



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Fatma Aytül Karaman Solak

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Fatma Aytül Karaman Solak

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Bahadır

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....I

TEŞEKKÜR.....IV

KISALTMALAR.....V

TABLOLAR.....VII

ŞEKİLLER……..……VIII

ÖZET.....IX

ABSTRACT.....X

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1

2. GENEL BİLGİLER.....2

2.1. Akciğer kanseri.....2

2.1.1. Tanımı, tarihçesi ve epidemiyolojisi.....2

2.1.2. Etiyoloji, patogenez ve risk faktörleri.....4

2.1.2.1. Sigara ve tütün dumanı.....4

2.1.2.2. Hava kirliliği.....5

2.1.2.3. Mesleki maruziyet etkenleri.....5

2.1.2.4. Biomass ve duman maruziyeti.....6

2.1.2.5. Genetik.....6

2.1.3. Akciğer kanserinde klinik belirti ve bulgular.....7

2.1.3.1. Kilo kaybı, anoreksi ve kaşeksi.....8

2.1.4. Akciğer kanserinin tanısı.....9

2.1.5. Akciğer kanserinde evreleme.....12

2.1.5.1. TNM- 8 klinik evreleme sistemi.....……...…12

2.1.6. Akciğer kanserinde sağkalım göstergeleri.....22

2.1.6.1. Klinik evre ve histopatolojik alt tip.....23

2.1.6.2. Komorbid durumlar ve sağkalım.....26

2.1.6.2.1. Charlson Komorbidite İndeksi.....26

2.1.6.2.2. KOAH ve akciğer kanseri birlikteliği.....27
2.1.6.2.3. KOAH ve kaşeksi.....28
2.1.6.2.4. Akciğer kanserinde kaşeksi 30
2.1.6.2.4.1. Kaşeksi mekanizmaları.....31
2.1.6.2.4.2. Kaşeksi tanısı.....32
2.1.6.2.4.3. Kaşeksi evreleri.....33
2.1.6.3. Vücut kitle indeksi ve sağkalım arasındaki ilişki.....34
2.1.6.4. Kilo kaybı, kaşeksi, NRS-2002 skoru ve sağkalım.....35
2.1.6.5. Kas kütlesi, yağ oranı, FFM, FFMI ve sağkalım ile ilişkileri……..…35
2.1.6.6. Serum albumin, kreatinin, hemoglobin düzeyleri……36
2.1.6.7. Serum CRP, NLR, GPS, PNİ ve sağkalım.....37
2.1.7. Akciğer kanserinde tedavi ve izlem.....38
2.1.7.1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi.....38
2.1.7.1.1. KHDAK lokal hastalık (evre I ve evre II) tedavi yaklaşımları.....38
2.1.7.1.2. KHDAK lokal ileri hastalık (evre IIIA, IIIB, IIIC) tedavi yaklaşımları……...……39
2.1.7.1.3. KHDAK ileri evre (IVA ve IVB) tedavi yaklaşımları…….....39
2.1.7.2. KHDAK'de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi.....39
2.1.7.3. Akciğer kanseri tedavi komplikasyonları……..…….41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....44
3.1. Dahil edilme kriterleri.....44
3.2. Dışlanma kriterleri.....45
3.3. İstatistiksel analiz.....49
4. BULGULAR.....50
5. TARTIŞMA.....79
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 86
7. KAYNAKLAR.....87

8. EKLER.....96

TEŞEKKÜR

İleri görüşlülüğü ile yolumu aydınlatan, değerli bilgi ve tecrübelerini özveriyle paylaşan ve hem mesleki hem sosyal açıdan desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Ayşe Bahadır'a,

Asistanlığımın ilk iki yılında klinikte çalıştığımız süre boyunca mesleki ve sosyal yönlerden daima destek veren ve yol göstericiliğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Sn. Prof. Dr. Serap Hastürk'e, Sn. Uz. Dr. Şirin Yurtlu Temel'e, Sn. Uz. Dr. Barış Anıl'a ve Sn. Uz. Dr. Pelin Karadağ'a,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan hastanemiz klinik şefleri ve kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaçağ Koşar'a, Şef. Dr. Murat Kıyık'a, Doç. Dr. Güngör Çamsarı'ya, Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a, Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya, Prof. Dr. Pınar Yıldız'a, Doç. Dr. Halit Çınarka'ya, Doç. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Prof. Dr. Mehmet Akif Özgül'e, Doç. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na, Dr. Emel Çağlar'a, Doç. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye, Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz'a, Doç. Dr. Efsun Gonca Uğur Chousein'e, Doç. Dr. Esra Yazar'a, Doç. Dr. Gülfidan Aras'a, Doç.Dr. Esin Tuncay'a, Şef Dr. Firdevs Atabey'e, Doç. Dr. Sinem Nedime Sökücü'ye, Doç. Dr. Füsun Şahin'e, Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e, Doç. Dr. Burcu Arpınar Yiğitbaş'a, Doç. Dr. Cengiz Özdemir'e, Doç. Dr. Seda Tural Önür'e ve saygıdeğer başhekimimiz Prof. Dr. Sedat Altın'a,

Rotasyonlarım sürecinde değerli bilgilerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Asistanlığımın başlarında bana yol gösteren, şu anda birçoğu uzmanlık görevinde olan Uz. Dr. Nihal Geniş Yıldırım'a, Uz. Dr. Kaan Kara'ya, Uz. Dr. Serpil Şahin'e, Uz. Dr. Gülten Emel Taş'a, Uz. Dr. Fatma Esra Günaydın'a, Uz. Dr. Merve Nizam Şahin'e, Uz. Dr. Celal Satıcı'ya, Uz. Dr. Mustafa Asım Demirkol ile eşi Dr. Nazlı Evin Demirkol'a,

Asistanlığım süresince Yedikule'de çalıştığım ve beraber nöbet tuttuğum eşkıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, aynı klinikte olmaktan memnun olduğum sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Arzu Deniz Aksan, Dr. Damla Azaklı ve ayrıca uyum içinde çalıştığım tüm meslektaşlarıma,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, iyiliklerini hep hatırlayacağım göğüs hastalıkları servis hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve personelimize,

Tezim için desteklerini esirgemeyen Dr. Yusuf Başer'e, Dr. Nihal Erol'a, kemoterapi ünitesi hemşirelerine, Nutrisyon polikliniği çalışanlarına ve hastanemiz bilgi işlem personelimize,

Bugünlere gelmemde şüphesiz en büyük katkıyı sağlayan, sevgi, hoşgörü, şefkat ve özveri ortamında gelişmemi destekleyerek her zaman akademik ilerlemeyi teşvik eden anneme, babama ve her biri bilim yolculuğunda olan sevgili kardeşlerime,

İstanbul Tıp Fakültesi'nde dönem arkadaşım olup daha sonra hayat arkadaşım olan, donanımlı kişiliği, sonsuz desteği ve sevgisi ile her zaman yanımda olan değerli eşim İsmail Hakkı Alp Solak'a,

Tezimin yazım aşamasında beni bir an bile yalnız bırakmayarak büyük katkı sağlayan, hayatın anlamını daha iyi idrak etmemizi ve zorluklara göğüs germemizi kolaylaştıran, yaşama sevincim ve biricik oğlum Ali Arslan'a,

Teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BF%: Body Fat Percentage, Tr. Vücut Yağ Yüzdesi

CCI: Charlson Comorbidity Index, Tr. Charlson Komorbidite İndeksi

CRP: C-reaktif Protein

DEXA: Dual enerjili x-ışını absorpsiyometrisi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBUS: Ebdobronşiyal Ultrasonografi

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

FDG: Fluoro-2-deoksi-glikoz

FEV1%: Zorlu ekspiratuvar volüm 1. saniye %

FFM: Fat Free Mass, Tr. yağsız vücut kitlesi

FFMI: Fat Free Mass Index

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GPS: Glasgow Prognostik Skoru

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer, Tr. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

iNOS: indüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KT: Kemoterapi

KRT: Kemoradyoterapi

Lym#: Lenfosit sayısı

Max: Maksimum

Min: Minimum

MR: Manyetik Rezonans

Neu#: Nötrofil sayısı

NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Tr. Nötrofil/Lenfosit Oranı

NOS: Not Otherwise Specified, Tr. Alt tiplendirme yapılamayan

NRS 2002: Nutrisyonel Risk Skoru 2002

Ort: Ortalama

PD-L1: Programmed cell death-ligand 1, Tr. Programlanmış hücre ölümü-ligand 1

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PERCIST: PET Response Criteria in Solid Tumors, Tr. Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri

PGE_2: Prostaglandin E_2

PGI_2: Prostaglandin I_2, Prostasiklin

PNİ: Prognostik Nutrisyonel İndeks

PPAR: Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptörü

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri

ROS-1: ROS protooncogene 1, receptor tyrosine kinase

RT: Radyoterapi

SD: Standart deviasyon

SS: Standart Sapma

SUL: Standardized uptake value corrected for lean body mass

SUV: Standardized uptake value

TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

TLG: Total Lezyon Glikolizisi

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

UCP-1: Uncoupling Protein-1

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR

Tablo 1. Akciğer kanserinde belirtiler, bulgular ve sıklıkları 8
Tablo 2. T tanımlarının özeti. 13
Tablo 3. IASLC bölgesel lenf nod istasyonlarının tanımı ve sınırları 15
Tablo 4. N faktörü tanımları 17
Tablo 5. M tanımları 18
Tablo 6. Akciğer Kanseri için IASLC önerileriyle 8. TNM klinik evrelemesi 19
Tablo 7. KHDAK'de sağkalım ve hastalık seyri ile ilişkili risk belirteçleri 20
Tablo 8. KHDAK'de evrelere göre 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları 21
Tablo 9. DSÖ 2015 akciğer tümörleri sınıflaması 21
Tablo 10. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) hesaplanması, klasik skorlama 25
Tablo 11. CCI hesaplamasında klasik ve güncel skorlamanın karşılaştırılması 26
Tablo 12. Kanser kaşeksisinde kas yıkımı 30
Tablo 13. DSÖ-ECOG performans cetveli 32
Tablo 14. Nutrisyonel risk taraması (NRS 2002) 33
Tablo 15. Glasgow Prognostik Skor hesaplanması 36
Tablo 16. Solid Tümörlerde Tedavi Yanıtını Değerlendirme Kriterleri 38
Tablo 17. DSÖ'ne göre VKİ ve Nutrisyonel Durum Kategorileri 42
Tablo 18. Tanı anındaki yaş, sigara kullanımı, sağkalım bilgileri 48
Tablo 19. Hastaların cinsiyet, yaş gruplarına dağılımları ile sigara içme ve ölüm verileri 49
Tablo 20. Histopatolojik tanıların sayı ve yüzdeleri 49
Tablo 21. Hastaların DSÖ-VKİ sınıflarına dağılımları, VKİ:20 kg/m^2 ve üstündeki ile 20 kg/m^2 altındaki hasta sayı ve yüzdeleri 50
Tablo 22. Hastaların %5'in üzerinde istemsiz kilo kaybı gösterdikleri sürelere göre dağılımları 51
Tablo 23. Hastaların T, N, M faktörleri ve TNM-8 evrelerine ilişkin istatistikler 51
Tablo 24. Ek hastalıklar ve CCI 52
Tablo 25. Hastaların BİA ile elde edilen vücut kompozisyonları, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri 52
Tablo 26. Tanı anında laboratuvar bulgularına ilişkin istatistikler 53
Tablo 27. Tanı anında ECOG performans skoru, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), NRS-2002 skoru, Glasgow Prognostik Skor (GPS), Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri ve hasta sayı ile yüzdeleri . 54
Tablo 28. Hastalara uygulanan tedavilere ilişkin veriler 55
Tablo 29. Hastaların RECIST 1.0 kriterlerine göre tedavi yanıtları, sayı ve yüzdeleri .. 55
Tablo 30. Takipte görülen ek semptom ve bulguların sıklıkları 56
Tablo 31. VKİ ile TNM-8 evreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 56
Tablo 32. VKİ ile FEV1% arasındaki ilişkinin incelenmesi 57
Tablo 33. Yaş Grupları ile VKİ Arasındaki İlişki ve Yaş grupları ile Evreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 57
Tablo 34. Yaş grupları ile VKİ ve vücut kompozisyonları ort ve ss değerleri arasındaki ilişki 58

Tablo 35. Metastaz grupları ile VKİ ve vücut kompozisyonları ort ve ss değerleri arasındaki ilişki 58
Tablo 36. RECIST 1.0 kriterlerine göre tedavi yanıtı gruplarında genel istatistikler..... 58
Tablo 37. Değişkenlere göre sağkalım süreleri (hafta), ortalama, standart hata, %95 güven aralıklarının üst ve alt sınır değerleri ve p değerleri ile verilmiştir. 59
Tablo 38. Lokal ileri ve metastatik hastalıkların sağkalım ilişkisi 60
Tablo 39. DSÖ-VKİ gruplarına göre ortalama sağkalım (hafta) 62
Tablo 40. VKİ ve TNM-8 evreleri ile sağkalım arasındaki ilişkinin incelenmesi..... 62
Tablo 41. Vücut kompozisyonları, NRS-2002 skoru, ECOG performans skoru ile sağkalım..... 63
Tablo 42. Laboratuvar parametreleri ile sağkalım analizi..... 65
Tablo 43. Ek hastalıklar, Charlson komorbidite indeksi (CCI) ve sağkalım arasındaki ilişki..... 68
Tablo 44. RECIST 1.0 kriterlerine göre tedaviye yanıt veren hastalar ile tedaviye yanıtsız olan hastalarda sağkalım (hafta) istatistikleri 69
Tablo 45. Kilo kayıp hızları ve VKİ'lerine göre kanser kaşeksili hasta sınıflarının oluşturulması 69
Tablo 46. Kanser kaşeksili ileri evre KHDAK tanılı hastaların, kilo kayıp hızı ve VKİ'ye göre oluşturulan hasta gruplarında sağkalım analizi. Sağkalım ortalaması (hafta), standart hata, %95 güven aralığı alt ve üst sınır değerleri ile p değerleri verilmiştir...... 70
Tablo 47. Kaplan Meier analizinde yaşam süreleri ile ilişkili bulunan değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkisinin Cox regresyon analizi ile incelenmesi..... 71

ŞEKİLLER

Şekil 1. Erkeklerde En Sık Görülen ilk 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2015) 2
Şekil 2. Kadınlarda En Sık Görülen ilk 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2015) 3
Şekil 3. Türkiye Birleşik Veri Tabanı'nda tütünle ilişkili kanserlerin tütüne atfedilen yaşa standardize insidans hızlarının 2008-2012 yılları arasında kadınlarda ve erkeklerde dağılımı. 4
Şekil 4. Kilo kaybı, anoreksi ve kanser kaşeksisi 9
Şekil 5. Akciğer kanserinde tanı ve evreleme algoritması 11
Şekil 6. IASLC önerisi ile TNM-8 için bölgesel lenf nodu istasyonları 17
Şekil 7. Metastatik olmayan KHDAK'de mediastinal lenf nodu evreleme algoritması 18
Şekil 8. KOAH'ta kaşeksi tetikleyici mekanizmaların şematik gösterimi 28
Şekil 9. Kanser kaşeksisinin evreleri 31
Şekil 10. Biyoelektriksel İmpedans Analizi ile ölçülen vücut kompartmanları 35
Şekil 11. Akış Şeması 45
Şekil 12. Hastaların yaş dağılımlarının histogramı ve eğrisi 48
Şekil 13. Histopatolojik tiplerin sayı ve yüzdeleri 50
Şekil 14. Sigara öyküsü ile sağkalım eğrisi 60
Şekil 15. TNM-8 evresi ile sağkalım eğrileri 61
Şekil 16. Eşzamanlı KT alanlar ile KT almayanların sağkalım eğrileri 61
Şekil 17. DSÖ'ne göre belirlenen VKİ gruplarında sağkalım eğrileri 61
Şekil 18. VKİ normal-yüksek (>20kg/m^2) ile düşük (<20 kg/m^2) hastaların sağkalım eğrileri 63
Şekil 19. ECOG performans skoruna göre sağkalım eğrileri 64
Şekil 20. Vücut yağ yüzdesine göre sağkalım eğrileri 64
Şekil 21. Glasgow Prognostik Skoru'na göre sağkalım eğrileri. 66
Şekil 22. CRP değerine göre sağkalım eğrileri 66
Şekil 23. Albumin değerine göre sağkalım eğrileri 67
Şekil 24. Hemoglobin kestirim değerine göre sağkalım eğrileri 67
Şekil 25. FEV1 yüzdesi ve sağkalım 67
Şekil 26. Charlson Komorbidite İndeksi ile sağkalım eğrileri 68
Şekil 27. KOAH eşlik edenler ile KOAH olmayanlarda sağkalım 69

ÖZET

Giriş ve Amaç: Son yıllarda akciğer kanseri görülme sıklığı dünyada giderek artarken, kansere bağlı ölümlerin de en sık nedenini oluşturmaktadır. Tanı anında olguların büyük kısmı ileri evrede saptanan ve ortalama sağkalımı en iyi tedaviye rağmen aylarla sınırlı olan akciğer kanserinde, sağkalımı öngörmek önem kazanmaktadır. Sağkalımı etkileyen temel belirteçlerden biri kilo kaybıdır. VKİ ve nutrisyonel parametrelerin akciğer kanseri sağkalımını öngörmede kullanılabileceği üzerinde durulmuştur. Çalışmamızın amacı, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarımızda Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve nutrisyonel veriler ile sağkalım arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Nutrisyon Polikliniğine 01.01.2015-31.12.2017 tarihleri arasında başvuran onkoloji polikliniğinde takip edilen akciğer kanseri tanılı tüm hasta kayıtları Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden (HBYS) retrospektif olarak incelendi. Görüntüleme (BT, MR, PET-BT) ve patoloji raporları, tam kan sayımı, biyokimya, solunum fonksiyon testi sonuç raporları, poliklinik hasta dosya ve epikrizleri incelenerek; akciğer kanseri tanı tarihi, tanı anındaki yaş; hemoglobin, albumin, CRP, kreatinin, nötrofil, lenfosit, FEV_1 yüzdesi; kanserin histopatolojik tipi; sağkalım durumu (ölü/sağ), ölüm tarihi; akciğer kanseri tanı anında, NRS 2002 skorlamasına göre bulunan nutrisyonel riskleri, biyoelektriksel impedans analizi (BİA) yapılarak saptanan VKİ değerleri ve vücut kompozisyonları (kas kitlesi, FFM, FFMI, BF%); tanı anında TNM-8'e göre evresi (T, N ve M faktörleri), ECOG'a göre belirlenen performans skorları, uygulanan tedaviler (kemoterapi kür sayısı, kemoterapi ilaçları, radyoterapi bölgesi, radyoterapi fraksiyon sayısı, rezeksiyon cerrahisi, metastazektomi), sigara öyküsü, ek kronik hastalıkları ile takip süresince görülen klinik sorunlar kaydedildi. Hastalarda kaşeksi tanısı Fearon'ın kaşeksi tanımlamasına göre konuldu. Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu (KHAK) olanlar, erken evre KHDAK ile opere edilenler, ekstratorasik organ malignitesinin akciğere metastazı olanlar, tanı anındaki boy-kilo değerlerine ulaşılamayanlar, herhangi bir antikanser tedavi alamamış olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Yeni tanı KHDAK olan, opere olmamış, 18-89 yaş aralığında, en az 1 kür kemoterapi ve/veya definitif radyoterapi almış, tanı anındaki boy-kilo ölçümlerine ulaşılan toplamda 123 hasta çalışmaya dahil edildi. Sağkalım üzerinde etkisi olan durumlar incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 123 hastanın yaş ortalaması 62,8, medyan yaş 63 idi. Hastaların 116'sı (%94,3) erkek, 7'si (%5,7) kadındı. Ortalama sağkalım 68,5±63,9 hafta, medyan sağkalım 42 hafta idi. 117 hastanın (%95,1) öldüğü saptandı. Histopatolojik tanılarına göre 45 hasta adenokarsinom (%36,5), 38 hasta skuamöz hücreli karsinom (%31), 40 hasta ise KHDAK, NOS (Not Otherwise Specified, Alt tiplendirme yapılamayan) (%32,5) histolojisi olan hastalardı. ECOG performans skoru arttıkça hastaların sağkalım süresinin azaldığı görüldü ($p<0,001$). Hastalar lokal ileri evre ve metastatik ileri evre olarak iki grupta incelendi. Metastatik ileri evre olanların sağkalımları lokal ileri olanlardan anlamlı olarak daha kısa bulundu ($p<0,001$). Fearon'ın kaşeksi tanımına uygun olarak, son 6 ayda %5'in üzerinde kilo kaybı olması nedeniyle tüm hastalarımızda kaşeksi saptandı. VKİ 20 kg/m^2 değerinin altında ve üzerinde olan hastalar gruplandığında, evre 4b hastalarda VKİ düşük olanların sağkalımı daha kısa idi ($p=0,016$). Hastalar %5'in üzerinde kilo kaybının meydana geldiği sürelere göre değerlendirildiğinde, son 1 ayda %5 kilo kaybı olanların sağkalımı, son 3 ay ve son 6 ayda %5 kilo kaybı olanlara göre daha kısa idi ($p=0,001$, $p<0,001$). BİA ile ölçülen BF% (vücut yağ yüzdesi) değerleri <15,60 olanlar düşük BF%, >15,60 olanlar normal BF% şeklinde iki gruba ayrıldığında, BF% düşük olanların sağkalımı daha kısa idi ($p=0,001$).

Sonuçlar: İleri evre KHDAK olanlarda sağkalımı öngörmede ECOG performans durumu ve TNM-8 evrelerinin yanısıra, VKİ<20 kg/m^2 olması, özellikle son 1 ay içinde %5'ten fazla kilo

kaybı olması ve vücut yağ yüzdesinin (BF%) <15,60 olması anlamlı bulundu. Akciğer kanserinde ileri evrede tüm hastalarımızda kaşeksi saptanması kaşeksi gelişmeden önce nutrisyonel değerlendirmenin önemini göstermektedir. Nutrisyonel destek programlarının ve farkındalığın artırılmasının sağkalıma etkisi olacağını düşünmekteyiz. Bu konuyu değerlendirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ABSTRACT

Introduction/Objective: The incidence of lung cancer has increased in recent years. The most common cause of cancer-related deaths is lung cancer. The majority of lung cancer patients are diagnosed at an advanced stage. Survival is limited to months despite the best treatment. One of the main prognostic markers is weight loss. It has been reported that BMI and nutritional parameters can be used to predict lung cancer survival. We aim to investigate the relation of survival to body mass index (BMI) and nutritional data in patients with advance stage non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and Method: Records of the patients who were followed by oncology clinic with a diagnosis of lung cancer, and admitted to our nutrition clinic between 01.01.2015 and 31.12.2017 are acquired from hospital information management system (HIMS) retrospectively. Reports of imaging studies (CT, MR, PET-CT) and pathologic examinations, complete blood counts, blood chemistries, respiratory function tests, epicrises and patient files were searched. Date of diagnosis of lung cancer, age at the time of diagnosis, hemoglobin, albumin, CRP, creatinine, neutrophile, lympocyte, percent of FEV1, histologic type of cancer, survival status (dead or alive), date of death, measured weight and height at the time of diagnosis, BMI, NRS-2002 score, body compositions (muscle mass, FFM, FFMI, BF%) calculated by bioelectrical impedence analysis (BIA), TNM-8 stage at time of diagnosis (T, N and M factors), ECOG performance score, treatments applied (chemotherapy cure count, chemotherapeutic drugs, radiotherapy site, radiotherapy fraction count, resection surgery, metastasectomy), smoking history, additional diseases, and clinical problems occured through followup were recorded. Patients who has small cell lung cancer (SCLC), who were operated with early stage NSCLC, who has lung metastasis of extrathoracic organ malignancy, whose weight or height at time of diagnosis is unavailable, or who did not get any anticancer treatment were not included in study. A total of 123 patients who were newly diagnoses with NSCLC, who were not operated, between ages of 18-89, who has had at least 1 cure of chemotherapy and/or definitive radiotherapy, and whose weight and height at time of diagnosis are available were included. Factors effecting survival were analysed.

Results: Of 123 patients who were included in study; mean age was 62,8 with a median of 63. 116 patients (94,3%) were male, 7 was (5,7%) female. Mean survival was 68,5±63,9 weeks, with a median of 42. 117 patients (95,1%) were found to be dead. By histopathologies, 45 patients (36,5%) had adenocarcinoma, 38 patients (31%) had squamous cell carcinoma, 40 (32,5%) patients had NSCLC not otherwise specified (NOS). Survival was observed to decrease with ECOG performance score rising (p<0,001). Patients were grouped as locally advanced and metastatically advanced. Those who had metastatically advanced disease had significantly shorter survival than those who had locally advanced disease (p<0,001). All patients were identified as cachectic because all of them had lost at least 5% of total body weight (TBW) in last 6 months prior to diagnosis. Patients were grouped by BMI being over or under 20 kg/m^2; low BMI group had shorter survival than the high BMI group among stage 4b patients (p=0,016). They were also grouped by the period of 5% weight loss; those who lost %5 of TBW in last 1 month had shorter survival than those who lost %5 of TBW in last 3 and 6 months (p=0,001; p<0,001). BF% (body fat percent) measured by BIA groups were low BF% (<15,60) and normal BF% (>15,60). Low BF% group had shorter survival (p=0,001).

Conclusion: All of patients in our study had also cachexia. For predicting survival of advanced stage NSCLC patients with cachexia; as well as ECOG performance status and TNM-8 stage, loss of 5% of TBW especially in last 1 month and BF% being <15,60 was found to be

significant. This could be due to cahexia being common. More studies are needed on this subject.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda akciğer kanseri görülme sıklığı dünyada giderek artarken, kansere bağlı ölümlerin de en sık nedenini oluşturmaktadır. Türkiye'de de akciğer kanseri sıklığı artış göstermekte, erkeklerde en sık görülen kanser akciğer kanseri olup; kadınlarda ise beşinci sıklıktadır. Erkeklerde akciğer kanseri sıklığı azalma eğiliminde olmasına karşılık, kadınlarda akciğer kanseri sıklığında artış izlenmektedir (1). 2018 yılı için 18,1 milyon yeni kanser vakasının 2,09 milyonu (%11,6) akciğer kanseri iken aynı yıl tüm kanserlere bağlı olarak gerçekleşen 9,6 milyon ölümün 1,76 milyonu (%18,4), diğer bir deyişle, her beş kansere bağlı ölümden birini akciğer kanseri oluşturmaktadır (2). 2018 yılı verilerine göre Türkiye'de kanser, kardiyovasküler sistem hastalıklarının ardından en sık ikinci mortalite nedenini oluşturmakta, kanserler içinde de en sık ölüm nedeni akciğer kanseri olup, malign neoplazm nedenli gelişen 81 bin 129 ölümün, 25 bini (%30,8'i) akciğer malign neoplazmına bağlı görülmektedir (3-5).

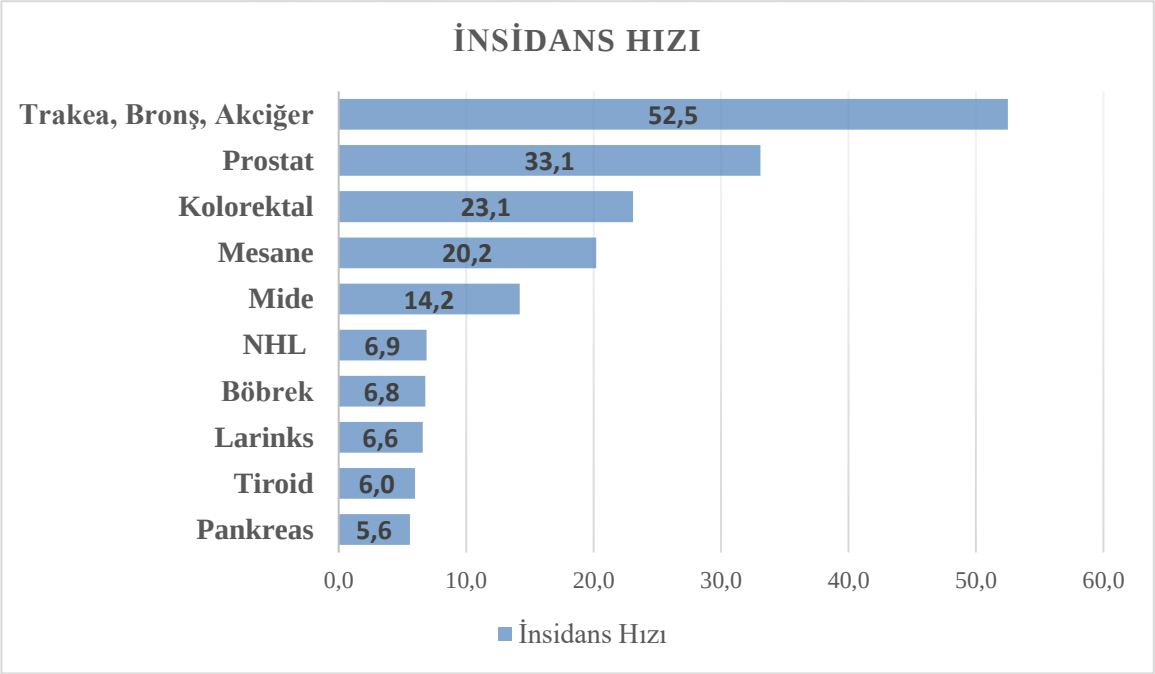
Akciğer kanseri için ülkemizde medyan tanı alma yaşı 63 olup 40 yaş altında nadir görülmektedir (1). Akciğer kanseri için ortanca yaşam süresi genel olarak 12 ay, hastaların tanı anından itibaren 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %19 olarak bildirilmektedir. Yeni tanı konulan akciğer kanseri hastalarının %85 oranda küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) olduğu, olguların tanı konduğu sırada %47 gibi büyük çoğunluğu metastatik ileri evrede iken, %37'si lokal ileri evrede, sadece %16'sının cerrahi tedaviye uygun evrede olduğu bildirilmektedir (4-7).

Literatürde küçük hücreli dışı akciğer kanseri sağkalımı ile ilişkili 160'tan fazla belirteç tanımlanmış olup bunlar arasında TNM evresi, performans durumu, kilo kaybı ilk sırayı almaktadır (5). Tanı anında kilo kaybı varlığı evreden bağımsız bir kötü sağkalım göstergesi olarak bildirilmektedir (8). Akciğer kanseri hastalarında kilo kaybı ve kaşeksi daha çok ileri evre hastalıkta karşılaşılan sorunlar olmakla beraber, erken evre hastalıkta da sıklıkla görülmektedir (9-11). Kilo kaybı, kanser tedavisi toleransını, yaşam kalitesini ve sağkalımı olumsuz etkileyen bir semptomdur (11, 12). Vücut kitle indeksi (VKİ) normal veya yüksek olan hasta gruplarında da kaşeksi, sarkopeni veya yakın zamanda istemsiz olarak %5 vücut ağırlığı azalması eşlik edebilmektedir (12). Literatürde, akciğer kanseri olgularında, VKİ'nin düşük olmasının sağkalımı olumsuz yönde etkilediğine, VKİ'nin yüksek olmasının ise sağkalımı olumlu etkilediğine yönelik çalışmalar bildirilmektedir (13). Bazı çalışmalarda, tanı öncesi son 3 ayda kilo kaybı anamnezi olmasının, sağkalım açısından, VKİ'ne göre daha belirleyici bir olumsuz prognostik belirteç olduğu bildirilmektedir. Literatürde VKİ normal/yüksek olan hasta grubunda da kilo kaybı sorgulanması önerilmekle beraber, bazı çalışmalarda ise tanı anında kilo kaybı varlığının ileri evre KDHAK hastalarında sağkalım ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (12, 14, 15). Erken evre (IA1, IA2, IA3, IB, IIA, IIB, IIIA) KHDAK tanılı ve cerrahi uygulanan hastalarda VKİ düşük olan grupta, VKİ normal/yüksek olanlara göre mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (16). Ancak ileri evre (evre III, IV) KHDAK tanılı ve kemoterapi ve/veya radyoterapi alan olgularda VKİ'nin sağkalıma etkisini doğrudan gösteren çalışmalar yetersizdir ve ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

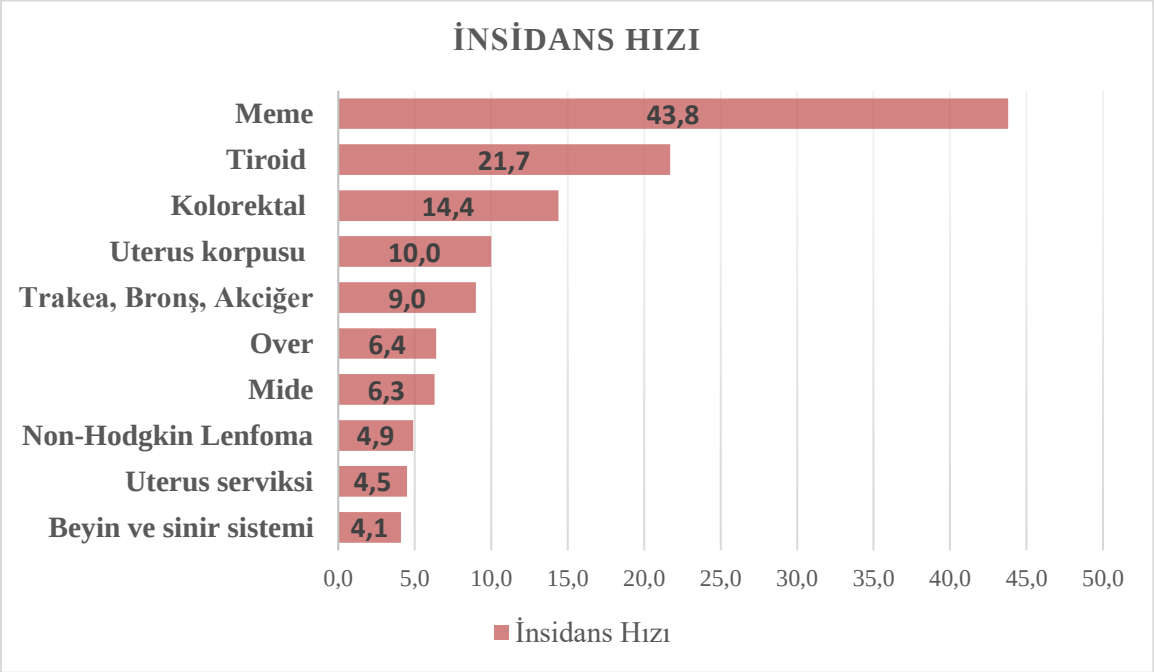
Çalışmamızda amacımız, ileri evre KHDAK tanılı olan kemoterapi ve/veya radyoterapi alan olgularda tanı anındaki vücut kitle indeksinin sağkalım üzerindeki etkisini araştırmak idi. Bu amaçla boy, kilo, VKİ, kilo kaybının zamansal süre ve yüzdesi, performans durumu; ek hastalıkları, tütün ürünleri kullanım öyküsü; vücut kompozisyonları, kas kitlesi, yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, FFMI; TNM evresi, histo-patolojik alt tipleri, CRP, serum albumin, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, kreatinin düzeyleri ve Glasgow Prognostik Skor, Prognostik Nutrisyonel İndeks değerleri, tanıdan itibaren yaşam süreleri kaydedilerek sağkalım üzerine etkisi incelendi.

2. GENEL BİLGİLER
2.1. Akciğer Kanseri
2.1.1. Tanım, Tarihçe ve Epidemiyoloji

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türüdür. Tüm ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra ikinci sırada olup, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise ilk sıradadır (17, 18). Ülkemizde de hem en sık görülen kanser türü olup hem de kansere bağlı ölümlerde ilk sırayı, tüm ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra ikinci sırayı oluşturmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı 2018 verilerine göre, malign neoplazm nedenli gelişen 81 bin 129 ölümün 25 bini (%30,8'i) akciğer malign neoplazmına bağlıdır. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın 2015 yılı verilerine göre akciğer kanseri ülkemizde tüm nüfus ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir; kadınlarda ise meme, tiroid, kolorektal, uterus korpusu kanserlerinden sonra beşinci sıklıktadır. Erkeklerde tüm kanserlerin %21,8'ini, kadınlarda ise %4,9'unu oluşturmaktadır. Türkiye'de akciğer kanserinin yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 100,000'de 52, kadınlarda ise 100.000'de 9 olarak bildirilmektedir (Şekil 1 ve Şekil 2). Ayrıca geçmişten günümüze doğru gelindiğinde ülkemizde tüm kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanseri oranı da giderek artmaktadır (3-5).



Şekil 1. Erkeklerde En Sık Görülen ilk 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2015)



Şekil 2. Kadınlarda En Sık Görülen ilk 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2015)

Ülkemiz verilerine göre, Türkiye'de yılda 27 bin hasta akciğer kanseri tanısı almakta, yaklaşık 24 bin hasta ise akciğer kanseri nedeniyle ölmektedir. Her 10 vakadan 8'inin etiyolojisinde sigara bildirilmektedir. Türkiye'de yeni akciğer kanseri tanısı konulanların medyan yaşı 63 olarak bildirilmiştir (1). Akciğer kanseri için tanıdan itibaren ortanca yaşam süresi genel olarak 12 ay, hastaların tanı anından itibaren 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %19 olarak belirtilmiştir. Yeni tanı akciğer kanseri hastalarının %85 oranda küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) olduğu bildirilmiştir. Olguların tanı konduğu sırada %47 gibi en büyük çoğunluğu metastatik evrede iken, %37'si lokal ileri evrede, sadece %16'sı operasyona uygun evrede bulunmuştur. İleri evre hastalar tanıdan itibaren beklenen yaşam süresi en kısa olan ve sağlık harcamalarının artmış olduğu hasta grubunu oluşturmaktadır (4-7).

