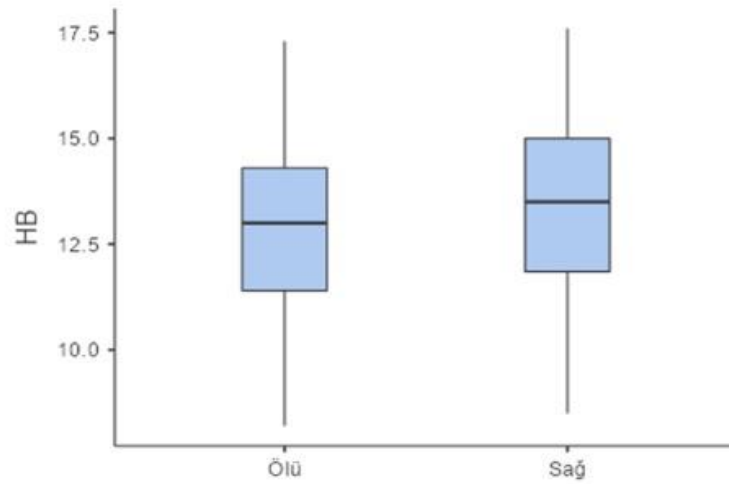
olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların lenfosit değeri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi. Ölü ve sağ grupları arasında medyan değerleri incelendiğinde lenfosit için p değeri 0,2 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların platelet değeri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi. Ölü ve sağ grupları arasında medyan değerleri incelendiğinde platelet için p değeri 0,2 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tanı anındaki NLO değeri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi. NLO değeri 3'ün altında 141 hasta (%45) ; 3'ün üzerinde 169 hasta(%54) tespit edildi. Ölü ve sağ gruplar arasında NLO değeri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. (p:0,004) Bu sonuç iki grup arasında NLO değerinde önemli bir fark olduğunu göstermektedir.

**Tablo 4. 6. Hemoglobin, MCV, RDW, Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, Platelet, NLO Değerlerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi**

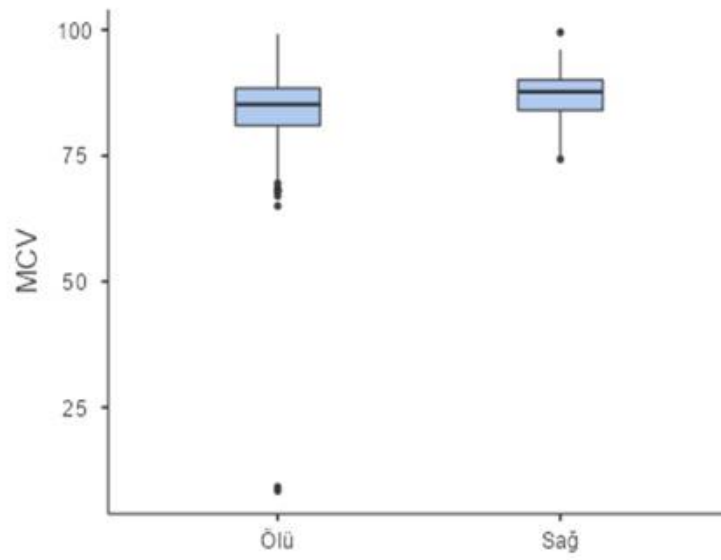
	Ölü (n:227)	Sağ (n:83)	p-value
Hb	13 (11,4-14,3)	13,5 (11,85-15,00)	0,059
MCV	85,2 (81,0-88,4)	87,7 (84,0-90,1)	0,003
RDW	14,10 (13,25-15,40)	13,6 (13,05-14,6)	0,006
Lökosit	8,600 (6950-10,300)	7700 (6700-9950)	0,14
Nötrofil	5800 (4400-7450)	5360 (4190-6800)	0,13
Lenfosit	1700 (1230-2100)	1700 (1370-2200)	0,2

**Tablo 4. 6. “Devamı” Hemoglobin, MCV, RDW, Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, Platelet, NLO Değerlerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi**

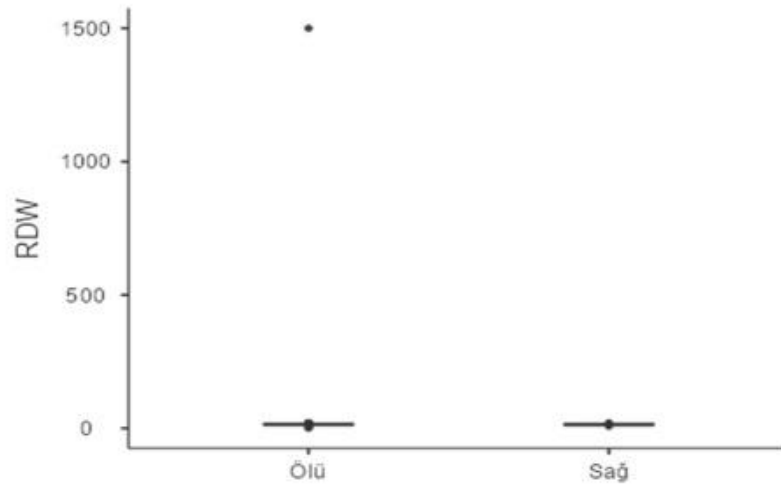
Platelet	288000 (229000-360000)	261000 (212000-338000)	0,2
NLO	3,56 (2,28-5,45)	2,73 (2,17-4,57)	0,004



