



T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MPV), MPV/PLATELET
(PLT) ORANI, LENFOSİT/MONOSİT ORANI (LMR) 'NİN EGFR
TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ İLE TEDAVİ EDİLEN İLERİ
EVRE EGFR-MUTANT AKCİĞER ADENOKARSİNOMUNDA
PROGRESYONSUZ SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Hasret Gizem Kurt

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MPV), MPV/PLATELET
(PLT) ORANI, LENFOSİT/MONOSİT ORANI (LMR) 'NİN EGFR
TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ İLE TEDAVİ EDİLEN İLERİ
EVRE EGFR-MUTANT AKCİĞER ADENOKARSİNOMUNDA
PROGRESYONSUZ SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Hasret Gizem Kurt

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yurdanur Erdoğan

Doç. Dr. Berna Akıncı Özyürek

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
KISALTMALAR DİZİNİ	IV
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKCİĞER ADENOKARSİNOMU	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji	3
2.1.3. Semptom ve Bulgular	4
2.1.3.1. İntratorasik etkiler:	4
2.1.3.2. Ekstratorasik yayılım	5
2.1.3.3. Paraneoplastik sendromlar	6
2.1.4. Histolojik Sınıflama	7
2.1.5. Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri	9
2.1.6. Evreleme	10
2.1.6.1. T faktörü:	10
2.1.6.2. N faktörü	11
2.1.6.3. M faktörü	12
2.1.7. Biyobelirteçler	13
2.1.8. Tedavi	15
2.1.8.1. EGFR-TKİ tedavisi	17
2.1.9. İzlem ve Sağkalım	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. HASTA SEÇİMİ	23
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	24
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	25
4.BULGULAR	27

4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ	27
4.2. PRİMER TÜMÖRÜN GENEL ÖZELLİKLERİ	29
4.3. MPV, MPV/PLT VE LMR'NİN CUT OFF DEĞERLERİ VE CUT OFF DEĞERLERİNE GÖRE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	30
4.4. İZLEM ZAMANLARINA GÖRE OLGULARIN LABARATUVAR ÖLÇÜMLERİ	36
4.5. SAĞKALIM ANALİZİ	38
4.6. PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNDE YAPILAN TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI	43
4.7. GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE YAPILAN TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ COX REGRESYON ANALİZLERİ	46
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	61
8. ÖZGEÇMİŞ	77
9. EKLER	79
EK 1. ETİK KURUL ONAYI (3 SAYFA)	79
EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU (5 SAYFA)	1

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak emeği geçen baŐta eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Pınar ERGÜN, tez danışmanlarım Prof. Dr. Yurdanur ERDOĞAN ve Doç. Dr. Berna AKINCI ÖZYÜREK' e, tüm hocalarıma ve uzmanlarıma;

Asistanlık yıllarım boyunca her zaman bana destek olan çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma;

Her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve her daim özverili davranan çok sevgili aileme;

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hasret Gizem KURT

Ankara/2022

KISALTMALAR DİZİNİ

18FDG-PET-BT.	18Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Teknolojisi Tomografi Bilgisayarlı Tomografi
AAH	Atipik Adenomatöz Hiperplazi
ADK	Adenokarsinom
AİS	Adenokarsinoma İn Situ
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
ASCO.	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CALGB	Kanser ve Lösemi Grubu B
CRAB	Cancer Research and Biostatistics
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	Epidermal Growth Factor Reseptör
HER/ErbB	İnsan Epidermal Reseptör
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
HT	Hipertansiyon
HR	Hazard regresyon
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Yetmezliği
K-RT	Kemoradyoterapi
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücre Dışı Adenokarsinom
KKH	Kalp Kapak Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KT	Kemoterapi
LMR	Lenfosit Monosit Oranı
MİA	Minimal İnvaziv Adenokarsinom
MPV	Mean Platelet Volume
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NNK	4 Metilnitrosamino-1-3-Pridil-1 Butanon
OS	Overall Survival
PAH	Polinükleer Aromatik Hidrpkarbon
PD-L 1	Programlanmış Hücre Ölüm Reseptörü-1
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PFS	Progression-Free Survival
PI3K/AKT	Fosfatidilinositol 3-Kinaz, Protein Kinaz B
PLT	Platelet
RAS/RAF/MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
ROS1	c-ROS Onkogen 1
SBRT	Stereotaktik Radyoterapi
SIR	Sistemik İnflamatuvar Yanıt
SVO	Serebrovasküler Olay
SKHK	Squamos Hücreli Karsinom
TGF-B	Transforming Growth Faktör
TK	Tirozin Kinaz
TKİ	Tirozin Kinaz İnhibitörü
VGFR	Vasküler Epitelyal Growth Faktör

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	2021 DSÖ Akciğer Adenokarsinom Sınıflaması	7
Tablo 2.	2021 DSÖ İnvaziv Non-Müsinöz Adenokarsinom Derecelendirmesi	9
Tablo 3.	8. TNM Evrelemesine Göre T Faktörü	10
Tablo 4.	8. TNM Evrelemesine Göre Bölgesel Lenf Nod Tutulumu	12
Tablo 5.	8. TNM Evrelemesine Göre Metastaz Bölgelerine Göre M Tanımlamaları.	12
Tablo 6.	8.TNM Gruplarına Göre Evrelendirme	13
Tablo 7.	KHDAK Tedavisinde Kullanılan Anti-EGFR Tedaviler	20
Tablo 8.	Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri	28
Tablo 9.	Primer Tümörün T, N, M Sınıflaması ve Evreleri Yönünden Frekans Dağılımları	29
Tablo 10.	Primer Tümörün Diğer Klinik Özellikleri.....	30
Tablo 11.	MPV İçin En İyi Kesim Noktasına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Laboratuvar Ölçümleri	32
Tablo 12.	MPV/PLT İçin En İyi Kesim Noktasına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Laboratuvar Ölçümleri	34
Tablo 13.	LMR İçin En İyi Kesim Noktasına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Laboratuvar Ölçümleri.....	35
Tablo 14.	İzlem Zamanlarına Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri.....	36
Tablo 15.	Tedavi Gruplarına ve İzlem Zamanlarına Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri.....	37
Tablo 16.	Laboratuvar Ölçümlerine Göre Tespit Edilen En İyi Kesim Noktaları Açısından Progresyonsuz Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Analizi Sonuçları.....	39

Tablo 17. Laboratuvar Ölçümlerine Göre Tespit Edilen En İyi Kesim Noktaları Açısından Genel Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Analizi Sonuçları.....	43
Tablo 18. Progresyonsuz Sağkalım Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Faktörlere Ait Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizi Sonuçları.....	44
Tablo 19. Laboratuvar Ölçümlerinin Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkileri Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizi Sonuçları.....	45
Tablo 20. Progresyonsuz Sağkalım Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Olası Tüm Faktörlerin Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizi İle Birlikte Etkileri.....	46
Tablo 21. Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Faktörlere Ait Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizi Sonuçları.....	47
Tablo 22. Laboratuvar Ölçümlerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkileri Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizi Sonuçları	48
Tablo 23. Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Olası Tüm Faktörlerin Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizi İle Birlikte Etkileri.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. EGFR Reseptör Sinyal Yolağı.....	18
Şekil 3. MPV/PLT ‘nin Progresyonsuz Sağkalıma İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi.....	40
Şekil 4. LMR ‘nin Progresyonsuz Sağkalıma İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi.....	40
Şekil 5. MPV ‘nin Progresyonsuz Sağkalıma İlişkin Kaplan- Meier Eğrisi.....	41
Şekil 6. Genel Sağkalıma İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi.....	41
Şekil 7. MPV’ nin Genel Sağkalıma İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi.....	42
Şekil 8. LMR’ nin Genel Sağkalıma İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi.....	42

ÖZET

Amaç: Plateletler (PLT) ve konak sistemik inflamatuvar yanıt (SIR)' ın kanser hücrelerinin agregasyonunda ve metastaz oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir. SIR aktivasyonunu gösteren lenfosit-monosit oranı (LMR) ve trombosit aktivasyonunu gösteren mean platelet volüm (MPV) değerlerinin çeşitli kanser türlerinde prognostik etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Epidermal Growth Factor Reseptör (EGFR) mutasyonu pozitif birinci basamak tedavide EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKİ) alan ileri evre akciğer adenokarsinom (ADK) hastalarında, ulaşımı kolay hemogram parametrelerinden olan MPV, MPV/PLT ve LMR' in; hastaların klinik takip sürecinde, hastalığın progresyonunu predikte etmede, hastaların sağkalım sürelerini ön görmede, tedaviye yanıt değerlendirmesinde yol gösterici olabileceklerini öngörmekteyiz.

Gereç ve Yöntem: Çalışma retrospektif olup Ocak 2011-Ocak 2021 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde EGFR mutasyonu pozitif birinci basamak tedavide TKİ kullanılan evre III ve evre IV akciğer ADK tanılı hastalar alındı. Hastaların tedavi öncesi MPV, MPV/PLT ve LMR değerleri hesaplandı. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, sigara kullanım öyküsü, TNM evresi, metastaz lokalizasyonları, EGFR mutasyon çeşitleri, birinci basamakta kullanılan TKİ tedavileri, tedavinin 1. ayında MPV, MPV/PLT, ve LMR değerleri kaydedildi. Kaplan-Meier ile 6-aylık, 1-yıllık, 3-yıllık ve 5-yıllık sağkalım hızları ve ortalama beklenen yaşam süreleri ile bu sürelerle ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı. Progresyon ve genel sağkalıma etkili olabilecek değişkenler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya 102 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $64,30 \pm 12,6$ yılıdır. 84 hasta tanı anında Evre IV' tü. Olguların ortalama beklenen progresyonsuz yaşam süresi ise 13,3 aydır. Olguların ortalama beklenen yaşam süresi ise 35,1 aydır. MPV, MPV/PLT ve LMR için en iyi kesim noktalarını belirlemek amacıyla R programında yazılmış web tabanlı Cutoff Finder algoritması (<http://molpath.charite.de/cutoff>) kullanıldı. Sırasıyla cut off değerleri MPV için 7,55 fl, MPV/PLT için 0,251 ve LMR için ise 2,615 idi.

Tek değişkenli cox regresyon analizinde LMR düzeyinin 2,615'ten düşük olması progresyon hızını 1,747 kat (%95 Güven Aralığı: 1,129-2,705), ölüm hızını 2,056 kat (%95 Güven Aralığı: 1,217-3,475) artırmaktaydı (p=0,012, p=0,007). (ortalama PFS LMR cut off değerine göre düşük ve yüksek gruplarda sırasıyla 10,3 ay, 15,3 ay, ortalama OS süreleri sırasıyla 25,1 ay, 40,8 ay idi.(p=0,011, p=0,006 longrank testi).

Çok değişkenli cox regresyon analizi sonuçlarına göre PFS' yi belirlemede; MPV/PLT <0,251, sigara kullanımı, plevra ve adrenal metastaz varlığı, gefitinib tedavisi bağımsız faktörlerdir.

Çok değişkenli cox regresyon analizinde OS' yi belirleyen bağımsız faktörler ise; erkek cinsiyet, platelet artışı, MPV>7,55, gefitinib tedavisi ve sigara kullanımıdır.

Sonuç: MPV, MPV/PLT ve LMR, EGFR-TKİ tedavisi alan akciğer ADK hastalarının klinik takiplerinde kullanılabilir potansiyel biyobelirteçlerdir.

Anahtar Kelimeler: MPV, MPV/PLT, LMR, OS, PFS, EGFR mutasyonu

ABSTRACT

Aim: Platelets (PLT) and host systemic inflammatory response (SIR) are known to be effective in aggregation of cancer cells and formation of metastasis. There are studies pointing out to the prognostic efficacy of lymphocyte-monocyte ratio (LMR) showing SIR activation and mean platelet volume (MPV) values indicating platelet activation in various cancer types. We predict that easy to access hemogram parameters such as MPV, MPV/PLT and LMR can be guiding in the clinical follow-up period of patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) positive mutation and who received EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in the first-line treatment, in predicting the progression of the disease, predicting the survival time of the patients, and evaluating the response to treatment.

Materials and Methods: The study is retrospective and included patients with stage III and stage IV pulmonary ADCs with positive EGFR mutations and for whom TKI was used in the first-line treatment at Ataturk Chest Diseases and Chest Surgery Education and Research Hospital between January 2011 and January 2021. MPV, MPV/PLT and LMR values of the patients were calculated before treatment. Age, gender, comorbidity, smoking history, TNM stage, metastasis localizations, EGFR mutation types, TKI treatments used in first-line treatment; MPV, MPV/PLT, and LMR values at the 1st month of treatment were recorded. With Kaplan-Meier, 6-month, 1-year, 3-year and 5-year survival rates, average life expectancy, and 95% confidence intervals for these periods were calculated. Variables that may affect progression and overall survival were determined by performing univariate and multivariate Cox regression analysis.

Results: 102 patients were included in the study. The mean age of the patients was 64.30 ± 12.6 years. 84 patients were in Stage IV at the time of diagnosis. Expected mean progression-free survival period of the cases was found to be 13.3 months. The mean life expectancy of the cases was found to be 35.1 months.

Web-based Cutoff Finder algorithm written in R program (<http://molpath.charite.de/cutoff>) was used to determine the ideal cut points for MPV,

MPV/PLT and LMR. The cut-off values were found to be 7.55 fl for MPV, 0.251 for MPV/PLT and 2.615 for LMR, respectively.

In univariate cox regression analysis, LMR level lower than 2.615 increased the rate of progression 1.747 times (95% Confidence Interval: 1.129-2.705) and death rate 2.056 times (95% Confidence Interval: 1.217-3.475) ($p=0.012$, $p=0.007$). (The mean PFS LMR cut-off value was 10.3 months, 15.3 months, and the mean OS durations were 25.1 months and 40.8 months, for the groups with low and high cut-off values respectively ($p=0.011$, $p=0.006$ long rank test).

According to the results of multivariate cox regression analysis, $MPV/PLT < 0.251$, smoking, presence of pleural and adrenal metastases, and gefitinib treatment are independent factors in determining PFS.

The independent factors determining OS in multivariate cox regression analysis were being male, platelet increase, $MPV > 7.55$, gefitinib treatment and smoking.

Conclusion: MPV, MPV/PLT and LMR are potential biomarkers that can be used for the clinical follow-up of lung ADC patients receiving EGFR-TKI treatment.

Keywords: MPV, MPV/PLT, LMR, OS, PFS, EGFR mutation

1.

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen ve en ölümcül seyreden kanserdir (1). Akciğer kanseri küçük hücreli (KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki farklı histopatolojik gruba ayrılır. Akciğer malignitesini %80-%85 oranında KHDAK oluşturur (2). KHDAK' nin de %60 gibi yüksek bir oranını akciğer adeno karsinomu (ADK) oluşturur (2). Akciğer ADK, genellikle ileri evrede semptom verdiği için tanı anında hastaların %47'si metastatik evrede, %37'si lokal ileri evrede, yalnızca %16'sı cerrahiye uygun evrededir (2).

Epidermal Growth Factor Reseptör (EGFR) apoptozis ve hücre çoğalması gibi temel hücresel işlevlerinin yanında, tümörün büyümesi ve metastazı için gerekli anjiyogeneze de görev alır (3). Daha çok akciğer ADK' de tespit edilen, EGFR mutasyonu akciğer kanserinin tedavisinin belirlenmesinde ve hastalığın prognozunda önemli bir belirteçtir (4).

EGFR mutasyonu saptanan hastalar erlotinib, gefitinib, osimertinib gibi Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKİ) ile tedavi edilir (5, 6). Yapılan çalışmalarda TKİ tercih edilen hastaların tedaviye yanıt oranı %62,1-%83, progresyonsuz sağ kalım (PFS, progression-free survival) süreleri ve genel sağkalım süreleri ise 9,2-13,1 ay ve 19,3-30,5 ay olduğu gösterilmiştir (5, 7).

Platelet (PLT) fonksiyonel durumu potansiyel bir kanser biyobelirtecidir. Plateletler kanser hücreleri tarafından doğrudan, hücresel temas yoluyla veya kanser hücrelerinden salınan mediyatörler ile aktive edilir (8). Bu durumla birlikte proinflamatuvar özelliklere sahip birçok farklı sitokin salgılanır (9). Aktifleşmiş PLT' ler malignite varlığında metastaz ve anjiyogeneze sebep olurlar (10) .

PLT' ler, hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve transforming growth faktör beta (TGF beta) gibi büyüme faktörü ve sitokinler salgılayarak EGFR-TKİ tedavisine direnç gelişiminde rol oynar (11, 12).

Ortalama trombosit hacmi MPV dolaşımdaki trombositlerin ortalama hacmini ve PLT'lerin fonksiyonel durumunu gösterir (13). MPV' nin kanser patogenezindeki

rolü tam olarak anlaşılmış değildir. Yapılan bir metaanalizde akciğer kanseri hariç diğer kanser türlerinde yüksek MPV değeri, kötü prognostik belirteçtir (14).

Akciğer malignitesinde ise MPV ile ilgili bulunan sonuçlar çelişkilidir. Bu çelişkinin sebebi; çalışmalarda seçilen hasta profilinin akciğer malignitesi alt grupları açısından heterojenite göstermesi ve hastaların farklı gen mutasyonlarına sahip olması olabilir (15).

Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte PLT ve MPV değerleri arasında ters bir ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu sebep ile PFS ve sağkalımı belirlemede PLT ve MPV değerlerinin tek başına kullanılması yerine oranlayarak kullanılması önerilmektedir (16-18).

Tümör metastazını ve tümör büyümesini etkileyen bir diğer faktör sistemik inflamatuvar yanıtıdır (SIR). SIR'ın, tümör proliferasyonunda artma ve progresyon gelişmesinde etkinliği gittikçe daha fazla kabul görmektedir (19-22). Son dönemlerde yapılan çalışmalar lenfosit-monosit oranı (LMR) ölçümünün SIR' ı en iyi gösteren parametre olması, kanser prognozunun değerlendirilmesine yardımcı olabileceğini göstermiştir (23-25).

Bu çalışmada EGFR mutasyonu pozitif, başlangıç tedavisi olarak EGFR-TKİ tedavisi almış ileri evre akciğer ADK tanılı hastaların tedavi öncesi MPV, MPV/PLT, LMR parametreleri ile PFS ve genel sağkalım (OS, overall survival) süreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. MPV, PLT, lenfosit ve monosit tetkiklerinin her hemogram testinde ölçülmesi, maliyetinin düşük olması ve kolay ulaşılabilir testler olması sebebiyle uygun prognostik biyobelirteçler olabileceğini düşünmekteyiz. Hastaların klinik takip sürecinde, tedaviye yanıt değerlendirmesinde ve EGFR-TKİ tedavisine direnç gelişimini ön görmede de yol gösterici olabileceklerini öngörmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER ADENOKARSİNOMU

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve en sık ölümlere yol açan kanserdir (1). KHDAK tüm akciğer kanserlerinin %80-85'ini oluşturur (2). KHDAK'nin ise yaklaşık %60'ı akciğer ADK' dır (2). ADK'nin son on yılda insidans oranında artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Çin, Ortabatı Amerika Birleşik Devletleri, Japonya' da Osaka' da ve Kanada gibi bir çok ülkede yapılan çalışmalarda ADK görülme oranı Squamoz Hücreli Karsinom (SKHK) görülme oranından daha fazladır (26-29). Özmen ve arkadaşlarının Türkiye' nin Doğu Anadolu Bölgesi' ni kapsayan, son 10 yılda akciğer kanser insidansını araştırdıkları çalışmada, Türkiye' de SKHK' nin insidansının daha fazla olduğunu ancak kadınlarda en sık görülen akciğer kanseri histolojik tipin ADK olduğunu tespit etmişlerdir (30).

2.1.2. Etiyoloji

Akciğer kanseri gelişiminde %90 oranında sigara rol oynamaktadır (31). 40 yıldır günde bir paket sigara içen birinde akciğer kanseri gelişme riski hiç sigara içmemiş birine göre yaklaşık 20 kat daha fazladır (32). Pasif sigara içiminde ise risk % 3,5'tir. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (33). Türkiye' de ve Dünya' da erkeklerde sigara kullanım oranları kadınlara göre yüksektir (34).

KHDAK' inde hem ileri evrede hem erken evrede sigara kullanımı bağımsız kötü prognostik faktördür (35). Aynı zamanda KHDAK' inde operasyon sonrası sigara kullanan hastaların kısa sağkalım süreleri olduğu gösterilmiştir (35).

Adenokarsinomun, diğer akciğer kanseri tiplerine oranla sigara ile ilişkisi zayıf olarak değerlendirilse de son yapılan çalışmalar da ADK artışının en önemli sebebinin düşük katranlı filtreli sigaraların yaygınlaşması olabileceği gösterilmiştir (36-39). Bu

sigaralardan çıkan duman, daha derin bir şekilde inhale edilir ve kanserojen maddeler bronkoalveoler birleşkeye doğru daha uzağa taşınır (40).

Sigara dumanının içeriği değişmiştir (41). Sigaraların dumanındaki yüksek seviyedeki polinükleer aromatik hidrokarbonların (PAH) yerini organa nitrozaminler almıştır. Nitrozamin metaboliti olan 4-metilnitrosamino-1-3-piridil-1-butanon (NNK), ADK oluşumunu indükleyebilir (42, 43) .

Pasif sigara içimi dahil olmak üzere, yemek dumanı, hava kirliliği, asbest ve radon; beslenme durumu; genetik duyarlılık; immünolojik işlev bozukluğu; insan papilloma virüsü enfeksiyonu, tüberküloz enfeksiyonu ve astım gibi risk faktörleri ADK etyolojisinde rol almaktadır (44).

2.1.3. Semptom ve Bulgular

Akciğer ADK, çoğu hastada ileri evrelerde klinik semptomlar verir. Belirtiler, tümörün lokal etkilerinden, bölgesel ve uzak bölgeye metastazlarından ve ya tümörün metastazlarla ilgili olmayan uzak etkilerinden (paraneoplastik sendromlar) kaynaklanabilir.

2.1.3.1. İntratorasik etkiler:

Tanı anında hastaların %50-75'inde öksürük şikayeti vardır. Prodüktif öksürük ise hastaların %25'inde görülür (45-47). ADK'de öksürük nedeni; mukozal hasara bağlı gelişebileceği gibi, plevral efüzyon postobstrüktif pnömoni, atelektazi gibi pek çok intratorasik nedene bağlı olabilir (48) .

Hastalarda göğüs ağrısı yakınması bir diğer bulgudur. Tümörün toraks yapılarına direk ya da metastatik olarak tutulum yapmasına bağlı gelişebilir (45-47).

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların %20-50' sinde hemoptizi, yaklaşık %25-40' ında ise dispne şikayeti vardır. Dispne havayoluna dıştan bası, lenfanjitik yayılım, tümör embolisi, obstrüktif pnömoni, pnömotoraks, perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon veya tamponad nedeniyle gelişebilir (45-47).