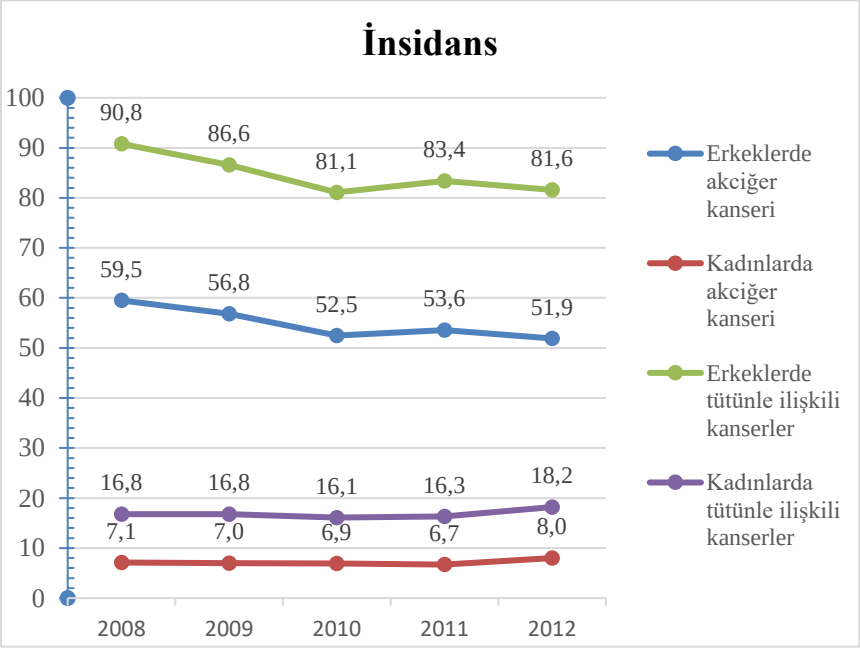
Akciğer kanseri tanısı ve tedavisi ile ilgili olarak son yıllarda yeni gelişmeler kaydedilmiş, özellikle spesifik mutasyonlar ve tedavi alanında hedefe yönelik tedaviler üzerinde durulmaya başlanmıştır. Akciğer kanserine yol açan sürücü mutasyonların tespit edilerek bunlara yönelik tedavilerin geliştirilmesi moleküler epidemiyolojiyi tedavi planlamasında önemli bir konuma taşımıştır. Yeni tedavi algoritmaları spesifik moleküler belirteçleri esas alarak hastalara kişiselleştirilmiş tedavi imkânı sunmuştur. Bununla beraber metastatik ileri evre akciğer kanserinde hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiyle hastalara daha uzun sağkalım süreleri sağlamıştır (5, 19).

2.1.2. Etiyoloji, Patogenez ve Risk Faktörleri

2.1.2.1. Sigara ve Tütün Dumanı

Sigara ve tütün, tüm dünyada en önemli önlenebilir ölüm nedenidir. İlk olarak 1761 yılında İngiliz hekim John Hill tarafından enfiye kullanımının (tütün tozunun burna çekilmesi) nazal poliplere neden olduğu bildirilmiş, ardından 1795 yılında Samuel T. von Sömmerring tarafından pipo içimi ile dudak kanseri ilişkisi ifade edilmiş olup, 1854 ve 1858 yıllarında tütün ve pipo kullananlarda dil ve ağız kanserleri raporlanmıştır. 1898 yılına gelindiğinde tütün işçilerinde tütün tozu ile akciğer kanseri ilişkilendirilmiş, daha sonra devam eden çok sayıda bilimsel çalışma sonucunda 1950 yılında akciğer kanseri epidemisi tütün ürünleri ve sigara kullanımına bağlanmıştır. 1997 yılında DSÖ tarafından 2025 yılına kadar her yıl 10 milyon insanın ve ilerleyen 30 yılda da toplam 100 milyon (AIDS, Tüberküloz, trafik kazaları, cinayet ve intihar nedenli ölümlerin toplamından daha fazla) insanın tütün nedeniyle hayatını kaybedeceği tahmin edilmiştir (20).

2007 yılında DSÖ Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi ile önerilen MPOWER uygulamaları, tütün kullanımının azaltılması, insanların tütün dumanı maruziyetinden korunmasını amaçlayan önlem kümesidir. 2019 yılında, DSÖ tarafından, 2007-2017 yılları arasında sigara içme oranlarının, küresel olarak ortalama %22.5'ten %19.2'ye düştüğü ve 10 yılda %15'lik bir göreceli azalma gösterdiği bildirilmiş, ayrıca Türkiye'nin tüm MPOWER önlemlerini en üst düzeyde benimseyen ülkelerden biri olduğu raporlanmıştır (21). Ülkemiz verilerine göre, tütünle ilişkili kanserlerin (akciğer, ağız, farinks, larinks, özofagus, mide, kolorektal, karaciğer, pankreas, böbrek, mesane, lösemi; serviks, over) tütüne atfedilen yaşa standardize insidans hızları, 2008 yılında erkeklerde yüz binde 90,8; kadınlarda yüz binde 16,8 iken, 2012 yılına gelindiğinde erkeklerde yüz binde 81,6'ya gerilediği; kadınlarda yüz binde 18,2'ye yükseldiği izlenmektedir (Şekil 3) (4).



Şekil 3. Türkiye Birleşik Veri Tabanı'nda tütünle ilişkili kanserlerin (akciğer, ağız, farinks, larinks, özofagus, mide, kolorektal, karaciğer, pankreas, böbrek, mesane, lösemi; serviks, over) tütüne atfedilen yaşa standardize insidans hızlarının 2008-2012 yılları arasında kadınlarda ve erkeklerde dağılımı (4).

Tütün, Grup 1 karsinojen yani, insanlarda kansere neden olduğu bilinen karsinojen olarak tanımlanmış, sigara akciğer kanseri etiyolojisinde %85-90 oranda en önemli risk faktörü olarak bildirilmektedir (4, 22-24). Sigara içilen süre ve bunun bir bileşeni olarak içilen sigara miktarı da arttıkça akciğer kanseri insidansı arttığı bildirilmiştir. 60 yaş grubunda akciğer kanseri yıllık insidans hızı, sigara içmeyenlerde yüz binde sadece 13 iken, sigara içicilerinde yüz binde 300 olarak bildirilmiştir (23). Kronolojik olarak, 19. yüzyılın başında tüm dünyada akciğer kanseri nadir görülürken, tütün ve sigara kullanımının yaygınlaşması ile korele olarak 19. yüzyıl ortalarından itibaren akciğer kanseri salgın haline gelmiştir (20). Kadınlarda da sigara içme oranının artması nedeniyle akciğer kanseri sıklığı artmıştır. Bunun yanısıra hem hormonal etkilerinden dolayı hem de daha düşük DNA hasarı onarılabilirliği nedeniyle, sigara nedenli akciğer kanseri açısından, erkek cinse kıyasla kadın cinsin daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir (25). 2018 yılı verilerine göre 28 ülkede, erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer kanseri ilk sıradadır (2).

Yaşamı boyunca hiç sigara içmemiş olan kişiler ile toplam 100 adetten az sayıda sigara içmiş olan kişiler, sigara içmeyenler olarak tanımlanırken, sigara içmeyen ve çevresel tütün dumanına maruz kalan kişiler, pasif sigara içicisi olarak tanımlanır (26). Pasif sigara içicisi olarak tanımlanan kişilerde akciğer kanseri riski arttığı bilimsel çalışmalar ve metaanalizler sonucu gösterilmiştir (27, 28). Ülkemiz verilerine bakıldığında, tütün ürünleri kullanma oranının %30' un üzerinde olduğu, 10 yaş altı her üç çocuktan birinin pasif içiciliğe maruz kaldığı, sigaraya bağlı gelişen hastalıklar sonucunda günde 300 insanın hayatını kaybettiği bildirilmekte ve etkin bir tütün kontrolü sağlandığında yılda yaklaşık 110 bin ölümün önüne geçilebileceği vurgulanmaktadır (4). Sigara dumanında bulunan 4000'in üzerindeki kimyasal maddenin 60'tan fazlasının karsinojen olduğu kanıtlanmış olup polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve N-nitrozaminler özellikle prokarsinojeniktir. PAH'lardan iyi bilinen bir örnek olan benzopiren, Aril hidrokarbon hidroksilaz (AHH) enzimi aracılığıyla daha aktif karsinojen türevlerine dönüştürülerek DNA bağlarını parçalar ve p53 geninde mutasyonlara yol açarak kanser patogenezinde temel rol oynar (20, 27, 29).

2.1.2.2. Hava kirliliği

Hava kirliliği, bütün dünyada sağlığı tehdit eden önemli bir halk sağlığı sorunudur. Epidemiyolojik araştırmalarda, hava kirliliği ile solunumsal hastalıkların mortalite ve morbiditeleri arasında ilişki olduğunu bildirilmiştir. Hava kirliliği oluşturan partiküllerin intraselüler oksidatif yolakları aktive ederek hava yollarında iltihabi yanıta neden olduğu, sonuç olarak solunum semptomlarını artırdığı ve solunum fonksiyonlarını bozduğu bildirilmektedir (30).

Kentsel hava kirliliğinin akciğer kanseri riskini artırdığı bildirilmiş; asbest, dizel egzoz, ozon ve diğer yanma ürünlerine maruziyetin de akciğer kanseri riskini artırdığı, araç ve trafik emisyonlarının özellikle önemli olabileceği bildirilmiş, hava kirliliğini azaltıcı önlemler ile gelecekte akciğer kanseri insidansının azaltılabileceği vurgulanmıştır (31-33). Çinli popülasyonda kentsel hava kirliliğinin akciğer kanseri insidansına etkisini inceleyen bir araştırmada, ince partikül yoğunluğunun 2 yılda 10 mg/m^3 artışı ile akciğer kanseri insidansının rölatif riski 1,074 artış ile ilişkili bulunmuştur (33).

2.1.2.3. Mesleki maruziyet etkenleri

Arsenik ve bileşikleri, asbest, alüminyum, berilyum, kadmiyum, bis-klorometil eter, krom, nikel bileşikleri ve vinil klorür, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, silika, kromat, plütonyum, nikel, radon ve iyonize radyasyon grup 1 kanserojenler grubunda akciğer kanseri yapan etkenler olarak sınıflandırılmıştır (34, 35). Demir-çelik maruziyeti nedeniyle dökümhane ve çelik işçileri; berilyum madeni işçileri; vinil klorür maruziyeti nedeniyle plastik sanayi işçileri; arsenik nedeniyle maden ve kaynak işçileri, böcek öldürücüler, şarapçılar, petro-kimya işçileri; krom maruziyeti olan çamaşır suyu üretimi, cam-seramik, muşamba, mezbaha, basın endüstrisi, batarya işçileri, itfaiyeciler; polisiklik aromatik hidrokarbonlar nedeniyle sigara ve

kömür fırını işçileri; asbeste bağlı olarak endüstriyel alanda gemi sanayi, tersane işçileri, izolasyon malzemeleri ve otomativ sanayi çalışanları (fren balatası üretimi); biskolorometil eter maruziyeti nedeniyle de tekstil işçileri, boya ve ev izolasyonu işçileri akciğer kanseri açısından riskli iş kollarıdır (29, 36).

Akciğer kanserinin gelişiminde tütün ürünleri dışında mesleki maruziyetlerin de katkıda bulunması ile ilgili ilk geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışma 1981 yılında R. Doll ve R. Peto tarafından yapılmıştır. Buna göre tüm kanserlerde mesleki maruziyet sonucu meydana gelme durumu yaklaşık %2-7 oranda görülürken, akciğer kanserleri için bu oran %15 olarak hesaplanmış, mesleki kanserler arasında en sık görülen akciğer kanseri olarak bildirilmiştir (37).

Doğada yaygın olarak bulunabilen ve lifsi yapıya sahip asbest, mezotelyoma ve akciğer kanserine yol açabilmektedir. Önümüzdeki 30 yıl boyunca gelişmiş ülkelerde endüstriyel asbest teması sebebiyle 500.000 kişinin kanser gelişmesi sonucu hayatını kaybedebileceği öngörülmektedir. Dünyada asbest teması esas olarak endüstriyel alanda gerçekleşmekte iken, ülkemizde temel sorun kırsal alanda ortaya çıkan çevresel maruziyettir.

Radon gazı da önemli bir karsinojen olarak bilinmekte ve doğal kaynaklardan yayılmaktadır. Akciğer kanserlerinin %3 ile 15'inden sorumlu tutulmaktadır. DSÖ tarafından ev içi radon seviyeleri 200-400 Bekuerel/mm3 arasında normal kabul edilmekte ev içi radon seviyelerinin ve ulusal radon seviyeleri eşik değerlerinin tespit edilmesi önerilmektedir (4).

Radyasyon da akciğer kanseri riskini artırabilir. Meme kanserinde radyoterapiden 10 yıl sonra başlayarak aynı tarafta akciğer kanseri gelişme riskinin 2 kat, hastanın sigara içmesi durumunda 40 kata kadar artmış olup, non-Hodgkin lenfoma hastalarında ise radyoterapiden 5 yıl sonra başlayarak risk 1,5 kat arttığı bildirilmiştir (29).

2.1.2.4. Biyomas ve duman maruziyeti

Biyomas diğer adıyla biyokütle, yaşayan ya da yakın zamanda yaşamış canlıların kalıntılarından elde edilen fosilleşmemiş biyolojik yakıtlardır. Ev içi enerji kaynağı olarak odun, tezek gibi yakıtların, tandır, soba gibi ısınma ve pişirme araçlarında kullanımı, iç ortam hava kirliliğinin önemli bir nedeni ve özellikle kadınlar ve çocukları daha fazla etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak öne çıkmaktadır. Uzun süreler biyomas dumanı maruziyeti, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalığı ve akciğer kanserine neden olabildiğine dikkat çekilmekte, özellikle kadın ve sigara içmeyen KOAH ve akciğer kanseri olgularında etiyolojide sorumlu tutulmaktadır. Literatürde Nepal'de iç ortam hava kirliliğine maruz kalan, özellikle sigara içmeyen kadınlarda, iç ortam hava kirliliğine maruz kalmayanlara göre akciğer kanseri sıklığının 10 kat arttığı bildirilmiştir (38-40).

2.1.2.5. Genetik

Akciğer kanseri multifaktöriyel etiyolojiye sahip olan, etiyolojisinde en önemli risk faktörünün %85 olguda sigara olduğu bildirilen bir hastalıktır. Literatürde, genetik özelliklerin de çevresel karsinojenlere hassasiyeti arttırarak akciğer kanserine zemin hazırladığı bildirilmiştir. Normal topluma kıyasla bazı ailelerde, bazı enzimlerin kalıtsal daha fazla aktif olarak akciğer malignite gelişiminde rol oynadıkları bildirilmektedir. Bu duruma, aril hidrokarbon hidroksilaz ve 4-debrisoquin hidroksilaz enzimleri örnek verilebilir. Bu enzimleri genetik olarak yüksek düzeyde aktivite gösteren kişiler akciğer kanseri gelişmesi açısından normal topluma göre daha fazla risk taşırlar. Akciğer kanserli kişilerin birinci derece akrabalarında akciğer kanseri riskinin 2,4 kat arttığı bildirilmiş, bu nedenle, akciğer kanseri tanısı alan hastaların anne, baba, kardeş ve çocuklarında olası maligniteler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk söz konusu olduğu ve bu açıdan dikkat edilmesi önerilmiştir. Ayrıca, bunun risk artışının bütünüyle genetik faktörlere bağlı olmayabileceği ve akrabaların benzer ortamlarda bulunması ve kronik karsinojen maruziyeti sonucunda genetik yapının hasar görmesinin rolü olabileceği üzerinde de durulmuştur (36, 41, 42).

Hücre çoğalmasını uyaran genler (onkogenler) ve tümör baskılayıcı genler olmak üzere iki grup gen, hücre çoğalmasını ve apoptozunu düzenler. Bu genlerdeki mutasyonlar hücrenin malignite potansiyeli kazanmasına yol açabilir. Epitelyal büyüme faktörü (EGF) reseptörünü kodlayan ERBB1 geni ve RAS protoonkogenleri, özellikle KHDAK hastalarında izlenen mutasyonlardan sorumludur. Baskılayıcı genler içinde iyi bilinen p53 geni, 17. kromozomun p koluna yerleşmiştir. DNA hasarına cevap olarak hücre siklusunu, DNA sentezi ve onarımını, hücre farklılaşmasını ve apoptozunu kontrol eden genleri düzenleyen proteini kodlar. KHAK olgularının %90'ında ve KHDAK olgularının ise %50'sinden fazlasında p53 anormal mutasyonları izlenebilir (44). İlk olarak 1996 yılında Pfeifer isimli araştırmacı tarafından P53 geninin, tütün dumanında bulunan benzopiren etkisi ile mutasyona uğradığı gösterilmiştir (20).

2.1.2.6. VKİ ile akciğer kanseri riski arasındaki ilişki

Literatürde, VKİ ile akciğer kanseri insidansı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir metaanalizde, genel populasyonda hem Asyalılar hem de Asyalı olmayanlarda VKİ ile akciğer kanseri insidansı arasında ters yönde bir ilişki kurulmuş ve sigara içenler arasında bu ters yönlü ilişkinin daha güçlü olduğu bildirilmiştir. Bu metaanalizde, sigara içenler arasında, DSÖ VKİ sınıflamasına göre zayıf olanlarda akciğer kanseri gelişme riskinin, normal kilolu, fazla kilolu ve obez hasta gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu vurgulanmış, sigara içenlerde obezite ile akciğer kanseri insidansı arasında ters ilişki (Rölatif Risk: 0.63, 95% CI: 0.57–0.70) olduğu bildirilmiştir (43). Literatürde akciğer kanseri hastalarında tanı anında obezite sıklığı %5,4 oranda bildirilmiştir. Obez akciğer kanseri hastalarının, tümör evresi ve histolojik tipten bağımsız olarak, obez olmayanlara göre daha iyi sağkalım gösterdikleri bildirilmiştir (44). Yağ dokusu, adipokinler olarak bilinen çok sayıda biyoaktif molekülleri salgılayan bir endokrin organdır. Obez hastalarda, yağ doku ile ilişkili leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin dolaşımdaki seviyelerindeki farklılık akciğer kanseri mortalitesinde azalmaya dair potansiyel bir faktör olarak görülmektedir. Serum leptin düzeylerinin düşük olmasının akciğer kanseri sağkalımında kısalma ile ilişkili olduğu bildirilmiş, serum leptin düzeyi yüksek olan obez hastaların sağkalım avantajına sahip olabileceği düşünülmüştür. Adiponektin ile ilgili olarak da VKİ ile dolaşımdaki adiponektin seviyeleri arasında ters korelasyon bildirilmiş olup, düşük adiponektin seviyeleri olan obez akciğer kanseri hastalarının iyi prognoz gösterdiğine dair yayınlar mevcuttur (45).

2.1.3. Akciğer kanserinde belirti ve bulgular

Akciğer parankim ve bronş ağacının ağrı lifleri içermemesi ve sıklıkla ilk semptom olan öksürüğün hastalar tarafından uzun süre içilen sigaraya bağlanması nedeniyle başvuruları gecikmektiğinden başvuru anında genellikle hastalık ileri evrede olmaktadır. Semptomlar tümörün lokal büyümesi sonucu ortaya çıkabileceği gibi, metastazlar nedeniyle de oluşabilmektedir (36, 46).

Akciğer kanseri direkt invazyon veya lenfatik yol ile mediastende bulunan büyük damar ve sinirlere ulaşarak çeşitli klinik tablolara neden olabilir. Vena cava superior'a bası nedeniyle baş, boyun ve üst ekstremitenin venöz dönüşü bozulur. Baş, boyun ve supraklaviküler bölgede ödem, konjunktivalarda hiperemi, göğüs duvarında venöz dolgunluk ile kendini gösteren durum "Vena Cava Superior Sendromu" olarak adlandırılır (36, 46).

Akciğer apeks bölgesindeki tümörler "Pancoast tümörü" olarak adlandırılır. Çoğunlukla yassı hücreli karsinom tipinde olan Pancoast tümörleri, çevre yumuşak dokular ve sinirlere invaze olabilir. Sempatik pleksus tutulumu sonucunda "Claude-Bernard-Horner Sendromu" (ipsilateral anhidrozis, enoftalmi, pitozis ve myozis); Brakial pleksus tutulumu sonucunda kas atrofisi gelişebilir. Mediasten ve frenik sinir tutulumuna bağlı tek taraflı diafragma paralizisi gelişebilir (36, 46).

Akciğer kanseri hastalarında pulmoner semptomlar silik olabilir, metastatik evrede ise ekstrapulmoner bulgular ön planda görülebilir. İskelet sistemi (kemik ağrısı), santral sinir sistemi (epileptik nöbet), karaciğer, sürrenal bezler ve karşı akciğer (M1a) Uzak metastazın en sık görüldüğü bölgelerdir. KHAK olgularında daha sık olmak üzere paraneoplastik sendromlar da görülebilir. Bunlar tümörün kendisine veya metastazına bağlı olmaksızın gelişen bir grup bulgu ve semptom kümesidir. Ektopik ACTH salgılanmasına bağlı Cushing sendromu, ADH'ın artmış üretimine bağlı "uygunsuz ADH sendromu", kemik metastazı olmaksızın gelişen hiperkalsemi, jinekomasti, akantozis, lökomoid reaksiyon veya trombositopeni gibi hematolojik bulgular izlenebilir. Bu bulgular genellikle primer tümörün tedavisi ile gerilerken nüks durumlarında tekrarlayabilir (36, 46). Akciğer kanserinde belirtiler, bulgular ve sıklıkları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Akciğer kanserinde belirtiler, bulgular ve sıklıkları (%) (Uyarlanmıştır. Kaynak (36))

Öksürük	75
Kilo Kaybı	68
Nefes Darlığı	58-60
Göğüs Ağrısı	45-50
Hemoptizi	29-35
Kemik Ağrısı	25
Çomak Parmak	20
Ses Kısıklığı	5-18
Vena Cava Superior Sendromu	4
Disfaji	2
Stridor	2

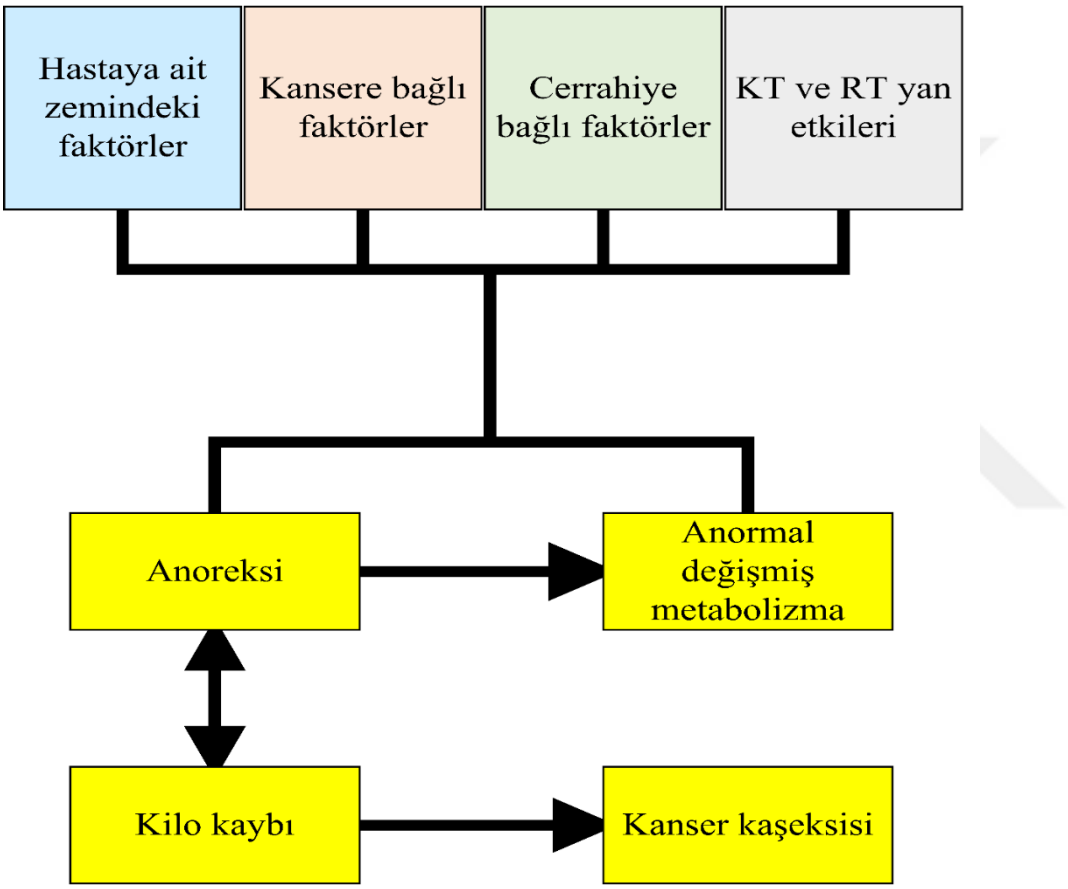
2.1.3.1. Kilo kaybı, anoreksi ve kaşeksi bulguları

Kilo kaybı, vücut ağırlığının istemsiz olarak kaybedilmesi şeklinde tanımlanır. Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda tanı öncesinde sıklıkla mevcut olan ve sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilen bir semptomdur. Eşzamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen ileri evre KHDAK olgularında da özofajit gelişmesinden önce, sıklıkla tanı aşamasında varolan bir sorun olduğu bildirilmiştir (47, 48). Akciğer kanseri hastalarının %60 kadarında tanı anında kilo kaybı olduğu, özellikle tanı öncesi son birkaç ayda kilo kaybı geliştiği, seçilen tedavi rejimi ve evresinden bağımsız olarak sağ kalımı etkilediği bildirilmektedir (14). Akciğer kanserinde tanı öncesi son 6 ayda %5 kilo kaybı olumsuz prognostik belirteç olarak bildirilmiş, kilo kaybı yüzdesi arttıkça mortalite riskinin de arttığı vurgulanmıştır (49, 50). Ayrıca ileri evre akciğer kanserli, platin bazlı kemoterapi alan olgularda kilo kaybı olmasının tedavi komplikasyon oranında artış ve tedavi tamamlama oranında düşüş ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (51).

Anoreksi ise gıda alımı isteğinin istemsizce azalması olarak tanımlanmaktadır. Akciğer kanseri hastalarında iştah azalması da sık görülen ve malnutrisyona yol açabilen bir belirtidir. Anoreksi saptanan her hasta anoreksinin altta yatan olası nedenleri açısından değerlendirilmeli, özellikle psikososyal nedenler de gözönüne alınarak gerekli tedavi düzenlemeleri düşünülmelidir. Kanser hastalarının hipermetabolik olmaları ve artmış kalori ihtiyacına rağmen anoreksi nedeniyle azalmış kalori alımı kaşeksi sendromu açısından dikkatli olmayı

gerektirmektedir. Hastaya ait zemindeki faktörler, kansere bağlı faktörler, cerrahiye bağlı faktörler ve kemoradyoterapi yan etkileri anoreksi ile sonuçlanabilmektedir. Özellikle ileri evre akciğer kanseri hastalarında anoreksi, hastalığa eşlik eden kaşeksi sendromunun bir habercisi olabilir (Şekil 4) (46).

Maligniteli hastada kaşeksi, yağ dokusu azalmasının da eşlik edebileceği temelde çizgili kas kaybı ile karakterize, konvansiyonel nütrisyonel tedaviyle tam olarak düzeltilemeyen, ilerleyici işlev kaybına neden olan, multifaktöriyel ve kompleks bir metabolik sendrom şeklinde tanımlanmaktadır. Patofizyolojisinde; artmış glukoz, protein ve yağ yıkımı, artmış enerji tüketimi, azalmış albumin üretimi, negatif protein dengesi, negatif enerji dengesi, kas doku kaybı, yağ doku azalması, azalmış oral alım ve yıkım yönünde anormal değişmiş metabolizma (katabolizma artışı) ile karakterizedir. Fearon'a göre kanser kaşeksisi prekaşeksi, kaşeksi sendromu ve refrakter kaşeksi olmak üzere üç evreye ayrılmaktadır (11, 50).



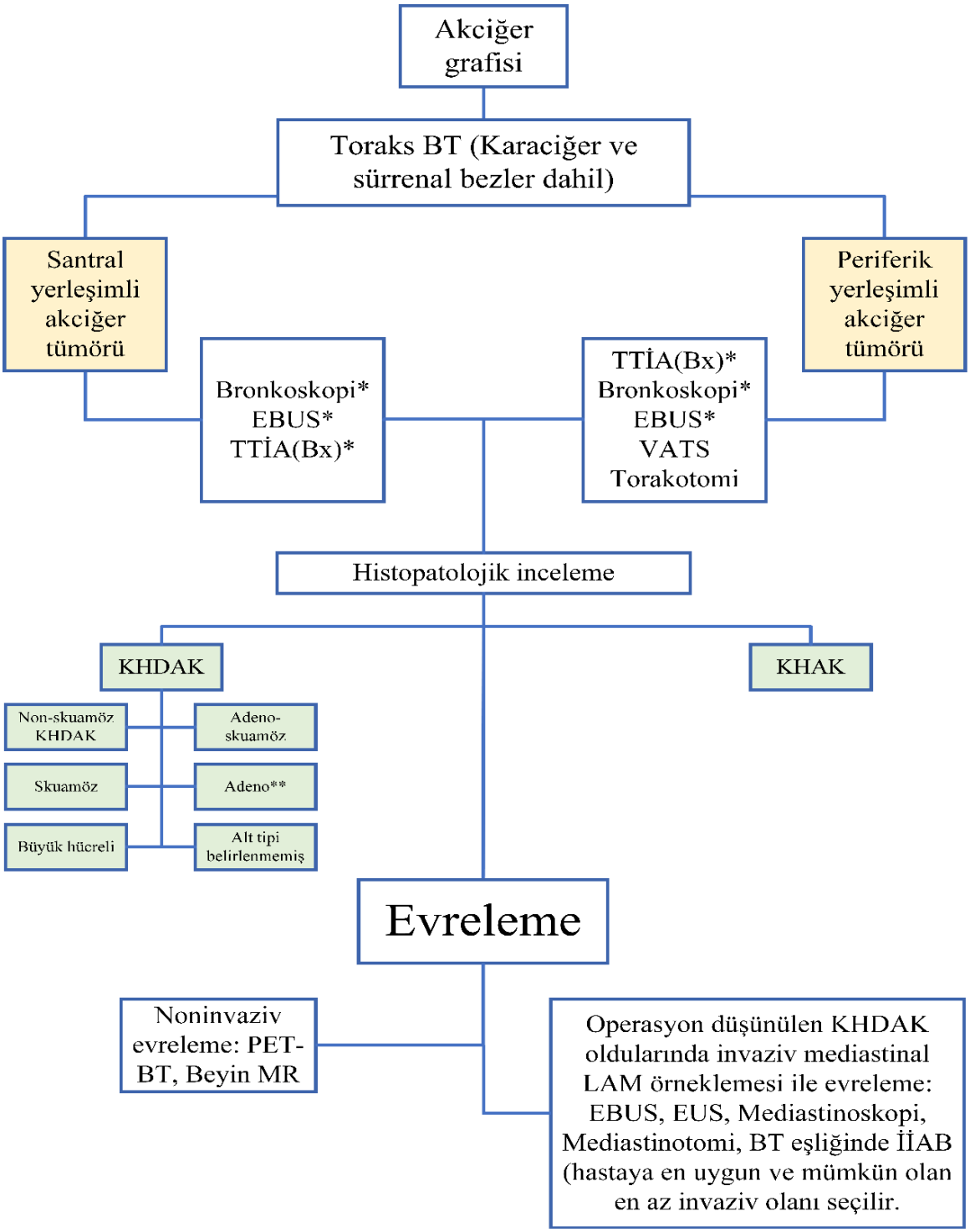
Şekil 4. Kilo kaybı, anoreksi ve kanser kaşeksisi (Uyarlanmıştır. Kaynak (11, 46)).

2.1.4. Akciğer kanserinin tanısı

Akciğer kanserinin yukarıda belirtildiği gibi spesifik bir belirti veya klinik bulgusu olmadığı gibi, var olan bulgular primer tümörün basısına veya metastazlarına ya da paraneoplastik sendromlara bağlı olabilmektedir. Tanısal yaklaşımda ilk sırayı radyolojik incelemeler almaktadır. Konvansiyonel akciğer grafisi, tümörün yerleşimi, uzanımı ve boyutuna göre oldukça değişken bulgular içerebilir. Santral yerleşimli bir tümörde tipik olarak hilus ve çevresinde, perifere doğru düzensiz spiküler uzanımlar gösteren, genellikle homojen

hiperdens lezyon görülebilir. Bunlara bazı hastalarda postobstüktif pnömoni, fokal/segmenter veya total atelektazi eşlik edebilir. Bu şekilde santral yerleşimli bir akciğer tümöründe klasik olarak yassı hücreli karsinom veya küçük hücreli karsinom akla gelir. Periferik yerleşimli tümörde adenokarsinom olma ihtimali daha ön plandadır. Akciğer grafisinde plevral efüzyon akciğer kanseri olgularının %10-15 kadarında görülebilmektedir. Bu nedenle plevral efüzyon olan hastalarda torasentez ile plevra sıvısının sitolojik incelemesi sağlanmalıdır. Akciğer grafisinde kitle düşünülen her hastaya karaciğer ve sürrenalleri de içerecek şekilde (üst batın kesitleri dahil edilmiş) bir Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) incelemesi önerilir. Bu sayede mediyastinal lenf bezleri, eşlik eden pulmoner nodüller, olası metastazlar görülerek daha iyi bir evreleme yapılabilir (36). Akciğer kanseri, beyine en çok metastaz yapan malignite olduğundan, beyin metastazlarının %40-60 kadarı akciğer kanseri olgularında görüldüğünden, akciğer kanseri açısından araştırılan ileri evre (evre 3 ve 4) hastalarda Beyin Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme önerilmiştir (5, 36, 52).

Akciğer kanserinin tanısında radyolojik incelemelerden hemen sonra histopatolojik tanı için doku örneklenmesi gelmektedir. Plevra sıvısı olan olgularda torasentez ve plevra biyopsisi; santral yerleşimli tümörlerde bronkoskopi, periferik yerleşimli tümörlerde BT veya ultrasonografi rehberliğinde ince iğne aspirasyon veya tru-cut biyopsi; mediastinel lenf bezi metastaz şüphesinde bronkoskopi veya endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) eşliğinde bronkoskopi ile lenf nodu örneklemesi önerilmektedir. Bu işlemlerle patolojik tanı elde edilemeyen veya uygun görülen hastalarda Video Aracılı Torakoskopik (VATS) cerrahi, mediastinoskopi veya torakotomi planlanabilmektedir (5, 36). Akciğer kanserinde tanı ve evreleme algoritması Şekil 5'da özetlenmiştir.



* Biyopsi işlemlerinde en az beş biopsi örneği alınması önerilir.
** Sistemik tedaviye aday adenokarsinom olgularında EGFR ve ALK mutasyon analizi önerilir.

Şekil 5. Akciğer kanserinde tanı ve evreleme algoritması (Uyarlanmıştır. Kaynak(5)).

2.1.5. Akciğer kanserinde evreleme

Kanser evrelemesi hasta bakımı, araştırma ve kanser kontrolü için oldukça önemlidir. Akciğer kanserinin evrelemesinde güncel ve geçerli olan sistem, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) tarafından yürütülen, 46 merkez ve 19 ülkenin katılımıyla toplamda 100 binden fazla akciğer kanseri hastasının verilerinin incelendiği evreleme projesi sonucunda IASLC tarafından önerilen ve Ocak 2017 itibariyle tüm dünyada uygulamaya geçen TNM-8 evreleme sistemidir. TNM-8 evrelemesinin hedefleri şunlardır:

1. Tedavi planlamasında klinisyene yardımcı olmak,
2. Sağkalım için tahminde bulunmak,
3. Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine yardımcı olmak,
4. Tedavi merkezleri arasında bilgi alışverişini kolaylaştırmak,
5. Kanser araştırmasına katkıda bulunmak,
6. Kanser kontrol faaliyetlerini desteklemek.

TNM evreleme sisteminde hastalığın anatomik yayılımını tanımlamak için üç temel bileşen değerlendirilir: T, birincil tümörün boyutu; N, bölgesel lenf nodu metastazının yokluğu veya var ise yaygınlığı; M, uzak metastaz yokluğu veya var ise yaygınlığı. Bu üç bileşene eklenen rakamlar, malign hastalığın derecesini gösterir (T0, T1, T2, T3, T4, N0, N1, N2, N3, M0, M1). Genel kural olarak, tüm olgular histopatolojik olarak doğrulanmalı ve evrelendirilmelidir:

a) Klinik evreleme: TNM (veya cTNM) olarak adlandırılan bu evreleme, tedaviden önce elde edilen fizik muayene, görüntüleme, endoskopi, biyopsi, cerrahi ve diğer ilgili incelemelerden elde edilen sonuçlara dayanır. Doğru tedavi seçimi ve sağkalım tahmini için gereklidir.

b) Patolojik evreleme: Cerrahi sonrası histopatolojik sınıflandırma, pTNM olarak adlandırılır, adjuvan tedaviye rehberlik etmek için kullanılır ve sağkalımı ve tedavi sonuçlarını tahmin etmek için ek veriler sağlar.

TNM-8 evrelemesi; KHDAK, KHAK ve bronkopulmoner karsinoid tümörler dahil olmak üzere akciğer karsinomları için de geçerlidir. Bölgesel lenf nodları, supraklaviküler bölgeden diafragmaya kadar olan intratorasik lenf nodlarını içerir. Bunlar; mediastinal, hiler, lober, interlobar, segmental ve subsegmental, skalen ve supraklaviküler lenf nodlarıdır (53, 54).

2.1.5.1. TNM- 8 klinik evreleme sistemi

TNM sistemi ilk olarak 1943 ve 1952 yılları arasında Pierre Denoix tarafından malign tümörlerin sınırlandırılması için geliştirilmiştir. Kısa zamanda uluslararası düzeyde bilimsel katkılar sağlanarak ortalama her on yılda yenilenip geliştirilerek en son 8. revizyonu ile Ocak 2017 tarihinden itibaren günceldir. Güncel TNM sınıflaması Tablo 6'da verilmiştir (55).

T Faktörünün değerlendirilmesi

T faktörü, primer tümöre ait özellikler olan primer tümör boyutunu, lokal invazyonu ve primer tümörle ilişkili nodülleri tanımlar (53). T tanımlamaları Tablo 2'te özetlenmiştir.

Tablo 2. T tanımlarının özeti (53, 54, 56).

Tx		Tümör değerlendirilememiştir veya balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında malign hücre gösterilmesine rağmen görüntüleme yöntemleri veya bronkoskopide tümör saptanamamıştır.
T0		Primer tümör kanıtı yoktur.
Tis		Karsinoma in situ (AIS: Adenokarsinoma in situ SCIS: İn situ skuamöz hücreli karsinom)
T1		En geniş çapı 3 cm veya daha az olan tümör, normal akciğer parankimi veya viseral plevra ile çevrilidir, lober bronşun proksimalinde (örneğin, ana bronş) invazyona dair bronkoskopik kanıt yoktur.
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom (Lepidik paterni baskın, herhangi bir odaktaki en büyük invazyon çapı 5 mm veya daha az olan, en fazla 3 cm çapındaki soliter adenokarsinom)
	T1a	En geniş çapı 1 cm veya daha az olan tümörler. (Nadir görülen, yüzeyel yayılım ile ana bronşun proksimaline uzanabilen ve invaziv bileşeni bronş duvarıyla sınırlı olan tümörler T1a olarak sınıflandırılır.)
	T1b	En geniş çapı 1 cm'nin üzerinde ve en fazla 2 cm olan tümörler
	T1c	En geniş çapı 2 cm'nin üzerinde ve en fazla 3 cm olan tümörler
T2		En geniş çapı 3 cm'nin üzerinde ancak en fazla 5 cm olan tümörlerdir. • Ana bronş invazyonu olması (karinaya olan mesafesi veya karina invazyonu olup olmaması farketmeksizin) • Viseral plevra invazyonu • Hiler bölgeye uzanımı olan kısmi veya total atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
	T2a	En geniş çapı 3 cm'nin üzerinde ve en fazla 4 cm olan tümörler
	T2b	En geniş çapı 4 cm'nin üzerinde ve en fazla 5 cm olan tümörler
T3		En geniş çapı 5 cm'nin üzerinde ve en fazla 7 cm olan tümörler veya şu yapılardan birine direkt invazyon yapmış olan tümörler; parietal plevra, göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard. * Primer tümör ile aynı akciğer lobunda bir veya birden fazla ayrı tümör nodülü olması da T3 olarak sınıflandırılır.
T4		En geniş çapı 7 cm üzerinde olan tümörler veya şu yapılardan birine invazyon; diafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina. * Primer tümör ile aynı taraf akciğerin farklı lobunda bir veya birden fazla tümör nodülü olması da T4 olarak sınıflandırılır.