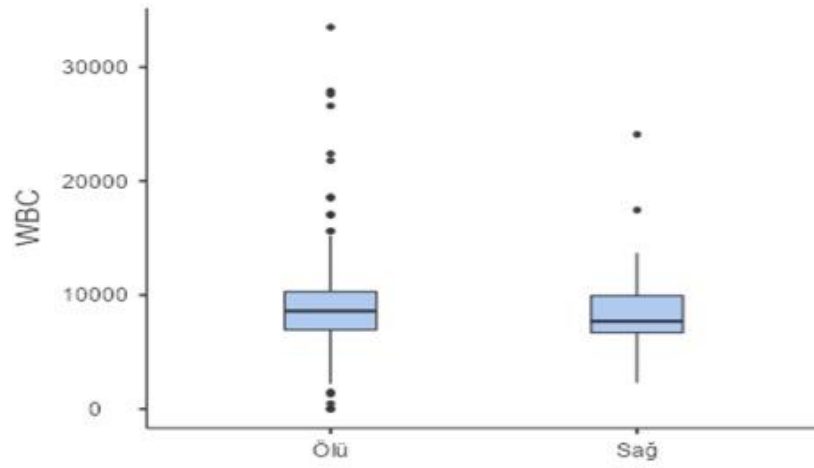
**Şekil 4.12. Hemoglobin Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi**



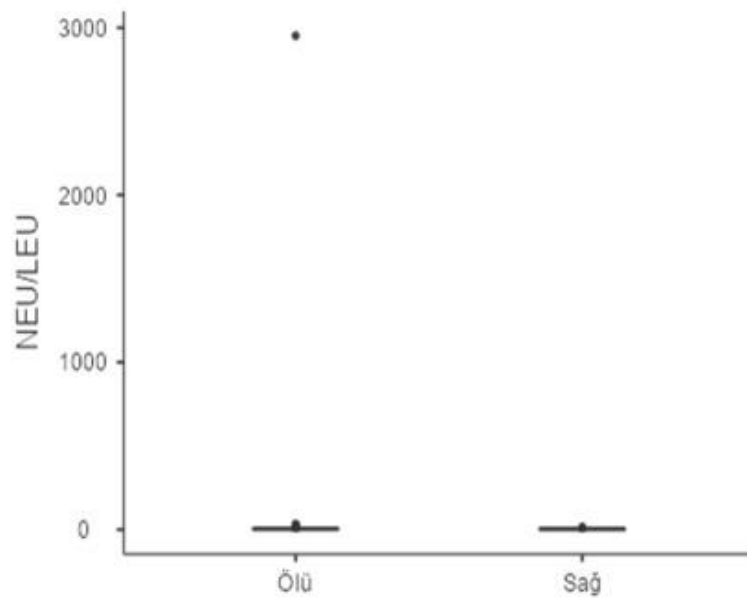
Şekil 4.13. MCV Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi



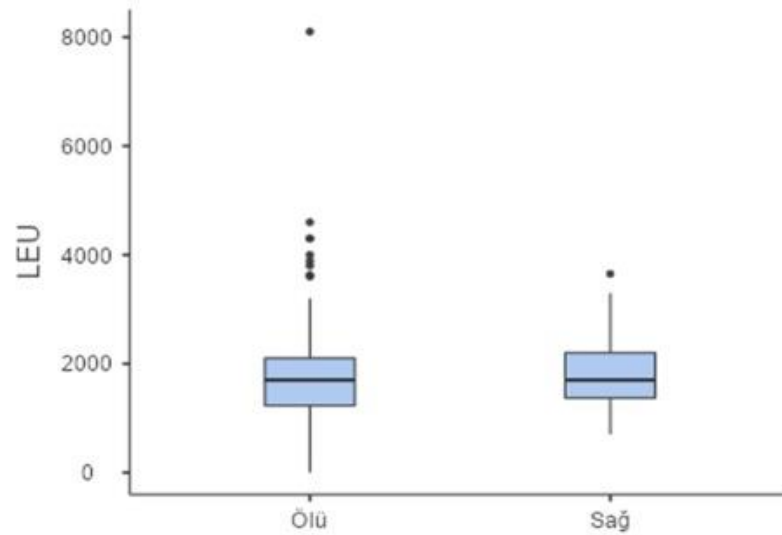
Şekil 4.14. RDW Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi



Şekil 4.15. Lökosit Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi



Şekil 4.16. Nötrofil/Lenfosit Oranı Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi



**Şekil 4.17. Lenfosit Değerinin Genel Sağ Kalımla İlişkisi**

Hastalar aldıkları kemoterapiler açısından da incelendi. Hastaların %33'ü (n:105 hasta) gemsitabin-sisplatin; %19'u (n:60 hasta) vinorelbin-sisplatin; %19'u (n:59 hasta) pemetrexed-sisplatin; %16'sı (n:51 hasta) dosataksel-sisplatin; %15'i (n:49 hasta) paklitaksel-karboplatin; %13'ü (n:42 hasta) hedefe yönelik enzim tedavisi; %8'i (n:26 hasta) monoklonal antikor tedavisi; %5,8'i (n:18 hasta) etoposid-sisplatin; %1,8'i (n:6 hasta) topotekan; tedavisi almıştır. Hastaların % 13'ü (n:41 hasta) kemoterapi almamıştır. Kemoterapilerin survive ile ilişkisi de Pearson's Chi-squared test ve Fisher's exact test ile incelendi. Kemoterapi protokollerinin survive ile ilişkisinde p değerleri gemsitabin-sisplatin için  $p < 0,001$ ; paklitaksel-karboplatin için  $p < 0,001$ ; dosetaksel-karboplatin için  $p < 0,002$ ; pemetrexed-sisplatin için  $p < 0,001$ ; hedefe yönelik enzim tedavileri için  $p < 0,001$  tespit edilmiş olup p değeri 0,005'ten küçük tespit edildiğinden sağ kalımla ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. Survive ile ilişkisi anlamlı tespit edilmeyen tedavi protokollerinin p değerleri sırasıyla monoklonal antikorlar için  $p:0,005$ ; etoposid-sisplatin için  $p:0,3$  topotekan için  $p > 0,9$ ; sandostatin için  $p:0,4$  olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastaların kemoterapi sonrası nötropeni gelişme oranı %41 ( n:129 hasta) olarak tespit edildi. Hastaların %45'inde (n:140 hasta) mukozit,

bulantı, kusma, ishal ve yorgunluk gibi kemoterapi sonrası yan etkiler görüldü. Yine sisplatin nefrotoksitesisi de sisplatin alan hastaların önceki ve sonraki kreatin değerleri, incelenerek değerlendirildi. Hastaların %51'i (n:159 hasta) sisplatinli tedaviler almış. Sisplatinli tedavi alanların tedavi öncesi ve sonrası kreatin değerleri incelendi. Kreatin değerleri en az 1,5 kat artış gösteren 11 hasta (%6,9) tespit edildi.