Akciğer tümörlerinin intratorasik yayılımı mediastinal lenfadenopatiler ile birlikte göğüs duvarı, kalp, büyük damarlar, plevra, sinirler, diyafragma bölgesine de olabilir. Tümörün yayılım bölgesine bağlı olarak sağkalım ve tedavi planını etkilenmektedir.

Sol akciğer yerleşimli tümörlerde mediastinal lenf proliferasyonu nedeniyle sol rekürren sinir basısına bağlı sol vokal kord paralizisi gelişir. Bu duruma bağlı olarak hastada ses kısıklığı olur (48). Aortikopulmoner lenf proliferasyonuna bağlı olarak frenik sinir basısı gelişebilir. Buna bağlı olarak diafragma paralizisi görülür (49).

Primer tümörün mediastene direk invazyonu veya lenfatik yayılım nedeniyle büyümüş olan sağ paratrekeal lenf nodu basısı sonucu; nefes darlığı, baş ve boyunda şişlik, boyunda dolgunluk ve ağırlık hissi, daha az olarak göğüste ağrı, yutma güçlüğü ve öksürük gibi semptomlara yol açan vena kava superior sendromu gelişir. Daha çok KHAK' de görülür (50).

Omuz ve kol ağrısı, el kaslarında atrofi ve güçsüzlük ile seyreden, Horner Sendromunun (miyozis, pitozis, yüzde terleme azlığı) eşlik ettiği, göğüs apeksinden köken alan tümöre pancoast tümörü denir. Pancoast tümörlerine özellikle SKHK neden olur (48).

Plevral tutulum, genellikle plevral efüzyona sebep olur. Nadiren de olsa plevral tutulum, plevral kalınlaşma şeklinde görülebilir. Akciğer kanserli hastalarda plevral tutulum %8-15 oranında izlenir (49, 51) . Malign efüzyonlu hastaların küratif tedavi şansı yoktur ve palyatif olarak tedavi edilir (49,51).

2.1.3.2. Ekstratorasik yayılım:

Akciğer kanserinde metastaz tutulum bölgelerine bağlı olarak farklı klinik semptomlar izlenir. En sık metastaz yeri; beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemik ve kemik iliği, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfanjitik yolla) ve böbrekler olmakla birlikte vücudun her yerine metastaz olabilir.

Beyin metastazı: Tüm beyin metastazlarının %40-50' sini akciğer kanseri oluşturur. KHDAK tanısı konulduğu anda hastaların %10-18' inde beyin metastazı vardır. Daha çok ADK'de görülür (52). Beyin metastazı riski, primer tümör büyüklüğünün artması ve bölgesel lenf nodu tutulumu varlığı ile artar (53) . Baş ağrısı, bulantı, kusma, mental durumda bozulma, halsizlik, jeneralize epilepsi gibi santral sinir sistemi metastazlarından kaynaklanan semptomlar ve bulgular görülür (54). Tanıda beyin manyetik rezonanslı görüntüleme (MRG) kullanılır. Küçük metastatik lezyonları göstermede beyin bilgisayarlı tomografi (BT)'den daha hassastır (48) .

Adrenal bez metastazı: Adrenal bezler sık metastaz bölgesi olmasına karşın nadiren semptomatiktir. Genellikle tek taraflıdır. Adrenal adenom ve adrenal beze metastazı ayırıcı tanısında adrenal MRG veya 18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi teknolojisi, bilgisayarlı tomografi (18 FDG PET-BT) görüntülemeleri önerilir. İğne biyopsisi ile histolojik inceleme yapılması gerekebilir.

Kemik metastazı: Kemik metastazları KHAK'de daha sık görülür. KHDAK'li hastaların ise yaklaşık %20' sinde kemik metastazı vardır (55). Sıklıkla sırt ağrısı, göğüs ağrısı, ekstremitte ağrısı ve patolojik kırıklar izlenebilir. Alkalen fosfotaz ve serum kalsiyum yüksekliği görülebilir. Osteoblastik metastazlara göre osteolitik metastazlar daha sık görülmektedir. Uzun kemikler, kotlar ve vertebral korpus en yaygın tutulum yerleridir (56) .

Karaciğer metastazı: Karaciğer metastazları genellikle hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. İştahsızlık, epigastrik ağrı, sarılık gibi semptomlar izlenir. Karaciğer enzimleri (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalen fostataz, laktat dehidrogenaz) genellikle ileri dönemlerde artar (54) .

2.1.3.3. Paraneoplastik sendromlar:

Paraneoplastik sendromlar; obstrüksiyon veya metastaz ile ilişkisi olmayan, tümörün kendisinden ya da metastazlarından farklı bölgelerde gelişen invazyon nedeniyle görülen semptom ve bulgulardır. Akciğer kanserinde paraneoplastik semptomların görülme sıklığı %10-20'dir (45). Paraneoplastik sendrom olarak hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, Cushing sendromu, çomak parmak, hipertrofik osteoartropati, nörolojik sendromlar (başlıcaları; Lambert-Eaton sendromu, limbik enselepati, polinöropati, serebral dejenerasyon, retinopati), hematolojik sendromlar (anemi, lökositoz, trombositoz, eozinofili), hiperkoagülabilité (Trousseau sendromu, derin ven trombozu, tromboembolizm, dissemine intravasküler koagülopati, trombotik mikroanjiopati, nontrombotik mikroanjiopati) sayılabilir (32).

2.1.4. Histolojik Sınıflama

Akciğer ADK histolojik alt tiplere, prognozun ön görülmesinde, EGFR mutasyon tespitinde, tedavi protokolünü belirlemede yardımcı olabilir (57).

EGFR mutasyonları lepidik birleşenli non-müsinöz adenokarsinomlar ve invaziv adenokarsinomlarla ilişkilidir. Aynı zamanda papiller ve mikropapiller histolojik alt tiplerde de görülebilir (58-64).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2021 yılında akciğer ADK sınıflandırmasına güncelleme getirmiştir. Tablo 1'de akciğer ADK'nin yeni sınıflaması gösterilmiştir (65).

Tablo 1. 2021 DSÖ Akciğer Adenokarsinom Sınıflaması

Histolojik tip ve alt tip		
Morfoloji/boyama	Küçük biyopsi ve sitolojik materyaller için terminoloji	Rezeksiyon materyalleri için terminoloji
Morfolojik olarak adenokarsinom paterni açıkça görülüyorsa	Adenokarsinom	Adenokarsinom Baskın patern; Lepidik Adenokarsinom Asiner Adenokarsinom Papiller Adenokarsinom Solid Adenokarsinom Mikropapiller Adenokarsinom
	Lepidik patern içeren adenokarsinom (Eğer lepidik patern safsa, sağ sütunda görülen ayırıcı tanıları düşünülmalıdır. Ayrıca invaziv komponentin dışlanamayacağı belirtilmelidir.)	Minimal İnvaziv Adenokarsinom Adenokarsinoma İn Situ Lepidik komponent içeren İnvaziv Adenokarsinom
Morfolojik olarak adenokarsinom paterni açıkça görülüyorsa	İnvaziv müsinöz adenokarsinom (Eğer saf lepidik patern görülüyorsa 'lepidik paterni olan müsinöz karsinoma' terimini kullanılır. Ayrıca yandaki ayırıcı tanıları eklenebilir.)	İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom Minimal İnvaziv Adenokarsinom Adenokarsinoma in situ, Müsinöz Tip
	Kolloid Adenokarsinom	Kolloid Adenokarsinom
	Fetal Adenokarsinom	Fetal Adenokarsinom
	Enterik Adenokarsinom	Enterik adenokarsinom
Morfolojik olarak adenokarsinom paterni gösterilmemiş ancak boyama ile tanı desteklenmiş (TTF1+)	Adenokarsinoma b enzeyen küçük hücre dışı akciğer kanseri	Adenokarsinom (tümörün sadece tek paterni solid olabilir)

Adenokarsinoma İn Situ: Vasküler, stromal ya da plevral invazyon yapmaksızın alveol duvarı boyunca ilerleyen çapı ≤ 3 cm olan lepidik büyüme paterni gösteren lezyonlardır (65).

Minimal invaziv adenokarsinom: Bir ya da birden fazla çapı ≤ 5 mm invazyon alanları içeren, lepidik büyüme paterni gösteren, çapı ≤ 3 cm soliter iyi sınırlı lezyonlardır (65).

İnvaziv adenokarsinom: Yeni DSÖ sınıflamasında müsinöz ve nonmüsinöz olmak üzere iki kategoriye ayrılır (65). İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom en sık izlenen alt tiptir. Lepidik büyüme paterni gösterebilir (65). İnvaziv non-müsinöz adenokarsinomunda derecelendirme sistemi geliştirilmiştir (65). (Tablo2). İnvaziv müsinöz adenokarsinom goblet ve kolumnar hücre morfolojisinden oluşur (65). İnvaziv adenokarsinomda histopatolojik olarak solid ya da mikropapiller paternin fazla olması prognozu olumsuz etkiler (57, 67).

Tablo 2. 2021 DSÖ İnvaziv Non-Müsinöz Adenokarsinom Derecelendirmesi

GRADE	KRİTERLER
Grade I (iyi diferansiye)	Yüksek dereceli patern yok veya < %20 olan lepidik baskın *
Grade II (orta diferansiye)	Yüksek dereceli patern yok veya < %20 olan asiner ya da papiller baskın
Grade III (kötü diferansiye)	Yüksek dereceli patern \geq %20 olan herhangi bir tümör
*mikropapiller, solid, cribriform ve kompleks glandüler paternler.	

2.1.5. Görüntüleme ve Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda tanıda ilk yapılması gereken radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurmak ve histopatolojik olarak tanıyı doğrulamaktır (68, 69).

Akciğer grafisi; hastanın klinik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, akciğer tümörlerinin tespitinde önemli bir role sahiptir. ADK tipik görünümü soliter pulmoner nodül görünümü olmakla birlikte, ikinci en sık prezentasyonu konsolidasyondur (%30). Ancak tümör varlığı tespit edildikten sonra ek bilgilere gerek duyulmaktadır. Bu nedenle bir sonraki basamak toraks BT görüntülemesidir (70).

Kontrastlı toraks BT primer tümörün anatomik lokalizasyonu, varsa metastatik lenf bezlerinin vasküler yapılar ile ilişkisini, karaciğer, adrenal bezler veya plevra invazyonu hakkında bilgi verir (71).

Akciğer kanserinde tanı ve evrelemede yardımcı bir diğer görüntüleme yöntemi tüm vücut 18 FDG PET-BT dir. Bu teknik ile 1cm' ye kadar benign ve malign lezyonların ayırımı yapılır, uzak metastazların varlığını tespit eder (71).

Histopatolojik olarak kesin tanıyı koymak için, tümörün yerleşimine bağlı olarak (santral ya da periferik) en uygun tanı yöntemi seçilir. En sık kullanılan tanı yöntemleri; fiberoptik bronkoskopi, endobronşail ultrasonografi, görüntüleme rehberliğinde transtorasik iğne biyopsisi, balgam sitolojisi, plevral sıvısı olan hastalarda torasentez ve plevra biyopsisidir.

2.1.6. Evreleme

Akciğer kanserlerinde evreleme hem uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi hem de hastanın sağkalımının öngörülmesi amacıyla önemlidir.

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) evreleme ve prognostik faktörler komitesi , akciğer kanserlerinin 8. TNM evreleme sistemi için 1999-2010 yılları arasında, 77.156 olguyu 16 ülkeden ve 35 merkezden topladı. Cancer Research and Biostatistics (CRAB) tarafından istatistiksel analizi yapıldı.

2.1.6.1. T faktörü:

Tümörün uzun aksa boyutunu, primer tümörün invazyon genişliğini ve satellit nodül varlığını içermektedir. 8. Evrelemeye göre T faktörü Tablo 3'te verilmiştir (72).

Tablo 3. 8. TNM Evrelemesine Göre T Faktörü

Primer tümör	Tanımlamalar
TX	Görüntüleme veya bronkoskopi gibi yöntemlerle tümörün tespit edilemediği ancak balgam veya bronşiyal yıkamalarda malign hücrelerin görüldüğü durumdur.
T0	Primer tümör yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Bronkoskopide lob bronşundan daha proksimalde invazyon olmayan, tümörün maksimum çapı ≤ 3 cm olan akciğer parankimi veya visseral plevra ile çevrili tümör
T1(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
T1b	$1 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 2 \text{ cm}$
T1c	$2 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 3 \text{ cm}$
T2	Tümörün en geniş çapı $> 3 \text{ cm}, \leq 5 \text{ cm}$ veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör: <ul style="list-style-type: none"> • Ana karina invazyonu olmaksızın, karinaya olan uzaklığına bakılmadan ana bronşu tutan tümör • Obstrüktif pnömoni veya atelektazi (bir akciğerin tamamını veya bir kısmını tutan ve hiler bölgeye uzanım gösteren) • Visseral plevra invazyonu
T2a	$3 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 4 \text{ cm}$
T2b	$4 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 5 \text{ cm}$
T3	$5 \text{ cm} < \text{Tümörün çapı} \leq 7 \text{ cm}$ veya aşağıdaki yapılardan herhangi birine direkt invazyon: <ul style="list-style-type: none"> • Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir ve pariyetal perikard. • Primer tümör ile aynı lobta tümör nodül(ler).
T4	Tümör $> 7 \text{ cm}$ veya aşağıdaki yapılardan herhangi birisine direkt invazyon: <ul style="list-style-type: none"> • Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebral gövde ve ana karina • Aynı akciğerde fakat farklı lobta bulunan tümör nodülü(leri).

2.1.6.2. N faktörü

8. evrelemede N tanımlamaları 7. evrelemedeki gibi kabul edildi, değişiklik yapılmadı (Tablo 4) (73).

Tablo 4. 8. TNM Evrelemesine Göre Bölgesel Lenf Nod Tutulumu.

	Tanımlamalar
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarının ve/veya intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu.
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz.
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz.

2.1.6.3. M faktörü

M Sınıflaması; toraks içi veya dışındaki metastatik hastalık varlığını tanımlamaktadır. TNM sınıflamasında M faktörü Tablo 5’te verilmiştir (74).

Tablo 5. 8. TNM Evrelemesine Göre Metastaz Bölgelerine Göre M Tanımlamaları.

M	Metastaz bölgeleri
M0	Uzak organ metastazı yok
M1	Uzak organ metastazı var
	M1a Plevral/perikardiyal malign sıvı Karşı akciğer/bilateral tümör nodülleri Plevral/perikardiyal nodüller Multipl M1a kriterleri
	M1b Tek organ metastazı (örneğin; beyin, karaciğer, kemik, adrenal met.)
	M1c Tek organda multipl metastazlar Multipl organda multipl metastaz

T, N ve M tanımlamalarından sonra TNM evreleme grupları Tablo 6’ da gösterildi (75).

Tablo 6. 8.TNM Gruplarına Göre Evrelendirme

	N0	N1	N2	N3	M1A HER N	M1B HER N	M1C HER N
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

2.1.7. Biyobelirteçler

Plateletler; vasküler bütünlüğü korumak ve kanamayı engellemek gibi görevlerinin yanı sıra immün yanıt, anjiyogenez ve fibroz oluşumunda da rol oynamaktadır (76-78).

Plateletler kanser hücreleri oluşumunda, kanser hücreleri arasındaki doğrudan iletişimde ve anjiyogenez aracılığıyla metastaz sürecinde rol alabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (8). Plateletlerin kanser hücre yayılımı ve metastaz sürecine etkinliğinden, plateletlerden salgılanan vasküler epitelyal growth faktör (VGFR), TGF beta, platelet-derived growth factor (PDGF) gibi faktörler sorumlu olabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (79-81). Aynı zamanda plateletler EGFR-TKİ tedavisine direnç gelişimine neden olabileceği öne sürülen Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF) ve TGF beta gibi büyüme faktörü ve sitokinler içerir (82, 83).

Trombositosis akciğer malignitesinde klinisyen hekimlere kötü gidişi göstermede yardımcı olabilecek bir belirteçtir (84). Kolorektal kanser ve over kanser tanılı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda anormal trombosit sayısının kötü progrostik faktör olduğu tespit edilmiştir (85, 86).

Barcala ve ark. platelet sayıları 258000/ml altı ve üstü şeklinde sınıflandırarak dizayn ettikleri akciğer malignitesine sahip hasta grupları üzerinde yaptıkları çalışmada platelet sayısı yüksek olan grupta bulunan hastaların yaşam süresi %37 oranında daha kısa bulunmuştur (87). Plateletlerin bu fonksiyonları nedeniyle kanser takiplerinde ve prognozu göstermede potansiyel bir biyobelirteçtir.

MPV trombositlerin işlevselliğini ve aktivasyonunu belirleyen trombosit boyutunu gösteren bir belirteçtir (88, 89). MPV' nin kanser patogeneziindeki rolü tam olarak anlaşılmış değildir. Yapılan bir meta-analizde akciğer kanseri hariç diğer kanser türlerinde yüksek MPV değeri, kötü prognostik göstergesi olarak değerlendirilmiştir (14).

Akciğer malignitesinde ise MPV ile ilgili bulunan sonuçlar çelişkilidir. Erken evre ve lokal ileri evre KHDAK' de düşük MPV değerine sahip hastaların hastaliksız sağ kalım ve genel sağkalım süreleri düşük bulunmuştur (90, 91). Lokal ileri evre KHDAK ve EGFR pozitif ADK hastalarında yapılan iki farklı çalışmada ise yüksek MPV kötü prognostik faktör ile ilişkili bulunmuştur (92, 93).

Ek olarak yapılan çalışmalarda etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber MPV ve platelet sayıları arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Bu iki değer arasındaki ilişkiyi belirlemede tek tek kullanılması yerine oranlayarak kullanılması daha yararlı olacağına vurgu yapılmıştır (16-18).

MPV/PLT oranı yakın zamanda yapılan çalışmalarda akciğer kanseri, hepatobiliyer kanser, pankreatik kanser, kolorektal kanser ve diğer hastalıklarda klinik olarak ilişkili bulunmuştur (92, 94, 95).

Omar ve arkadaşlarının akciğer kanserinde MPV ve MPV/PLT değerlerinin prognostik etkisi adlı çalışmasında MPV/PLT değerleri, belirlenen cutoff değerinin altında kalan hastalarda genel sağkalımın daha kısa olduğu tespit edilmiştir (92).

MPV ve PLT değerleri tam kan sayımında elde edilebiliyor olması nedeniyle ulaşılması kolay ve ucuzdur. Hem ayaktan hastaların takibinde hem de yatarak tedavi alan hastaların klinik takibinde rutin olarak kullanılabilinecek testlerdir.

Plateletlerde olduğu gibi tümör metastazında ve büyümesini etkileyen bir diğer faktör SIR' dır. SIR, tümör proliferasyonunda artma ve progresyon gelişmesinde

etkinliği gittikçe daha fazla kabul görmektedir (19-22). Son dönemlerde yapılan çalışmalar SIR' ın bir lenfosit monosit oranı olarak ölçülmesinin kanser prognozunun değerlendirilmesine yardımcı olabileceğini öne sürdurmektedir (23, 24, 25). Pankreatik kanser, özefagiyal skuamoz hücreli kanser, gastrik kanser, kolorektal kanser gibi bir çok kanser çeşitlerinde LMR değerinin prognostik önemi araştırılmıştır (23, 24, 25). Kolorektal kanser ve pankreatik kanser üzerine yapılan çalışmalarda yüksek LMR değeri kötü sağ kalımı verirken ösafagiyal skuamoz hücreli karsinom ve gastrik kanserlerde düşük LMR değerisi ile genel sağkalım süresi arasında ilişki bulunmuştur (23, 24, 25).

Akciğer kanseri ve LMR arasındaki prognostik ilişkiye bakıldığında da farklı sonuçlara sahip çalışmalar mevcuttur. EGFR mutasyonu pozitif TKİ tedavisi alan ileri evre KHDAK ve platin bazlı kemoterapi tedavisi alan ileri evre KHDAK hastalarında LMR oranının prognostik değerisi tespit edilmiş olup kullanılması önerilmektedir (96, 97). Ayrıca LMR değerisi tam rezeksiyon yapılan KHDAK hastalarında bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (98).

2.1.8. Tedavi

Akciğer kanserlerinin %36' sı sadece cerrahi ile tedavi edilirken %9' una destek tedavi verilmektedir (99). Cerrahiye uygun, mediasten invazyonu olmayan, metastatik olmayan KHDAK' li evre I ve II hastalarda standart tedavi yaklaşımı cerrahi ve bununla birlikte mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya lenf nodu örneklemesidir.

Operasyon sırasında sistemik mikrometastazların varlığı nedeniyle bir çok hastada sistemik nüksler gelişir. Adjuvan tedaviler bu hastalarda kür sağlayabilmek ve genel sağkalımı iyileştirmek için kullanılan önemli tedavi stratejileridir (100). Adjuvan KT planlanırken eşlik eden komorbiditeler, operasyon sonrası iyileşme dönemi göz önünde bulundurulmalıdır ve multidisipliner konseyde tartışılarak karar verilmelidir. Adjuvan KT' de platin bazlı kemoterapiler önerilmektedir, üzerinde en fazla çalışılmış olan KT protokolü vinoralbin + sisplatin kombinasyonudur (101). CALGB (Kanser ve Lösemi Grubu B) çalışması, 4 cm üzeri, evre IB' li hastalarda paklitaksel ve karboplatin ile adjuvan kemoterapi için sağkalım yararı sağlamıştır (102). 4 cm üzeri lezyonlar, 8. TNM sınıflandırmasına göre göre artık en az evre IIA olarak sınıflandırılmaktadır (75).

Olguların yaklaşık 1/3 ek hastalıkları, akciğer fonksiyonlarının kötü olması ve ileri yaş nedeniyle cerrahi yapılamamaktadır. (103). Komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi yaklaşımı kabul etmeyen, periferik yerleşimli lezyonu olan evre I hastalarda stereotaktik radyoterapi (SBRT) uygulanabilir. Bu yöntem ile 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları %90 olarak bildirilmiştir (104). Evre II medikal inoperabl hasta, N0 ise SBRT, N1 ise kemoradyoterapi (K-RT) önerilmektedir (104).

Evre III KHDAK heterojen bir gruptur ve tedavi yaklaşımları farklılık gösterir. Rezeksiyona uygun lokal ileri hastalıkta patolojik mediastinal lenf bezi tutulumu yoksa R0 rezeksiyon yapılabilecek hastalara cerrahi önerilmektedir. Operasyon öncesi patolojik nodal değerlendirmede tek istasyon N2 olduğu tespit edilebilirse rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi, indüksiyon KT sonrası cerrahi, indüksiyon kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygun seçeneklerdir. Tüm ayrıntılı evreleme değerlendirmelerine rağmen intraoperatif N2 hastalık tespit edilirse cerrahi rezeksiyon tamamlanmalı ardından KT uygulanmalıdır. cT4N0 olgularda invaziv yöntemler ile nodal evreleme yapılmalı, R0 rezeksiyon elde edilebilecekse rezeksiyon ardından adjuvan KT uygulanmalıdır. Bu hastaların tümüne kraniyal MRG yapılmalıdır (105, 106).