Tablo 2'te belirtilen genel tanımlamalara ek olarak IASLC tarafından T faktörüne ilişkin üzerinde durulan bazı önemli maddeler şu şekildedir:

1. Viseral plevranın (T2) invazyonu "viseral plevral yüzeye invazyon dahil elastik tabakanın ötesine invazyon" olarak tanımlanır. Bu özellik rutin histolojide net değilse "elastik boyanma" teriminin kullanılması önerilir.
2. Komşu bir lobu, fissür boyunca veya fissürün eksik olduğu bir noktada direkt invazyonla infiltre eden tümör, diğer kriterler daha yüksek bir T kategorisi sağlamadıkça T2a olarak sınıflandırılmalıdır.
3. Frenik sinir invazyonu T3 olarak sınıflandırılır.
4. Vokal kord paralizisi (vagus sinirin rekürren dalının tutulması ile ilişkili); superior vena kava obstrüksiyonu, trakea veya özofagus basısı, primer tümörün direkt invazyonu veya lenf nodu metastazı ile ilişkili olabilir. Primer tümörün direkt invazyonu ile ilişkili vokal kord paralizisi ise, T4 olarak sınıflandırması önerilir. Primer tümör periferik ise, vokal kord paralizisi genellikle N2 ile ilişkilidir ve bu şekilde sınıflandırılmalıdır.
5. T4: "büyük damarlar"
• Aort
• Superior vena kava
• İnferior vena kava
• Ana pulmoner arter (pulmoner trunkus)
• Sağ ve sol pulmoner arterin intraperikardiyal kısımları
• Üst, alt, sağ ve sol pulmoner venlerin intraperikardiyal kısımları olarak belirlenmiştir. Daha distal dalların invazyonu T4 olarak sınıflandırılmaya uygun değildir.
6. "Pancoast" tümörün tanımı, brakiyal pleksusun alt dallarını (C8 ve/veya T1 ve bazı durumlarda, stellat gangliyonu) içeren akciğerin superior sulkusunda ortaya çıkan bir tümörden kaynaklanan semptom kompleksi veya sendrom ile ilişkilidir. Bazı superior sulkus tümörleri daha önde bulunur ve daha az nörolojik semptoma neden olur, ancak subklavian damarları çevreler. Hastalığın derecesi bu tümörlerde değişiklik gösterir ve belirlenen kurallara göre sınıflandırılmalıdır. Vertebra korpusunun veya spinal kanalın invazyonu, subklavian damarların çevrelenmesi veya brakiyal pleksusun üst dallarının (C8 veya üstü) kesin katılımı varsa, tümör T4 olarak sınıflandırılır. T4 hastalığı için hiçbir kriter mevcut değilse, tümör T3 olarak sınıflandırılır.
7. Pariyetal perikarda direkt invazyon T3, viseral perikarda direkt invazyon T4 olarak sınıflandırılır.
8. Kostaya uzanan tümör T3 olarak sınıflandırılır.
9. Nadir görülen, yüzeyel yayılım ile ana bronşun proksimaline uzanabilen ve invaziv bileşeni bronş duvarıyla sınırlı olan tümörler T1a olarak sınıflandırılır.
10. Akciğer kanserinde ek tümör nodüllerinin sınıflandırılması histolojik görünümlerine bağlıdır.
a) Bir akciğer primer tümörü ile ilişkili olarak ilave tümör nodüllerinin bulunduğu çoğu durumda, bunlar, primer tümöre benzer histolojik görünümleri olan metastatik nodüllerdir. Eğer primer tümörün lobuyla sınırlı ise, bu tür tümörler T3 olarak sınıflandırılır. İpsilateral diğer loblarda bulunduğunda T4 olarak ve karşı akciğerde bulunursa M1a olarak adlandırılır.
b) Birden fazla tümör, farklı histolojik hücre tiplerinde olmaları durumunda senkron primer olarak kabul edilebilir. Birden fazla tümör benzer histolojik görünümde iseler, ancak patologun görüşüne göre, morfoloji, immünohistokimya ve/veya moleküler çalışmalardaki farklılıklar gibi özelliklere dayanarak veya skuamöz kanserler söz konusu olduğunda, in situ skuamöz hücreli karsinom ile ilişkili olarak aynı histopatolojik hücre tipinin farklılaşarak farklı alt tipler şeklinde ortaya çıkması gibi durumlarda senkron primer tümörler olarak düşünülebilir. Bu gibi vakalarda, mediastinal nodal metastaz veya ortak bir lenf drenajı dahilinde nodal metastaz

olduğuna dair bir kanıt bulunmamalıdır. Bu durumlarla en çok bronşioloalveoler karsinomlarda veya bir bronşioloalveoler bileşenli karışık alt tip adenokarsinomlarda karşılaşılır. Çoklu senkron primer tümörler ayrı ayrı evrelendirilmelidir. En yüksek T kategorisi ve hastalık evresi seçilmeli ve multipl olma durumu veya tümör sayısı parantez içinde belirtilmelidir, örn. T2 (m). Bu ayrım için klinik olarak uygun olması halinde birden fazla tümör nodülünün hücre tiplerinin histopatolojik olarak doğrulanması gerekebilir (53, 54).

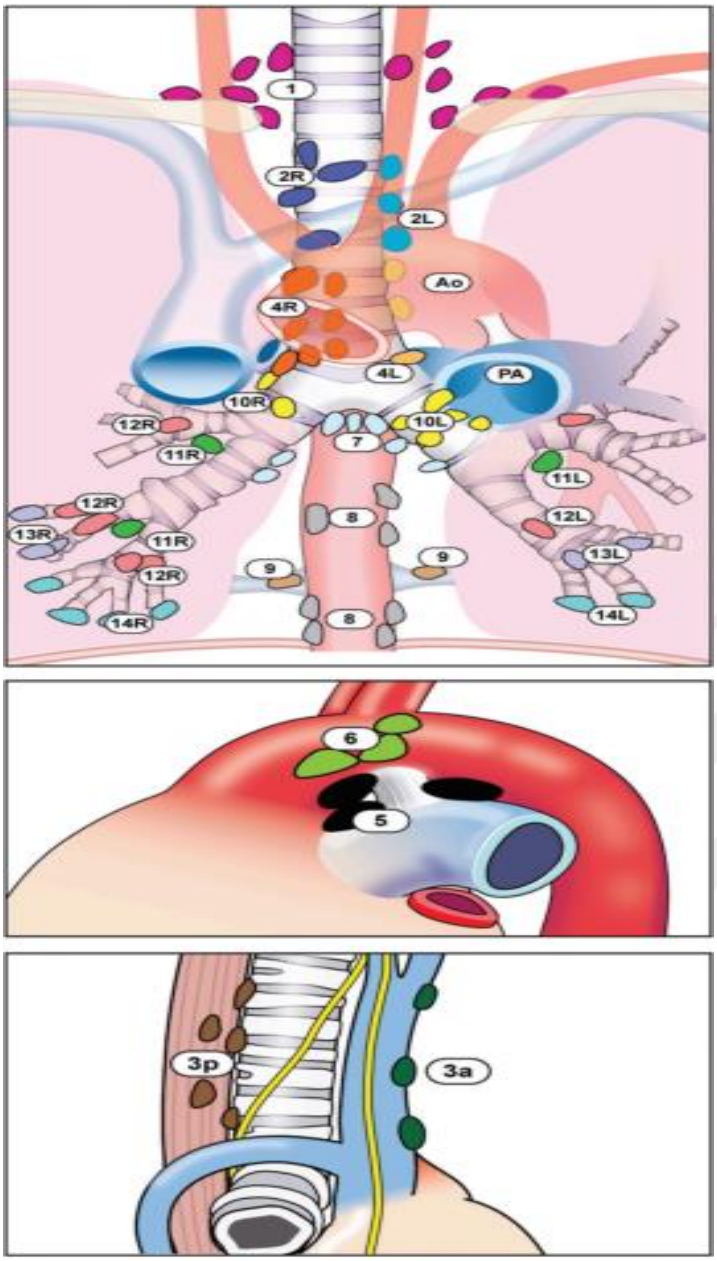
N faktörünün değerlendirilmesi

N faktörü, akciğer kanseri için toplamda 14 istasyonda ele alınan bölgesel lenf nodlarının durumunu tanımlar. N faktörünün tanımlaması Nx, N0, N1, N2 ve N3 şeklindedir. Bölgesel lenf nodları; intratorasik, skalen ve supraklavikuler lenf nodlarıdır. Sağ taraf lenf nodu istasyonu için, istasyon numarasının ardına "R", sol taraf için ise "L" eklenir. Bu şekilde bölgesel lenf nodları istasyonlara ayrılarak adlandırılır. Bölgesel lenf nodu istasyonları; 1L/R, 2 L/R, 3, 4 L/R, 5, 6, 7, 8 L/R, 9 L/R, 10 L/R, 11, 12, 13, 14 şeklindedir (Şekil 6 ve Tablo 3). Skalen, supraklavikuler ve kontralateral mediastinal veya hiler nodlar N3; 1'den 9'a kadar olan istasyonlardaki nodlar N2; 10'dan 14'e kadar olan istasyonlardaki nodlar N1 hastalık olarak tanımlanır (Tablo 4) (36, 53). Metastatik olmayan KHDAK'de mediyastinal lenf nodu evrelemesi Şekil 7'de özetlenmiştir.

Tablo 3. IASLC bölgesel lenf nod istasyonlarının tanımı ve sınırları (53).

Nod İstasyon	Açıklama	Tanımlama
1L/1R	Alt servikal, supraklavikuler, sternal çentik lenf nodları	Üst sınırı: Krikoid kıkırdağın alt kenarı Alt sınırı: Bilateral klavikulalar ile ortada manubriumun üst sınırı 1L ile 1R, trakea orta hat çizgisi ile birbirinden ayrılır.
2L/2R	Üst paratrakeal lenf nodları	Üst sınırı: Akciğer apeksi ve plevral boşluk ile orta hatta manubriumun üst kenarı Alt sınırı: 2L için, arkus aorta üst kenarı; 2R için, innominat ven kaudal kenarı ile trakeanın kesişimi
3	Prevasküler (3a) ve retrotrakeal (3p) lenf nodları	**Sağ taraf 3a (prevasküler)** Üst sınırı: toraksın apeksi Alt sınırı: karina seviyesi Ön duvar: sternumun arka yüzü Arka duvar: superior vena kavanın ön kenarı **Sol taraf 3a (prevasküler)** Üst sınırı: toraksın apeksi Alt sınırı: karina seviyesi Ön duvar: sternumun arka yüzü Arka duvar: sol karotis arteri **3p (retrotrakeal)** Üst sınırı: toraksın apeksi Alt sınırı: karina
4L/R	Alt paratrakeal lenf nodları	4R: sağ paratrakeal düğümleri ve trakea'nın sol lateral sınırına uzanan pretrakeal nodları içerir. Üst sınırı: innominat ven kaudal kenarının trakea ile kesişimi Alt sınırı: azygos ven alt sınırı

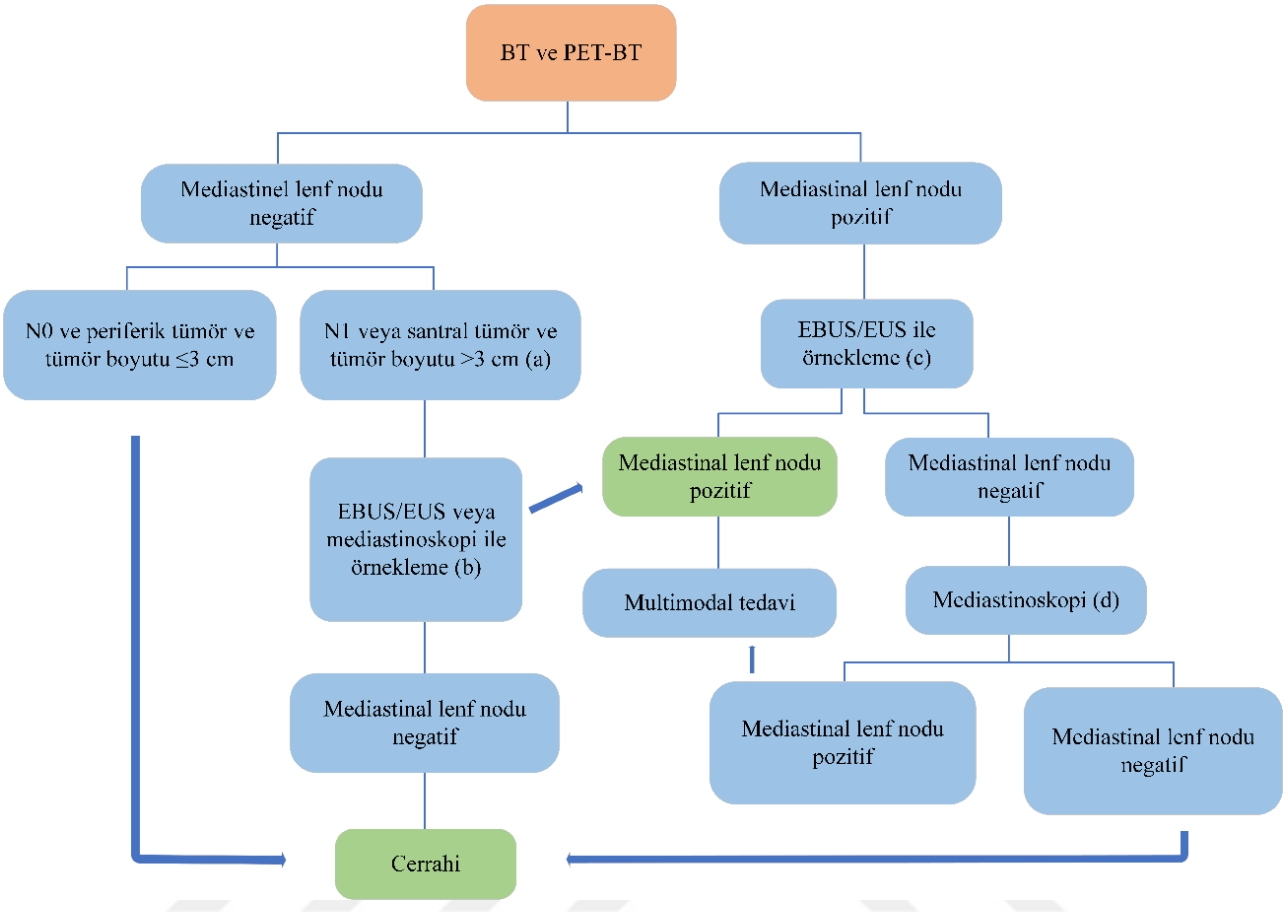
		4L: trakeanın sol yan sınırının solundan, ligamentum arteriosumum medialine kadar olan nodları içerir. Üst sınırı: arkus aorta üst kenarı Alt sınırı: sol ana pulmoner arterin üst kenarı
5	Subaortik lenf nodları (aortopulmoner pencere)	Ligamentum arteriosumun lateralinde yerleşmişlerdir. Üst sınırı: arkus aortanın alt kenarı Alt sınırı: sol ana pulmoner arterin üst kenarı
6	Paraaortik lenf nodları (çıkan aort veya frenik)	Çıkan aort ve aortik arkın ön ve yan tarafındaki lenf nodlarıdır. Üst sınırı: arkus aorta üst kenarına teğet bir çizgi Alt sınırı: arkus aorta alt sınırı
7	Subkarinal lenf nodları	Üst sınırı: trakea karinası Alt sınır: alt lob bronşunun üst sınırı (solda); intermedier bronşun alt sınırı (sağda)
8 L/R	Paraözofageal lenf nodları (karina seviyesinin altında)	Özofagus duvarına komşu olan ve orta hat çizgisinin sağına veya soluna yerleşik lenf nodlarıdır (subkarinal nodlar hariç). Üst sınırı: alt lob bronşunun üst sınırı (solda); intermedier bronşun alt sınırı (sağda) Alt sınırı: diafragma
9 L/R	Pulmoner ligament lenf nodları	Pulmoner ligamentin içinde yerleşik lenf nodlarıdır. Üst sınırı: inferior pulmoner ven Alt sınırı: diafragma
10 L/R	Hiler lenf nodları	Pulmoner venlerin ve ana pulmoner arterin proksimal kısımları dahil olmak üzere ana bronş ve hiler damarlara bitişik nodları içerir. Üst sınırı: azygos veninin alt kenarı (sağda); pulmoner arterin üst kenarı (solda) Alt sınırı: bilateral interlobar bölge
11	İnterlober lenf nodları	Lober bronşların başlangıç noktaları arasındaki nodlardır.
12	Lober lenf nodları	Lober bronşlara bitişik yerleşen nodlardır.
13	Segmental lenf nodları	Segmental bronşlara bitişik lenf nodlarıdır.
14	Subsegmental	Subsegmental bronşlara bitişik nodlardır.



Şekil 6. IASLC önerisi ile TNM-8 için bölgesel lenf nodu istasyonları (53).

Tablo 4. N faktörü tanımları (36, 53, 54)

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiştir.
N0	Bölgesel lenf nodlarına metastaz yoktur.
N1	İpsilateral peribronşial/hiler/intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt uzanım
N2	İpsilateral mediastinal/subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	İpsilateral veya kontralateral skalen/supraklavikuler lenf nodları ile kontralateral mediatinal/hiler lenf nodlarına metastaz



Şekil 7. Metastatik olmayan KHDAK'de mediastinal lenf nodu evreleme algoritması (57)

M faktörünün değerlendirilmesi

M faktörü, uzak metastazı tanımlar. Akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar beyin, kemik, karaciğer ve sürrenal bezlerdir. Akciğer kanserinde metastaz araştırması ve evreleme için rutin olarak Pozitron emisyon ve bilgisayarlı tomografi (PET-BT) kullanılmaya başlanmıştır. PET-BT, tek başına PET ve tek başına BT'ye üstündür ancak beyin metastazlarında katkısı kısıtlıdır. Beyin metastaz taraması için semptomatik olan her olguya, asemptomatik olsalar da evre 3 ve evre 4 olarak değerlendirilen akciğer kanseri olgularına mümkünse kontrastlı beyin MR, kontrast verilemiyorsa nonkontrast beyin MR çekilmesi, MR çekilemiyorsa BT önerilmiştir. Sürrenal metastazları genellikle asemptomatiktir. Sürrenalde benign lezyonlar da görülebilmekle birlikte, sürrenaldeki lezyonun SUVmax 2.5 ve üzeri ise %88 sensitivite ve %94 spesifite ile malign ve metastatik durumlar akla gelmelidir (52, 54). M faktörü tanımları Tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5. M tanımları (36, 53, 54)

M0		Uzak metastaz yoktur.
M1	**M1a**	Bir karşı akciğer lobunda ayrı tümör nodülü/nodülleri, plevral nodüller, malign plevral/perikardiyal efüzyon
	M1b	Tek bir organda tek bir ekstratorasik metastaz, tek bir uzak (bölgesel olmayan) lenf nodu metastazı
	M1c	Bir veya birden fazla organda birden fazla ekstratorasik metastaz

Akciğer Kanseri için IASLC önerileriyle 8. TNM klinik evrelemesi Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Akciğer Kanseri için IASLC önerileriyle 8. TNM klinik evrelemesi (53, 54, 56)

Klinik Evre	T (tümör)	N (nod)	M (metastaz)
Okült karsinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

N- olan evre 1A, 1B, 1C, 2A, 2B (T3N0M0) hastalar "Erken Evre Hastalık"; N+ olan evre 2B (T3N1M0), evre 3A, 3B, 3C hastalar "Lokal İleri Evre", M1a, M1b veya M1c olmak üzere herhangi bir uzak metastazı bulunan hastalar ise "Metastatik İleri Evre" olarak tanımlanır. Lokal ileri evrede T3 olan tümörler "potansiyel rezektabl", T4 olanlar ise "potansiyel inrezektabl" olarak tanımlanır (53).

2.1.6. Akciğer kanserinde sağkalım göstergeleri

Dünya genelinde malignite nedenli ölümler sıralamasında erkekler için 1. sırada, kadınlar için ise meme kanserinden sonra 2. sırada akciğer kanserine bağlı ölümler yer almaktadır (24). Literatürde; mortalite ve morbiditesi yüksek olan akciğer kanserinin, sağkalımını ve seyrini öngördürecek 160'ın üzerinde belirteç tanımlanmıştır. Tablo 7'de belirtildiği gibi bu belirteçler; 1. Esas belirteçler, 2. Ek belirteçler, 3. Yeni ve umut verici belirteçler şeklinde üç ayrı başlıkta ele alınmıştır. Sağkalımı ve hastalık seyrini etkileyen belirteçler ayrıca tümör ile ilişkili, hasta ile ilişkili ve çevre (tedavi) ile ilişkili olmak üzere üç gruba ayrılırlar. KHDAK hastalarında sağkalımın en güçlü belirteçleri tümörün klinik evresi, tanı anında kilo kaybı ve performans durumudur. Kilo kaybı hasta ile ilişkili esas belirteçlerdendir (53, 55, 58).

Tablo 7. KHDAK'de sağkalım ve hastalık seyri ile ilişkili risk belirteçleri (53, 55, 58)

Belirteçler	Tümör ilişkili	Hasta ilişkili	Tedavi ilişkili
Esas Belirteçler	• **TNM evresi** • T kategorisi* • N kategorisi* • Ekstrakapsuler nodal metastaz* • Oligometastatik hastalık • Superior vena kava obstrüksiyonu • Tümörden etkilenen anatomik bölge sayısı (*: yalnızca opere edilebilen olgularda)	• **Kilo kaybı** • **Performans durumu**	• Kemoterapi • Hedefe yönelik tedavi • Cerrahi rezeksiyon sınırlarının durumu* • Mediasten diseksiyonunun yeterliliği* (*: yalnızca opere edilebilen olgularda)
Ek Belirteçler	• Histolojik tip* • Histolojik grade* • Damar invazyonu* • Tümörün ölçüleri* • Metastaz bölge sayısı • Plevral efüzyon • Karaciğer metastazı • Kan hemoglobin düzeyi • Serum LDH düzeyi • Serum albumin düzeyi (*: yalnızca opere edilebilen olgularda)	• Cinsiyet • Semptom ağırlığı* (*: yalnızca opere edilebilen olgularda)	
Yeni ve umut verici Belirteçler	Moleküler ve biyolojik belirteçler	Yaşam kalitesi Medeni durum Anksiyete/Depresyon	

2.1.6.1. Klinik evre ve histopatolojik alt tip

KHDAK için tanı anındaki klinik evrenin yaş, cinsiyet gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak önemli bir sağkalım göstergesi olduğu, Tablo 8'de görüldüğü gibi erken evrelerde 3 ve

5 yıllık sağkalım oranlarının ileri evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu bildirilmiştir (58). Akciğer kanserinde tanı anındaki klinik evreye göre sağ kalımın incelendiği büyük ölçekli bir araştırmada, yaşa standardize edilmiş 1 yıllık sağkalım oranları, hastalık evrelerine ve popülasyona göre (İngiltere, Kanada, Norveç, Avustralya, Danimarka, İsveç) değerlendirilmiş hem KHDAK hem de KHAK için sağkalım oranlarında ayrı popülasyonlar arasında %10-16 oranında farklılıklarla birlikte, erken evrelerde sağkalımın daha uzun olduğu bildirilmiştir (59). Literatürde, akciğer kanseri için tanı anında erken evre (evre 1 ve evre 2) hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %41 ila %64 olarak bildirilirken, ileri evre (evre 3 ve evre 4) hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı yalnızca %6,6 olarak bildirilmiştir (60, 61).

Tablo 8. KHDAK'de evrelere göre 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları (58).

Klinik Evre	3 yıllık sağkalım oranı %	5 yıllık sağkalım oranı %
I	46-71	38-61
II	33-38	24-34
III	7-18	5-13
IV	2	1

2015 yılı Türkiye Birleşik Veri Tabanı'ndan elde edilen istatistiklere göre ülkemizde 10412 toraks malignitesinin sıklık sırasına göre %97,9'u akciğer kanseri, %2,1'i mezotelyomadır. Akciğer kanserlerinin sıklık sırasına göre %80,5'i KHDAK, %16,1'i KHAK ve %3,4'ü diğer (mukoepidermoid karsinom, malign epitelyal tümör, malign epitelyom, sarkom, malign soliter fibröz tümör) olarak bildirilmiştir. KHDAK olgularının dağılımı ise sıklık sırasına göre %47,1 adenokarsinom, %38,2 yassı hücreli karsinom, %12,7 alt tip belirlenemeyen (NOS), %1,9 büyük hücreli karsinom şeklindedir. KHDAK olgularının yarıya yakınını adenokarsinom olguları oluşturmaktadır (3). Histolojik parametrelerle ilgili olarak, tümör hücre tipinin prognostik önemi (örn., adenokarsinom veya skuamöz hücre) kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Bu konudaki çalışmaların birçoğunda, adenokarsinom varlığının sağkalım üzerinde bağımsız bir olumsuz etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (58).

Akciğer kanserinin histolojik tip ve alt tipleri, Tablo 9'da görüldüğü gibi Dünya Sağlık Örgütü 2015 Akciğer Tümörleri sınıflamasında 6 ana başlıkta ele alınmıştır (53).

Tablo 9. DSÖ 2015 akciğer tümörleri sınıflaması (53, 62).

Akciğer Tümörlerinde Histolojik Tip ve Alt tipler
1. Epitelyal tümörler
• **Adenokarsinom** -Lepidik adenokarsinom -Asiner adenokarsinom -Papiller adenokarsinom -Mikropapiller adenokarsinom -Solid adenokarsinom -İnvaziv müsinöz adenokarsinom Mikst invaziv müsinöz ve müsinöz olmayan adenokarsinom -Kolloid adenokarsinom -Fetal adenokarsinom -Enterik adenokarsinom -Minimal invaziv adenokarsinom Müsinöz Müsinöz olmayan

-Preinvaziv lezyonlar
Atipik adenomatöz hiperplazi
Adenokarsinoma in situ (müsinöz/müsinöz olmayan)

- **Skuamöz hücreli karsinom**
  -Keratinize skuamöz hücreli karsinom
  -Keratinize olmayan skuamöz hücreli karsinom
  -Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
  -Preinvaziv lezyon
  İn situ skuamöz hücreli karsinom

2. Nöroendokrin tümörler

- **Küçük hücreli karsinom**
  -Kombine küçük hücreli karsinom
- **Büyük hücreli nöroendokrin karsinom**
  -Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- **Karsinoid tümörler**
  -Tipik karsinoid tümör
  -Atipik karsinoid tümör
- **Preinvaziv lezyon**
  -Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
- **Büyük hücreli karsinom**
- **Adenoskuamöz karsinom**
- **Sarkomatoid karsinom**
  -Pleomorfik karsinom
  -İğsi hücreli karsinom
  -Dev hücreli karsinom
  -Karsinosarkom
  -Pulmoner blastom
- **Diğer ve sınıflandırılamayan karsinomlar**
  -Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
  -NUT karsinomu (eski adı orta hat karsinomu)
- **Tükrük bezi tipinde tümörler**
  -Mukoepidermoid karsinom
  -Adenoid kistik karsinom
  -Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
  -Pleomorfik adenom
- **Papillomlar**
  -Skuamöz hücreli papillom
  -Glandüler papillom
  -Mikst skuamöz ve glandüler papillom
- **Adenomlar**
  -Sklerozan pnömositom
  -Alveoler adenom
  -Papiller adenom
  -Müsinöz kistadenom
  -Müköz bez adenomu

3. Mezenkimal tümörler

- **Pulmoner hamartom**
- **Kondrom**

- **Perivasküler Epiteloid hücrelerle ilişkili (PEComatöz) tümörler**
  -Lenfanjioleiomiyomatozis
  -Benign PEComa
  Berrak hücreli tümör
  -Malign PEComa
- **Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör**
- **Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis**
- **İnflamatuvar miyofibroblastik tümör**
- **Epiteloid hemanjioendotelioma**
- **Plevropulmoner blastom**
- **Sinovyal sarkom**
- **Pulmoner arteryal intimal sarkom**
- **Pulmoner miksoid sarkom**
- **Miyoepitelyal tümörler**
  -Miyoepitelyom
  -Miyoepitelyal karsinom

4. Lenfohistiyositik tümörler

- Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ekstranodal marjinal zon lenfoması (MALT lenfoma)
- Diffüz büyük hücreli lenfoma
- Lenfomatoid granülomatoz
- İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
- Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz
- Erdheim-Chester hastalığı

5. Ektopik kökenli tümörler

- Germ hücreli tümörler
  -Matür teratom
  -İmmatür teratom
- İntrapulmoner timoma
- Melanom
- Menenjiyom, BBT

6. Metastatik tümörler

- Meme
- Testis
- Kolorektal
- Mide
- Böbrek
- Mesane
- Baş-boyun
- Osteosarkom
- Yumuşak doku sarkomları
- Melanom

2.1.6.2. Komorbid durumlar ve sağkalım

Son yıllarda komorbid durumları olan akciğer kanserli hasta sayısında artış olmaktadır. Ek hastalıklar, akciğer kanseri tedavi süreci ve sonuçları ile sağkalımını etkilemektedir (63).

Literatürde, kronik ek hastalıkları olan kanser hastaları arasında sağkalımın daha kısa olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, komorbiditesi olmayan kanser hastalarında 5 yıllık sağkalım oranlarında artış izlenirken, ciddi komorbiditesi olan hastalar arasında sağkalım benzer şekilde artmamış olduğu bildirilmiştir. Akciğer kanseri hastalarında komorbidite varlığı %26 ile %81 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Akciğer kanseri hastalarının 1-5 yıl izlendiği çalışmalarda, ek komorbiditesi olanların mortalitesinin, hiç komorbiditesi olmayanlara göre 1,1-1,5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu mortalite artışının, meme kanserinde 5 kata kadar, kolon kanserinde 4 kata kadar olmasına karşılık akciğer kanserinde ancak 1,5 kat olması ise, akciğer kanserinin diğer sık görülen kanserlere göre beklenen sağkalımının kısa olmasına bağlanmaktadır. Nitekim ek hastalığı olmayan akciğer kanseri hastalarında 1 yıllık mortalite %70 olarak bildirilmiştir (64). Akciğer kanseri sağkalımı üzerine komorbiditenin etkisini daha iyi anlamak amacıyla, erken evrede tanı almış ve opere edilmiş olan KHDAK hastaları üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, 2005-2010 yılları arasında akciğer kanseri tanısı alan 20,461 hastadan, KHDAK tanısı ile opere edilen 3152 hastanın 5 yıllık sağkalım analizi yapılmış, sağkalımları patolojik T ve patolojik N evrelerine göre ve komorbid durumları da Charlson Komorbidite İndeks (CCI) 0, 1-2, 3 ve üzeri olanlarda karşılaştırılmıştır. Nonmetastatik pT1 tümörü olan hastalardan, CCI 0 yani komorbiditesi olmayan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım %69 (%62-%75, %95 güven aralığı) olmasına karşılık, CCI 3 ve üzeri, ciddi komorbiditesi olan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım %38 (%23-%53, %95 güven aralığı) bulunmuştur (65). Yine KHDAK tanısı ile opere edilen 433 hastanın sonuçlarının incelendiği bir başka çalışmada; operasyon sonrası 5 yıllık genel sağkalım oranları, CCI skoru 0 olan hasta grubunda %52 iken, CCI skoru 3 ve üzeri olan hasta grubunda %28 bulunmuştur (66).

Akciğer kanseri sigara ve yaş ile ilişkilidir. Sigara ve yaş, aynı zamanda komorbiditeler ile de ilişkilidir. Komorbid durumların akciğer kanseri sağkalımı üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırmada 56 farklı hastalık ele alınmış, bunlardan 18'inin (KOAH, konjestif kalp yetmezliği, astım, böbrek hastalığı, pulmoner fibroz, önceki metastatik kanser, tiroid/glandüler hastalıklar, elektrolit dengesizliği, anemi, hematolojik hastalıklar, demans, nörolojik hastalık, AIDS, karaciğer hastalığı, gastrointestinal kanama, bağ doku hastalığı, osteoporoz ve periferik vasküler hastalık) akciğer kanserinde sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (67).

2010 ve 2011 yılında yayınlanan geniş çaplı iki çalışma sonucunda, obezite (VKİ≥30kg/m^2) görülen hastalarda akciğer kanserine bağlı ölüm riskinin, obezitesi olmayan (VKİ normal veya düşük olan) hastalara kıyasla daha az olduğu bildirilmiştir (44, 68). Obez hastalarda da malnutrisyon ve kaşeksi eşlik edebilir. Kaşeksinin eşlik ettiği obezite, sarkopenik obezite olarak tanımlanmıştır. Sarkopenik obezite, yaşlılarda, tip 2 DM veya KOAH tanılı olanlarda, malignite tanılı olanlarda veya organ nakli gerçekleştirilen obez hastalarda, obezite ile sarkopeninin birlikte görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Sarkopenik obezitenin temel mekanizmaları, obez hastalarda inflamasyon ve/veya kas katabolizmasına neden olan inaktivitedir (69).

2.1.6.2.1. Charlson Komorbidite İndeksi

Charlson komorbidite indeksi (CCI), ek hastalıkların sağkalım ve prognoz üzerindeki etkisini daha iyi değerlendirebilmek, bilimsel çalışmalarda ek hastalıkları olanları çalışmalara dahil edebilmek ve daha doğru şekilde randomize edebilmek amacıyla 1984-87 yıllarında Mary Charlson ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir skorlama sistemidir. Bir önceki sistem olan Kaplan-Feinstein metodu kadar etkin, ondan daha basit ve kolayca uygulanabilirdir. Tüm nedenlere bağlı mortalite tahmininde iyi bir yol göstericidir (70). Tablo 10'da CCI hesaplanması belirtilmiştir.

Tablo 10. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) hesaplanması, klasik skorlama (70).

Skor	Hastalık
1	• Miyokard infarktüsü (öyküsü veya EKG bulguları) • Konjestif kalp yetersizliği • Periferik vasküler hastalık (6 cm ve üzeri aort anevrizması dahil) • Serebrovasküler hastalık • Demans • KOAH • Bağ doku hastalığı (Romatolojik) • Peptik ülser • Hafif karaciğer hastalığı (portal hipertansiyon olmayan; kronik hepatit dahil) • Yalnızca diyet ile kontrol altına alınamayan Diyabet (uç organ hasarı yok, tedavi ile kontrol altında) **(40 yaşın üzerindeki her 10 yıl için, toplam skora 1 eklenir)**
2	• Hemipleji/parapleji • Orta-ağır böbrek hastalığı • Diyabet (uç organ hasarı eşlik eden veya kontrol altında olmayan) • Metastatik olmayan tümör (son 5 yılda) • Lösemi (akut veya kronik), Lenfoma
3	• Orta-ağır karaciğer hastalığı
6	• Metastatik solid tümör • AIDS/HIV (asemptomatik HIV enfeksiyonu hariç)

1987 yılından 2011 yılına kadar tüm dünyada araştırmacılar tarafından komorbid durumlar için mortalite tahmininde yaygın şekilde kullanılan Charlson skorlaması ve hastalıklara atfedilen skorlar, aradan geçen yaklaşık 3 dekattan sonra, hastaların daha uzun yaşam süreleri olması ve daha güncel verilerin elde edilmesi ile 2011 yılında yenilenmiştir. Quan ve arkadaşları tarafından yapılan, 6 ülkenin katıldığı büyük ölçekli bir çalışmada yapılan analizler sonucunda, miyokard enfarktüsü, kronik komplikasyonları olmayan diyabet, periferik vasküler hastalık, peptik ülser hastalığı ve serebrovasküler hastalığın mortalite ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (71). Tablo 11'de klasik ve güncellenmiş CCI karşılaştırılmıştır.

Tablo 11. CCI hesaplamasında klasik ve güncel skorlamanın karşılaştırılması (71)

Ek hastalıklar	**Klasik skor**	**Güncel skor**
Miyokard infarktüsü	1	0
Konjestif kalp yetersizliği	1	2
Periferik vasküler hastalık	1	0
Serebrovasküler hastalık	1	0
Demans	1	2
KOAH	1	1
Romatolojik hastalık	1	1
Peptik Ülser	1	0
Hafif karaciğer hastalığı	1	2
Diyabet, kronik komplikasyonları olmayan	1	0
Diyabet, kronik komplikasyonları olan	2	1
Hemipleji veya parapleji	2	2
Böbrek hastalığı	2	1
Herhangi bir malignite, lösemi, lenfoma	2	2
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3	4
Metastatik solid tümör	6	6
AIDS/HIV	6	4
Ek parametreler	**1 yıllık mortalite için Hazard oranı**	
Erkek cinsiyet	1,28	
≥ 65 yaş	4,4	

2.1.6.2.2. KOAH ve akciğer kanseri birlikteliği

Dünya genelinde, tüm ölüm nedenleri sıklık sıralamasında 3. sırada yer alan KOAH ve 5. sırada yer alan akciğer kanseri insanlığın karşılaşmış olduğu iki zor tıbbi konudur. KOAH, akciğer kanserine eşlik eden, akciğer kanseri gibi heterojenite gösteren, akciğer kanseri gibi sigara ve yaş ile ilişkili olan ve akciğer kanseri sağkalımına olumsuz etki eden önemli bir hastalıktır (67, 72). Akciğer kanseri hastalarında komorbid durumların araştırıldığı 1155 akciğer kanseri tanılı hastayı içeren çalışmada, akciğer kanserine en sık eşlik eden hastalığın %28,6 ile birinci sıradaki KOAH olduğu bildirilmiştir (67). 2222 akciğer kanseri hastasının retrospektif olarak incelendiği bir başka araştırmada hastaların %32,6'sında KOAH eşlik ettiği bulunmuştur (72). Yine komorbiditeler ile akciğer kanseri sağkalımının araştırıldığı bir epidemiyolojik kohort çalışmasında, akciğer kanseri tanısı alan hastalarda %73,3 oranında eşlik eden hastalıklar olduğu bildirilmiş ve eşlik eden hastalıklar, sıklıklarına göre 1. sırada KOAH (%52,5), 2. sırada diyabet (%15,7) ve 3. sırada konjestif kalp yetersizliği (%12,9) şeklinde bulunmuştur (63). Bir çalışmada akciğer kanseri hastalarının %39'unda KOAH, %59'unda amfizem, %69'unda KOAH veya amfizem eşlik ettiği bulunmuştur (73).