## 5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen kanserdir, aynı zamanda kansere bağlı mortalitenin en sık nedenidir. Dünyada erkeklerde en sık görülen kanser de akciğer kanseridir (Tüm kanserlerin %16,7). [3] .2020 yılında tespit edilen yeni vaka sayısı 2 206 771 olup, 1 796 144 (%18) kişi akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Evre 4 KHDAK KT ve RT kombine tedavilerine rağmen kötü prognozudur. Bir yıllık sağ kalım oranı %30-35 , beş yıllık sağkalım oranı %1'dir[53]. Çalışmamızda 5 yıllık sağ kalım oranı %0,11 olarak tespit edilmiş olup bu oran literatürdeki orandan daha düşük saptanmıştır.Bu durum erken evre hasta sayısının daha düşük olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Akciğer kanseri şüphesi varlığında bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri erken evrede teşhisi kolaylaştırır da yanlış pozitifliğe neden olması ve pahalı olması olumsuz yanlarındandır.[54]. Bronkoalveolar lavaj, akciğer biyopsisi ve iğne biyopsisi gibi bazı bronşiyal mikroskopi gibi tetkikler de kullanılmaktadır fakat hem orta duyarlılıktadır (%65-79) hem de invaziv bir tetkiktir. [53]. Akciğer kanserinde ileri evreye gelene kadar hastalığın sessiz seyretmesi, laboratuvar testlerinin tanı ve prognozu öngörmedeki yetersizliği, erken tanı ve tarama yöntemlerinin kısıtlı olması nedeniyle hastalar sıklıkla metastatik evreye geldiklerinde tanı almaktadır. Hastaların sadece %16'sı erken evrede tanı almaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı metastatik KHDAK hastaları üzerinde bazı inflamasyon ilişkili belirteçlerin sağ kalıma etkisini araştırmayı amaçladık.

Kronik inflamasyon durumunda artan sitokin ve mediatörlerle hücre çoğalması , diferansiyasyon kaybı apoptoz inhibisyonu gibi bazı mekanizmaları aktifleştirerek kanser gelişimini kolaylaştırır ve aynı zamanda prognozun kötü seyretmesine neden olur.[1]

Vücuttaki inflamasyonu gösteren biyokimyasal belirteçler mevcuttur. Hastaların geliştirdiği akut faz yanıtı altta yatan patolojinin varlığını , aktif olup olmamasını, yaygınlığını ve şiddetini gösterir. CRP de inflamasyonun arttığı durumlarda kanda seviyesi artan akut faz reaktanlarındandır[1]. Sistemik inflamasyona sensitiftir fakat spesifik değildir. Her ne kadar aterosklerotik plakta,

lenfositler ve yağ hücrelerinde sentezlense de asıl sentez yeri karaciğerdeki hepatositlerdir. Sentezi temel olarak IL-6 tarafından düzenlenen bir beta globindir. [55] Cinsiyete ya da yaşa bağlı olarak düzeyi değişmemektedir. İmmün cevap geliştirebilen hastalarda düzeyi 4-6 saat içinde yükselmeye başlar, 48 saatte pik yapar. [56] CRP düzeyi yüksekliğinin tümör boyutu, lenfovasküler invazyon ve metastaz gelişimi ile ilgili çalışmalar CRP yüksekliğinin kötü prognozla ilişkisini ortaya koymuştur. Kronik inflamasyon ilişkili yüksek CRP düzeyinin kanser oluşumunda rol oynadığına dair hipotezler mevcuttur. [57], [58]. Çalışmamızda tanı anındaki CRP ile sağ kalım ilişkisi incelendi. Ölü ve sağ gruplar arasında medyan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. (p:0,002) Bu sonuç yüksek CRP düzeyinin azalmış sağ kalım düzeyi ile ilişkili olduğunu literatür ile uyumlu şekilde desteklemektedir.

İnflamasyonun artış gösterdiği durumlarda serumdaki seviyesi azalan negatif akut faz reaktanlarından birisi albümindir. Ekstrasellüler sıvının en büyük proteini ve karaciğer dokusunda sentez edilmektedir. Serum albümin düzeyi aynı zamanda vücudun nutrisyonel durumunu gösterir [59]. Albümin değeri düşüklüğünün ileri evre malignite ve yetersiz beslenmeyle ilişkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. [60] IL-6 ve TNF gibi sitokinler aracılığı ile malignitesi olan hastalarda katabolizma artar, albümin düzeyi azalır; böylece hastalarda hipoalbüminemi gelişir. [61]. Bizim çalışmamızda da tanı anındaki albümin ve mortalite ve sağ kalım ilişkisi incelendi. Ölü ve sağ gruplar arasında albümin seviyeleri arasında anlamlı fark saptandı. (p:0,002) Bu sonuç literatür ile uyumlu şekilde hipoalbümineminin azalmış sağ kalımla ilişkili olduğunu ve kötü prognostik belirteç olduğunu göstermektedir.