Rezeksiyona uygun olmayan evre IIIA ve IIIB hastalarda etkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı K-RT' dir. Eş zamanlı tedavi yaş ve/veya komorbiditeler nedeniyle uygun değilse ardışık K-RT önerilir. Tedavide uygun KT seçeneği, kontrendikasyon yoksa sisplatin kombinasyonları içeren rejimler olmalıdır (105 106). Evre IV hastalıkta amaç hastanın yaşam süresini uzatmak ve hastanın semptomlarını ve tedaviye bağlı gelişebilecek yan etkileri en aza indirmektir. Tedavi için anahtar faktörler şunlardır (107):

- Yüksek düzeyde programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (PD-L 1) ekspresyonu
- EGFR, anaplastik lenfoma kinaz (ALK), c-ROS onkogen 1 (ROS1) mutasyon varlığı
- Skuamöz ve non-skuamöz histoloji

- Hastalığın yaygınlığı, metastaz sayısı ve bölgesi, metastaz ile ilişkili semptom varlığıdır.

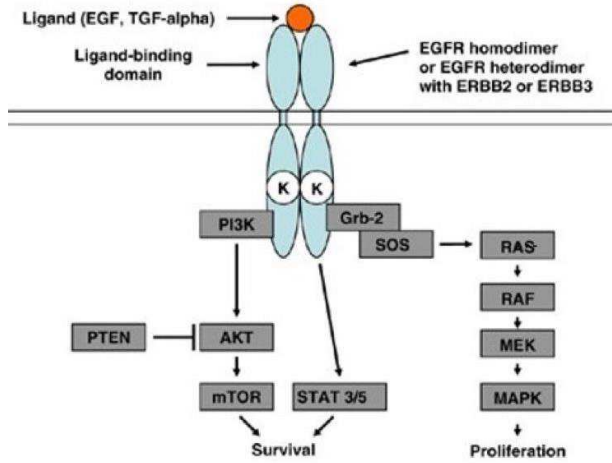
Sistemik tedavi genellikle metastazları olan veya ilk tedavi sonrası tekrarlayan hastalar da dahil olmak üzere ileri hastalık ile başvuran hastalar için endikedir. Hedefe yönelik tedavilerin birinci aşamada kullanılması ile kemoterapiye göre progresyonsuz sağkalımda belirgin uzama elde edilmiştir (107).

2.1.8.1. EGFR-TKİ tedavisi

Metastatik KHDAK, tedavisinde EGFR gibi bir çok moleküler hedef reseptör tanımlanmıştır. KHDAK' nin %15-35' inde EGFR mutasyonu izlenmektedir (108, 109). EGFR mutasyonu izlenme oranı, Uzak Doğu ülkelerinde %30-40 oranında iken Batı ülkelerinde bu oran %15 civarındadır (110). Aynı zamanda EGFR mutasyonu sigara içmeyen genç ve kadın hastalarda daha sık izlenmektedir (111-114).

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER-1/ErbB1), birbiriyle yakından ilişkili HER-1/ErbB1, HER-2/neu/ErbB2, HER -3/ErbB3 ve HER-4/ErbB4 isimli dört reseptörden oluşan ErbB ailesinin üyesi olan bir tirozin kinaz (TK) reseptörüdür (115).

Liganların reseptöre bağlanması ile reseptörlerde homo ya da hetero dimerizasyonu gerçekleşir. Fosforile olan reseptörler aracılığı ile EGFR sinyalleri PI3K/AKT (Fosfatidilinositol 3-kinaz, protein kinaz B) ve RAS/RAF/MAPK (Mitogen activated protein kinase) yolu ile hücre içine iletilir (115). Bu hücre içi sinyal yolağı sayesinde proliferasyon ve apoptozis gibi temel hücrel faktörler düzenlenir (Şekil 1).



Şekil 1. EGFR Reseptör Sinyal Yolağı (115)

EGFR reseptörleri temel hücrel reseptörlerinin yanında tümörün büyümesi ve metastazı için gerekli anjiogenezde de görev alır (3). EGFR' deki aşırı sentezlenme veya mutasyon gibi düzensizlikler; baş ve boyun, yumurtalık, prostat, böbrek, kolon, beyin, mesane, akciğer, meme, serviks, mide kanserini içeren çeşitli kanser tipleri ile bağlantılıdır (116-119).

Klinik öneme sahip çeşitli EGFR mutasyonları mevcuttur (120). Bu mutasyonlar aktive ve inhibe edici mutasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Aktive edici mutasyonlar arasında; Ekzon 19'da yer alan delesyon mutasyonu, ekzon 21 L858R nokta mutasyonu ve ekzon 18'deki mutasyonlar yer alır. İnhibe edici mutasyonlar ise ekzon 20 mutasyonlarıdır (121-123). İnhibe edici mutasyonlar arasında ise en sık görülen mutasyon ekzon 20'de yer alan T790M mutasyonudur. En sık görülen EGFR mutasyonları ise; ekzon 21 L858R nokta mutasyonları ve ekzon 19 delesyonudur (124).

EGFR mutasyonunu hedefleyen birinci kuşak TKİ'ler; erlotinib ve gefitinib; ikinci kuşak TKİ'ler afatinib ve dakomitinib; üçüncü kuşak TKİ ise osimertinipir (125).

Geçtiğimiz 10 yıl boyunca EGFR-TKİ ve sistemik KT tedavilerinin OS ve PFS'ye olan katkılarının karşılaştırıldığı çok önemli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar tablo 7'de özetlenmiştir (125).

2009 yılında yapılan IPASS çalışmasında ekzon 19 ve ekzon 21 EGFR mutasyonu olan hastalarda gefitinibin KT' ye göre PFS' yi 3,3 ay iyileştirdiği gösterilmiştir (7).

2010 yılında gefitinib' in KT ile karşılaştırıldığı Asya kökenli hastalar üzerinde yapılan WSTOG ve NEJGS-002 çalışmalarında; gefitinib tedavisi alan hastaların PFS süreleri daha uzun bulunmuştur ancak OS avantajları yoktur (5, 126).

2011 yılında yapılan OPTIMAL çalışmasına; Asya kökenli akciğer ADK tanılı ekzon 19 ve ekzon 20 mutasyonları pozitif hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmada birinci basamak tedavide sistemik KT ve erlotinib tedavisinin PFS' ye olan katkıları karşılaştırılmıştır. Erlotinib tedavisi KT tedavisine göre daha uzun PFS sağlamıştır (6).

2012 yılında EURTAC isimli benzer bir çalışma Avrupa ve Amerika kökenli hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada da erlotinib tedavisi platin bazlı KT tedavisine göre 4,5 aylık PFS yararı sağlamıştır (127). Her iki çalışmada erlotinib tedavisinin PFS' ye olan katkısı gösterilmesine rağmen, OS' ye olan katkısı gösterilememiştir (6, 127).

2013, 2014 yıllarında akciğer ADK tanılı, ekzon 19 ve ekzon 21 mutasyonu pozitif birinci basamak tedavide afatinib ve KT tedavisi alan hastaların karşılaştırıldığı iki tane faz 3 çalışması mevcuttur. Bu iki çalışma LUX LUNG 3 ve LUX LUNG 6 çalışmalarıdır. Her iki çalışmada PFS süresi afatinib kullanan hasta grubunda daha uzun bulunmuştur. Sırasıyla (11,1 aya 6,9 ay), (11 aya, 5,6 ay). (128, 129).

2017 yılında yapılan ARCHER-1050 çalışmasında 452 ADK tanılı EGFR mutasyonu pozitif hastalar üzerinde yapılan çalışmada dakomitinib ve gefitinib tedavisi karşılaştırılmıştır. Dakomitinibin PFS süresi gefitinibe göre daha iyi bulunmuştur (14,7 ay dakomitinib, 9,2 ay gefitinib). Aynı zamanda genel sağ kalım süresi dakomitinib ile 34,1 ay iken gefitinib ile 26,8'dir. (130, 131). Bu çalışmada dakomitinib kullanan hastalarda gerçekleşen diyare ve paronişi gibi yan etkiler nedeniyle hastaların %66'sında doz azaltılması gerekmiştir (132).

2018 yılında ekzon 19 ve ekzon 21 mutasyonu pozitif ADK tanılı hastalar üzerinde yapılan FLAURA çalışmasında birinci basamak tedavide osimertinib ve gefitinib karşılaştırılmıştır. Osimertinib tedavisinin gefitinib tedavisine göre 9 ay daha uzun bir PFS sağladığı gösterilmiştir. (133).

EGFR-TKİ tedavileri ile bevacizumab ya da standart kemoterapi kombinasyon tedavileri ile ilgili yapılan çalışmalar, kombinasyon tedavilerinin PFS süresine faydasını göstermiştir (134). Gefitinib ve Pemetrekset kombinasyonun PFS süresi 15,8 ay olup yalnızca gefitinib tedavisinin PFS süresi ise 10,9 aydır (135). Erlotinib' in bevacizumab ile kombinasyonunda PFS süresi 16 ay iken yalnızca erlotinib tedavisinin PFS süresi 9,7 aydır (134).

Tablo 7. KHDAK Tedavisinde Kullanılan Anti-EGFR Tedaviler

Çalışma	İlaçlar	Yanıt oranı (%)	Ortanca PFS (ay)	Ortanca OS (ay)
EURTAC	Erlotinib vs Sisplatin/Dosetaksel	58 vs 15	9,7 vs 5,2	19,3 vs 19,5
OPTIMAL	Erlotinib vs Gemitabin/Karboplatin	83 vs 36	13,7 vs 4,6	22,7 vs 28,9
ENSURE	Erlotinib vs Sisplatin/Dosetaksel	63 vs 34	11,0 vs 5,5	26,3 vs 25,5
IPASS	Gefitinib vs Gemitabin/Paklitaksel	71 vs 47	9,5 vs 6,3	21,6 vs 21,9
WJTOG	Gefitinib vs Sisplatin/Dosetaksel	62 vs 32	9,2 vs 6,3	34,8 vs 34,3
NEJGS002	Gefitinib vs Karboplatin/Paklitaksel	74 vs 31	10,8 vs 5,4	30,5 vs 23,6
LUX-Lung 3	Afatinib vs sisplatin/pemetreksed	56 vs 23	11,1 vs 6,9	28,2 vs 28,2
LUX-Lung 6	Afatinib vs Gemitabin/Sisplatin	67 vs 23	11,0 vs 5,6	23,1 vs 23,5
LUX-Lung 7	Afatinib vs Gefitinib	70 vs 56	11,0 vs 10,9	27,9 vs 24,5
FLAURA	Osimertinib vs Erlotinib/Gefitinib	80 vs 76	18,9 vs 10,2	Ulaşılamadı
ARCHER 1050	Dacomitinib vs Gefitinib	75 vs 72	14,7 vs 9,2	-

PFS: Progresyonsuz sağkalımı, OS: Genel sağkalım

EGFR-TKİ' ler iyi tolere edilirler ve sistemik yan etkilere neden olmazlar (136). En sık izlenen yan etkiler ise dermatolojik yan etkilerdir. Olguların %50-%100'ünde görülebilir (137-139). Bu lezyonlar; hiperpigmentasyon, telenjektazi, deri kuruluğu, ekzematize lezyonlar, akneiform erüpsiyonlar, fissürler, tırnak değişiklikleri, kıllarda ve saçlarda değişiklikler, ve mukozal değişiklikler olarak tanımlanabilir (137).

Erlotinib kullanımına bağlı en sık izlenen yan etkiler; %80 oranında döküntü, % 57 oranında halsizlik, % 57 oranında diyaredir (140).

Afatinib kullanımına bağlı olarak cilt lezyonları dışında diyare ve halsizlik izlenebilir. Bu yan etkiler nedeniyle hastaların %42' sinde ilaç dozlarının azaltıldığı tespit edilmiştir (141).

Gefitinib tedavisi sırasında ise karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve intertisyel akciğer hastalığı gelişebilir. Gefitinib tedavisine bağlı gelişen yan etkiler nedeniyle %2 hastada doz azaltımına gidilmiştir (141). Her iki ilacın neden olduğu yan etkiler nedeniyle hastaların ilaçları bırakma oranları ise %6,3' tür (141).

Ek olarak FLAURA çalışmasında osimertinib kolundaki üç hastada QT uzaması tespit edilmiştir (133).

EGFR TKİ ile tedavi edilen hastalarda en önemli sorunlardan birisi; EGFR TKİ'ye karşı gelişen ilaç direncidir. EGFR TKİ ile tedavi edilen hastaların yarısında 10-11 ay civarında ilaca direnç geliştiği görülmektedir (142). Direnç gelişimine en sık neden olan mutasyon ise ekzon 20' de gerçekleşen T790M mutasyonudur. FLAURA çalışmasında T790M mutasyonuna karşı osimertinib tedavisinin etkin olduğu gösterilmiştir. (133).

EGFR-TKİ tedavisi sistemik KT tedavisine olan PFS üstünlüğü toksik yan etkilerinin oldukça az olması ve tolere edilebilir olması, hastaların yaşam kalitesini bozmadan hastalığın yönetiminde kolaylık sağlamaktadır.

2.1.9. İzlem ve Sağkalım

Akciğer kanseri tedavisinde amaç; hastalığın kontrolünü sağlamak ve sistemik nüksleri önlemektir. Tedaviye bağlı oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle hastalar yakın takip edilmelidir .

Kesin tedavi sonrası Evre I ve Evre III KHDAK hastaların takibinde Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) önerileri şu şekildedir; tedaviden sonraki ilk iki yıl boyunca her altı ayda bir, iki yıldan sonra yılda bir kez düşük doz göğüs BT taraması ile takip önerilir (143). Semptomu olan hastalarda laboratuvar ve ileri radyolojik yöntemlere başvurulur. Toraks BT, abdominal BT, beyin BT / MRG, kemik sintigrafisi, bronkoskopi, PET-BT, tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkikler, karaciğer fonksiyon testleri de dahil olmak üzere hastanın semptomlarına yönelik endikasyon dahilinde testler yapılmalıdır (144).

8. TNM'ye göre 5 yıllık genel sağ kalım oranları evre IA' da %77-92, evre IB' de %68, evre IIA' da %60, evre IIB' de %53, evre III' te %13-36, evre IV' te %0-10 olarak verilmiştir. Patolojik T faktöründe ise 5 yıllık genel sağ kalım oranları pT1a %92, pT1b %86, pT1c %81, pT2a %74, pT2b'de %65, pT3'te %57 ve pT4'te %47 idi (72) . N faktörüne göre ise 5 yıllık sağ kalım N0'da %75, N1'de %49, N2'de %36 ve N3' de %20'dir (73).

Son 15 yılda gelişen kişiselleştirilmiş tedavi önderliğinde, EGFR-TKİ gibi hedefe yönelik tedavilerin seçimi tek başına kemoterapi tedavisine göre PFS süresi 10 ile 30 ay arasında daha uzun olduğu gözlemlenmiştir (145).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 11.05.21 tarihli ve 2012-KAEK-15/2304 sayı ile etik kurul onayı alındı ve çalışma başlatıldı.

Çalışma retrospektif olarak planlanmış olup, T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2011-Ocak 2021 tarihleri arasında tanı anında EGFR mutasyonu pozitif saptanan ve başlangıç tedavisi olarak TKİ tedavisi başlanan ileri evre (evre IIIA, evre IIIB, evre IIIC, evre IV) akciğer ADK tanılı hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların tedavi bilgilerine, akciğer kanserine yönelik primer patolojik tanılarına, klinik takiplerine, laboratuvar değerlerine, genetik mutasyon sonuçlarına T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi bilgisayar sisteminden ve dosya kayıtlarından ulaşıldı. Bilgilerine eksiksiz ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Sadece akciğer ADK patolojik tanısına sahip olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 8. T-N-M sistemine göre patolojik evre IIIA, evre IIIB, evre IIIC ve evre IV hastalar alındı.

Hastanemizde tanı konulan fakat takibi farklı bir hastanede yapılan, tanı anında aktif enfeksiyonu olan, herhangi bir nedenle sistemik steroid tedavisi kullanan, başlangıç tedavisi EGFR-TKİ olmayan, akciğer ADK dışında eş zamanlı ikinci bir kanseri olan, araştırılan kriterlere dosya veya bilgisayar ortamından ulaşılamayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Kriterlere uyan evre IIIA, evre IIIB, evre IIIC ve evre IV EGFR mutasyonu pozitif saptanan adenokarsinom tanılı ve başlangıç tedavisi olarak TKİ tedavisi başlanan 102 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ek hastalık varlığı) kaydedildi. Ek hastalığı olanlardan diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik böbrek yetmezliği (KBY), karaciğer yetmezliği ve siroz, kalp kapak hastalığı (KKH), koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), ritm bozukluğu, hipotiroidi, hipertiroidi, serebro vasküler olaylar (SVO), astım ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) tanıları bulunan hastalar ayrı gruplar halinde incelendi.

8. T-N-M evreleme sistemi kullanılarak hastaların patolojik evreleri hesaplandı. Hastaların beyin MRG ve 18 FDG PET-BT görüntüleme yöntemleri ile metastazların lokalizasyonları tespit edildi.

Tüm hastalar EGFR gen mutasyonları ve ekzon delesyon ve mutasyon alt tiplerine göre sınıflandırıldı. Bu sınıflama baz alınarak hastaların almış oldukları TKİ tedavileri kaydedildi.

Hastaların TKİ tedavi öncesi ve TKİ tedavisinin 1. ayında laboratuvar değerleri (PLT, MPV, lenfosit, monosit, CRP, LDH, albümin) ölçüldü. MPV/PLT ve LMR değerleri hesaplandı.

Hastaların toplam izlem süreleri, genel sağ kalım süreleri kaydedildi. Çalışmanın birincil sonuç değişkeni PFS olup tanıdan itibaren ilk kez progresyon görülen zamana ya da herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen zaman progresyonsuz yaşam süresi olarak hesaplandı. Çalışmanın ikincil sonlanım noktası ise OS olup tanıdan itibaren herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen zaman genel yaşam süresi olarak hesaplandı. İlk kez progresyon görülme zamanı; uyumlu lezyonların fizik muayene, tanısal görüntüleme ve biyopsileri sonunda konulmuştur. Progresyon gelişen hastalarının histolojik doğrulaması mümkün olan hastalara yapılmıştır. Progresyon tarihi, histolojik kanıtın tarihi veya klinik kanıtlara göre teşhis edilen durumlarda, tekrarlayan hastalığın ilgili hekim tarafından tanındığı tarih olarak tanımlandı.

Hastaların genel sağ kalım süreleri, hastaların ölüm tarihi ile patolojik tanı tarihi arasındaki fark alınarak hesaplandı.

Hastaların mortalite hızını ve progresyonsuz sağ kalımı etkileyebileceği düşünülen klinik ve demografik özellikleri ile MPV, MPV/PLT ve LMR değerleri karşılaştırıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya medyan [25.yüzdilik-75.yüzdilik] biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Çalışmanın birincil sonuç değişkeni progresyonsuz sağkalım (PFS) olup tanıdan itibaren ilk kez progresyon görülen zamana ya da herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen zaman progresyonsuz yaşam süresi olarak hesaplandı. Çalışmanın ikincil sonlanım noktası ise genel sağkalım (OS) olup tanıdan itibaren herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen zaman genel yaşam süresi olarak hesaplandı.

Progresyonsuz sağkalımını en iyi öngören bazal MPV, MPV/PLT ve LMR için en iyi kesim noktalarını belirlemek amacıyla R programında yazılmış web tabanlı Cutoff Finder algoritmasını (<http://molpath.charite.de/cutoff>) kullanarak söz konusu değişkenlere ait en iyi kesme noktaları elde edildi. Bunun için her bir MPV, MPV/PLT ve LMR ölçümü dikate alınarak söz konusu değişkenler ikili sonuçlu (dikotom) yapıya dönüştürüldü. Ardından Log-Rank test istatistiği sonucunun en çok önemliliğe sahip olduğu noktalar en iyi kesim noktaları olarak kabul edildi. Söz konusu kesme noktaları MPV için 7,55, MPV/PLT için 0,251 ve LMR içinse 2,615 olarak saptandı.

MPV, MPV/PLT ve LMR için en iyi kesim noktalarına göre progresyonsuz ve genel sağkalım sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir alt gruptaki kaba sağkalım oranları ile sırasıyla; 6-aylık, 1-yıllık, 3-yıllık ve 5-yıllık sağkalım hızları ve ortalama beklenen yaşam süreleri ile bu sürelerle ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı.

Progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm değişkenlerin tek değişkenli etkileri Cox'un oransal hazard regresyon modelleri ile incelendi. Ardından PFS ve OS üzerinde en fazla anlamlı belirleyiciliğe sahip olan etken(ler) çoklu değişkenli Cox'un oransal hazard modelleri ile araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak regresyon modeline dahil edildiler. Ayrıca, her bir değişkene ait hazard oranı (HR), %95 güven aralıkları (GA) ve Wald istatistikleri hesaplandı.

Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli ve kesikli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile incelenirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli ve kesikli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Kategorik verilerin analizlerinde aksi belirtilmedikçe Pearson'un χ^2 testi kullanıldı. Öte yandan 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda süreklilik düzeltmeli χ^2 testi ile incelendi.

Bazale göre 1.ay MPV düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı Bağımlı t-testi ile incelenirken MPV/PLT ve LMR düzeylerinde anlamlı değişim olup olmadığı Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirildi.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Ocak 2011-Ocak 2021 tarihleri arasında patolojik tanısı akciğer ADK olan Evre III ve Evre IV EGFR mutasyonu pozitif 368 sayıda hasta tarandı. Çalışma kriterlerine uyan ve verileri eksiksiz olan 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $64,30 \pm 12,6$ yıldır. Hastaların medyan takip süresi 16,5 aydır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %51 (n=52)'i erkekti. Hastaların %59,9' u halen sigara içmekte ya da ex smokerdır. En sık izlenen ek hastalık % 49 oranında HT, ikinci ek hastalık ise % 25 oranında DM idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 8 'de gösterildi.

