



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE ELİXHAUSER
KOMORBİDİTE ENDEKSİ İLE KOMORBİDİTE VE
SAĞKALIM DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FURKAN CEM KÖKTEN

SAMSUN - 2025



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE ELİXHAUSER
KOMORBİDİTE ENDEKSİ İLE KOMORBİDİTE VE
SAĞKALIM DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Furkan Cem KÖKTEN

Danışman: Prof. Dr. Meftun ÜNSAL

SAMSUN – 2025

BEYANI

Hazırladığım uzmanlık tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.



ÖZET

KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE ELIXHAUSER KOMORBİDİTE ENDEKSİ İLE KOMORBİDİTE VE SAĞKALIM DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç:Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında komorbiditeler, tedavi seçimlerini ve sağkalımı etkileyen önemli faktörler arasındadır.ÖzellikleElixhauserkomorbidite endeksinin sağkalımıöngörmede, diğer skorlara kıyasla daha güçlü bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada,KHDAK tanısı alan hastalarda Elixhauserkomorbiditeendeksi kullanılarakkomorbiditelerin tanı alma süresi,tedavi sırasındaki toksiteleri ve sağkalım üzerindeki etkilerini değerlendirmeyiamaçladık.

Gereç ve Yöntem:Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine 1 Ocak 2019- 1 Ocak 2024 tarihleri arasında başvuran 296'sı erkek, 43'ü kadın olmak üzere histopatolojik olarak küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı almış toplam 339 hasta çalışmaya dahil edildi. Elixhauserkomorbidite endeksinin Van Walravenalgoritmasına göre puanlama hesaplanarak, KHDAK hastalarda komorbidite etkisini belirlemede temel bir araç olarak kullanıldı. Ayrıca hastaların demografik ve tedavi sürecindeki klinik özellikleri,tanı alma süreleri,tedavi sonrası toksiteleri de retrospektif olarak kaydedildi.

Bulgular:Çalışmaya dahil edilen 339 hastanın %73.16'sında 1 veya 1'den çok komorbidite saptanırken, %26,84'ünde (n=91) ise herhangi bir komorbidite olmadığı bulundu. Van Walraven algoritmasına göre, komorbiditelerin puanlaması arttıkça sağkalım süresinin kısaldığı gösterildi ($p<0,05$). Komorbiditesi olmayan hastaların tanı alma süreleri ve tedavi sırasındaki toksiteleri daha az iken, yaşam süreleri anlamlı şekilde daha uzun idi ($p=0,001$). Ayrıca, diabetes mellitus, hipertansiyon,kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım gibi komorbiditelerin sağkalım süresiyle anlamlı ilişki gösterdiği bulundu ($p<0,05$). Van Walraven algoritması ile hesaplanan Elixhauser komorbidite endeksi skorlarının, sağkalımı öngörmede önemli bir araç olduğu ve skor arttıkça ölüm riskinin belirgin şekilde yükseldiği gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre,KHDAK hastalarında komorbidite varlığının, tanı alma, sağkalım süresi ve yan etkilerüzlerindeönemli bir etkisi olduğu ortaya çıkardı. Komorbiditesi olmayan hastalarda sağkalım süresinin daha uzun,tanı alma süresinin daha kısa olduğu görüldü ($p<0,05$). KOAH,hipertansiyon,diabetesmellitus gibi komorbiditelerin sağkalım üzerinde belirgin olumsuz etkileri olduğu saptanırken, astım tanısı alanlarındaha uzun sağkalım süresi olduğu saptandı. Elixhauserskorlamasınınliteratür ile uyumlu olarak sağkalım ile negatif korelasyonu olduğu bulundu. Çalışmamız, KHDAK hastalarında komorbidite değerlendirmesinde

bizim de kullandığımız bu metodunkanserli hastalarda sağkalımıöngörmede etkili bir araç olarak prognozu iyileştirebileceğini gösterdi. Bu nedenle rutin klinik uygulamada standart hale getirilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Komorbidite, Elixhauser Endeksi



ABSTRACT

Evaluation Of Comorbidity And Survival Using The Elixhauser Comorbidity Index In Non-Small Cell Lung Cancer

Objective: Comorbidities are among the key factors influencing treatment choices and survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The Elixhauser Comorbidity Index has been reported to be a stronger predictor of survival compared to other scoring systems. In this study, we aimed to evaluate the impact of comorbidities on the time to diagnosis, treatment-related toxicities, and overall survival in patients diagnosed with NSCLC using the Elixhauser Comorbidity Index.

Materials and Methods: A total of 339 patients diagnosed histopathologically with non-small cell lung cancer (NSCLC), including 296 males and 43 females, who presented to the Department of Pulmonary Diseases at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hospital between January 1, 2019, and January 1, 2024, were included in the study. The Elixhauser Comorbidity Index was calculated using the Van Walraven algorithm and utilized as a fundamental tool to assess the impact of comorbidities in NSCLC patients. Additionally, patients' demographic characteristics, clinical features during the treatment process, time to diagnosis, and post-treatment toxicities were recorded retrospectively.

Results: Among the 339 patients included in the study, 73.16% had one or more comorbidities, while 26.84% (n=91) had no comorbidities. According to the Van Walraven algorithm, an increase in comorbidity scores was associated with a shorter survival duration ($p<0.05$). Patients without comorbidities had shorter time to diagnosis, lower treatment-related toxicity, and significantly longer survival compared to those with comorbidities ($p=0.001$). Additionally, comorbidities such as diabetes, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma were found to be significantly associated with survival duration ($p<0.05$). The Elixhauser Comorbidity Index scores, calculated using the Van Walraven algorithm, were identified as an important tool for predicting survival, with higher scores being significantly associated with an increased risk of mortality.

Conclusion: According to the results of our study, the presence of comorbidities in NSCLC patients has a significant impact on the time to diagnosis, survival duration, and treatment-related adverse effects. Patients without comorbidities had a longer survival duration and a shorter time to diagnosis ($p<0.05$). While comorbidities such as COPD, hypertension, and diabetes mellitus were found to have a significantly negative impact on survival, patients diagnosed with asthma had a longer survival duration. The Elixhauser scoring system was found to be negatively correlated with survival, consistent with the literature. Our study demonstrated that the method we used for comorbidity assessment in NSCLC patients is an effective tool for predicting survival in cancer patients and may contribute to improving prognosis. Therefore, we believe that integrating this scoring system into routine clinical practice would be appropriate.

Keywords: Lung cancer, comorbidity, Elixhauser Comorbidity Index



İÇİNDEKİLER

BEYANI	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğer Kanseri	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Akciğer Kanseri Patolojisi	5
2.1.3. Akciğer Kanseri ve Evreleme	6
2.1.4 Akciğer Kanseri ve Klinik	7
2.1.5 Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri.....	8
2.1.6 Akciğer Kanserinde Tedavi	10
2.1.7 Akciğer kanseri ve Prognoz	13
2.2 Komorbidite Endeksleri.....	13
2.2.1.Elixhauser Komorbidite Endeksi	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
4.BULGULAR.....	18
4.1.ElixHauser Komorbidite Endeksi Analizi.....	23
5.TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR.....	47
8.EKLER.....	55
8.1 Etik Kurul Kararı	55
8.2.Orjinallik Raporu	56

KISALTMALAR

ALK	:Anaplastic Lymphoma Kinase
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
EBUS	:Endobronşiyal Ultrasonografi
ECOG	:Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru
EGFR	:Epidermal Growth Factor Receptor
İPF	:İdiopatik Pulmoner Fibrozis
KHAK	:Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	:Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	:Kemoterapi
LASLC	:Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği
MRI	:Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)
OS	:Genel Sağkalım (Overall Survival)
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
PTE	:Pulmoner Tromboemboli
RA	:Romatoid artrit
RT	:Radyoterapi
SABR	:Stereotaktik Ablatif Radyoterapi
SPSS	:Statistical Package for the Social Sciences
SRS	:Stereotaktik Radyocerrahi
TTİAB	:Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Van Walraven Algoritmasına Göre Puan Dağılımı	15
Şekil 2: Elixhauser Skor ile Yaşam Süresi Arasındaki İlişki	23
Şekil 3: Elixhauser Skor ile Kilo Kaybı Arasındaki İlişki	23
Şekil 4: Akciğer Komorbiditeleri ile Elix Skor Arasındaki İlişki	24
Şekil 5: Akciğer Dışı Komorbiditeler ile Elix Skor Arasındaki İlişki	25
Şekil 6: Akciğer Komorbiditeleri ile Yaşam Süresi Arasındaki İlişki	27
Şekil 7: Yoğun Bakım Yatışı ile Yaşam Süresi Arasındaki İlişki	28



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Akciğer Kanseriinde 8. Evreleme	6
Tablo 2: Hastaların Demografik Özellikleri	18
Tablo 3: Hastaların Komorbiditelerine Göre Özellikleri	19
Tablo 4:Hastaların Komorbiditeleri ile Tanı Süresi Arasındaki İlişki	20
Tablo 5: Komorbiditelerin Cinsiyet ile Arasındaki İlişki	21
Tablo 6: Komorbiditelerin Tedavi Yöntemine Göre Özellikleri	21
Tablo 7: Hastaların Komorbiditelerinin Tedaviye Yanıt, Yan Etki ve Kullanılan İlaç Sayısına Göre Değerlendirilmesi	22
Tablo 8: Komorbidite Grupları ile Sağkalım Arasındaki İlişki	25
Tablo 9: Akciğer Dışı Komorbiditelerin Sağkalım Analizi	26
Tablo 10: Semptomlar ile Sağkalım Arasındaki İlişki	27



1.GİRİŞ

2024 yılında ABD'de yaklaşık 234,580 yeni akciğer kanseri vakası ve akciğer kanserine bağlı ölümler ise 125,070 kişi olarak kaydedilmiştir. Erkeklerde insidans 116.3/100,000, kadınlarda 118.2/100,000 iken; mortalite oranları erkeklerde 65.8/100,000, kadınlarda 59.3/100,000 olarak raporlanmıştır (1).2022 yılında Türkiye'de akciğer kanseri nedeniyle gerçekleşen ölüm sayısı 38.505 olarak bildirilmiştir. Bu bulgular, akciğer kanserini kansere bağlı ölümler arasında en yaygından olarak öne çıkarmaktadır (2).

Akciğer kanseri, histolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. KHDAK, tüm akciğer kanseri vakalarının %85'ini oluşturarak daha geniş bir popülasyonu etkilemektedir(3). KHDAK, kendi içinde adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom gibi alt gruplara ayrılmaktadır. Adenokarsinom, hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık görülen histolojik alt tip olup kadınlarda diğer histolojik alt tiplerden daha yaygın olarak saptanmaktadır(4).

KHDAK hastalarının %50-60'ında tanı anında uzak metastaz tespit edilmekte, bu durum tedavi seçeneklerini sınırlandırmakta ve sağkalım oranlarını olumsuz etkilemektedir. Beş yıllık sağkalım oranları hastalık evresine bağlı olarak %4 ile %68 arasında değişmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde tanı konulması, tedavi sonuçlarını ve sağkalım oranlarını önemli ölçüde azaltmaktadır(5).

Akciğer kanseri hastalarında komorbiditeler, hastalığın seyri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu etkileri ölçmek için çeşitli komorbidite skorlamaları ve endeksler kullanılmaktadır.En yaygın olarak Charlson ve Elixhauser skorlamaları kullanılır.Her iki skorlamanın birbirine üstün özellikleri bulunmaktadır(6).Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıklar, tanı ve tedavi süreçlerini etkileyerek sağkalım oranlarını düşürmektedir(7). Literatürde, KOAH'ın akciğer kanseri gelişme riskini 2-4 kat artırdığı ve sağkalım üzerine olumsuz etki yaptığı belirtilmektedir(8). Aynı şekilde, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi sistemik komorbiditeler, kemoterapiye radyoterapiye yanıtı olumsuz etkileyerek prognoz kötüleştirebilmektedir(9).

Bu çalışmanın amacı küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı alan hastalarda Elixhauser komorbidite endeksi kullanılarak komorbiditelerin tanı süresi,

tedavi sırasında gelişen toksisiteler, sağkalım ve hastalığın klinik seyri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Tanım

Akciğer kanseri, akciğer dokusundaki hücrelerin kontrolsüz büyümesiyle ortaya çıkan bir kanser çeşididir.

Akciğer kanseri, histolojik olarak iki ana gruba ayrılmaktadır: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük kücre dışı akciğer kanseri (KHDAK). Küçük hücreli akciğer kanseri, tüm vakaların yaklaşık %15'ini oluştururken, KHDAK, daha sık görülen ve vakaların %85'ini oluşturan bir alt gruptur(3). Akciğer kanserinin risk faktörleri arasında sigara kullanımı, mesleki maruziyetler, çevresel etkenler ve genetik yatkınlık önemli rol oynamaktadır. Literatürde, akciğer kanseri tanısı konulan hastaların yaklaşık %85'inin sigara ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(10). Sigara dışındaki faktörler arasında radon gazı, hava kirliliği ve mesleki kimyasallara uzun süre maruziyet bulunmaktadır(11).

Risk Faktörleri

Akciğer kanseri için en önemli nedenlerden biri tütün kullanımıdır. Sigara içen bireylerde akciğer kanseri görülme olasılığı, içmeyenlere göre 15-30 kat daha fazladır. Sigara, akciğer dokusunda genetik mutasyonlara yol açarak kansere neden olan en yaygın çevresel etkidir. Dünya genelinde, akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85'inin sigara ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, pasif içicilik de önemli bir faktördür ve sigara dumanına maruz kalan bireylerde kansere yakalanma ihtimalini artırmaktadır (12).

Radon gazı, asbest ve endüstriyel kimyasallar, akciğer kanserinin başlıca çevresel risk faktörleri arasında yer almaktadır. Radon gazı, özellikle kapalı ortamlarda birikerek solunum yoluyla akciğer dokusuna ulaşabilir ve kansere neden olabilir. Asbest gibi endüstriyel maddelere uzun süre maruz kalan bireylerde, sigara kullanımıyla birleştiğinde akciğer kanseri riski daha da artmaktadır. Buna ek olarak, hava kirliliği, özellikle yoğun endüstriyel bölgelerde ve büyük şehirlerde yaşayan bireylerde akciğer kanseri gelişme riskini artırmaktadır(13).

Genetik yatkınlık, bireylerin kansere karşı duyarlılığını etkileyen bir diğer önemli faktördür. Ailede akciğer kanseri öyküsü olan bireylerde risk daha yüksektir. Genetik mutasyonlar ve ailesel yatkınlık, sigara ve çevresel maruziyetler ile birleştiğinde akciğer kanseri yakalanma ihtimalini önemli ölçüde artırabilmektedir(14).

Cinsiyet ve Yaş'a Göre Dağılım

Akciğer kanseri erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekle birlikte, kadınlarda sigara kullanımındaki artış bu farkın giderek azalmasına neden olmuştur. Vakaların büyük çoğunluğu ileri yaşlarda görülmekle birlikte, genç bireylerde genetik faktörler ve çevresel maruziyetler bu hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır(15).

Beslenme ve Diyet

Beslenme alışkanlıkları, akciğer kanseri gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Antioksidan içeriği yüksek olan besinlerin, oksidatif stres kaynaklı DNA hasarını önleyebileceği ve bu şekilde kansere karşı koruyucu bir etki sağlayabileceği düşünülmektedir. Özellikle meyve ve sebze tüketimi üzerine yapılan bazı çalışmalar, bu tür gıdaların akciğer kanseri riskini azaltabileceğini öne sürmektedir. Ancak uzun süreli prospektif çalışmalarda bu ilişkinin tutarlı şekilde gösterilememesi, diyetin etkisinin bireylerin genetik yatkınlıkları ve diğer yaşam tarzı faktörleriyle değişebileceğini düşündürmektedir. Bunun aksine, yoğun şekilde işlenmiş veya yüksek sıcaklıkta pişirilmiş etlerin tüketimi, oluşabilecek kanserojen bileşiklerle bağlantılı olarak, akciğer kanseri riskini artırabilir. Ayrıca, alkol tüketimi ve sigara kullanımı arasındaki yakın ilişki nedeniyle, alkolün kanser üzerindeki bağımsız etkisini değerlendirmek oldukça güçtür(16,17).

Genetik Mutasyonlar

Akciğer kanserinin moleküler biyolojisi incelendiğinde, bazı genetik mutasyonların hastalık gelişiminde belirleyici olduğu görülmektedir. Küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarının büyük bir kısmında EGFR mutasyonları ve ALK gibi hedeflenebilir genetik değişiklikler bulunmaktadır. Bu mutasyonlar, tümör hücrelerinin büyümesi ve çoğalmasını tetiklemektedir ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserinde ise RB1 ve TP53 gibi tümör baskılayıcı genlerin mutasyonu yaygın olarak görülmektedir(18).

Genetik Yatkınlık ve Çevresel Etkileşim

Genetik faktörler, çevresel maruziyetlerle birleştiğinde akciğer kanseri riskini daha da artırabilmektedir. Özellikle sigara dumanında bulunan kanserojen maddeler, genetik yatkınlığı olan bireylerde DNA hasarını artırarak kanser gelişimini hızlandırabilir. Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte değerlendirilmesinin önemini vurgulanmaktadır(19).

2.1.2. Akciğer Kanseri Patolojisi

Akciğer kanseri, histopatolojik özelliklerine göre farklı alt gruplara ayrılır ve bu gruplar, hem tedavi stratejilerinin belirlenmesinde hem de hastalığın seyrinde kritik bir öneme sahiptir. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır.

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

Adenokarsinom

KHDAK vakalarının en sık görülen alt tipidir. Sigara içmeyenlerde ve kadınlarda daha yaygın görülen adenokarsinom, genellikle periferik yerleşim gösterir. EGFR, ALK ve KRAS mutasyonları gibi genetik değişiklikler, adenokarsinom vakalarında sıklıkla gözlenir. Mukus üretimi ve glandüler yapılar adenokarsinomun ayırt edici özelliklerindendir(20).

Skvamöz Hücreli Karsinom

Sigara kullanımı ile yakından ilişkili olan bu alt tip, genellikle merkezi bronşiyal bölgelerde yerleşir. Histolojik olarak keratinizasyon ve intersellüler köprüler gözlenir (21).

Büyük Hücreli Karsinom

KHDAK'nin en az görülen alt tipidir. Hem merkezi hem de periferik yerleşebilir. Büyük hücreli karsinomda hücreler yuvarlak ve belirgin çekirdeklidir. Tedavi genellikle cerrahi ve sistemik kemoterapiye dayanır (21).

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

Son derece hızlı ilerleyen bu kanser tipi, genellikle erken evrelerde akciğer dışı organlara metastaz yapar. Diğer akciğer kanseri türlerinden farklı olarak kemoterapiye genellikle olumlu yanıt verir. Ancak tanı konduğunda genellikle ileri evreye ulaşmış olur ve prognozu genellikle kötüdür(22).