CRP ve albümin değerlerinin inflamasyon ve oksidatif stresin göstergesi olduğuna dair sepsis hastaları üzerinde de çalışılmıştır. [62]. Özefagus squamoz hücreli kanser, HCC, mide kanseri gibi kanserlerde azalmış sağkalım ve prognozun kötü olması ile ilişkilendirilmiştir [63]. Jin-Rong Yang ve ark.'nın 387 KHDAK hastası üzerinde yaptığı çalışmada CRP, albümin ve CAO değerinin akciğer kanserinin prognozuna ve sağ kalıma etkisi araştırılmıştır. CAO yüksekliği olan hastalarda sağ kalımın azaldığı ve kötü prognostik gösterge olduğunu ortaya koydu [64]. CAO değeri inflamasyonun yanı sıra beslenme durumu ile ilgili de fikir vermektedir. Nutrisyonel durum ve inflamasyon ilişkisini de gösteren çalışmalar

mevcuttur. Beslenme durumunun iyileştirilmesi inflamasyonu azaltarak bağışıklık fonksiyonlarını düzeltmeye yardımcı olabilir. [65] CAO değeri kötü prognozu göstermesinin yanısıra beslenme durumunun iyileştirilmesine yol gösterici olarak da kullanılabilir. [66] CAO üzerinde yapılan bazı çalışmalarda farklı cut off değerler kullanılmıştır. Ting Zhou ve ark.'nın yaptığı çalışmada 0,441 [67] , Fahrong Zhang ve ark.'nın yaptığı çalışmada 0,424 [65], Yoshikane Yamauchia ve ark.'nın yaptığı çalışmada 0,6 [68] olarak kullanılmış. Bizim çalışmamızda kullanılan 0,46 cut off değeri literatürdeki değerlere benzerdir. CRP ve albümin değerlerinin kombine edilmesiyle oluşturulan CAO değerinin ayrı ayrı CRP ve albümin değerlerine göre prediktif olma yönünün daha yüksek olacağı düşünüldüğü için çalışmamızda oran değeri incelenmiştir. Tanı anındaki CAO değeri ile sağ kalım arasındaki ilişki incelendi. CAO değeri 0,46'nın altında 18 hasta (%5) ; 0,46 üzerinde 292 hasta(%95) tespit edildi. Ölü ve sağ gruplar arasında CAO değeri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. (p<0,001) Yani CAO düzeyi yüksekliği ile azalmış sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu doğrulamaktadır.

Her ne kadar CAO düzeyi ve CRP düzeyi yüksekliğinin azalmış sağ kalımla ilişkili olduğunu tespit etmiş olsak da bizim çalışmamızın da zayıf tarafları mevcuttur. En önemli zayıf yönleri: çalışmanın retrospektif olması, çok fazla sayıda hasta içermemesi, tek bir merkezdeki hastaları içermesi, diğer komorbid faktörlerin etkisinin değerlendirilememesi, CAO düzeyine tanı anında bakılması sayılabilir.

Malignitesi olan hastalarda anemi, trombositoz, nötrofili, lenfopeni ve lökositoz gibi hemogram değişikliği gözlenebildiği ve bu değişikliklerin kötü prognozla ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. [69]

Anemi, akciğer kanseri hastalarında sık görülmektedir. Olguların yaklaşık %40'ında hemoglobin değeri 12 g/dL olarak tespit edilmiştir. Hastalarda tespit edilen anemi dispne şikayetinin şiddetlendirerek hastaların performansını düşürebilmektedir. Kanser hastalarındaki aneminin kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi, mikroanjyopatik hemolitik anemi gibi nedenlere ayrı ayrı bağlı olabildiği gibi nedenlerin bir arada bulunduğu durumlar da saptanabilmektedir[70]. Malign hastalarda da görülebilen inflamasyon anemisi olarak da bilinen kronik hastalık anemisi TNF-alfa, IL-1, IL-6 gibi bazı sitokinler aracılığıyla eritropoetin sentezlenmesini bloke ederek anemiye neden olabilir. Aynı zamanda bu sitokinler

hepsidin düzeyini artırarak demiri makrofajda tutarak eritropoezden uzaklaştırır. Her ne kadar anemisi olan ve kronik hastalığı olan, inflamatuvar durumu olan hastalarda ön planda kronik hastalık anemisi düşünülse de diğer nedenler dışlandıktan sonra teşhis koyulabilmektedir. [71]. Bizim çalışmamızda anemi literatüre göre daha düşük oranda, hastaların %30'unda Hb<12 olarak tespit edildi. Hastaların tanı anındaki hemoglobin değeri ve sağ kalım ile ilişkisi incelendi ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi (p:0,059).

Lökosit sayısının artışı başlıca tümör dokusunun salgıladığı kemokin ve sitokinlerden kaynaklanır. Mandrekar ve ark.'nın 1053 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada lökosit sayısı artışı ve aneminin lokal ileri ve metastatik evre hastalarda kötü prognostik gösterge olduğu ve sağ kalıma olumsuz etkisi olduğu tespit edilmiştir. Mekanizma olarak ise kemik iliğindeki tümör yükünü çoğaltarak subklinik enfeksiyon sıklığında artışa neden olarak azalmış sağkalıma ve kötü prognoza etki ettiği düşünülmektedir [72]. Akciğer kanseri hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada %15 hastada malignite ile ilişkili olduğu düşünülen lökosit düzeyi yüksekliği mevcuttu ve tamamına yakını küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları oluşturmaktaydı. [73]. Bizim çalışmamızda da hastaların %7,1 inde lökosit sayısı tanı anında 12680 /uL üzerinde tespit edildi. Hastaların lökosit değeri ile sağ kalım ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. (p:0,14 )