Tablo 8. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

	n=102
Yaş (yıl)	64,3±12,6
Yaş aralığı (yıl)	31-94
Cinsiyet	
Kadın	50 (%49,0)
Erkek	52 (%51,0)
Sigara öyküsü	
Yok	44 (%43,1)
Halen içiyor	21 (%20,6)
İçmiş bırakmış	37 (%36,3)
Sigara paket/yıl	10 (0-120)
Eşlik eden hastalıklar	
HT	49 (%48,0)
DM	25 (%24,5)
KOAH	9 (%8,8)
KAH	9 (%8,8)
Hipotiroidi	5 (%4,9)
Ritim bozukluğu	4 (%3,9)
KKY	3 (%2,9)
Astım	2 (%2,0)
KBH	2 (%2,0)
SVO	2 (%2,0)
KKH	1 (%1,0)
Progresyon gelişen	87 (%85,3)
Mortalite	58 (%56,9)
Toplam takip süresi (ay)	16,5 (0,5-84,9)
HT:Hipertansiyon, DM:Diyabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, KAH:Kroner Arter Hastalığı, KKY:Konjestif Kalp Yetmezliği, KBH:Kronik Böbrek Yetmezliği, SVO:Serebro Vasküler Olaylar, KKH:Kalp Kapak Hastalığı	

Tanımlayıcı istatistikler yaş için ortalama ± standart sapma biçiminde sigara pat yıl ve toplam takip süresi için medyan (minimum - maksimum) biçiminde ifade edildi.

4.2. PRİMER TÜMÖRÜN GENEL ÖZELLİKLERİ

8. TNM evrelemesine göre 84 hasta tanı anında Evre IV idi. Hastaların %37,3'ünde T4, %61,8'inde N3, %44,1'inde M1c mevcuttu. (Tablo 9). Hastaların 58'inde tanı anında uzak organ metastazı mevcuttu. En sık izlenen metastaz bölgesi % 44,1 ile iskelet sistemi metastazı, ikinci en sık metastaz bölgesi ise %39,2 ile plevradır (Tablo 10). % 63,7 hastada ekzon 19 mutasyonu mevcuttu. En sık uygulanan birinci basamak TKİ tedavisi ise erlotinipti (Tablo 10).

Tablo 9. Primer Tümörün T, N, M Sınıflaması ve Evreleri Yönünden Frekans Dağılımları

	n=102
Tümör evresi	
T _{1A}	6 (%5,9)
T _{1B}	8 (%7,8)
T _{1C}	14 (%13,8)
T _{2A}	12 (%11,7)
T _{2B}	13 (%12,7)
T ₃	11 (%10,8)
T ₄	38 (%37,3)
Lenf nodu	
N ₀	1 (%1,0)
N ₁	21 (%20,6)
N ₂	17 (%16,6)
N ₃	63 (%61,8)
Metastaz	
M ₀	17 (%16,7)
M _{1A}	23 (%22,5)
M _{1B}	17 (%16,7)
M _{1C}	45 (%44,1)
Evre	
IIIA	5 (%4,9)
IIIB	5 (%4,9)
IIIC	6 (%5,9)
IV	86 (%84,3)

Tablo 10. Primer Tümörün Diğer Klinik Özellikleri

	n=102
Tanı anında uzak organ metastazı	58 (%56,9)
Metastaz bölgeleri	
Karşı akciğer	26 (%25,5)
Plevra	40 (%39,2)
İskelet	45 (%44,1)
Adrenal Bezler	12 (%11,8)
Beyin	21 (%20,6)
EGFR mutasyonları	
Ekzon 15	1 (%1,0)
Ekzon 18	1 (%1,0)
Ekzon 19	65 (%63,7)
Ekzon 20	10 (%9,8)
Ekzon 21	31 (%30,4)
Tedavi	
Erlotinib	70 (%68,6)
Afatinib	20 (%19,6)
Gefitinib	10 (%9,8)
Dakomatinib	2 (%2,0)

4.3. MPV, MPV/PLT VE LMR'İNİN CUT OFF DEĞERLERİ VE CUT OFF DEĞERLERİNE GÖRE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Progresyonsuz sağkalımını en iyi öngören MPV, MPV/PLT ve LMR için en iyi kesim noktalarını belirlemek amacıyla R programında yazılmış web tabanlı Cutoff Finder algoritmasını (<http://molpath.charite.de/cutoff>) kullanarak söz konusu değişkenlere ait en iyi kesme noktaları elde edildi. Bunun için her bir MPV, MPV/PLT ve LMR ölçümü dikate alınarak söz konusu değişkenler ikili sonuçlu (dikotom) yapıya dönüştürüldü. Ardından Log-Rank test istatistiği sonucunun en çok önemliliğe sahip

olduğu noktalar en iyi kesim noktaları olarak kabul edildi. Söz konusu kesme noktaları MPV için 7,55 fl, MPV/PLT için 0,251 % ve LMR içinse 2,615 % idi.

Hastaların MPV minimum-maximum değerleri 5,33 ile 12,60 fl aralığında idi. (7-11 fl). Hastaların PLT değerleri ise minimum ve maximum değerleri $154 \times 10^3/L$ - $707 \times 10^3/L$ dir ($150 \times 10^3/L$ - $450 \times 10^3/L$).

MPV düzeyi 7,55'in altında olan grup ile 7,55'in üstünde olan grup arasında sırasıyla; yaşı ortalamaları, cinsiyet, sigara öyküsü, uzak organ metastazı, metastaz bölgeleri, T, N, M sınıflaması, LDH, albümin, PLT ve LMR yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Buna karşın MPV düzeyi 7,55'in altında olan gruba göre 7,55'in üstünde olan grupta CRP ölçümleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). (Tablo 11).

Tablo 11. MPV İçin En İyi Kesim Noktasına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Laboratuvar Ölçümleri

	MPV≤7.55 (n=32)	MPV>7.55 (n=70)	p-değeri
Yaş	60,9±12,5	65,9±12,5	0,066†
Cinsiyet			0,937‡
Kadın	15 (%46,9)	35 (%50,0)	
Erkek	17 (%53,1)	35 (%50,0)	
Sigara öyküsü			0,669¶
Yok	14 (%43,8)	30 (%42,9)	
Halen içiyor	5 (%15,6)	16 (%22,9)	
İçmiş bırakmış	13 (%40,6)	24 (%34,2)	
Uzak organ metastazı	19 (%59,4)	39 (%55,7)	0,896‡
Metastaz bölgeleri			
Karşı akciğer	8 (%25,0)	18 (%25,7)	>0,999‡
Plevra	12 (%37,5)	28 (%40,0)	0,983‡
İskelet	13 (%40,6)	32 (%45,7)	0,791‡
Adrenal	4 (%12,5)	8 (%11,4)	>0,999¶
Beyin	8 (%25,0)	13 (%18,6)	0,630‡
Tümör evresi	3 (1-4)	2 (1-4)	0,809§
Lenf nodu	3 (1-3)	3 (2-3)	0,702§
Metastaz	26 (%81,3)	59 (%84,3)	0,924‡
LDH (u/l)	216,0 [182,5-240,2]	236,0 [194,7-294,5]	0,109§
Albümin (gr/dl)	3,96±0,39	3,84±0,51	0,236†
CRP (mg/l)	1,44 [0,41-6,53]	7,65 [1,84-15,53]	<0,001§
PLT (x10⁻³/L)	319,0 [264,7-375,5]	294,0 [233,5-379,5]	0,466§
MPV/PLT (x10⁻¹ %)	0,219 [0,177-0,259]	0,319 [0,239-0,393]	N/A
LMR (%)	3,33±1,71	3,34±1,53	0,978†
LDH:Laktat Dehidrogenaz, CRP:C Reaktif Protein, PLT:Platelet, MPV:Mean Platelet Volüm, LMR:Lenfosit-Monosit Oranı			

MPV/PLT düzeyi 0,251'in altında olan grup ile 0,251'in üstünde olan grup arasında sırasıyla; cinsiyet, sigara öyküsü, uzak organ metastazı, metastaz bölgeleri, T, N, M sınıflaması, LDH, albümin, CRP ve LMR yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Buna karşın MPV/PLT düzeyi 0,251'in üstünde olan gruba göre 0,251'in altında olan grubun yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,035$). (Tablo 12).

LMR düzeyi 2,615'in altında olan grup ile 2,615'in üstünde olan grup arasında sırasıyla; yaş ortalamaları, cinsiyet, sigara öyküsü, uzak organ metastazı, metastaz bölgeleri, T, N, M sınıflaması, PLT, MPV ve MPV/PLT yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Buna karşın LMR düzeyi 2,615'in üstünde olan gruba göre 2,615'in altında olan grupta LDH ve CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken ($p<0,001$ ve $p=0,026$), albümin düzeyi ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi ($p=0,011$). (Tablo 13).

Tablo 12. MPV/PLT İçin En İyi Kesim Noktasına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Laboratuvar Ölçümleri

	MPV/PLTx10 ⁻¹ <0.251 (n=44)	MPV/PLTx10 ⁻¹ ≥0.251 (n=58)	p-değeri
Yaş	61,3±11,7	66,6±13,0	0,035†
Cinsiyet			0,669‡
Kadın	20 (%45,5)	30 (%51,7)	
Erkek	24 (%54,5)	28 (%48,3)	
Sigara öyküsü			0,561¶
Yok	19 (%43,2)	25 (%43,1)	
Halen içiyor	11 (%25,0)	10 (%17,2)	
İçmiş bırakmış	14 (%31,8)	23 (%39,7)	
Uzak organ metastazı	27 (%61,4)	31 (%53,4)	0,550‡
Metastaz bölgeleri			
Karşı akciğer	13 (%29,5)	13 (%22,4)	0,556‡
Plevra	19 (%43,2)	21 (%36,2)	0,610‡
İskelet	21 (%47,7)	24 (%41,4)	0,661‡
Adrenal	4 (%9,1)	8 (%13,8)	0,675‡
Beyin	9 (%20,5)	12 (%20,7)	>0,999‡
Tümör evresi	3 (2-4)	2 (1-4)	0,182¥
Lenf nodu	3 (2-3)	3 (2-3)	0,925¥
Metastaz	38 (%86,4)	47 (%81,0)	0,655‡
LDH (u/l)	228,0 [197,5-271,7]	223,5 [179,0-284,7]	0,423¥
Albümin (gr/dl)	3,81±0,55	3,93±0,42	0,229†
CRP (mg/l)	4,71 [0,73-18,72]	5,44 [1,21-11,60]	0,705¥
PLT (x10⁻³/L)	382,5 [327,2-467,0]	259,5 [214,7-287,2]	N/A
MPV (fl)	7,58±1,18	9,09±1,41	N/A
LMR (%)	3,25±1,70	3,40±1,50	0,648†
LDH:Laktat Dehidrogenaz, CRP:C Reaktif Protein, PLT:Platelet, MPV:Mean Platelet Volüm, LMR:Lenfosit-Monosit Oranı			

Tablo 13. LMR İçin En İyi Kesim Noktasına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Laboratuvar Ölçümleri

	LMR <2.615 (n=41)	LMR ≥2.615 (n=61)	p-değeri
Yaş	62,4±13,3	65,6±12,1	0,216†
Cinsiyet			0,146‡
Kadın	16 (%39,0)	34 (%55,7)	
Erkek	25 (%61,0)	27 (%44,3)	
Sigara öyküsü			0,925¶
Yok	18 (%43,9)	26 (%42,6)	
Halen içiyor	9 (%22,0)	12 (%19,7)	
İçmiş bırakmış	14 (%34,1)	23 (%37,7)	
Uzak organ metastazı	25 (%61,0)	33 (%54,1)	0,629‡
Metastaz bölgeleri			
Karşı akciğer	10 (%24,4)	16 (%26,2)	>0,999‡
Plevra	20 (%48,8)	20 (%32,8)	0,157‡
İskelet	20 (%48,8)	25 (%41,0)	0,566‡
Adrenal	6 (%14,6)	6 (%9,8)	0,357¥
Beyin	8 (%19,5)	13 (%21,3)	>0,999‡
Tümör evresi	3 (1-4)	2 (1-4)	0,518§
Lenf nodu	3 (2-3)	3 (2-3)	0,928§
Metastaz	34 (%82,9)	51 (%83,6)	>0,999‡
LDH (u/l)	254,0 [225,0-351,0]	208,0 [173,5-241,0]	<0,001§
Albümin (g/dl)	3,73±0,44	3,97±0,48	0,011†
CRP (mg/l)	7,71 [2,30-17,89]	3,47 [0,59-10,79]	0,026§
PLT (x10⁻³/L)	321,0 [233,5-391,0]	292,0 [257,0-330,0]	0,457§
MPV (fl)	8,27±1,56	8,55±1,48	0,366†
MPV/PLT (x10⁻¹ %)	0,255 [0,184-0,371]	0,286 [0,215-0,369]	0,423§
LDH:Laktat Dehidrogenaz, CRP:C Reaktif Protein, PLT:Platelet, MPV:Mean Platelet Volüm.			

4.4. İZLEM ZAMANLARINA GÖRE OLGULARIN LABARATUVAR ÖLÇÜMLERİ

Bazale göre 1.ayda MPV düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (p=0,030). Bazala göre 1.ayda hem MPV/PLT hem de LMR düzeylerinde artış tespit edilmiş olmasına karşın söz konusu değişimler istatistiksel olarak önemli bulunmadı (p=0,663 ve p=0,943).(Tablo14).

Tablo 14. İzlem Zamanlarına Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri

	Bazal	1.ay	p- değeri	Değişim
MPV (fl)	8,44±1,51	8,21±1,33	0,030†	-0,23±1,04
MPV/PLT (x10⁻¹ %)	0,269 [0,203-0,368]	0,286 [0,212-0,362]	0,663‡	0,004 [-0,043 – 0,063]
LMR (%)	3,17 [2,15-4,22]	3,22 [2,23-4,08]	0,943‡	-0,01 [-1,09 – 0,96]

PLT:Platelet, MPV:Mean Platelet Volüm, LMR:Lenfosit-Monosit Oranı

Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma veya medyan [25.yüzdellik – 75.yüzdellik] biçiminde ifade edildi. † Bağımlı t-testi, ‡ Wilcoxon İşaret testi.

Her bir tedavi grubu içerisinde bazale göre 1.ay MPV düzeylerinde Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p>0,0125). Ayrıca, bazale göre 1.ayda MPV düzeylerinde meydana gelen değişimler tedavi grupları arasında benzerdi (p=0,192).

Her bir tedavi grubu içerisinde bazale göre 1.ay MPV/PLT düzeylerinde de Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p>0,0125). Ayrıca, bazale göre 1.ayda MPV/PLT düzeylerinde meydana gelen değişimler tedavi grupları arasında benzerdi (p=0,695).

Her bir tedavi grubu içerisinde bazale göre 1.ay LMR düzeylerinde Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir (p>0,0125). Ayrıca, bazale göre 1.ayda LMR düzeylerinde meydana gelen değişimler tedavi grupları arasında benzerdi (p=0,753) (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi Gruplarına ve İzlem Zamanlarına Göre Olguların Laboratuvar Ölçümleri

	Bazal	1.ay	p-değeri †	Değişim	p- değeri ‡
MPV (fl)					0,192¥
Erlotinib	8,24±1,60	7,97±1,41	0,037¶	-0,27±1,03	
Afatinib	8,69±1,37	8,68±1,01	0,953¶	-0,01±1,11	
Gefitinib	8,98±0,71	8,86±0,88	0,686¶	-0,12±0,90	
Dakomatinib	10,10±1,13	8,45±1,20	0,019¶	-1,65±0,07	
MPV/PLT(x10⁻¹ %)					0,695#
Erlotinib	0,259 [0,207-0,364]	0,283 [0,199-0,362]	0,693§	-0,002 [-0,040 - 0,080]	
Afatinib	0,282 [0,191-0,356]	0,283 [0,222-0,352]	>0,999§	0,005 [-0,040 - 0,035]	
Gefitinib	0,311 [0,182-0,481]	0,349 [0,263-0,418]	0,508§	0,026 [-0,061 - 0,075]	
Dakomatinib	0,322 [0,131-0,437]	0,280 [0,115-0,391]	0,180§	-0,042 [-0,062 - N/A]	
LMR(%)					0,753#
Erlotinib	3,10 [2,17-4,31]	3,15 [2,19-4,34]	0,849§	0,07 [-1,09 - 1,17]	
Afatinib	3,34 [2,52-4,46]	3,34 [2,53-3,97]	0,550§	-0,22 [-1,51 - 0,64]	
Gefitinib	2,10 [1,49-3,93]	2,65 [1,51-5,05]	0,799§	-0,08 [-1,15 - 2,54]	
Dakomatinib	2,95 [1,87-2,56]	3,67 [2,50-3,01]	0,655§	0,72 [-0,08 - N/A]	

PLT:Platelet, MPV:Mean Platelet Volüm, LMR:Lenfosit-Monosit Oranı

Tanımlayıcı istatistikler; ortalama ± standart sapma veya medyan [25.yüzdilik – 75.yüzdilik] biçiminde ifade edildi. † Gruplar içerisinde izlem zamanları arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni düzeltmesine göre p<0,0125 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Bazale göre 1.ayda meydana gelen değişimler yönünden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ¶ Bağımlı t-testi, ¥ Student's t testi, § Wilcoxon İşaret testi, # Mann Whitney U testi.

4.5. SAĞKALIM ANALİZİ

Öncelikle tüm olguların progresyonsuz sağkalım oranı %14,7 idi. 6-aylık, 1-yıllık ve 3-yıllık progresyonsuz sağkalım hızları ise sırasıyla; %71,6; %45,1 ve %6,0 idi. Olguların ortalama beklenen progresyonsuz yaşam süresi ise 13,3 ay (%95 Güven Aralığı: 11,3-15,3) idi. Şekil 2’de progresyonsuz sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi verilmiştir.

MPV/PLT açısından tespit edilen en iyi kesim noktasına göre MPV/PLT oranının düşük olması progresyonsuz yaşam süresini azalttığı gibi progresyonsuz sağkalım hızları da istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,040$) (bkz Şekil 3).

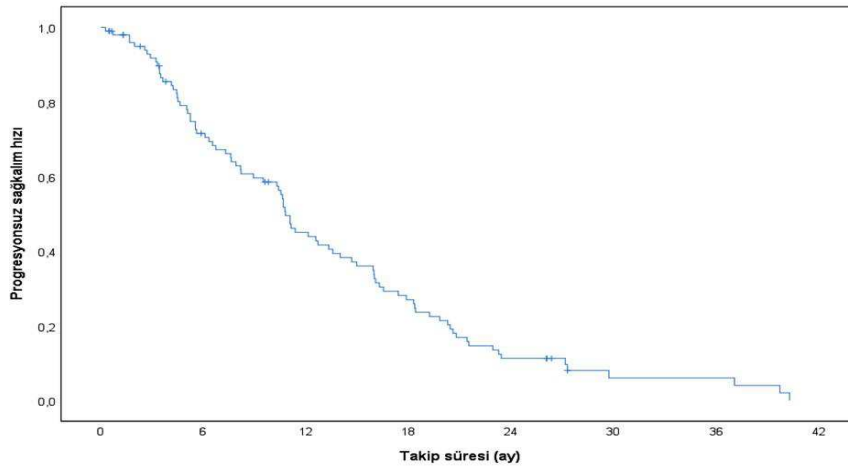
MPV/PLT $\geq 0,251$ olan hastaların progresyonsuz yaşam süreleri 15,1 ay olup $< 0,251$ olan grubun ise 10,9 ay’ dır ($p=0,040$). (Tablo 16).

Benzer şekilde LMR açısından tespit edilen en iyi kesim noktasına göre LMR’nin düşük olması da progresyonsuz yaşam süresini azalttığı gibi progresyonsuz sağkalım hızları da istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,011$) (bkz Şekil 4). LMR oranı $\geq 2,615$ olan grubun progresyonsuz yaşam süreleri 15,3 ay olup, LMR $< 2,615$ olan grubun progresyonsuz yaşam süreleri 10,3 ay’ dır. ($p=0,011$). (Tablo 16). MPV açısından tespit edilen en iyi kesim noktasına göre MPV’nin düşük ya da yüksek olmasının PFS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmemiştir ($p=0,061$) (bkz Şekil 5).