Akciğer kanseri hastalarında; yaş, cinsiyet, VKİ, sigara içme durumu ve tedavi yöntemleri gibi sağkalımı etkileyen diğer faktörlerden bağımsız olarak KOAH varlığının, genel sağkalımı azalttığı (HR 1.28, 95%CI 1.05–1.57) bildirilmiştir (72).

2020 GOLD rehberinde de KOAH ve akciğer kanseri arasında yakın bir ilişki olduğuna değinilmiştir. Amfizem ve akciğer kanseri arasındaki ilişkinin, hava akımı kısıtlanması ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiden daha güçlü olduğu, en fazla riskin hem amfizem hem de hava akımı kısıtlanması bulguları olan kişilerde gözlendiği, ileri yaş ve daha yüksek sigara içme öyküsü ile riskin daha da arttığı belirtilmiştir. Akciğer kanseri hastalarında KOAH varlığı, daha kötü sonuçlar ve artmış postoperatif komplikasyon oranı ve solunum fonksiyon testleri bozuk olan hastalarda inoperabilite nedenidir (74, 75).

2.1.6.2.3. KOAH ve kaşeksi

KOAH tanısı olan hastaların bazı yayınlara göre yaklaşık %25'inde (%20-40 prevalans ile), bazı yayınlarda ise %30-70 gibi değişen oranlarda kaşeksi eşlik ettiği bildirilmekte, GOLD evre 2 ve 3 olan KOAH hastalarında kaşeksi prevalansı %25, GOLD evre 4 olan KOAH hastalarında kaşeksi prevalansı %35 olarak bilinmektedir (11, 76-79). Amfizem fenotipinde olan ve hastalık evresi ileri olan KOAH hastalarında kaşeksi prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Pulmoner kaşeksi varlığının, KOAH hastalarının yaşam kalitesi, periferik ve solunum kas fonksiyonları, sağkalım süresinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kaşeksili KOAH hastalarında kaşektik olmayanlara göre medyan sağkalım süresinde %50'lik bir azalma ve solunum fonksiyon testlerinde FEV_1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bildirilmiştir (76, 77, 80-82).

Akciğer kanseri gibi birçok maligniteye bağlı gelişen kaşeksi, "kanser kaşeksi sendromu" olarak adlandırılır. Malignitesi olmayan kişilerde, kronik bir hastalığın yandaşı olarak kaşeksi gelişebilir. KOAH, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı gibi kronik akciğer hastalıklarında gelişen kaşeksi “pulmoner kaşeksi sendromu” olarak adlandırılır. Kilo kaybı çok belirgin ve etiyolojisi iyi belirlenemediğinde irreversibl hale gelmektedir (83). KOAH tanılı hastalarda VKİ düşük hasta grubunda, VKİ normal hastalarla kıyaslandığında NF-Kappa-B ve iNOS ekspresyonu yüksek görülmüş ve kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir (84).

KOAH hastalarında gelişen kaşeksiye neden olan beş temel patogenetik mekanizmadan söz edilmektedir:

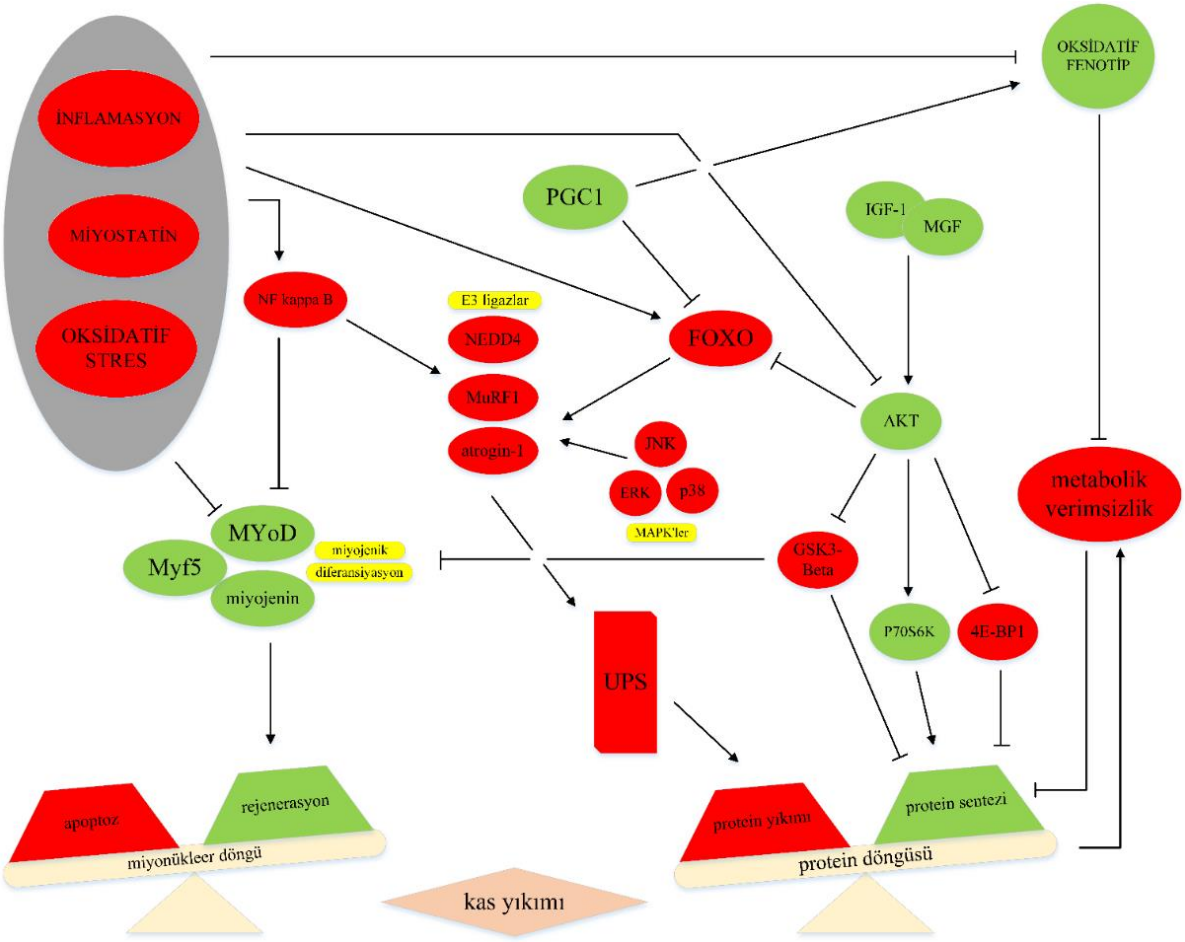
1. Enerji imbalansı,
2. İnaktiviteye bağlı kas atrofisi,
3. Arteryel hipoksemiye bağlı doku hipoksisi,
4. Sistemik inflamasyon, IL-6, IL-6/IL-10 oranı, serum CRP artışı,
5. Anabolizan hormonların yetersizliği, bozulmuş IGF-1/GH oranı (76, 82, 85).

KOAH'ta kaşeksi tetikleyici mekanizmalar şematik olarak Şekil 8'de gösterilmektedir.

Tip 1 kas lifleri, yavaş, oksijene bağlı ve yorulmaya dirençlidir. Tip 2 kas lifleri ise, hızlı ve büyük ölçüde glikolitik depolara bağlıdır. Beslenme yetersizliğinin olumsuz etkilerinin tip 2 kas liflerinde, tip 1 liflere göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Postmortem çalışmalarda, amfizemli hastalarda ölçülen diyafragma ağırlıklarının, vücut ağırlığına göre beklenen diyafragma ağırlığından az olması, diafragma gibi solunum kaslarında, periferik çizgili kaslara göre daha yoğun tip 2 kas lifleri bulunmasına, dolayısıyla beslenme yetersizliğinde solunum kaslarının daha fazla yıkıma uğramasına bağlanmıştır (83).

Kilo kaybı, VKİ'nin düşük olması ve kaşeksi varlığı KOAH hastalarında bağımsız kötü prognostik faktörler olarak raporlanmıştır. Ancak, kaşeksi araştırması için yalnızca kilo kaybı ve VKİ değerlendirilmesi gibi bir yaklaşımın her zaman doğru sonuç vermeyeceği üzerinde durulmaktadır. Kas kaybı sadece düşük VKİ olan KOAH hastalarında görülen bir durum değildir, aynı zamanda tüm vücut yağ kütlesinin göreceli olarak korunduğu veya spesifik viseral yağ birikimi olan normal kilolu hastalarda da olabilir. Bu nedenle, yağsız kitle (Fat free mass, FFM) için değerlendirme yapılmadan, mevcut kas kitlesi kaybı tespit edilemeyebilir. Ayrıca, Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BİA) ile ölçülen FFM değerinin metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile FFM indeksi (FFMI) hesaplanır (86, 87). FFMI, KOAH'ta mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olarak ve VKİ ile karşılaştırıldığında, kas güçsüzlüğü ve bozulmuş egzersiz kapasitesinin daha iyi bir göstergesi olarak bildirilmektedir (77, 82, 88, 89). KOAH gibi kronik hastalıklarda kaşeksi tanımlaması için son 3-12 ayda %5 ve üzeri kilo kaybına eşlik eden kaşeksi belirtileri (halsizlik gibi), iskelet kas kaybı ve biyokimyasal anormallikler (anemi, inflamasyon) üzerinde fikir birliğine varılmıştır (79). Kaşeksi tedavi seçenekleri; megestrol asetat gibi iştah uyarıcılar, antiinflamatuar ilaçlar, ghrelin hormonu ve ghrelin agonisti anamorelin, beslenme desteği ve anabolizanlardır (90). Pulmoner kaşeksiye

yönelik tedavi yaklaşımı olarak oral beslenme desteği, egzersiz ile anabolizan hormon (ghrelin) kombinasyonları önerilmiştir (81, 91, 92).



Şekil 8. KOAH'ta kaşeksi tetikleyici mekanizmaların şematik gösterimi. (Uyarlanmıştır. Kaynak(77)).

Şekil Kısaltmaları: Myogenic differentiation (MYOD), Peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama koaktivatör 1 (PGC1), Forkhead box O (FOXO), Aktive B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcısı (NF kappa B), kas atrofisi F-box (Atrogin-1), muscle-specific ring finger 1 (MuRF1), İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), Mekanik büyüme faktörü (mechanogrowth factor, MGF), serine/threonine protein kinase v-akt murine thymoma viral oncogene (AKT), glycogen synthase kinase 3 beta (GSK 3 beta), eIF4E-binding protein 1 (4E-BP1), ribosomal protein S6 kinase (P70S6K), ubiquitin-proteasome system (UPS), mitogen-activated protein kinase (MAPK), extracellular signal-regulated kinase (ERK), neural precursor cell expressed, developmentally downregulated 4, E3 ubiquitin protein (NEDD4) c-Jun N-terminal kinase (JNK).

2.1.6.2.4. Akciğer kanserinde kaşeksi

Kaşeksi hem KOAH hem de akciğer kanseri hastalarında hastaların yaşam kalitesini, tedavi sonuçlarını ve sağkalım sürelerini olumsuz etkileyen karmaşık bir metabolik sendromdur. Akciğer kanseri hastalarında hem maligniteye bağlı olarak kanser kaşeksisi, hem de sık eşlik eden KOAH'a bağlı olarak pulmoner kaşeksi gelişebilmektedir (11, 83, 93). Kanser tedavisinin planlandığı şekilde tamamlanması ve yan etkilerden korunmak için kaşeksi önem taşır. Kanser hastalarında kilo kaybı ve kaşeksi tümörün kendisine veya tedaviye bağlı olabilen,

sık görülen, istenmeyen bir durumdur. Kas yapı ve fonksiyonları ile kas kitlesi kaybı sıktır. Kanserli olguların yaklaşık %60-80 kadarında tanı anında kaşeksi riski olduğu belirtilmiştir. Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %20-30 kadarının beslenme bozukluğunun yol açtığı sorunlar nedeniyle kaybedildiği bildirilmektedir (46, 93).

Sistemik inflamasyon sendromu, maligniteli hastalarda sık görülen bir durumdur. Sistemik inflamasyon sendromunun şiddeti hastalar arasında değişiklik gösterebilmekle birlikte, hastalarda şu metabolik yolakların tamamı etkilenir:

- Protein metabolizması: sistemik inflamasyon, değişmiş protein döngüsü, yağ ve kas kitlesi kaybı ve akut faz proteinlerinin üretiminde bir artış ile ilişkilidir.
- Karbonhidrat metabolizması: sistemik inflamasyon sıklıkla insülin direnci ve bozulmuş glikoz toleransı ile ilişkilidir.
- Lipid metabolizması: lipid oksidasyon kapasitesi kanser hastalarında ve özellikle de kilo kaybının varlığında korunmuş, hatta artmıştır (94).

Kemoterapinin neden olduğu kas yıkımı hakkında farklı mekanizmalar ortaya konmuştur. Bunlardan biri proteazom bağımlı protein degradasyonudur. Murf1 ve Atrogin1 gibi ubikuitin ligazlar bunda rol alır ve sürecin indirekt belirteçleridir. NF-kappa-B hem tümörle ilişkili hem de sisplatin gibi kemoterapötiklere bağlı kas yıkımında aracıdır. Hem kemoterapi hem tümör dokusu birçok ortak proteinin yıkımı ile ilişkili bulunmuştur. Mitokondri fonksiyonları, TCA (trikarboksilik asit) siklusu, yağ asidi metabolizması ve kalsiyum sinyali kemoterapi ilaçlarına bağlı etkilenen yolaklardandır. MAPK (mitogen-activated protein kinase) artışı, hücre içi mitokondri sayısının azalması ile ilişkilidir, nitekim literatürde kas kaybının ERK1/2 ve p38 MAPK'lerinin artımıyla beraber olduğu bildirilmiştir (95).

2.1.6.2.4.1. Kaşeksi mekanizmaları

Kanser kaşeksisinin temelinde üç önemli etmen vurgulanmaktadır: 1. normal anabolik dengenin bozulması, 2. sekonder nutrisyonel etki oluşturan semptomlar, 3. anormal metabolik değişimler ve katabolizma artışı.

Oral alım, anabolik endokrin ortam ve fiziksel aktivitenin trofik etkisi tarafından desteklenir. Bütün kaşeksi türlerinde anoreksi yani oral alımda azalma, fiziksel inaktivite ve endokrin çevrede bozulma ortak özelliklerdir. Kanser hastalarında, erken doyma, ağrı, yorgunluk, tedavi yan etkileri, depresyon, bulantı ve konstipasyon, anoreksiye yol açarak kaşeksi riskini artırır. Hem tümörün kendisinden hem de tümöre yanıt olarak ortaya çıkan inflamasyon, anormal metabolizma ve katabolizma artışına yol açar (11).

Kanser kaşeksisi; sistemik inflamasyon, vücut ağırlığı kaybı, iskelet kası ve beyaz yağ dokusu atrofisi ile karakterize bir yıkım sendromudur. Altta yatan mekanizmalar net değildir. Bu hastalarda kaşeksinin ilk aşamalarında henüz iskelet kası atrofisi başlamadan önce beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi fenomeni tanımlanmıştır. Bu durumun, UCP-1 (uncoupling protein-1)'in artmış ekspresyonu sonucunda mitokondride ATP yerine ısı üretimi ve dolaylı olarak lipid mobilizasyonuyla ilişkili olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (96). Bununla birlikte, hayvan deneylerinde uygulanan 100'e yakın farklı yöntemin (gıdalar, ilaçlar, gen müdahaleleri, yaşam şartları değişimleri) beyaz yağ dokusunda kahverengileşmeye sebep olduğu görülmüş; bu uygulamalar "kahverengileştirici ajanlar" olarak isimlendirilmiştir (97). Bunların içinde beta adrenerjik agonistler, leptin, prostaglandinler (PGE_2 ve PGI_2), kardiyak natriüretik peptidler, tiroid hormonları, PPAR alfa ve gama ligandları gibi ilaçlar ve mediyatörler; diyette metiyonin ve lösin kısıtlaması, kapsaisin ve analogları, somon protein hidroksilatı gibi gıda düzenlemeleri bulunmaktadır (98).

Kanser kaşeksisi, ön planda kas proteinlerinin yıkımının olduğu, viseral protein rezervlerinin genellikle korunduğu, kas yıkımı, protein sentezinde azalma ve negatif nitrojen dengesi ile karakterizedir. Etiyopatogenezini anlamak için yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, kaşeksinin birçok biyolojik yolakta girift etkileşimler sonucu geliştiğini göstermektedir. Bu yolaklar; proinflamatuar sitokinler (IL1, IL-6, IFN-γ ve TNF-α),

nöroendokrin hormonlar, pozitif ve negatif büyüme faktörleri (IGF, PIF, myostatin), transkripsiyon faktörleri (NF-κB, STAT), lipolitik ve proteolitik enzimlerin patolojik düzeyleri ve diğer sinyal yolaklarını kapsamaktadır (11, 46). Kanser kaşeksisinde kas yıkımına neden olan temel yolaklar ve özellikleri Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Kanser kaşeksisinde kas yıkımı (Uyarlanmıştır. Kaynak (11))

Kas yıkımında rol alan temel yolaklar	Temel özellik
1. Lizozom sistemi	Hücre dışındaki proteinlerin yıkımından sorumludur.
2. Sitozol sistemi/kaspaz bağımlı sistem	Hücre içinde kalsiyum ile aktive olarak, hücrenin otolizi, doku hasarı ve nekrozdan sorumludur.
3. Ubiquitin yolağı (Ubiquitin-proteazom bağımlı sistem)	Tümörden salgılanan inflamatuar sitokinlerin uyardığı kas kaybıyla ilişkili en önemli hücre içi sistemdir. Kanser kaşeksisinde protein yıkımının başlıca nedenidir. Fosfatidil-inozitol-3 kinaz üzerinden etki eder. Reaktif oksijen radikalleri (ROS), TNF-alfa, proteoliz indükleyici faktör (PIF), PGC-1-alfa ve IGF-1 ile etkileri düzenlenir.
4. Miyostatin	Kas kitlesinin negatif regülasyonunda önemli rol oynayan hücre dışı sitokindir. Kanser kaşeksisinde ortaya çıkan kas kaybı patogenezinin temelidir.

2.1.6.2.4.2. Kaşeksi tanısı

Fearon'a göre kanser kaşeksisi için şu üç durumdan herhangi birinin olması tanısal kabul edilmiştir:

1. Son 6 ayda vücut ağırlığının istemsiz olarak %5'ten fazla kaybı (basit açlık olmadan); veya
2. İstemsizce %2'den fazla herhangi bir ağırlık kaybı ile VKİ'nin 20 kg/m²'nin altında olması; veya
3. İstemsizce %2'den fazla herhangi bir ağırlık kaybı ile birlikte apendiküler iskelet kası indeksinin sarkopeni ile uyumlu olması (erkekler <7,26 kg/m²; kadınlar <5,45 kg/m²) (50).

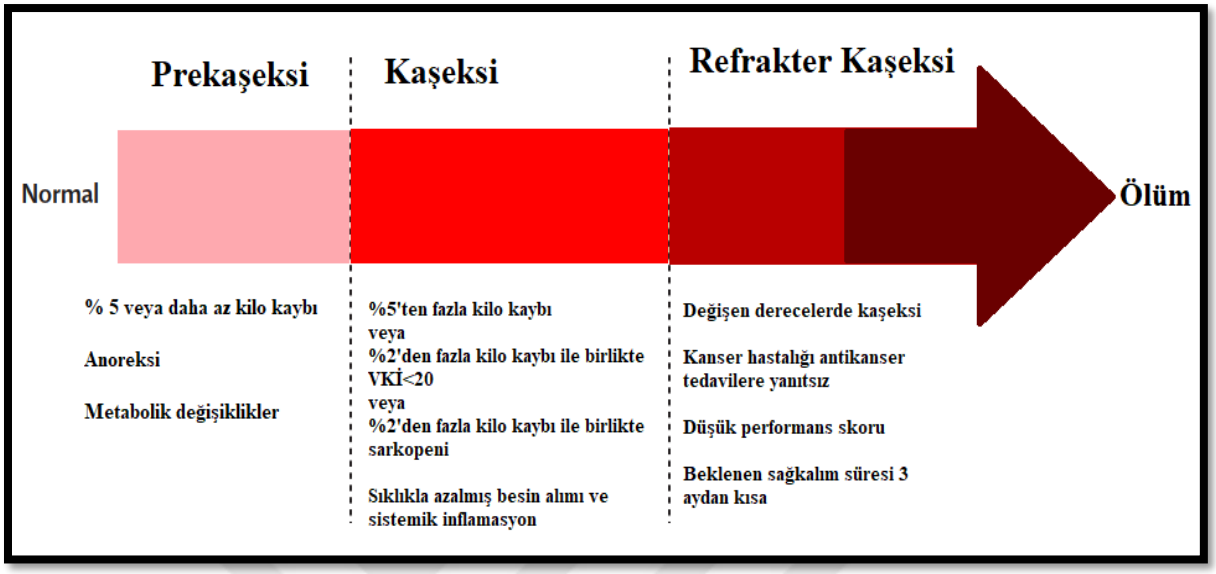
İskelet kas yıkımını değerlendirmek için cinsiyete özgü tanımlanmış referans değerler ve vücut kompozisyonu ölçümleri gereklidir. Kanser hastaları için genel olarak kabul edilen referans, 5. persentilin altında kas ölçümü olmasıdır. Kas ölçümü şu yollarla değerlendirilebilir:

1. Antropometri ile orta üst kol kas alanı (erkekler <32 cm², kadınlar <18 cm²);
2. Dual enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile belirlenen apendiküler iskelet kası indeksi (erkekler <7,26 kg/m²; kadınlar <5,45 kg/m² olması);
3. BT görüntüleme ile saptanan lomber iskelet kası indeksi (erkekler <55 cm²/m²; kadınlar <39 cm²/m² olması);
4. Biyoelektriksel impedans analizi (BİA) ile belirlenen kemikler hariç tüm vücut yağsız kitle indeksi (FFMI)'nin erkeklerde <14,6 kg/m²; kadınlarda <11,4 kg/m² olması.

Ayrıca sıvı retansiyonu, büyük tümör kitlesi veya obezite varlığında doğrudan kas ölçümü önerilir (50).

Kanser kaşeksisinin patofizyolojisinde, azalmış gıda alımı ve anormal metabolizmanın değişik kombinasyonları tarafından meydana getirilen negatif protein dengesi ve negatif enerji dengesi temel bileşenlerdir (11, 50).

Kanser kaşeksisi, birbiriyle klinik olarak ilişkili olan üç evrenin olduğu bir süreklilik spektrumudur. Kanser kaşeksisinin üç evresi; prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksidir (Şekil **9**). Hastaların tamamı baştan sona bu aşamaların her birini tek tek geçmezler ve bu konuda daha net bilgi için ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır (50).



Şekil 9. Kanser kaşeksisinin evreleri. (Uyarlanmıştır. Kaynak (50))

2.1.6.2.4.4. Solunum kası atrofisi

Deneysel hayvan çalışmalarında, kanser kaşeksisi ve kalp yetersizliğinde görülen solunum kası atrofisi ve disfonksiyonunun bazı spesifik patolojik özellikleri ortaya konmuştur. Solunum kaslarının atrofisi, iskelet kas yıkımının bir parçası gibi görülmektedir. Birden çok ek hastalığı olan ileri yaş hastalarda, solunum kas kaybı ile ilişkili olarak nefes darlığı ve fonksiyon kısıtlanması riskinin arttığı bildirilmektedir (99). 2003 yılında P. aeruginosa ile persistan pulmoner enfeksiyonu olan hastalarda alt ekstremite kas güçleri korunmasına rağmen diyafragma kontraktilitesinde belirgin bozulma olduğu gösterilmiş, bu durum "Preferential Diaphragmatic Weakness (Öncelikli Diyafragmatik Zayıflık)" şeklinde isimlendirilmiştir (100). Daha sonra 2014 yılında yayınlanan başka bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde takip edilen sepsisli hastalar ele alınmış, daha önce hayvan çalışmalarında da bildirildiği gibi psoas ve diyafram kaslarında kayıp meydana geldiği, ayrıca kas kaybının iskelet kası olan psoasa kıyasla en önemli solunum kası olan diyafragmada daha belirgin olduğu bildirilmiş, bu duruma "Preferential Diaphragmatic Atrophy (Öncelikli Diyafragmatik Atrofi)" adı verilmiştir. (101). Farelerde yapılmış olan bir deneysel araştırmada, kolon kanseri olan fareler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kanser kaşeksisinde belirgin diyafragma atrofisi ve solunum fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir. Hipoksi uygulandığında kontrol grubunda solunum frekansı ve dakika ventilasyonu artarken, kaşeksi grubunda hipoksiye ventilasyon yanıtı verilemediği bildirilmiştir. Bu çalışmada kanser kaşeksili farelerde diyafragma atrofisi ve kalsiyum duyarlılığının azalması sonucu %30 ileti yavaşlaması ile %18 kontraktilite azalması bulunmuş, bunun nedenleri in vitro incelendiğinde hem tip 1 hem tip 2 kas liflerinde kontrol grubuna göre azalma olduğu gözlenmiş, atrofi ile ilişkili genler olan atrogin-1 and MuRF1 (muscle-specific RING finger 1)'i kodlayan mRNA düzeylerinde ise istatistiksel anlamlı oranda artış olduğu saptanmıştır. Kontraktilite azalmasının tip 2 (glikolitik) liflerde, tip 1 (oksidatif) liflere göre daha belirgin olduğu vurgulanmıştır. Bu bilgiler ışığında kanser kaşeksisinde solunum kası atrofisinin net olarak anlaşılması için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (102).

2.1.6.4. VKİ, Performans durumu, kilo kaybı, kaşeksi, NRS-2002 skoru ve sağkalım

Akciğer kanseri hastalarında VKİ ile sağkalım ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişmektedir. Bu konuya açıklık getirmek amacıyla 2017 yılında yayınlanan ve literatürde yer alan 51 çalışmadan toplamda 3.152.552 akciğer kanseri hastasını içeren bir metaanalize göre VKİ değerleri yüksek olan hasta grubunun sağkalımı, VKİ düşük olan hastalara göre daha uzun bulunmuş, etnisiteye göre analiz edildiğinde Asyalı akciğer kanseri hastalarında VKİ'de her 5 kg/m2'lik artış genel sağkalım oranında %28'lik bir artış ile ilişkili bulunmuştur (103). VKİ düştükçe medyan sağkalım süresinin azaldığı bildirilmiştir (49).

Performans durumu, akciğer kanseri hastalarının tedavi öncesi değerlendirilmesi ve izleminde kullanılmaktadır (57). Akciğer kanserli hastaların performans durumlarının değerlendirilmesinde Karnofsky ve ECOG performans skorları kullanılmış olmakla beraber, ECOG performans skorunun daha kolay hesaplanması ve prediktif doğruluğu yüksek olması nedeniyle Karnofsky skorlamasına tercih edilebileceği bildirilmiştir (104). Hastaların performans durumlarının belirlenmesinde bir diğer önemli husus da akciğer kanseri hastalarında düşük performans skorunun (2 ve üzeri) raporlanandan daha yüksek olduğunun bildirilmiş olmasıdır. 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada, 503 akciğer kanseri hastasının sadece 167'si sağlık hizmeti sağlayıcılarınca düşük performans skoru (ECOG-ps 2,3 ve 4) ile raporlanmış olmasına rağmen, eş zamanlı olarak hastaların kendilerini ECOG-PS cetveline göre değerlendirmeleri sonucunda 503 hasta arasında düşük performans skorlu hasta sayısının 167'den 248'e yükseldiği bildirilmiştir (105). Performans durumu ve kilo kaybı KHDAK hastalarında sağkalımın iyi bir göstergesidir (53). Bir çalışmada akciğer kanserinde medyan sağkalım süresi ECOG 0-1 olan hasta grubunda 15,9 ay olmasına karşılık, ECOG 2-4 olan hastalarda 6,1 ay bulunmuştur (106).

Tablo 13. DSÖ-ECOG performans cetveli (Uyarlanmıştır. Kaynak (57))

Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlamasız yapabilir	0
Zorlu fiziksel aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta hafif işleri yapabilir	1
Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebilir ancak herhangi bir işte çalışamamaktadır.	2
Kendi bakımını yapmakta zorlanır, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatar ya da sandalyede oturur	3
Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlıdır	4

Maligniteli hastalarda %5 kilo kaybı olması olumsuz prognoz için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve %10, %15, %20 ve üzeri gibi kümülatif olarak kilo kaybı yüzdesi arttıkça medyan sağkalım süresinde azalma olduğu bildirilmiştir (49). Evre 4 KHDAK hastalarında tanı öncesi son altı ayda %5 kilo kaybı olması 3 aylık sağkalım hızı için olumsuz bir prognostik gösterge olarak bildirilmiştir (107).

Kanser kaşeksisi, kanser mortalitesinde, kanser cerrahisi komplikasyonlarında ve kemoterapi toksisitesinde artış ile ilişkili olan iskelet kası yıkımı ile karakterizedir (49). Akciğer kanserli hastaların yaklaşık üçte ikisinde tanı anında kaşeksi olması ve sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmesine rağmen kaşeksi mekanizmaları konusundaki bilgiler kısıtlıdır. Kaşeksinin başlangıcında beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi yeni tanımlanan ve önemli görülen bir fenomendir. Kanser kaşeksisinde inflamasyon belirteçlerinden IL-1α, TNF-α ve IL-6 önemli görülmüştür (108). Hem KOAH hem de kanser kaşeksisinde IL-1, IL-6, atrogin-1 (muscle atrophy F-box) ve MuRF1 (muscle-specific ring finger 1) üzerinde durulmaktadır (82,

102). Kanser kaşeksisinde BAT (browning of WAT: white adipose tissue, Tr. beyaz yağlı dokunun kahverengileşmesi) geliştiği bildirilmiş, fakat KOAH hastalarında bu fenomen ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bununla beraber Schols tarafından düşük VKİ'li ve amfizemli KOAH hastalarında yağ kitlesi ve beyaz yağ dokusundan salınan leptin düzeylerinde azalma bildirildiğinden KOAH hastalarında gelişen pulmoner kaşekside de kanser kaşeksisinde olduğu gibi potansiyel olarak BAT fenomeni eşlik edebileceğinden söz edilmektedir (109).

ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) beslenme riskini "gerçek veya potansiyel beslenme durumuna ve metabolik duruma göre hastalık veya ameliyattan daha iyi veya daha kötü bir sonuç alma şansı" olarak, beslenme taramasını ise "sağlık ekiplerince gerçekleştirilen hızlı ve basit bir süreç" olarak tanımlar. Malnutrisyon risk taraması sağlık kurumlarına başvuran tüm olgularda yapılması önerilen bir işlemdir. Malnutrisyon riskinin taranması amacıyla ESPEN tarafından NRS 2002 önerilmiştir (Tablo 14) (69). NRS 2002 skorlama sistemi kriterleri, 2002 yılında yayınlanan geniş çaplı bir araştırma sonucunda belirlenmiştir (110). NRS 2002 toplam puanının ≥3 olması "malnutrisyon riski" olarak tanımlanır. Akciğer kanserli hastaların bir çalışmada yaklaşık üçte birinde, diğer bir çalışmada ise yaklaşık yarısında malnutrisyon riski bildirilmiştir (111, 112). Literatürde, akciğer kanseri hastalarında NRS 2002 skoru 2 ve daha düşük olanların genel sağkalımının ve tümörün tedavi yanıtının, NRS 2002 skoru 3 ve üzeri olanlara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (112).

Tablo 14. Nutrisyonel risk taraması (NRS 2002), ilgili literatürden tercüme edilerek uyarlanmıştır. Kaynak (110)

Beslenme Bozukluğu		**Hastalığın Ağırlığı**	
Yok-0	Normal beslenme durumu	**0**	Normal besin ihtiyacı
Hafif-1	Son 3 ayda> %5 kilo kaybı Veya Son bir haftada normal gereksinimin %50-75'inden daha az besin alımı	**1**	Kalça fraktürü, Kronik hastalıkları ve akut komplikasyonları: siroz, KOAH, hemodiyaliz gerektiren son dönem KBY, DM, malignite.
Orta-2	Son 2 ayda> %5 kilo kaybı Veya Son bir haftada normal gereksinimin %25-50'si kadar besin alımı Veya VKİ 18,5-20,5 + genel durum bozukluğu	**2**	Majör abdominal cerrahi, inme, ağır pnömoni, hematolojik malignite.
Ağır-3	Son 1 ayda> %5 kilo kaybı (son 3 ayda ~> %15 kayıp) Veya VKİ<18,5 + genel durum bozukluğu Veya Son bir haftada normal gereksinimin %0-25'i kadar besin alımı	**3**	Kafa travması, kemik iliği transplantasyonu, yoğun bakım hastaları (APACHE 10 ve üzeri)
Skor	En yüksek skora denk gelen değişken seçilerek beslenme skoru bulunur.	**Skor**	En yüksek skora denk gelen değişken seçilerek hastalık skoru bulunur.
Toplam Puan	**Beslenme skoru + Hastalık skoru**		
Yaş ≥ 70 ise Toplam Puan'a 1 skor daha eklenir. Yaşa göre düzeltilmiş Toplam Puan ≥ 3 ise Nutrisyonel Destek Tedavi başlanır.			

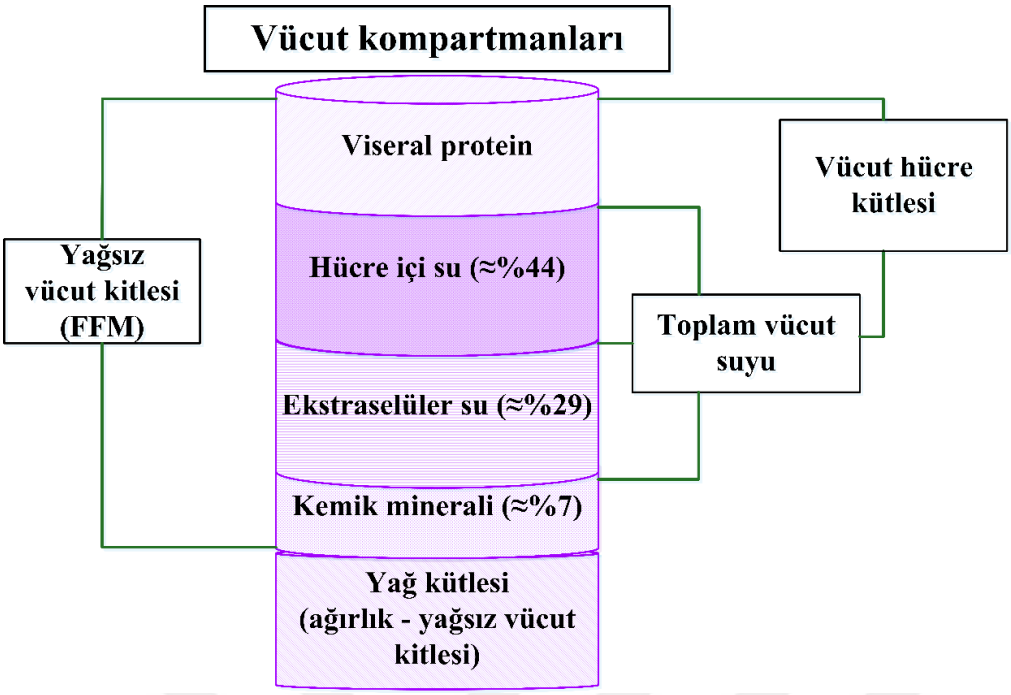
2.1.6.5. Vücut kompozisyonları, kas kitlesi, vücut yağ yüzdesi, FFM, FFMI ve prognostik önemi

Akciğer kanseri hastalarında kas kitlesi kaybı sık görülen ve sağkalımı olumsuz etkileyen bir durumdur. Akciğer kanserinde etkin bir antikanser tedavi ile tümörün kas kitlesi üzerindeki katabolik etkileri kontrol altına alınabilir hatta tersine çevrilebilir. Bu bağlamda yapılmış olan prospektif bir çalışmada, büyük çoğunluğu ileri evre olan ve tanı anında sarkopenisi olan akciğer kanseri hastalarında, kemoterapi döneminde kas kitlesi sabit kalan hastalar ile kas kitlesi artan hastalarda medyan sağkalım süresinin, kas kitlesi azalanlara kıyasla daha uzun olduğu gözlenmiştir (113).

Yağ depoları ile hastalık yükü ve mortalite oranının araştırıldığı 5 yıllık takibe dayanan bir çalışmada, viseral, perikardiyal, paraaortik ve ciltaltı yağ dokusu BT ile tespit edilmiş, yağ depolarının artışının kardiyovasküler hastalık ve kanser yükünü artırdığı bildirilmiş, ancak tüm nedenlere bağlı mortalite üzerinde herhangi bir etkisi gösterilememiştir (114). Vücut yağ yüzdesi (BF%), VKİ ve etnik kökenlere göre farklılıklar göstermektedir. Singapurlu Çinli, Malay ve Hintlilerin dahil edildiği bir çalışmada her bir vücut yağ yüzdesine denk gelen VKİ değerleri kıyaslandığında, Singapurlu Çinlilerin ortalama 3 kg/m^2 daha düşük VKİ değeri ile diğer etnik gruplardaki ile benzer vücut yağ yüzdelerine ulaşmış olduğu görülmüş ve Singapurlu Çinlilerde, VKİ'ne göre aşırı kilolu ve obezite sınırının WHO tarafından tanımlanmış olan 25 ve 30 kg/m^2 'den sırasıyla 23 ve 27 kg/m^2'ye çekilmesi önerisinde bulunulmuştur (115). Anoreksili hastalarda vücut yağ yüzdesi ve kilo kaybının hipotalamik fonksiyonlar ile ilişkili olduğu bildirilmiş, vücut yağ yüzdesi arttıkça Luteinizan Hormon seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (116). Literatürde, BF% ile leptin arasında pozitif yönde ve BF% ile adiponektin arasında negatif yönde korelasyon bildirilmiştir (117, 118). Literatürde düşük VKİ ve yüksek BF% ile mortalite riskinin arttığına dair yayınlar mevcuttur (119).