Akciğer kanseri hastalarında tanı anındaki trombosit değerinin yüksek saptanmasına ilişkin de çalışmalar mevcuttur. Aoe K. ve arkadaşlarının 611 akciğer kanseri hastası üzerinde yaptığı çalışmada tanı anında %14 hastada trombosit değeri yüksek olarak saptanmış ve azalmış sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. [74]. Bizim çalışmamızda da hastaların %17,4'ünde trombosit sayısı tanı anında 39000 /uL üzerinde tespit edildi. Ancak hastaların trombosit değeri ile survive ve mortalite ilişkisi incelendi incelendiğinde trombosit için p değeri 0,2 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Nötrofiller sekrete ettikleri kemokinler ve sitokinler aracılığıyla sitogenezi ve anjiyogenezi tetiklemektedir. [75]. Ayrıca nötrofiller vasküler endotelial büyüme faktörü nün (VEGF) aktivitesini de artırmaktadır. Böylece tümör gelişimi ve büyümesi kolaylaşmaktadır. İnflamatuvar oluşumlarda anormallik nedeniyle ve kanser hücrelerine immün yanıt olarak nötrofil artışı ve lenfosit azalışı

gözlenebilmektedir. Bu durum NLO değerini yükseltmektedir. Sistemik inflamatuvar cevabın hematolojik göstergelerinden biri olan NLO değerinin bazı malign hastalarda sağ kalım ve prognoza katkısına yönelik araştırmalar yapılmaktadır. [76]. Li X. ve arkadaşlarının 506 HCC hastası üzerinde yaptığı çalışmada NLO değeri daha yüksek saptanan hastalarda tümör nüksü ve metastazın daha sık görülebildiği ortaya koyulmuştur. [77] Yine Sharaiha RZ. ve arkadaşlarının 295 özefagus kanseri olan hasta üzerinde yaptığı çalışmada NLO değeri kanser tanısı olmayan bireylere göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir ve kötü prognozu göstermektedir[78]. Literatürde KHDAK hastalarında NLO oranı yüksekliği sağkalım ve survive üzerine olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur[79]. S. Cedre's ve arkadaşlarının 171 KHDAK hastası üzerinde yaptıkları çalışmada hastalar NLO değerine göre 5 üzerinde ve 5 altında olmak üzere ikiye ayrılmış ve NLO değeri 5 üzeri olan hastaların sağ kalımının daha kısa olduğu gösterilmiştir.[76]. Bizim çalışmamızda da tanı anındaki nötrofil, lenfosit ve NLO değerinin sağ kalıma etkisi incelendi. Nötrofil için p değeri 0,13 lenfosit için p değeri 0,2 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Tanı anındaki NLO değeri ile sağkalım ilişkisi incelendi.NLO değeri 3'ün altında 141 hasta (%45) ; 3'ün üzerinde 169 hasta(%54) tespit edildi. Ölü ve sağ gruplar arasında NLO değeri arasında anlamlı bir fark saptandı (p:0,004). NLO değeri yüksek olan hastalarda sağ kalımın azaldığı tarafımızca da tespit edildi.

Kanser hastalarında maligniteyle birliktelik gösteren durumlar nedeniyle hemogram değişikliklerini yorumlamada güçlük çekilebilmektedir. Hastaların tek başına hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış fakat NLO değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Bu durum lökositlerin nötrofil yüzdesinde artma ve lenfosit yüzdesinde azalma nedeniyle gerçekleşmektedir. Bazı çalışmalarda nötrofil ve lenfosit sayısı normal aralıkta kalmasına rağmen dağılımın değişmesi nedeniyle NLO değeri anlamlı bulunmaktadır[1,80]. Bu durum değerlerin kombinasyonunun prediktif olma gücünün değerlerin tek başına değerlendirilmesine göre daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

LDH bazı hastalıklarda hücrel apoptozun göstergesi olarak kabul edilmektedir. Anaerobik metabolizmanın bir basamağı olan piruvattan laktat

oluşumunu geri dönüşümlü olarak katabolize etmektedir.[81] LDH yüksekliğinin küçük hücreli akciğer kanseri, germ hücreli tümör ve lenfoma gibi bazı malignitelerde kötü prognostik kriter olduğu bilinmektedir.[72]. KHDAAK hastalarında yapılan çalışmada da kötü prognozla ilişkili olduğu ve tedavi yanıtının azaldığı gösterilmiştir. [82] . Albain KS ve arkadaşlarının 2531 KHDAAK hastası üzerinde yapılan araştırmada serum LDH seviyesinin tanı anında yüksek tespit edilmesi azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir[48]. LDH yüksekliği olan kötü prognozu ve azalmış sağ kalımı ile ilgili en önemli hipotez hastalığın yaygın olması ve buna bağlı tümör yükünün fazlalığıdır. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde tanı anındaki LDH değerlerinin sağkalıma etkisi incelenerek istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. ( $p < 0,001$ ).

Akciğer kanseri ile kalsiyum düzeyi arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur. Akciğer kanseri hastalarında görülen paraneoplastik sendromlar arasında görülen hiperkalsemi paratiroid hormonuyla ilişkili proteinin kanserli hücreler tarafından sekrete edilmesi , yaygın kemik metastazı ve ya primer hiperparatiroidizm den kaynaklı olabilmektedir.Hiraki A. ve arkadaşlarının 1149 akciğer kanseri hastası üzerinde yapılan araştırmada %6'sında kalsiyum düzeyi yüksek saptanmış ve bu hastaların çoğunun metastatik evrede olduğu ve yaşam süresinin daha kısa olduğu tespit edilmişti. [83]. Bizim çalışmamızda da literatüre göre daha az sıklıkta hastada kalsiyum değeri 12 mg/dL hasta (%0,6) tespit edildi. Kalsiyum değerinin sağ kalım ile ilişkisi incelendi, p değeri 0,3 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Hiponatremi de akciğer kanserinde görülebilen elektrolit bozukluklarından olup aynı zamanda paraneoplastik sendrom olarak değerlendirilmektedir. Kanser hücreleri tarafından üretilen ektojik ADH üretiminin nedeni sıklıkla küçük hücreli akciğer kanseridir. Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında yaklaşık %10 oranında uygunsuz ADH ilişkili hiponatremi görülebilmektedir. Uygunsuz ADH ilişkili hiponatremi, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde sık görülmemektedir. [84]. Bizim çalışmamızda da tanı anındaki sodyum değerleri incelendiğinde sodyum değeri 130 mg/dL altında yalnızca 2 hasta (%0,6) saptandı. Tanı anındaki sodyum değeri ile sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 0.2$ )