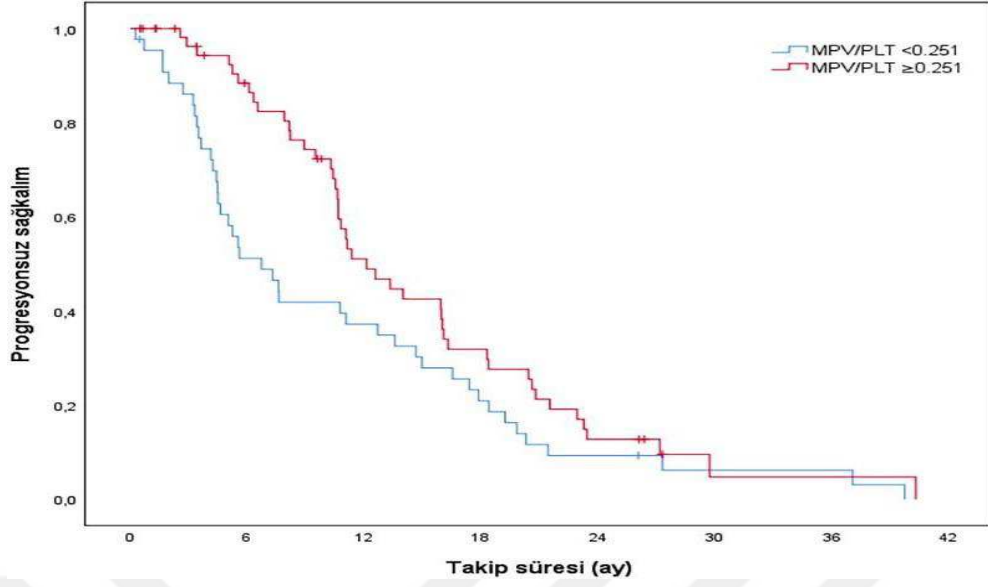
Tablo 16. Laboratuvar Ölçümlerine Göre Tespit Edilen En İyi Kesim Noktaları Açısından Progresyonsuz Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Analizi Sonuçları

	Sağkalım hızları				Progresyonsuzyaşam süresi (ay)	p-değeri
	6- aylık	1- yıllık	3- yıllık	5- yıllık		
MPV (fl)						0,061
≤7.55	%81,3	%56,3	%7,5	-	16,2 (12,7-19,7)	
>7.55	%66,8	%39,2	%7,1	-	12,0 (9,5-14,5)	
MPV/PLT(x10⁻¹ %)						0,040
<0.251	%51,2	%37,2	%6,2	-	10,9 (7,9-13,9)	
≥0.251	%88,4	%51,1	%4,8	-	15,1 (12,5-17,7)	
LMR (%)						0,011
<2.615	%60,6	%33,5	-	-	10,3 (7,9-12,6)	
≥2.615	%78,8	%52,8	%10,6	-	15,3 (12,4-18,2)	
Toplam	%71,6	%45,1	%6,0	-	13,3 (11,3-15,3)	-

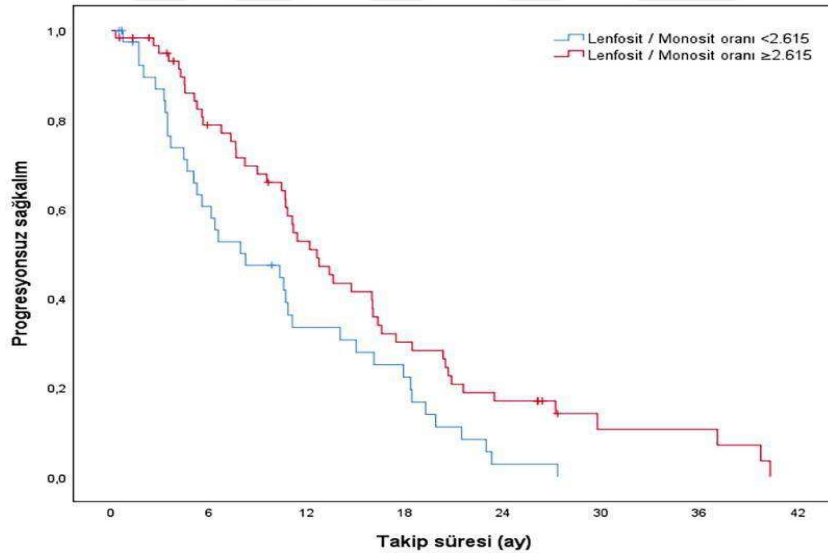
PLT:Platelet, MPV:Mean Platelet Volüm, LMR:Lenfosit-Monosit Oranı



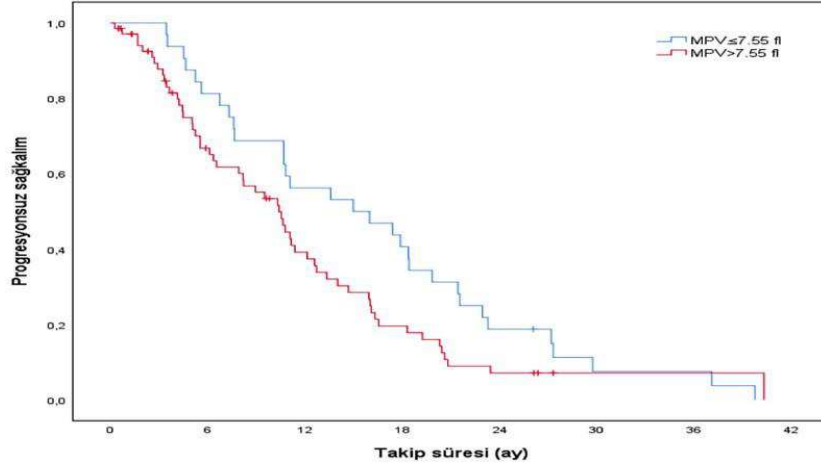
Şekil2. Progresyonsuz Sağkalıma İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi



Şekil 2. MPV/PLT ‘nin Progressyonsuz Sağkalıma İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi

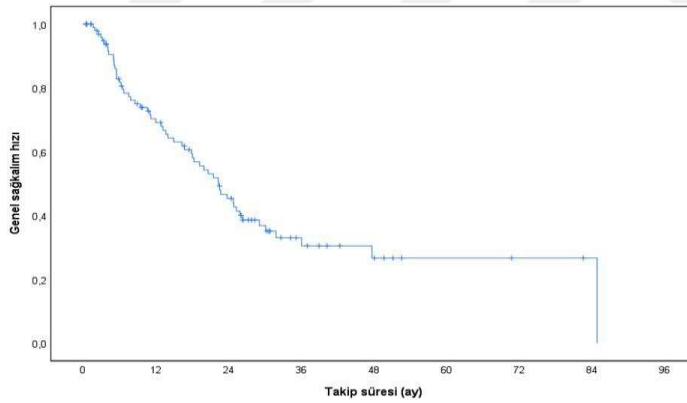


Şekil 3. LMR ‘nin Progressyonsuz Sağkalıma İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi



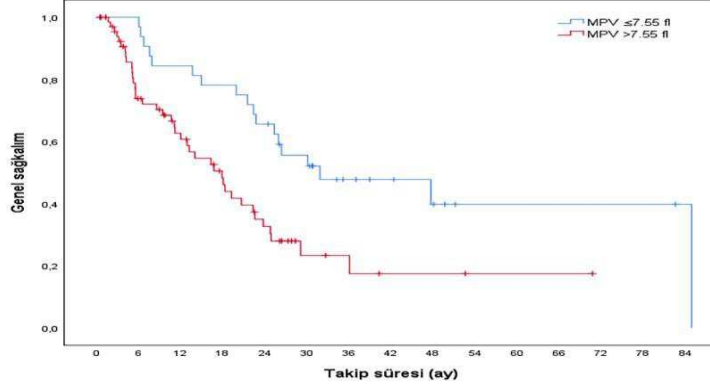
Şekil 4. MPV ‘nin Progresyonsuz Sağkalıma İlişkin Kaplan- Meier Eğrisi

Olguların sağkalım oranı %43,1 idi. 6-aylık, 1-yıllık, 3-yıllık ve 5-yıllık genel sağkalım hızları ise sırasıyla; %82,8; %69,1; %33,0 ve %26,7 idi. Olguların ortalama beklenen yaşam süresi ise 35,1 ay (%95 Güven Aralığı: 27,6-42,6) idi. Şekil 6’da genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi verilmiştir.



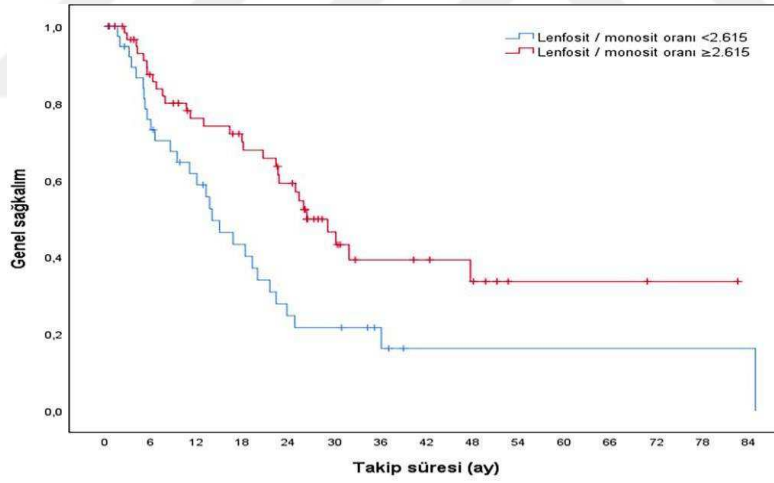
Şekil 5. Genel Sağkalıma İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi

MPV açısından tespit edilen en iyi kesim noktasına göre MPV’nin yüksek olması ortalama beklenen yaşam süresini azalttığı gibi ölüm hızlarını da istatistiksel anlamlı olarak artırmaktaydı ($p=0,003$) (bkz Şekil 7). $MPV \leq 7,55$ altında olan grubun beklenen ortalama yaşam süresi 47,3 ay iken $MPV > 7,55$ olan grubun beklenen yaşam süresi 24,5 aydır. ($p=0,003$). (Tablo 17).



Şekil 6. MPV' nin Genel Sağkalıma İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi

LMR açısından ise tespit edilen en iyi kesim noktasına göre LMR'nin düşük olması ortalama beklenen yaşam süresini azalttığı gibi ölüm hızlarını da istatistiksel anlamlı olarak artırmaktaydı ($p=0,006$) (bkz Şekil 8). LMR $\geq 2,615$ olan grubun beklenen ortalama yaşam süresi 40,8 ay iken LMR $< 2,615$ olan grubun beklenen ortalama yaşam süresi 25,1 aydır. ($p=0,006$). (Tablo 17).



Şekil 7. LMR' nin Genel Sağkalıma İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi

MPV/PLT oranı açısından tespit edilen en iyi kesim noktasına göre MPV/PLT'nin düşük ya da yüksek olmasının OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmemiştir ($p=0,327$)

Tablo 17. Laboratuvar Ölçümlerine Göre Tespit Edilen En İyi Kesim Noktaları Açısından Genel Sağkalıma Ait Kaplan-Meier Sağkalım Analizi Sonuçları

	Sağkalım hızları				Beklenen ortalama yaşam süresi (ay)	p-değeri
	6- aylık	1- yıllık	3- yıllık	5- yıllık		
MPV (fl)						0,003
≤7.55	%96,9	%84,4	%47,8	%39,8	47,3 (34,8-59,8)	
>7.55	%73,8	%60,7	%23,3	%17,5	24,5 (17,3-31,8)	
MPV/PLT(x10⁻¹ %)						0,327
<0.251	%71,0	%58,8	%30,7	%25,6	32,5 (21,7-43,3)	
≥0.251	%90,3	%77,3	%34,7	%27,7	36,3 (26,0-46,6)	
LMR (%)						0,006
<2.615	%73,1	%58,8	%21,7	%16,2	25,1 (15,1-35,1)	
≥2.615	%87,4	%76,0	%39,3	%33,7	40,8 (31,1-50,6)	
PLT:Platelet, MPV:Mean Platelet Volüm, LMR:Lenfosit-Monosit Oranı						

4.6. PROGRESYONSUZ SAĞKALIM ÜZERİNDE YAPILAN TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

Tek değişkenli Cox'un oransal hazard regresyon (HR) analizi sonucunda kadınlara göre erkeklerde (HR=1,643; %95 GA: 1,058-2,552 ve p=0,027), plevra metastazı gözlenenlerde (HR=1,651; %95 GA: 1,057-2,580 ve p=0,028), Erlotinib tedavisi alanlara göre Gefitinib alanlarda (HR=3,051; %95 GA: 1,478-6,298 ve p=0,003) ve hiç sigara içmemiş olanlara göre sigara içenlerde (HR=3,057; %95 GA: 1,672-5,590 ve p<0,001) progresyon hızı istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı. İncelenen diğer özelliklerin ise progresyonsuz sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkileri görülmedi (p>0,05). (Tablo 18).

LDH, PLT ve CRP düzeyleri arttıkça ve Albümin düzeyi azaldıkça progresyonsuz sağkalım hızları istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ($p<0,05$).

MPV için tespit edilen 7,55 kesme noktasına göre progresyonsuz sağkalım sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmezken MPV/PLT <0.251 olanlarda progresyon hızı istatistiksel anlamlı olarak 1,554 kat (%95 Güven Aralığı: 1,016-2,379) artarken ($p=0,042$), LMR düzeyinin 2,615'ten düşük olması da progresyon hızını istatistiksel anlamlı olarak 1,747 kat (%95 Güven Aralığı: 1,129-2,705) artırmaktaydı ($p=0,012$). (Tablo 19).

Tablo 18. Progresyonsuz Sağkalım Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Faktörlere Ait Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizi Sonuçları

	Hazard oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
Yaş	0,995	0,979	1,011	0,363	0,547
Erkek faktör	1,643	1,058	2,552	4,885	0,027
Evre IV olmak	1,035	0,600	1,787	0,015	0,901
Uzak organ metastazı	1,089	0,711	1,669	0,153	0,696
Karşı akciğer metastazı	1,006	0,614	1,649	0,001	0,981
Plevra metastazı	1,651	1,057	2,580	4,846	0,028
İskelet metastazı	1,086	0,706	1,672	0,141	0,707
Adrenal metastazı	1,775	0,956	3,296	3,305	0,069
Beyin metastazı	1,243	0,726	2,128	0,628	0,428
Ekzon20 mutasyonu	1,031	0,515	2,063	0,007	0,932
Erlotinib	1,000	-	-	-	-
Afatinib	0,847	0,477	1,502	0,324	0,569
Gefitinib	3,051	1,478	6,298	9,099	0,003
Dakomatinib	2,336	0,562	9,709	1,362	0,243
Sigara öyküsü yok	1,000	-	-	-	-
Halen sigara içiyor	3,057	1,672	5,590	13,167	<0,001
İçmiş bırakmış	1,241	0,762	2,022	0,753	0,386

**Tablo 19. Laboratuvar Ölçümlerinin Progresyonsuz Sağkalm Üzerine Etkileri
Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizi Sonuçları**

	Hazard oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
LDH (u/l)	1,003	1,001	1,005	9,727	0,002
Albümin (gr/dl)	0,542	0,338	0,870	6,435	0,011
PLT (x10³/L)	1,002	1,001	1,004	6,658	0,010
CRP (mg/l)	1,020	1,013	1,027	31,797	<0,001
MPV>7.55 (fl)	1,529	0,976	2,395	3,443	0,064
MPV/PLT <0.251 (x10⁻¹ %)	1,554	1,016	2,379	4,126	0,042
Lenfosit (mcL)	0,989	0,966	1,013	0,824	0,364
Monosit (microL)	1,043	0,947	1,149	0,719	0,396
LMR <2.615 (%)	1,747	1,129	2,705	6,264	0,012

LDH:Laktatdehidrogenaz, CRP: Creaktif Protein PLT:Platelet, MPV:Mean Platelet Volüm, LMR:Lenfosit-Monosit Oranı

MPV ile MPV/PLT arasında çoklu bağlantı problemi olduğu için Tablo 20'de ise regresyon modeline sadece MPV/PLT dahil edildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda p<0.10 olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak regresyon modeline dahil edildiler. Mevcut sonuçlara göre PFS üzerinde en fazla belirleyici olan etkenler sırasıyla; halen sigara içiyor olmak, gefitinib tedavisi almak, plevra metastazı, MPV/PLT ve adrenal metastazı idi.

Diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında sigara içmeyenlere göre halen sigara içenlerde (HR=2,893; %95 GA: 1,516-5,519 ve p<0,001), erlotinib tedavisi alanlara göre gefitinib alanlarda (HR=3,401; %95 GA: 1,589-7,279 ve p=0,002), plevra metastazı gelişenlerde (HR=2,007; %95 GA: 1,212-3,323 ve p=0,007), MPV/PLT düzeyi 0,251'den düşük olanlarda (HR=1,810; %95 GA: 1,150-2,848 ve 0,010) ve adrenal metastazı saptananlarda (HR=2,246 %95 GA: 1,165-4,331 ve p=0,016) progresyon görülme hızı artmaktaydı. (Tablo 20).

Tablo 20. Progresyonsuz Sağkalım Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Olası Tüm Faktörlerin Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizi İle Birlikte Etkileri

	Hazard oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
Erkek faktör	1,637	0,982	2,730	3,573	0,059
Plevra metastazı	2,007	1,212	3,323	7,323	0,007
Adrenal metastazı	2,246	1,165	4,331	5,839	0,016
Erlotinib	1,000	-	-	-	-
Afatinib	0,688	0,360	1,315	1,277	0,258
Gefitinib	3,401	1,589	7,279	9,937	0,002
Dakomatinib	0,717	0,154	3,342	0,180	0,672
Sigara öyküsü yok	1,000	-	-	-	-
Halen sigara içiyor	2,893	1,516	5,519	10,384	<0,001
İçmiş bırakmış	1,400	0,811	2,416	1,456	0,228
MPV/PLT <0.251 (x10⁻¹ %)	1,810	1,150	2,848	6,574	0,010
LMR <2.615 (%)	1,368	0,839	2,231	1,579	0,209

PLT:Platelet, MPV:Mean Platelet Volüm, LMR:Lenfosit-Monosit Oranı

4.7. GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE YAPILAN TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ COX REGRESYON ANALİZLERİ

Tek değişkenli Cox'un oransal hazard regresyon analizi sonucunda kadınlara göre erkeklerde (HR=2,344; %95 GA: 1,365-4,024 ve p=0,002), Erlotinib tedavisi alanlara göre Gefitinib alanlarda (HR=4,292; %95 GA: 2,021-9,117 ve p<0,001), Erlotinib tedavisi alanlara göre Dakomatinib alanlarda (HR=5,353; %95 GA: 1,238-23,149 ve p=0,025) ve hiç sigara içmemiş olanlara göre sigara içenlerde (HR=3,151; %95 GA: 1,602-6,199 ve p<0,001) ölüm hızı istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı.

İncelenen diğer özelliklerin ise genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkileri görülmedi ($p>0,05$). (Tablo 21).

Tablo 21. Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Faktörlere Ait Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizi Sonuçları

	Hazard oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		<i>Alt sınır</i>	<i>Üst sınır</i>		
Yaş	1,005	0,985	1,026	0,252	0,616
Erkek faktör	2,344	1,365	4,024	9,541	0,002
Evre IV olmak	0,909	0,470	1,760	0,080	0,778
Uzak organ metastazı	1,330	0,785	2,253	1,121	0,290
Karşı akciğer metastazı	0,949	0,519	1,736	0,029	0,865
Plevra metastazı	1,468	0,861	2,502	1,993	0,158
İskelet metastazı	1,243	0,734	2,105	0,656	0,418
Adrenal metastazı	1,566	0,736	3,332	1,358	0,244
Beyin metastazı	1,066	0,564	2,017	0,039	0,844
Ekzon20 mutasyonu	0,509	0,183	1,414	1,676	0,195
Erlotinib	1,000	-	-	-	-
Afatinib	1,128	0,555	2,293	0,111	0,739
Gefitinib	4,292	2,021	9,117	14,365	<0,001
Dakomatinib	5,353	1,238	23,149	5,043	0,025
Sigara öyküsü yok	1,000	-	-	-	-
Halen sigara içiyor	3,151	1,602	6,199	11,058	<0,001
İçmiş bırakmış	1,143	0,622	2,100	0,185	0,667
Sigara öyküsü	1,557	0,910	2,664	2,610	0,106

PLT ve CRP düzeyleri arttıkça ve Albümin düzeyi azaldıkça ölüm hızları istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ($p < 0,01$). Öte yandan LDH, MPV/PLT, lenfosit ve monosit ölçümlerinin genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir belirleyiciliği yoktu ($p > 0,05$).

MPV için tespit edilen 7,55 kesme noktasına göre ölüm hızının istatistiksel anlamlı olarak 2,353 kat (%95 Güven Aralığı: 1,316-4,209) arttığı ($p = 0,004$) gözlemlendi. LMR düzeyinin 2,615'ten düşük olması durumunda ölüm hızının istatistiksel anlamlı olarak 2,056 kat (%95 Güven Aralığı: 1,217-3,475) arttığı gözlemlendi ($p = 0,007$). (Tablo 22).

Tablo 22. Laboratuvar Ölçümlerinin Genel Sağkalım Üzerine Etkileri Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizi Sonuçları

	Hazard oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
LDH (u/l)	1,002	1,000	1,004	3,050	0,081
Albümin (gr/dl)	0,242	0,134	0,434	22,576	<0,001
PLT ($\times 10^{-3}/L$)	1,003	1,001	1,005	6,749	0,009
CRP (mg/l)	1,017	1,010	1,023	24,950	<0,001
MPV>7.55 (fl)	2,353	1,316	4,209	8,324	0,004
MPV/PLT <0.251 ($\times 10^{-1}$ %)	1,298	0,769	2,190	0,955	0,328
Lenfosit (mcL)	0,982	0,954	1,010	1,587	0,208
Monosit (microL)	1,059	0,957	1,171	1,238	0,266
LMR <2.615 (%)	2,056	1,217	3,475	7,251	0,007

LDH:Laktatdehidrogenaz, CRP: Creaktif Protein PLT:Platelet, MPV:Mean Platelet Volüm, LMR:Lenfosit-Monosit Oranı

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p<0,10$ olarak saptanan tüm değişkenler aday risk faktörleri olarak regresyon modeline dahil edildiler. Mevcut sonuçlara göre OS üzerinde en fazla belirleyici olan etkenler sırasıyla; erkek faktör, PLT, MPV tedavi ve sigara öyküsü idi.

Diğer faktörlere göre düzeltme yapıldığında erkeklerde (HR=3,551; %95 GA: 1,792-7,036 ve $p<0,001$), PLT düzeyinin artmasıyla birlikte (HR=1,004; %95 GA: 1,002-1,007 ve $p<0,001$) ölüm hızı artmaktaydı. Diğer faktörlerden bağımsız olarak MPV'nin 7,55'ten büyük olması ölüm hızını 3,203 kat (%95 GA: 1,621-6,327) artırmaktaydı ($p<0,001$). Ayrıca, erlotinib alanlara göre gefitinib alanlarda (HR=4,169; %95 GA: 1,762-9,861 ve $p<0,001$) ve sigara içmeyenlere göre halen sigara içenlerde (HR=2,498; %95 GA: 1,134-5,502 ve $p=0,023$) ölüm hızı artmaktaydı. (Tablo 23).

Tablo 23. Genel Sağlıkım Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünölen Olası Tüm Faktörlerin Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizi İle Birlikte Etkileri

	Hazard oranı	%95 Güven Aralęı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
Erkek faktör	3,551	1,792	7,036	13,198	<0,001
Erlotinib	1,000	-	-	-	-
Afatinib	0,670	0,308	1,456	1,023	0,312
Gefitinib	4,169	1,762	9,861	10,561	<0,001
Dakomatnib	0,956	0,197	4,629	0,003	0,955
Sigara öyküsü yok	1,000	-	-	-	-
Halen sigara içiyor	2,498	1,134	5,502	5,165	0,023
İçmiş bırakmış	1,126	0,563	2,252	0,112	0,738
MPV>7.55 (fl)	3,203	1,621	6,327	11,231	<0,001
PLT ($\times 10^{-3}/L$)	1,004	1,002	1,007	13,153	<0,001
LMR <2.615 (%)	1,479	0,836	2,617	1,807	0,179
PLT:Platelet, MPV:Mean Platelet Volüm, LMR:Lenfosit-Monosit Oranı					

5. TARTIŞMA

İleri evre akciğer ADK' de EGFR-TKİ tedavisi; ilaç kullanım kolaylığı ve sistemik yan etkilerinin az olması sebebiyle, tedavi başarısı tek başına kemoterapi tedavisine göre yüksek olup, PFS sürelerine olan katkısı KT tedavisi ile karşılaştırıldığında gözardı edilemeyecek oranlarda daha yüksektir (145). EGFR-TKİ ve KT kombinasyon tedavileri ile ilgili çalışmalar devam ediyor olsa da günümüzde birinci basamak tedavide EGFR-TKİ ilk seçenek haline gelmiştir. Önemi gittikçe artan birinci basamak EGFR-TKİ tedavisi kullanımında, hastaların prognozunu öngörmede, tedaviye yanıtın takibinde, her klinisyenin ulaşabileceği kolaylıkta olan biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda; plateletlerin EGFR-TKİ tedavisine direnç gelişiminde rol alması, immün yanıtın metastaz gelişiminde etkisi göz önüne alınarak MPV, MPV/PLT ve LMR oranlarının birinci basamak tedavide EGFR-TKİ alan ileri evre akciğer ADK tanılı hastalarda prognostik belirteç olarak etkilerini inceledik.