FFM (fat free mass, yağsız kütle), DEXA (dual enerjili x ışını absorpsiyometrisi) veya BIA (biyoelektriksel impedans analizi) ile ölçülen vücut kompozisyonu parametrelerindendir. FFMI (fat free mass index, yağsız kütle indeksi) ise, FFM değerinin metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanan indekstir (86, 87). BIA (Biyoelektriksel impedans analizi) kolay, invaziv olmayan, görece ucuz ve taşınabilir olması nedeniyle çoğunlukla her hastaya uygulanabilen bir yöntemdir (120). VATS lobektomi ameliyatı uygulanan KHDAK hastalarında ameliyat sonrası uzamış hava kaçağı komplikasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada, yeni risk faktörü olarak FFMI ölçümleri, VKİ'ne göre komplikasyonları öngörmede daha üstün bulunmuştur (121). FFMI erkeklerde <14,6 kg/m^2; kadınlarda <11,4 kg/m^2 olması kaşeksi bulgusudur (50).

Yaş ilerledikçe vücut kompozisyonlarında belirgin değişimler ortaya çıkmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu, vücut hücre kitlesi, hücre içi su ve toplam vücut suyu azalırken, vücut yağ yüzdesi artmaktadır (122). BİA ile ölçülen ve hesaplanan vücut kompartmanları şematik olarak Şekil 10'da gösterilmektedir.



Şekil 10. Biyoelektriksel İmpedans Analizi ile ölçülen vücut kompozisyonu kompartmanları. Örnek alınarak yeniden çizilmiştir. Kaynak (87).

2.1.6.6. Serum albumin, kreatinin, hemoglobin düzeyleri

Akciğer kanseri ve pek çok kanserde tedavi öncesi serum albumin düzeyleri ile sağkalım arasındaki ilişki incelenmiş, birçok çalışmada serum albumin seviyesinin düşük olmasının sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Fakat albumin desteği ile bu hastalardaki yüksek ölüm riskinin azaldığı ile ilgili net kanıt yoktur (123). İleri evre KHDAK hastalarında, serum albumin seviyesine göre medyan sağkalımları incelenmiş ve albumin ≥ 4 g/dL olan ileri evre KHDAK hastalarının medyan sağkalımı 9 ay, albumin < 4 g/dL olanlarda medyan sağkalım 7 ay bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (p=0,004) (124). Evre 1 KHDAK hastalarında hem preoperatif hem de postoperatif hipoalbuminemi ile rekürrens riski arasında istatistiksel bir ilişki olduğu bildirilmiş ve erken evre KHDAK hastalarında preoperatif serum albumin seviyesi <3,5 g/dL olan hastaların sağkalımları, albumin ≥3,5 g/dL olan hastalara göre daha kısa bulunmuştur (125). Hipoalbuminemi ve kilo kaybı, kemoterapi toksisitesinde artma ile ilişkilendirilmiştir Sisplatin ve paklitaksel ile tedavi edilen ileri evre KHDAK hastalarında kemoterapiye bağlı toksisite, malnutrisyon ve hipoalbuminemi ile ilişkili bulunmuş, bu hasta grubunda erken nutrisyonel değerlendirme ve beslenme desteğinin faydalı olabileceği bildirilmiştir (126). Malnutrisyon ve inflamasyon, albumin sentezini baskılamaktadır. Literatürde KHDAK hastalarının sağkalımını öngörmede değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden biri de hemoglobin düzeyleridir. 2531 KHDAK hastasını ele alan bir çalışmada hemoglobin(Hb) ≥ 11 g/dL olmasının, RT ile tedavi edilen 456 ileri evre KHDAK hastasının incelendiği bir araştırmada Hb>12,7 g/dL olmasının daha iyi bir sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (127).

2.1.6.7. Serum CRP, nötrofil/lenfosit oranı, GPS, PNİ ve sağkalım

C reaktif protein (CRP), temel inflamasyon belirteci olmasının yanısıra, hastalarda kilo kaybı, düşük performans durumu ve azalmış sağkalım süresi ile ilişkili bir laboratuvar bulgusudur. CRP düzeyinin yüksek olmasının KHDAK hastalarında bağımsız bir kötü prognoz göstergesi olduğu 8 klinik çalışma verilerinin dahil edildiği bir metaanaliz sonucunda gösterilmiştir. Metaanalize dahil edilen çalışmalarda CRP için cut-off değerleri 7, 10, 20, 50 ve

100 mg/L olarak değerlendirilmiştir (128). CRP ile ilgili prospektif bir klinik araştırmada, evre 1 ve evre 2 KHDAK hastalarında preoperatif CRP düzeyinin 20 mg/L'nin üzerinde olmasının sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (129).

Literatürde, Nötrofil/Lenfosit Oranı'nın (Neutrophil/Lymphocyte Ratio, NLR) akciğer kanseri sağkalımı üzerindeki etkisinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. 171 evre 4 KHDAK hastasını içeren bir çalışmada NLR<5 olan gruba göre NLR 5 ve üzeri olan hastaların sağkalım süreleri daha kısa bulunmuştur (130). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 386 KHDAK ve KHAK olgusunun retrospektif analizinde KHDAK hastalarında NLR <3 olan grubun medyan sağkalım süresi 31.1 ay iken, NLR 3 ve üzeri olan KHDAK hastalarında medyan sağkalım süresi 18 ay bulunmuş, KHAK hastalarında ise NLR ile sağkalımları arasında bir ilişki gösterilememiştir (131).

Glasgow prognostik skoru (GPS), inflamasyona dayalı bir skorlama sistemidir. Tablo 15'te GPS hesaplanması belirtilmiştir. Yapılan birçok çalışmada GPS'nin sağkalımın bağımsız bir göstergesi olduğu bildirilmiş ve kanser hastalarının rutin klinik değerlendirilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (132). Forrest ve ark. tarafından KHDAK tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada, GPS'nin evre ve performans durumundan bağımsız olarak sağkalımı etkilediği gösterilmiştir (133).

Tablo 15. Glasgow Prognostik Skor hesaplanması (132).

Laboratuvar değeri	Puan
Serum albumin <3,5	1
CRP <10	0
Serum albumin ≥3,5	0
CRP ≥10	1

Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNİ) = 10×albumin(g/dL) + 0,005×Lenfosit sayısı (hücre/mm^3) şeklinde hesaplanabilmektedir. Bu şekilde hesaplanan PNİ hastalarda nutrisyonel durumu ve bununla ilişkili olarak sağkalımı öngörmekte kullanılmıştır. Literatürde, PNİ'nin 40'ın altında olmasının olumsuz prognoz belirteci olduğu bildirilmiştir (134, 135).

2.1.7. Akciğer kanserinde tedavi ve izlem

Akciğer kanserlerinde tümör histopatolojisi, hastalığın evresi, performans durumu ve yaş ve ek kronik hastalıkları gibi özelliklere göre hastaya özgü bir tedavi kararı verilir (6).

2.1.7.1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi

2.1.7.1.1. KHDAK evre 1 ve evre 2 tedavi yaklaşımları

Medikal olarak cerrahiye uygun, mediyasten invazyonu olmayan, lokalize, evre 1 ve 2 hastalarda (tüm KHDAK'lerin yaklaşık %30'u) standart tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyondur (136).

2.1.7.1.2. KHDAK lokal ileri evre hastalık tedavi yaklaşımları

Evre 3 hastalık heterojen bir gruptur, bu grup hastada tedavi yaklaşımları rezeksiyona uygun olan hasta grubu ile rezeksiyona uygun olmayan grupta farklılıklar göstermektedir (6).

Rezeksiyona uygun lokal ileri evre hastalıkta temel tedavi yaklaşımı; mediyastinal lenf bezi tutulumu saptanmadıysa ve R0 rezeksiyon yapılabileceği öngörülüyorsa evre 1 ve 2 hastalıkta olduğu gibi primer tümörün rezeksiyonudur (6, 137).

Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri evre; R0 rezeksiyonun yapılamayacağına multidisipliner ekip tarafından karar verilmiş olguları kapsar (6). Bu grupta önerilen tedavi kemoradyoterapi (KRT)'dir. Tedavi eş zamanlı ya da ardışık olarak planlanabilmektedir. Ardışık tedavi; indüksiyon kemoterapisinden genellikle 4 hafta sonra 60-66 Gy dozun, 30-33 fraksiyonda verildiği, toplamda 6-7 hafta süren bir tedavidir. Eş zamanlı tedavi ise genellikle

bir indüksiyon kemoterapisi ve 5 haftalık eş zamanlı KT ve torasik RT uygulamasını içerir. Genel durumu ve pulmoner fonksiyonları uygun hastalarda, sağkalım oranları daha yüksek olduğundan önerilen seçkin tedavi yaklaşımı eş zamanlı KRT'dir (48, 137, 138). Yaşlı, komorbiditeleri olan hastalarda ardışık KRT önerilmektedir (137).

2.1.7.1.3. KHDAK metastatik ileri evre tedavi yaklaşımları

Evre 4 KHDAK'de tedavi hedefi; tedaviye bağlı yan etkileri en az düzeyde tutarak yaşam süresini uzatmaktır. Bu hastalarda tedavi seçiminde gözönüne alınması gerekenler; hastalığın yaygınlığı, metastaz sayı ve bölgesi, metastaz ile ilişkili semptom varlığı, histoloji, adenokarsinomlu olguda sürücü mutasyon, epidermal büyüme faktörü reseptörü, anaplastik lenfoma kinaz, ROS1 varlığı ile programlanmış hücre ölüm reseptörü-1(PD-L1) ekspresyonudur (6).

2.1.7.2. KHDAK'de tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Etkisiz olmuş bir antikanser tedavisinden kaçınmak için, tedavi yanıtının doğru değerlendirilmesi önemlidir. Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) sürüm 1.1, tümör yanıtını değerlendirmek için en sık kullanılan ölçütlerdir (139). RECIST ilk olarak 2000 yılında, kendisinden önce 1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan kılavuzlara dayanılarak geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. 2009 yılında, bu kriterlerde değişiklikleri içeren bir güncelleme (RECIST 1.1) yapılmıştır (140, 141).

PET, günümüzde neredeyse tüm kanser türlerinde kanser evreleme, yeniden evreleme, relapsı belirleme veya kanser tedavilerine cevabın belirlenmesi için kullanılan invazif olmayan bir görüntüleme yöntemidir. PET'in bilgisayarlı tomografi ile kombine edilmesiyle tümörün gerek metabolik gerekse yerleşim yeri hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür. Bu görüntüleme yöntemi kolorektal kanserler, meme kanseri, akciğer kanseri, özofagus kanseri, baş boyun tümörleri, lenfoma, melanom ve diğer birçok kanserde kullanılmaktadır (142). Yine 2009 yılında solid tümörlerde PET yanıt kriterleri (PET response criteria in solid tumors, PERCIST) tedavi yanıtının metabolik değişikliklerle değerlendirildiği yeni bir yöntem olarak önerilmiştir. KHDAK tanılı hastalarının kemoterapi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada, RECIST 1.1 ile PERCIST tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde birbiri ile korele ancak hastalıksız sağkalım göstergesi olarak RECIST kriterlerine göre ($p=0,002$) PERCIST kriterlerinin ($p<0,001$) daha anlamlı olduğu bildirilmiş ve PERCIST kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (143-146). Tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla RECIST 1.0 kriterlerine göre 2 veya 3 kür KT sonrası ve tedaviden 4 hafta sonra BT ile değerlendirme önerilmesine karşılık, PERCIST kriterlerine göre son KT'den en az 10 gün, RT'den 8-12 hafta sonra PET-BT ile değerlendirme yapılması önerilir (147, 148). Solid Tümörlerde Tedavi Yanıtını Değerlendirme Kriterleri tablo 16'da belirtilmektedir.

Tablo 16. Solid Tümörlerde Tedavi Yanıtını Değerlendirme Kriterleri (Uyarlanmıştır. Kaynak(145))

	DSÖ	RECIST 1.0	RECIST 1.1	PERCIST
Hedef lezyonlar	İki boyutlu ölçülebilir lezyonlar (En uzun çap ve dikey boyutun ölçülmesi)	En uzun boyutu ≥10 mm olan lezyonlar veya kısa aksı ≥15 mm olan lenf nodları	Yüksek FDG tutulumu gösteren lezyonlar	Hedef minimal tümör SUVmax'i gösteren lezyonlar (>1,5 x karaciğer ortalama SUV + 2 x SUV SD veya >2 x kan havuzu ortalama SUV + 2 x SUV SD)
Tam yanıt	En az 4 hafta ara ile yapılan çalışmada tüm hastalık bölgelerinin tamamen yok olması	Tüm tümöral lezyonların yok olması	Hedef organda FDG tutulumu olmaması	FDG tutulumu gösteren tüm lezyonların tam rezolüsyonu (lezyonların background blood-pool aktivitesinden ayırt edilememesi veya ortalama karaciğer aktivitesine eşit veya düşük aktivite tutulumu göstermesi)
Parsiyel yanıt	Tümör boyutunda ≥%50 azalma	Tümöral lezyonların en uzun çapının toplamda en az %30 azalması	1 siklus sonrası SUV'da %15-25 ve daha sonrası>%25'ten fazla düşüş	SUVmax'da en az %30 veya 0,8 ünite azalma
Progresif hastalık	Tümör lezyonlarında>%25 artış ve/veya yeni tümör odaklarının ortaya çıkması	Tümöral lezyonun en uzun çapının toplamında en az %20 artması veya yeni tümör odaklarının ortaya çıkması	SUV'da>%25 artış, tümör tutulumu alanında görünür %20 artış veya FDG tutulumu gösteren yeni metastatik odakların oluşması (enfeksiyon veya enflamasyon dışlandığında)	SUVmax'da en az %30 veya 0,8 ünite artış saptanması veya SUL değerinde düşme olmaksızın TLG'de %75 artış veya FDG tutulumu gösteren yeni metastatik odakların oluşması (enfeksiyon veya enflamasyon dışlandığında)
Stabil hastalık	Tümör boyutlarında <%25 artma veya azalma	Tam veya parsiyel yanıt ile progresif hastalık olmaması	SUV'da <%25 artış veya <%15 düşüş, tümörün yayılımında değişiklik tespit edilmemesi	Tam veya parsiyel metabolik yanıt ile progresif metabolik yanıt olmayışı

FDG: Fluoro-2-deoksi-glikoz, SD: Standard deviation, SUL: Standardized uptake value corrected for lean body mass SUV: Standardized uptake value, TLG: Total lezyon glikolizisi, max: Maksimum

2.1.7.3. Akciğer kanseri tedavi komplikasyonları

Kemoterapi komplikasyonları:

Kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda oral mukozit ve diyare sık karşılaşılan yan etkilerdendir. Kemoterapi verilen hastalarda glutamin desteğinin bu yan etkilerde olumlu sonuç sağladığı bildirilmiştir (94). Sisplatin, karboplatin, dosetaksel ve paklitaksel gibi kemoterapi ilaçları tat bozukluklarına yol açmaktadır. Tat bozukluğu gelişmesi, hastalarda toksik etkenlere maruziyet riskinin artması, depresyon, anoreksi ve kilo kaybına ile ilişkilidir (149).

KHDAK'ın tedavisinde birçok sitotoksik ajan denenmiş ve özellikle sisplatin içeren kombinasyonların ileri evre hastalıkta büyük sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Birçok yan etkisine rağmen sisplatin KHDAK tedavisinde %20 yanıt oranı ile bilinen en etkili ajanlardandır (150). Sisplatin+etoposid kombinasyonu KHDAK için referans tedavi olarak kabul edilmiş ve uygulanmış olup daha sonra bu referans tedaviye alternatif kombinasyonlar bulunmuş, sisplatin+paklitaksel, sisplatin+vinorelbin gibi kombinasyonlar ile de olumlu sonuçlar bildirilmiştir (148, 150). Sisplatin, DNA replikasyon ve transkripsiyonunu engelleyen, akciğer, over, testis, mesane, baş-boyun kanserleri gibi solid tümörlerde ve lenfoma gibi hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antineoplastik ilaçtır. En önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Distal, toplayıcı, proksimal tubuler nekroz, GFR'de düşüş, akut böbrek yetmezliği, elektrolit bozukluğu (hipomagnezemi, hipokalsemi, hipopotasemi) sık görülen yan etkileridir (151). Sisplatine bağlı renal fonksiyon kaybının incelendiği bir çalışmada, böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın kilo kaybının derecesi ile korele olduğu sonucuna varılmış ve bu hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın kolay izlenebilecek bir göstergesi olarak kilo kaybının dikkate alınabileceği bildirilmiştir (152). Sisplatinli kemoterapi verilen hastalarda özellikle ilk üç günde bulantı ve kusma sıktır (153). Sisplatinin önemli yan etkilerinden biri de hastalarda azalmış gıda alımı ile ilişkili kaşeksiye yol açan kilo kaybı ve yağ doku kaybını artırmasıdır. Sisplatin verilen hastalarda görülen kaşeksi ciddi ve doz sınırlayıcı bir yan etkidir. Sisplatin, beyaz yağ dokuda lipolizi artırarak, ayrıca beyaz yağ dokusu ve karaciğerde β-oksidasyonu hızlandırarak ve beyaz yağ dokusu, karaciğer ve kaslarda lipogenezi baskılayarak yağ doku kaybına yol açmaktadır. Sisplatin ile tedavi edilen hastalarda, ghrelin'in oreksijenik ve anabolik etkilerinden dolayı yağ doku işlevlerini düzelterek sisplatine bağlı yağ dokusu ve kilo kaybını azalttığı bildirilmiştir (154). Ayrıca sisplatin tedavisinin en önemli toksisitelerinden biri miyelosupresyon ve buna bağlı görülen nötropenidir. Grade 3 ve 4 nötropeni ve febril nötropeni görülebilmektedir (155).

Radyoterapi komplikasyonları:

KHDAK tanısı ile RT alan hastalarda pulmoner komplikasyonlar sıktır. RT'ye sekonder gelişen pulmoner komplikasyonların tanı zorlukları nedeniyle literatürde farklı oranlar bildirilmektedir. Bir çalışmada KHDAK nedeniyle RT alan hastalarda %17 oranda radyasyon pnömonitis ortaya çıktığı, ancak bu hastaların %48'inde tanısal kararsızlık olduğu bildirilmiştir. Sisplatin tabanlı KT ile eşzamanlı RT alan KHDAK hastalarının %29,8'inde semptomatik, %1,9'unda fatal pnömonitis bildirilmiştir. Semptomatik radyasyon pnömonitisi gelişme riskini artıran faktörler; ileri yaş ve paklitaksel/sisplatin KT'si kullanımı, fatal pnömonitis gelişmesi riskini artıran faktörler ise; günlük 2 Gy'den yüksek doz uygulanması, V20 (20 Gy üzerinde radyasyona maruz kalan normal akciğer dokusu alanı) düzeyinin yüksek olması ve tümörün alt lob yerleşimli olması şeklinde belirtilmiştir (156).

Yapılan çalışmalar tek başına veya ardışık radyoterapiye kıyasla eşzamanlı KRT uygulanmasının ileri evre KHDAK hastalarında daha iyi sağkalımla ilişkili olduğunu göstermektedir. Fakat bu yaklaşım daha iyi bir sağkalımla ilişkili olmakla beraber tedaviye bağlı yan etkileri de artırmaktadır (157, 158). Akciğer kanseri nedeniyle uygulanan toraks radyoterapisi genel olarak iyi tolere edilse de hastalarda bazı erken ve geç dönem yan etkiler

olmaktadır. Toraksa uygulanan radyasyona bağlı gelişen en sık yan etki özofajit olmaktadır. Bunun yanısıra pulmoner komplikasyonlar, perikardit, miyelit ve miyelopati de gelişebilmektedir. Özofagus komplikasyonlarından akut dönemde özofajit, geç dönemde ise özofageal striktürler, fistüller gelişebilir. Akut özofajitin tedavisi semptomatiktir. Geç komplikasyonlar olan striktürler için dilatasyon, nadir görülen fistüller için stent veya cerrahi gerekli olmaktadır. Radyoterapinin doz-hacim faktörleri, radyoterapi şeması (hiperfraksiyone), hastaya ait faktörler (reflü), tedaviye bağlı faktörler (eşzamanlı KRT uygulanması) gibi etmenler özofajit sıklığını ve derecesini artırabilmektedir. Özofagusun 1/3'üne 60 Gy radyasyon verilmesi ile özofajit görülme oranı %5 olarak belirtilmekte iken eşzamanlı platin bazlı kemoterapi uygulanan hastalarda ise radyasyon özofajiti görülme sıklığı %34 olarak bildirilmektedir (159). Baş, boyun ve toraksa uygulanan radyoterapinin hastaların %80'inde mukozit, anoreksi (azalmış gıda alımı) ve kilo kaybı ile sonuçlandığı bildirilmiştir (94).

Lokal ileri evre KHDAK hastalarında toraksa uygulanan radyoterapi ve eş zamanlı KT sonrası grade 2 ve üzeri özofajit görülmektedir. Akut özofajit genellikle tedavi başlangıcından 2-3 hafta sonra disfaji ve substernal ağrı ile kendini göstermektedir. Literatürde ileri evre eşzamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalarda grade 2 ve üzeri özofajitten bağımsız olarak erken kilo kaybı olduğu ve RT+KT uygulandıktan 4 hafta sonra kilo kaybının kısmen düzeldiği bildirilmektedir. Bu nedenle de erken ve yoğun bir nutrisyonel rehabilitasyon önerilmektedir (48, 159).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Akademik Kurulu'ndan (Onay Tarihi: 08.08.2019, Karar No: 31), Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Kurulu'ndan (Onay Tarihi: 06.02.2019, Karar No: 214.05) ve İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan (Onay Tarihi: 29.08.2019, Karar No: 1960) akademik kurul, bilimsel kurul ve etik kurul onayları alınarak, Dünya Tabipleri Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yapılmıştır.

Çalışma tasarımı retrospektif klinik kohort çalışması olarak belirlenmiştir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nutrisyon Polikliniğine, 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran akciğer kanseri tanılı tüm hasta kayıtları (ad, soyad, kimlik numarası, cinsiyet, tanı anında yaş; hemoglobin, albumin, CRP, kreatinin, nötrofil, lenfosit, FEV_1 yüzdesi) Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden (HBYS) excel dosyası halinde alındı. Ardından tüm hastaların HBYS kayıtları, görüntüleme, patoloji, tam kan sayımı, biyokimya, SFT sonuç raporları, poliklinik hasta dosya ve epikrizleri incelenerek; akciğer kanseri (C34) tanı tarihi, tanı anındaki yaş; hemoglobin, albumin, CRP, kreatinin, nötrofil, lenfosit, FEV_1 yüzdesi; kanserin histopatolojik tipi; sağkalım durumu (ölü/sağ), ölüm tarihi; akciğer kanseri tanı anında ölçülen boy-kilo değerleri, vücut kitle indeksleri, NRS-2002 skorları, biyoelektriksel impedans analizi ile elde edilen vücut kompozisyonları (kas kütlesi, FFM, FFMI, yağ oranı); tanı anında TNM-8 sınıflamasına göre akciğer kanseri evresi (T, N ve M faktörleri), performans durumları, uygulanan tedaviler (kemoterapi kür sayısı, kemoterapi ilaçları, radyoterapi bölgesi, radyoterapi fraksiyon sayısı, rezeksiyon cerrahisi, metastazektomi), sigara öyküsü, ek kronik hastalıkları ile takip süresince akut gelişen hastalıkları kaydedildi.

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatısması bulunmamaktadır.

Birincil sonlanım noktası:

- Akciğer kanseri tanı anından itibaren herhangi bir nedenle ölene kadar geçen sürenin, sağ olan hastalarda ise tanıdan itibaren geçen sürenin saptanarak genel sağkalım süresinin kaydedilmesidir.

İkincil sonlanım noktaları:

- VKİ ile, DSÖ VKİ sınıfı, Glasgow prognostik skorları, NRS-2002 skorları, ECOG performans skorlarının sağkalım tahmininde etkisi olup olmadığının incelenmesi,
- Biyoelektriksel impedans analizi ile elde edilen vücut kompozisyonları (kas kütlesi, yağ oranı, FFM, FFMI) ile sağkalım arasında ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi,
- Kanserin TNM-8 evresi, kanser hücre histopatolojik tipleri, uygulanan tedavi yöntemi (KT, RT) ile sağkalım sürelerinin değişip değişmediğinin analizi,
- Sigara öyküsü, ek hastalıklar, PNİ, GPS, NLR ve Charlson komorbidite indeksinin sağkalım süresi üzerinde farklılık gösterip göstermediğinin değerlendirilmesidir.

3.1. Dahil edilme kriterleri

- Yeni tanı küçük hücreli dışı akciğer kanseri patoloji sonucu olan, akciğer kanseri nedeniyle opere olmamış, 18-89 yaş aralığında, en az 1 kür kemoterapi ve/veya definitif radyoterapi almış hastalar

3.2. Dışlanma kriterleri

- Küçük hücreli akciğer kanseri histopatolojisi olması
- KHDAK nedeniyle opere edilmiş olanlar
- Akciğer kanseri ile senkron başka bir organda malign tümörü olanlar
- Başka bir organdan akciğere metastaz olması
- Verileri eksik kayıtlı hastalar
- Hiçbir antikanser tedavi alamamış olanlar
- 90 yaş ve üzeri hastalar
- Mezotelyoma hastaları

Araştırma kriterlerine uygun olan 123 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastaların akciğer kanseri tanısı histopatoloji raporları ile doğrulandı ve histopatoloji rapor tarihleri, akciğer kanseri tanı tarihi olarak kaydedildi.

HBYS kayıtlarından öldüğü tespit edilen hastaların akciğer kanseri tanı anından itibaren herhangi bir nedenle ölene kadar geçen süreleri ile, sağ olduğu tespit edilen hastaların tanıdan itibaren geçen süreleri saptanarak sağkalım süreleri hafta cinsinden kaydedildi.

Bölüm 2.1.5 Tablo 6'da belirtildiği gibi hastaların tamamı TNM-8 evrelemesi esas alınarak değerlendirildi (53). Hastalar T, N, M faktörleri ve TNM-8 evresine göre gruplandı ve gruplardaki hasta sayı ve yüzdeleri bulundu.

TANITA SC 330 cihazı ile 50 kHz elektrik akımı kullanılarak biyoelektriksel impedans analizi yapıldı. Analiz öncesi hastaların boy ölçümleri kaydedildi. Hastaların cihaz üzerinde bulunan dört elektrota aynı anda temas etmesi için her iki ayak tabanı ve her iki el ayasının çıplak olması sağlanarak ve aç karnına vücut kompozisyonları analiz edildi. Sonuçlar excel dosyasına aktarıldı.

Hastaların boy ve vücut ağırlığı bilgileri, kilo kaybı yüzdeleri ve kilo kaybının geliştiği süreler ile BİA ile elde edilen vücut kompozisyonları nutrisyon polikliniği dosyalarından kaydedildi. VKİ = Ağırlık(kg)/Boy(m)^2 formülü ile hesaplanan VKİ (kg/m^2) değerleri kaydedilerek DSÖ sınıflamasına göre; <18,50 olanlar zayıf, 18,50-24,99 arasında olanlar normal, 25-29,9 arası fazla kilolu, 30 ve üzeri obez olmak üzere 4 grup belirlendi (Tablo 17).

Tablo 17. DSÖ'ne göre VKİ ve Nutrisyonel Durum Kategorileri (Uyarlanmıştır. Kaynak (160).

VKİ (kg/m^2)	**Nutrisyonel Durum**
<18,50	Zayıf
18,50-24,99	Normal
25,00-29,99	Fazla kilolu
≥30	Obez

Çalışmaya alınan hastalar Fearon kanser kaşeksisi tanımına göre değerlendirilerek (50);
1. Son 6 ayda vücut ağırlığının istemsiz olarak %5'ten fazla kaybı (basit açlık olmadan); veya
2. İstemsizce %2'den fazla herhangi bir ağırlık kaybı ile VKİ'nin 20 kg/m2'nin altında olması
3. FFMI erkeklerde <14,6 kg/m²; kadınlarda <11,4 kg/m² olması durumlarından herhangi birinin varlığında hastalar kaşeksili olarak kaydedildi.

NRS 2002 skorları Bölüm 2.1.6. Tablo 14'de belirtildiği gibi değerlendirildi (110).

Kaşeksi ile mortalite riskini değerlendirmek için Baracos'un çalışmasına göre VKİ <20 kg/m^2 ile ≥20 kg/m^2 olanlar ve 1, 3 ve 6 ayda %5 üzerinde kilo kaybına göre hastalar gruplandırılarak değerlendirildi (49).

Tablo 15'de belirtildiği gibi hastaların serum albumin ve CRP düzeylerine göre Glasgow Prognostik Skor (GPS) hesaplandı (132).

Tablo 11'de belirtildiği gibi, hastaların komorbiditeleri, cinsiyet ve yaş bilgileri ile güncel Charlson komorbidite skorları bulundu (70, 71).

HBYS'den tam kan sayımı sonuçlarından hemoglobin, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı kaydedildi. Nötrofil sayısı, lenfosit sayısına bölünerek nötrofil/lenfosit oranları (NLR) hesaplandı. NLR<5 olan hastalar ile NLR≥5 olan hastalar iki gruba ayırıldı (130).

Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNİ) = 10×albumin(g/dL) +0,005×Lenfosit sayısı (hücre/mm^3) formülü ile hesaplanarak PNİ<40 olan hastalar ile PNİ≥40 olanlar iki ayrı grupta değerlendirildi (134, 135).

Hastaların kaşeksi ile FEV_1 yüzdeleri arasındaki ilişkiyi incelemek için SFT raporlarından FEV_1% değerleri kaydedildi. FEV_1%≥80 olanlar normal olarak tanımlandı (78, 82).

Vücut kompozisyonlarının sağkalıma etkisini değerlendirmek için BİA ile elde edilen kas kitlesi, FFM (fat free mass, yağsız kitle), BF% (body fat%, vücut yağ yüzdesi) hasta dosyalarından kaydedildi. FFMI (fat free mass index, yağsız kitle indeksi) ise, FFM değerinin metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplandı (86, 87). Fearon kanser kaşeksi tanımına göre, FFMI erkeklerde <14,6 kg/m^2; kadınlarda <11,4 kg/m^2 olması kaşeksi olarak kaydedildi (50).

Sigara kullanımı >30 paket/yıl olanlar KOAH ve akciğer kanseri için artmış risk taşıdığından 30 paket/yıl kestirim değeri seçilerek hastalar iki grup halinde değerlendirildi (75).

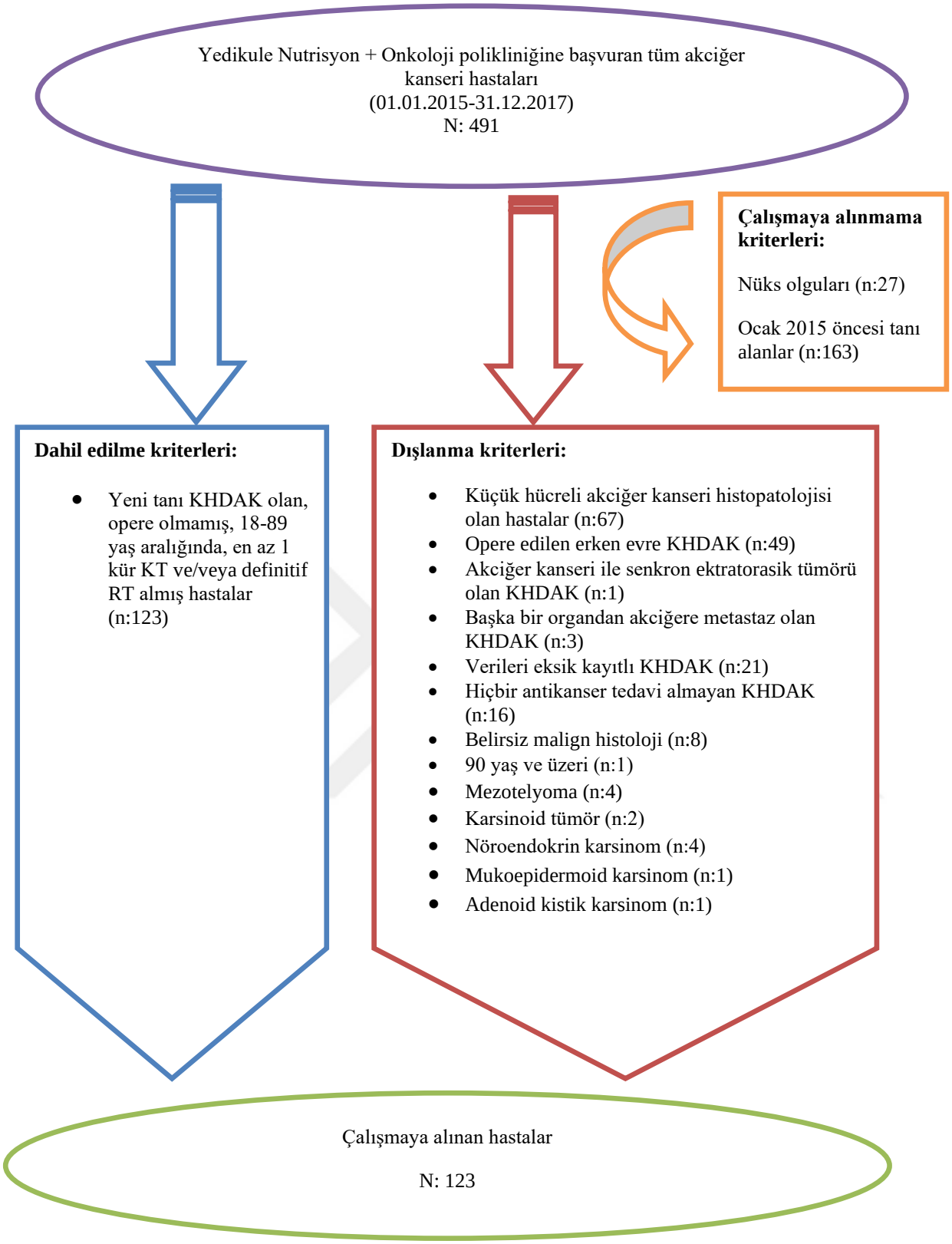
Hastalar hastanemiz kemoterapi ünitesinde KT almış olup uygulanan KT ilaçları, kür sayısına dair veriler hasta kayıtlarından elde edildi. İlgili tarih aralığında hastanemizde RT ünitesi olmadığından hastaların dış merkezde aldığı radyoterapiye ilişkin RT şeması, fraksiyon sayısı, RT uygulanan bölgeleri hasta dosyalarından kaydedildi.

Hastaların takiplerinde kanser tedavisine yanıtları

Tablo 16'da belirtildiği gibi RECIST 1.0 kriterlerine göre değerlendirildi (140).

Hastaların tanıdan itibaren takipleri süresince gelişen tedavi yan etkileri ve klinik sorunlar hasta dosyalarından kaydedildi.

Çalışma kriterlerine uygun olan 123 hasta alındı, Şekil 11. Akış Şeması'nda görülmektedir.



Şekil 11. Akış Şeması

3.3. İstatistiksel analiz

Retrospektif kohort olarak planladığımız çalışmamızın, çalışma tasarımı aşamasında literatür verileri kullanılarak örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Literatürde, akciğer kanseri hastalarının %85'i KHDAK hastaları olup, bunların tanı anında yaklaşık %30'unun bölgesel, yaklaşık %50'sinin uzak yayılım gösterdiği bildirilmekte (3, 6); akciğer kanserine bağlı mortalite riski, zayıflarda (VKİ<18,50) HR:1,00 iken, normal kilolularda (VKİ 18,50-24,99) HR:0,665, buna karşılık fazla kilolularda (VKİ 25-29,99) HR: 0,690 ve obezlerde (VKİ ≥30) HR: 0,487 şeklinde bildirilmektedir (103). Bu veriler eşliğinde Ncss Pass 11 programı ile yapılmış olan güç analizine göre power=0,90 için örneklem büyüklüğü 118 olarak bulunmuştur. Çalışma verileri öncelikle excel dosyasına kaydedilmiş, ardından verilerin kontrolleri yapılarak hatalar indirgenmiştir. Veriler daha sonra IBM SPSS Statistics 26 programına aktarılarak tamamlanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) verilmiştir. İki grup arasındaki fark kategorik değişkenlerde Ki-kare testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U testi ile analiz edilmiş ve sonuçlar tablolar ile sunulmuştur. Çalışmada hastaların ortalama yaşam süreleri Kaplan Meier analizi ile incelenmiştir. Kaplan Meier analizine göre sağkalımı etkilediği bulunan faktörler daha sonra Cox regresyon analizi ile değerlendirilerek Hazard Oranları ile tablo halinde sunulmuştur. Tüm sonuçlar %95 güven aralığında ve $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

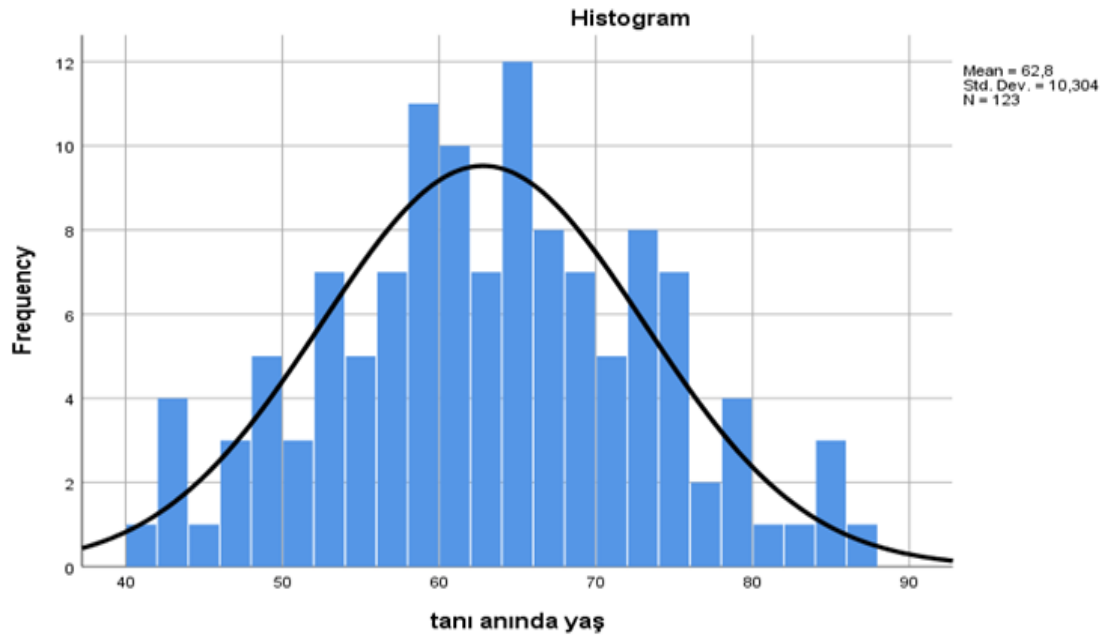
Hastanemiz onkoloji polikliniğinde takip edilen, nutrisyon polikliniğimize Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında başvurmuş olan, 491 akciğer kanseri tanılı hasta kaydına ulaşıldı. Nüks akciğer kanseri tanısı ile takip edilen 27 hasta ve çalışma protokolü gereği daha önce akciğer kanseri tanısı almış olan 163 hasta çıkarıldığında kalan 301 yeni tanılı akciğer kanseri hasta dosyası incelendi (Bölüm 3.3, Şekil 11). Hastaların yaş ortalaması 62,2 idi. Kadın hasta sayısı 29 (%9,6), erkek hasta sayısı 272 (%90,4) idi. Kadın/erkek oranı 1/9 idi. Sigara içmeyen hasta sayısı 37 (%12,3) olup, hastaların %87,7'sini sigara içici idi. Hastaların 67'si (%22,2) küçük hücreli akciğer kanseri, 209'u (%69,4) KHDAK idi. Üç hastanın (2 hasta primer kolon karsinomu, 1 hasta primer meme karsinomu) ekstratorasik organ primer tümöründen akciğere metastaz gelişmişti. Bir hastamızda ise KHDAK ile senkron mesane karsinomu da mevcuttu. 49 hastamız (%16,2) akciğer kanseri nedeniyle opere edilen erken evre (evre 1 ve 2) hastalardı. Çalışma tasarımı gereğince, yeni tanı küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan, akciğer kanseri nedeniyle opere olmamış, 18-89 yaş aralığında, en az 1 kür kemoterapi veya definitif radyoterapi almış, tanı anındaki boy-kilo ölçümlerine ulaşılan toplamda 123 hasta çalışmaya dahil edildi.

4.1. Demografik Veriler

Çalışmamıza alınan 123 hastanın yaş ortalaması 62,8 idi (Tablo 18). Hastaların 116'sı (%94,3) erkek, 7'si (%5,7) kadın hastalardı (Tablo 19). Ortalama sağkalım 68,5±63,9 hafta, medyan sağkalım 42 hafta idi (Tablo 18). 117 hastanın (%95,1) öldüğü saptandı. 123 hastanın 99'u (%80,5) sigara içen, 24'ü (%19,5) sigara içmeyen hastalardı (Tablo 19). Sigara kullanım öyküsünün paket/yıl cinsinden ortalaması 40,21±20,7 idi (Tablo 18). Histopatolojik tanılarına göre 45 hasta adenokarsinom (%36,5), 38 hasta skuamöz hücreli karsinom (%31), 40 hasta ise KHDAK, NOS (Not Otherwise Specified, Alt tiplendirme yapılamayan) (%32,5) histolojisi olan hastalardı.

Tablo 18. Tanı anındaki yaş, sigara kullanımı, sağkalım bilgilerine ait genel istatistikler

	ort±ss	(min-maks)	medyan
Tanı anında yaş	62,80±10,3	(41-89)	63
Sağkalım (hafta)	68,5±63,9	(5-312)	42
Sigara öyküsü (paket/yıl)	40,2±20,7	(0-120)	40



Şekil 12. Hastaların yaş dağılımlarının histogramı ve eğrisi

Yaş histogramı incelendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun 55-70 yaşları arasında olduğu, 70-80 yaşları arasında da vaka yoğunluğu olmasına karşılık, 50 yaşın altında ve 80 yaşın üzerinde hasta sayısının görece az olduğu izlenmektedir (Şekil 12 ve Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların cinsiyet, yaş gruplarına dağılımları ile sigara içme ve ölüm verileri

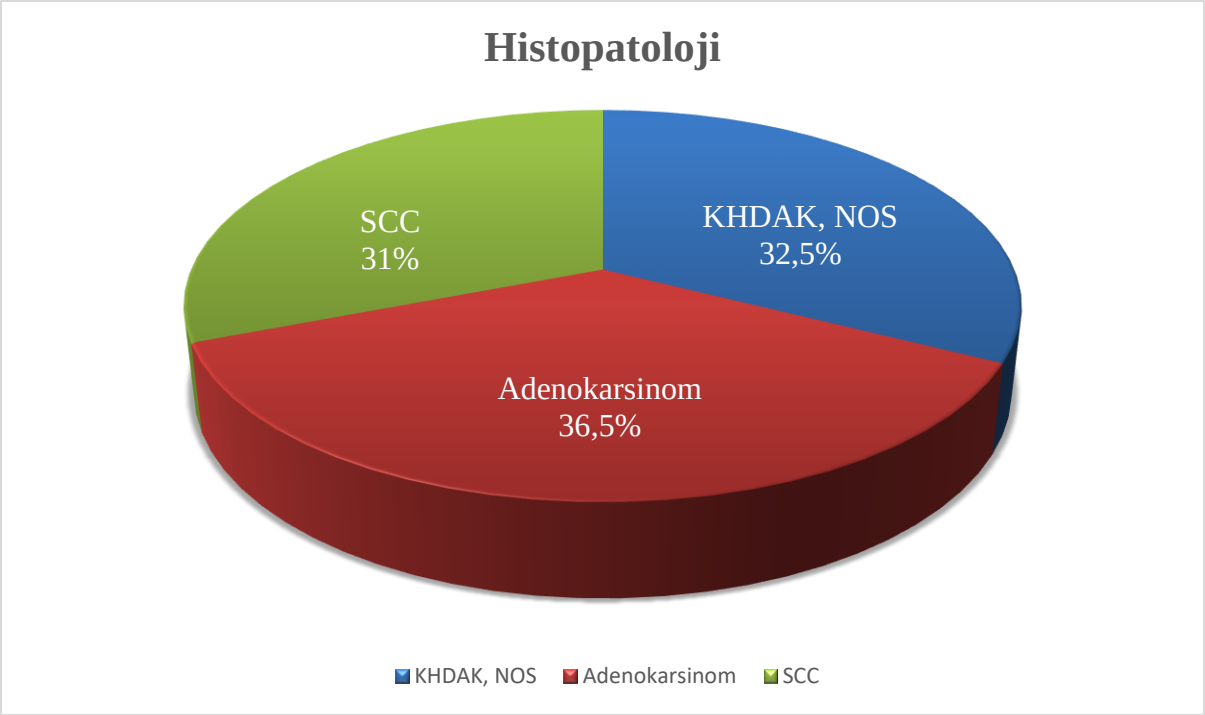
Yaş aralığı	**n**	**%**
41-55	29	23,6
56-70	69	56,1
71 ve üzeri	25	20,3
Cinsiyet		
Kadın	7	5,7
Erkek	116	94,3
Sigara durumu		
Sigara içici	99	80,5
Sigara içmeyen	24	19,5
Ölüm		
Ölü	117	95,1
Sağ	6	4,9

Hastaların büyük bir kısmı erkek, sigara içicisi ve 55-70 yaş aralığında olup, %95'inde ölüm görülmüştür.

Tablo 20. Histopatolojik tanıların sayı ve yüzdeleri

		n	%
Histopatoloji	KHDAK, NOS	40	32,5
	Adenokarsinom	45	36,5
	SCC	38	31

Tablo 20'de görüldüğü gibi 45 hasta adenokarsinom, 40 hasta KHDAK, NOS ve 38 hasta skuamöz hücreli karsinom tanısı aldı. Şekil 13'te bir grafik ile gösterilmiştir.



Şekil 13. Histopatolojik tiplerin sayı ve yüzdeleri

Hastaların %36,5'i adenokarsinom, %32,5'i KHDAK, NOS ve %31'i skuamöz hücreli karsinom tanısı aldı.

Tablo 21. Hastaların DSÖ-VKİ sınıflarına dağılımları, VKİ:20 kg/m^2 ve üstündeki ile 20 kg/m^2 altındaki hasta sayı ve yüzdeleri

DSÖ VKİ sınıfı (160)	**n**	**%**
Zayıf (<18,50 kg/m^2)	29	23,6
Normal (18,50-24,99 kg/m^2)	78	63,4
Aşırı kilolu (25,0-30,0 kg/m^2)	12	9,8
Obez (≥30 kg/m^2)	4	3,2
Baracos kaşeksi VKİ değerine göre gruplar (49)		
<20 kg/m^2	44	36
≥20 kg/m^2	79	64

Tablo 21'de belirtildiği gibi hastaların büyük çoğunluğu (%63,4) normal kilolu hastalardı. DSÖ VKİ'ne göre hastalar değerlendirildiğinde ikinci sıklıkta (%23,6) zayıf olanlar, aşırı kilolu olanlar üçüncü sıklıkta (%9,8), obezitesi olanlar en az sıklıkta (%3,2) görüldü.

123 hastanın tamamında son 6 ayda istemsizce %5'ten fazla kilo kaybı mevcut olduğundan Fearon kaşeksi tanımına göre kanser kaşeksisi olarak değerlendirildi (50). Kaşeksisi olan hastaların VKİ'ne göre %63,4'ü normal, %14'ü kilolu ve obez olarak saptandı. Hastaların kilo kaybının hızları değerlendirildiğinde son 1 ayda, son 3 ayda veya son 6 ayda %5'in üzerinde kilo kaybı göstermiş olmalarına göre gruplara ayrıldı ve %61,8'inin tanıdan önceki son 1 ay içerisinde %5'in üzerinde kilo kaybı olduğu saptandı. (Tablo 22). Baracos'a

göre VKİ ile kaşeksi değerlendirildiğinde, hastaların 44'ünün (%36'sının) VKİ değeri 20 kg/m^2'nin altındaydı (Tablo 21).

Tablo 22. Hastaların %5'in üzerinde istemsiz kilo kaybı gösterdikleri sürelere göre dağılımları

%5'in üzerinde istemsiz kilo kaybı oluşma süresi (ay)	n	%
1	**76**	**61,8**
3	**43**	**34,9**
6	**4**	**3,3**

Tablo 22'de görüldüğü gibi hastaların tamamında son altı ayda %5 üzeri kilo kaybı olup, %61'lik büyük kısmı son 1 ay grubundaydı.

Tablo 23. Hastaların T, N, M faktörleri ve TNM-8 evrelerine ilişkin istatistikler

		n	%
T faktörü	T1C	4	3,3
	T2A	2	1,6
	T2B	30	24,4
	T3	53	43,1
	T4	34	27,6
N faktörü	N0	6	4,9
	N1	15	12,2
	N2	78	63,4
	N3	24	19,5
M faktörü	M0	26	21,1
	M1A	18	14,6
	M1B	22	17,9
	M1C	57	46,3
TNM-8 Evresi	2B	4	3,3
	3A	5	4,1
	3B	7	5,7
	3C	11	8,9
	4A	38	30,9
	4B	58	47,2
	Lokal İleri Evre	26	21
	Metastatik İleri Evre	97	79
Uzak metastazlar	Uzak metastaz yok	26	21
	Uzak metastaz var	97	79
	Kemik metastazı	36	29,3
	Beyin metastazı	28	22,8
	Kontralateral tm nodülü/Malign pl efüzyon	18	14,7

Tablo 23'te sunulduğu gibi T faktörlerine göre %70,7'si T3 veya T4, N faktörlerine göre %82,9'u N2 veya N3, M faktörlerine göre dağılımlarında %21,1'i M0 (uzak metastaz olmayan), geri kalanı M1 (uzak metastaz olan) kategorisindedir. TNM-8 evrelerine göre %18,7'sinin evre 3, %78,1'inin evre 4 olduğu görülmektedir. 27 hasta (%22) lokal ileri evre (inoperabl evre 2B, 3A, 3B, 3C), 96 hasta (%78) metastatik ileri (4A, 4B) evrede idi.

Tablo 24. Ek hastalıklar ve CCI

		N	%
Ek hastalık	KOAH	90	73,2
	KAH	16	13,0
	Hipertansiyon	12	9,8
	Diyabet	11	8,9
	KKY	5	4,1
	KBY	4	3,3
	Depresyon	3	2,4
	Tüberküloz	2	1,6
	Crohn Hastalığı	1	0,8
	Şizofreni	1	0,8
	Astım	1	0,8
Cinsiyet	Kadın	7	5,7
	Erkek	116	97,3
		ort±ss	**(min-maks)**
Yaş		62,80±10,3	(41-89)
Ek hastalık yükü	Güncel Charlson Komorbidite İndeksi	5,87±2,75	(1-14)
CCI: Charlson Comorbidity Index, Charlson Komorbidite İndeksi, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği, KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği.			

Tablo 24'te görüldüğü gibi hastalarda en sık eşlik eden ek hastalık 123 hastanın 90'ında (%73,2) mevcut olan KOAH idi. Hastaların %73,2'sinde görülen KOAH'ı, %13 ile koroner arter hastalığı, %9,8 ile hipertansiyon ve %8,9 ile diyabet izlemekteydi. Güncel CCI skorlarının ortalaması 5,87±2,75 idi.

Tablo 25. Hastaların BİA ile elde edilen vücut kompozisyonları, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri

BİA sonuçları ve hesaplanan değerler	**ort±ss**	**(min-maks)**
VKİ (kg/m^2)	21,07±3,70	(13,1-35,1)
Ağırlık (kg)	59,90±11,04	(38,0-99,1)
Kas kitlesi (kg)	47,58±7,09	(33-71)
FFM (kg)	50,2±7,37	(35-74)
BF%	15,6±5,85	(4-42)
FFMI (kg/m^2)	17,71±2,31	(12,1-25,6)
Adjusted FFMI (kg/m^2)	18,42±2,39	(12,7-26,2)
BİA: Biyoelektriksel İmpedans Analizi, BF%: Body fat% (yağ oranı), FFM: Fat free mass (yağsız kitle), FFMI: Fat free mass index, Adjusted: Tr. düzeltilmiş.		

Tablo 25'te görüldüğü gibi hastaların VKİ ortalaması 21,07±3,70 kg/m^2, ağırlık ortalaması 59,90±11,04 kg idi. BİA ile ölçülen değerlerin ortalamaları kas kitlesi için 47,58±7,09 kg, FFM için 50,2±7,37 kg, BF% için 15,6±5,85 bulundu. Hesaplanan FFMI için ortalama 17,71±2,31 kg/m^2 idi.

Tablo 26. Tanı anında laboratuvar bulgularına ilişkin istatistikler

Bulgu	**ort±ss**	**(min-maks)**
Tüm hastalar FEV1 %	67,02±16,46	(28-98)
KOAH'lı hastalar FEV1%	64,24±16,12	(28-96)
KOAH olmayan hastalar FEV1%	76,67±13,55	(42-98)
Albumin	3,42±0,59	(1,7-4,6)
CRP	77,43±69,52	(2-312)
Hemoglobin (g/dL)	12,34±1,46	(7,2-16,2)
Kreatinin	0,83±0,31	(0,3-2,7)
Neu#	7524,96±2168,29	(3600-13970)
Lym#	2024,15±837,09	(310-4610)
NLR	4,58±3,22	(1,2-30,1)
NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, Neu#: Nötrofil sayısı, Lym#: Lenfosit sayısı, FEV1%: Zorlu ekspiratuvar volüm 1. saniye %		

Tablo 26'da sunulduğu üzere laboratuvar bulgularından FEV_1% değerlerinin ortalaması KOAH tanılı olanlarda 64,24±16,12 olmasına karşılık, KOAH tanılı olmayanlarda 76,67±13,55 idi. KOAH tanılıların FEV_1% değerlerinin ortalamasının düşük olduğu görülmektedir. Hastaların serum albumin, kreatinin, hemoglobin değerleri, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı ortalamaları normal sınırlarda olmasına karşılık, CRP ve NLR ortalama değerlerinin yüksek olması dikkat çekmektedir.

Tablo 27. Tanı anında ECOG performans skoru, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI), NRS-2002 skoru, Glasgow Prognostik Skor (GPS), Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri ve hasta sayı ile yüzdeleri

	ort±ss	**(min-maks)**	**n**	**%**
ECOG-ps	1,87±0,85	(0-2)		
0-1			41	34,5
2			78	65,5
CCI	5,87±2,75	(1-14)		
<5			40	32,5
≥5			83	67,5
NRS-2002	3,87±0,96	(1-6)		
1			4	3,3
2			4	3,3
3			29	23,6
4			61	49,6
5			20	16,3
6			5	4,1
GPS	1,45±0,55	(0-2)		
0			12	9,8
1			44	35,8
2			67	54,5
PNI	44,36±8,09	(28,60-69,05)		
<40			37	30,1
≥40			86	69,9

Hastaların %65,5'inin ECOG-ps 2 olup, 2/3'ünün CCI 5 ve üzeri olduğu, %73'ünün NRS-2002 skor 3 veya 4 olup, hastaların yarıdan fazlasında GPS 2 olduğu, yaklaşık %70 hastada ise PNI 40 ve üzeri olduğu görülmektedir.

Tablo 28. Hastalara uygulanan tedavilere ilişkin veriler

		N	%	ort±ss	(min-maks)
KT/RT durumu	Ardışık KRT	26	21,0		
	Sadece KT	9	7,3		
	Sadece RT	6	4,9		
	Eşzamanlı KRT	85	69,1		
KT kür sayısı				6,21±3,93	(0-22)
KT ilaçları	cisplatin	71	57,7		
	carboplatin	49	39,8		
	gemsitabin	42	34,1		
	paklitaxel	41	33,3		
	etoposid	35	28,5		
	dosetaxel	19	15,4		
RT fraksiyon sayısı				19,47±14,73	(1-45)
RT bölgesi	toraks+torakolomber	72	75,8		
	kranyum	21	22,1		
	lomber vertebra	6	6,3		
	pelvis	1	1,1		
Metastazektomi	Beyin metastazektomi	7	5,7		

Hastaların yaklaşık %70'ine eşzamanlı KRT uygulanmış olup ortalama KT kür sayısı 6, ortalama RT fraksiyon sayısı 19 idi. RT %75 oranla en sık toraksa uygulanmıştı. Hastaların çoğunda sisplatin, geri kalanında karboplatin olmak üzere tamamında platin bazlı bir kemoterapi uygulanmıştı. 7 hastaya beyin metastazektomi uygulanmıştı.

Tablo 29. Hastaların RECIST 1.0 kriterlerine göre tedavi yanıtları, sayı ve yüzdeleri

		N	%
Tedavi yanıtı	Tedaviye yanıt verenler	39	31,7
	Tedaviye yanıt vermeyenler	84	68,3
Takipte gelişen Nüks/İkinci primer	Nüks gelişen	5	4,1
	İkinci primer gelişen	4	3,3

Hastaların %31,7'sinde tedaviye yanıt alınmıştı. Büyük çoğunluk tedaviye yanıtsız hastalar idi.

Tablo 30. Takipte görülen ek semptom ve bulguların sıklıkları

	N	%
İştahsızlık	53	43,1
Gastroenterit	31	25,2
Konstipasyon	20	16,3
Pnömoni	15	12,2
Kusma	13	10,6
Bulantı	13	10,6
Özofajit	8	6,5
Disfaji	4	3,3
Pansitopeni	3	2,4
Akut Böbrek Yetersizliği	3	2,4
Glossit	1	0,8
Farenjit	1	0,8
Yok/Bilinmiyor	57	46,3

Hastalarda en sık GİS semptomları görülmüş olup yüzdeleri ile **Tablo 30**'da belirtilmiştir. En sık karşılaşılan klinik sorunlar iştahsızlık (%43), gastroenterit (%25), bulantı-kusma (%21), konstipasyon (%16) ve pnömoni (%12) şeklindedir.

4.2. VKİ ile diğer veriler arasındaki ilişki

Tablo 31. VKİ ile TNM-8 evreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Evre						Ki kare/p
		3		4A		4B		
		N	%	N	%	N	%	
DSÖ	Zayıf	5	21,7	10	26,3	13	22,4	
VKİ	Normal	13	56,5	23	60,5	39	67,2	2,137/0,711
Sınıfı	Aşırı kilolu/Obez	5	21,7	5	13,2	6	10,3	
VKİ	<20 kg/m^2	7	30,4	15	39,5	22	37,9	0,547/0,761
grupları	≥20 kg/m^2	16	69,6	23	60,5	36	62,1	

Uygulanan ki kare analizi sonucunda, VKİ grupları ile evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 32. VKİ ile FEV1% arasındaki ilişkinin incelenmesi

		FEV1 %				Ki kare/p
		<80, düşük		≥80, normal		
		N	%	N	%	
DSÖ-VKİ sınıfı	Zayıf	20	22,7	6	20,7	1,609/0,447
	Normal	58	65,9	17	58,6	
	Aşırı kilolu	10	11,4	6	20,7	
VKİ grupları	<20	30	34,1	13	44,8	1,082/0,298
	≥20	58	65,9	16	55,2	

Uygulanan ki kare analizi sonucunda, VKİ grupları ile FEV1 % grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 33. Yaş Grupları ile VKİ Arasındaki İlişki ve Yaş grupları ile Evreler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		Yaş						Ki kare/p
		41-55 yaş		56-70 yaş		71 ve üzeri		
		N	%	N	%	N	%	
DSÖ VKİ Sınıfı	Zayıf	8	27,6	17	24,6	4	16,0	4,381/0,357
	Normal	16	55,2	42	60,9	20	80,0	
	Aşırı kilolu/Obez	5	17,2	10	14,5	1	4,0	
VKİ	<20 kg/m^2	10	34,5	26	37,7	10	40,0	0,180/0,914
	≥20 kg/m^2	19	65,5	43	62,3	15	60,0	
Evre	3	6	20,7	14	20,9	3	13,0	0,723/0,697
	4	23	79,3	53	79,1	20	87,0	

Uygulanan ki kare analizi sonucunda, yaş grupları ile VKİ ve evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 34. Yaş grupları ile VKİ ve vücut kompozisyonları ort ve ss değerleri arasındaki ilişki

Yaş	VKİ kg/m^2	Kas kitlesi (kg)	FFM (kg)	BF (%)	FFMI (kg/m^2)
41-55	21,71±4,46	48,9±8,6	51,7±8,9	16,3±7,2	18,0±2,6
56-70	20,92±3,83	47,7±7,1	50,3±7,4	15,3±5,5	17,6±2,4
71+	20,77±2,40	45,8±5,3	48,4±5,5	15,7±5,5	17,5±2,0

Ki-kare analizine göre yaş gruplarında VKİ ve vücut kompozisyonlarının ortalama değerleri bakımından herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 35. Metastaz grupları ile VKİ ve vücut kompozisyonları ort ve ss değerleri arasındaki ilişki

M faktörü	VKİ	Kas kitlesi (kg)	FFM (kg)	BF (%)	FFMI
M0	21,78±4,54	48,0±8,2	50,7±8,4	16,4±7,7	18,0±2,7
M1a	21,11±4,73	48,8±9,2	51,5±9,5	15,4±5,4	17,8±3,2
M1b	21,31±3,30	47,7±5,5	50,1±5,9	17,2±5,6	17,6±1,9
M1c	20,64±2,99	47,0±6,5	49,6±6,9	14,7±5,1	17,6±2,0

Ki-kare analizine göre nonmetastatik lokal ileri evre hastalar (M0) ile metastatik ileri evre (M1) hastalar arasında VKİ ve vücut kompozisyonlarının ortalama değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 36. RECIST 1.0 kriterlerine göre tedavi yanıtı gruplarında genel istatistikler

	Tedavi Yanıtı Grupları				
	Yanıtlı		**Yanıtsız**		
	ort	ss	ort	ss	**p**
VKİ kg/m2	21,79	4,49	20,740	3,21	0,217
Kas kitlesi kg	48,73	7,28	47,183	6,78	0,058
Yağ oranı (BF%)	16,60	6,91	15,14	5,31	0,04
Fat free mass (FFM)	51,2	7,50	49,78	7,13	0,082
FFMI KG/M2	18,01	2,76	17,53	2,09	0,445
%5 kilo kaybı süresi (ay)	2,57	1,31	1,69	1,13	0,000
NRS 2002 skoru	3,54	1,09	3,86	0,92	0,052
ECOG-PS	1,06	0,8	2,11	0,74	0,000
KT kür sayısı	7,71	2,81	5,39	3,44	0,000
RT fraksiyon sayısı	19,43	14,51	18,85	14,68	0,260
Sigara öyküsü p/yıl	30,71	17,41	41,45	16,17	0,375
CCI	4,86	3,05	6,12	2,68	0,045
CRP	76,28	49,81	78,33	74,06	0,992

Tedavi yanıtı gruplarında VKİ, kas kitlesi, FFM, FFMI, NRS 2002 skoru, RT fraksiyon sayısı, sigara öyküsü ve CRP değerleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamakta iken (p>0,05); vücut yağ yüzdesi (BF%), %5 kilo kaybının ortaya çıktığı süre, ECOG performans skoru ve Charlson indeksi ortalamaları bakımından istatistiksel bir fark bulunmaktadır. Buna göre; tedavi yanıtlı olan grupta vücut yağ yüzdesi (p=0,04), KT sayısı (p=0,000) daha yüksek ve ortalama %5 kilo kaybı oluşma süresi (p=0,000) daha uzun olmasına karşılık ECOG-ps (p=0,000) ve Charlson indeksi (p=0,045) daha düşüktür.

4.3. Sağkalım analizleri

Tablo 37. Değişkenlere göre sağkalım süreleri (hafta), ortalama, standart hata, %95 güven aralıklarının üst ve alt sınır değerleri ve p değerleri ile verilmiştir.

		Mean[a]				p
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		
				Lower Bound	Upper Bound	
Evre	3	144,652	21,192	103,116	186,189	0,000
	4	46,958	4,189	38,748	55,168	
Yaş	1) 41-55 yaş	89,103	18,355	53,128	125,079	1-2 0,201
	2) 56-70 yaş	62,377	6,149	50,324	74,430	1-3 0,438
	3) 71 ve üzeri	66,340	16,109	34,766	97,914	2-3 0,807
Cinsiyet	Kadın	127,143	45,435	38,090	216,196	0,159
	Erkek	66,431	6,365	53,955	78,907	
Sigara p/yıl	<30	101,964	18,019	66,647	137,281	0,026
	30 ve üzeri	60,488	6,431	47,883	73,092	
KT	Uygulanmayan	31,000	7,497	16,307	45,693	0,030
	Uygulanan	71,880	6,859	58,438	85,323	
RT	Uygulanmayan	63,844	13,022	38,320	89,367	0,287
	Uygulanan	72,110	7,631	57,153	87,067	
KT-RT durumu	1) Ardışık KT±RT	63,844	13,022	38,320	89,367	1-2 0,350
	2) Sadece KT	60,710	12,300	34,840	78,680	1-3 0,274
	2) Sadece RT	31,000	7,497	16,307	45,693	1-4 0,210
	3) Eşzamanlı KRT	75,012	8,063	59,209	90,815	3-4 0,011
Overall		69,886	6,581	56,988	82,784	

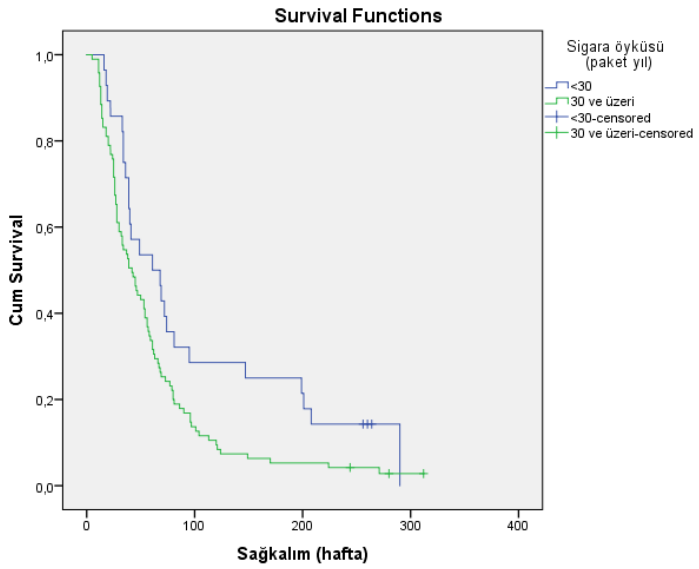
Uygulanan Kaplan Meier analizi sonucunda, yaş grupları, cinsiyet ve RT almış/almamış olmak arasında toplam yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmamakta iken (p>0.05) evreler, sigara öyküsü (p/yıl) ve eşzamanlı KRT almış/almamış olmak arasında toplam yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmaktadır (p<0.05). Buna göre, evre 3 hastaların yaşam süresi evre 4 hastalara göre, 30 p/yıl altında sigara öyküsü olanların yaşam süresi 30 p/yıl ve üzerinde sigara içenlere göre ve

eşzamanlı kemoradyoterapi alanların yaşam süreleri kemoterapi almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

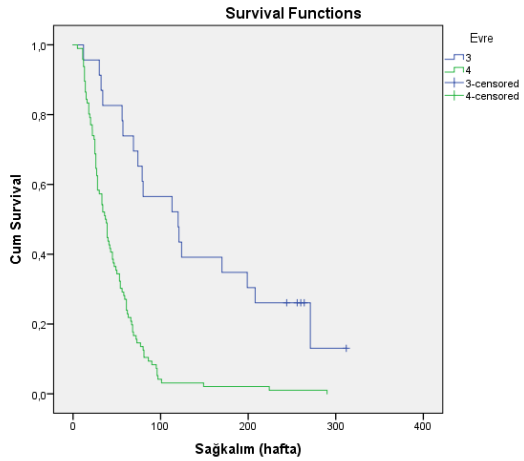
Tablo 38. Lokal ileri ve metastatik hastalıkların sağkalım ilişkisi

Evre	N	Ortalama Sağkalım (hafta)	Standart Sapma (hafta)
M0	26	142,1	93,6
M1A	18	76,5	58,8
M1B	22	63,6	45,4
M1C	57	33,2	23,7
lokal ileri evre	27	142,1	93,6
metastatik ileri evre	96	48,1	41,7

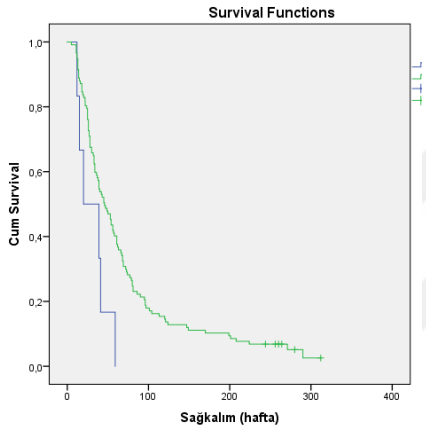
Uygulanan Mann-Whitney U testinde lokal ileri evre hastalığa göre metastatik ileri evre hastalıkta sağkalım anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0,001$). Benzer şekilde bağımsız değişkenler için Kruskal-Wallis testinde ilerleyen M evresiyle birlikte sağkalımın azaldığı görülmüştür ($p<0,05$).



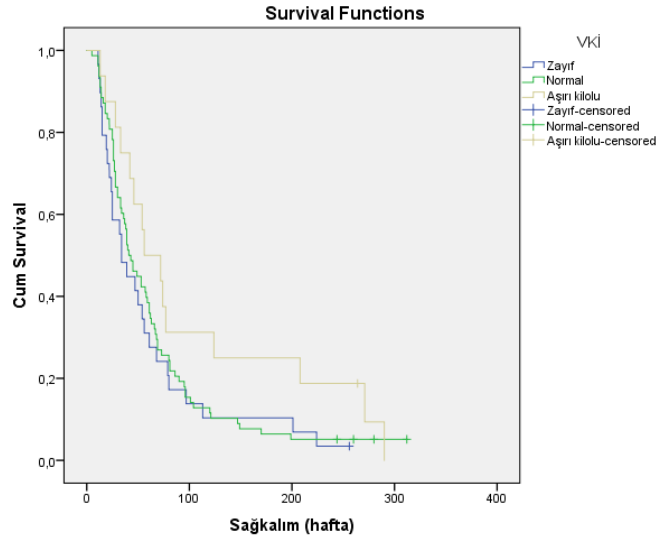
Şekil 14. Sigara öyküsü ile sağkalım eğrisi, 30 paket/yıl kestirim değerine göre



Şekil 15. TNM-8 evresi ile sağkalım eğrileri, evre 3 ve 4.



Şekil 16. Eşzamanlı KT alanlar (yeşil) ile KT almayanların (mavi) sağkalım eğrileri



Şekil 17. DSÖ'ne göre belirlenen VKİ gruplarında sağkalım eğrileri

Tablo 39. DSÖ-VKİ gruplarına göre ortalama sağkalım (hafta)

		Mean[a]				
		Estimate	Std. Error	95%Confidence Interval		p
				Lower Bound	Upper Bound	
DSÖ	1.Zayıf	60,000	11,676	37,116	82,884	1-2 0,584
VKİ	2.Normal	66,244	7,777	51,001	81,486	1-3 0,072
grubu	3.Aşırı kilolu	105,406	24,737	56,922	153,890	2-3 0,136

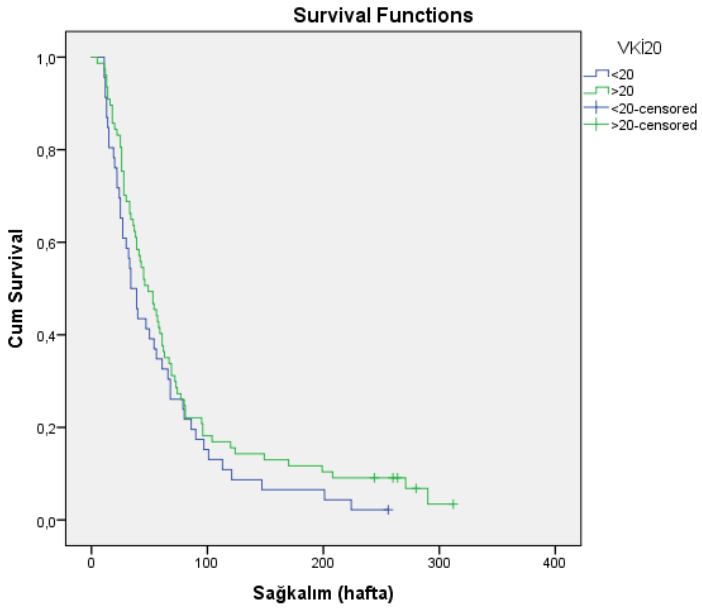
Uygulanan Kaplan Meier analizi sonucunda, VKİ grupları arasında toplam yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmamaktadır (p>0.05). Aşırı kilolu hastalarda ortalama sağkalım 105 hafta iken, zayıf olanlarda ortalama sağkalım 60 hafta idi. Aradaki farka ilişkin p değeri 0,072 idi.

Tablo 40. VKİ ve TNM-8 evreleri ile sağkalım arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Mean[a]				
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		p
				Lower Bound	Upper Bound	
VKİ sınıfları	1.Zayıf	60,000	11,676	37,116	82,884	1-2 0,584
	2.Normal	66,244	7,777	51,001	81,486	1-3 0,072
	3.Aşırı kilolu	105,406	24,737	56,922	153,890	2-3 0,136
VKİ grupları	<20 kg/m^2	58,109	8,196	42,045	74,172	0,172
	≥20 kg/m^2	76,435	9,061	58,675	94,195	
Evre 3 VKİ	<20 kg/m^2	98,143	27,413	44,413	151,873	0,164
	≥20 kg/m^2	162,781	25,684	112,440	213,122	
Evre 4A VKİ	<20 kg/m^2	71,867	13,052	46,285	97,448	0,449
	≥20 kg/m^2	65,130	11,412	42,764	87,497	
Evre 4B VKİ	**<20** kg/m^2	**25,455**	2,831	19,907	31,002	**0,016**
	≥20 kg/m^2	**38,111**	4,433	29,422	46,800	

Uygulanan Kaplan Meier analizi sonucunda, VKİ sınıfları ve VKİ grupları arasında toplam yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmamaktadır (p>0.05). Evre 3 ve 4A hastalarda VKİ grupları arasında yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmamakta iken (p>0.05) evre 4B hastalarda VKİ grupları arasında toplam yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmaktadır (p<0.05). Buna göre; evre 4B hastalarda VKİ değeri 20 ve

üzerinde olan hastaların yaşam süresi, VKİ değeri 20'nin altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir (p=0,016).

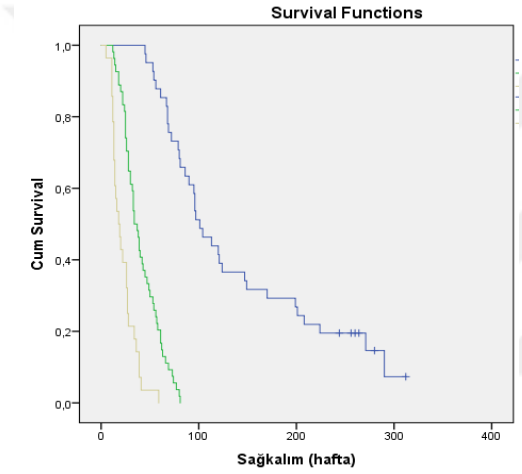


Şekil 18. VKİ normal-yüksek (>20kg/m^2) ile düşük (<20 kg/m^2) hastaların sağkalım eğrileri

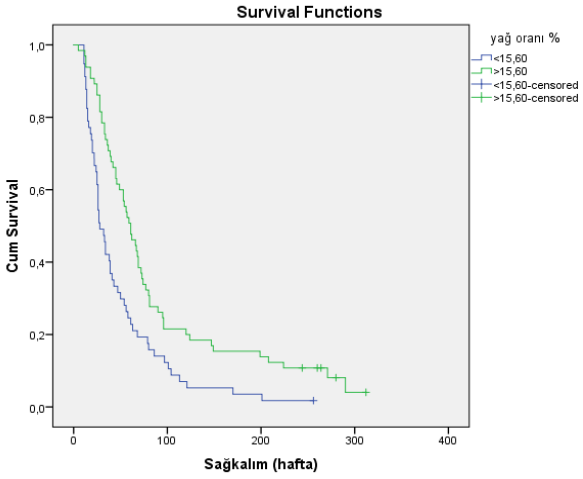
Tablo 41. Vücut kompozisyonları, NRS-2002 skoru, ECOG performans skoru ile sağkalım (111)

		Mean[a]				p
		Estimate	Std. Error	95%Confidence Interval		
				Lower Bound	Upper Bound	
Kas kitlesi (kg) ortalamaya göre	<47,58	63,292	7,781	48,042	78,543	0,373
	>47,58	76,184	10,361	55,877	96,491	
Fat free mass (kg) ortalamaya göre	<50,20	60,172	7,211	46,038	74,306	0,170
	>50,20	79,845	10,857	58,565	101,125	
BF% ortalamaya göre	**<15,60**	48,246	6,336	35,827	60,664	**0,001**
	>15,60	88,762	10,405	68,368	109,155	
FFMI (kg/m^2) ortalamaya göre	<17,71	57,667	6,199	45,518	69,816	0,119
	>17,71	82,822	11,569	60,147	105,498	
Adjusted FFMI (kg/m^2) ortalamaya göre	<18,42	56,953	6,125	44,947	68,959	0,082
	>18,42	84,043	11,715	61,082	107,004	
NRS 2002 skoru (111)	**<3**	125,250	30,031	66,390	184,110	**0,038**
	≥3	65,522	6,413	52,952	78,092	
ECOG performans skoru	**1) 0-1**	141,171	13,651	114,415	167,926	**0,000**
	2) 2	40,500	2,584	35,436	45,564	

Uygulanan Kaplan Meier analizi sonucunda, kas kitlesi, fat free mass, FFMI, adjusted FFMI değerleri arasında toplam yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmamakta iken (p>0.05) BF% (vücut yağ yüzdesi), NRS 2002 skor ve ECOG performans skor durumları arasında toplam yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmaktadır (p<0.05). Buna göre, vücut yağ yüzdesi 15,60'ın üstünde olanların yaşam süreleri vücut yağ yüzdesi 15,60'ın altında olanlara göre, NRS 2002 skoru 1-2 olanların yaşam süreleri NRS 2002 skoru 3 ve üzeri olanlara göre, ECOG performans skoru(ps) 0-1 olanların yaşam süreleri ECOG-ps 2 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.



Şekil 19. ECOG performans skoru 0 (mavi), 1 (yeşil), 2 (sarı) olan hastaların sağkalım eğrileri



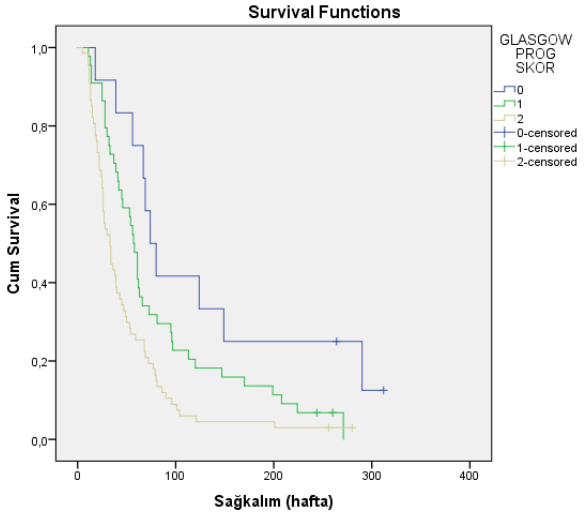
Şekil 20. Vücut yağ yüzdesi düşük (mavi) olan hastalar ile düşük olmayan (yeşil) hastaların sağkalım eğrileri

Tablo 42. Laboratuvar parametreleri ile sağkalım analizi

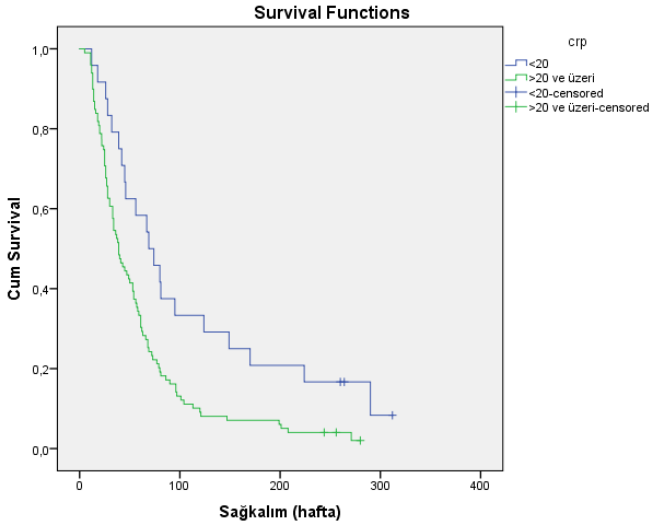
		Mean[a]				
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		p
				Lower Bound	Upper Bound	
Hemoglobin (g/dL) ortalamaya göre (Tablo 26)	**<12**	47,654	7,848	32,271	63,036	**0,000**
	12 ve üzeri	85,577	9,188	67,570	103,585	
Albumin (g/dL) literatüre göre(132)	**<3,5**	51,072	6,447	38,437	63,708	**0,001**
	3,5 ve üzeri	93,148	11,472	70,663	115,633	
CRP (mg/L) literatüre göre(129)	**<20**	111,708	20,016	72,478	150,939	**0,005**
	20 ve üzeri	59,323	5,979	47,605	71,042	
CRP (mg/L) literatüre göre (132)	**<10**	126,929	26,742	74,515	179,342	**0,007**
	10 ve üzeri	61,940	6,017	50,148	73,733	
Kreatinin (mg/dL) laboratuvar referans aralığına göre	<0,6	69,968	11,259	47,900	92,036	1-2 0,789
	0,61-1,19 arası	70,437	8,926	52,941	87,933	1-3 0,828
	1,2 ve üzeri	63,462	11,025	41,853	85,070	2-3 0,877
Glasgow prognostik skor(132)	**0**	131,583	29,845	73,088	190,079	0-1 0,056
	1	82,250	11,020	60,651	103,849	**0-2 0,002**
	2	49,642	6,386	37,126	62,158	**1-2 0,009**
NLR literatüre göre (126, 130)	**<5**	87,881	8,790	70,653	105,109	**0,000**
	≥5	35,535	6,043	23,691	47,379	
FEV₁% (75)	**<80**	59,323	5,979	47,605	71,042	**0,000**
	80 ve üzeri	111,708	20,016	72,478	150,939	
PNİ literatüre göre (134)	**<40**	44,487	8,345	28,131	60,844	**0,001**
	≥40	81,310	8,411	64,824	97,795	

Uygulanan Kaplan Meier analizi sonucunda, kreatinin düzeyleri arasında toplam yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmamakta iken (p>0.05) hemoglobin (g/dL), albümin, CRP, NLR, PNİ ve Glasgow prognostik skor durumları arasında toplam yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmaktadır (p<0.05). Buna göre, hemoglobin (g/dL) değeri 12 ve üzerinde olanların yaşam süreleri 12'den az olanlara göre, albümin değeri 3,5 ve üzerinde olanların yaşam süreleri 3,5 altında olanlara göre, Crp 10/20'nin altında olanların yaşam süreleri 10/20 ve üzerinde olanlara göre, NLR 5'den az olanların yaşam süreleri NLR 5 ve üzeri olanlara göre, FEV1% 80 ve üzeri

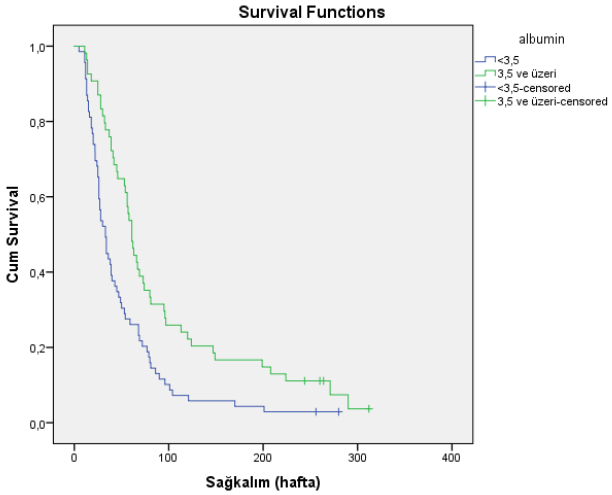
olanların yaşam süreleri FEV1% 80'in altında olanlara göre, PNİ değeri 40 ve üzerinde olan hastaların yaşam süreleri PNİ değeri 40'ın altında olan hastalara göre ve Glasgow prognostik skoru 0 veya 1 olanların yaşam süreleri Glasgow prognostik skoru 2 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.



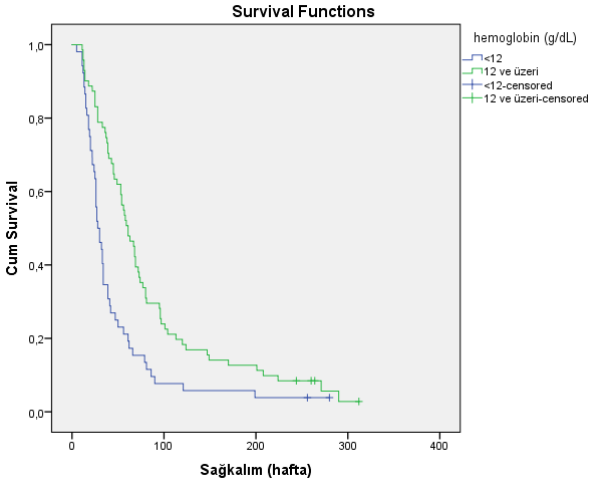
Şekil 21. Glasgow Prognostik Skoru 0 (mavi), 1 (yeşil), 2 (sarı) olan hastaların sağkalım eğrileri.



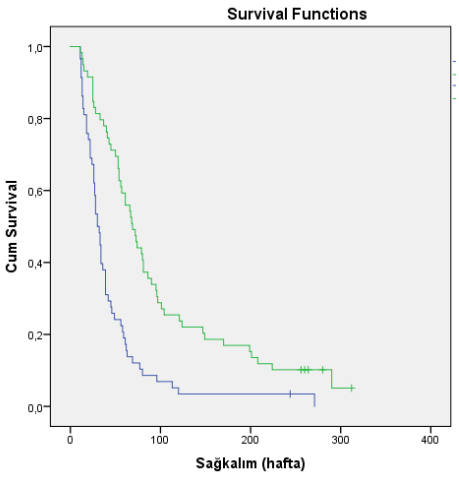
Şekil 22. CRP 20 kestirim değerine göre sağkalım eğrileri



Şekil 23. Albumin 3,5 g/dL kestirim değerine göre sağkalım eğrileri



Şekil 24. Hemoglobin 12 g/dL kestirim değerine göre sağkalım eğrileri

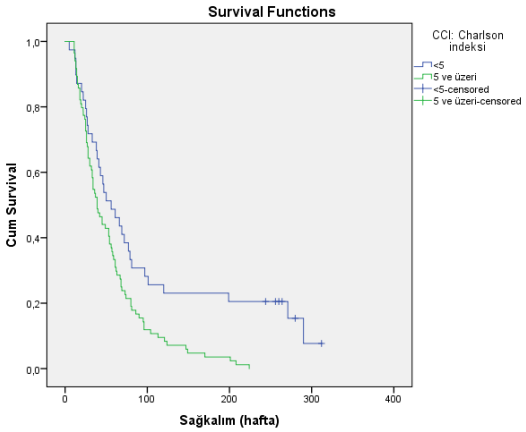


Şekil 25. FEV1 yüzdesi <80 (mavi) ve >80 (yeşil) olanlarda sağkalım

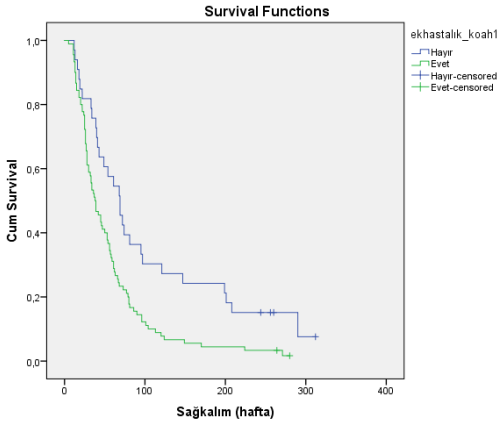
Tablo 43. Ek hastalıklar, Charlson komorbidite indeksi (CCI) ve sağkalım arasındaki ilişki

		Mean[a]				p
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		
				Lower Bound	Upper Bound	
KOAH	Hayır	106,061	16,934	72,869	139,252	**0,003**
	Evet	56,439	5,816	45,039	67,838	
KAH	Hayır	72,596	7,136	58,610	86,583	0,114
	Evet	48,786	15,389	18,623	78,948	
HT	Hayır	69,455	7,018	55,699	83,210	0,754
	Evet	61,000	16,152	29,342	92,658	
DM	Hayır	71,786	7,160	57,753	85,819	0,481
	Evet	50,545	8,328	34,223	66,868	
Charlson komorbidite indeksi	<5	101,744	16,669	69,073	134,414	**0,003**
	5 ve üzeri	55,095	5,004	45,287	64,903	

Uygulanan Kaplan Meier analizi sonucunda, KAH, hipertansiyon ve diyabet tanı durumları arasında toplam yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmamakta iken (p>0,05) KOAH ve CCI arasında toplam yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmaktadır (p<0,05). Buna göre, KOAH tanısı olmayanların yaşam süreleri KOAH tanılı olanlara göre, CCI 5'in altında olanların yaşam süreleri 5 ve üzerinde olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundur (p=0,003).



Şekil 26. Charlson Komorbidite İndeksi ile sağkalım eğrileri



Şekil 27. KOAH eşlik edenler (yeşil) ile KOAH olmayanlarda sağkalım

Tablo 44. RECIST 1.0 kriterlerine göre tedaviye yanıt veren hastalar ile tedaviye yanıtsız olan hastalarda sağkalım (hafta) istatistikleri

	Mean		
	Ortalama	Standart sapma	**p**
1. Yanıtlı	104,69	15,94	**0,001**
2. Yanıtsız	53,19	6,915	

Kaplan Meier analizine göre tedavi yanıt gruplarında sağkalım ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, tedavi yanıtlı olanların sağkalımları tedaviye yanıtsız olanlara göre daha uzundur ($p=0,001$).

Tablo 45. Kilo kayıp hızları ve VKİ'lerine göre kanser kaşeksili hasta sınıflarının oluşturulması (49, 50).

		VKİ (kg/m²)		
		≥25	**20-24,99**	**<20**
>%5 kilo kaybının ortaya çıktığı süre (ay)	**6**	I	I	I
	3	I	II	II
	1	III	III	III

Sınıf	Ortalama Sağkalım (hafta)
I	164
II	80
III	44

123 hastanın tamamında son 6 ay içerisinde %5'in üzerinde kilo kaybı mevcuttu. Bu nedenle hastaların tamamı kaşeksi tanılı idi. Hastaların kilo kaybının gerçekleştiği zaman dilimleri incelendi. Akciğer kanseri tanısından önceki son 1 ay içinde, son 3 ay içinde ve son 6 ay içinde %5'ten fazla kilo kaybı olmasına ve VKİ <20, 20-24,99 ve ≥25 (kg/m^2) olmasına göre hastalar tabloda belirtildiği gibi I, II ve III olmak üzere sınıflara ayırıldı. Son 1 ayda %5 kilo kaybı olan hastalar III, son 3 ayda %5 kilo kaybı olup VKİ normal/düşük olanlar II, son 3 ayda %5 kilo kaybı olup VKİ yüksek olanlar ve son 6 ayda %5 kilo kaybı olanlar I olarak sınıflandırıldı. Sınıf I hasta sayısı n:16, sınıf II hasta sayısı n:31, sınıf III hasta sayısı n:76 idi. Daha sonra bu hasta sınıflarında Kaplan Meier sağkalım analizi yapıldı.

Tablo 46. Kanser kaşeksili ileri evre KHDAK tanılı hastaların, kilo kayıp hızı ve VKİ'ye göre oluşturulan hasta gruplarında sağkalım analizi. Sağkalım ortalaması (hafta), standart hata, %95 güven aralığı alt ve üst sınır değerleri ile p değerleri verilmiştir.

		Mean[a]				
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		p
				Lower Bound	Upper Bound	
Kilo kayıp hızı-VKİ grubu	**Sınıf I**	164,438	27,294	110,942	217,933	**1-2 0,007**
	Sınıf II	80,452	11,236	58,429	102,474	**1-3 0,000**
	Sınıf III	44,711	4,744	35,413	54,008	**2-3 0,001**

Uygulanan Kaplan Meier analizi sonucunda, kilo kayıp hızı-VKİ sınıfları arasında toplam yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunmaktadır ($p<0.05$). Buna göre, Sınıf I hastaların yaşam süreleri Sınıf II ve Sınıf III olanlara göre ve Sınıf II hastaların yaşam süreleri Sınıf III hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 47. Kaplan Meier analizinde yaşam süreleri ile ilişkili bulunan değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkisinin Cox regresyon analizi ile incelenmesi

	B	SE	Wald	p	Hazard Ratio	95,0% CI for HR	
						Lower	Upper
TNM-8 Evre (4/3)	0,983	0,294	11,189	**0,001**	**2,673**	1,503	4,756
BF % (≥15,6/<15,6)	0,781	0,208	14,167	**0,000**	**2,184**	1,454	3,280
ECOG			64,724	**0,000**			
ECOG (2/1)	2,199	0,337	42,576	**0,000**	**9,015**	4,657	17,451
ECOG (2/0)	3,218	0,401	64,409	**0,000**	**24,986**	11,385	54,831
CCI	0,428	0,221	3,748	0,053	1,535	0,995	2,368

Uygulanan Cox regresyon analizi ile, TNM-8 evrelerinin, VKİ değerinin, %5 kilo kaybı oluşma süresinin, sigara (p/yıl) öyküsünün, eşzamanlı KRT uygulamasının, BF% değerlerinin, NRS 2002 skorunun, ECOG performans skorlarının, KOAH tanısının, FEV1% değerlerinin, CCI, GPS, PNİ, NLR değerlerinin, hemoglobin (g/dL), albümin, CRP değerlerinin ve Sınıf I-II-III (%5 kilo kaybı oluşma süresine göre oluşturulan VKİ grupları) olma durumlarının sağkalım üzerindeki etkileri incelenmiş ve TNM-8 evreleri, BF% değerleri ve ECOG performans skorlarının sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir etkisi tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna göre, evre 4 hastaların ölüm riski evre 3 olanlara göre 2,673 kat, BF% değeri 15,60'ın altında olanların ölüm riski BF% değeri 15,60 ve üzerinde olanlara göre 2,184 kat, ECOG performans skoru 2 olanların ölüm riski 1 olanlara göre 9,015 kat, 0 olanlara göre 24,986 kat daha fazladır.

KOAH tanısı olması, FEV_1% düşük olması, albumin, hemoglobin, CRP, NLR, PNİ, CCI, %5 kilo kaybının gerçekleştiği zaman dilimi ve VKİ değerlerine göre oluşturulan hasta sınıfları (I-II-III) Kaplan Meier analizi ile sağkalım üzerinde etkili görünmekle beraber, Cox regresyon analizinde sağkalım üzerindeki etkileri gösterilememiştir.

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni olan, görülme sıklığı giderek artan, tanı anında olguların büyük kısmı ileri evrede saptanan ve ortalama sağkalımı en iyi tedaviye rağmen aylarla sınırlı olan akciğer kanserinde, tanı anında hastaların sağkalımını öngörmek önem kazanmaktadır. Sağkalımı etkileyen temel belirteçlerden biri kilo kaybıdır. VKİ ve nutrisyonel parametrelerin akciğer kanseri sağkalımını öngörmede kullanılabileceği üzerinde durulmuştur. İleri evre (evre 3 ve 4) KHDAK tanılı olan, kemoterapi ve/veya definitif radyoterapi uygulanan olgularda VKİ'nin sağkalıma etkisini incelemeyi amaçladığımız çalışmamızın birincil sonlanım noktasında, hastaların sağkalımlarının ortalama ve standart sapması 68,5±63,9 hafta bulundu; ikincil sonlanım noktalarında, DSÖ'ne göre VKİ sınıfları ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamakta iken, son 1 ayda %5 üzerinde kilo kaybı, VKİ<20 kg/m^2 olması ve vücut yağ yüzdesinin düşük olması (BF<%15,60) daha kısa sağkalım ile ilişkili bulundu.

Çalışmamıza alınan 123 KHDAK hastamızın literatürle uyumlu olarak, yaş ortalaması 62,8 (medyan yaş 63), büyük çoğunluğu 50-70 yaş aralığında olup %5,7 kadın, %94,3 erkek idi. Literatür verileriyle uyumlu olarak, hastalarımızın %80,5'i sigara içicisi olup, sigara öyküsüne göre 30 paket/yıl'dan az ve fazla içenler ikiye ayrıldığında sigara anamnezi yüksek olanlarda sağkalım kısa bulundu (29). Histopatolojik dağılımlarında %37 oranında en sık adenokarsinom, ardından %32 alt tiplendirme yapılamayan KHDAK ve %31 SCC idi. Ülkemiz verileri ile karşılaştırıldığında ise en sık görülen histoloji %47 ile adenokarsinomdur (3). Adenokarsinom oranımızın düşük olmasının alt tiplendirme yapılamayan oranımızın yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

TNM-8 evrelerine göre hastalarımızın %22'si lokal ileri evre, %78'i metastatik ileri evrede idi. Ülkemiz verilerine göre tanı anında uzak metastaz %58 bildirilmiş olmakla birlikte çalışmamızda %78 bulunmuş olup bu farkın çalışma tasarımı ile ilgili olduğu düşünüldü (3).

Hastalara verilen ortalama KT kür sayısı 6,21±3,93, uygulanan RT fraksiyon sayısı ortalama 19,47±14,73 bulundu. Hastaların yaklaşık %70'i eş zamanlı KRT ile tedavi edilmiş olup, yaklaşık %60 sıklıkla sisplatin, geri kalanlarda karboplatin olmak üzere hepsinde platin bazlı kemoterapi uygulanmıştı. Bulgularımızın literatürde de bu hasta grubunda önerilen tedavi yaklaşımları ile uyumlu olduğu görüldü (6). Çalışmamızda eşzamanlı KRT, ardışık KRT ve yalnız RT verilenler sağkalım açısından karşılaştırıldığında eşzamanlı KRT alanların ortalama sağkalımları ardışık KRT alanlara göre 12 hafta daha uzun olmasına karşılık, yalnız RT alanlara

göre 44 hafta daha uzundu. 12 haftalık sağkalım farkı (p=0,2) istatistiksel anlamlılık oluşturmamakta iken 44 haftalık sağkalım avantajı (p=0,01) anlamlı bulundu. Literatürde eşzamanlı KRT'nin, ardışık tedaviye üstün olduğu bildirilmekle beraber hastalarımızın hepsinde kaşeksi eşlik etmesinin tedavi sonuçlarını etkilemiş olabileceği düşünüldü (157, 158).

RT uygulanan anatomik bölgelerin dağılımına bakıldığında %75 ile toraks en sık RT uygulanan bölge idi. Beyin metastazlarına yönelik olarak 21 hastada kraniyal RT verilirken 7 hastaya beyin metastazektomi uygulandı. Kemik metastazı olan 30 hastadan 23'üne torakal-lomber vertebra, 6'sına lomber vertebra, 1 hastaya pelvis bölgesine RT verildi.

Hastalarımızda takipleri sırasında en sık GİS semptomları görülmüş olup iştahsızlık (%43), gastroenterit (%25), bulantı-kusma (%21) ve konstipasyon (%16) sıklıkları literatürle uyumlu idi (10). Sisplatin ve karboplatin kemoterapilerinin santral sinir sisteminde direkt kusma merkezini uyararak bulantı-kusma nedeni olabildiği bilinmektedir. Hastalarımızın hepsinde sisplatin veya karboplatin verildiğinden her dört hastanın birinde bulantı-kusma ve hastaların yaklaşık yarısında iştahsızlık olması literatürdeki bilgiler ile uyuşmaktadır. Hastalarımızın 3/4'ü toraks bölgesine RT uygulananlar olup, toraksa uygulanan RT de bulantı-kusma için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Yine hastalarımızın büyük kısmı eşzamanlı KRT uygulananlar olup bu tedavi yöntemi de bulantı-kusma, mukozit/gastroenterit/diyare gibi gastrointestinal sorunlar açısından daha riskli olarak bildirilmiştir (10, 159).

İleri evre KHDAK'de RECIST kriterlerine göre BT ile değerlendirilen tedavi yanıtlarında progresif hastalık %42 oranda bildirilmesine karşılık, çalışmamızda %51 progresif hastalık bulundu (148). Hastalarımızın malnutrisyonlu olmaları ve ECOG performans skorlarının yüksekliğinin antikanser tedavi yanıtlarını etkilemiş olabileceği düşünüldü.

Hastalarımızda en sık eşlik eden ek hastalık %73 oranla KOAH idi. Literatürde KOAH eşlik etmesi farklı çalışmalarda %30-60 arasında bildirilmekte, çalışmamızda bu oran literatüre kıyasla daha yüksek görülmektedir (63, 72, 73). Oranlarımızın literatürden daha yüksek olması, hastanemizin göğüs hastalıkları alanında KOAH hastalarının yönlendirildiği merkezlerden biri olması, hastaların çoğunlukla ileri yaş, erkek cinsiyet ve sigara içici olmaları ile açıklanabilir.

Literatürde VKİ düştükçe solunum fonksiyon testlerinde FEV_1% anlamlı düşüş olduğu bildirilmekle beraber hastalarımızın FEV_1% ile VKİ değerleri arasında bir korelasyon bulunmadı (161). Celli ve ark. tarafından FEV_1% ile VKİ değerleri KOAH hastalarında sağkalım belirteci olarak bildirilmiştir. Hastalarımızda FEV_1 yüzdesi ile sağkalım anlamlı iken VKİ değerlerinin sağkalıma etkisi incelendiğinde anlamlı bir fark gözlenmedi (78). Hastalarımızda FEV_1 yüzdesinde düşüklüğün sağkalıma olumsuz etkisinin komorbid hastalıklar içinde yüksek oranda KOAH'ın eşlik etmesine bağlı olduğu düşünüldü. Fakat

akciğer kanseri ve KOAH birlikteliği FEV_1 yüzdesinin düşük olmasına neden olurken sağkalım açısından fark oluşturmamıştır.

Komorbiditelerine göre değerlendirildiğinde, hastalarımızın %67'sinin CCI skoru 5 ve üzeri idi. Çalışmamızda CCI <5 olanlarda ortalama sağkalım 101 hafta olmasına karşılık CCI 5 ve üzeri olanlarda ortalama sağkalım 55 haftaya düşmekteydi (p=0,003). Literatürde birçok çalışmada akciğer kanserinde CCI'nin 3 ve üzeri olması, bazı çalışmalarda da özellikle ileri evre ve inoperabl akciğer kanserinde CCI 5 ve üzeri olması olumsuz prognoz göstergesi olarak bildirilmiş olup çalışmamızda da literatür ile uyumluydu (65, 66, 162). Literatürdeki veriler ile kıyaslandığında çalışmamızdaki hastaların CCI skorları daha yüksekti (64). Bu durum hastalarımızın büyük çoğunluğunun metastatik solid tümör nedeniyle yüksek puan alması ile açıklanabilir.

Hastalarımızın serum albumin, kreatinin, hemoglobin değerleri, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı ortalamaları normal sınırlarda olmasına karşılık, CRP ve NLR ortalama değerlerinin yüksek olması dikkat çekmektedir (129, 130). Literatürde akciğer kanserinde artmış sistemik inflamasyon ve malnutrisyon nedeniyle serum CRP ve NLR yüksekliğine değinilmiş, çalışmamızın bulguları da bu verilerle uyumlu görülmektedir (129). Çalışmamızda hemoglobin ve albumin ortalamaları normal saptanmakla beraber, hemoglobin <12 g/dL olanların sağkalımı, hemoglobin>12g/dL olanlara göre; serum albumin<3,5 g/dL olanların sağkalımı albumin>3,5 olanlara göre; serum CRP>10 mg/L olanların sağkalımı CRP<10 mg/L olanlara göre kısa bulundu. Sonuçlarımız literatürle uyumlu idi (127, 128, 132).

Literatürde akciğer kanseri hastalarında ECOG ile değerlendirilen performans skorları, NRS 2002 skorları, serum albumin ve CRP değerlerine göre hesaplanan Glasgow Prognostik Skor (GPS) ve albumin ve lenfosit sayıları ile hesaplanan Prognostik nutrisyonel indeks ile sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (14, 65, 112, 134). Çalışmamızda hastalarımızın ileri evre olması nedeniyle yaklaşık 3/4'ünün ECOG-ps 1 veya 2 olup literatürle kıyaslandığında daha yüksek idi (65). Akciğer kanseri hastalarında NRS 2002 skoru 2'nin üzeri olan hastalar %45 oranda bildirilmekte iken çalışmamızdaki hastaların yaklaşık %75'inde NRS 2002 skoru 2'nin üzerinde idi (112). Çalışma popülasyonunun nutrisyon polikliniğine başvuran hastalardan oluşmasının bu farklılığa neden olduğu düşünüldü. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ECOG-ps yüksek olması daha kısa bir sağkalım ile ilişkili bulundu (14). Hastalarımızda NRS 2002 skoru yüksek olanların sağkalımları NRS 2002 skoru düşük olanlara göre daha kısa olup literatürle uyumlu idi (112). Literatürde metastatik ileri evre akciğer kanseri hastalarında GPS 0/1/2 olan hasta yüzdeleri %26,4/%46,9/%26,7 olarak bildirilmiş olmasına

karşılık çalışmamızda hastalarımızın yarıdan fazlasında GPS 2 bulundu (14). Albumin ve CRP düzeylerine göre hesaplanan GPS'nin yüksek olması hastalarımızın ileri evre, sistemik inflamasyonu artmış ve malnutrisyonlu olması ile açıklanabilir. Literatürle uyumlu olarak hastalarımızda GPS yüksek (2) olanlarda sağkalımın GPS 0-1 olanlara göre daha kısa olduğu bulundu (14). Albumin ve lenfosit düzeylerine göre hesaplanan PNİ değerleri, opere edilen KHDAK hastalarında yapılan bir araştırmada, PNİ medyan 51,4 iken, PNİ 50 ve üzeri (yüksek PNİ) olan hasta oranı %59 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda PNİ ortalaması 44,3 iken, PNİ 40 ve üzeri (yüksek PNİ) olan hastalar %69 idi. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda PNİ yüksek olan hastalarımızın ortalama sağkalımları, PNİ yüksek olmayanlara göre anlamlı olarak daha kısa bulundu (163). Çalışmamızda NLR ortalaması 5,44 idi. Literatürle uyumlu olarak, NLR ≥5 olan hastalarımızın ortalama sağkalımları, NLR<5 olanlardan kısa bulundu (130). Hastalarımızda albumin ortalamasının normal olmasına rağmen PNİ ve NLR ortalamasının yüksek olmasının malnutrisyonla ilişkili olduğu düşünüldü.

Hastalarımızın biyoelektriksel impedans analizleri ile elde edilen verilerden FFMI, FFM, kas kitlesi, VKİ ortalaması normal sınırlarda saptandı. BF% ortalaması literatürle karşılaştırıldığında daha düşük bulundu (164, 165). Hastalarımızın büyük çoğunluğu (%63,4) normal kilolu, ikinci sıklıkta (%23,6) zayıf olanlar, aşırı kilolu olanlar üçüncü sıklıkta (%9,8), obezitesi olanlar en az (%3) görüldü. Bu oranlar literatürle uyumlu değildi (13, 68, 88, 164). Bu durumun çalışma tasarımı ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda Fearon kanser kaşeksi tanımlamasına göre hastalar değerlendirildi. Tüm hastalar son altı ayda %5'ten fazla istemsiz kilo kaybı nedeniyle kaşeksi tanısı aldı. Hastaların büyük çoğunluğunun normal kilolu, ayrıca az bir kısmı fazla kilolu ve obez hastalar olmasına rağmen, bu hastalar da dahil olmak üzere tamamında kaşeksi mevcuttu. Literatürde akciğer kanserinde %54-60 gibi oranlarda bildirilen kaşeksi sıklığına karşılık tüm hastalarımızda kaşeksi olması nutrisyon polikliniğinde takip edilen hastalar olmasına bağlandı (108, 164, 166).

Yaş ilerledikçe VKİ, FFM, FFMI, kas kitlesi azalırken, BF% artmaktadır (122). Çalışmamızda; FFM, FFMI, kas kitlesi yaşla azalıp BF% yaşla artarken, aralarındaki fark istatistiksel anlamlı düzeyde değildi. Hastalarımızda yaş ile VKİ arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı. Hastalarımızın çoğunlukla hem KOAH hem de metastatik kanser tanılı olmaları yağ yüzdesindeki kaybı açıklamaktadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda tüm akciğer kanserinde medyan yaşam süresi 12 ay, ileri evre hastalarda 6 ay olarak bildirilmektedir (57). Çalışmamızda medyan sağkalım 42 hafta

(10,5 ay) olup ülkemiz verilerine göre yüksek saptandı. Çalışmanın amacının dışında olması nedeniyle verilen nutrisyonel desteğin sağkalımın yüksek olmasına etkisi olup olmadığı değerlendirilememiştir. Literatürde obezite ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirmede leptin ve adiponektin düzeyleri üzerinde durulmuş olmakla birlikte çalışma amacı dışında olduğundan bu belirteçlere bakılmamıştır (45). Epidemiyolojik çalışmalarda akciğer kanserinde yaş arttıkça ortalama sağkalımın kısaldığı bildirilmesine rağmen çalışmamızda yaş ilerledikçe sağkalım azalması yönünde istatistiksel anlamlılık düzeyinde bir bulgu saptanmadı (59). Hasta gruplarındaki heterojenitenin buna neden olduğunu düşünmekteyiz. Literatürle uyumlu olarak evre 4 hastaların ortalama sağkalımı evre 3 hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa bulundu (59). Sağkalım ortalaması, zayıf hastalarımızda daha kısa, obez hastalarımızda daha uzun görülmekle birlikte aralarında istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Literatürde birçok çalışmada VKİ ile sağkalım arasında pozitif korelasyon bildirilmiş, bazı çalışmalarda ise VKİ ile sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır (13, 16, 68, 103). Çalışmalardaki hasta popülasyonlarının özellikle de kaşeksili hasta oranlarının homojen olmayışının bu farka neden olabileceği düşünüldü. Literatür verilerinde kas kitlesi, FFM ve FFMI değerlerinin sağkalımı etkilediği bildirilmekle beraber, çalışmamızda bu değerler ile sağkalım arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. (107, 164, 165). Hastalarımızın büyük çoğunluğu ileri evrede olup tamamında kaşeksi olmasının vücut kompozisyonlarının sağkalım üzerindeki etkisini azalttığı düşünüldü. Baracos'un akciğer kanserinde kaşeksi çalışmasında ve Tuca'nın "kanser anoreksi-kaşeksi sendromu" tanımlamasında kaşeksili hastalarda VKİ'nin <20 kg/m^2 olması ve kilo kaybı yüzdeleri vurgulanmıştır (49, 166). Çalışmamızda Fearon kanser kaşeksi tanımına göre tüm hastalarımızda kaşeksi olduğundan, Baracos'un çalışması ve Tuca'nın tanımlamasında belirtildiği gibi, VKİ <20 kg/m^2 olanlar ile kilo kaybının meydana geldiği süreler de değerlendirildi (49, 50, 166). Hastalarımız evrelere göre VKİ<20 kg/m^2 olan/VKİ≥20 kg/m^2 şeklinde ayrılarak incelendiğinde evre 3 ve evre 4a olanlarda VKİ değeri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Literatürle uyumlu olarak, evre 4b hastalarda VKİ<20 kg/m^2 olanların sağkalımı VKİ≥20 kg/m^2 olanlara göre daha kısa bulundu (49). Evre ilerledikçe özellikle çok sayıda uzak metastazı olan hastalarda sağkalım üzerinde VKİ'nin daha etkin olduğu düşünüldü.

Hastalarımızın hepsinde son 6 ay içerisinde %5'in üzerinde kilo kaybı mevcuttu. Bu nedenle hastaların hepsi kaşeksi tanılı idi. Hastaların kilo kaybının gerçekleştiği zaman dilimleri incelendi. Akciğer kanseri tanısından önceki son 1 ay içinde, son 3 ay içinde ve son 6 ay içinde %5'ten fazla kilo kaybı olmasına ve VKİ zayıf, normal, obez olmasına göre hastalar I, II ve III olmak üzere sınıflara ayrıldı (Tablo 46). Son 1 ayda %5 kilo kaybı olan hastaların

VKİ'den bağımsız olarak ortalama sağkalımları, son 3 ve 6 ay içerisinde kilo kaybı olanlardan daha kısa saptandı. Literatürle uyumlu olarak, kilo kaybı hızlı olan ve VKİ<20 kg/m^2 olan kanser kaşeksili hastalarımızın sağkalımlarının daha kısa olduğu görüldü (49). Bulgularımız, son 1 ay içerisinde %5'in üzerinde kilo kaybının önemini vurgulamaktadır.

Tüm veriler cox regresyon analizi ile incelendiğinde, TNM-8 evrelerinin, sigara (p/yıl) öyküsünün, eşzamanlı KRT uygulamasının, BF% değerlerinin, NRS 2002 skorunun, ECOG performans skorlarının, KOAH tanısı ve FEV1% değerlerinin, CCI, GPS, PNİ, NLR değerlerinin, hemoglobin (g/dL), albümin, CRP değerlerinin ve Sınıf I-II-III (%5 kilo kaybı süresine göre oluşturulan VKİ grupları) durumlarının sağkalım üzerindeki etkileri incelendi ve TNM-8 evreleri, BF% değerleri ve ECOG performans skorlarının sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir etkisi tespit edildi (p<0,05). Evre 4 hastaların ölüm riski evre 3 olanlara göre 2,7 kat artmıştı. BF% değeri 15,60'ın altında olanların ölüm riski BF% değeri 15,60 ve üzerinde olanlara göre 2,2 kat daha yüksekti. ECOG performans skoru 2 olanların ölüm riski 1 olanlara göre 9 kat, 0 olanlara göre 25 kat artmıştı. KOAH tanısı olması, FEV_1% düşük olması, albumin, hemoglobin, CRP, NLR, PNİ, CCI, %5 kilo kaybının gerçekleştiği zaman dilimi ve VKİ değerlerine göre oluşturulan hasta sınıfları (I-II-III) Kaplan Meier analizi ile sağkalım üzerinde etkili bulunmakla beraber, cox regresyon analizinde sağkalım üzerindeki etkileri gösterilememiştir. **Sonuç olarak, ECOG performans durumu, TNM-8 evresi ve BF% değerlerinin sağkalım üzerinde etkili olduğu görüldü** (53)**.**

5.3. Limitasyonlar

Çalışmamızın limitasyonlarından birincisi; hasta popülasyonumuzda TNM evrelemesine göre ve cinsiyet açısından homojen bir dağılım saptanmamasıydı. Hastalarımızın büyük çoğunluğu erkek ve evre 4 KHDAK olan hastalar idi.

Literatürde VKİ ile sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma ve metaanalizler olmasına rağmen, çalışmalarda seçilen hasta grubu ve takip süreleri oldukça heterojen görünmektedir.

Çalışmamızın ikinci limitasyonu; hastalarımızın 2015-2017 yıllarında yeni tanı alanlar olup o dönemde geçerli olan TNM-7 sistemine göre evrelere ayrılıp tedavi edilmiş olmalarıdır. Çalışmamızda ise tüm hastaların retrospektif olarak TNM-8 sistemine göre evreleri değerlendirilmiştir. Önceki evrelemeye göre yapılmış olan tedavi yaklaşımlarının sağkalımı etkilemiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızın limitasyonlarından üçüncüsü; tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olmasıdır. Hasta popülasyonu, boy-kilo ve vücut kompozisyonlarının değerlendirilebilmesi açısından nutrisyon polikliniğine başvurusu olan hastalardan seçilmiştir.

Çalışmamızdaki limitasyonlardan dördüncüsü; çalışmaya alınan 123 hastamızın hepsinde kaşeksi de eşlik etmesidir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları ile evre 3 ve 4 akciğer kanseri hastaları için genelleme yapılamaz.

Çalışmamızın beşinci limitasyonu ise; bir göğüs hastalıkları hastanesinde yapılmış olup çalışmaya alınan 123 hastanın 90'ında akciğer kanseri tanısından önce KOAH tanısı da olmasıdır. Hastaların %73,2'sinde KOAH eşlik etmesi sağkalımı etkilemiş olabileceğinden çalışma sonuçları ile tüm ileri evre KHDAK hastalarında genelleme yapılamaz.

Hastalarımızın onkoloji polikliniklerinde boy-kilo üzerinden ilk değerlendirmesi yapılmakta olup, nutrisyon polikliniğinde ise ayrıca BİA ile vücut kompozisyonlarının ayrıntılı olarak incelenmesi, hastalarımızda VKİ dışında vücut kompozisyonları ve sağkalımı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesini sağlamıştır. Bu durum çalışmamızın güçlü yönünü oluşturmaktadır.

İleri evre akciğer kanseri ve eşlik eden kaşeksi olması birçok çalışmada dışlama kriteri iken çalışmamızda ileri evredeki kaşeksili hastalar değerlendirilmiş olup çalışmamızın bu hastaların sağkalımına ilişkin kısıtlı literatür bilgisine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda sonuç olarak;
- İleri evre KHDAK olan KT ve/veya definitif RT alan hastalarımızda ortalama sağkalım 10 ay saptanmıştır.
- KHDAK tanılı lokal ileri evre ve metastatik ileri evre olan hastalarda sağkalımı öngörmede ECOG performans durumu ve TNM-8 evresi önemlidir.
- Hastalarımızda sigara içme oranı %80 olup sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Hastalarımızın %73'ünde KOAH eşlik etmesi, sigaranın KOAH ve akciğer kanserinde en önemli etiyolojik faktör olarak yerini koruduğunu ve sigara ile mücadelenin önemini ortaya koymaktadır.
- İleri evre KHDAK tanılı ve kaşeksili hastalarımızda eşzamanlı KRT, sadece RT alımına göre sağkalım avantajı sağlamıştır.
- DSÖ'ne göre belirlenen VKİ sınıflarının sağkalım ile korelasyonu kısıtlıdır.
- İleri evre KHDAK'de kaşeksi sık eşlik etmektedir.
- İleri evre KHDAK'de kaşeksi varlığında, sağkalımı öngörmede VKİ<20 kg/m^2 olması, kilo kaybının son 1 ay içinde %5'ten fazla olması ve vücut yağ yüzdesinin (BF%) <15 olması sağkalımı öngörmede önemli belirteçlerdir. Bu durum kaşeksinin sık görülmesi ile ilgili olabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.
- Akciğer kanseri tanı anında kilo kaybının yüzdesi ve süresinin sorgulanması ve vücut kompozisyonlarının analizi ile vücut yağ yüzdesinin saptanması sağkalımı öngörmede yararlı olabilir.
- Obez hastalarda sağkalım avantajı olmakla beraber, normal kilolu ve obez hastalarımızda dahi kaşeksi saptanması ileri evre akciğer kanseri hastalarında nutrisyonel değerlendirmenin önemini göstermektedir. Obezite ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
- Hastalarımızın nutrisyonel destek almış olmaları sağkalımı etkilemiş olabilir. Bu durum çalışmamızın amacı dışında olmakla beraber bu konuda da yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
- Akciğer kanserinde ileri evrede tüm hastalarımızda kaşeksi saptanması kaşeksi gelişmeden önce nutrisyonel değerlendirmenin önemini göstermektedir. Nutrisyonel destek programlarının ve farkındalığın artırılmasının sağkalıma etkisi olacağını düşünmekteyiz. Bu konuyu değerlendirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Kurumu THS, Gültekin M, Yılmaz Ü, Ergör G, Göksel T, Yılmaz U. Akciğer Kanseri Çalıştayı - Sağlık Bakanlığı. 2016. erişim tarihi 01.04.2020.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593

https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492. erişim tarihi 01.05.2020
3. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kara F, İlter H, Keskinkılıç B. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. 2018. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/Ulusal_Kanser_Kontrol_Plani_2013_2018.pdf. erişim tarihi 01.05.2020.
4. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Keskinkılıç B, Gültekin M, Karaca AS, Öztürk C, Boztaş G, et al. Ulusal Kanser Kontrol Planı 2013-2018. 2016. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/Ulusal_Kanser_Kontrol_Plani_2013_2018.pdf. erişim tarihi 01.05.2020.
5. İmmüno-Onkoloji Derneği, Türk Akciğer Kanseri Derneği, Türk Tıbbi Onkoloji Derneği, Türk Toraks Derneği. Akciğer Kanseri Yol Haritası. 2016/02 ed2016. http://takd.org.tr/AkcigerYolHaritasiTRbasimVERSIYONU.pdf. erişim tarihi 12.05.2020
6. Yılmaz Ü. Treatment Approaches in Lung Cancer. Nükleer Tıp Seminerleri. 2018;4(1):32-8. erişim tarihi 02.05.2020
7. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014 [Internet]. 2017 [cited 02.03.2020]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/. erişim tarihi Access Date
8. Takigawa N, Segawa Y, Okahara M, Maeda Y, Takata I, Kataoka M, et al. Prognostic factors for patients with advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation. Lung Cancer. 1996;15(1):67-77. erişim tarihi 01.05.2020
9. 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(7):990-1003. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26134221. erişim tarihi 01.05.2020
10. Muhsiroğlu Ö. Medical nutrition treatment in cancer patients. Gülhane Med J. 2017;59:79-88. erişim tarihi 03.05.2020
11. Yılmaz Ü. Akciğer Kanserlerinde Anoreksi, Kaşeksi ve Beslenme. 2016. p. 318-30. erişim tarihi 12.05.2020
12. Kömürcü Ş. Kanserli hastalarda beslenme problemi. 2006. http://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/8/28.pdf. erişim tarihi 30.05.2020
13. Greenlee H, Unger JM, LeBlanc M, Ramsey S, Hershman DL. Association between Body Mass Index and Cancer Survival in a Pooled Analysis of 22 Clinical Trials. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017;26(1):21-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27986655. erişim tarihi 10.05.2020
14. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, Fearon KC, Bowden J, Solheim TS, et al. Prognosis in advanced lung cancer--A prospective study examining key clinicopathological factors. Lung Cancer. 2015;88(3):304-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25870155. erişim tarihi 30.04.2020
15. Sahin C, Omar M, Tunca H, Kalemci S, Ozseker B, Akbaba G, et al. Weight loss at the time of diagnosis is not associated with prognosis in patients with advanced-stage non-

small cell lung cancer. J BUON. 2015;20(6):1576-84. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26854455/

https://pdfs.semanticscholar.org/8f00/05a8051915d5d87161e6b718a743949ced46.pdf. erişim tarihi 05.05.2020
16. Li S, Wang Z, Huang J, Fan J, Du H, Liu L, et al. Systematic review of prognostic roles of body mass index for patients undergoing lung cancer surgery: does the 'obesity paradox'really exist? European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2017;51(5):817-28. erişim tarihi 12.05.2020
17. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, et al. Symptom management in 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):e455S-e97S. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649452. erişim tarihi 03.05.2020
18. World Health Organization, Ilbawi A, Varghese C. WHO 2020 Cancer Report2020 2020. erişim tarihi 12.05.2020
19. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019;37(7):537-46. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620668. erişim tarihi 05.04.2020
20. Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. Nat Rev Cancer. 2001;1(1):82-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11900255. erişim tarihi 01.03.2020
21. World Health Organization, Ghebreyesus TA, Bloomberg MR, da Costa e Silva VL. WHO report on the global tobacco epidemic2019 2019. erişim tarihi 12.05.2020
22. Krewski D, Bird M, Al-Zoughool M, Birkett N, Billard M, Milton B, et al. Key characteristics of 86 agents known to cause cancer in humans. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2019;22(7-8):244-63. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31637961. erişim tarihi 10.05.2020
23. Peto J. That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions 4. Br J Cancer. 2012;107(3):406-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828655. erişim tarihi 23.04.2020
24. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. Adv Exp Med Biol. 2016;893:1-19. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667336. erişim tarihi 04.05.2020
25. Akhtar N, Bansal JG. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. Curr Probl Cancer. 2017;41(5):328-39. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28823540. erişim tarihi 02.05.2020
26. Prevention CfDCa, Statistics NCfH. National Health Interview Survey, Adult Tobacco Use Information. Glossary, General Concepts, 2017. NHIS - Adult Tobacco Use - Glossary 2017 [Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_glossary.htm. erişim tarihi 09.05.2020
27. Taylor R, Cumming R, Woodward A, Black M. Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. Aust N Z J Public Health. 2001;25(3):203-11. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11494987. erişim tarihi 11.05.2020
28. Sun YQ, Chen Y, Langhammer A, Skorpen F, Wu C, Mai XM. Passive smoking in relation to lung cancer incidence and histologic types in Norwegian adults: the HUNT study. Eur Respir J. 2017;50(4). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025890. erişim tarihi 07.05.2020
29. Müsellim B. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri2007. p. 113-8 erişim tarihi 15.07.2020

30. Bayram H, Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2006;54(1):80-9. erişim tarihi 03.05.2020
31. Nyberg F, Gustavsson P, Järup L, Bellander T, Berglind N, Jakobsson R, et al. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. Epidemiology. 2000:487-95. erişim tarihi 13.05.2020
32. Raaschou-Nielsen O, Beelen R, Wang M, Hoek G, Andersen ZJ, Hoffmann B, et al. Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer. Environment international. 2016;87:66-73. erişim tarihi 07.05.2020
33. Guo Y, Zeng H, Zheng R, Li S, Barnett AG, Zhang S, et al. The association between lung cancer incidence and ambient air pollution in China: A spatiotemporal analysis. Environmental research. 2016;144:60-5. erişim tarihi 06.05.2020
34. Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable Exposures Associated With Human Cancers. J Natl Cancer Inst. 2011;103(24):1827-39. https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf. erişim tarihi 05.05.2020
35. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–125. 2020. https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/. erişim tarihi 06.05.2020
36. Göksel T. Akciğer Kanseri. Türkiye'deTemel Akciğer SağlığıSorunları ve Çözüm Önerileri. 1: Türk Toraks Derneği; 2010. p. 1-15. https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/2422011195614-Beyaz_Kitap_SON.pdf. erişim tarihi 20.04.2020
37. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1981;66(6):1192-308. erişim tarihi 02.04.2020
38. Türk Toraks Derneği Kadın Akciğer Sağlığı Görev Grubu. Kadınlarda biyomas maruziyeti 2017 [updated 2017/04/17. Available from: https://www.toraks.org.tr/halk/News.aspx?detail=3825. erişim tarihi 10.05.2020
39. Günbatar H, Sertoğullarından B, Özbay B, Sünnetçioğlu A, Ekin S. Akciğer kanserli olguların değerlendirilmesi; 3 yıllık analiz. Van Tıp Dergisi. 2012;19(1):13-20. erişim tarihi 10.05.2020
40. Raspanti GA, Hashibe M, Siwakoti B, Wei M, Thakur BK, Pun CB, et al. Household air pollution and lung cancer risk among never-smokers in Nepal. Environmental research. 2016;147:141-5. erişim tarihi 09.05.2020
41. Topu Z, Ülger F, Numanoğlu N. Ailesel kanser hikayesi ve akciğer kanseri2004. 130-6 p. erişim tarihi 09.05.2020
42. Revel A, Raanani H, Younglai E, Xu J, Rogers I, Han R, et al. Resveratrol, a natural aryl hydrocarbon receptor antagonist, protects lung from DNA damage and apoptosis caused by benzo [a] pyrene. Journal of Applied Toxicology: An International Journal. 2003;23(4):255-61. erişim tarihi 06.05.2020
43. Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2013;132(5):1162-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22777722. erişim tarihi 15.06.2020
44. Yang R, Cheung MC, Pedroso FE, Byrne MM, Koniaris LG, Zimmers TA. Obesity and weight loss at presentation of lung cancer are associated with opposite effects on survival. J Surg Res. 2011;170(1):e75-83. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704331. erişim tarihi 17.06.2020
45. Zhang X, Liu Y, Shao H, Zheng X. Obesity Paradox in Lung Cancer Prognosis: Evolving Biological Insights and Clinical Implications. J Thorac Oncol. 2017;12(10):1478-88. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28757418. erişim tarihi 15.07.2020

46. Ece T, Molinas Mandel N. Ulusal Akciğer Kanseri Kongre Kitabı. 2013. http://takd.org.tr/pdf/uakk_kitap.pdf. erişim tarihi 13.05.2020
47. Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2001;34(3):433-40. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714541. erişim tarihi 19.04.2020
48. Op den Kamp CM, De Ruysscher DK, van den Heuvel M, Elferink M, Houben RM, Oberije CJ, et al. Early body weight loss during concurrent chemo-radiotherapy for non-small cell lung cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014;5(2):127-37. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24452446. erişim tarihi 28.06.2020
49. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:17105. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29345251. erişim tarihi 06.06.2020
50. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. The Lancet Oncology. 2011;12(5):489-95. erişim tarihi 30.05.2020
51. Morio K, Minami T, Sozu T, Niki K, Kijima T, Uejima E, et al. Weight Loss Associated with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Lung Cancer. Chemotherapy. 2016;61(5):256-61. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27031828. erişim tarihi 05.06.2020
52. Gülhan M, Ertürk A, Canbakan S, ÖZYILMAZ E, İNÖNÜ H, ÇAPAN N. Akciğer kanserinde beyin metastazı: 44 hastanın retrospektif analizi. Solunum Hastalıkları. 2002;13:256-64. https://www.academia.edu/24724210/Akciğer_Kanserinde_Beyin_Metastazi_44_Hastanin_Retrospektif_Analizi. erişim tarihi 03.05.2020
53. Rami-Porta R. Staging Manual in Thoracic Oncology2016. https://www.iaslc.org/Portals/0/8th_staging_manual_2016_hi-res.pdf?ver=2019-05-08-202226-430. erişim tarihi 19.05.2020
54. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sekizinci Evreleme Kitabı2016 2016. http://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/532/1310201610336-mor.pdf. erişim tarihi 12.05.2020
55. Sobin L, Brierley JD, Gospodarowicz M, O'Sullivan B, Wittekind C. UICC Manual of Clinical Oncology, 9th ed. (2015), c4, Principals of Cancer Staging p34-39. 2015. p. 34-9. erişim tarihi 10.05.2020
56. Rami-Porta R, Call S, Dooms C, Obiols C, Sanchez M, Travis WD, et al. Lung cancer staging: a concise update. Eur Respir J. 2018;51(5). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29700105. erişim tarihi 20.04.2020
57. Türk Toraks Derneği. Göğüs hastalıkları uzmanları için akciğer kanseri tedavi aalgoritmaları2019. https://www.toraks.org.tr/uploadfiles/book/file/GogusHastaliklariUzmanlariicinakcigerkanseritedavialgoritmalari.pdf. erişim tarihi 15.06.2020
58. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. Chest. 2002;122(3):1037-57. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226051. erişim tarihi 02.05.2020
59. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. Thorax. 2013;68(6):551-64. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399908. erişim tarihi 10.06.2020

60. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. The Annals of Thoracic Surgery. 1995;60(2):466-72. erişim tarihi 11.06.2020
61. Wang T, Nelson RA, Bogardus A, Grannis FW, Jr. Five-year lung cancer survival: which advanced stage nonsmall cell lung cancer patients attain long-term survival? Cancer. 2010;116(6):1518-25. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20108308. erişim tarihi 09.06.2020
62. Özkan M, Tokat AO, Kavukçu Ş. Akciğerin metastatik tümörleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2003;51(2):207-15. http://www.tuberktoraks.org/managete/fu_folder/2003-02/2003-51-2-207-215.pdf. erişim tarihi 12.07.2020
63. Islam KM, Jiang X, Anggondowati T, Lin G, Ganti AK. Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(7):1079-85. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065838. erişim tarihi 31.05.2020
64. Sogaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sorensen HT, Norgaard M. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. Clin Epidemiol. 2013;5(Suppl 1):3-29. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24227920. erişim tarihi 28.07.2020
65. Luchtenborg M, Jakobsen E, Krasnik M, Linklater KM, Mellemgaard A, Moller H. The effect of comorbidity on stage-specific survival in resected non-small cell lung cancer patients. Eur J Cancer. 2012;48(18):3386-95. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795582. erişim tarihi 15.07.2020
66. Birim O, Kappetein AP, Bogers AJ. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;28(5):759-62. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157485. erişim tarihi 10.07.2020
67. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. Int J Cancer. 2003;103(6):792-802. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12516101. erişim tarihi 13.07.2020
68. Leung CC, Lam TH, Yew WW, Chan WM, Law WS, Tam CM. Lower lung cancer mortality in obesity. Int J Epidemiol. 2011;40(1):174-82. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20709687. erişim tarihi 30.6.2020
69. Metabolism ESfCNa. ESPEN'in Klinik Nütrisyonda Tanımlar ve Terminoloji Rehberi. 2018. http://www.kepan.org.tr/userfiles/ESPEN_Ceviri_tumu.pdf. erişim tarihi 17.06.2020
70. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. Journal of Chronic Diseases. 1987;40(5):373-83. erişim tarihi 13.05.2020
71. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. Am J Epidemiol. 2011;173(6):676-82. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21330339. erişim tarihi 11.07.2020
72. Wang W, Dou S, Dong W, Xie M, Cui L, Zheng C, et al. Impact of COPD on prognosis of lung cancer: from a perspective on disease heterogeneity. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:3767-76. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30538439. erişim tarihi 30.05.2020
73. Ytterstad E, Moe PC, Hjalmarsen A. COPD in primary lung cancer patients: prevalence and mortality. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:625-36. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27042050. erişim tarihi 10.06.2020
74. Akkoçlu A. Akciğer kanserleri. Türk Toraks Derneği. 2006. erişim tarihi 28.06.2020
75. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD), 2020 report. 2020. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf. erişim tarihi 27.05.2020

76. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. Eur Respir J. 2008;31(3):492-501. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18310396. erişim tarihi 25.05.2020
77. Remels AH, Gosker HR, Langen RC, Schols AM. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. J Appl Physiol (1985). 2013;114(9):1253-62. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23019314. erişim tarihi 25.05.2020
78. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: More than Just the FEV1. Respiratory Medicine. 2008;102:S27-S35. erişim tarihi 31.07.2020
79. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2010;1(1):1-5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475699. erişim tarihi 27.07.2020
80. Dilektaşli AG, Ulubay G, Bayraktar N, Eminsoy I, Eyüboğlu FO. The effects of cachexia and related components on pulmonary functions in patients with COPD. Tuberk Toraks. 2009;157(3):298-305. http://www.tuberktoraks.org/managete/fu_folder/2009-03/2009-57-3-298-305.pdf. erişim tarihi 19.05.2020
81. Schols AMWJ. Pulmonary cachexia. International Journal of Cardiology. 2002;85(1):101-10. erişim tarihi 30.05.2020
82. Koehler F, Doehner W, Hoernig S, Witt C, Anker SD, John M. Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease--association to cachexia and hormonal derangement. Int J Cardiol. 2007;119(1):83-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17064790. erişim tarihi 27.05.2020
83. Congleton J. The pulmonary cachexia syndrome: aspects of energy balance. Proc Nutr Soc. 1999;58(2):321-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10466173. erişim tarihi 31.07.2020
84. Agusti A, Morla M, Sauleda J, Saus C, Busquets X. NF-kappaB activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. Thorax. 2004;59(6):483-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170030. erişim tarihi 20.07.2020
85. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009;33(5):1165-85. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407051. erişim tarihi 27.05.2020
86. Coin A, Sergi G, Minicuci N, Giannini S, Barbiero E, Manzato E, et al. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20-80 year-old Italian population. Clin Nutr. 2008;27(1):87-94. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18206273. erişim tarihi 25.06.2020
87. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. Clin Nutr. 2004;23(5):1226-43. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380917. erişim tarihi 25.06.2020
88. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(1):79-83. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368793. erişim tarihi 20.07.2020
89. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. The American Journal of Clinical Nutrition. 2005;82(1):53-9. erişim tarihi 30.05.2020
90. von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. J Am Med Dir Assoc. 2014;15(12):866-72. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25455531. erişim tarihi 21.07.2020

91. Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Uematsu M, Miyatake K, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. Chest. 2005;128(3):1187-93. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16162705. erişim tarihi 17.05.2020
92. Rawal G, Yadav S. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease: A review. J Transl Int Med. 2015;3(4):151-4. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27847905. erişim tarihi 22.05.2020
93. Puig-Vilanova E, Rodriguez DA, Lloreta J, Ausin P, Pascual-Guardia S, Broquetas J, et al. Oxidative stress, redox signaling pathways, and autophagy in cachectic muscles of male patients with advanced COPD and lung cancer. Free Radic Biol Med. 2015;79:91-108. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25464271. erişim tarihi 30.07.2020
94. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017;36(1):11-48. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637832. erişim tarihi 12.06.2020
95. Coletti D. Chemotherapy-induced muscle wasting: an update. Eur J Transl Myol. 2018;28(2):7587. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29991991. erişim tarihi 18.06.2020
96. Petruzzelli M, Schweiger M, Schreiber R, Campos-Olivas R, Tsoli M, Allen J, et al. A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia. Cell Metab. 2014;20(3):433-47. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043816. erişim tarihi 13.07.2020
97. Nedergaard J, Cannon B. The browning of white adipose tissue: some burning issues. Cell Metab. 2014;20(3):396-407. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25127354. erişim tarihi 10.07.2020
98. Bonet ML, Oliver P, Palou A. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue. Biochim Biophys Acta. 2013;1831(5):969-85. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23246573. erişim tarihi 18.06.2020
99. Dudgeon D, Baracos VE. Physiological and functional failure in chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure and cancer: a debilitating intersection of sarcopenia, cachexia and breathlessness. Curr Opin Support Palliat Care. 2016;10(3):236-41. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27380222. erişim tarihi 27.06.2020
100. Divangahi M, Matecki S, Dudley RW, Tuck SA, Bao W, Radzioch D, et al. Preferential diaphragmatic weakness during sustained Pseudomonas aeruginosa lung infection. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(6):679-86. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670804. erişim tarihi 28.06.2020
101. Jung B, Nougaret S, Conseil M, Coisel Y, Futier E, Chanques G, et al. Sepsis is associated with a preferential diaphragmatic atrophy: a critically ill patient study using tridimensional computed tomography. Anesthesiology. 2014;120(5):1182-91. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608360. erişim tarihi 25.06.2020
102. Roberts BM, Ahn B, Smuder AJ, Al-Rajhi M, Gill LC, Beharry AW, et al. Diaphragm and ventilatory dysfunction during cancer cachexia. FASEB J. 2013;27(7):2600-10. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23515443. erişim tarihi 15.07.2020
103. Wang J, Xu H, Zhou S, Wang D, Zhu L, Hou J, et al. Body mass index and mortality in lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Nutr. 2018;72(1):4-17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28513621. erişim tarihi 01.07.2020
104. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. European Journal of Cancer. 1996;32(7):1135-41. erişim tarihi 19.06.2020
105. Lilenbaum RC, Cashy J, Hensing TA, Young S, Cella D. Prevalence of poor performance status in lung cancer patients: implications for research. J Thorac Oncol. 2008;3(2):125-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303431. erişim tarihi 20.06.2020

106. Kefeli U, USTAALİOĞLU BBÖ, YILDIRIM ME, ERKOL B, AYDIN D, ŞENER N, et al. Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen klinikopatolojik özellikler. Marmara Medical Journal. 2015;28(1):21-6. erişim tarihi 29.07.2020
107. Watte G, Nunes CHA, Sidney-Filho LA, Zanon M, Altmayer SPL, Pacini GS, et al. Proportional weight loss in six months as a risk factor for mortality in stage IV non-small cell lung cancer. J Bras Pneumol. 2018;44(6):505-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30726327. erişim tarihi 21.06.2020
108. Sorensen J. Lung Cancer Cachexia: Can Molecular Understanding Guide Clinical Management? Integr Cancer Ther. 2018;17(3):1000-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29896984. erişim tarihi 26.06.2020
109. Sanders KJ, Kneppers AE, van de Bool C, Langen RC, Schols AM. Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: new insights and therapeutic perspective. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016;7(1):5-22. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27066314. erişim tarihi 16.07.2020
110. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc EWG. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. 2003;22(3):321-36. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12765673. erişim tarihi 21.06.2020
111. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, Group SW, Amerio ML, Biffi R, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. Support Care Cancer. 2012;20(8):1919-28. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314972. erişim tarihi 20.06.2020
112. Illa P, Tomiskova M, Skrickova J. Nutritional Risk Screening Predicts Tumor Response in Lung Cancer Patients. J Am Coll Nutr. 2015;34(5):425-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25941742. erişim tarihi 23.06.2020
113. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sorhaug S, Hjelde H, Kaasa S, et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. Acta Oncol. 2015;54(3):340-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225010. erişim tarihi 23.06.2020
114. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. J Am Coll Cardiol. 2013;62(10):921-5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850922. erişim tarihi 23.06.2020
115. Deurenberg-Yap M, Chew SK, Deurenberg P. Elevated body fat percentage and cardiovascular risks at low body mass index levels among Singaporean Chinese, Malays and Indians. Obes Rev. 2002;3(3):209-15. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12164474. erişim tarihi 24.06.2020
116. Jeuniewic N, Brown GM, Garfinkel PE, Moldofsky H. Hypothalamic function as related to body weight and body fat in anorexia nervosa. Psychosom Med. 1978;40(3):187-98. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/351662. erişim tarihi 06.07.2020
117. Smith J, Al-Amri M, Sniderman A, Cianflone K. Leptin and adiponectin in relation to body fat percentage, waist to hip ratio and the apoB/apoA1 ratio in Asian Indian and Caucasian men and women. Nutr Metab (Lond). 2006;3:18. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16606459. erişim tarihi 07.07.2020
118. Song HJ, Oh S, Quan S, Ryu OH, Jeong JY, Hong KS, et al. Gender differences in adiponectin levels and body composition in older adults: Hallym aging study. BMC Geriatr. 2014;14:8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460637. erişim tarihi 08.06.2020
119. Weinstock J, Petry NM. Framing Financial Incentives to Increase Physical Activity Among Overweight and Obese Adults. Ann Intern Med. 2016;165(8):599. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27750317. erişim tarihi 08.07.2020

120. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. Clin Nutr. 2004;23(6):1430-53. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15556267. erişim tarihi 25.06.2020
121. Li SJ, Wang ZQ, Zhang WB, Li YJ, Cheng S, Che GW, et al. Fat-free mass index is superior to body mass index as a novel risk factor for prolonged air leak complicating video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for non-small-cell lung cancer. J Thorac Dis. 2019;11(5):2006-23. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31285894. erişim tarihi 26.06.2020
122. Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lichtman S, Wang J, Pierson RN, Jr. Body composition in elderly people: effect of criterion estimates on predictive equations. Am J Clin Nutr. 1991;53(6):1345-53. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2035461. erişim tarihi 24.06.2020
123. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. Nutr J. 2010;9:69. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21176210. erişim tarihi 28.06.2020
124. Espinosa E, Feliu J, Zamora P, Barón MG, Sánchez JJ, Ordónez A, et al. Serum albumin and other prognostic factors related to response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 1995;12(1-2):67-76. erişim tarihi 27.06.2020
125. Jin Y, Zhao L, Peng F. Prognostic impact of serum albumin levels on the recurrence of stage I non-small cell lung cancer. Clinics. 2013;68(5):686-93. erişim tarihi 05.07.2020
126. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodriguez G, Serna-Thome MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. BMC Cancer. 2010;10:50. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20170547. erişim tarihi 28.06.2020
127. Van Belle SJ-P, Cocquyt V. Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2003;47(1):1-11. erişim tarihi 28.06.2020
128. Jing X, Huang C, Zhou H, Li C, Fan L, Chen J, et al. Association between serum C-reactive protein value and prognosis of patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8(7):10633. erişim tarihi 01.06.2020
129. Alifano M, Falcoz PE, Seegers V, Roche N, Schussler O, Younes M, et al. Preresection serum C-reactive protein measurement and survival among patients with resectable non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;142(5):1161-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872279. erişim tarihi 05.06.2020
130. Cedres S, Torrejon D, Martinez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. Clin Transl Oncol. 2012;14(11):864-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22855161. erişim tarihi 02.07.2020
131. Akinci Ozyurek B, Sahin Ozdemirel T, Buyukyaylaci Ozden S, Erdogan Y, Kaplan B, Kaplan T. Prognostic Value of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Lung Cancer Cases. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(5):1417-21. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28612596. erişim tarihi 01.07.2020
132. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. Cancer Treat Rev. 2013;39(5):534-40. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995477. erişim tarihi 04.06.2020

133. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 2003;89(6):1028-30. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12966420. erişim tarihi 11.06.2020
134. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1984;85(9):1001-5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6438478. erişim tarihi 12.07.2020
135. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. The American Journal of Surgery. 1980;139(1):160-7. erişim tarihi 11.07.2020
136. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer v6.20202020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. erişim tarihi 10.05.2020
137. 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. 2017;28:iv1-iv21. erişim tarihi 13.05.2020
138. Sakin A, Sahin S, Atci MM, Sakin A, Yasar N, Geredeli C, et al. The effect of different treatment modalities on survival in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer. Pulmonology. 2019. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31839507. erişim tarihi 31.07.2020
139. Min SJ, Jang HJ, Kim JH. Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: a pooled analysis and review. Oncotarget. 2016;7(19):27848-54. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27036043. erişim tarihi 09.06.2020
140. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774. erişim tarihi 08.07.2020
141. Schwartz LH, Litiere S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer. 2016;62:132-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189322. erişim tarihi 01.06.2020
142. KOCA S, DANE F. PET ile Onkolojide Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi: Medikal Onkolog Gözüyle. Türkiye Klinikleri Nükleer Tıp-Özel Konular. 2016;2(1):1-11. https://cbgoguscerrahisi.turkiyeklinikleri.com/article/tr-pet-ile-onkolojide-tedaviye-yanitin-degerlendirilmesi-medikal-onkolog-gozuyle-75656.html. erişim tarihi 18.06.2020
143. Ding Q, Cheng X, Yang L, Zhang Q, Chen J, Li T, et al. PET/CT evaluation of response to chemotherapy in non-small cell lung cancer: PET response criteria in solid tumors (PERCIST) versus response evaluation criteria in solid tumors (RECIST). J Thorac Dis. 2014;6(6):677-83. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976990. erişim tarihi 05.06.2020
144. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. J Nucl Med. 2009;50 Suppl 1:122S-50S. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403881. erişim tarihi 07.06.2020
145. Karapolat İ. FDG PET/CT Imaging for Evaluation of Treatment Response in Lung Cancer. Nükleer Tıp Seminerleri. 2018;4(1):43-51. erişim tarihi 05.06.2020
146. Ozkan ZG, Turkmen C. Therapy Response Evaluation With Fdg-Pet/Ct In Thoracic Malignancies. Toraks Cerrahisi Bulteni. 2015;6(2):207-16. erişim tarihi 13.06.2020
147. Yıldırım A. Akciğer Kanserinde Tedavi Sonrası Değerlendirme: Radyolog Neleri Söylemeli? 2014. erişim tarihi 26.07.2020
148. Yılmaz U, Utkaner G, Yalnız E. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri için sisplatin ve vinorelbin. Tüberküloz ve Toraks. 2000;48:312-6.

http://www.tuberktoraks.org/managete/fu_folder/2000-04/2000-48-4-312-316.pdf. erişim tarihi 12.07.2020
149. Basaran MM, Bacanli M. İlaçların Neden Olduğu Tat ve Koku Alma Bozuklukları. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care. 2020:153-61. erişim tarihi 16.07.2020
150. TURAY ÜY, BİBER Ç, ERGÜN P, AYAZ A, KEYF İA, ERDOĞAN Y, et al. İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Paklitaksel Sisplatin Kombine Kemoterapisi. Solunum Hastalıkları. 2002;13:106-12. https://www.researchgate.net/profile/Atila_Keyf/publication/237502016_Ileri_Evre_Kucuk_Hucreli_Disi_Akciger_Kanserinde_Paklitaksel_Sisplatin_Kombine_Kemoterapisi/links/02e7e52733e293500f000000.pdf. erişim tarihi 29.06.2020
151. Erkurt MA, Kuku İ, Kaya E, Aydoğdu İ. Kanser kemoterapisi ve böbrek. Journal of Inonu University Medical Faculty. 2009;16(1):63-8. erişim tarihi 30.06.2020
152. Ammer U, Natochin Y, David C, Rumrich G, Ullrich KJ. Cisplatin nephrotoxicity: site of functional disturbance and correlation to loss of body weight. Ren Physiol Biochem. 1993;16(3):131-45. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7686679. erişim tarihi
153. Demirkaya M, Sevinir B, ÖZDEMİR R, DEMİRAL M. Kanserli Çocuklarda Kemoterapi ile İlişkili Gecikmiş Bulantı ve Kusma. Güncel Pediatri. 2011;9(2):1-6. erişim tarihi 30.06.2020
154. Garcia JM, Scherer T, Chen JA, Guillory B, Nassif A, Papusha V, et al. Inhibition of cisplatin-induced lipid catabolism and weight loss by ghrelin in male mice. Endocrinology. 2013;154(9):3118-29. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23832960. erişim tarihi 01.07.2020
155. POLAT G, UTKANER G, YALNIZ E, YILMAZ U. Sisplatin-Vinorelbin Kemoterapisinde Nötropeni İçin Risk Faktörleri. Solunum hastalıkları. 2003;14:176-80. erişim tarihi 01.07.2020
156. KÖKSAL D. Radyoterapinin Pulmoner Komplikasyonları. erişim tarihi 04.07.2020
157. Byhardt RW, Scott C, Sause WT, Emami B, Komaki R, Fisher B, et al. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five radiation therapy oncology group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non–small-cell carcinoma of the lung. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1998;42(3):469-78. erişim tarihi 02.07.2020
158. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. Lung Cancer. 2004;46(1):87-98. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364136. erişim tarihi 20.05.2020
159. ÜLGER Ş. Radyoterapinin Yan Etkileri. erişim tarihi 03.07.2020
160. World Health Organization. Health topics, Disease prevention, Nutrition, A healthy lifestyle, Body mass index - BMI. 2020 [updated 2020. Available from: https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi. erişim tarihi 12.07.2020
161. QIU T, TANG Y-j, XU Z-b, XU D, XIAO J, ZHANG M-k, et al. Association between body mass index and pulmonary function of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chinese Medical Journal. 2009;122(9):1110-1. https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2009/05010/Association_between_body_mass_index_and_pulmonary.19.aspx. erişim tarihi 18.07.2020
162. Simon TG, Beland MD, Machan JT, Dipetrillo T, Dupuy DE. Charlson Comorbidity Index predicts patient outcome, in cases of inoperable non-small cell lung cancer treated with radiofrequency ablation. Eur J Radiol. 2012;81(12):4167-72. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835876. erişim tarihi 19.07.2020

163. Mori S, Usami N, Fukumoto K, Mizuno T, Kuroda H, Sakakura N, et al. The Significance of the Prognostic Nutritional Index in Patients with Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer. PLoS One. 2015;10(9):e0136897. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26356222. erişim tarihi 18.07.2020
164. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. Am J Clin Nutr. 2010;91(4):1133S-7S. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20164322. erişim tarihi 22.07.2020
165. Harvie MN, Campbell IT, Thatcher N, Baildam A. Changes in body composition in men and women with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) undergoing chemotherapy. J Hum Nutr Diet. 2003;16(5):323-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14516379. erişim tarihi 24.07.2020
166. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascon P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;88(3):625-36. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953794. erişim tarihi 17.07.2020

8. EKLER

Ek 1. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı:	Fatma Aytül Karaman Solak
Doğum yeri ve tarihi:	Bakırköy-İstanbul / 23.06.1990
Uyruğu:	Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu:	Evli
Askerlik durumu:	Muaf
İletişim adresi ve telefon:	Telsiz Mh. 88. Sok. No:7-1/4 Zeytinburnu-İstanbul
Yabancı dili:	İngilizce, Almanca

II- Eğitim

2008-2014	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
2004-2008	Gaziosmanpaşa Anadolu Lisesi
1996-2004	Osmangazi İlköğretim Okulu

III- Ünvanlar

2015-2020	Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

2015-2020	SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Asistan Hekim
2014-2015	Iğdır Devlet Hastanesi Acil Servis-Pratisyen Hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

• Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

• Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği

• Türk Toraks Derneği

• European Respiratory Society

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Sunular:

Fatma Aytül Karaman Solak, Ayşe Bahadır, Arzu Deniz Aksan, Mehmet Atilla Uysal. "Masif Hemoptizi ve Pulmoner Emboli birlikteliği (bir olgu)- Concurrence of Massive Hemoptysis and Pulmonary Embolism (a case)" Sunum No: EP-094, TÜSAD 41. Ulusal Kongresi. Ekim 2019.

Yayınlar:

Urer, H.N., Hasturk, S., Karaman, F., Yerlioglu, A. (2017, September). "Medullary thyroid carcinoma metastasis mimicking pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia." In VIRCHOWS ARCHIV (Vol. 471, pp. S109-S109). 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA: SPRINGER.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

03.08.2020	Online Eğitim "Toraks Radyolojisi: Akciğer Grafisi ve Toraks BT Olgu Örnekleri ve Temel Paternler" SBÜ
06.05.2020	"COVID-19 Sitokin Fırtınası" Online Toplantı
10-15.12.2019	Türk Toraks Derneği Kış Okulu
06.11.2019	Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu Paneli
01.11.2019	Türk Toraks Derneği İleri Yaşam Desteği Kursu
26-29.10.2019	TÜSAD 41. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kongresi
02.10.2019	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tanı ve Tedavideki Yenilikler Paneli
22-23.06.2019	SBÜ Asistan Buluşmaları 2. Sempozyumu
13.03.2019	Uygulamalı Temel Biyoistatistik Kursu
13-17.03.2019	ASYOD 2019 Kongresi

06.03.2019	TTD İstanbul Şubesi Kadın ve Akciğer Hastalıkları Paneli
03.10.2018	"Akciğer Transplantasyonu: Aday belirleme ve transplantasyon sürecinde pulmoner rehabilitasyon" toplantısı
25.02.2017	Toraks Radyolojisi: Klinik Radyolojik Olgu Kursu
03.12.2016	İntersitisyel Akciğer Hastalıklarında Güncel Gelişmeler
16.03.2016	Astım Tanı ve Tedavi Kursu
16.03.2016	Temel Onkoloji Kursu
16-20.03.2016	UASK 2016 Kongresi
23.01.2016	Dokudan Tedaviye Akciğer Kanseri'nde Gelişmeler
10-11.10.2015	Temel Yoğun Bakım Eğitimi
03.10.2015	Türk Toraks Radyolojisi Derneği Yıllık Buluşması