İleri evre KHDAK hastalarında yaşam kalitesini azaltmadan sağ kalımı artırmaya yönelik ardışık sistemik kemoterapi tedavileri kullanılmaktadır. Sık kullanılan tedaviler arasında immünoterapi, sitotoksik kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Literatürde KHDAK hastalarında kemoterapi seçiminde optimal kombinasyon yoktur. Sisplatin bazlı rejimler karboplatin bazlı rejimlere göre daha etkilidir ancak nefrotoksik ve nörotoksik etkisi daha yüksektir. İleri evre hastalarda tedavinin amacının palyasyon olduğu göz önüne alındığında çift kemoterapi alacak hastalarda karboplatin bazlı tedaviler kullanılmaktadır. Pemetrexed ile squamöz olmayan hastalarda kombine edilmektedir[85]. Bizim çalışmamızda da hastaların almış olduğu kemoterapi rejimleri de incelendi. Platin olarak karboplatin ya da sisplatin kullanıldı. Karboplatinli tedaviler sisplatin toksisitelerini tolere edemeyen , böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve yeterli hematolojik fonksiyonu olan hastalarda tercih edildiği görüldü. Platin ile vinorelbin, pemetrexed, dosetaksel, paklitaksel, etoposid kombine edildi. Hastaların %33'ü gemitabin-sisplatin; %19'u vinorelbin-sisplatin; %19'u pemetrexed-sisplatin; %16'sı dosetaksel-sisplatin; %15'i paklitaksel-karboplatin; %13'ü hedefe yönelik enzim tedavisi(erlotinib, alektinib, afatinib, brigatinib, krizotinib); %8'i monoklonal antikor tedavisi; %5,8'i etoposid-sisplatin; %1,8'i topotekan tedavisi almıştır. Hastaların % 13'ü kemoterapi almamıştır ya da alamamıştır. Tedavi süresince takibi yapan hekimler tarafından tespit edilen bazı sık görülen yan etkiler de değerlendirildi. Hastaların %45'inde mukozit, bulantı, kusma, ishal ve yorgunluk gibi yan etkiler gözlemlendi. %41 hastada kemoterapi sonrası nötropeni gelişti. Yine sisplatin nefrotoksitesisi de sisplatin alan hastaların önceki ve sonraki kreatin değerleri, incelenerek değerlendirildi. Hastaların %51'i (n:159 hasta) sisplatinli tedaviler almış. Sisplatinli tedavi alanların tedavi öncesi ve sonrası kreatin değerleri incelendi. Kreatin değerleri en az 1,5 kat artış gösteren 11 hasta (%6,9) tespit edildi. Literatürde tek doz 50 mg/m<sup>2</sup> sisplatin alan hastalarda %30 oranında akut böbrek hasarı geliştiğini bildirmiştir. Sisplatin ilişkili böbrek hasarı ihtimali ilacın dozu ve uygulama sıklığına göre değişir. Bizim çalışmamızda da sisplatinin yaptığı akut böbrek hasarı literatürden daha nadir bulunmuştur. Bu durumun merkezimizde böbrek koruyucu önlemlerin uygulanması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Tüm bu değerlendirmelerin yanı sıra çalışmamızın kısıtlılıkları da mevcuttur. Bunların başlıcaları nispeten hasta sayısının az oluşu, tek merkezde yapılan bir çalışma olması ve retrospektif bir araştırma olması sayılabilir. CAO ve NLO nun farklı kanser türlerinde sağkalıma etkisini araştırmak için çok merkezli ve prospektif incelemeler daha yol gösterici olacaktır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Malignitenin gelişiminde ve prognozunda inflamasyon önemli rol oynamaktadır.

Akciğer kanseri hastalarının büyük oranda ileri evrede tespit edilmesi, rutin bir tarama yönteminin olmaması, tedavi seçeneklerinin çeşitli olmaması nedeniyle prognozu öngörebilmek, uygun tedavi seçeneklerini belirleyebilmek için maliyeti düşük ve noninvaziv belirteçlerin bulunması önemlidir.

Bizim çalışmamızda da diğer biyokimyasal parametrelerin sağ kalıma etkisinin istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemesi, CAO ve NLO ve LDH gibi inflamasyon markerlarının sağkalımı olumsuz etkilediğinin tespit edilmesi inflamasyon markerlarının tedaviye başlarken prognozu öngörmede faydalı olabileceğini . Ancak bunun için çok merkezli, daha büyük ölçekli, ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Aggarwal BB, Sung B, Gupta SC. *Inflammation and Cancer*. Springer; 2014.
2. Arakawa Y, Miyazaki K, Yoshikawa M, Yamada S, Saito Y, Ikemoto T, et al. Value of the CRP-albumin ratio in patients with resectable pancreatic cancer. *J Med Invest*. 2021;68: 244–255.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136: E359–86.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71: 209–249.
5. Deniz EB. *Kanser Epidemiyolojisi*. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Dergisi. 2022. doi:10.54247/soyd.2022.49
6. Humphrey LL, Johnson MS, Teutsch SM, Oregon Health Sciences University. Evidence-based Practice Center, U.S. Preventive Services Task Force. Lung Cancer Screening: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. 2004.
7. Korpanty GJ, Graham DM, Vincent MD, Leighl NB. Biomarkers That Currently Affect Clinical Practice in Lung Cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Front Oncol*. 2014;4: 204.
8. Karadoğan D. *Tütün ve Göğüs Hastalıkları*. Akademisyen Kitabevi; 2020.
9. Zhong L, Goldberg MS, Parent M-É, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2000. pp. 3–18. doi:10.1016/s0169-5002(99)00093-8
10. Cheng ES, Egger S, Hughes S, Weber M, Steinberg J, Rahman B, et al. Systematic review and meta-analysis of residential radon and lung cancer in never-smokers. *Eur Respir Rev*. 2021;30. doi:10.1183/16000617.0230-2020
11. Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Chaiyakunapruk N, Norman Scholfield C, Reifeld B, et al. Additive Synergism between Asbestos and Smoking in Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015. p. e0135798. doi:10.1371/journal.pone.0135798