Son 40 yıl içerisinde akciğer ADK kadınlarda erkeklere göre daha yaygın izlenmektedir (146). ADK ortalama tanı yaşı 71' dir ve 20 yaşın altında nadir izlenir (147). Bizim çalışmamızda 2011-2021 yılları arasında patolojik tanısı akciğer ADK olan EGFR mutasyonu pozitif birinci basamak tedavi olarak TKİ alan 102 hasta incelendi. Bizim çalışmamızda ise kadın ve erkek hasta sayısı birbirine yakın olup, hastaların %49' u kadındır. Tanı yaşı ise $64,3 \pm 12,70$ 'ti.

Arrieta ve ark 2015 yılında KHDAK hastaları üzerinde yapmış oldukları çalışmada EGFR-TKİ tedavisi alan kadın hastaların erkek hastalara göre PFS daha iyi olduğunu bulmuşlardır (148). Tseng ve ark. 2017 yılında ileri evre akciğer adenokarsinom hastalarında EGFR mutasyonu sigara ve cinsiyet arasındaki ilişkiye baktıkları çalışmada kadınların erkeklere göre OS değerinin daha iyi olduğunu bulmuşlardır (149). Bizim çalışmamızda literetürle uyumlu olarak OS değeri, erkeklerde kadınlara göre daha kötü olduğu izlendi. Erkeklerde mortalite hızı kadınlara göre yaklaşık 3,5 kat daha fazla idi. Erkeklerin daha fazla sigara içmesi ve buna bağlı olarak tedavi yanıtlarının kötü olması bu durumu açıklayabilir.

EGFR mutasyonu sigara içme süresi ve sigara içme miktarı ile ilişkili bulunmuştur. Hiç sigara kullanmayan hastalarda EGFR mutasyonu izlenme sıklığı daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (150-153). Çalışmamızda hiç sigara kullanmayan hastaların oranı %43,1' di. Çalışmamızda erkek sayısının %51 olması ve erkeklerin daha fazla sigara içiyor olması nedeniyle, sigara içen hasta oranlarının daha fazla olduğunu düşünmekteyiz.

Sigara kullanmayan kişilerde mutasyon görülme oranı daha fazla olması sebebiyle EGFR-TKİ tedavisine olan yanıtı da daha iyidir (154). Son yapılan çalışmalarda sigara kullanımının EGFR yolağını anormal derecede aktive ettiğini ve EGFR-TKİ tedavisine direnç geliştiğini göstermiştir (155).

Zhang ve ark. KHDAK EGFR-TKİ tedavisi alan hastalarda sigara kullanımını ve tedaviye olan yanıtı incelemek üzere yapmış oldukları meta-analize; 9 çalışma ve 1029 hasta dahil edilmiştir. Çalışma sonuçları; hiç sigara içmeyenlerin sigara içenlere göre daha uzun PFS' ye sahip olduğudur. Aynı zamanda sigara içen grupta tedaviye yanıtın daha kötü olduğu vurgulanmıştır (156). Bir başka çalışmada ise 30 paket/yıl ve üzeri sigara kullanımının EGFR mutasyonu olup EGFR-TKİ tedavi alan hastalarda tedavi yanıtında negatif prediktif faktör olduğu gösterildi (157).

Bizim çalışmamızda hastaların sigara kullanımını ortalama 10 paket/yıl olup, 0-120 paket/yıl arasında kullanım öyküsü vardı. Biz de çalışmamızda EGFR mutasyonu pozitif EGFR-TKİ tedavisi alan akciğer ADK hastalarında sigara kullanımının OS ve PFS' yi belirlemede bağımsız bir faktör olduğunu bulduk. Sigara kullanımını progresyon gelişme hızını yaklaşık 3 kat, mortalite hızını ise yaklaşık 2,5 kat arttırmaktaydı.

KHDAK tanısı alan hastaların %20' sinde kemik metastazı (55), %54' ünde karaciğer metastazı, %8-%15' inde plevra tutulumu, beyin metastazı gelişme oranı ise %13-%30' dur (52). Beyin metastazı görülme oranı ADK' de daha sıktır (52). EGFR mutasyonu saptanan akciğer ADK' da ise en sık karşılaşılan metastaz bölgeleri kemik ve beyindir (158). Çalışmamıza dahil olan hastaların tanı anında %84,3' ü evre IV olmak ile birlikte, %56,9' unda uzak organ metastazı mevcuttu. Metastazların bölgelerine göre görülme sıklığı ise; %44,1' i kemik metastazı, %39,2' si plevra tutulumu, %20,6' sı beyin metastazıdır.

EGFR-TKİ ile tedavi edilen hastaların metastaz bölgeleri ve hastalığın progresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde; beyin, kemik ve karaciğer metastazı ve plevral efüzyonu (PE) olan hastalar, bu metastazı olmayan hastalara kıyasla daha kötü bir prognoza sahip olduğu öngörülmüştür (159-163).

Bizim çalışmamızda ise; plevra ve adrenal metastaz varlığı PFS düzeyini etkileyen bağımsız birer faktördü. Plevra metastazı gelişenlerde 2,007 kat, adrenal metastazı saptananlarda progresyon görülme hızı ise 2,246 kat artmaktaydı.

En yaygın EGFR mutasyonu; ekzon 19 kısa çerçeve içi delesyonları ve ekzon 21 nokta mutasyonlarıdır (145). Bu iki mutasyon türü KHDAK' de görülen mutasyon çeşitlerinin %90' nı oluşturur. Çalışmamıza dahil olan hastaların %63,7' sinde ekzon 19 kısa çerçeve içi delesyonları izlendi. Hastalarda izlediğimiz ikinci en sık mutasyon ise ekzon 21' idi.

Çalışmamızda en çok kullanılan birinci basamak EGFR-TKİ tedavi seçeneği erlotiniptir. BR21 çalışmasında erlotinibin sadece kadın, sigara kullanmayan hasta grubunda değil tüm alt gruplarda sağkalımda fayda sağladığı gösterilmiştir (140). Klinisyenler EGFR-TKİ tedavi seçiminde tüm popülasyonda etkinliği kanıtlanan erlotinibi tercih etmektedirler (164).

Çalışmamızda erlotinib tedavisi alanlara göre gefitinib alanlar daha kötü PFS ve OS' ye sahipti. Bazı çalışmalarda gefitinib özellikle seçilmiş, hiç sigara kullanmayan Asya kökenli kadın hasta grubu üzerinde plaseboya göre sağkalım avantajı göstermiştir (165). Bizim çalışmamızda da gefitinib kullanımı daha çok kadın hastalara ve sigara kullanımı olmayan hastalara uygulanmıştır ancak gefitinib PFS ve OS avantajı sağlamamıştır. Çalışmada gefitinib uygulanan hasta sayısının az olması bu durumun sebebi olabilir.

PLT aktivasyonunun, malignite progresyonunda ve metastaz oluşumunda etkili olduğu kanıtlanmıştır (166). PLT' nin bu etkinliğinin nasıl geliştiği ile ilgili teoriler mevcuttur.

Kanser hücresi proliferasyonunda, PLT' de depolanan anjiogenez ve hücre sağkalımı gibi temel hücre fonksiyonlarda görev alan VEGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), TGF- β ve FGF gibi sitokin ve büyüme faktörleri rol oynar (167, 168). Ayrıca PLT' ler hücreler arası adezyonu kolaylaştırır (169). Diğer bir teori

ise; PLT' ler fibrin ve tümör hücreleri arasında bağ kurarak tümör hücrelerinin immün sistemden kaçmasına yardımcı olmasıdır (170). PLT' ler aynı zamanda EGFR-TKİ tedavisine direnç gelişimine neden olabileceği öne sürülen HGF ve TGF- β gibi büyüme faktörü ve sitokinler salgılar (82, 83). PLT' ler bu fonksiyonları nedeniyle potansiyel bir biyobeliteçtir ve akciğer kanseri dahil bir çok kanser türünde prognostik etkisi araştırılmıştır.

Akciğer, kolon, mide, endometriyum kanserleri gibi solid tümörler üzerinde yapılan çalışmalarda, trombositozun kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (171-174).

Akciğer kanseri ve PLT düzeylerinin OS ve PFS ilişkisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Yuan ve ark. 40 çalışma ile akciğer kanseri tanılı 16,696 hastayı dahil ederek yaptıkları meta-analizde, tedavi öncesi bakılan PLT değerlerinin OS ve PFS için bağımsız bir faktör olduğunu gösterdi (175).

Ji ve ark. Evre I KHDAK 234 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada PLT düzeyleri preop değerlendirilmiştir. PLT düzeyleri yüksek olan hastalar PLT düzeyleri düşük olan hastalara kıyasla progresyon gelişme riski ve ölüm riski daha yüksek bulunmuştur. (176).

Li ve ark. 197 birinci basamak EGFR-TKİ tedavisi alan hastalar üzerinde yaptıkları gözlemsel çalışmada; yüksek PLT sayısının OS için bağımsız prediktif bir faktör olduğu gösterilmiştir (177).

Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak yüksek PLT değerinin OS için bağımsız bir faktör olduğunu saptadık. PLT düzeyinin artması ölüm hızını arttırmaktadır.

Aynı zamanda çalışmamızda yapılan tek değişkenli cox regresyon analizinde PLT artışının progresyon hızını 1,002 kat arttırdığını tespit ettik.

MPV; PLT aktivasyonunu, fonksiyonlarını ve hacmini gösteren bir laboratuvar değeridir (178). Yüksek MPV değerine sahip PLT' ler, oldukça reaktif olup, agregasyon yapma kabiliyetleri güçlüdür (9, 10). Yüksek MPV' nin akut miyokart infarktüsü ve tromboembolik olaylar ile ilişkili olduğunu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur (179, 180). MPV' nin tromboembolik olayların yanında, sistemik

inflamasyon ile de ilişkili olabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (9, 181, 182). Osada ve ark. mide kanseri üzerinde yapmış oldukları çalışmada; MPV' nin PLT yüzeyinde bulunan, PLT agregasyonuna neden olan p-selektin ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (183). Akciğer kanseri ile MPV arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da mevcuttur.

Çalışmalarda MPV için bulunan cut off değerleri sırasıyla Kumagai ve arkadaşları 8,50 fl, Sakin ve ark. 9.0 fl, Omar ve arkadaşları 9,1 fl, Watanabe ve arkadaşları 10,3 fl, Gao ve arkadaşları ise 11 fl bulmuştur (90, 92, 93, 184, 185). Çalışmamızda bulduğumuz cut off değeri ise 7,55 fl' dir. Cut off değerlerinin farklı bulunmasının sebebi çalışmalara dahil edilen grupların heterojenite göstermesi olabilir.

Omar ve arkadaşlarının Evre III ve Evre IV tümör sınıflamasında olan 514 KHDAK hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek MPV düzeyine sahip hastaların kötü prognoz ve kısa sağkalım sürelerine sahip olduğu, tanı anında metastaz sayısının daha fazla olduğunu vurgulamışlardır (92).

Watanabe ve arkadaşlarının EGFR mutasyonu pozitif birinci basamak TKİ tedavisi alan, evre IIIA, evre IIIB ve evre IV akciğer ADK 67 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; MPV yüksekliğini kısa PFS ile ilişkili bulmuştur (93).

Çalışmamızda; MPV değeri PFS ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak çok değişkenli cox regresyon analizinde yüksek MPV, OS' yi belirlemede bağımsız bir faktör olarak bulundu. MPV değerinin 7,55'ten büyük olması ölüm hızını 3,203 kat artırmaktaydı. MPV düzeyi 7,55'in altında olan grup ile 7,55'in üstünde olan grup arasında hastaların klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldığında; yalnızca CRP ölçümleri, 7,55' in üzerinde olan grupta daha yüksekti. Yüksek CRP kronik inflamasyon göstergesidir ve akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (186). Aynı zamanda 1649 KHDAK hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek CRP düzeyinin sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu görülmüştür (187). Çalışmamızda CRP ölçümleri, 7,55' in üzerinde olan grupta daha yüksek olması, MPV artışının mortalite hızı ile ilişkisini destekler niteliktedir.

MPV' nin akciğer kanseri üzerinde prognostik etkisini araştıran bazı çalışmalarda ise; düşük MPV' nin kötü prognostik etkisi olduğu bulunmuştur.

Kumagai ve arkadaşlarının preoperative olarak değerlendirdikleri, 308 rezektabl KHDAK hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada; preop düşük MPV değerine sahip hastaların kötü PFS ve OS' ye sahip oldukları gösterilmiştir (90). Aynı çalışmada düşük MPV değeri ile hastaların klinik ve patolojik faktörleri arasında ilişki tespit edilmemiştir (90).

Sakin ve arkadaşlarının 2019 yılında etoposid-sisplatin tabanlı KT alan, Evre IIIA ve Evre IIIB tümör sınıflamasında olan 115 KHDAK hasta üzerinde MPV' nin prognostik etkisini araştırdıkları çalışmada; düşük MPV değerine sahip hastaların daha kısa OS değerine sahip olduklarını bulmuşlardır (184).

Gao ve arkadaşlarının rezektabl KHDAK' li 546 hasta üzerinde, preop MPV ve PLT kombinasyonun prognostik etkisini değerlendirdikleri çalışmada; hastaları hem PLT yüksek hem MPV düşük, sadece PLT yüksek ya da sadece MPV düşük ve hiçbir değeri göstermeyen olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Hastaları sırasıyla 2, 1 ve 0 olmak üzere puanlamışlardır. Bu 3 grup arasındaki 5 yıllık sağkalım oranları 2, 1 ve 0 için sırasıyla %27,9, %44,4 ve %72,2' dir (185).

Aksoy ve arkadaşlarının 121 solid tümöre sahip hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada; hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre kemik iliği metastazı gelişen hastalarda MPV değerinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (188).

Literatür taramasında akciğer kanserinde MPV değerinin prognostik değerinin çelişkili sonuçlar vermesinin sebebi; çalışmalardaki hasta gruplarının çeşitlilik göstermesi, hastaların farklı mutasyonlara sahip olması ya da çalışmalardaki hasta sayısı kısıtlılığı olabilir (189).

Etyopatogenezi tam olarak bilinmemek ile beraber MPV ve PLT' yi oranlayarak kullanılmasının progresyon ve sağ kalımı belirlemede daha üstün olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (16-18).

MPV/PLT oranı, yakın zamanda yapılan çalışmalarda akciğer kanseri, hepatobiliyer kanser, pankreatik kanser, kolorektal kanser ile prognostik olarak ilişkili bulunmuştur (92, 94, 95).

Azab ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; non-ST miyokart infarktüsü sonrasında, MPV/PLT' nin prognozu tahmin etmede kullanılabilir bir biyomarker olabileceğine vurgu yapılmıştır (190).

Omar ve ark. MPV/PLT cut off değerinin altında olan hastalarda tanı anında beyin metastazı görülme sıklığının ve SKHK tanılı hastaların daha fazla olduğunu bulmuşlardır (92).

İnagaki ve arkadaşlarının 268 KHDAK hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada; MPV/PLT değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulunmuştur. Yapılan cox regresyon analizinde OS' yi belirlemede bağımsız prediktif bir faktör olarak bulunmuştur (91).

Biz de çalışmamızda MPV/PLT değerinin progresyon gelişimini belirlemede bağımsız bir faktör olduğunu bulduk. MPV/PLT değeri 0,251' in altında olması progresyon gelişme hızını yaklaşık 2 kat arttırmaktadır.

İnagaki ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MPV/PLT cut off değeri 0,408730 (%62,3 sensitivite, %74,6 spesifivite), Omar ve arkadaşları ise 0,474 bulunmuştur (91, 92). Bizim çalışmamızda ise 0,251 bulunmuştur. Literatürde MPV/PLT oranının prognostik etkisini araştıran çalışmalarda hasta profilinde heterojenite mevcut olup KHDAK'leri üzerinde yapılmıştır. MPV değerinin akciğer kanserinde farklı subgruplarda çeşitlilik göstermesi ve genetik yatkınlığının olması, bizim çalışmamızda MPV/PLT' nin daha düşük cut off değerine sahip olmasını açıklayabilir.

Sistemik inflamatuvar yanıt ve inflamasyon kanser hücrelerinin oluşumunda ve metastaz gelişiminde etkilidir (191-193). Son dönemlerde yapılan çalışmalar SIR' 1 en iyi gösteren parametrenin LMR olduğunu göstermiştir.(23-25).

Tümör ile ilgili makrofajlar, tümörün ilerlemesi ve neovaskularizasyonu sağlamak için tümörün hücre dışı matrixini yeniden şekillendirdiği gösterilmiştir (194, 195). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda sitotoksik T lenfositlerinin anti-kanser yanıtında rol oynayabileceği gösterilmiştir (196). Bu hipoteze dayanarak düşük LMR değerine sahip hastaların tümör yükünün daha fazla olduğunu ve sitotoksik-T lenfositlerinin daha az olduğu yorumunu yapabiliriz.

Li ve arkadaşlarının 8 çalışmayı inceleyerek Asya kökenli 3954 akciğer kanseri tanılı hasta üzerinde yapmış oldukları meta-analiz sonuçları gösteriyor ki düşük LMR değeri kötü PFS ve OS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (197).

Chen ve arkadaşlarının 253 EGFR mutasyonu pozitif birinci basamak tedavide TKİ alan KHDAK hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada ise düşük LMR değerinin kısa PFS ve kısa OS ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (97).

Watanabe ve arkadaşlarının EGFR mutasyonu pozitif birinci basamak TKİ tedavisi alan ileri evre akciğer ADK tanılı 72 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; düşük LMR değerine sahip hastaların daha kısa PFS' ye sahip olduklarını bulmuşlardır (93).

Watanabe ve arkadaşlarının LMR için bulduğu cut off değeri 2,8'dir (93). Bizim çalışmamızda cut off değerimiz 2,615' tir.

Çalışmamızda tek değişkenli cox regresyon analizinde LMR düzeyinin belirlenen cut off değerinin altında olması, progresyon hızını 1,747 kat, mortalite hızını 2,056 kat artırmaktaydı. Ortalama PFS süreleri LMR cut off değerine göre düşük ve yüksek gruplarda sırasıyla 10,3 ay, 15,3 ay, ortalama OS süreleri sırasıyla 25,1 ay, 40,8 ay idi. Yapılan çok regresyonlu cox analizinde LMR değeri OS ve PFS' yi belirlemede bağımsız bir faktör değildi. Cut off değerine göre yapılan klinik karşılaştırmada LMR düzeyi 2.615'in altında olan grupta LDH ve CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken, albümin düzeyi ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi.

LDH, glikolitik yolakta yer alan, laktik asit oluşmasını sağlayan bir enzimdir (198). Tümör hücreleri oksijen tüketiminde artışa, buna bağlı olarak hücrelerde kronik hipoksi gelişmesine ve glikolizin artmasına neden olur.(199). Glikoliz artışı ile birlikte LDH düzeylerinin artışı tümör hücrelerine enerji desteğinin devamlılığını sağlar. (199). Bu sebep ile LDH, tümör yükü ve uzak organ metastazı ile ilişkili prognostik bir göstergedir (200). HE ve ark. EGFR-TKİ alan akciğer ADK hastalarında yapmış oldukları çalışmada ise LDH yüksek olan grupta LDH düşük olan gruba göre 3 yıllık ölüm oranını daha yüksek bulmuşlardır. (199).

Serum albüminleri, önemli bir serum proteindir ve kanın kolloid ozmotik basıncını korur (201, 202). Albümin, beslenme durumunu da yansıtır.

Hipoalbuminemi; akciğer, meme, kolorektal, ve mide kanserleri gibi çeşitli kanserlerde prognoz ve sağkalım açısından bağımsız bir risk faktörüdür (203-205).

Çalışmamızda LMR düşük olan hasta grubunda CRP' nin yüksek, albuminin düşük ve LDH' ın yüksek olması, LMR düşük olan hastalarda kötü prognozu ve mortalite hızının yüksek olmasını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda EGFR-TKİ tedavisi altında MPV, MPV/PLT ve LMR değerleri 1 ay sonra tekrar ölçüldü. Bazale göre 1.ayda MPV düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Watanabe ve ark.yapmış olduğu çalışmada da EGFR-TKİ tedavisinden 1 ay sonra MPV düşüşü izlenmiştir (93). 1 aylık tedavi sonrası MPV düşüşünün sebebi; EGFR-TKİ'nin PLT üzerinde önceden tanımlanmamış doğrudan bir etkisi olabileceği gibi, EGFR-TKİ sonrası tümör yükünün azalması sonucunda kanser hücrelerinden PLT' ye aktivasyon sinyalinin azalması sonucu da gerçekleşmiş olabilir (93). Sebebi tam olarak bilinmemek ile birlikte Yüksek MPV değerinin kötü OS' yi göstermede bağımsız bir faktör olduğu dikkate alındığında, 1 aylık tedavi sonrası MPV değerlerinde izlenen düşüş; MPV' nin EGFR-TKİ tedavisine yanıt değerlendirmesinde yardımcı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. (93).

Bazale göre 1.ayda hem MPV/PLT hem de LMR düzeylerinde artış tespit edilmiş olmasına karşın söz konusu değişimler istatistiksel olarak önemli bulunmadı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi, sınırlı örneklem büyüklüğü, tek merkezli ve retrospektif olması nedeniyle yeterli düzeyde bilgiye erişilemedi.

İkincisi; MPV, MPV/PLT, LMR değerlerini etkileyebilecek DM, HT, KBH, KOAH gibi kronik inflamasyona neden olan ek hastalıklara sahip hastaların çalışmaya dahil olmasıdır.

6. SONUÇ

KT tedavisi akciğer kanserinde tam tedavi ve sağkalım üzerine etkileri sınırlıdır. EGFR-TKİ tedavisinin EGFR mutasyonu olan hastalarda KT tedavisine göre sağkalım üstünlüğü olduğu bilinmektedir. Bu hastaların takibinde, OS ve PFS değerlerini etkileyen faktörleri belirlemek hastaların klinik takiplerinde önem arz etmektedir.

Çalışmamızda EGFR mutasyonu pozitif birinci basamak tedavi olarak EGFR-TKİ kullanan ileri evre ADK tanılı hastalarda, erkek cinsiyete sahip olmak ve sigara kullanımının mortaliteyi artırdığı, yine sigara kullanımının progresyon gelişme hızını artırdığını saptadık.

Metastaz yeri ve sayısı progresyon hızını ve mortalite hızını etkileyen bir diğer faktördür. Akciğer ADK tanılı hastalarda en sık beyin ve kemik metastazı görülür. Çalışmamızda plevra ve adrenal metastaz varlığı PFS' yi etkileyen bağımsız birer faktördü. Plevra metastazı ve adrenal metastazı saptananlarda progresyon görülme hızının arttığını tespit ettik.

PLT aktivasyonu, yeni metastaz oluşumunda ve tedaviye direnç mekanizmasında rol alır. Yüksek PLT değeri OS için bağımsız bir faktördü. PLT düzeyinin artması ölüm hızını arttırmaktadır.