Akciğer kanseri tanısında patolojik değerlendirme, biyopsi materyalinden elde edilen hücrelerin histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemelerine dayanır. KHDAK ve KHAK arasındaki ayrım, tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir. Ayrıca, patolojik analizde kullanılan moleküler testler, hedefe yönelik tedavi ve prognoz tahmini için değerli bilgiler sağlar(23,24).

2.1.3. Akciğer Kanseri ve Evreleme

Akciğer kanserinin doğru evrelenmesi, tedavi stratejisinin belirlenmesinde ve prognoz tahmininde önemli bir rol oynar. Evreleme, tümörün boyutunu, lenf nodu tutulumu varlığını ve metastaz durumunu değerlendiren TNM sınıflamasıyla yapılır. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneği (IASLC) tarafından geliştirilen TNM evreleme sistemi, en yaygın kullanılan evreleme yöntemidir. TNM 9. evrelemesinde, T faktörünün 8. evrelemedeki tanımlaması korunmuştur. N2 kategorisinde, tek istasyon ile aynı tarafta birden fazla mediastinal lenf nodu metastazı arasında sağkalım farkı saptanmıştır. Bu doğrultuda, tek N2 istasyonu metastazı N2a, birden fazla N2 istasyonu metastazı ise N2b olarak tanımlanmıştır. Uzak organ metastazı tanımlayan M faktöründe M1a ve M1b kategorilerinde değişiklik yapılmazken, M1c alt gruplara ayrılmıştır. Tek organ sisteminde çoklu ekstratorasik metastaz M1c1, birden fazla organda çoklu ekstratorasik metastaz M1c2 olarak belirlenmiştir. Burada kemiklerin tek sistem sayılacağı ve birden fazla kemikte metastaz olsa bile başka bir organda metastaz yoksa M1c1 olarak değerlendirileceği vurgulanmıştır(25) (Tablo 1’de akciğer kanserinde 8.evreleme gösterilmiştir)

Tablo 1: Akciğer Kanserinde 8. Evreleme

Kategori	Tanım
T1	Tümör çapı ≤ 3 cm, ana bronş ve çevre dokulara invazyon yok.
T2	Tümör çapı > 3 cm ve ≤ 5 cm veya ana bronşa invazyon, lobar atelektazi/pnömoni var.
T3	Tümör çapı > 5 cm ve ≤ 7 cm veya göğüs duvarı, frenik sinir, parietal plevra invazyonu.
T4	Tümör çapı > 7 cm veya diyafram, mediastinum, büyük damar invazyonu, farklı loblarda tümör odakları.
N0	Lenf nodu tutulumu yok.
N1	Ipsilateral peribronşiyal veya hiler lenf nodu tutulumu.
N2	Ipsilateral mediastinal veya subkarinal lenf nodu tutulumu.
N3	Kontralateral mediastinal, hiler veya supraklavikular lenf nodu tutulumu.
M0	Uzak metastaz yok.
M1a	Plevral nodüller, plevral/ perikardiyal sıvıda malignite varlığı.
M1b	Tek uzak metastatik odak.
M1c	Birden fazla uzak metastatik odak.
EVRE	TNM Kriterleri
Evre I	T1-2, N0, M0: Lokalize tümör, lenf nodu ve metastaz yok.
Evre II	T1-2, N1, M0 veya T3, N0, M0: Lenf nodu tutulumu veya daha büyük tümör.
Evre IIIA	T1-4, N2, M0 veya T3, N1-2, M0: Mediastinal lenf nodu tutulumu var.
Evre IIIB	T4, N3, M0: Lokal ileri tümör, uzak lenf nodu tutulumu.
Evre IV	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1: Uzak metastaz var.

BT (Bilgisayarlı tomografi), tümör boyutu ve lokal yayılımı değerlendirmek için temel yöntemdir. PET/BT (Pozitron emisyon tomografisi) lenf nodu metastazlarını ve uzak metastazları yüksek duyarlılıkla saptar. MRI (Manyetik rezonans görüntüleme) beyin metastazlarını tespit etmek için kullanılır(26).

2.1.4Akciğer Kanseri ve Klinik

Akciğer kanseri, dünya genelinde en sık görülen ve kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer alan bir kanser türüdür. Klinik seyri, tümörün tipi, yerleşimi, büyüme hızı ve metastaz durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Hastaların çoğunda tanı konulduğunda hastalık ileri evrede olup semptomlar genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Bununla birlikte erken evrede yakalanan vakalarda semptomlar genellikle spesifik olmayan bir şekilde başlar ve progresyon gösterdikçe belirgin hale gelir. Hastaların genel sağlık durumu, komorbiditeleri ve tümörün evresi de klinik tabloyu şekillendirir(27).

Genel Klinik Özellikler

Akciğer kanserinin klinik özellikleri, tümörün yerleşim yeri, büyüklüğü, metastatik durumu ve tümörün neden olduğu çevresel etkilerle ilişkilidir. Genel semptomlar arasında yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı; solunumsal belirtiler arasında öksürük, balgam ve hemoptizi bulunmaktadır. Ayrıca, metastazların yerleşim yerine göre semptomlar(kemik ağrıları, baş dönmesi, baş ağrısı gibi santral sinir sistemine ait ve nörolojik semptomlar) ve paraneoplastik sendromlar hastaların önemli bir kısmında görülmektedir(28).

Akciğer Kanseri Semptomları

Akciğer kanserinde görülen semptomlar genellikle üç ana grupta incelenir. Primer tümöre bağlı semptomlartümörün akciğer içindeki etkileri sonucu gelişir. Metastaza bağlı olanlar tümörün uzak organlara yayılımına bağlı olarak ortaya çıkar. Paraneoplastik sendromlar tümörün salgıladığı maddelerin sistemik etkileri sonucu gelişir(29).

Öksürük

Öksürük, akciğer kanserinin en sık görülen semptomlarından biridir. Tümörün bronşlarda yaptığı irritasyon veya hava yollarında yarattığı obstrüksiyon nedeniyle ortaya çıkar. Özellikle uzun süredir devam eden öksürüğün karakter değiştirmesi, akciğer kanseri için bir alarm bulgusu olarak değerlendirilmelidir(30).

Hemoptizi

Kanlı balgam veya kan tükürme olarak tanımlanan hemoptizi, genellikle tümörün bronşiyal damarlar üzerindeki invazyonu nedeniyle gelişir (31).

Nefes Darlığı (Dispne)

Dispne, bronş obstrüksiyonu, plevral efüzyon veya tümörün direkt akciğer dokusunu etkileyerek solunum kapasitesini azaltması sonucu ortaya çıkar. İleri evrede tanı alan hastaların çoğunda dispne görülebilir(32).

Göğüs Ağrısı

Göğüs ağrısı genellikle tümörün plevraya, göğüs duvarına veya mediastinal yapılara invazyonu sonucu gelişir. Ağrı genellikle lokalize olup şiddeti hastadan hastaya değişiklik gösterebilir(32).

Sistemik Semptomlar

Halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık gibi sistemik semptomlar hastalığın ileri evresinde sık görülür. Bu semptomlar hem tümörün metabolik etkileri hem de paraneoplastik süreçlerle ilişkilidir(33).

2.1.5 Akciğer Kanseri Tanı Yöntemleri

Akciğer Kanseri Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer kanserinin erken tanı ve evrelemesinde görüntüleme teknikleri hayati öneme sahiptir. Bu yöntemler, tümörün yerini, boyutunu ve çevre dokularla ilişkisini belirleyerek uygun tedavi planının oluşturulmasına yardımcı olur. Günümüzde kullanılan ileri görüntüleme teknolojileri, kanserin yayılımını tespit etmede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli bir rol oynamaktadır.

Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi, düşük maliyetli ve kolay erişilebilir bir yöntem olmasına rağmen, erken evre akciğer kanserini tespit etmede sınırlı bir duyarlılığa sahiptir. Özellikle küçük boyutlu veya merkezi yerleşimli lezyonlar, grafide gözden kaçabilir. Buna karşın, ileri evrelerde büyük kitlelerin veya plevral sıvının saptanmasında faydalıdır(34).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi, akciğer kanseri tanısında ve evrelemesinde standart bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir. BT, hem parankimal lezyonların daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar hem de mediastinal lenf nodlarının büyüklüğünü ve metastatik yayılımını tespit etmek için kullanılır. Yüksek

özünürlüklü görüntüler, cerrahi veya invaziv biyopsi kararlarının alınmasına rehberlik eder(35).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve PET/BT

PET/BT, tümörlerin metabolik aktivitesini ölçerek malign ve benign lezyonları ayırt etmede önemli bir role sahiptir. PET/BT akciğer kanseri evrelemede kullanılan en hassas yöntemlerden biridir. Özellikle uzak metastazları saptamada ve radyoterapi planlamasında tercih edilir(36).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle beyin metastazlarının değerlendirilmesinde faydalıdır. Beyin metastazlarında lezyonların boyutu, sayısı ve ödem varlığını belirlemede rol oynar (37).

İnvaziv Yöntemler

Akciğer kanserinin tanısında bronkoskopi, endobronşiyal ultrasonografi, transtorasik iğne biyopsisi ve mediastinoskopi hastalığın evresini belirlemek ve uygun tedavi planını oluşturmak için önemlidir. Bu yöntemler, tümörün lokalizasyonu, yayılımı hakkında detaylı bilgi sağlar.

Bronkoskopi

Bronkoskopi, solunum yollarının doğrudan görüntülenmesini ve biyopsi alınmasını sağlayan bir yöntemdir. Fiberoptik bronkoskopi ile, merkezi yerleşimli tümörlerin tanısı ve evrelemesi yapılabilir. Ayrıca endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile kombine edilerek, mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi de mümkündür(38).

Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS)

EBUS, bronş duvarlarını ultrasonografi ile görüntüleyerek hedef bölgeden biyopsi alınmasına olanak tanıyan bir tekniktir. Özellikle mediastinal ve hiler lenf nodlarının değerlendirilmesi ve evrelemede yaygın olarak kullanılmaktadır(39).

Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİAB)

TTİAB, radyolojik görüntüleme rehberliğinde, periferik akciğer lezyonlarından biyopsi alınmasını sağlayan bir yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrasonografi eşliğinde yapılabilir. TTİAB, yüksek tanı doğruluğuna sahip olmakla birlikte, pnömotoraks gibi komplikasyon riskleri taşır(40).

Mediastinoskopi

Mediastinoskopi, mediastinal lenf nodlarının cerrahi olarak incelenmesini ve biyopsi alınmasını sağlayan invaziv bir yöntemdir. Özellikle mediastinal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. Ancak, genel anestezi gerektirmesi ve invaziv doğası nedeniyle, uygun hastalarda EBUS gibi invaziv yöntemler tercih edilebilir(41).

Plevral Biyopsi

Plevral biyopsi, plevral efüzyonun kanser şüphesi taşıdığı durumlarda, plevral dokudan örnek alınmasını sağlayan bir yöntemdir. Kapalı (iğne biyopsisi) veya torakoskopik yöntemlerle yapılabilir(42).

2.1.6 Akciğer Kanseri Tedavi

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, özellikle erken evre (evre I ve II) ve seçilmiş evre IIIA akciğer kanserlerinde küratif tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Cerrahi tedavi, hem tümörün primer odaktan çıkarılmasını hem de mediastinal lenf nodlarının temizlenmesini içerir. Akciğer kanseri için cerrahi yaklaşımlar, tümörün lokalizasyonu, yayılımı ve hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak belirlenir.

Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Lobektomi, akciğerin bir lobunun cerrahi olarak çıkarılmasını ifade eder ve akciğer kanseri cerrahisinde altın standarttır. Lobektomi, cerrahi morbiditeyi en aza indirir. Evre I ve II akciğer kanserli hastalarda sağkalım oranları, lobektomi sonrası anlamlı şekilde artmıştır. Tümörün birden fazla loba yayıldığı veya ana bronşu ve mediastinal yapıları etkilediği durumlarda, tüm akciğerin çıkarılmasını içeren pneumonektomi tercih edilir. Bu yöntemin uygulanması, hastanın cerrahi sonrası solunum kapasitesine bağlıdır. Pneumonektomi, yüksek morbidite ve mortalite riski taşıdığı için dikkatli hasta seçimi gerektirir(43). Segmentektomi ve wedge rezeksiyon iseküçük ve lokalize tümörlerde, özellikle cerrahi riski yüksek hastalarda kullanılır. Ancak, lobektomiye kıyasla daha düşük sağkalım oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Mediastinal lenf nodu diseksiyonu isecerrahi sırasında mediastinal lenf nodlarının çıkarılması, tümörün lokal yayılımını kontrol etmek ve evreleme doğruluğunu

artırmak için önemli bir bileşendir. Bu işlem, hem küratif cerrahinin başarısını artırır hem de adjuvan tedavi planlamasına yardımcı olur(44).

Cerrahi tedavi sonrası hastaların yaklaşık %30-50'sinde nüks gelişebileceği için düzenli takip ve adjuvan tedavi seçenekleri önemlidir. Adjuvan kemoterapi, özellikle rezeke edilebilir evre IIIA hastalarda nüks riskini azaltmak için kullanılabilir. Ayrıca cerrahi sonrası komplikasyonların yönetimi ve yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik destekleyici tedaviler de uygulanır(45).

Kemoterapi

Kemoterapi, uzun yıllar akciğer kanserinin temel sistemik tedavi yöntemi olarak kullanılmış olsa da, son yıllarda immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin gelişimi ile tedavi yaklaşımlarında önemli değişiklikler yaşanmıştır. Özellikle metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında immünoterapi, kemoterapiye kıyasla daha iyi yanıt oranları ve uzun dönem sağkalım avantajları sunarak standart tedavi seçenekleri arasına girmiştir. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ise kemoterapiye yüksek duyarlılığı ile bilinmekte olup, immünoterapi kombinasyonları bu hasta grubunda da etkinliğini göstermiştir (46).

Platin bazlı ajanlar (sisplatin, karboplatin) halen belirli hasta gruplarında kullanılmaya devam etmekle birlikte, özellikle KHDAK hastalarında immünoterapiler (anti-PD-1, anti-PD-L1) ve hedefe yönelik tedaviler ile kombinasyon halinde uygulanmaktadır. İmmünoterapi ve moleküler hedefli tedaviler, özellikle PD-L1 ekspresyonu yüksek hastalarda ve EGFR, ALK, ROS1 mutasyonları taşıyan hastalarda öncelikli tedavi seçenekleri haline gelmiştir(47).

Kemoterapi, tümör hücrelerini hedef alırken normal hücreleri de etkileyebilir ve bu durum çeşitli yan etkilere yol açabilir. Hematolojik toksisite(nötropeni, trombositopeni, anemi), bulantı, kusma ve iştahsızlık, nöropati ve böbrek fonksiyon bozuklukları bunlardan bazılarıdır(48).

Radyoterapi

Radyoterapi, akciğer kanseri tedavisinde önemli bir yere sahiptir ve hem küratif hem de palyatif amaçlarla kullanılmaktadır. Yeni nesil radyoterapi teknikleri, tedavi etkinliğini artırırken yan etkileri en aza indirmeyi hedeflemektedir(49).

Küratif Amaçlı Radyoterapi

Stereotaktik ablatif radyoterapi(SABR), erken evre KHDAK’de cerrahi uygulanamayan hastalarda kullanılan yüksek hassasiyetli bir yöntemdir. Küçük ve lokalize tümörlerde, birkaç seansta yüksek doz ışın verilerek etkili bir tümör kontrolü sağlanır. Konformal radyoterapi,lokal ileri KHDAK’de, tümörün şekline göre radyasyon alanını uyarlayarak çevre dokulara zarar vermeden etkili bir tedavi sağlar. Genellikle kemoterapi ile birlikte uygulanır ve lokal kontrol oranlarını artırır(50).

Palyatif Radyoterapi

Semptomları hafifletmek ve yaşam kalitesini artırmak için metastatik akciğer kanserinde yaygın olarak kullanılır. Özellikle kemik ağrısı, beyin metastazları ve hemoptizi gibi durumlarda palyatif amaçlarla tercih edilir(51).

Beyin Metastazlarında Radyoterapi

Bütün beyin radyoterapisi, beyin metastazlarının yaygın olduğu durumlarda kullanılır. Semptomları hafifletir ve yaşam süresini uzatır.Stereotaktik radyocerrahi(SRS), sınırlı sayıda beyin metastazı bulunan hastalarda kullanılan, yüksek hassasiyetli bir yöntemdir. Minimal yan etkilerle etkili bir tedavi sağlar(52).

Kombinasyon Tedavileri

Radyoterapi, genellikle diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilir.Kemoradyoterapi, lokal ileri KHDAK’de, kemoterapi ile radyoterapinin eş zamanlı uygulanması sağkalımı artırır. İmmünoterapilerle kombine edilen radyoterapinin tümör mikroçevresindeki bağışıklık yanıtını artırarak etkili olabileceği gösterilmiştir(53).

İmmünomodülatör ve Hedefe Yönelik Tedaviler

Son yıllarda, akciğer kanseri tedavisinde immünomodülatör ilaçlar önemli bir yere sahip olmuştur. Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde, bağışıklık sistemi üzerinden etkili olan ilaçlar, özellikle ileri evre hastalıkta sağkalımı artıran ve yan etki profilini iyileştiren seçenekler sunmaktadır(54).

PD-1/PD-L1inhibitörleri,programlanmış hücre ölümü-1(PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı-1(PD-L1) eksenini hedefleyen ilaçlar bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanınmasını ve yok etmesini sağlar.Pembrolizumab, PD-L1 pozitif KHDAK hastalarında özellikle kemoterapiyle kombinasyon halinde kullanıldığında sağkalımı önemli ölçüde artırmıştır.Atezolizumab, KHDAK hastalarında immün

kontrol noktası inhibitörleri ile kemoterapinin birlikte kullanımında etkili bulunmuştur. Sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA-4) inhibitörleri, bağışıklık yanıtını düzenleyen bir diğer immün kontrol noktasıdır. Ipilimumab, KHK'de kemoterapiyle birlikte kullanımda bağışıklık tepkisini artırdığı gösterilmiştir(55).

Hedefe yönelik tedavi, tümör hücrelerindeki spesifik genetik mutasyonları veya füzyon onkogenlerini hedef alarak kanserin büyümesini ve çoğalmasını engelleyen küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörlerini içerir. Özellikle epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) gibi mutasyonları taşıyan küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHK) hastalarında kullanımı önerilmektedir. EGFR mutasyonları için osimertinib, ALK füzyonu için alectinib ve ROS1 füzyonu için crizotinib gibi hedefe yönelik ajanlar, kemoterapiye kıyasla daha etkili ve tolere edilebilir bir tedavi seçeneği sunmaktadır (56).