12. Ron E, Preston DL, Mabuchi K, Thompson DE, Soda M. Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors. Part IV: Comparison of Cancer Incidence and Mortality. *Radiation Research*. 1994. p. S98. doi:10.2307/3578894
13. Hosgood HD 3rd, Wei H, Sapkota A, Choudhury I, Bruce N, Smith KR, et al. Household coal use and lung cancer: systematic review and meta-analysis of case-control studies, with an emphasis on geographic variation. *Int J Epidemiol*. 2011;40: 719–728.
14. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002;287: 1132–1141.
15. Hancock DG, Langley ME, Chia KL, Woodman RJ, Shanahan EM. Wood dust exposure and lung cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2015;72: 889–898.
16. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6: e17479.
17. Timofeeva MN, Hung RJ, Rafnar T, Christiani DC, Field JK, Bickeböller H, et al. Influence of common genetic variation on lung cancer risk: meta-analysis of 14 900 cases and 29 485 controls. *Hum Mol Genet*. 2012;21: 4980–4995.
18. Amos CI, Pinney SM, Li Y, Kupert E, Lee J, de Andrade MA, et al. A susceptibility locus on chromosome 6q greatly increases lung cancer risk among light and never smokers. *Cancer Res*. 2010;70: 2359–2367.
19. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97: 425–432.
20. Hasegawa Y, Ando M, Kubo A, Isa S-I, Yamamoto S, Tsujino K, et al. Human papilloma virus in non-small cell lung cancer in never smokers: a systematic review of the literature. *Lung Cancer*. 2014;83: 8–13.
21. Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, Jonsson HH, Kristjansson K, Arnason S, et al. Familial risk of lung carcinoma in the Icelandic population. *JAMA*. 2004;292: 2977–2983.

22. Borczuk AC, Gorenstein L, Walter KL, Assaad AA, Wang L, Powell CA. Non-Small-Cell Lung Cancer Molecular Signatures Recapitulate Lung Developmental Pathways. *The American Journal of Pathology*. 2003. pp. 1949–1960. doi:10.1016/s0002-9440(10)63553-5
23. Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2005. pp. 131–139. doi:10.1038/sj.bjc.6602258
24. Weinstein JN, The Cancer Genome Atlas Research Network, Collisson EA, Mills GB, Mills Shaw KR, Ozenberger BA, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nature Genetics*. 2013. pp. 1113–1120. doi:10.1038/ng.2764
25. Weinstein IB, Bernard Weinstein I. Addiction to Oncogenes--the Achilles Heel of Cancer. *Science*. 2002. pp. 63–64. doi:10.1126/science.1073096
26. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015. pp. 1240–1242. doi:10.1097/jto.0000000000000663
27. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10: 1243–1260.
28. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11: 1204–1223.
29. Nana-Sinkam SP, Powell CA. Molecular biology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143: e30S–e39S.
30. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J*. 2004;24: 898–904.

31. Tas D. Paraneoplastic Syndromes in Lung Cancer. *Lung Cancer - Strategies for Diagnosis and Treatment*. 2018. doi:10.5772/intechopen.79127
32. Holbrechts S, Gorham J, Sideris S, Meert A-P, Durieux V, Berghmans T, et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature. *Lung Cancer*. 2017. pp. 93–101. doi:10.1016/j.lungcan.2017.01.016
33. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist*. 2018;23: 844–848.
34. Tanoue LT, Detterbeck FC. *Lung Cancer: A Practical Approach to Evidence-Based Clinical Evaluation and Management*. Elsevier Health Sciences; 2018.
35. Nakamura K, Saji H, Nakajima R, Okada M, Asamura H, Shibata T, et al. A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40: 271–274.
36. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141: 662–670.
37. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28: iv1–iv21.
38. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143: e314S–e340S.
39. Figueroa PU, Marques E, Cilento VJ, Giroux DJ, Nishimura KK, Detterbeck FC, et al. Completeness of Resection and Long-term Survival of Patients Undergoing Resection for Pathological T3 Non-small-cell Lung Cancer: An International Association for the Study of Lung Cancer Analysis. *J Thorac Oncol*. 2023. doi:10.1016/j.jtho.2023.09.277

40. Hirsh V, Melosky B. Update on the Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in New Era of Personalised Medicine. *Frontiers Media SA*; 2018.
41. Detterbeck FC, Franklin WA, Nicholson AG, Girard N, Arenberg DA, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Background Data and Proposed Criteria to Distinguish Separate Primary Lung Cancers from Metastatic Foci in Patients with Two Lung Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11: 651–665.
42. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013;24: 54–59.
43. Kozower BD, Lerner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143: e369S–e399S.
44. Gray A, Read S, McGale P, Darby S. Lung cancer deaths from indoor radon and the cost effectiveness and potential of policies to reduce them. *BMJ.* 2009;338: a3110.
45. Brose AD, Michalski K, Ruf J, Tosch M, Eschmann SM, Schreckenberger M, et al. PET/CT Reading for Relapse in Non-small Cell Lung Cancer After Chemoradiotherapy in the PET-Plan Trial Cohort. 2023.
46. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol.* 2008;3: 457–466.
47. Nugent WC, Edney MT, Hammerness PG, Dain BJ, Maurer LH, Rigas JR. Non-small cell lung cancer at the extremes of age: impact on diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg.* 1997;63: 193–197.

48. Albain KS. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the southwest oncology group experience. 1991.
49. Palomares MR, Sayre JW, Shekar KC, Lillington LM, Chlebowski RT. Gender influence on weight-loss pattern and survival of nonsmall cell lung carcinoma patients. *Cancer*. 1996;78: 2119–2126.
50. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Gender, histology, and time of diagnosis are important factors for prognosis: analysis of 1499 never-smokers with advanced non-small cell lung cancer in Japan. *J Thorac Oncol*. 2010;5: 1011–1017.
51. Mutti L, Zhang J, Rahouma M. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Frontiers Media SA*; 2023.
52. Sakao Y, Nakazono T, Sakuragi T, Natsuaki M, Itoh T. Predictive factors for survival in surgically resected clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2004;77: 1157–61; discussion 1161–2.
53. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R, American College of Chest Physicians. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest*. 2003;123: 226S–243S.
54. Lai Y, Wang X, Zeng T, Xing S, Dai S, Wang J, et al. Serum VEGF levels in the early diagnosis and severity assessment of non-small cell lung cancer. *J Cancer*. 2018;9: 1538–1547.
55. Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJF, McArdle CS, Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2002;87: 264–267.
56. Jin Y, Sun Y, Shi X, Zhao J, Shi L, Yu X. Prognostic value of circulating C-reactive protein levels in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2014;10 Suppl: C160–6.
57. Lee JG, Cho BC, Bae MK, Lee CY, Park IK, Kim DJ, et al. Preoperative C-reactive protein levels are associated with tumor size and lymphovascular invasion in resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;63: 106–110.

58. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB, Newman AB, Bauer DC, Satterfield S, et al. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14: 2413–2418.
59. Ye X, Li Y, Iezzi R. Local ablative therapies for the management of lung cancer. *Frontiers Media SA*; 2023.
60. Tokuyama N, Takegawa N, Nishikawa M, Sakai A, Mimura T, Kushida S, et al. Pretreatment Glasgow prognostic score as a predictor of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced gastric cancer. *PLoS One.* 2021;16: e0247645.
61. Koh YW, Lee HW. Prognostic impact of C-reactive protein/albumin ratio on the overall survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancers receiving palliative chemotherapy. *Medicine .* 2017;96: e6848.
62. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One.* 2013;8: e59321.
63. Liu X, Sun X, Liu J, Kong P, Chen S, Zhan Y, et al. Preoperative C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Gastric Cancer. *Transl Oncol.* 2015;8: 339–345.
64. Yang J-R, Xu J-Y, Chen G-C, Yu N, Yang J, Zeng D-X, et al. Post-diagnostic C-reactive protein and albumin predict survival in Chinese patients with non-small cell lung cancer: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2019;9: 8143.
65. Zhang F, Ying L, Jin J, Chen K, Zhang N, Wu J, et al. The C-reactive protein/albumin ratio predicts long-term outcomes of patients with operable non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8: 8835–8842.
66. Alberici Pastore C, Paiva Orlandi S, González MC. Association between an inflammatory-nutritional index and nutritional status in cancer patients. *Nutr Hosp.* 2013;28: 188–193.
67. Zhou T, Zhan J, Hong S, Hu Z, Fang W, Qin T, et al. Ratio of C-Reactive Protein/Albumin is An Inflammatory Prognostic Score for Predicting Overall Survival of Patients with Small-cell Lung Cancer. *Sci Rep.* 2015;5: 10481.

68. Yamauchi Y, Safi S, Muley T, Warth A, Herth FJF, Dienemann H, et al. C-reactive protein-albumin ratio is an independent prognostic predictor of tumor recurrence in stage IIIA-N2 lung adenocarcinoma patients. *Lung Cancer*. 2017;114: 62–67.
69. Milner JD, Ward JM, Keane-Myers A, Paul WE. Lymphopenic mice reconstituted with limited repertoire T cells develop severe, multiorgan, Th2-associated inflammatory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104: 576–581.
70. Kosmidis P, Krzakowski M, ECAS Investigators. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer*. 2005;50: 401–412.
71. Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*. 1992;80: 1639–1647.
72. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, Allen KL, Marks RS, Mailliard JA, et al. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer. Pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*. 2006;107: 781–792.
73. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer*. 2001;92: 2399–2405.
74. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration*. 2004;71: 170–173.
75. Lacy P. Secretion of Cytokines and Chemokines by Innate Immune Cells. *Frontiers Media SA*; 2015.
76. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14: 864–869.
77. Li X, Han Z, Cheng Z, Yu J, Liu S, Yu X, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of recurrence following thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *PLoS One*. 2014;9: e110546.

78. Sharaiha RZ, Halazun KJ, Mirza F, Port JL, Lee PC, Neugut AI, et al. Elevated preoperative neutrophil:lymphocyte ratio as a predictor of postoperative disease recurrence in esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18: 3362–3369.
79. Zhang H, Zhang L, Zhu K, Shi B, Yin Y, Zhu J, et al. Prognostic Significance of Combination of Preoperative Platelet Count and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (COP-NLR) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Based on a Large Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10: e0126496.
80. Liu KX, Haas-Kogan D, Laprie A. Role of Radiotherapy in the Era of Targeted Therapy and Precision Oncology. *Frontiers Media SA*; 2022.
81. He M, Chi X, Shi X, Sun Y, Yang X, Wang L, et al. Value of pretreatment serum lactate dehydrogenase as a prognostic and predictive factor for small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum-containing chemotherapy. *Thorac Cancer*. 2021;12: 3101–3109.
82. Danner BC, Didilis VN, Wiemeyer S, Stojanovic T, Kitz J, Emmert A, et al. Long-term survival is linked to serum LDH and partly to tumour LDH-5 in NSCLC. *Anticancer Res*. 2010;30: 1347–1351.
83. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, Gemba K, Bessho A, Segawa Y, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;43: 301–307.
84. Rahnea-Nita R-A, Stoian A-R, Anghel R-M, Rebegea L-F, Ciuhu A-N, Bacinschi X-E, et al. The Efficacy of Immunotherapy in Long-Term Survival in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Associated with the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH). *Life*. 2023;13. doi:10.3390/life13061279
85. Sugawara S, Tanaka K, Imamura F, Yamamoto N, Nishio M, Okishio K, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with metastatic squamous non-small-cell lung cancer in KEYNOTE-407. *Cancer Sci*. 2023;114: 3330–3341.