Yüksek MPV değerine sahip plateletler, agregasyon yapma kabiliyetleri güçlüdür. Yüksek MPV, kısa OS' yi belirlemede bağımsız bir faktör olarak bulundu. MPV' nin cut off değerinden büyük olması ölüm hızını arttırmaktadır. MPV cut off değerinin üzerinde olan grupta CRP ölçümleri, diğer grup ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu izlendi. Yüksek CRP kronik inflamasyon göstergesidir ve akciğer kanseri riski ile ilişkilidir. CRP ölçümleri, belirlenen cut off değerinin üzerinde olan grupta daha yüksek olması, MPV artışının mortalite hızı ile ilişkisini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda MPV/PLT değerinin progresyon gelişimini belirlemede bağımsız bir faktör olduğunu bulduk. MPV/PLT değerinin belirlenen cut off değerinin altında olması progresyon gelişme hızını arttırmaktadır.

Sistemik inflamatuvar yanıt ve inflamasyon kanser hücrelerinin oluşumunda ve metastaz gelişiminde etkilidir SIR'ı en iyi gösteren biyobelirteç LMR' dir. Çalışmamızda tek değişkenli cox regresyon analizinde LMR düşüşü, progresyon hızını ve mortalite hızını artırmaktaydı. LMR değeri cut off değerinin altında olan grupta LDH ve CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken, albümin düzeyi ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi.

Çalışmamızda 1 ay EGFR-TKİ tedavi sonrası MPV değerlerinde izlenen düşüş; MPV' nin EGFR-TKİ tedavisine yanıt değerlendirmesinde yardımcı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

EGFR mutasyonu pozitif EGFR-TKİ tedavisi alan ileri evre akciğer ADK hastalarında, MPV ve PLT OS' yi belirlemede, MPV/PLT ise PFS' yi belirlemede bağımsız faktörlerdir.

MPV, MPV/PLT ve LMR, tedavi yanıt değerlendirme, mortalite ve progresyon hızını belirlemede umut verici biyobelirteçlerdir. Bu parametrelerin prognostik faydasını doğrulamak için hasta sayısı daha fazla olan, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(2):74–108.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(1):7-30.
3. Acar C, Altuntaş G. Hedefe Yönelik Kanser Tedavisinde Kullanılan Akıllı İlaçlar: EGFR İnhibitörleri. *FABAD J. Pharm. Sci.* 2019; 44: 47-63.
4. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba I, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer* 2005;97:339–346.
5. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380–2388.
6. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as firstline treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12:735–742.
7. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361: 947-957.
8. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*. 2011;9:237–249.
9. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean trombosit volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2004;18:173-176.
10. Senaran H, Dleri M, Altınbaş A, Koşar A, Yetkin E, Oztürk M, et al. Thrombopoietin and mean thrombocyte volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2001;24:405-408
11. Morikawa N, Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, Suzuki S, Kondo T, et al. Prospective analysis of the epidermal growth factor receptor gene mutations in non-small cell lung cancer in Japan. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2006;24: 7077.
12. Paz-Ares L, Sanchez JM, Garcia-Velasco A, Spanish Lung Cancer Group, et al. A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2006;24:7020.
13. Gasparyan AY, Ayzvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: A link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17:47–58.
14. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Diagnostic and prognostic roles of the mean platelet volume in malignant tumors: A systematic review and meta-analysis. *Platelets [Internet]*. 2016;27:722–728. Available from: <https://doi.org/10.3109/09537104.2016>

15. Watanabe K, Yasumoto A, Amano Y, Kage H, Goto Y, Yatomi Y, et al. Mean platelet volume and lymphocyte-to monocyte ratio are associated with shorter progression-free survival in EGFR-mutant lung adenocarcinoma treated by EGFR tyrosine kinase inhibitor. *PLoS On.* 2018;9:13.
16. Lozano M, Narváez J, Faúndez A, Mazzara R, Cid J, Jou JM, et al. Platelet count and mean platelet volume in the Spanish population. *Med Clin (Barc).* 1998;110:774–7.
17. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR Jr. Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol.* 1981;76:289–93.
18. Biricik S, Narcı H, DüNDAR GA, Ayrık C, Türkmenoğlu MÖ. Mean platelet volume and the ratio of mean platelet volume to platelet count in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2019;37:411–4.
19. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357:539-545.
20. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420:860-867.
21. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009;30:1073-1081.
22. Ferroni P, Riondino S, Portarena I, Formica V, LaFarina F, Martini F, et al. Association between increased tumor necrosis factor alpha levels and acquired activated protein C resistance in patients with metastatic colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012;27:1561-1567.
23. Li W, Tao L, Zhang L, Xiu D. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2017;10:3391-3397.
24. Huang Y, Feng JF. Low preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts poor cancer-specific survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *OncoTargets Ther.* 2015;8:137-145.
25. Ma JY, Liu Q. Clinicopathological and prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2018;50:67-71.
26. Jia X, He A, Zhang D, Wang E, Song J. Comparison and analysis of clinicopathology of lung cancer between 1980s and 1990s in the Shenyang area (1,224 cases). *Zhonghua bing li xue za zhi Chinese journal of pathology.* 2001;30(5):332–5. Epub 2002/01/05. pmid:11769727.
27. Ringer G, Smith JM, Engel AM, Hendy MP, Lang J. Influence of sex on lung cancer histology, stage, and survival in a midwestern United States tumor registry. *Clinical lung cancer.* 2005;7(3):180–2. Epub 2005/12/16. pmid:16354312.
28. Toyoda Y, Nakayama T, Ioka A, Tsukuma H. Trends in lung cancer incidence by histological type in Osaka, Japan. *Japanese journal of clinical oncology.* 2008;38(8):534–9. Epub 2008/08/12. pmid:18689853; PubMed Central PMCID: PMC2525496.
29. Jiang X, de Groh M, Liu S, Liang H, Morrison H. Rising incidence of adenocarcinoma of the lung in Canada. *Lung Cancer.* 2012;78(1):16–22. Epub 2012/07/10. pmid:22770373.

30. Özmen S, Ceylan O. Trends in lung cancer incidence within the last 10 years: An Eastern Anatolian single center experience. *J Surg Med [Internet]*. 2020;4(2):112-115. Available from: DOI: 10.28982/josam.683464
31. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):21S-49S. Epub 2003/01/16.
32. Midthun DE. Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer. 2020 [updated 7 February 2020]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer>.
33. Halilcolar H, Tatar D, Ertuğrul G, ve ark. Epidemiyoloji. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Akkoclu A, Ozturk C, editör. *Toraks Kitapları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1999, p. 17-22.
34. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000.
35. Fujisawa T, Iizasa T, Saitoh Y, Sekine Y, Motohashi S, Yasukawa T, et al. Smoking before surgery predicts poor long-term survival in patients with stage I non-small-cell lung carcinomas. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17:2086.
36. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect*. 1995;103:143–8.
37. Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer*. 1997;80:382–8.
38. Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res*. 1994;54:5284–95.
39. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calde EE, Flanders WD, Heath CW. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1580–6.
40. Chen F, Cole P, Bina WF. Time Trend and Geographic Patterns of Lung Adenocarcinoma in the United States, 1973-2002. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2007;16(12):2724-2729.
41. Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis*. 1988;9(6):875–84. Epub 1988/06/01. pmid:3286030.
42. Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Darby SC, et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case-control study in Europe. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2000;88(5):820–7. Epub 2000/11/10. pmid:11072254.
43. Hoffmann D, Brunnemann KD, Prokopczyk B, Djordjevic MV. Tobacco-specific N-nitrosamines and Areca-derived N-nitrosamines: chemistry, biochemistry, carcinogenicity, and relevance to humans. *Journal of toxicology and environmental health*. 1994;41(1):1–52. Epub 1994/01/01. pmid:8277523.

44. Zhang L, Li M, Wu N, Chen Y. Time Trends in Epidemiologic Characteristics and Imaging Features of Lung Adenocarcinoma: A Population Study of 21,113 Cases in China. *PLoS One*, 10(8), e0136727.
45. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest*. 1974;65(3):299-306. Epub 1974/03/01.
46. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer*. 1985;56(8):2107-11. Epub 1985/10/15.
47. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2015;87(2):193-200. Epub 2015/01/08.
48. Margolis M. Non-small cell lung cancer-clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. Third ed. Fishman AS EA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, editor. New York: Mc Graw-Hill Comp., 1988.
49. Kraut MWA. Clinical Presentation Second ed. Pass IH MJ, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Company, 2000.
50. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine*. 2006;85(1):37-42. Epub 2006/03/09.
51. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149S-60S. Epub 2007/10/06.
52. Taillibert S, Le Rhun E. [Epidemiology of brain metastases]. *Cancer radiotherapie. Journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2015;19(1):3-9. Epub 2015/02/01.
53. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, Powell CA, Pearson GD, Shiau MC, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology*. 2007;242(3):882-8. Epub 2007/01/19.
54. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A, editor. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000, p. 57-76.
55. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):137S-46S. Epub 2003/01/16.
56. Schumacher T, Brink I, Mix M, Reinhardt M, Herget G, Digel W, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *European journal of nuclear medicine*. 2001;28(4):483-8. Epub 2001/05/19.
57. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Kawakami F et al. Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: Analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol*. 2013;8:52-61.

58. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008;455:1069-1075.
59. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salvatore S, Chella A, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: Analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23:857-865.
60. Motoi N, Szoke J, Riely GJ, Seshan VE, Kris MG, Rusch VW, et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:810-827.
61. Ninomiya H, Hiramatsu M, Inamura K, Nomura K, Okui M, Miyoshi T, et al. Correlation between morphology and EGFR mutations in lung adenocarcinomas Significance of the micropapillary pattern and the hobnail cell type. *Lung Cancer*. 2009;63:235-240.
62. Soh J, Toyooka S, Ichihara S, Asano H, Kobayashi N, Suehisa, H, et al. Sequential molecular changes during multistage pathogenesis of small peripheral adenocarcinomas of the lung. *J Thorac Oncol*. 2008;3:340-347.
63. Sonobe M, Manabe T, Wada H, Tanaka F. Mutations in the epidermal growth factor receptor gene are linked to smoking-independent, lung adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2005;93:355-363.
64. Takeuchi T, Tomida S, Yatabe Y, Kosaka T, Osada H, Yanagisawa K, et al. Expression profile-defined classification of lung adenocarcinoma shows close relationship with underlying major genetic changes and clinicopathologic behaviors. *J Clin Oncol*. 2006;24:1679-1688.
65. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;S1556-0864(21):03316-5.
66. Thunnissen E, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Chirieac LR, Dacic S, et al. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study. *Mod Pathol*. 2012;25: 1574-83.
67. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, et al. A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1155-62.
68. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e211S-e50S. Epub 2013/05/10.
69. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e121S-e41S. Epub 2013/05/10.

70. Ergelen R, Çimşit N. Lung Tumors. *Toraks Cerrahisi Bülteni* [Internet]. 2013;4(3):178-188. Available from: <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1112013113958-178188.pdf>.
71. Mirici A, Babaoğlu E, Mutlu P. Göğüs Hastalıkları ,akciğer tümörlerinde tanı ve evreleme. *TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi 22*. 2019;13;j129-j159.
72. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:990-1003.
73. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International association for the study of lung cancer lung cancer staging project proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10: 1675-84.
74. Eberhardt W, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC lung cancer staging project proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1515-22.
75. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11:39-5.
76. Semple JW, Italiano JE, Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:264-274.
77. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration *Thromb. Haemost.* 2011;105:S13-S33.
78. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 2015;29:153-162.
79. Sarach MA, Rovasio RA, Eynard AR. Platelet factors induce chemotactic migration of murine mammary adenocarcinoma cells with different metastatic capabilities. *Int J Exp Pathol*. 1993;74:511-7.
80. Belloc C, Lu H, Soria C, Fridman R, Legrand Y, Menashi S. The effect of platelets on invasiveness and protease production of human mammary tumor cells. *Int J Cancer*. 1995;60:413-7.
81. Felding-Habermann B, O'Toole TE, Smith JW, Fransvea E, Ruggeri ZM, Ginsberg MH, et al. Integrin activation controls metastasis in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:1853-8.
82. Nakamura T, Teramoto H, Ichihara A. Purification and characterization of a growth factor from rat platelets for mature parenchymal hepatocytes in primary cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:6489-6493.
83. Assoian RK, Sporn MB. Type beta transforming growth factor in human platelets: release during platelet degranulation and action on vascular smooth muscle cells. *J Cell Biol*. 1986;102:1217-1223.

84. Holgersson G, Bergstrom S, Hallqvist A, Liv P, Nilsson J, Willen L, et al. The prognostic value of pre-treatment thrombocytosis in two cohorts of patients with non-small cell lung cancer treated with curatively intended chemoradiotherapy. *Neoplasma*. 2017;64:909–15.
85. Lin MS, Huang JX, Zhu J, Shen, HZ. Elevation of platelet count in patients with colorectal cancer predicts tendency to metastases and poor prognosis *Hepato-Gastroenterology*. 2012;59:1687-1690.
86. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller, J, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med*. 2012;366:610-618.
87. Barcala F, Prim J, Rodriguez M, Fernandez J, Rey M, Reino A, Cuadrado L. Platelet count: association with prognosis in lung cancer. *Medical Oncology* 2010;27:357-362.
88. Li JY, Li Y, Jiang Z, Wang RT, Wang XS. Elevated mean platelet volume is associated with presence of colon cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15: 10501–4.
89. Elsayed AM, Mohamed GA. Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio as a risk stratification tool in the assessment of severity of acute ischemic stroke. *Alexandria J Med*. 2017;53:67–70.
90. Kumagai S, Tokuno J, Ueda Y, Marumo S, Shoji T, Nishimura T, et al. Prognostic significance of preoperative mean platelet volume in resected non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2015;3:197-201. Available from: <https://doi.org/10.3892/mco.2014.436>
91. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2014;83:97–101. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.08.020>.
92. Omar M, Tanriverdi O, Cokmert S, Oktay E, Yersal O, Pilanci KN, et al. Role of increased mean platelet volume (MPV) and decreased MPV/platelet count ratio as poor prognostic factors in lung cancer. *Clin Respir J*. 2018;12:922-929.
93. Watanabe K, Yasumoto A, Amano Y, Goto Y, Yatomi Y, Takai D, et al. Mean platelet volume and lymphocyte-to-monocyte ratio are associated with shorter progression-free survival in EGFR-mutant lung adenocarcinoma treated by EGFR tyrosine kinase inhibitor. *PlosOne*. 2018;13(9):e0203625.
94. Cho SY, Yang JJ, You E, Kim BH, Shim J, Lee HJ, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio in hepatocellular carcinoma. *Platelets*. 2013;24:375–7.
95. Gong X, Zhang L, Yang D, Xiao X, Wei L, Wu L, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio is associated with prognosis in patients with pancreatic cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:16379–86.
96. Lin GN, Peng JW, Xiao JJ, Liu DY, Xia ZJ. Prognostic impact of circulating monocytes and lymphocyte-to-monocyte ratio on previously untreated metastatic non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based doublet. *Med Oncol*. 2014;31(7):70. pmid:24927957.

97. Chen YM, Lai CH, Chang HC, Chao TY, Tseng CC, Fang WF, et al. Baseline and Trend of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio as Prognostic Factors in Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136252.
98. Hu P, Shen H, Wang G, Zhang P, Liu Q, Du J. Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte- monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study. *PLoS One*. 2014;9(9):e108062.
99. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology: Official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007;2(8):694-705. Epub 2007/09/01.
100. Pirker R, Filipits M. Adjuvant Therapy in Patients With Completely Resected Non–small-cell Lung Cancer: Current Status and Perspectives. *Clinical Lung Cancer [Internet]*. 2019;20(1):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.09.016>
101. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of clinical oncology. Official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3552-9. Epub 2008/05/29.
102. Strauss GM, Herndon JE, II, MAM, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26:5043-5051.
103. Cykert S, Dilworth-Anderson P, Monroe MH, Walker P, McGuire FR, Corbie-Smith G, et al. Factors associated with decisions to undergo surgery among patients with newly diagnosed early-stage lung cancer. *Jama*. 2010;303(23):2368-76. Epub 2010/06/17.
104. Louie AV, Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiotherapy and oncology. Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2015;114(2):138-47. Epub 2014/12/17.
105. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21. Epub 2017/09/09.
106. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e314S-e40S. Epub 2013/05/10.

107. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(30):3484-515. Epub 2017/08/15.
108. Wang S, Cang S, Liu D. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2016;9:34.
109. Janku F, Garrido-Laguna I, Petruzella LB, Stewart DJ, Kurzrock R. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1601-1612.
110. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*. 2014;9:154-162.
111. Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res*. 2012;18:6169-6177.
112. Lee YJ, Kim JH, Kim SK, Ha SJ, Mok TS, Mitsudomi T, et al. Lung cancer in never smokers: change of a mindset in the molecular era. *Lung Cancer*. 2011;72:9-15.
113. Burns TF, Rudin CM. Lung cancer in 'never-smokers': beyond EGFR mutations and EGFR-TK inhibitors. *Oncology*. 2010;24:48-49.
114. Couraud S, Azlcmn G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers – A review. *Eur J Can*. 2012;48:1299-1311.
115. Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *Modern Pathology*. 2008;21:S16–S22.
116. Oh MJ, Choi JH, Kim IH, Lee YH, Huh JY, Park YK, et al. Detection of epidermal growth factor receptor in the serum of patients with cervical carcinoma. *Clinical cancer research*. 2000;6:4760-4763.
117. Singh M, Jadhav HR. Targeting non- small cell lung cancer with small-molecule EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Drug Discovery Today* [Internet]. 2017. Available from: doi:<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.004>.
118. Romu AA, Lei Z, Zhou B, Chen ZS, Kor-lipara V. Design, synthesis and biological evaluation of WZ4002 analogues as EGFR inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [Internet]. 2017;27:4832-4837. Available from: doi:<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.09.048>.
119. Papanastasiou AD, Sirinian C, Plakoula E, Zolo-ta V, Zarkadis IK, Kalofonos HP. RANK and EGFR in invasive breast carcinoma. *Cancer Genetics* [Internet]. 2017;216-217:61-66. Available from: doi:<https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2017.07.004>.
120. Small AC, Tsao CK, Moshier EL, Gartrell BA, Wisnivesky JP, Godbold JH, et al. Prevalence and characteristics of patients with metastatic cancer who receive no anticancer therapy. *Cancer*. 2012;118:5947- 5954.
121. Bircan S, Baloglu H, Kucukodaci Z, Bircan A. EGFR and KRAS mutations in Turkish non-small cell lung cancer patients: A pilot study. *Med Oncol*. 2014;31;87.

122. Takano T, Ohe Y, Tsuta K, Fukui T, Sakamoto H, Yoshida T, et al. Epidermal growth factor receptor mutation detection using highresolution melting analysis predicts outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Clinical Can Res.* 2007;13:5385-5390.
123. Li S, Li L., Zhu Y, Huang C, Qin Y, Liu H, et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts. *British J Can* 2014; 110(11): 2812-2820
124. Felipe OS, Park K, Yu C-J, Tsai C-M, Nishio M. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKINaive adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). Chicago, IL: ASCO (2015), 2015.
125. Kılıçkap S. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörleri. *Nobel Medicus.* 2018;42(14):3.
126. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2): 121-128.
127. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation- positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-246.
128. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-3334.
129. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open- label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222.
130. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454-1466.
131. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2244-2250.
132. Dacomitinab approved, but might not be used. *Cancer Discov [Internet].* 2018;8(12):1500 2018 Dec;8(12):1500. Available from: doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2018-138.
133. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125.

134. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): An open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1236-1244.
135. Cheng Y, Murakami H, Yang PC, He J, Nakagawa K, Kang JH, et al. Randomized Phase II Trial of Gefitinib With and Without Pemetrexed as First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3258-66.
136. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol.* 2005;16:1425-33.
137. Lynch Jr, TJ, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: An evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist.* 2007;12(5):610-21.
138. Cowen EW. Epidermal growth factor receptor inhibitors: A new era of drug reactions in a new era of cancer therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:514-7.
139. Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Targ Oncol.* 2009;4:107-19.
140. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh, V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med.* 2005;353(2):123-132.
141. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): A phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-89.
142. Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, Lovly CM, Chen X, Rudin CM, et al. Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations. *Clin Cancer Res* 2013;19(9):2584-2591.
143. Schneider B, Ismaila N, Aerts J, Chiles C, Daly M, Detterbeck F, ETAL. Lung Cancer Surveillance After Definitive Curative-Intent Therapy: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Onk.* 2020;38(7):753-766.
144. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine.* 1992;327(23):1618-24. Epub 1992/12/03.
145. Singhi EK, Horn L, Sequist LV, Heymach J, Langer CJ. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the EGFR-Mutated/ALK-Rearranged Populations. *American Society Clinical Oncology.* 2019;39:187-197.
146. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PloS One.* 2015;10(3),e0121323.
147. Byun J, Schwartz AG, Lusk C, Wenzlaff AS, de Andrade M, Mandal D, et al. Genome-wide association study of familial lung cancer. *Carcinogenesis.* 2018;39(9):1135-1140.

148. Arrieta O, Cardona AF, Corrales L, Campos-Parra AD, Reyes R-S, Rivera EA, et al. The impact of common and rare EGFR mutations in response to EGFR tyrosine kinase inhibitors and platinum-based chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;87:169-75. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.009. Epub 2014 Dec 18.
149. Chien-Hua T, Chun-Ju C, Jeng-Sen T, Tsung-Ying Y, Kuo-Hsuan H, Kun-Chieh C, et al. EGFR mutation, smoking, and gender in advanced lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2017;8:98384-98393.
150. Huang YS, Yang JJ, Zhang XC, Yang XN, Huang YJ, Xu CR, et al. Impact of smoking status and pathologic type on epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Chin Med J*. 2011;124:2457–2460.
151. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:13306–13311.
152. Pham D, Kris MG, Riely GJ, Sarkaria IS, McDonough T, Chuai S, et al. Use of cigarette-smoking history to estimate the likelihood of mutations in epidermal growth factor receptor gene exons 19 and 21 in lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol*. 2006;24:1700–1704.
153. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, Majmudar K, Suzuki M, Lee H, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*. 2005b;65:1642–1646.
154. Mitchell P, Mok T, Barraclough H, Strizek A, Lew R, van Kooten M. Smoking history as a predictive factor of treatment response in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Clinical Lung Cancer*. 2012;13:239–51.
155. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never- smokers. *Cell*. 2012;150:1121–34.
156. Zhang Y, Kang S, Fang W, Tang Y, Sheng J, Zhang L. Impact of Smoking Status on EGFR-TKI Efficacy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in *EGFR* Mutants: A Meta-analysis. *Clinical Lung Cancer*. 2014;16:144-151.
157. Kim MH, Kim HR, Cho BC, Bae MK, Kim EY, Lee CY, et al. Impact of cigarette smoking on response to epidermal growth factor receptor (*EGFR*)–tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma with activating *EGFR* mutations. *Lung Cancer*. 2014;84(2):196-202.
158. Guan J, Chen M, Li L, Zhang Y, Li Q, Yang M, Liu L, Chen L. EGFR mutations are associated with higher incidence of distant metastases and smaller tumor size in patients with non-small-cell lung cancer based on PET/CT scan. *Medical oncology*. 2015;33:1.
159. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2016;11:556–565.
160. Noronha V, Joshi A, Gokarn A, Sharma V, Patil V, Janu A, et al. The Importance of Brain Metastasis in EGFR Mutation Positive NSCLC Patients. *Chemother Res Pract*. 2014:8561562014.