Kombinasyon Tedavileri

İmmünomodülatör ilaçlar, genellikle diğer tedavilerle kombinasyon halinde uygulanır. İmmünoterapilerin kemoterapiyle birlikte uygulanması, immünolojik etkilerin artırılmasını sağlar. Bu kombinasyon ileri evre KHK hastalarında standart tedavi haline gelmiştir(57).

2.1.7 Akciğer kanseri ve Prognoz

Akciğer kanseri, dünyada kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Hastanın genel sağlık durumu, kanserin tipi, evresi, uygulanan tedavi yöntemlerine bağlı olarak değişiklik gösterir(58).

Moleküler ve genetik belirteçler (EGFR, ALK, ROS1 mutasyonları), hedefe yönelik tedavilerle ilişkilidir ve prognozu iyileştirebilir. Erken evre KHK'da cerrahi rezeksiyon en iyi sağkalım sonuçlarını sağlarken, ileri evre hastalarda kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları semptomları hafifletebilir. Son yıllarda, özellikle PD-L1 pozitif hastalarda immünoterapiler sağkalımı belirgin şekilde artırmıştır(59-61).

2.2 Komorbidite Endeksleri

Kanser hastalarına eşlik eden komorbiditeler, yalnızca tanı ve tedavi süreçlerini değil, aynı zamanda hastalığın seyrini ve sonuçlarını da belirgin şekilde etkileyen önemli bir faktördür. Kanser popülasyonundaki yaşlanma eğilimiyle birlikte, eşlik eden hastalıkların artan oranları, bu hastalıkların kapsamlı bir şekilde

değerlendirilmesine yönelik ihtiyacı da artırmıştır. Eşlik eden hastalıkların doğru ölçülmesi ve bu verilerin klinik karar süreçlerinde etkili bir şekilde kullanılması, kanserle ilgili araştırmalarda önemlidir. Bu gereksinimi karşılamak için ‘Charlson’ ve ‘Elixhauser komorbidite skoru’ , ‘NCI (National Cancer Institute) birleşik komorbidite endeksi’ gibi çeşitli skorlamalar geliştirilmiştir (62).

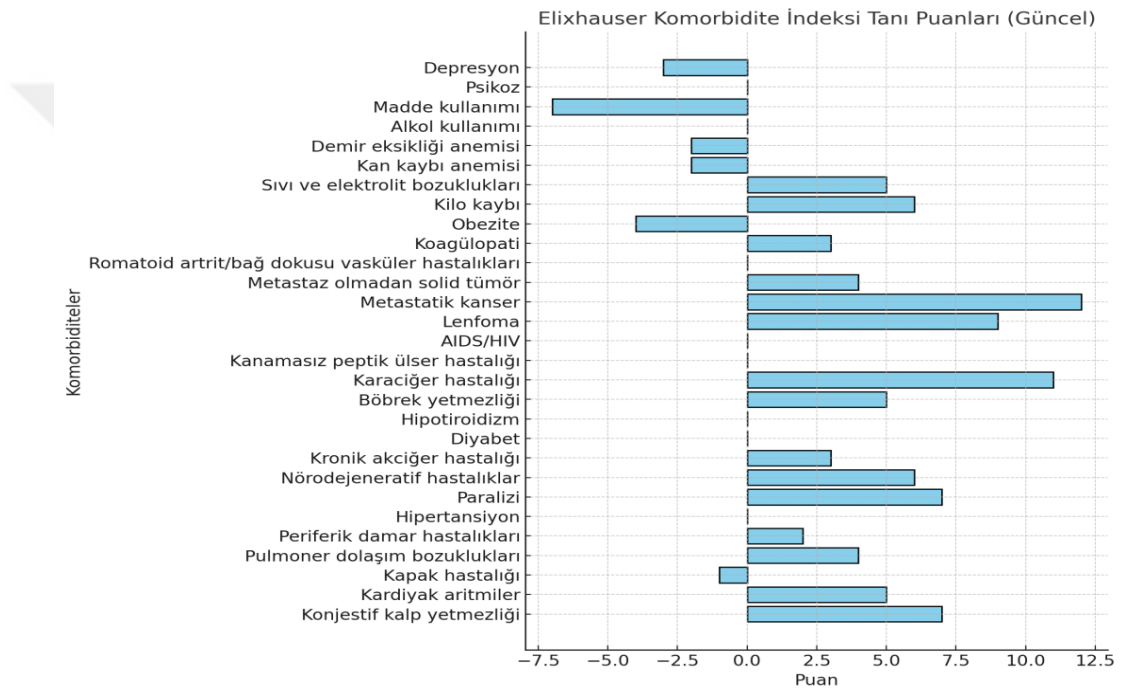
Spesifik hasta grupları için özelleştirilen komorbidite ölçüm yöntemleri, genellikle genel yöntemlere kıyasla daha yüksek doğruluk oranları sunar. Örneğin, Charlson skoru başlangıçta bir hastanedeki kanser hastalarının bir yıllık mortalite oranını tahmin etmek için geliştirilmiş ve meme kanseri hastalarında başarıyla kullanılmıştır. Daha sonra, SEER-Medicare verilerini kullanan çalışmalar, bu skoru kansere özgü hale getirerek NCI birleşik endeksi adını vermiş ve sağkalım tahminlerinde daha iyi sonuçlar elde etmiştir (63). Elixhauser komorbidite endeksi ise kapsamlı bir yaklaşım sunar. Çeşitli sistematik incelemeler, bu yöntemin kısa dönem mortalite tahminlerinde Charlson skorundan daha etkili olduğunu göstermektedir (64). Ayrıca belirli kanser türlerinde, özellikle oral ve kolorektal kanserlerde, Elixhauser'in uzun dönem sağkalımı değerlendirmedeki üstünlüğü kanıtlanmıştır. Ancak, mesane kanseri gibi bazı durumlarda Charlson skorunun daha başarılı olduğu da belirtilmiştir (65).

2.2.1. Elixhauser Komorbidite Endeksi

Elixhauser komorbidite endeksi, hastaların sağlık durumlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan çok boyutlu bir komorbidite ölçüm yöntemidir. İlk kez 1998 yılında Elixhauser ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir ve hastanede yatan hastaların klinik sonuçlarını analiz etmek için tasarlanmıştır. Bu endeks, sağlık hizmetleri araştırmalarında sıkça kullanılan bir araçtır ve 30'dan fazla komorbiditeyi değerlendirir. Temel amacı, farklı sağlık durumlarına sahip hastaların klinik sonuçlar üzerindeki etkisini objektif bir şekilde değerlendirmektir. Mortalite, morbidite ve hastane yatış süresi ve maliyeti gibi sonuçların tahmin edilmesinde önemli bir rol oynar. Elixhauser komorbidite endeksi, hastaların tanıları temel alınarak belirli algoritmalarla hesaplanır ve her bir komorbidite için bir ağırlık puanı atanır. Bu puanlar, bireysel veya toplam skorlar halinde kullanılabilir. Örneğin, hipertansiyon, diabetes mellitus veya malign hastalıklar gibi durumlar, endeksin değerlendirdiği başlıca komorbiditeler arasındadır. Endeks, özellikle karmaşık hastalık

profillerinesahip bireylerin sağlık hizmeti ihtiyaını ve sonuçlarını analiz etmek için etkili bir araçtır(66).

Van Walraven algoritması, Elixhauser komorbidite endeksinin hastane içi ölüm riskini tahmin etmek için kullanılan bir modifikasyonudur. Bu algoritma, hastaların komorbidite durumlarını puanlayarak risk düzeylerini belirler ve puanlama sistemi - 19 ile 89 arasında değişir. Negatif değerler, hastane içi ölüm riskinin daha düşük olduğunu, pozitif değerler ise bu riskin arttığını gösterir. Van Walraven algoritması, Elixhauser komorbidite endeksinin klinik uygulamalardaki faydasını artırmakta ve sağlık sonuçlarını daha etkili bir şekilde değerlendirmeye olanak sağlamaktadır (67).



şekil 1*. Elixhauser Komorbidite Endeksinin Van Walraven Algoritmasına Göre Puan Dağılımı(* 67 numaralı kaynakçadan uyarlanmıştır.)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 1 Ocak 2019 - 1 Ocak 2024 tarihleri arasında başvuran 339 küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı olan hastalar çalışmaya alındı(27.11.2024 tarihli B.30.2.ODM.0.20.08/709 sayılı etik kurul kararı ile).

Hastaların demografik özellikleri(cinsiyet, yaş, sigara içme durumları) kaydedildi. Başvuru ve hastalık sürecinde eşlik eden semptomları(öksürük, balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, kilo kaybı) sorgulandı.Histopatolojik tanıları, tanı yöntemleri ve 8.TNM sistemine göre evrelemeleri kaydedildi.

Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immunoterapi olarak sınıflandırıldı. Tedavi sonrası gelişen toksiteleri kaydedildi. Tedavi yanıtları PERCIST 1.0 (PET Response Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre tam, parsiyel, stabil yanıt ve progresyon olarak değerlendirildi.

Hastaların eşlik eden ek hastalıkları komorbiditesi olmayanlar, akciğer hastalıkları, akciğer dışı komorbiditeleri ve ikisi birlikte olanlar şekilde sınıflandırıldı. Akciğer komorbiditeleri olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, idiyopatik pulmoner fibrozis, pulmoner tromboembolizm, sarkoidoz ve tüberküloz hastalıkları alındı. Akciğer dışı komorbiditeler ise hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, akciğer dışındaki organ kanserleri, renal yetmezlik, hepatit, romatoid artrit, demans, tiroid fonksiyon bozuklukları, depresyon, serebrovasküler hastalıklar idi.

Çalışmamızda Elixhauser komorbidite endeksinin olumlu katkılarını arttırmak amacıyla Van Walraven algoritması kullanıldı. Eşlik eden komorbiditeler belirlendikten sonra Van Walraven puan algoritmasına göre skorlamalar kaydedildi. Skor aralığı -19 (ölüm olasılığı daha düşük) ile 89 (ölüm olasılığı daha yüksek) arasında hesaplandı. Bu skorlamanın ortalama yaşam süresi ile ilişkisi değerlendirildi.

Ayrıca yukarıda belirtilen grupların göre hastaların semptomları, TNM'ye göre evrelemeleri, tanıdan tedaviye geçen süreleri karşılaştırıldı.

Hastaların komorbiditeleri için kullandığı ilaç sayısı bir, iki, ikiden fazla ve hiç kullanmıyor olarak gruplandırıldı. Ortalama yaşam süresi hesaplanarak komorbiditelerin sağ kalıma etkisi değerlendirildi.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

- 1 Ocak 2019 - 1 Ocak 2024 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvurusu olması
- Tedavisinin Göğüs Hastalıkları bölümünde devam etmesi
- 30-99 yaş aralığında olması
- Histopatolojik olarak Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı olması
- Evrelemesinin tamamlanmış olması
- Akciğer kanseri dışında diğer akciğer hastalığının olması
- Akciğer dışı komorbidite olması
- Hiç komorbiditesi olmayan hastaların bulunması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Histopatolojik tanısı olmayıp evrelemesi tamamlanmayanlar
- Çalışmayı içeren verilerin tamamına ulaşamayanlar

Olguların Verilerinin Kaydedilmesi

Hasta verileri OMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Hastane Yönetim Bilgi Sistemindeki poliklinik anamnezleri ve hasta yatış epikrizlerinden, laboratuvar verilerinden, görüntüleme programından retrospektif olarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada 339 hastaya ait veriler değerlendirildi. Analizler SPSS 26.0 programı ile yapıldı. Niteliksel veriler sayı (n) ve yüzde (%), ölçümsel veriler ise ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerleri ile belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-Kare, Fisher Exact ve Fisher Freeman Halton testleri; ölçümsel veriler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Komorbidite alt gruplarının karşılaştırılması için Kruskal-Wallis, farklılıkların tespitinde post hoc Dunn-Bonferroni testi uygulandı. Normal dağılmayan değişkenler arası korelasyon Spearman testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 1 Ocak 2019 - 1 Ocak 2024 tarihleri arasında başvuran KHDAK tanısı almış 915 hasta incelendi. Dahil edilme kriterlerini sağlayan 339 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %87.3'ü erkek (n=296), %12,7'si kadın (n=43) idi. Yaş ortalamaları $67,27 \pm 9,10$ yıl iken, erkeklerin $67,52 \pm 8,62$ yıl, kadınların $65,53 \pm 11,90$ yıl bulundu ($p > 0,05$). (Tablo 2)

Tablo 2: Hastaların Demografik Özellikleri

Parametreler	N	%
Cinsiyet		
Erkek	296	%87.3
Kadın	43	%12,7
Meslek		
İşçi/Esnaf	121	%35.7
Memur	91	%26.8
Çiftçi	86	%25.4
Ev hanımı	41	%12.1
Sigara		
Halen Kullanıyor	191	%56,3
Kullanıp Bırakmış	119	%35,1
Hiç İçmemiş	29	%8,6
Patolojik Tanı		
Skvamöz Hücreli Karsinom	199	%58.7
Adenokarsinom	120	%35.4
Küçük Hücre Dışı Karsinom	20	%5.9

Hastaların %35,7'si (n=121) işçi veya esnaf, %26,8'i (n=91) memur, %25,4'ü (n=86) çiftçi ve %12,1'i (n=41) ev hanımıdır. En büyük grubu işçi ve esnaflar oluştururken, en küçük grup ev hanımları idi (Tablo 2). İşçi ve esnafların en büyük grubu oluşturması, bu mesleklerde çevresel maruziyetin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Ev hanımlarının en küçük grup olması ise mesleki maruziyetin daha az olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Sigara kullanma durumlarına göre değerlendirildiğinde %56,34'ü halen içerken, %35,1'i kullanıp bırakmış, %8,6'sı hiç içmemişti (Tablo 2). Hastaların büyük çoğunluğunun sigara içmiş veya halen içiyor olması, sigaranın akciğer kanseri gelişimindeki belirgin rolünü desteklemektedir.

Skvamöz hücreli karsinom, 199 hasta ile en yaygın görülen patolojik tanı olup %58,7 oranında saptandı. Hastaların %35,4'ünü adenokarsinom, %5,9'unu küçük hücre dışı karsinom oluşturmaktaydı (Tablo 2). Skvamöz hücreli karsinomun en sık görülmesi, sigara ile güçlü ilişkisinin bir göstergesidir.

Hastaların komorbiditelerine göre özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Komorbiditelerine Göre Özellikleri

Parametreler*	Akciğer Komorbidite		Akciğer Dışı Komorbidite		Her İki Komorbidite		Komorbidite Yok		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet									
Erkek	52	%17.6	95	%32.1	69	%23.3	80	%27.0	>0.05
Kadın	4	%9.3	19	%44.2	9	%20.9	11	%25.6	
Semptom									
Öksürük									
Var	37	14.6	91	35.8	60	23.6	66	26.0	>0.05
Yok	19	22.4	23	27.1	18	21.2	25	29.4	
Nefes Darlığı									
Var	35	25.7	40	29.4	34	25.0	27	19.9	>0.05
Yok	21	10.3	74	36.5	44	21.7	64	31.5	
Kilo Kaybı									
Var	16	17.8	22	24.4	18	20.0	34	37.8	0.006
Yok	40	16.1	92	36.9	60	24.1	57	22.9	
Sigara									
Halen Kullanıyor	39	%69.6	55	%48.2	44	%56.4	53	%58.2	>0.05
İçip Bırakmış	14	%25.0	48	%42.1	26	%33.3	31	%34.1	
Hiç Kullanmamış	3	%5.4	11	%9.6	8	%10.3	7	%7.7	
Tanı Yöntemi									
Bronkoskopik Biyopsi	51	%16.9	95	%31.6	69	%22.9	86	%28.6	>0.05
Transtorasik Biyopsi	3	%10.3	16	%55.2	6	%20.7	4	%13.8	
Cerrahi Biyopsi	2	%22.2	3	%33.3	3	%33.3	1	%11.1	
Patolojik Tanı									
Adenokarsinom	23	%19.2	43	%35.8	21	%17.5	33	%27.5	>0.05
Skuamöz Hücreli	32	%16.1	64	%32.2	54	%27.1	49	%24.6	
Küçük Hücre Dışı	1	%5.0	7	%35.0	3	%15.0	9	%45.0	
Evreleme									
Evre 1	1	%14.3	1	%14.3	2	%28.5	3	%42.9	>0.05
Evre 2	5	%19.2	7	%26.9	0	-	7	%26.9	
Evre 3	21	%15.4	45	%33.1	33	%24.3	37	%27.2	
Evre 4	31	%17.5	62	%35.0	35	%19.8	49	%27.7	

* Grupların minimum beklenen frekans 5'in altında olan durumlarda Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır

En sık görülen semptomlardan öksürük, nefes darlığı ile komorbidite grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3). Öksürük ve nefes darlığının komorbidite gruplarıyla anlamlı bir ilişki göstermemesi, bu semptomların hem akciğer kanserine hem de diğer solunum yolu hastalıklarına yaygın olarak eşlik etmesiyle açıklanabilir.

Kilo kaybı analizde komorbiditesi olmayan hastalarda kilo kaybı oranı daha yüksek bulundu($p=0.006$). Diğer karşılaştırmalarda anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).Komorbiditesi olmayan hastalarda kilo kaybının daha yüksek olması, bu hastaların genellikle daha ileri hastalık evresinde tanı alması veya metabolik olarak daha agresif tümörlere sahip olmasıyla ilişkili olabilir.

Komorbiditesi olmayanların %58.2'si halen sigara kullanır iken, %34.1'i içip bırakmış, %7.7'si hiç kullanmamıştı. Akciğer komorbiditesi olanların ise %69.6'sı halen kullanıyor, %25.0'ı içip bırakmış, %5.4'ü hiç kullanmamıştı. Akciğer dışı komorbiditesi olanların %48.2'si halen kullanıyor, %42.1'i içip bırakmış, %9.6'sı hiç kullanmamıştı. Sigara içmeyen hastalarda komorbidite oranının daha düşük olması, sigaranın yalnızca kanser gelişimiyle değil, aynı zamanda komorbidite hastalıkları ile güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermektedir.

Komorbiditeler ile sigara kullanımı, tanı yöntemi, evreleme arasında anlamlı bir ilişki ($p>0.05$) bulunmadı (Tablo 3).

Hastaların komorbiditesi olup olmadığına göre semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süreleri tablo 4 te gösterilmiştir

Tablo 4. Hastaların Komorbiditeleri ile Tanı Süresi Arasındaki İlişki

Parametreler	N (%)	Başvuru-Tanı için Geçen Süre (Ay)	P
Komorbidite Var	248 (%73)	2.1	<0.05
Komorbidite Yok	91 (%27)	1.5	<0.05

Komorbiditesi olan hastaların, olmayanlara göre daha uzun sürede ($p<0.05$) tanı aldığı görüldü(Tablo 4).Komorbiditesi olan hastalarda tanı süresinin daha uzun olması, eşlik eden hastalıkların klinik tabloyu karmaşık hale getirmesi veya öncelikle diğer hastalıkların yönetimine odaklanılmasından kaynaklanabilir. Ayrıca, bu hastalar farklı tıbbi branşlara yönlendirildiğinden akciğer kanseri tanısında gecikme yaşanması olasıdır.

Komorbidite grupları oluşturan hastalıklarla cinsiyet arasındaki ilişki tablo 5 de gösterilmiştir.

Tablo 5. Komorbiditelerin Cinsiyet ile Arasındaki İlişki

Parametreler	Erkek (n=296)	Kadın (n=43)	p
Akciğer Komorbiditesi n (%)			
KOAH	84 (%28,4)	4 (%9,3)	>0,05
Astım	20 (%6,8)	5 (%11,6)	
Diğer	17 (%5,7)	4 (%9,3)	
Akciğer Komorbiditesi Olmayan	175 (%59,1)	30 (%69,8)	
Akciğer Dışı Komorbiditesi n (%)			
Hipertansiyon			
Var	104 (%35,1)	24 (%55,8)	0,009
Yok	192 (%64,9)	19 (%44,2)	
Diabetes Mellitus			
Var	54 (%18,2)	29 (%67,4)	0,028
Yok	242 (%81,8)	14 (%32,6)	

Kadınlarda akciğer komorbiditesi olmayanların sayısı fazla iken, erkeklerde KOAH'lı hasta grubu daha fazla idi (Tablo 5). Erkeklerde sigara kullanımının ve mesleki maruziyetin fazla olması bu durumu açıklayabilir.

Akciğer dışı komorbiditelerde erkek ve kadınlarda en sık hipertansiyon ve diabetes mellitus bulundu.

Kadın hastaların %55,8'inde (n=24), erkeklerin %35,1'inde (n=104) hipertansiyon bulundu. Yapılan analiz sonrası kadınlarda hipertansiyon varlığı anlamlı olarak daha fazla idi (p=0,009) (Tablo 5).

Kadınların %67,4'ünde (n=29), erkeklerin %18,2'sinde (n=54), diabetes mellitus saptandı. Kadınlarda anlamlı olarak (p<0,05) daha fazla idi (Tablo 5). Bu durum, hormonal farklılıklar, yaşam tarzı alışkanlıkları ile açıklanabilir.

Tablo 6. Komorbiditelerin Tedavi Yöntemine Göre Özellikleri

Parametreler	Akciğer Komorbidite		Akciğer Dışı Komorbidite		Her İki Komorbidite		Komorbidite Yok		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tedavi Yöntemleri									
Kemoterapi									
Var	46	15.9	100	34.5	61	21.0	83	28.6	0.081
Yok	10	20.4	14	28.6	17	34.7	8	16.3	
Radyoterapi									
Var	30	17.0	57	32.4	33	18.8	56	31.8	0.090
Yok	26	16.0	57	35.0	45	27.6	35	21.5	
İmmünoterapi									
Var	3	18.8	7	43.8	3	18.8	3	18.8	0.776
Yok	53	16.4	107	33.1	75	23.2	88	27.2	
Cerrahi									
Var	5	15.2	11	33.3	10	30.3	7	21.2	0.724
Yok	51	16.7	103	33.7	68	22.2	84	27.5	

Kemoterapi alan hastaların %34.5'inde, radyoterapi alanların %32.4'ünde akciğer dışı komorbidite mevcut idi. Komorbiditesi olmayanlar da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmasa da genel sağlık durumlarının ve tedaviyi tolere edebilme kapasitelerin daha iyi olması sebebiyle cerrahi tedaviyi daha sık yönlendirilmiş olabileceğini düşünmekteyiz (Tablo 6).

Tablo 7. Hastaların Komorbiditelerinin Tedaviye Yanıt, Yan Etki ve Kullanılan İlaç Sayısına Göre Değerlendirilmesi

Parametreler	Akciğer Komorbidite		Akciğer Dışı Komorbidite		Her İki Komorbidite		Komorbidite Yok		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Yanıt Değerlendirme									
Progresyon	27	%67.5	43	%48.3	32	%60.4	49	%59.8	>0.05
Tam Yanıt	8	%20.0	19	%21.3	6	%11.3	15	%18.3	
Parsiyel Yanıt	5	%12.5	19	%21.3	13	%24.5	16	%19.5	
Stabil Yanıt	0	-	8	%9.0	2	%3.8	2	%2.4	
Hematolojik Toksite									
Anemi	13	%23.2	46	%40.3	23	%29.5	29	%31.8	0.04
Nötropeni	11	%19.6	21	%18.4	12	%15.5	25	%27.5	
Trombositopeni	1	%1.7	5	%4.3	2	%2.5	1	%1.1	
Toksit Yok	31	%55.5	42	%37.0	41	%52.5	36	%39.6	
Kullanılan İlaç Sayısı									
Sıfır	7	%12.5	5	%4.4	1	%1.3	90	%98.9	<0.01
Bir	28	%50.0	39	%34.2	2	%2.6	1	%1.1	
İki ve Üstü	21	%37.5	70	%61.4	75	%96.2	-	-	

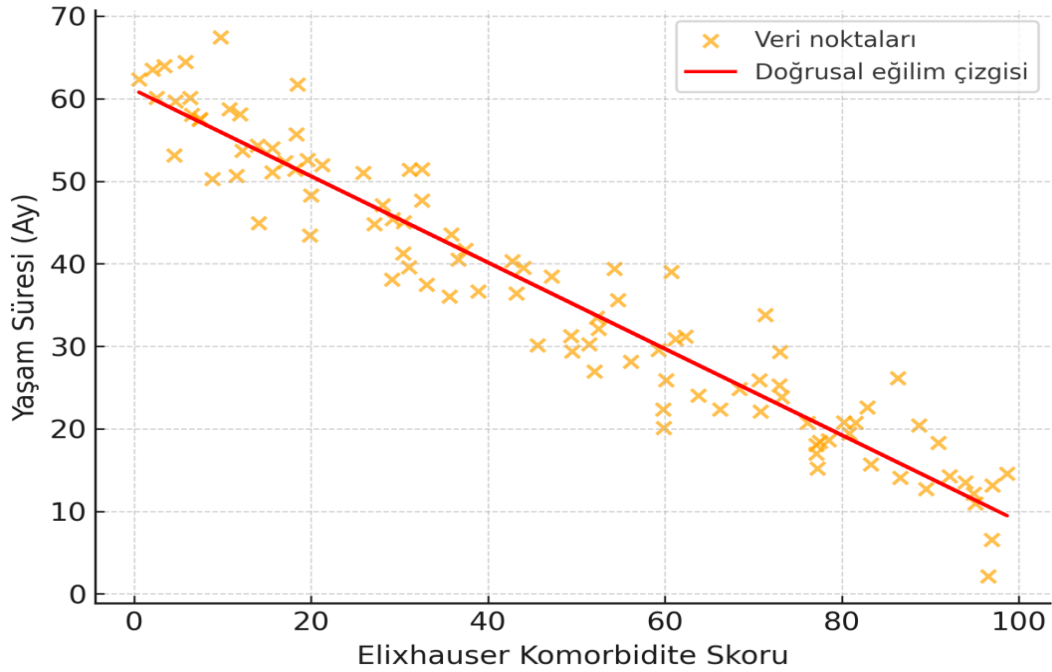
Kanser tedavisine yanıt ile komorbidite grupları arasında anlamlı bir ilişki ($p=0,192$) saptanmadı.

Hematolojik toksite ile komorbidite grupları arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,040$). Hematolojik toksite, akciğer hastalığı dışı komorbiditesi olan ve komorbiditesi olmayan hastalarda daha yüksek oranlarda görülür iken, akciğer hastalığı komorbiditesi olan hastalarda daha düşük oranlarda idi (Tablo 7). Hematolojik toksitenin akciğer hastalığı olanlarda daha düşük görülmesi, bu hastaların tedavi sırasında daha dikkatli takip edilmesi veya kemoterapi dozlarının daha ihtiyatlı ayarlanması ile ilişkili olabilir.

Kullanılan ilaç sayısı ile komorbidite grupları arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$). Komorbiditesi olmayan hastalarda ilaç kullanımı oldukça düşük iken hiç ilaç kullanmama oranı %98,9 idi (Tablo 7). Komorbiditesi olan hastalarda ilaç kullanımının daha yüksek olması, bu hastalıkların yönetimi için düzenli medikal tedavi gerekliliğini yansıtmaktadır.

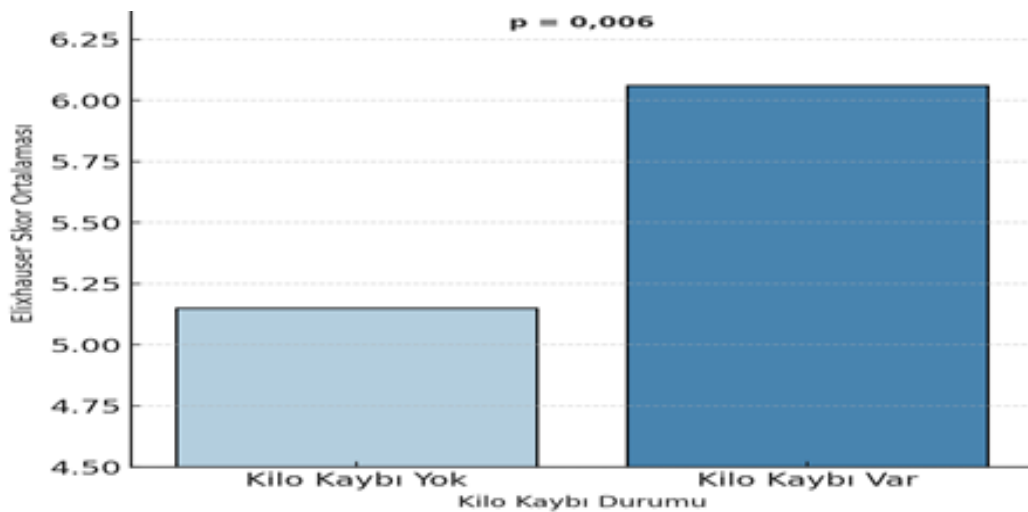
4.1.ElixHauser Komorbidite Endeksi Analizi

Elixhauser komorbidite endeks skoru ile hastaların yaşam süresi arasındaki ilişki Spearman's rhokorelasyon testi ile değerlendirildi. Elix skoru ile yaşam süresi arasında anlamlı ($p < 0,001$) bir negatif korelasyon bulundu (Şekil 2). Bu durum yüksek komorbidite skorlarının daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir.



Şekil 2. Elixhauser Skor ile Yaşam Süresi Arasındaki İlişki

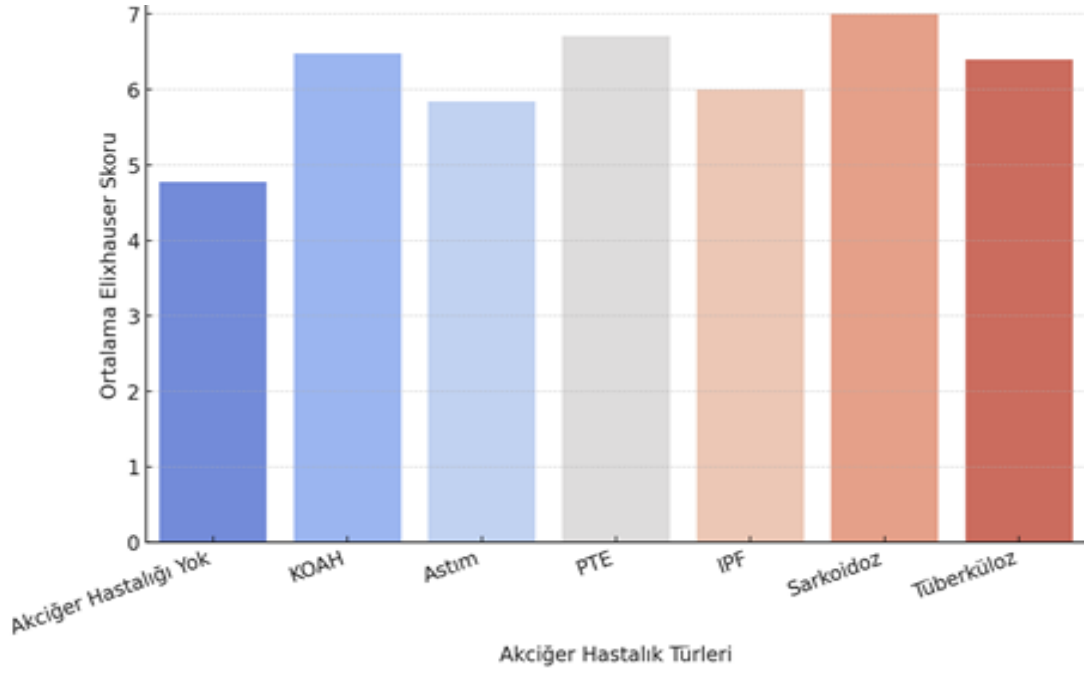
Elixhauser komorbidite endeks skoru içinde kilo kaybı da yer almaktadır. Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Elixhauser Skor ile Kilo Kaybı Arasındaki İlişki

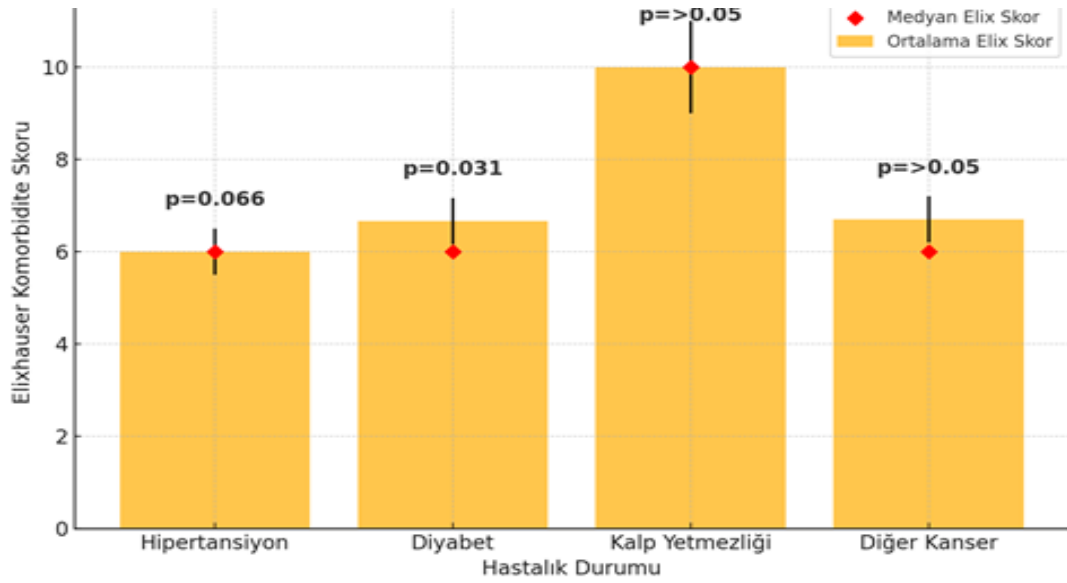
Kilo kaybı olmayan hastaların Elix skor ortalaması 5,15 puan iken, kilo kaybı olan hastaların ortalaması 6,06 puan olarak hesaplandı. Kilo kaybı olan ve olmayan hastalar ile Elix skor arasında anlamlı bir fark ($p=0,006$) bulundu(Şekil 3). Yüksek komorbidite yükünün, metabolik bozukluklar ve hastalığa bağlı katabolizmayı artırarak kilo kaybını tetikleyebileceğini düşünmekteyiz.

Akciğer komorbiditeleri ile Elix skorlama arasındaki ilişki Şekil 4 te gösterildi.



Şekil 4. Akciğer Komorbiditeleri ile Elix Skor Arasındaki İlişki

Akciğer komorbiditesi olmayanlar en düşük puan alırken en olanları KOAH,PTE ve sarkoidoz oluşturdu.Akciğer hastalıkları ile Elix skor arasında anlamlı bir fark ($p=0,305$) bulunmadı(Şekil 4). Elixhauser skorunun daha çok sistemik komorbiditeleri yansıttığını ve tek başına akciğer hastalıklarının bu skoru belirlemede yeterli olmadığını göstermektedir.



Şekil 5. Akciğer Dışı Komorbiditeler ile Elix Skor Arasındaki İlişki

Hipertansiyonu olmayan hastaların Elix skor ortalaması 5,14 puan, hipertansiyonu olan hastaların Elix skor ortalaması ise 6,00 puan olarak hesaplandı. Gruplar arasında anlamlı bir fark ($p>0,05$) bulunmadı (Şekil 5).

Diabetes mellitusu olmayan hastaların Elix skor ortalaması 5,04 puan, olanların ortalaması ise 6,66 puan olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki anlamlı fark ($p=0,031$) bulundu (Şekil 5).

Kalp yetmezliği olmayan hastaların elix skor ortalaması 5,44, olan hastaların ortalaması ise 10,00 puan olarak hesaplandı. Gruplar arasında anlamlı bir fark ($p>0,05$) bulunmadı (Şekil 5).

4.2.Sağkalım Analizi

Çalışmamızda, komorbiditelerin küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarının yaşam süreleri üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Tablo 8. Komorbidite Grupları ile Sağkalım Arasındaki İlişki

Parametreler	Ortalama Yaşam Süresi (Ay)	Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)(Ay)	p
Akciğer Komorbiditesi Olanlar	17.55	(11.94-23.16)	0.006
Akciğer Dışı Komorbiditesi Olanlar	14.60	(12.29-16.90)	0.029
Her 2 Komorbiditesi Birlikte Olanlar	16.81	(12.01-20.79)	$p>0,05$
Komorbiditesi Olmayanlar	19.05	(15.99-22.11)	$p>0,05$

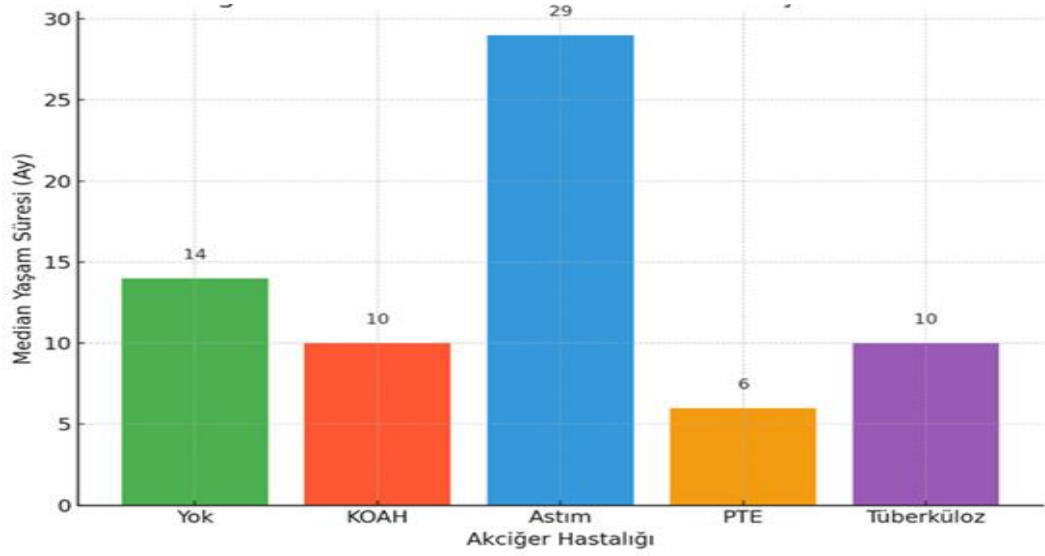
Akciğer dışı komorbiditesi olanlar ile komorbiditesi olmayan hastalar karşılaştırıldığında, komorbiditesi olmayanlar daha uzun yaşam ömrüne sahipti ($p=0,029$). Benzer şekilde, akciğer komorbiditesi olanlar ile komorbiditesi olmayanlar karşılaştırıldığında, komorbiditesi olmayanlar diğer gruplara göre anlamlı olarak ($p=0,006$) daha uzun yaşam ömrüne sahipti (Tablo 8). Komorbiditesi olmayan hastaların daha uzun yaşam süresine sahip olması, ek hastalıkların kanser prognozu üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir.

Tablo 9. Akciğer Dışı Komorbiditelerin Sağkalım Analizi

Parametreler	Medyan(Min-Max) (Ay)	Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)(Ay)	p
Komorbidite			
Hipertansiyon			
Var	10 (1-70)	14,30 (11,82-16,77)	0,004
Yok	15 (1-120)	19,79 (17,36-22,21)	
Diabetes Mellitus			
Var	12 (2-65)	17,15 (13,42-20,88)	0,890
Yok	12 (1-120)	17,87 (15,82-19,92)	
Kalp Yetmezliği			
Var	36 (3-48)	29,00 (28,89-86,89)	0,415
Yok	12 (81-120)	17,62 (15,83-19,42)	
Renal Yetmezlik			
Var	11 (2-20)	10,42 (5,56-14,27)	0,418
Yok	12 (1-120)	17,99 (16,15-19,84)	
Diğer Maligniteler			
Var	16 (3-70)	20,81 (10,41-31,22)	0,479
Yok	12 (1-120)	17,57 (15,75-19,39)	
Hepatit			
Var	13 (8-16)	17,15 (13,42 - 20,88)	0,994
Yok	12 (1-120)	17,79 (15,98 - 19,60)	
Romatoid Artrit			
Var	10 (1-12)	5,00 (1,23-13,23)	0,261
Yok	12 (1-120)	17,87 (16,05-19,67)	

Hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, olmayan grupta ortalama yaşam süresi 19,79 ay (95% GA: 17,36-22,21), olan grupta ise ortalama yaşam süresi 14,30 ay (95% GA: 11,82-16,77) olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlı fark ($p=0,004$) bulundu (Tablo 9).Hipertansiyonun sistemik inflamasyon, damar sertliği ve organ fonksiyonlarındaki bozulmaya yol açması, kanser hastalarında tedavi sürecini zorlaştırarak sağkalımı olumsuz etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Diabetes mellitusu olmayan hastaların ortalama yaşam süresi 17,87 ay (95% GA: 15,82-19,92) olarak hesaplanırken, olanların ortalama yaşam süresi 17,15 ay (95% GA: 13,42-20,88) olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir fark ($p>0.05$) saptanmadı (Tablo 9).



Şekil 6. Akciğer Komorbiditeleri ile Yaşam Süresi Arasındaki İlişki

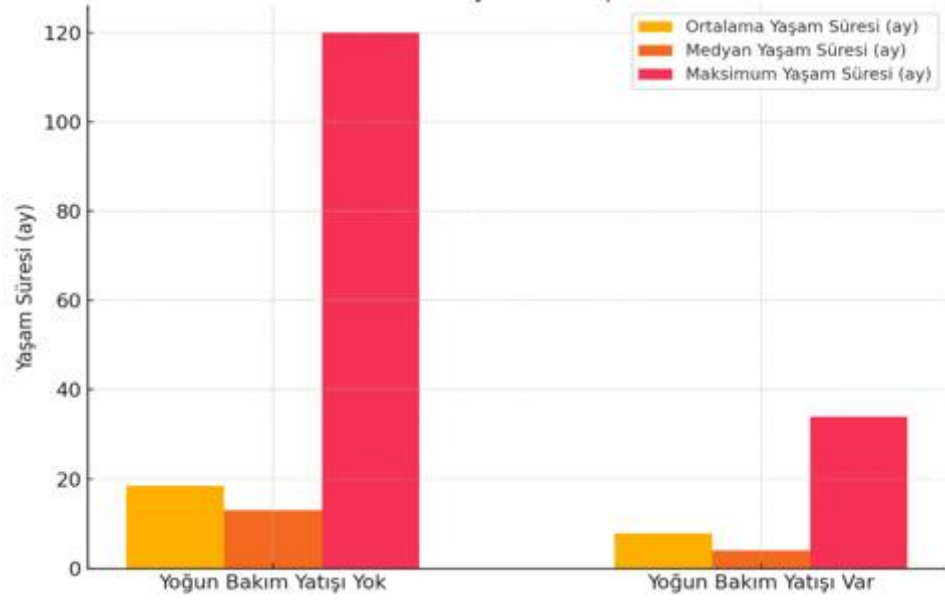
Çalışmada hastaların akciğer komorbiditeleri ile yaşam süresi arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar arasında yaşam süresi açısından anlamlı bir fark ($p<0,001$) bulundu. Astım tanısı olan hastaların ortalama yaşam süresinin akciğer hastalığı olmayanlara göre daha uzun olduğu saptandı ($p<0,005$). Ayrıca, KOAH tanısı olan hastaların yaşam süresi akciğer hastalığı olmayanlara kıyasla daha kısa bulundu ve bu fark anlamlı idi ($p<0,001$). Diğer yandan, tüberküloz tanısı olan hastalarda yaşam süresi daha az görülse de hasta sayısının az olması ($n=5$) nedeni ile istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır (Şekil 6).

Tablo 10. Semptomlar ile Sağkalım Arasındaki İlişki

Parametreler	Ortalama Yaşam Süresi(%95 GA)(Ay)	p
Hastalık Semptomu		
Öksürük		
Var	17,45 (15,56-19,56)	0,627
Yok	18,52 (14,98-22,05)	
Balgam		
Var	18,35 (14,98-21,71)	0,986
Yok	17,39 (15,28-19,50)	
Dispne		
Var	18,12 (14,88-21,35)	0,393
Yok	17,46 (15,36-19,57)	
Göğüs Ağrısı		
Var	18,44 (14,08-26,74)	0,497
Yok	17,42 (15,54-19,31)	
Hemoptizi		
Var	19,03 (14,92-23,14)	0,532
Yok	17,38 (15,37-19,39)	
Kilo Kaybı		
Var	13,56 (10,62-16,50)	0,001
Yok	19,25 (17,06-21,44)	

Öksürük, balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi semptomlarının varlığı ile hastaların yaşam ömrü arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Kilo kaybı olmayan hastalarda ortalama yaşam süresi 19,25 ay (95% GA: 17,06-21,44) iken, olanlarda ise ortalama yaşam süresi 13,56 ay (95% GA: 10,62-16,50) idi. Kilo kaybı olmayanların ($p=0,001$) daha uzun yaşadığı saptandı (Tablo 10).



Şekil 7. Yoğun Bakım Yatışı ile Yaşam Süresi Arasındaki İlişki

Çalışmamızda yoğun bakım yatışı ile yaşam süreleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Yatışı olmayan hastalarda ortalama yaşam süresi 18,46 ay (95% GA: 16,57-20,34) iken, yatışı olanlarda ise ortalama yaşam süresi 7,78 ay (95% GA: 3,64-11,93) bulundu. Yoğun bakım yatışı olanların sağkalım süresi ($p<0,001$) daha kısa idi (Şekil 7). Yoğun bakım yatışı olan hastaların daha kısa yaşam süresine sahip olması, bu hastaların daha ağır klinik tablolara ve ileri evre hastalığa sahip olabileceğini göstermektedir.

5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olup, hastalığın seyri birçok faktörden etkilenmektedir. Özellikle hastaların sahip olduğu komorbiditeler, sadece kanserin doğal seyrini ve tedaviye yanıtı değil, aynı zamanda sağkalım süresini de doğrudan etkilemektedir. Literatürde, akciğer kanseri hastalarında en sık görülen komorbiditelerin hipertansiyon (%29,7), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve diğer pulmoner hastalıklar (%15,9), kardiyovasküler hastalıklar (kalp yetmezliği (%8,6) ve (%2,6) miyokard infarktüsü), diabetes mellitus (%13,55), böbrek hastalıkları (%5,40) ve serebrovasküler hastalıklar (%6,2) olduğu bildirilmiştir (68). Çalışmamızda ise hipertansiyon oranı %36,28, KOAH oranı %25,96 ve diabetes mellitus oranı %20,06 olarak literatür ile benzer olarak bulunmuştur.

Elixhauser komorbidite endeksi gibi ölçekler, akciğer kanseri hastalarında komorbidite yükünü belirlemede ve sağkalım tahmininde güçlü bir gösterge olarak öne çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar, komorbiditelerin artan sayısının hastaneye yatış oranlarını artırdığını, hastane içi mortalityi yükselttiğini ve genel sağkalım süresini kısalttığını göstermektedir (69) Özellikle çok fazla komorbiditeye sahip hastalarda tedaviye başlama oranlarının daha düşük olduğu ve tedavi uyumunun daha zayıf olduğu rapor edilmiştir (70). Bu nedenle, akciğer kanseri hastalarında komorbiditelerin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi ve multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmesi büyük önem taşımaktadır. Mevcut veriler, bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğini ve her hastanın komorbidite yüküne uygun şekilde tedavi planlarının oluşturulmasının çok önemli bir gereklilik olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarındaki komorbiditeleri akciğer komorbiditeleri, akciğer dışı komorbiditeler, komorbiditesi olmayanlar ve her iki komorbiditeyi bir arada bulunduranlar olarak dört gruba ayırdık. Benzer şekilde, Sigel ve Wisnivesky tarafından yapılan çalışmada da akciğer kanseri hastalarındaki komorbiditeler belirli gruplara ayrılarak sınıflandırılmış ve bunların hastalık prognozu ve tedavi süreçlerine etkisi incelenmiştir (71) Sigel ve Wisnivesky'nin çalışmasında, akciğer kanseri hastalarının komorbiditeleri beş farklı gruba ayrılmıştır. En düşük komorbiditeye sahip hastalardan oluşan grup ile çoklu ciddi komorbiditeleri bulunan hastaların yer aldığı grup arasında sağkalım süresi ve

tedaviye erişim açısından önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve KOAH gibi komorbiditelerin, akciğer kanserli hastalarda daha düşük sağkalım süreleriyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde komorbiditesi olan hastaların sağkalım süresinin anlamlı derecede daha kısa olduğu ve tanı sonrası tedavi süreçlerinde daha fazla toksisite geliştiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasının ve komorbiditelere yönelik bütüncül bir yönetim stratejisinin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, akciğer kanseri hastalarında öksürük, nefes darlığı, balgam, göğüs ağrısı ve hemoptizi gibi semptomların komorbidite gruplarıyla ilişkisini değerlendirdiğimizde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Akciğer komorbiditesi olanlarda solunumsal semptomların daha sık görülmesi beklenirken, elde edilen sonuçlar bu ilişkinin belirgin olmadığını göstermektedir. Bu durumun birkaç farklı nedeni olabilir. Öncelikle, solunum semptomları sadece akciğer komorbiditeleriyle sınırlı değildir; tümörün hava yollarına infiltrasyonu, bronşiyal tıkanıklık, radyoterapi veya kemoterapiye bağlı mukozal hasar gibi birçok faktör öksürük ve nefes darlığına yol açabilir. Literatürde, akciğer kanseri hastalarının büyük bir kısmında solunum sistem semptomlarının tümörle doğrudan ilişkili olduğu, hatta bazı durumlarda altta yatan akciğer hastalıklarından bağımsız olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (72). Akciğer komorbiditeleri bulunan hastalar, hastalıklarının uzun süreli olması nedeniyle semptomlara daha fazla adapte olmuş olabilir veya kanserin getirdiği semptomlar ile altta yatan komorbiditeler arasında ayırım yapmaları zorlaşmış olabilir. Zhang ve arkadaşları, akciğer kanseri hastalarında öksürüğün yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilediğini, ancak bu semptomun değerlendirilmesi ve yönetimi konusunda klinik uygulamalarda yeterli sistematik yaklaşımın bulunmadığını bildirmiştir (73). Literatür verilerine göre, kilo kaybı genellikle metabolik değişiklikler ve artmış inflamasyon ile ilişkilendirilirken, göğüs ağrısı genellikle tümörün çevre dokulara invazyonu ile ilişkilidir (74). Bu bulgular, akciğer kanserinde semptomların erken tanısında ve hastalığın ilerleyişinin değerlendirilmesinde kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Komorbiditesi olan hastaların olmayanlara göre tanı alma süresi arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Literatürde Lee K ve arkadaşlarının çalışmasında komorbiditelerin akciğer kanseri tanılı hastalarda hastanede yatış süresini uzattığı ve

sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (75).Diğer bir çalışmada komorbiditelerin akciğer kanseri tanılı hastalarda geç tanı koyulması tedavi ve prognozda belirgin olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (76). Metwally ve arkadaşları, akciğer kanseri taraması yapılan bireylerde, komorbiditesi olanlar ile olmayanlar arasında tanı koyulma oranı açısından belirgin bir fark bulunmamıştır (77). Gould ve arkadaşları, komorbiditesi olmayanların tanısını daha geç evrede aldığını bildirmiştir. Bunun nedenini bireylerin sağlık hizmetleriyle daha az etkileşimde olması ve semptom farkındalığının düşük olması olarak açıklamaktadır (78). Parrón Collar ve arkadaşları, KOAH tanısı geciken hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu bildirmiş ve bunun ileri evre tanı ile tedavi dezavantajlarıyla ilişkili olabileceğini erken KOAH tanısı alan hastaların daha fazla sağlık hizmeti aldığı ve düzenli poliklinik kontrollerine gittiği için erken tanı aldığını göstermiştir($p=0.03$). (79).Komorbiditesi olan hastalarda öncelikle diğer hastalıkların yönetimine odaklanılmasından ve farklı branşlara yönlendirildiğinden akciğer kanseri tanısında gecikme yaşanması olasıdır.

Komorbiditeler, özellikle ileri evreli hastalarda tedavi seçeneklerini kısıtlayarak cerrahi müdahale, kemoterapi ve immunoterapiye uygunluğu belirleyici bir faktör haline getirmektedir (80).Solunum ve kardiyovasküler komorbiditeler, akciğer kanseri hastalarında en sık karşılaşılan ek hastalıklardan olup, hastaların yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. KOAH ve pulmoner fibrozis gibi solunum sistemi hastalıkları olan bireylerde, akciğer kanseri tedavisi sırasında gelişebilecek pulmoner komplikasyonlar daha sık gözlenmekte ve bu hastalar cerrahi girişim açısından daha yüksek risk taşımaktadır (81).Akciğer kanseri hastalarında kronik hastalıkların yalnızca fizyolojik etkileri değil, aynı zamanda psikososyal boyutları da dikkate alınmalıdır. Özellikle depresyon ve anksiyete, bu hastalarda sık görülmekte ve hem hastalığın gidişatını hem de tedaviye uyumu olumsuz yönde etkileyebilmektedir (75).

Çalışmada, akciğer kanseri hastalarında komorbiditelerin tedavi seçimleri üzerindeki etkisi değerlendirildi. Bulgular, özellikle akciğer dışı komorbiditesi olan hastaların daha sık sistemik tedaviye yönlendirildiğini göstermektedir. Akciğer dışı komorbiditeye sahip hastaların %34,5'inin kemoterapi aldığı gözlemlenirken, komorbiditesi olmayan hastalarda bu oran %28,6 olarak saptanmıştır. Bu durum, akciğer dışı komorbiditeleri bulunan hastaların cerrahiye uygun olmama

ihimallerinin daha yüksek olduğunu ve bu nedenle sistemik tedaviye yönlendirildiklerini düşündürmektedir. Bu bulgular, Leduc ve arkadaşlarının çalışmasıyla da desteklenmektedir. Söz konusu çalışmada, akciğer kanseri hastalarında komorbiditelerin tanı ve tedavi sürecini önemli ölçüde etkilediği, bazı hastaların cerrahiye uygun olamayabileceği ve bu nedenle alternatif tedavi seçeneklerine yönlendirildiği belirtilmiştir (82). Radyoterapi alan hastalarda ise hem akciğer hem de akciğer dışı komorbiditelerin birlikte bulunması dikkat çekmektedir. Komorbidite hastalarında radyoterapi sürecinde daha yüksek toksisite riski taşıdığı ve bu durumun bazı hastalar için tedavi sürecini zorlaştırabileceği bildirilmiştir (83). Cerrahi tedavi açısından değerlendirildiğinde, komorbiditesi olmayan hastaların cerrahi tedavi oranının daha yüksek olması, bu hastaların daha erken evrede tanı alma ihtimalini desteklemektedir. Cerrahi tedavi, daha düşük komorbidite yüküne sahip ve performans durumu daha iyi olan hastalara uygulanmaktadır. Verilere göre, cerrahi tedavi uygulananların %21,2'sinde komorbidite yok iken, yalnızca akciğer komorbiditesi olanlarda bu oran %15,2 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, komorbidite hastaların cerrahiye daha az yönlendirilmesiyle ilgili olarak yapılan bir çalışmada, cerrahi girişimin genellikle daha genç, düşük komorbidite skoru olan ve erken evrede teşhis edilen hastalara önerildiği rapor edilmiştir (84). Akciğer kanseri hastalarında immünoterapinin etkisi, bağışıklık sistemini etkileyen komorbiditeler nedeniyle değişkenlik gösterebilir. Nitekim, Leduc ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, akciğer kanseri hastalarında komorbiditelerin kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi üzerindeki etkileri incelenmiş ve komorbiditesi olan hastalarda tedaviye bağlı risklerin arttığı bildirilmiştir (82). Ayrıca, Søgaaard ve arkadaşlarının yaptığı derleme çalışmasına göre yeni tedavi modalitelerinin etkinliği, hastanın genel sağlık durumu ve komorbidite profili ile doğrudan ilişkili olabilir(85). Bu bulgular, akciğer kanseri tedavisinde yalnızca tümör evresinin değil, hastanın genel sağlık durumunun ve komorbidite profilinin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Tedavi seçiminde multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeli ve her hastanın bireysel durumu göz önünde bulundurularak optimal tedavi planlanmalıdır.

Çalışmamızda, KHDAK tanılı hastaların tedavi yanıtları incelendiğinde, %44,54 oranında progresyon gözlenirken, %15,63 oranında parsiyel yanıt ve %14,16 oranında tam yanıt tespit edilmiştir. Tedaviye objektif yanıt oranı (tam + parsiyel yanıt) %29,79 olarak hesaplanmıştır. Hastaların genellikle ileri evrede tanı almış

olması ve komorbiditelerin yüksek oranlarda bulunması bu durumu açıklayabilir. Benzer şekilde, Ngeow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ileri yaş ve kötü performans durumu olan akciğer kanseri hastalarında komorbiditelerin tedavi yanıtları üzerindeki etkileri araştırılmış ve bu hastaların genellikle daha düşük objektif yanıt oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir (86).Walter J. Curran ve arkadaşlarının çalışmasında, objektif yanıt oranı %65 olarak rapor edilmiş, Dae Ho Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran %28.1 olarak bulunmuştur (87,88). Ancak, tedavi yanıtlarındaki bu değişkenlik, hasta popülasyonundaki farklılıklar ve tedavi stratejilerinin değişmesiyle açıklanabilir. Zhang ve arkadaşlarının çalışması, ileri evre KHDAK hastalarında immünoterapi yanıtının, komorbiditelerin varlığına göre değişebileceğini göstermektedir. Özellikle, KOAH gibi solunum sistemi hastalıkları olan hastalarda progresyon oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (89).Çalışmamızda komorbidite grupları ile tedavi yanıtları arasında anlamlı bir ilişki ($p=0,192$) saptanmadı. Bu durum, komorbidite varlığının doğrudan tedavi yanıtı üzerinde belirleyici bir faktör olmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, George ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme, komorbiditelerin kanser tedavi süreçlerinde önemli aksaklıklara yol açabileceğini göstermektedir. Özellikle hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler, hastaların kemoterapi ve immünoterapiye başlamasında gecikmelere sebep olmuş, tedaviye bağlı toksisite riskini artırmış ve bazı durumlarda tedavi dozlarının düşürülmesine veya erken kesilmesine neden olmuştur. Derlemede, komorbiditesi olan hastaların, tedaviye bağlı advers etkiler nedeniyle daha fazla hastaneye yatış gereksinimi duyduğu ve bu hastaların sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, tedavi sırasında gelişen ciddi yan etkilerin, komorbiditesi olmayan hastalara kıyasla daha yaygın olduğu bildirilmektedir(90).Tedaviye yanıt oranlarının artırılabilmesi için moleküler hedefli tedaviler ve immünoterapiler gibi yeni nesil tedavi seçeneklerinin kullanımının yaygınlaştırılması, tedavi etkinliğini artırarak progresyon oranlarını azaltabilir. Sigel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, komorbid hastalarda adjuvan kemoterapinin kullanımının dikkatli planlanması gerektiği ve belirli hasta gruplarında faydalı olabileceği vurgulanmıştır (91).

Çalışmamızda, hematolojik toksisite ile komorbidite grupları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,040$). Hematolojik toksisitenin akciğer hastalığı dışı

komorbiditesi olan ve komorbiditesi bulunmayan hastalarda daha yüksek oranlarda görülmesi, bu hastaların kemoterapi öncesinde hematolojik rezervlerinin daha düşük olması veya kullanılan ek ilaçların (örneğin antihipertansifler, diyabet ilaçları) kemoterapi ile etkileşime girerek toksisiteyi artırmasıyla açıklanabilir. Hardy ve arkadaşlarının yaptığı geniş ölçekli bir çalışmada, ileri yaş akciğer kanseri hastalarında kemoterapiyle ilişkili toksisitelerin özellikle hematolojik ve gastrointestinal sistem yan etkileriyle daha sık karşılaşıldığı ve bu durumun ek hastalık yüküyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (92). Buna karşın, akciğer hastalığı komorbiditesi olan hastalarda hematolojik toksisitenin daha düşük olması, bu hastaların başlangıçtan itibaren daha titiz takip edilmesi ve tedavi dozlarının buna göre ayarlanması ile ilişkili olabilir. Uytterlinde ve arkadaşlarının çalışmasında, yoğun radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda, performans durumu düşük olan hastaların toksisite açısından daha büyük risk taşıdığı belirtilmiş ve bu hastaların dikkatli seçilmesi gerektiği vurgulanmıştır(93). Griesinger ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde, karboplatin ve sisplatin temelli kemoterapi rejimlerinin hematolojik ve non-hematolojik toksisiteler açısından karşılaştırıldığı görülmektedir. Bulgular, hematolojik toksisitelerin özellikle karboplatin bazlı tedavi alan hastalarda daha sık görüldüğünü göstermektedir. Sisplatin ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal yan etkilerin daha yaygın olduğu ve böbrek toksisitesi riskinin karboplatine kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir (94). Özellikle renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda sisplatin kullanımının daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiği, aksi takdirde ciddi nefrotoksisite gelişebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, yaşı ileri olan ve komorbidite yükü yüksek hastalarda toksisite yönetimi daha büyük önem taşımaktadır. Kale ve arkadaşlarının yaşlı KHDAK hastaları üzerinde yaptığı bir analizde, kemoradyoterapi alan hastalarda ciddi hematolojik toksisite oranlarının anlamlı şekilde yüksek olduğu ve bu durumun özellikle 70 yaş üstü hastalarda tedavi kısıtlamalarına yol açabileceği bildirilmiştir (95). Bu sonuçlar, platin bazlı kemoterapi tercih edilirken hastanın komorbidite profili ve toksisiteye duyarlılığının dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Özellikle hematolojik rezervi düşük olan hastalarda karboplatin kullanımı daha dikkatli değerlendirilmelidir. Aynı zamanda, komorbidite yönetiminin bireyselleştirilmesi, uygun destek tedavileri ile toksisite oranlarının azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Kullanılan ilaç sayısı ile komorbidite grupları arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$). Komorbiditesi olmayan hastalarda ilaç kullanımı oldukça düşük bulunmuş ve hiç ilaç kullanmama oranı %98,9 olarak belirlendi. Bu bulgu, komorbidite arttıkça ilaç kullanımının da belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Ayrıca, literatürde düşük ilaç kullanımı ile uzun yaşam süresi arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (96). Bu bulgular, özellikle çok sayıda ilaç kullanan hastaların klinik durumlarının daha detaylı olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Elixhauser komorbidite skorunun yüksek olduğu hastalarda çoklu ilaç kullanımı, tedavi sürecini ve yan etki risklerini artırabilir.

KHDAK hastalarında komorbiditeler, tedavi seçimlerini ve sağkalımı etkileyen önemli faktörler arasındadır. Hastaların komorbidite dağılımlarının incelendiğinde %33,63($n=114$) akciğer dışı komorbiditelerin en sık görülen tür olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, %26,84'ünde ($n=91$) herhangi bir komorbidite yok iken, %23,01'inde ($n=78$) hem akciğer hem de akciğer dışı komorbiditelerin eşlik ettiği görüldü. Sadece akciğer hastalığı komorbiditesine sahip olan hastaların oranı ise %16,52 ($n=56$) olarak belirlendi. Bu veriler, çalışmaya dahil edilen hastaların büyük bir kısmında komorbiditelerin mevcut olduğunu ve bunların heterojen bir dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ortak risk faktörleri, lokal-sistemik inflamasyon ve komorbiditelerin akciğer kanseri için risk faktörü olması, bu birlikteliğin nedenleri arasında gösterilmektedir (97). Ding ve arkadaşlarının çalışmasında da 8655 akciğer kanserli hastanın %31,3'ünde en az bir komorbidite varlığı tespit edilmiş, bu bulgu çalışmamızdaki verilerle uyumlu bulunmuştur(69). Grose ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında, akciğer kanseri hastalarında komorbiditenin sağkalım üzerinde önemli bir etkisi olduğu ve komorbiditesi yüksek hastaların sağkalım oranlarının belirgin şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir (98). Benzer şekilde, Tammemagi ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diabetes mellitus gibi komorbiditelerin akciğer kanseri hastalarında yaygın olduğu saptanmıştır(84). Çalışmamızda da akciğer dışı komorbiditelerin yüksek oranlarda bulunması, bu literatür bulgularını destekler niteliktedir. Komorbidite varlığının akciğer kanseri sağkalımı üzerindeki etkisi birçok çalışmada vurgulanmıştır. Pluchart ve arkadaşlarının çalışması, akciğer kanserinde tedavi sürecinin gecikmesinde kötü sağlık durumu ve eşlik eden komorbiditelerin önemli

bir rol oynadığını ortaya koymuştur (70). Qi ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH'ın kronik inflamasyon, oksidatif stres ve epitel-mezenkimal dönüşüm mekanizmaları aracılığıyla akciğer kanseri gelişimini tetiklediği ve hastaların genellikle ileri evrede tanı aldığı belirtilmiştir (99). KOAH, akciğer kanseri gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Spyrtos ve arkadaşlarının çalışmasına göre, KOAH'lı hastaların akciğer kanseri gelişme riski 2-4 kat daha yüksektir ve bu hastalar genellikle ileri evrede tanı almaktadır (100). Hastalarda cinsiyet, komorbidite durumu ve akciğer hastalıklarının yaşam süresi üzerindeki etkileri değerlendirildi. Erkek hastalarda akciğer hastalığı komorbiditesi oranı kadınlardan daha yüksek bulunmuş, ancak bu fark anlamlı değil idi. Literatürde, erkeklerin sigara kullanımı gibi risk faktörlerine daha fazla maruz kalmaları nedeniyle akciğer hastalıklarına yatkın olduğu belirtilmiştir (101). Komorbiditelerin yaşam süresi üzerindeki etkisi incelendiğinde, komorbiditesi olmayan hastaların yaşam sürelerinin daha uzun olduğu, buna karşın çoklu komorbiditesi olan hastalarda yaşam süresinin belirgin şekilde kısaldığı saptandı. Akciğer komorbiditesi olanlarda yaşam süresinin daha kısa bulunması, bu hastaların genellikle ileri evrede tanı alması veya tedaviye uygunluklarının sınırlı olmasından kaynaklanabilir. Literatürde, KOAH gibi kronik akciğer hastalıklarının kanser tedavisi sürecinde hastaların prognozunu olumsuz etkilediği belirtilmiştir (99). Komorbiditesi olmayan hastaların yaşam süresi diğer gruplardan anlamlı şekilde uzun bulunmuştur ($p=0,001$). Bu bulgular, özellikle çoklu komorbiditesi olan hastalarda prognozunu olumsuz etkilediğini ve komorbidite yönetiminin tedavi süreçlerinde kritik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir. Akciğer kanseri ve komorbidite birlikteliği sık görülmektedir. Ortak risk faktörleri, lokal ve sistemik inflamasyon, komorbiditelerin akciğer kanseri için risk faktörü olması, bu birlikteliğin nedenleri arasında sayılabilir. Literatürde bu konuda yapılan çeşitli çalışmalar, bulgularımızı desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada, akciğer kanseri hastalarında en sık görülen komorbiditelerin hipertansiyon, diabetes mellitus ve KOAH olduğu raporlanmıştır (75). Ulaş ve arkadaşlarının KHDAK tanısı olan kadın hastalarda yaptığı çalışmada da benzer şekilde hipertansiyon, diabetes mellitus ve KOAH en sık eşlik eden hastalıklar olarak bulunmuştur (102). Çalışmamızın sonuçları eşlik eden komorbiditelerin varlığı açısından literatür ile uyumlu idi.

Çalışmamızda, cinsiyet ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir($p=0,009$). Kadın hastalarda hipertansiyonun erkeklere kıyasla daha sık görülmesi, kadınların hipertansiyona genetik veya hormonal yatkınlığını öne süren literatürle uyumlu olabilir(84). Hipertansiyon varlığının hastalarının yaşam süreleri üzerindeki etkisi değerlendirildi. Hipertansiyonu olmayan hastaların yaşam süreleri, hipertansiyonu olan hastalara göre anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ($p=0,004$). Bu bulgular, hipertansiyonun prognozu olumsuz etkileyebileceğini ve yaşam süresi üzerinde belirgin bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Sandelin ve arkadaşları, KOAH tanılı akciğer kanseri hastalarında hipertansiyon varlığını %18,4 olarak bildirmiştir(103). Bu da, komorbidite hastalıklarının birbirleriyle ilişkili olarak görülebileceğini ve bu hastalıkların etkili bir şekilde yönetilmesinin tedavi sürecindeki önemini vurgulamaktadır. Hipertansiyonu olan hastalarda prognozun iyileştirilmesi için multidisipliner yönetim stratejilerinin önemi vurgulanmaktadır.

Kadınlarda diabetes mellitus oranının erkeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir($p=0,028$). Literatür, diabetes mellitusun kansere doğrudan etkisi olduğunu ve kanser hastalarında prognoz üzerinde etkisi bulunduğunu desteklemektedir. Su ve arkadaşları, diabetes mellitusun, akciğer skuamöz hücreli karsinomda mortaliteyi etkileyebileceğini ve inflamatuvar süreçler ile insülin direncinin kanser progresyonunda rol oynayabileceğini belirtmiştir (104). Özellikle diabetes mellitusun inflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla kanser progresyonuna katkıda bulunabileceği göz önüne alındığında, hastalık yönetiminin kanser prognozu üzerindeki etkileri daha kapsamlı araştırmalarla değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda, akciğer komorbiditelerinin akciğer kanseri hastalarının yaşam süresi üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Özellikle astım tanısı olan hastaların yaşam sürelerinin, akciğer hastalığı olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha uzun bulunması ($p<0,005$), astımın akciğer kanseri hastalarının sağkalımı üzerindeki olası olumlu etkisini düşündürmektedir. Bu bağlamda, astımda T ve B lenfositleri, mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller, nötrofiller ve dendritik hücreler gibi iltihaplı hücre tipleri ile epitel ve mezenkimal hücreler gibi yapısal hücrelerin rol oynadığı kronik inflamasyon süreçlerinin, bağışıklık sistemini aktive ederek tümör mikroçevresinde bağışıklık yanıtını güçlendirebileceği öne sürülmektedir. Ancak inflamasyonun aynı zamanda akciğer kanserinin patogenezinde de önemli bir rol oynadığı bilinmektedir ve bu durum,

astımın akciğer kanseri üzerindeki etkisinin çift yönlü bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (105,106). Sandelin ve arkadaşlarının geniş ölçekli kohort çalışmasında, KOAH'a eşlik eden astımın akciğer kanseri gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir(103). Öte yandan, KOAH tanısı olan hastaların yaşam süresinin anlamlı olarak daha kısa bulunması ($p<0,001$), bu hastalığın akciğer kanseri prognozundaki olumsuz etkisini vurgulamaktadır. KOAH'ın neden olduğu kronik hava yolu inflamasyonu ve hipoksi gibi faktörlerin, tümör progresyonunu hızlandırarak sağkalımı olumsuz etkileyebileceği literatürde belirtilmiştir(107). Bu durum, KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri tedavisinin daha dikkatli bir şekilde yönetilmesi gerektiğini göstermektedir. Tüberküloz, IPF ve sarkoidoz gibi nadir görülen komorbiditeler açısından istatistiksel anlamlılık elde edilememekle birlikte, bu hasta gruplarının sağkalımı üzerindeki etkileri gelecekte daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalarda detaylı olarak incelenmelidir. Özellikle tüberküloz gibi enfeksiyöz hastalıkların, bağışıklık sistemini baskılayarak veya tümör mikroçevresini değiştirerek sağkalımı nasıl etkilediği hala tam olarak anlaşılamamıştır. Sonuç olarak, çalışmamız astım gibi bazı akciğer komorbiditelerinin akciğer kanseri hastalarının sağkalımını olumlu etkileyebileceğini, KOAH gibi hastalıkların ise olumsuz etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Bu farklılıkların altta yatan mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, hem prognoz tahminlerini iyileştirmek hem de hasta gruplarına özgü tedavi stratejileri geliştirmek için önemlidir.

Elixhauser komorbidite endeksi, çoklu komorbiditelerin sağlık sonuçları üzerindeki etkisini değerlendiren önemli bir araçtır. Elixhauser skorunun yaşam süresi ile anlamlı bir negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur ($p<0,001$). Bu sonuç, yüksek Elixhauser skorlarının hastaların yaşam süresini kısalttığına dair literatürdeki bulguları desteklemektedir (67).

Lee ve arkadaşları, akciğer kanseri hastalarında Elixhauser komorbidite endeksini kullanarak yaptığı analizde, komorbiditesi olanların olmayanlara göre tanısının daha ileri evrede saptandığını bildirmiştir (75). Çalışmada, metastatik akciğer kanseri tanısı alan hastaların, olmayanlara kıyasla daha yüksek skorlamaya sahip olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$). Özellikle hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus, metastatik evredeki hastalarda daha sık görülürken, KOAH gibi kronik akciğer hastalıklarının metastatik olmayan grupta daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, Elix skorunun arttıkça mortalite riskinin anlamlı şekilde

yükseldiği belirtilmiştir. Bu veriler, komorbidite varlığının yalnızca sağkalım üzerinde değil, tanı anındaki evre üzerinde de belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir.

Elixhauser komorbidite endeksinde kilo kaybı, hastaların genel durumunu değerlendiren önemli bir bileşen olarak tanımlanmıştır ve sağlık durumundaki kötüleşmeyi yansıttığı bilinmektedir (67). Özellikle kanser hastalarında kilo kaybı, çoğunlukla ilerlemiş hastalık, inflamasyon ve katabolik süreçlerin göstergesi olarak görülür ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(108). Bu durum kilo kaybının, artan komorbidite yüküne katkı sağlayarak Elix skorun yükselmesine neden olduğunu açıklamaktadır. Çalışmamızda, Elixhauser komorbidite endeksinde kilo kaybı olan hastaların daha yüksek skor ortalamalarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Kilo kaybı olmayan hastalarda Elix Skor ortalaması 5,15 puan iken, kilo kaybı olan hastalarda bu değer 6,06 puan olarak hesaplanmıştır. Bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$). Bu bulgu, endekste kilo kaybının bir parametre olarak yer almasının önemini ve hasta sağkalımına olan etkisini desteklemektedir.

Çalışmamızda, Elixhauser komorbidite skorları incelendiğinde, diabetes mellitusu olan hastaların komorbidite yükünün, olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0,031$) görülmüştür. Bu bulgu, diabetes mellitusun yalnızca KHDAK hastalarının genel sağlık durumunu değil, aynı zamanda ek hastalık yükünü artırdığını göstermektedir. Diabetes mellitusun sistemik inflamasyon, vasküler komplikasyonlar ve immün yanıt üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, bu hastaların yönetiminde disiplinli bir yaklaşım benimsenmesi gerektiği söylenebilir. Ayrıca, diabetes mellitusun prognoza olan etkilerini daha ayrıntılı inceleyen ileri çalışmalar, tedavi stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlayabilir.

Hastaların %93,22'sinin ($n=316$) yoğun bakım yatışı olmadığı, %6,78'inin ($n=23$) ise tanı aldıktan sonra tedavi sürecinde yoğun bakım yatışı olduğu tespit edilmiştir. Literatürle karşılaştırıldığında, yoğun bakım yatışının prognoz üzerindeki etkisinin olumsuz olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Lai ve arkadaşlarının (109) yaptığı çalışmada, prognozu kötü olan akciğer kanseri hastalarının yoğun bakıma kabul edilmesinin sağkalımın azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu, çalışmamızdaki yoğun bakım yatışı oranının düşük olmasının hastaların genel prognozunu olumlu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Puxty ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakım ünitesine kabul edilen 398 akciğer kanseri hastasının %60,1'inin Charlson

komorbidite skorlamasına göre düşük komorbidite sınıfına dahil olduğu, ancak buna rağmen hastane içi mortalitenin %58 olarak bildirildiği belirtilmiştir. Bu bulgu, yoğun bakım yatışının genellikle kötü prognoz göstergesi olduğu görüşünü desteklemektedir (110). Peng ve arkadaşlarının çalışmasında, yoğun bakım ünitesinde takip edilen akciğer kanseri hastalarında mortalite oranlarının yüksek olduğu ve hastane içi ölüm oranlarının belirgin seviyelerde olduğu bildirilmiştir (111). Çalışmamızda yoğun bakım yatışı olan hasta oranının düşük olması, ileri evre hastaların yoğun bakım gereksiniminin sınırlı tutulmasıyla ilişkili olabilir ve hastane kaynaklarının daha etkin kullanımını destekler niteliktedir. Sonuç olarak, çalışmamızdaki düşük yoğun bakım yatışı oranları, literatürde bildirilen yoğun bakım yatışlarının yüksek mortalite ile ilişkilendirilmesi göz önüne alındığında, tedavi süreçlerinin etkinliğine ve hastaların genel sağkalımına olumlu katkı sağlayabilir.

Hastaların yaşam sürelerinin ortalama $17,76 \pm 16,72$ ay olduğu, yaşam sürelerinin 1 ay ile 120 ay arasında değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. Bu geniş varyasyon, hasta grubunun heterojen yapısını ve tedaviye verilen yanıtların farklılığını yansıtmaktadır. Literatürde de benzer şekilde, akciğer kanseri hastalarının sağkalım sürelerinde geniş farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Kemoterapi ve radyoterapi gibi kombine tedavi yaklaşımlarının, özellikle ileri evre akciğer kanseri hastalarında hastalık kontrolü ve sağkalımı iyileştirme konusunda önemli etkileri olduğu bildirilmiştir. Literatürdeki bazı çalışmalarda, bu tedavi yöntemlerinin tümör yükünü azaltarak hastaların yaşam kalitesini artırdığı ve tedaviye yanıt oranlarını belirgin şekilde yükselttiği belirtilmiştir (112,113). İleri evre hastalık durumunda yaşam süresinin belirgin şekilde azaldığı, önceki birçok çalışmada da vurgulanmıştır. Riihimaki ve arkadaşlarının çalışmasında metastatik olmayan hastalarda ortalama sağkalım 13 ay iken, metastatik hastalarda bu sürenin yalnızca 5 ay olduğu belirtilmiştir (114). Benzer şekilde, Asahina ve arkadaşlarının çalışmasında akciğer kanseri hastalarının ortalama sağkalım süresi 15,4 ay olarak bulunmuştur (115). Bu bulgular, çalışmamızdaki ortalama sağkalım süresinin literatürdeki verilerle uyumlu olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, yaşam süresi analizi, hastaların büyük bir kısmının sağkalım süresinin 12 ayın altında olduğunu ortaya koymuş, ancak uzun süreli sağkalım gösteren hastaların da varlığını tespit etmiştir. Literatürde, tedavi yanıtlarının etkileri ve ileri evre hastalık durumunun yaşam süresini kısaltıcı etkisi sıkça vurgulanmıştır(116). Sonuç olarak, çalışmamız, akciğer kanseri hastalarında

sağkalım sürelerinin büyük ölçüde erken dönemde sonlandığını, ancak bir alt grupta uzun süreli sağkalım gözlenebildiğini ortaya koymaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında komorbiditelerin tanı, tedavi ve sağkalım üzerindeki etkilerini değerlendiren bu çalışma, klinik pratiğe önemli katkılar sağlamaktadır. Elixhauser komorbidite endeksinin kullanıldığı bu retrospektif analizde önemli sonuçlara ulaşıldı

Çalışmamızda, KHDAK tanılı hastalarda en sık görülen komorbidite türünün %33,63 oranıyla akciğer dışı komorbiditeler olduğu, %26,84 oranında hastada ise komorbidite bulunmadığı belirlendi. Hem akciğer hem de akciğer dışı komorbiditelere sahip hastaların oranı %23,01, yalnızca akciğer komorbiditesine sahip olanların oranı ise %16,52 idi. Bu veriler, hastaların önemli bir kısmında komorbiditelerin mevcut olduğunu ve bunların geniş bir dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Komorbiditelerin sağkalım üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, komorbiditesi olmayan hastaların yaşam sürelerinin anlamlı şekilde daha uzun olduğu, çoklu komorbiditelerin ise sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü.

Çalışmamızda, küçük hücre dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda başvuru sırasında en sık dile getirilen semptomun öksürük olduğu belirlenmiştir (%74,93). Öksürüğün ardından nefes darlığı, kilo kaybı, hemoptizi ve göğüs ağrısı da sık görülen semptomlar arasında yer almıştır. Bu bulgular, literatürde akciğer kanseri tanısı sırasında en sık karşılaşılan semptomların öksürük ve diğer solunumsal yakınmalar olduğunu bildiren çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Akciğer komorbiditesi olan hastalarda solunumsal semptomların daha sık görülmesi beklenirken, sonuçlarımız bu ilişkinin belirgin olmadığını göstermektedir. Bu durum, solunum semptomlarının yalnızca akciğer komorbiditeleriyle sınırlı olmamasından kaynaklanabilir. Semptomların ortaya çıkışı, tümörün bronşları tıkaması, hava yollarını daraltması veya çevre dokulara invazyonu gibi patolojik süreçlerle açıklanabilir. Özellikle kilo kaybı ve göğüs ağrısı gibi semptomlar, genellikle ileri evre hastalığın göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın bulguları, semptomların akciğer kanserinin klinik prezentasyonunda önemli bir rol oynadığını ve bu semptomların erken tanı sürecine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Semptomların farkındalığının artırılması, hastaların daha erken evrede sağlık hizmetine başvurmasını sağlayarak prognozu iyileştirebilir. Sonuç olarak, akciğer komorbiditeleri ile solunum sistemisemptomları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olmasına rağmen, bu durum altta yatan hastalık mekanizmalarının

karmaşıklığını ve solunum semptomlarının çok faktörlü etiyolojisini ortaya koymaktadır. Gelecekteki çalışmalarda, daha büyük hasta gruplarında objektif solunum fonksiyon verileri ile desteklenmiş analizler yapılarak bu ilişkinin daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, komorbiditesi olan hastalar ile olmayanlar arasında tanı alma süresi açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Literatürde benzer şekilde, komorbiditelerin akciğer kanseri tanı hastalarda hastanede yatış süresini uzattığı, sağkalımı olumsuz etkilediği ve geç tanıya yol açarak tedavi ve prognoz üzerinde belirgin olumsuz etkiler oluşturduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalar, komorbiditesi olan hastaların daha sık sağlık hizmeti alması nedeniyle erken tanı aldığını gösterirken, bazıları ise bu hastaların öncelikle diğer hastalıklarının yönetimine odaklanılması ve farklı branşlara yönlendirilmesi nedeniyle akciğer kanseri tanısında gecikme yaşadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, akciğer kanseri tanısının zamanlamasında komorbidite varlığının önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir. Akciğer kanseri tanısında gecikmenin önlenmesi için, özellikle komorbiditesi olan hastaların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi ve yüksek risk taşıyan bireylerin düzenli taramalarla takip edilmesi gerekmektedir.

Akciğer kanseri hastalarında komorbiditelerin tedavi seçimleri üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Bulgular, özellikle akciğer dışı komorbiditesi olan hastaların daha sık sistemik tedaviye yönlendirildiğini ve cerrahiye daha az uygun olduğunu göstermektedir. Akciğer dışı komorbiditeye sahip hastaların kemoterapi alma oranının daha yüksek olması, cerrahi müdahale açısından daha fazla kısıtlamaya sahip olduklarını düşündürmektedir. Komorbiditesi olmayan hastaların cerrahiye yönlendirilme oranının daha yüksek olması, erken evrede tanı alma ihtimalleriyle uyumlu bulunmuştur. İmmünoterapi açısından ise, her iki komorbiditeyi taşıyan hastaların immünoterapiye yönlendirilme oranlarının komorbiditesi olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Literatür verileri, komorbiditelerin akciğer kanseri tedavi süreçlerini önemli ölçüde etkilediğini ve tedaviye bağlı risklerin arttığını göstermektedir. Tedaviye yanıt oranları incelendiğinde, objektif yanıt oranının %29,79 olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, hasta grubumuzun genellikle ileri evrede tanı alması ve komorbidite oranlarının yüksekliğiyle ilişkilendirilebilir. Bu bulgular, tedavi etkinliğini artırmak için moleküler hedefli tedaviler ve immünoterapilerin yaygınlaştırılmasının yanı sıra,

neoadjuvan tedavi stratejilerinin erken evredeki hastalarda uygulanmasının önemli olabileceğini göstermektedir. Tedavi yanıtlarının iyileştirilmesi, hastaların sağkalım süresini uzatma potansiyeline sahiptir ve bu doğrultuda yeni tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi gereklidir.

Akciğer kanseri hastalarında komorbiditelerin hematolojik toksisite ile ilişkisini değerlendirmiştir. Bulgular, hematolojik toksisitenin akciğer hastalığı dışı komorbiditesi hastalarda daha yüksek oranlarda görüldüğünü göstermektedir ($p=0,040$). Bu durum, söz konusu hastaların kemoterapi öncesinde hematolojik rezervlerinin daha düşük olması veya kullanılan ek ilaçların kemoterapi ile etkileşime girerek toksisiteyi artırmasıyla açıklanabilir. Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gelişen toksisiteler, hastaların tedaviye uyumunu ve genel sağkalımı etkileyen kritik faktörlerdir. Toksisitelerin etkin yönetimi, tedavi başarısını artırabilir. Toksisite ile ilgili komplikasyonların önlenmesi için destek tedavileri uygulanmalıdır. KHDAK hastalarında hematolojik toksisitelerden anemi (%32,74), nötropeni (%20,35) ve trombositopeni (%2,65) gibi yan etkiler sık görülmüş, toksitelerin tedavi toleransını düşürdüğü ve progresyon oranlarını artırdığı belirlenmiştir. Toksisitelerin hasta yaşam kalitesini ve tedavi sürekliliğini olumsuz etkileyebileceği, bu nedenle toksisite yönetiminin hasta prognozunu iyileştirmede önemli bir rol oynadığı görülmüştür.

Akciğer komorbiditelerinin küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarının yaşam süreleri üzerindeki etkileri incelenmiş ve anlamlı farklılıklar tespit edildi. Astım tanısı olan hastaların yaşam sürelerinin daha uzun olması, astımda görülen kronik inflamasyonun bağışıklık yanıtını güçlendirebileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, KOAH tanısı olan hastaların yaşam sürelerinin anlamlı derecede daha kısa bulunması, bu hastalığın tümör progresyonunu hızlandırarak prognozu olumsuz etkilediğini göstermektedir. Tüberküloz, IPF ve sarkoidoz gibi nadir görülen komorbiditelerin sağkalım üzerindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, bu ilişkilerin daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalarla detaylandırılması gerektiği açıktır. Sonuç olarak, çalışmamız astım gibi bazı komorbiditelerin sağkalımı olumlu etkileyebileceğini, KOAH gibi komorbiditelerin ise yaşam süresi üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini gösterdi. Bu farklılıkların altta yatan mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, hasta prognozunu

iyileştirmek ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmek açısından önem taşımaktadır.

Akciğer dışı komorbiditelerin de benzer şekilde sağkalımı olumsuz etkilediği belirlendi. Literatürde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus gibi komorbiditelerin akciğer kanseri hastalarında sık görüldüğü ve bu durumun sağkalımı olumsuz etkilediği sıkça vurgulanmıştır. Cinsiyet ile hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi komorbiditeler arasında anlamlı ilişkiler bulundu. Kadınlarda hipertansiyon ve diabetes mellitusun erkeklere kıyasla daha sık görüldüğü belirlendi. Hipertansiyonun, yaşam süresi üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu ve hipertansiyonu olmayan hastaların daha uzun sağkalıma sahip olduğu tespit edildi. Diabetes mellitusu olan hastaların yaşam süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuçlar, komorbidite varlığının KHDAK hastalarının prognozunda önemli bir faktör olduğunu ve multidisipliner yönetim stratejilerinin hasta sağkalımını iyileştirme açısından kritik rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca komorbiditelerin daha geniş hasta gruplarında detaylı analiz edilmesi, bu ilişkilerin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Çalışmamızda da bu bulgular doğrulanmış ve çoklu komorbiditesi olan hastalarda prognozun belirgin şekilde kötüleştiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, komorbidite yönetiminin akciğer kanseri tedavi süreçlerinde kritik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir. Komorbidite varlığı, sadece sağkalımı değil, aynı zamanda tedaviye erişim ve tolerans üzerinde de belirleyici bir etkiye sahiptir. Dolayısıyla, çoklu komorbiditeleri olan hastaların daha yakından izlenmesi ve bu hastalarda kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi gereklidir. Tedavi süreçlerinde komorbiditelerin etkilerine yönelik düzenlemeler yapmak, hasta prognozunu iyileştirebilir ve sağkalımı uzatabilir.

Elixhauser komorbidite endeksinin, KHDAK hastalarının sağkalım tahmininde etkili bir aracı olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda, Elixhauser komorbidite skoru ile yaşam süresi arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur. ($p < 0,001$). Endeksin yaygın olarak kullanılması, klinik karar verme süreçlerinde yol gösterici olabilir. Bu endeksin kullanımının yaygınlaştırılması için eğitim programları önerilmektedir.

Çalışmamızda, Elixhauser komorbidite endeksinde kilo kaybı olan hastaların daha yüksek skor ortalamalarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Kilo kaybı, genellikle ilerlemiş hastalık ve inflamatuvar süreçlerin bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve

kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Elix skor ortalamasının kilo kaybı olan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunması ($p=0,006$), kilo kaybının komorbidite yüküne ve hastaların genel sağlık durumuna etkisini vurgulamaktadır. Bu bulgu, kilo kaybının Elixhauser komorbidite endeksinde yer almasının hasta prognozunu değerlendirmede önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.

Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanılı hastaların %93,22'sinin yoğun bakım yatışı olmadığı, %6,78'inin ise yoğun bakım tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak, yoğun bakım yatışının genellikle kötü prognozla ilişkili olduğu ve sağkalımı olumsuz etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda düşük yoğun bakım yatışı oranı, hastaların genel prognozuna olumlu katkı sağladığı gibi tedavi süreçlerinin etkin bir şekilde yönetildiğini de göstermektedir. Bu bulgular, yoğun bakım gereksiniminin dikkatle değerlendirilmesinin ve ileri evre hastalarda kaynakların etkin kullanımının önemini vurgulamaktadır.

KHDAK hastalarında komorbiditelerin etkilerini daha iyi anlamak için çok merkezli ve prospektif çalışmaların planlanması gereklidir. Bu tür araştırmalar, daha kesin sonuçlara ulaşılmasını sağlayarak tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sunabilir. KHDAK hastalarının tanı ve tedavi süreçlerinde daha bilinçli kararlar verebilmeleri için hasta eğitimi ve psikososyal destek programlarının yaygınlaştırılması gereklidir. Elixhauser komorbidite endeksi gibi ölçeklerin sağkalım tahmininde önemli bir gösterge olduğu görülmüş, çoklu komorbiditeye sahip hastalarda tedaviye başlama oranlarının daha düşük ve tedavi uyumunun zayıf olduğu gözlemlendi. Bu bulgular doğrultusunda, akciğer kanseri hastalarının tedavi süreçlerinde komorbiditelerin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi ve multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmesi gerektiği sonucuna varıldı. Bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, her hastanın komorbidite yüküne uygun şekilde tedavi planlarının oluşturulması açısından önemli bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1.Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49. Epub 17.01.2024. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2024;74(2):203.
- 2.Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024.
- 3.Ganti AK, Klein AB, Cotala I, Seal B, Chou E. Update on incidence, prevalence, survival, and initial treatment in patients with non-small cell lung cancer in the US. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):1824-1832.
- 4.Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2023;24(1).
- 5.Schlachtenberger G, Doerr F, Menghesha H, et al. Postoperative long-term survival of non-small cell lung cancer patients with skip-N2 metastases. *Surg Oncol.* 2021;38:101505.
- 6.Austin SR, Wong YN, Uzzo RG, Beck JR, Egleston BL. Why summary comorbidity measures such as the Charlson Comorbidity Index and Elixhauser Score work. *Med Care.* 2015;53(9):e65-e72.
- 7.Yuan M, Li QG. Lung cancer and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of cohort studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(1):e25-e27.
- 8.Zhou J, Chao Y, Yao D, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on immune checkpoint inhibitor efficacy in advanced lung cancer and the potential prognostic factors. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10:2148-2162.
- 9.Uhlenbruch M, Polke M, von Eiff D, Koryllos A, Krüger S. The comorbidity of lung cancer and ILD: A review. *Pneumologie.* 2025 Jan 22. Epub ahead of print.
- 10.Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;148:102895.
- 11.Henyoh AMS, Laurent O, Mandin C, Clero E. Radon exposure and potential health effects other than lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health.* 2024; 12:1439355.
- 12.Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of non-small cell lung cancer. *Lung.* 2020;198(6):897-907.
- 13.Ruano-Ravina A, Cameselle-Lago C, Torres-Durán M, et al. Indoor radon exposure and COPD, synergic association? A multicentric, hospital-based case-control study in a radon-prone area. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2020;S0300-2896(20)30539-1. Epub 25.12.2020.
- 14.Greco SL, MacIntyre E, Young S, Warden H, Drudge C, Kim J, et al. An approach to estimating the environmental burden of cancer from known and probable carcinogens: application to Ontario, Canada. *BMC public health.* 2020;20(1):1-13.

15. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN. 2022;20(5):497-530.
16. Thanga Prasath, S., & Navaneethan, C. (2024). Systematic analysis of the role of different foods on breast, lung, and prostate cancer incidence. *Food Chemistry Advances*, 4, 100733. ISSN: 2772-753X.
17. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):8.
18. Offin M, Chan JM, Tenet M, et al. Concurrent RB1 and TP53 alterations define a subset of EGFR-mutant lung cancers at risk for histologic transformation and inferior clinical outcomes. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):1784-1793.
19. Cheng ES, Weber M, Steinberg J, Yu XQ. Lung cancer risk in never-smokers: An overview of environmental and genetic factors. *Chin J Cancer Res*. 2021;33(5):548-562.
20. Mack PC, Klein MI, Ayers KL, et al. Targeted next-generation sequencing reveals exceptionally high rates of molecular driver mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Oncologist*. 2022;27:476-486.
21. Riely GJ, Wood DE, et al. Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(4):249-274.
22. Shaw J, Pundole X, Balasubramanian A, et al. Recent treatment patterns and real-world survival following first-line anti-PD-L1 treatment for extensive-stage small cell lung cancer. *The Oncologist*, 2024; 29(12): 1079-1089.
23. Herrera-Juárez M, Serrano-Gómez C, Bote-de-Cabo H, Paz-Ares L. Targeted therapy for lung cancer: Beyond EGFR and ALK. *Cancer*. 2023;129(12):1803-1820.
24. Jain D, Roy-Chowdhuri S. Advances in cytology of lung cancer. *Semin Diagn Pathol*. 2021;38:109-115.
25. Erasmus LT, Strange CD, Ahuja J, et al. Imaging of lung cancer staging: TNM 9 updates. *Semin Ultrasound CT MR*. 2024;45(6):410-419.
26. Panunzio A, Sartori P. Lung cancer and radiological imaging. *Curr Radiopharm*. 2020;13(3):238-242.
27. García-Pardo M, Chang A, Schmid S, et al. Respiratory and cardiometabolic comorbidities and stage I to III NSCLC survival: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *J Thorac Oncol*. 2023;18:313-323.
28. Seki T, Baba K, Hayashi T, et al. Lung cancer wherein durvalumab induced both anti-CRMP-5 antibody-related paraneoplastic neurological syndromes and neurological adverse events. *Intern Med*. 2024;63(7):1009-1014.
29. Henry K. Paraneoplastic syndromes: definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36:204-210.
30. Shin J, Bush NJ. Integration of behavioral cough suppression therapy into lung cancer care: Nonpharmacologic interventions for chronic cough. *Clin J Oncol Nurs*. 2022;26(1):40-47.

31. Gershman E, Guthrie R, Swiatek K, et al. Management of hemoptysis in patients with lung cancer. *Ann Transl Med.* 2019;7:358.
32. Polanco D, Pinilla L, Gracia-Lavedan E, Mas A, Bertran S, Fierro G, Seminario A, Gómez S, Barbé F. Prognostic value of symptoms at lung cancer diagnosis: a three-year observational study. *Journal of Thoracic Disease,* 2021; 13(3): 1485-1494.
33. Yu L, Li Y, Li C, et al. Immunochemotherapy for small cell lung cancer with paraneoplastic Cushing syndrome: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(51):e41036.
34. Westeel V, Foucher P, Scherpereel A, et al. Chest CT scan plus x-ray versus chest x-ray for the follow-up of completely resected non-small-cell lung cancer (IFCT-0302): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology,* 2022; 23(9): 1180-1188.
35. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegenthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. *Lancet,* 401(10374), 390-408, 2023.
36. Owens C, Hindocha S, Lee R, Millard T, Sharma B. The lung cancers: staging and response, CT, 18F-FDG PET/CT, MRI, DWI: review and new perspectives. *Br J Radiol,* 96(1148), 20220339, 2023.
37. Le Rhun E, Weller M, Smits M, et al. EANO-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2021;32:1332-1347.
38. Chouaid C, Salaün M, Gounant V, et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for preoperative staging of non-small-cell lung cancer: Results of a French prospective multicenter trial (EVIEPEB). *PLoS One.* 2019;14(1):e0208992.
39. Biondini D, Tinè M, Semenzato U, et al. Clinical applications of endobronchial ultrasound (EBUS) scope: Challenges and opportunities. *Diagn (Basel).* 2023;13(15):2565.
40. Yoon SK, Moon MH, Kim KS, Moon SW. Increased lung cancer recurrence following transthoracic needle biopsy. *J Thorac Dis.* 2024;16(7):4086-4096.
41. Dunne EG, Fick CN, Jones DR. Mediastinal staging in non-small-cell lung cancer: Saying goodbye to mediastinoscopy. *J Clin Oncol.* 2023;41(22):3785-3790.
42. Wu LL, Li CW, Li K, et al. The difference and significance of parietal pleura invasion and rib invasion in pathological T classification with non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2022;12:878482.
43. Brunswicker A, Taylor M, Grant SW, Abah U, Smith M, Shackcloth M, et al. Pneumonectomy for primary lung cancer: Contemporary outcomes, risk factors and model validation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;34(6):1054-1061.
44. Tsutani Y, Kagimoto A, Handa Y, Mimae T, Miyata Y, Okada M. Wedge resection versus segmentectomy in patients with stage I non-small-cell lung cancer unfit for lobectomy. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49(12):1134-1142.

45. Felip E, Altorki N, Zhou C, Cs  szi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a phase 3 trial. *Lancet*, 398(10308), 1344-1357, 2021
46. Banna GL, Hassan MA, Signori A, et al. Neoadjuvant chemo-immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e246837.
47. Lv XM, Liu Y, Feng Y, Liang HL, Zhi WW. The efficacy and safety of anlotinib plus etoposide with cisplatin/carboplatin in the first-line treatment of lung cancer: a phase II clinical study. *J Cancer*. 2024;15(11):3539-3546.
48. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Current Oncology*, 2022; 29(3): 1828-1839.
49. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1623-1640.
50. Palma DA, Bahig H, Hope A, et al. Stereotactic radiation therapy in early non-small cell lung cancer and interstitial lung disease: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2024;10(5):575-582.
51. Eichhorn F, Winter H, et al. How to handle oligometastatic disease in non-small cell lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2020;30(159).
52. Henschke CI, Yip R, Sun Q, et al. Prospective cohort study to compare long-term lung cancer-specific and all-cause survival of clinical early stage (T1a-b; ≤ 20 mm) NSCLC treated by stereotactic body radiation therapy and surgery. *J Thorac Oncol*. 2024;19(3):476-490.
53. Tsukita Y, Tozuka T, Kushiro K, et al. Immunotherapy or chemoimmunotherapy in older adults with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2024;10(4):439-447.
54. Li CL, Ma XY, Yi P. The role of immunotherapy in lung cancer treatment: current strategies, future directions, and insights into metastasis and immune microenvironment. *Curr Gene Ther*. 2025; [Epub ahead of print]
55. Reck M, De T, Paz-Ares L, et al. Treatment-switching adjustment of overall survival in CheckMate 227 Part 1 evaluating first-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for metastatic nonsmall cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2024;25(7):e362-e368.
56. Rosas D, Jones C, Akinbobuyi O, Yee Theik NW, Alvarez-Pinzon A, et al. Molecular targeting in non-small cell lung cancer: advances in EGFR, ROS1, ALK, and MET pathways. *J Oncol Res Ther*. 2024;9:10214.
57. Yan Y, Sun D, Hu J, et al. Multi-omic profiling highlights factors associated with resistance to immuno-chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Nat Genet*. 2025;57(1):126-139.
58. Hendriks LEL, Remon J, Faivre-Finn C, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):71.

- 59.Hanna NH, Robinson AG, Temin S, et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):1040-1049.
- 60.Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al.; PACIFIC Investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-2350.
- 61.Altorki NK, Bhinder B, Borczuk AC, et al. A signature of enhanced proliferation associated with response and survival to anti-PD-L1 therapy in early-stage non-small cell lung cancer. *Cell Rep Med*. 2024;5(3):101438.
- 62.Potts J, Nagaraja V, Al Suwaidi J. The influence of Elixhauser comorbidity index on percutaneous coronary intervention outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94:195-203.
- 63.Zhang F, Mohamed MO, Ensor J. Temporal trends in comorbidity burden and impact on prognosis in patients with acute coronary syndrome using the Elixhauser comorbidity index score. *Am J Cardiol*. 2020;125:1603-1611.
- 64.Gutacker N, Bloor K, Cookson R. Comparing the performance of the Charlson/Deyo and Elixhauser comorbidity measures across five European countries and three conditions. *Eur J Public Health*. 2015;25(Suppl 1):15-20.
- 65.Maroon SZ, Neifert SN, Ranson WA, et al. Elixhauser Comorbidity Measure is superior to Charlson Comorbidity Index in predicting hospital complications following elective posterior cervical decompression and fusion. *World Neurosurgery*, 2020; 138: e26-e34.
- 66.Mehta HB, Sura SD, Adhikari D, et al. Adapting the Elixhauser comorbidity index for cancer patients. *Cancer*. 2018;124(9):2018-2025.
- 67.Van Walraven C, Austin PC, Jennings A, et al. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care*. 2009;47(6):626-633.
- 68.Vrinzen CEJ, Delfgou L, Stadhouders N, et al. A systematic review and multilevel regression analysis reveals the comorbidity prevalence in cancer. *Cancer Res*. 2023;83(5):1147-1157.
- 69.Zhu, D., Ding, R., Ma, Y., Chen, Z., Shi, X., & He, P. (2021). Comorbidity in lung cancer patients and its association with hospital readmission and fatality in China. *BMC Cancer*, 21, 557. DOI: 10.1186/s12885-021-08272-y.
- 70.Pluchart H, Chanoine S, Moro-Sibilot D, et al. Lung cancer, comorbidities, and medication: the infernal trio. *Front Pharmacol*. 2024;14:1016976
- 71.Sigel K, Wisnivesky JP. *Comorbidity Profiles of Patients with Lung Cancer: A New Approach to Risk Stratification?* Annals of the American Thoracic Society. 2017;14(10):1512-1513.
- 72.Harðardóttir H, Jonsson S, Gunnarsson O, Hilmarsdóttir B, Asmundsson J, Gudmundsdóttir I, Saevarsdóttir VY, Hansdóttir S, Hannesson P, Guðbjartsson T. Advances in lung cancer diagnosis and treatment - a review. *Laeknabladid*. 2022;108(1):17-29.
- 73.Zhang L., Wu Y., Du M., He L., Xie G., Wang H., Zhou C., Chen P. Assessment and management of cough among patients with lung cancer in a radiotherapy

- department in China: a best practice implementation project. *JB Database Syst Rev Implement Rep*. 2019;17(11):2390-2400.
74. Kim J, Lee H, Huang BW. Lung cancer: Diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician*. 2022;105(5):487-494.
 75. Lee K, Kang S, Hwang J. Lung cancer patients' characteristics and comorbidities using the Korean National Hospital Discharge In-depth Injury Survey data. *J Epidemiol Glob Health*. 2022;12(3):258-266.
 76. Lee J, Lim J, Kim Y, Kim H. Y., Goo J. M., Lee C. T., et al. Development of protocol for Korean Lung Cancer Screening Project (K-LUCAS) to evaluate effectiveness and feasibility to implement national cancer screening program. *Cancer Research and Treatment*. 2019;51(4):1285-1294.
 77. Metwally E. M., Rivera M. P., Durham D. D., Lane L., Perera P., Lamb D., Henderson L. M. Lung cancer screening in individuals with and without lung-related comorbidities. *JAMA Network Open*. 2022;5(9):e2230146.
 78. Gould M. K., Munoz-Plaza C. E., Hahn E. E., Lee J. S., Parry C., Shen E. Comorbidity profiles and their effect on treatment selection and survival among patients with lung cancer. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(10):1571-1580.
 79. Parrón Collar D, Pazos Guerra M, Rodriguez P, Gotera C, Mahillo-Fernández I, Peces-Barba G, et al. COPD underdiagnosis in lung cancer: results from the RECOIL study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1033-1038.
 80. Frank MS, Bodtger U. An individualized approach to comorbidities in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2022;18(3):254-256.
 81. Zheng J, Guo J, Wang G, et al. Interstitial lung abnormality in COPD is inversely associated with the comorbidity of lung cancer. *BMC Pulm Med*. 2024;24:506.
 82. Leduc C, Antoni D, Charloux A, Falcoz PE, Quoix E. Comorbidities in the management of patients with lung cancer. *Eur Respir J*. 2017;49(1601721).
 83. Nalbantov G, Kietselaer B, Vandecasteele K, et al. Cardiac comorbidity is an independent risk factor for radiation-induced lung toxicity in lung cancer patients. *Radiother Oncol*. 2013;109(1):100-106.
 84. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer*. 2002;103(6):792-802.
 85. Søgaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sørensen HT, Nørgaard M. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol*. 2013;5(Suppl 1):3-29.
 86. Ngeow J, Leong SS, Gao F, Toh CK, Lim WT, Tan EH, Poon D. Impact of comorbidities on clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients who are elderly and/or have poor performance status. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;76(1):53-60.
 87. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1452-60.

88. Lee DH, Park K, Kim JH, Lee JS, Shin SW, Kang JH, Ahn MJ, Ahn JS, Suh C, Kim SW. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2010;16(4):1307-1314.
89. Zhang K, Zhou C, Gao J, et al. Treatment response and safety of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer with comorbid chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Transl Lung Cancer Res.* 2022;11(11):2306-2317.
90. George M, Smith A, Sabesan S, Ranmuthugala G. Physical Comorbidities and Their Relationship with Cancer Treatment and Its Outcomes in Older Adult Populations: Systematic Review. *JMIR Cancer.* 2021;7(4):e26425.
91. Sigel K, Kong CY, Leiter A, et al. Optimizing the use of adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with comorbidities. *Curr Probl Cancer.* 2022;46:100867.
92. Hardy D, Cormier JN, Xing Y, et al. Chemotherapy-associated toxicity in a large cohort of elderly patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(1):90-98.
93. Uyterlinde W, Belderbos J, Baas C, et al. Prediction of acute toxicity grade ≥ 3 in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer receiving intensity modulated radiotherapy and concurrent low-dose cisplatin. *Clin Lung Cancer.* 2013;14(5):541-548.
94. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, Varol N, Ebner T, Goring SM. "Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis." *Lung Cancer*, vol. 135, 2019, pp. 196-204.
95. Kale MS, Mhango G, Gomez JE, et al. Treatment toxicity in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 2017;40(5):470-476.
96. Gurney J, Sarfati D, Stanley J. "The impact of patient comorbidity on cancer stage at diagnosis." *British Journal of Cancer*, vol. 113, no. 9, 2015, pp. 1375-1380.
97. Hernandez D., Cheng C. Y., Hernandez-Villafuerte K., Schlander M. Survival and comorbidities in lung cancer patients: evidence from administrative claims data in Germany. *Oncology Research.* 2022;30(4):173-185.
98. Grose D, Morrison DS, Devereux G, et al. The impact of comorbidity upon determinants of outcome in patients with lung cancer. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands).* 2015;87(2):186-192.
99. Qi C., Sun S. W., Xiong X. Z. From COPD to lung cancer: mechanisms linking, diagnosis, treatment, and prognosis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:2603-2621.
100. Spyrtos D., Papadaki E., Lampaki S., Kontakiotis T. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with lung cancer: prevalence, impact, and management challenges. *Lung Cancer (Auckl).* 2017;8:101-107.
101. Siegfried JM. Sex and gender differences in lung cancer and chronic obstructive lung disease. *Endocrinology.* 2022;163(2):bqab254

- 102.Ulas A, Tokluoglu S, Kos M, et al. Lung cancer in women, a different disease: survival differences by sex in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(2):815-822.
- 103.Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J COPD*. 2018;13:1833-1839.
- 104.Su CH, Chen WM, Chen M, et al. Association of diabetes severity and mortality with lung squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2553.
- 105.Huang Q, Huang Y, Xu S, et al. Association of asthma and lung cancer risk: A pool of cohort studies and Mendelian randomization analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(5):e35060.
- 106.Zhou S, Zhang Q, Yang H, et al. Targeting type I PRMTs as promising targets for the treatment of pulmonary disorders: Asthma, COPD, lung cancer, PF, and PH. *Life Sci*. 2024;342:122538.
- 107.Mouronte-Roibas C., Ruano-Ravina A., Fernandez-Villar A. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: understanding the complexity of carcinogenesis. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(Suppl 3):S214-S217.
- 108.Bonomi PD, Crawford J, Dunne RF, et al. Mortality burden of pre-treatment weight loss in patients with non-small-cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024;15(4):1226-1239.
- 109.Lai CC, Ho CH, Chen CM, et al. Risk factors and mortality of adults with lung cancer admitted to the intensive care unit. *J Thorac Dis*. 2018;10(7):4118.
- 110.Puxty K, Grant CH, McLoone P, et al. Factors associated with intensive care admission in patients with lung cancer: A population-based observational study of 26,731 patients. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):36.
- 111.Peng X, Huang Y, Fu H, Zhang Z, He A, Luo R. Prognostic value of blood urea nitrogen to serum albumin ratio in intensive care unit patients with lung cancer. *Int J Gen Med*. 2021;14:7349-7359.
- 112.Tang S, Cong X, Zheng D, et al. Concurrent sintilimab with sequential chemoradiotherapy for unresectable, stage III non-small cell lung cancer: A retrospective study. *Front Oncol*. 2023;13:1129989.
- 113.Conibear J. Rationale for concurrent chemoradiotherapy for patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2020;123:10-17.
- 114.Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;86:78-84.
- 115.Asahina H, Oizumi S, Takamura K, et al. A prospective phase II study of carboplatin and nab-paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer and concomitant interstitial lung disease (HOT1302). *Lung Cancer*. 2019;138:65-71.
- 116.Presley CJ, Dalal N, Davenport AP, et al. Survivorship in advanced lung cancer: Understanding a new landscape and opportunities. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2024;44(3):e433298.

8.EKLER

8.1 Etik Kurul Kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/709

28.11.2024

Sayın Prof.Dr.Meftun Ünsal

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Eşlik Eden Akciğer ve Akciğer Dışı Komorbiditelerin Tanı, Tedavi ve Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin Elixhauser Komorbidite Endeksi ve Klinik Özellikler ile Değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2024/508 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 27.11.2024 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

8.2.Orjinallik Raporu

KÜÇÜK HÜCRE DİŞİ AKCİĞER KANSERİNDE ELİXHAUSER KOMORBİDİTE ENDEKSİ İLE KOMORBİDİTE VE SAĞKALIM DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 5	% 6	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
3	SEZAK, Murat and ÖZTOP, E.. "Ewing sarkomunda prognoz klinik ve histolojik bulgular ile belirlenebilir mi?", Ege Üniversitesi, 2008. Yayın	<%1
4	Submitted to Ege Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
5	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	www.bidgecongress.org İnternet Kaynağı	<%1
7	Ayyildiz, Aylin. "İleri Evre Kucuk Hucreli Disi Akciger Kanserli Hastalarda Erlotinib Tedavisinin Etkinligi", Bursa Uludag University Yayın	<%1
8	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1