161. Fujimoto D, Ueda H, Shimizu R, Kato R, Otoshi T, Kawamura T, et al. Features and prognostic impact of distant metastasis in patients with stage IV lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations: importance of bone metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2014;31:543–551.
162. Wu KL, Tsai MJ, Yang CJ, Chang WA, Hung JY, Yen CJ, et al. Liver metastasis predicts poorer prognosis in stage IV lung adenocarcinoma patients receiving first-line gefitinib. *Lung Cancer*. 2015;88:187–194.
163. Wu SG, Yu CJ, Tsai MF, Liao WY, Yang CH, Jan IS, et al. Survival of lung adenocarcinoma patients with malignant pleural effusion. *Eur Respir J*. 2013;41:1409–1418.
164. Shang YuWu J, GinWu S, Yang CH, LeongChang Y, ChungChang Y. Comparison of gefitinib and erlotinib in advanced NSCLC and the effect of EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2011;72:205–212.
165. Chang, P. Parikh, S. Thongprasert, EH, Tan, RP, Perng, D. Ganzon, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: Subset analysis from the ISEL study. *J Thorac Oncol*. 2006;1:847-855.
166. Nash GF, Turner LF, Scully MF. Platelets and cancer. *Lancet Oncol*. 2002;3:425-430.
167. Banks RE, Forbes MA, Kinsey SE, Stanley A, Ingham E, Walters C, et al. Release of the angiogenic cytokine vascular endothelial growth factor (VEGF) from platelets: Significance for VEGF measurements and cancer biology. *Br J Cancer*. 1998;77:956–964.
168. Senzel L, Gnatenko DV, Bahou WF. The platelet proteome. *Curr Opin Hematol*. 2009;16:329–333.
169. Mohr R, Goor DA, Yellin A, Moshkovitz Y, Shinfeld A, Martinowitz U. Fresh blood units contain large potent platelets that improve hemostasis after open heart operations. *Ann Thorac Surg*. 1992;53:650–4.
170. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the ‘seed and soil’ hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:453–8.
171. Mezouar S, Frère C, Darbousset R, Mege D, Crescence L, Dignat-George F, et al. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences. *Thromb Res*. 2016;139:65–76.
172. Long Y, Wang T, Gao Q, Zhou C. Prognostic significance of pretreatment elevated platelet count in patients with colorectal cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:81849–61.
173. Pietrzyk L, Plewa Z, Denisow-Pietrzyk M, Zebrowski R, Torres K. Diagnostic Power of Blood Parameters as Screening Markers in Gastric Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:4433–7.
174. Ekici H, Malatyalioglu E, Kokcu A, Kurtoglu E, Tosun M, Celik, H. Do Leukocyte and Platelet Counts Have Benefit for \Preoperative Evaluation of Endometrial Cancer? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:5305–10.
175. Yuan Y, Zhong H, Ye L, Li Q, Fang S, Gu W, et al. Prognostic value of pretreatment platelet counts in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* [Internet]. 2020;20:1067. Available from: Doi: 10.1186/s12890-020-1139-5

176. Ji Y, Sheng L, Du X, Quio G, Su D. Elevated platelet count is a strong predictor of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer patients. *Platelets*. 2014; 26:138-142.
177. Li CC, Lin CB, Chu SC, Huang WH, Lee JJ, Yang GG, et al. Lymphocyte percentage and platelet count correlate with the treatment outcome to tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor Mutated lung adenocarcinoma. *Medicine* [Internet]. 2020;99(29):e21275. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000021275>.
178. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: Measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7:157–161.
179. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*. 1991;338:1409-1411.
180. Tohgi, H., Suzuki, H., Tamura, K., Kimura, B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke*. 1991;22(1):17-21.
181. Leader A, Pereg D and Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med*. 2012;44:805-816.
182. Cho SY, Jeon YL, Choi SK, Suh JT, Lee HJ, Park TS. Mean platelet volume in Korean patients with acute ischemic stroke: a gender difference. *Platelets*. 2013;24:75-76.
183. Osada J, Rusak M, Kamocki Z, Dabrowska MI, Kedra B. Platelet activation in patients with advanced gastric cancer. *Neoplasma*. 2010;57:145-150.
184. Sakin A, Secmeler S, Arici S, Geredeli G, Yasar N, Demir C, et al. Prognostic Significance of Mean Platelet Volume on Local Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Managed with Chemoradiotherapy. *Scientific Report*. 2019;9:3959.
185. Gao L, Zhang H, Zhang B, Zhang L, Wang C. Prognostic value of combination of preoperative platelet count and mean platelet volume in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Onkotarget*. 2017;8:15632-15641.
186. Chatuverdi AK, Caporaso NE, Engel EA. C-Reactive Protein and Risk of Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:2719-2726.
187. Jin Y, Yan S, Xun S, Jun Z, Lei S, Xinmin Y. Prognostic value of circulating C-reactive protein levels in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2014;10(7):160-166.
188. Aksoy S, Kilickap S, Hayran M, Harputluoglu H, Koca E, Dede DS, et al. Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. *Int J Lab Hematol*. 2008;30:214-219.
189. Never-smoker NES. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* [Internet]. 2014;511:543–550. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature13385> PMID: 25079552
190. Azab B, Torbey E, Singh J, Akerman M, Khoueiry G, McGinn JT, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Platelets*. 2011;22(8):557–66.

191. QuJ Q, Liz, ZJ, Teng Y, Jin B, Zhao M, Yu P, et al. Role of patient-, tumor- and systemic inflammatory response-related factors in predicting survival of patients with node-negative gastric cancer. *Tumour Biol* [Internet]. 2017;39. Available from: <https://doi.org/10.1177/1010428317698374>.
192. Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, Okubo K, Kijima T, Yanagita S, et al. A Novel Scoring System Based on Fibrinogen and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Chemotherapy Response and Prognosis in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Oncology* [Internet]. 2016;90:186–92. Available from: <https://doi.org/10.1159/000444494>.
193. Wen J, Yang Y, Ye F, Huang X, Li S, Wang Q, et al. The preoperative plasma fibrinogen level is an independent prognostic factor for overall survival of breast cancer patients who underwent surgical treatment. *Breast* [Internet]. 2015;24:745–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.09.007>.
194. Yang J, Liao D, Chen C, Liu Y, Chuang TH, Xiang R, et al. Tumor-associated macrophages regulate murine breast cancer stem cells through a novel paracrine EGFR/Stat3/Sox-2 signaling pathway. *Stem cells* [Internet]. 2013;31(2):248–58. Available from: doi: 10.1002/stem.1281 PMID: 23169551.
195. Lin EY, Li JF, Gnatovskiy L, Deng Y, Zhu L, Grzesik DA, et al. Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast cancer. *Cancer research*. 2006;66(23):11238–46.
196. Aerts JG, Hegmans JP. Tumor-specific cytotoxic T cells are crucial for efficacy of immunomodulatory antibodies in patients with lung cancer. *Cancer research* [Internet]. 2013;73(8):2381–8. Available from: doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3932 PMID: 23580578.
197. Li W, Ma G, Wu Q, Deng Y, Liu Y, Wang J. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio among Asian lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Onko Target*. 2017;8:110606-110613.
198. Zhou M, Snedecor BR, Ng CKD, Shen A. Decreasing lactate level and increasing polypeptide production by downregulating the expression of lactate dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase kinase. US Patent 9,487,809, Filed November 28 2012. November 8–2016.
199. Guangsi H, Zonghui J, Song X, Xiaoyan S, Weifei W. Expression of LDH and CEA in serum in the process of targeted therapy of lung adenocarcinoma and the association between them and prognosis. *Onkology Letter*. 2019;17(5):4550-4556
200. Valvona CJ, Fillmore HL, Nunn PB, Pilkington GJ. The regulation and function of lactate dehydrogenase A: Therapeutic potential in brain tumor. *Brain Pathol*. 2016;26:3–17.
201. He J, Pan H, Liang W, Xiao D, Chen X, Guo M, et al. Prognostic effect of albumin-to-globulin ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer* [Internet]. 2017;8:4002–4010. Available from: doi:10.7150/jca.21141
202. Duran AO, Inanc M, Karaca H, Dogan I, Berk V, Bozkurt O, et al. Albumin-globulin ratio for prediction of long-term mortality in lung adenocarcinoma patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:6449–6453.

203. Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincon D, Herrera-Goepfert R, Brom-Valladares R, Carrillo JF, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007;14(2):381–389. Available from: doi:10.1245/s10434-006-9093-x
204. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* [Internet]. 2010;9:69. Available from: doi:10.1186/1475-2891-9-69
205. Azab B, Kedia S, Shah N, Vonfrolio S, Lu W, Naboush A, et al. The value of the pretreatment albumin/globulin ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2013;28:1629–1636. Available from: doi:10.1007/s00384-013-1748-z



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Hasret Gizem KURT

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Bekar

Yabancı dili : İngilizce, Almanca

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2018 - Halen AGHH Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi

2016-2017: Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

2012 – 2015: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

2008 – 2011: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003 – 2007: Isparta Anadaolu Lisesi

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2016- Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

2016-2017 Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Asistan Doktor

2018-Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Asistan Doktor

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

1- Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

2- Türk Toraks Derneği (TTD)

3-Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD)

4-Avrupa Solunum Derneği(ERS)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

- 1.Hasret Gizem Kurt, Hüsnü Baykal, Seher Musaonbaşıoğlu, Figen Öztürk Ergür, Ayşe Füsün Ülger. Pulmoner Alveoler Proteinozis mi? Akciğer Malignitesi mi? Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 41.Ulusal Kongresi,2019. (EP-015).
- 2.Hasret Gizem Kurt, Hüsnü Baykal, Seher Musaonbaşıoğlu, Figen Öztürk Ergür, Ayşe Füsün Ülger. Osler Weber Rendu: Pulmoner nodül nedeniyle. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 41.Ulusal Kongresi,2019. (EP-096).
- 3.Hasret Gizem Kurt, Hüsnü Baykal, Seher Musaonbaşıoğlu, Figen Öztürk Ergür, Ayşe Füsün Ülger. Nadir görülen akciğer hastalıkları: Primer Hipereozinofilik Sendrom. Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2020.(PS-009).
- 4.Hasret Gizem Kurt, Figen Öztürk Ergür, Ayperi Öztürk.Lokal İleri Evre Akciger Adenokarsinom Hastalarında Bir Prognostik Belirtec Olarak Hemoglobin Kırmızı Hucre Dagilim Genisligi Orani. Sağlık Bilimleri Üniversitesi 4.İç Hatalıkları Kongresi, 24-27 Kasım 2021, İstanbul Türkiye. SBÜ 4.İç Hastalıkları Kongresi Bildiri Kitabı 2021; SB 09; 23s.

Kitap Bölümleri

- 1.Hasret Gizem Kurt. 'KOAİ Akut Alevlenmelerin Tanımı ve Yönetimi', Tıp Ve Sağlık Araştırmaları Teori Yöntem Ve Uygulama, Ed. Prof.Dr.Halit Demir, 33-45, Lıvre De Lyon Yayıncılık, Lyon, 2021.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar:

- 1.Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 41. Ulusal Kongresi, 2019, Kongre katılım bursu
- 2.Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 42. Ulusal Kongresi, 2020, Kongre katılım bursu
3. Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2020, Kongre Katılım Bursu

4. Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi
2021, Kongre Katılım Bursu

Ödüller: -

Projeleri:-

Verdiği konferans ya da seminerler:-

Katıldığı paneller (panelist olarak):-

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri:

1. Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Asistan Buluşmaları-2, İstanbul, 22-23 Haziran 2019.
2. Türk Toraks Derneği 18. Kış Okulu 2019.
3. Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi. Tütün Kontrolü ve Sigara Bıraktırma Kursu 2021.
4. Uyküder, 12. Uyku Bozuklukları Kursu 2021.

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar:

1. TÜSAD Genç Akademisyenler Literatür Sunumu, Hasret Gizem Kurt. ‘Sağlık çalışanlarını korumak SARS COV-2 enfeksiyonu: Pratik Belirteçler’ Literatür Sunumu TÜSAD GEAK 2020.
2. TÜSAD Genç Akademisyenler Uluslararası Rehber Çevirisi, Pınar Akın Kabalak, Melahat Uzun Şener, Hasret Gizem Kurt ve ark. ‘Chest Journal Screening for Lung Cancer: Chest Guideline and Expert Panel Report’ TÜSAD Uluslararası Rehberler Kapsamında Çeviri. Ekim 2021.

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI (3 Sayfa)



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2304
Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

11.05.2021

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU

“Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), MPV/Platelet (PLT) Oranı, Lenfosit/Monosit Oranı (LMR) ‘nın epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) Tirozin Kinaz İnhibitörü ile Tedavi Edilen İleri Evre EGFR-Mutant Akciğer Adenokarsinomunda Progresyonsuz Sağlıkla İle İlişkisi “ adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), MPV/Platelet (PLT) Oranı, Lenfosit/Monosit Oranı (LMR) 'nın epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) Tirozin Kinaz İnhibitörü ile Tedavi Edilen İleri Evre EGFR-Mutant Akciğer Adenokarsinomunda Progresyonsuz Sağkalım İle İlişkisi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-KAEK-15	
	AÇIK ADRESİ:		
	TELEFON		
	FAKS		
	E-POSTA		

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Hasret Gizem KURT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Sanatoryum Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İN VİTRO TIBBİ TANİ CİHAZLARI İLE YAPILAN PERFORMANS DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARI	<input type="checkbox"/>			
	İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA	<input checked="" type="checkbox"/>	Uzmanlık Tezi		
	Diğer ise belirtiniz				
	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Verstyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		Açıklama	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DİĞER:			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2304	Tarih:11.05.2021	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç.Dr. Osman KORUCU						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Doç.Dr. Osman KORUCU (Etik Kurul Başkanı)	Nöroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Op. Dr. S. Ş. Erkmen GÜLHAN (Etik Kurul Bşk. Yard.)	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hast. Ve Göğüs Cer. E. A. H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Didem ARDIÇLI (Bildirimden Sorumlu Üye)	Çocuk Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. İslim ÖZAKCA	Farmakoloji (PhD)	Ankara Univ. Ecz. Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Selma UYSAL RAMADAN	Radyodiagnostik	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Gülçin GÜLER ŞİMŞEK	Patoloji	Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Şebnem İLHAN	Fizyoloji	Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Öğr. Gör. Dr. Volkan MEDENİ	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Rahime BEDİR FİNDİK	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Alper YAVUZ	Genel Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Cafer TATLILIOĞLU	Din Görevlisi	Diyanet İşleri Başkanlığı Ankara Müfettişliği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU (5 sayfa)

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Hasret Gizem Kurt
Uzmanlık Dalı:	Göğüs Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	18.04.2018
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	19.05.2022
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Hasret Gizem Kurt
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç. Dr. Berna AKINCI ÖZYÜREK

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)
EGFR mutasyonu pozitif beyin metastazı gelişen akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda platelet indekslerinin (MPV, MPV/platelet sayısı, PDW, PCT, Platelet sayısı) prognostik önemi
1-Araştırma Sorusu (Research problem)
EGFR pozitif akciğer adenokarsinomu hastalarda beyin metastazı gelişmesinde trombosit aktivasyonunun gösteren trombosit indekslerinin rolü var mıdır? Erken tanıda yol gösterici olabilir mi?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)
Akciğer adenokarsinom kanserinin prognozu kötüdür ve hızlı metastaz yapma eğilimindedir. Ağırıklı olarak akciğer adenokarsinomunda bulunan epitelyal büyüme faktör reseptörü (EGFR), ileri akciğer kanserinin tedavisinin belirlenmesinde önemli bir belirteçdir. Shin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EGFR mutasyonu saptanmış akciğer adenokarsinom hastalarında teşhis sırasında ve postoperatif dönemde hastalığın seyri sırasında beyin metastaz riskinin arttığı tespit edilmiştir. Aktifleşmiş trombositler metastaz ve anjiogeneze sebep olur. Trombositlerin fonksiyonel durumu potansiyel bir kanser biyobelirtecidir. Oncel ve arkadaşları metastatik akciğer kanserlerinde PCT değerlerini metastatik olmayan akciğer kanserlerine göre daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bazı çalışmalarda artan MPV; sistemik inflamasyonun hastalık prognozu üzerinde etkili olduğu kardiyovasküler hastalıklarda ve serebrovasküler hastalıklarda kötü prognostik belirteç olarak tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada KHDAK hastalarında düşük MPV/PLT oranı kötü prognostik belirteci olarak bulunmuş olup bağımsız grup olarak MPV ve PLT değerlerine göre daha güvenilir bir gösterge olduğu tespit edilmiştir. EGFR mutasyonu saptanan akciğer adenokarsinomlu hastalarda beyin metastazları daha sık saptanmaktadır. Çalışmamızda EGFR mutasyonu saptanan akciğer adenokarsinom olan hastalarda trombosit

göstergelerinin beyin metastazlarında prognostik rolünü araştırmayı amaçladık, beyin metastazlarının erken dönemde saptanmasında yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.
3-Araştırma amacı (Objectives) Araştırmanın amacı; EGFR pozitif akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda trombosit indekslerinin beyin metastazlarını erken saptamada kullanılabilirliğini tespit etmektir.
4-Hipotez (Hypothesis) H 0- EGFR pozitif akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda beyin metastaz gelişiminde trombosit indekslerinin rolü yoktur. H 1- EGFR pozitif akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda beyin metastaz gelişiminde trombosit indekslerinin rolü vardır.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Retrospektif kohort
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2010-Ocak 2020 tarihleri arasında akciğer adenokarsinom tanısı koyulan ve EGFR gen mutasyonu saptanan tanı anında beyin metastazı olan ve olmayan (evre 1, 2, 3) hastalar ile akciğer adenokarsinom tanısı koyulan EGFR gen mutasyonu saptanmayan beyin metastazı olan ve olmayan (evre 1, 2, 3) hastalar dahil edilecektir. Hastanemizde tanı koyulan fakat takibi yapılmayan hastalar, tanı anında aktif enfeksiyonu olan hastalar, herhangi bir nedenle sistemik steroid tedavisi alan hastalar, eşlik eden diğer malignitesi olan hastalar, ALK pozitif saptanan hastalar, multiple metastazı olan hastalar, koroner arter hastalığı olan hastalar, serebrovasküler tromboemboli geçiren hastalar, diyabetes mellitusu olan hastalar ve antitrombotik ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakılacaktır.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Birincil değişken EGFR mutasyonu pozitif beyin metastazı gelişen akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda platelet indekslerinin (MPV, MPV/platelet sayısı, PDW, PCT, Platelet sayısı) İkincil değişken EGFR mutasyonu negatif beyin metastazı gelişen akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda platelet indekslerinin (MPV, MPV/platelet sayısı, PDW, PCT, Platelet sayısı)
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) 8 ay olarak planlanmıştır. Hastaların klinik bilgileri ve laboratuvar sonuçları, kranial MR sonuçları ve mutasyon sonuçları

<p>hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından elde edilecektir.</p> <p>Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, ek hastalık, sigara öyküsü, tam tarihi, tanıdansonraki yaşam süresi, sağ-exitus durumları), laboratuvar değerleri (platelet sayısı, PCT, PDW, MPV), beyin MR sonuçları, genetik mutasyon sonuçları kayıt edilecektir. Hastalara ek tetkik yapılmayacak, mevcut yapılan tetkikleri değerlendirmeye alınacaktır. Hastalarda tedavi değişikliği yapılmayacaktır.</p>
<p>10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower)</p> <p>Literatür bilgisine göre Akciğer karsinomu alt tipi adenokarsinom tanısı almış hastalarda EGFR pozitifliği saptanma sıklığı %24-60 oranında bildirilmektedir. Bir çalışmada adenokarsinom tanısı alan hastalarda MPV Hazard Ratio 2,02 saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında; Çalışmanın gücü %80, güven aralığı (CI) %95 olduğunda EGFR pozitif adenokarsinom olgu sayısı en az 150 olgu, EGFR negatif adenokarsinom olgu sayısı en az 150 olgu olarak hesaplanmıştır. Toplam 600 hasta çalışmaya alınacaktır.</p>
<p>11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)</p> <p>Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 istatistik paket programında değerlendirilecektir. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı(n), yüzde(%), ortalama±standart sapma () ,Median (Q 1 -Q 3) değerleri olarak verilecektir. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare ve Fisher's exact testi kullanılacaktır. Sürekli değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk, normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirilecektir. İki grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Bağımsız Örneklem T testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilecektir. Üç veya daha fazla grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösteren değişkenlerde varyansların homojenitesi Levene testi ile incelenecektir. Varyansların homojen ise tek yönlü varyans analizi ile, varyansların homojen değilse Welch testi ile kullanılacaktır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Kruskal-Wallis analizi ile yapılacaktır. Çoklu karşılaştırma testi olarak normal dağılan değişkenlerde varyansların homojen ise Tukey HSD, varyanslar homojen değil ise Games-Howell, normal dağılmayan değişkenlerde ise Dunn-Bonferroni testi kullanılacaktır. İki Sayısal değer arası ilişkinin saptanmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Spearman korelasyon analizi kullanılacaktır. Risk faktörleri amacı ile lojistik regresyon modeli ile incelenecektir. Tek değişkenli analizlerde p<0,1 olan değişkenler lojistik regresyon modeline dahil edilecektir. Lojistik regresyon modelinin uygunluğu Hosmer-Lemeshow testi ile incelenecektir. Testin tanı koyma performansı ROC (receiving operating characteristics) eğrileri çizilerek değerlendirilecektir. Youden indeksi kullanılarak eşik değerler belirlenecek, elde olunan eşik değerler baz alınarak sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplanacaktır.p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.</p>
<p>12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations)</p> <p>Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir.</p>
<p>13- Anahtar kelimeler (Keywords)</p> <p>EGFR pozitif adenokarsinom, Beyin metastazi, Platelet İndeksleri,</p>

Tez danışmanı
Kontrol edilmiştir ve uygundur.
İmza

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılayacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınınmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (StudySetting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir.Gruplar yapılıcaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecendaryOutcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçeneikli değişken (caesarean/nocaesarean, bloodloss \geq 500mL/bloodloss<500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, bloodloss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of eventsoccurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Studyprocedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Keywords): MeSH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalıdır.