



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PLATİN BAZLI TEDAVİ ALAN KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA İNFLAMATUAR VE NÜTRİSYONEL PARAMETRELERİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hatice Çeliksöz Barış

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PLATİN BAZLI TEDAVİ ALAN KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA İNFLAMATUAR VE NÜTRİSYONEL PARAMETRELERİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Hatice Çeliksöz Barış

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadem Arslan

Tez Yardımcı Danışmanı: Uzm.Dr.Akif Doğan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yol gösterici katkılarıyla her zaman desteklerini hissettiren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Kadem Arslan'a;

Tez sürecimin her aşamasında bilimsel katkılarını esirgemeyen, bizleri eğiten ve destekleyen hocalarım Prof. Dr. Beyza Macuncuoğlu Atakan ve Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Baş'a;

Çalışmamda kullanılan verilerin temininde gösterdiği destek için yardımcı tez danışmanım Onkoloji Uzmanı Dr. Akif Doğan'a;

Hastanedeki tüm iç hastalıkları uzmanlarına ve bana mesleğimi sevdiren Dr. İsmail Nazlı'ya, manevi destekleri için İlker Kızmaz'a ve her zaman yanımda olan sevgili arkadaşım Zeynep Burak'a;

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, sabırları ve sevgileriyle beni destekleyen canım annem Güler Çeliksöz, meslektaşım babam Halil Çeliksöz, abilerim Can Çeliksöz ve Taylan Çeliksöz ile emekleri, anlayışı ve sabrı için sevgili eşim Anıl Barış'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice Çeliksöz Barış

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Akciğer Kanseri 3
2.1.1. Akciğer Anatomisi 3
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. Risk Faktörleri 7
2.1.4. Histolojik Alt Tipler 8
2.1.5. Moleküler Özellikler 9
2.1.6. Evreleme 11
2.1.7. Tanısal Değerlendirme ve Evreleme Yöntemleri 13
2.1.8. Tedavi Modaliteleri 15
2.1.9. Prognoz 18
2.2. İmmünonütrisyonel Parametreler 20
2.2.1. Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI) 20
2.2.2. Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi (SIRI) 20
2.2.3. Pan-İmmün İnflamasyon Değeri (PIV) 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22

4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 68
KAYNAKLAR 70

KISALTMALAR

ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz

AUC: Eğri Altındaki Alan (Area Under the Curve)

CA 19-9: Kanser Antijeni 19-9

CD56: Cluster of Differentiation 56

CEA: Karsinoembriyonik Antijen

CI: Güven Aralığı (Confidence Interval)

CK5/6: Cytokeratin 5/6

CT: Bilgisayarlı Tomografi (Computerized Tomography)

CTLA: Sitotoksik T-Lenfosit Antijeni-4

DM: Diabetes Mellitus

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü

ESMO: European Society for Medical Oncology

HB: Hemoglobin

HR: Hazard Ratio

HT: Hipertansiyon

İHK: İmmünohistokimyasal

IQR: Çeyrekler Arası Aralık (Interquartile Range)

KHAK: Küçük Hücre Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri

KM: Kaplan–Meier

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KRAS: Kirsten Rat Sarkoma Viral Onkogen Homolog

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MLO: Monosit / Lenfosit Oranı

Napsin A: Napsin A Proteini

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NLO: Nötrofil / Lenfosit Oranı

OS: Genel Sağkalım (Overall Survival)

P40: P40 Proteini

PD-1 / PD-L1: Programmed Death-1 / Ligand-1

PET-CT: Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi

PFS: İlerleme Olmayan Sağkalım (Progression-Free Survival)

PIV: Pan-İmmün İnflamasyon Değeri (Pan-Immun Inflammation Value)

TLO: Platelet / Lenfosit Oranı

PLT: Platelet (Trombosit)

PNI: Prognostik Nütrisyonel İndeks (Prognostic Nutritional Index)

ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)

RT: Radyoterapi

SD: Standart Sapma (Standard Deviation)

SIRI: Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi (Systemic Inflammation Response Index)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SVO: Serebrovasküler Olay

TKI: Tirozin Kinaz İnhibitörü

TNM: Tümör, Nod, Metastaz Evreleme Sistemi

TTF-1: Thyroid Transcription Factor-1

WBC: Beyaz Kan Hücresi (Lökosit)

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: TNM Evre Gruplandırması

Tablo 2: TNM Evre Tanımları

Tablo 3: Tüm hastaların demografik özellikleri

Tablo 4: Tüm hastaların komorbid hastalıkları

Tablo 5: Tüm hastaların tedavileri ve yanıtlarının değerlendirilmesi

Tablo 6: Tüm hastaların laboratuvar parametreleri

Tablo 7: Tüm hastaların inflamatuar parametreleri

Tablo 8: Tüm hastaların progresyon durumuna göre demografik özellikleri

Tablo 9: Tüm hastaların progresyon durumuna göre komorbid hastalıkları

Tablo 10: Tüm hastaların progresyon durumuna göre tedavileri ve yanıtlarının değerlendirilmesi

Tablo 11: Tüm hastaların progresyon durumuna göre laboratuvar parametreleri

Tablo 12: Tüm hastaların progresyon durumuna göre inflamatuar parametreleri

Tablo 13: Tüm hastaların mortalite durumuna göre demografik özellikleri

Tablo 14: Tüm hastaların mortalite durumuna göre komorbid hastalıkları

Tablo 15: Tüm hastaların mortalite durumuna göre tedavileri ve yanıtlarının değerlendirilmesi

Tablo 16: Tüm hastaların mortalite durumuna göre laboratuvar parametreleri

Tablo 17: Tüm hastaların mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri

Tablo 18: Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre NLO, MLO, PIV ve SIRI için ROC eğrisi sonucu

Tablo 19: Tüm hastaların 1. yılda sağ olma durumuna göre PNI için ROC eğrisi sonucu

Tablo 20: Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre demografik özellikleri

Tablo 21: Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre komorbid hastalıkları

Tablo 22: Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre tedavileri ve yanıtlarının değerlendirilmesi

Tablo 23: Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre laboratuvar parametreleri

Tablo 24: Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri

Tablo 25: Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre NLO, MLO, PIV ve SIRI için ROC eğrisi sonucu

Tablo 26: Tüm hastaların 1. yılda sağ olma durumuna göre PNI için ROC eğrisi sonucu

Tablo 27: Hastaların kemoterapi durumuna göre demografik özellikleri

Tablo 28: Hastaların kemoterapi durumuna göre komorbid hastalıkları

Tablo 29: Hastaların kemoterapi durumuna göre prognozun değerlendirilmesi

Tablo 30: Hastaların kemoterapi durumuna göre laboratuvar parametreleri

Tablo 31: Hastaların kemoterapi durumuna göre inflamatuar parametreleri

Tablo 32. Platin bazlı tedavi alan hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri

Tablo 33. Platin bazlı tedavi alan hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre NLO, MLO, PIV ve SIRI için ROC eğrisi sonucu

Tablo 34. Platin bazlı tedavi alan hastaların 1. yılda sağ olma durumuna göre PNI için ROC eğrisi sonucu

Tablo 35. Radyoterapi alan hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Akciğer Anatomisi

Şekil 2: Türkiye'de Erkeklerde En Sık Görülen İlk 10 Kanser Türü ve İnsidans Hızları (100.000 Kişide)

Şekil 3: Türkiye'de Kadınlarda En Sık Görülen İlk 10 Kanser Türü ve İnsidans Hızları (100.000 Kişide)

Şekil 4: Tüm Yaş Gruplarında Cinsiyete Göre En Sık Görülen Kanserlerin Yüzde Dağılımları

Şekil 5: Akciğer Kanseri Histolojik Tip Dağılımı

Şekil 6: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde (KHDAK) Uygulanan Temel Tedavi Yöntemleri

Şekil 7: Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre NLO, MLO, PIV ve SIRI için ROC eğrisi sonucu

Şekil 8: Tüm hastaların 1. yılda sağ olma durumuna göre PNI için ROC eğrisi sonucu

Şekil 9: Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre NLO, MLO, PIV ve SIRI için ROC eğrisi sonucu

Şekil 10: Tüm hastaların 1. yılda sağ olma durumuna göre PNI için ROC eğrisi sonucu

Şekil 11: Platin bazlı tedavi alan hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre NLO, MLO, PIV ve SIRI için ROC eğrisi sonucu

Şekil 12: Platin bazlı tedavi alan hastaların 1.yılda sağ olma durumuna göre PNI için ROC eğrisi sonucu

ÖZET

Amaç: Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK), genellikle ileri evrede tanı alması ve yüksek mortalite oranları nedeniyle küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bu çalışmada, KHDAK tanısı ile izlenen ve Platin bazlı kemoterapi uygulanan hastalarda inflamatuar ve nütrisyonel parametrelerin 1 yıllık sağkalım ve prognoz ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca inflamatuar ve nütrisyonel parametrelerin, farklı tedavi modaliteleri uygulanan hasta grupları arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Ünitesi'nde, 1 Aralık 2022 – 1 Eylül 2024 tarihleri arasında küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alarak Platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen, 18 yaş üzeri hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Hastaların demografik, klinik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme verileri incelenerek kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların inflamatuar ve nütrisyonel durumlarını değerlendirmek amacıyla Pan İmmün İnflamasyon Değeri (PIV), Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi (SIRI), Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI) değerleri hesaplanarak kayıt altına alınmıştır. Elde edilen veriler, Platin bazlı kemoterapi alan, Platin dışı kemoterapi alan ve kemoterapi uygulanmayan hasta grupları arasında sosyodemografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme parametreleri açısından karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Ayrıca bu gruplarda inflamatuar ve nütrisyonel indekslerin 1 yıllık sağkalım ve mortalite ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 138 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası dahil edilmiştir. Hastaların %79'u erkek, %21'i kadın olup, yaş ortalaması 66,09 ± 9,70 yıldı. Katılımcıların %89,1'i aktif sigara kullanıcısıydı, %35,5'inde ise ailede malignite öyküsü mevcuttu. Hastaların %67,4'ünde en az bir ek hastalık saptanmış olup, en sık hipertansiyon (%45,7), diabetes mellitus (%28,3) ve astım/KOAH (%14,5) görülmüştür. Tedavi alt grupları incelendiğinde, hastaların %67,4'ü Platin bazlı kemoterapi (n=93), %7,2'si Platin dışı kemoterapi (n=10) almış; %25,4'ü ise (n=35) hiç kemoterapi almamıştır. Sağkalım analizlerinde medyan yaşam süresi

Platin bazlı kemoterapi grubunda 182,5 (60–322) gün, Platin dışı kemoterapi grubunda 184,5 (84,75–452,75) gün, kemoterapi almayan grupta ise 71 (29–161) gün olarak hesaplanmıştır. Kemoterapi almayan hasta grubunun medyan sağkalım süresi, Platin bazlı tedavi alan hasta grubuna göre anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur **(p=0,044)**. Platin ve Platin dışı kemoterapi alan gruplar arasında ise sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemiştir. İmmünonütrisyonel parametreler incelendiğinde, Platin bazlı kemoterapi alan hastalarda, PNI değerleri diğer tedavi gruplarına göre daha düşük, SIRI ve PIV değerleri ise daha yüksek bulunmuştur; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Buna karşın, Platin bazlı kemoterapi alan ve 1 yıl içinde mortalite gelişen hastalarda, PNI değerleri anlamlı derecede daha düşük **(p=0,006)**, inflamatuar indeksler olan NLO **(p=0,001)**, MLO **(p=0,008)**, SIRI **(p=0,001)** ve PIV **(p=0,003)** değerleri ise, mortalite gelişmeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanılı ve Platin bazlı kemoterapi alan hastalarda inflamatuar ve nütrisyonel indeksler olan PNI, SIRI ve PIV ile 1 yıllık sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulduk. PNI skoru azaldıkça, 1 yıllık mortalite oranının anlamlı olarak artığını saptadık. Aynı hasta grubunda, SIRI ve PIV değerleri yükseldikçe 1 yıllık sağkalım süresi belirgin şekilde azaldığını gözledik. Kemoterapi almayan hastalarda, 1 yıl içindeki mortalite oranı, Platin bazlı tedavi alanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Çalışmamız Platin bazlı tedavi uygulanan KHDAK hastalarında PNI, SIRI ve PIV'in 1 yıllık sağkalımı öngörmede anlamlı ve uygulanabilir biyobelirteçler olduğunu ortaya koymuştur. Bu indeksler, klinik kararlarda kolay ve etkili bir risk sınıflaması aracı olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri, Pan-İmmün İnflamasyon Değeri, Prognostik Nütrisyonel İndeks, Sağkalım, Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi

ABSTRACT

Aim: Non-small cell lung cancer (NSCLC) constitutes a major global public health problem due to its frequent diagnosis at advanced stages and high mortality rates. This study aimed to investigate the relationship between inflammatory and nutritional parameters and one-year survival and prognosis in patients diagnosed with NSCLC who received platinum-based chemotherapy. In addition, it aimed to comparatively evaluate inflammatory and nutritional parameters among patient groups receiving different treatment modalities.

Materials and Methods: This study was conducted at the Department of Medical Oncology, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, between December 1, 2022, and September 1, 2024. Patients aged 18 years and older who were diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC) and treated with platinum-based chemotherapy were included. The demographic and clinical characteristics, as well as laboratory and imaging data of the patients, were reviewed and recorded. To assess the inflammatory and nutritional status of all included patients, the Pan-Immune-Inflammation Value (PIV), Systemic Inflammatory Response Index (SIRI), and Prognostic Nutritional Index (PNI) were calculated and documented. The obtained data were comparatively analyzed among three groups: those receiving platinum-based chemotherapy, those receiving non-platinum chemotherapy, and those who did not receive chemotherapy. Additionally, the relationships between inflammatory and nutritional indices and one-year survival and mortality were evaluated within these groups.

Results: A total of 138 patients diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC) were included in the study. Of these patients, 79% were male and 21% were female, with a mean age of 66.09 ± 9.70 years. Among the participants, 89.1% were active smokers, and 35.5% had a family history of malignancy. At least one comorbid condition was present in 67.4% of patients, with hypertension (45.7%), diabetes mellitus (28.3%), and asthma/COPD (14.5%) being the most common. When treatment subgroups were evaluated, 67.4% of patients (n=93) received

platinum-based chemotherapy, 7.2% (n=10) received non-platinum chemotherapy, and 25.4% (n=35) received no chemotherapy. Survival analysis showed that median overall survival was 182.5 days (range: 60–322) in the platinum-based group, 184.5 days (range: 84.75–452.75) in the non-platinum group, and 71 days (range: 29–161) in the no-chemotherapy group. The median survival of patients who did not receive chemotherapy was significantly shorter compared to those treated with platinum-based chemotherapy **(p=0.044)**. No statistically significant difference in survival was observed between patients who received platinum-based and non-platinum chemotherapy. Regarding immunonutritional parameters, patients receiving platinum-based chemotherapy had lower PNI values and higher SIRI and PIV values compared to other treatment groups; however, these differences were not statistically significant. On the other hand, among patients receiving platinum-based chemotherapy, those who died within one year had significantly lower PNI values **(p=0.006)**, and significantly higher levels of inflammatory markers including NLR **(p=0.001)**, MLR **(p=0.008)**, SIRI **(p=0.001)**, and PIV **(p=0.003)** compared to those who survived.

Conclusion: In patients diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC) who received platinum-based chemotherapy, we found a significant association between the inflammatory and nutritional indices—PNI, SIRI, and PIV—and one-year survival. As the PNI score decreased, the one-year mortality rate increased significantly. In the same patient group, higher SIRI and PIV values were associated with a marked reduction in one-year survival duration. Among patients who did not receive chemotherapy, the one-year mortality rate was significantly higher compared to those treated with platinum-based regimens. Our study demonstrated that PNI, SIRI, and PIV are meaningful and practical biomarkers for predicting one-year survival in NSCLC patients treated with platinum-based chemotherapy. These indices may serve as simple and effective tools for risk stratification in clinical decision-making.

Keywords: Non-Small Cell Lung Cancer, Pan-Immune Inflammation Value, Prognostic Nutritional Index, Systemic Inflammation Response Index, Survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümler içerisinde ilk sırada yer almakta olup, yüksek insidans ve mortalite oranları nedeniyle önemli bir küresel sağlık sorunu oluşturmaktadır. GLOBOCAN 2022 verilerine göre her yıl yaklaşık 2,2 milyon kişiye akciğer kanseri tanısı konulmakta ve yaklaşık 1,8 milyon kişi bu hastalık nedeniyle yaşamını yitirmektedir (1). Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre ise akciğer kanseri erkeklerde en sık izlenen malignite olup, kadınlarda görülme sıklığı da yıllar içinde artış göstermektedir (2).

Akciğer kanseri histopatolojik açıdan iki temel alt grupta sınıflandırılır: Küçük Hücre Akciğer Kanseri (KHAK) ve Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK). KHDAK, akciğer tümörlerinin yaklaşık %85'ini oluşturarak en yaygın tiptir ve adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ile büyük hücreli karsinom gibi çeşitli alt tiplere ayrılır. Genellikle belirti vermeden ilerlediğinden çoğu zaman ileri evrede tanı almaktadır. KHAK ise daha nadir görülmekle birlikte biyolojik davranışı daha agresif olup, hızlı proliferasyon kapasitesi, kısa tümör volüm iki katlanma süresi ve erken metastatik yayılım eğilimi ile karakterizedir. Bu nedenle KHAK tanısı alan hastaların büyük kısmı ileri evre olarak değerlendirilmektedir (3).

Her iki alt tipte de en önemli risk faktörü tütün ürünlerine maruziyettir. KHAK olgularının neredeyse tamamında ve KHDAK vakalarının büyük bölümünde sigara ile doğrudan ilişki bulunmaktadır. Ayrıca; radon gazı, asbest gibi mesleki ve çevresel karsinojenler, hava kirliliği, genetik yatkınlık ve kronik inflamatuar hastalıklar da akciğer kanseri gelişiminde etkili olabilmektedir (4). Bu çevresel ve genetik etkenler, çoğunlukla tümör mikroçevresi, immün yanıt ve inflamasyon mekanizmaları üzerinden etkili olarak malign dönüşüm ve tümör progresyonuna katkıda bulunmaktadır.

Küçük hücre dışı akciğer kanseri, genellikle ileri evrede tanı alması ve yüksek mortalite oranları nedeniyle tedavi yönetiminde ciddi zorluklar oluşturmaktadır. İleri evre KHDAK hastalarında standart tedavi yaklaşımı çoğunlukla platin temelli kemoterapi rejimlerinden oluşmakta olup, DNA zincirine bağlanarak hücre

bölünmesini engelleyen sisplatin veya karboplatin gibi ajanlar bu tedavi grubunun temelini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, bu hasta popülasyonunda inflamatuar ve nütrisyonel durumun sağkalım ve tedavi yanıtı üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Son yıllarda, biyolojik süreçlerin hastalık gidişatına etkilerini değerlendirmek üzere inflamasyon ve beslenme durumunu yansıtan bazı immünonütrisyonel indeksler geliştirilmiştir. Bu kapsamda, Prognostik Nütrisyonel İndeks (Prognostic Nutritional Index, PNI), Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (Systemic Inflammation Response Index, SIRI) ve Pan-İmmün İnflamasyon Değeri (Pan-Immune-Inflammation Value, PIV**)** gibi göstergeler, hematolojik parametrelere dayalı hesaplamalar yoluyla hem sistemik inflamatuar yükü hem de hastanın beslenme durumunu birlikte değerlendirme olanağı sağlamaktadır. Bu indekslerin çeşitli solid tümörlerde sağkalımı öngörme potansiyeli taşıdığı ve prognostik amaçlarla kullanılabileceği literatürde bildirilmiştir (5).

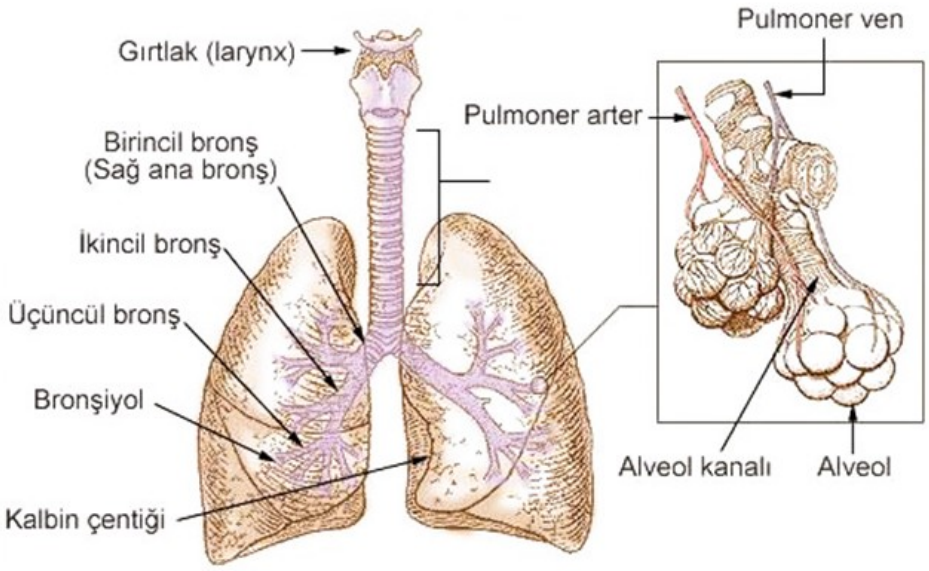
Bu çalışmada, platin temelli kemoterapi alan ileri evre KHDAK hastalarında Prognostik Nütrisyonel İndeks, Sistemik İnflamatuvar Reaksiyon İndeksi, Pan-İmmünonütrisyonel İndeks ve diğer inflamatuar/nütrisyonel parametrelerin 1 yıllık sağkalım ve prognoz üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, elde edilen sonuçların platin dışı kemoterapi alan veya hiç kemoterapi uygulanmayan hasta gruplarıyla karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu sayede, immünonütrisyonel indekslerin klinik uygulamalarda hastaların prognozunun belirlenmesi, tedaviye yanıtın öngörülmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin planlanmasında kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1. Akciğer Anatomisi

Akciğerler, göğüs boşluğunda bulunan ve solunum fonksiyonunu gerçekleştiren çift organ yapısındadır. Sağ akciğer üç lobdan, sol akciğer ise kalbin konumu nedeniyle iki lobdan oluşur. Loblar, bronkopulmoner segment adı verilen fonksiyonel birimlere ayrılır ve bu yapılar Şekil 1'de gösterilmiştir (6).



Şekil 1. Akciğer Anatomisi

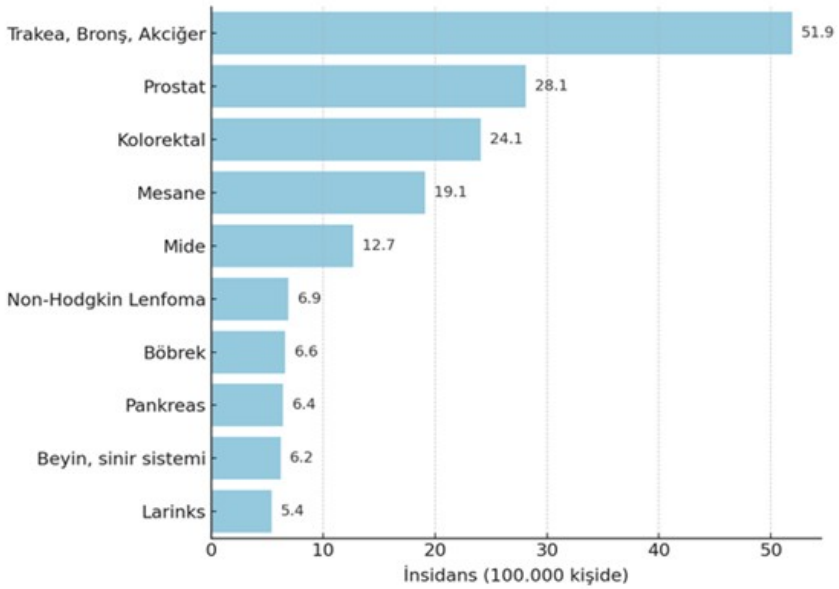
Trakea, bifurkasyon sonrasında sağ ve sol ana bronşlara ayrılır; bu bronşlar segmental dallanmalarla alveollere kadar ulaşarak gaz değişimini sağlar. Akciğerlerin arteriyel dolaşımı pulmoner arterler, venöz dönüşü ise pulmoner venlerle sağlanır. Lenfatik drenajın büyük kısmı hiler ve mediastinal lenf nodlarına yönelir. Klinik açıdan, adenokarsinom genellikle akciğerin periferik bölgelerinde yerleşirken;

skuamöz hücreli karsinomlar santral hava yollarını tutma eğilimindedir. Bu anatomik farklılıklar, tümörün yerleşimi, yayılım paterni ve tedavi planlaması açısından belirleyici rol oynar.

2.1.2. Epidemioloji

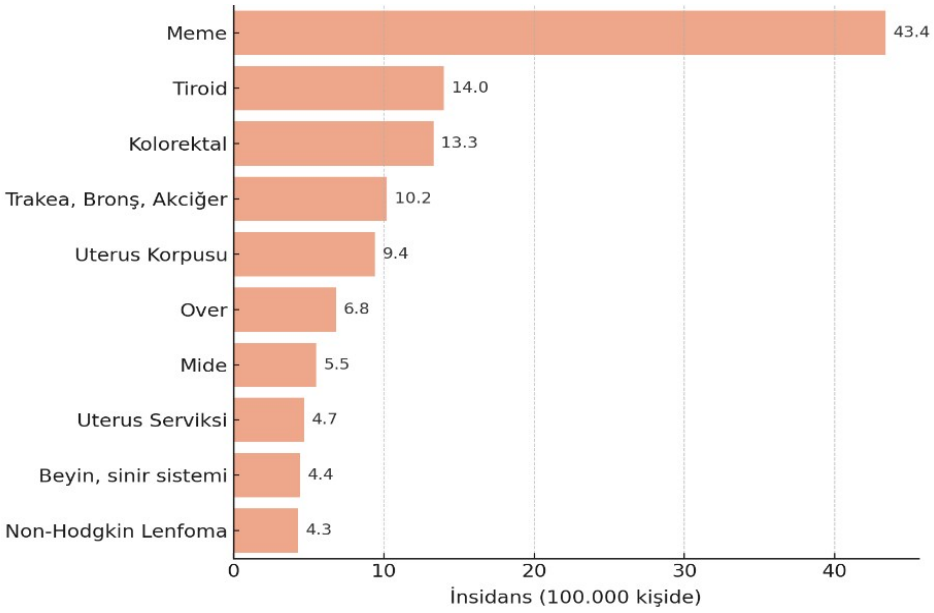
Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümler içerisinde en yaygın ölüm nedenlerinden biridir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (IARC) 2020 tarihli Dünya Kanser Raporu'na göre, kansere bağlı tüm ölümlerin yaklaşık %18'i bu hastalık nedeniyle meydana gelmektedir (7). Hastalığın görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte; Kuzey Amerika, Doğu Asya ve Orta-Doğu Avrupa en yüksek insidansın bildirildiği bölgeler arasında yer almaktadır. Her yıl dünya genelinde milyonlarca kişiye akciğer kanseri tanısı konulmaktadır. Ne yazık ki tanı konulduğunda hastaların büyük çoğunluğu ileri evrededir; bu durum, sağkalım sürelerinin kısalmasına neden olmaktadır. Uygulanan tedavi yöntemleri, hastalığın evresi ve sağlık hizmetlerine erişim gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak beş yıllık genel sağkalım oranları %4 ila %17 arasında değişkenlik göstermektedir (8).

Türkiye özelinde de akciğer kanseri ciddi bir halk sağlığı problemi olarak öne çıkmaktadır. Özellikle erkeklerde en sık karşılaşılan malignite olup, bu durum büyük oranda yaygın sigara tüketimi ile ilişkilendirilmektedir. Kadınlarda ise son yıllarda sigara kullanım oranlarında görülen artışa paralel olarak akciğer kanseri sıklığında da yükselme dikkat çekmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2022 yılı verilerine göre, neoplazilere bağlı ölümler, tüm ölüm nedenleri içinde %15,2'lik oranla ikinci sırada yer almaktadır. Trakea, bronş ve akciğer kaynaklı kanserler ise bu grupta yer alan neoplazi ilişkili ölümlerin %29,4'ünü oluşturmaktadır (9). Türkiye'ye ait epidemiyolojik bulgular, cinsiyet bazında bazı farklılıklar göstermektedir (10). Erkek bireylerde en sık izlenen ilk 10 kanser türü ile bunların yaşa göre standardize edilmiş insidans oranları Şekil 2'de sunulmuştur (2). Türkiye kanser istatistikleri 2020 verisine göre akciğer kanseri erkekler arasında en yaygın görülen malignite olarak öne çıkmaktadır.



Şekil 2. Türkiye'de Erkeklerde En Sık Görülen İlk 10 Kanser Türü ve İnsidans Hızları (100.000 Kişide)

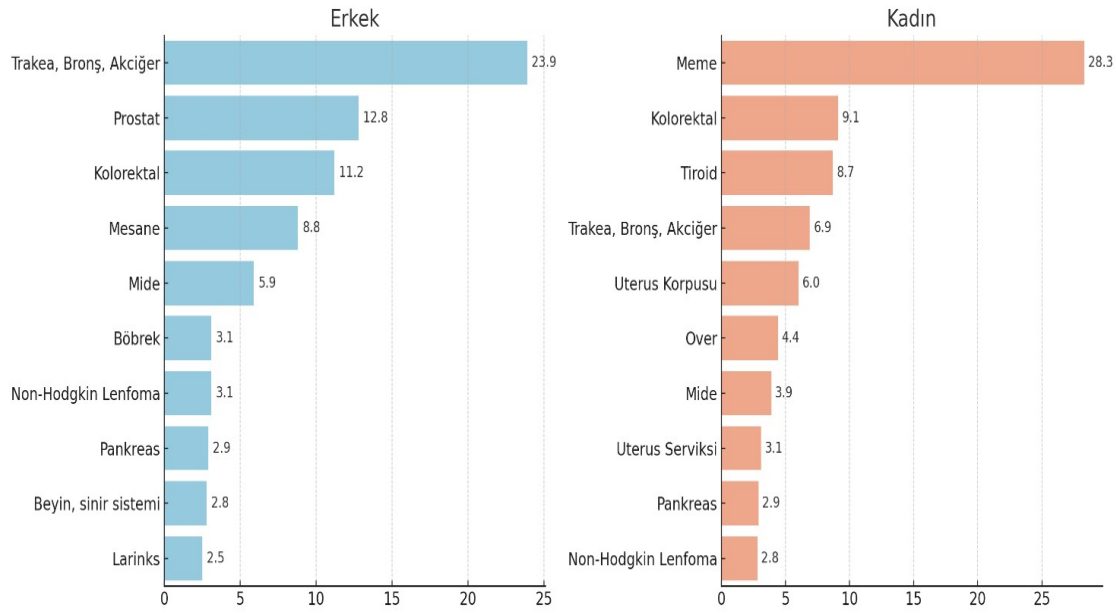
Kadınlarda ise meme kanseri ilk sırada yer almakla birlikte, akciğer kanseri listede üst sıralarda bulunmaktadır. Şekil 3, kadınlarda görülen en yaygın 10 kanser türünü ve insidans hızlarını göstermektedir (2). Türkiye kanser istatistikleri 2020 verisine göre, kadınlarda da akciğer kanserinin artan bir halk sağlığı tehdidi haline geldiğini yansıtmaktadır.



Şekil 3. Türkiye'de Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türü ve İnsidans Hızları (100.000 Kişide)

Türkiye verilerine göre erkeklerde en sık görülen malignite trakea, bronş ve akciğer kanseri (23,9/100.000) olup, insidansın özellikle ileri yaş gruplarında belirgin şekilde arttığı gözlenmektedir. İkinci sırada yer alan prostat kanseri (12,8/100.000) yaşla birlikte insidansı hızla yükselen bir diğer malignitedir. Kolorektal kanser (11,2/100.000) üçüncü sırada bulunmakta ve insidansı 50 yaş sonrasında belirgin artış göstermektedir. Mesane ve mide kanserleri de özellikle ileri yaş erkeklerde yüksek sıklıkta saptanmaktadır (2).

Kadınlarda ise meme kanseri (28,3/100.000) ilk sırada yer almakta ve özellikle 40 yaş sonrasında insidansında hızlı bir artış gözlenmektedir. Kolorektal (9,1/100.000) ve tiroid (8,7/100.000) kanserleri kadınlarda ikinci ve üçüncü sıralarda yer almakta, tiroid kanserinin ise özellikle genç erişkin kadınlarda daha sık görüldüğü dikkat çekmektedir. Trakea, bronş ve akciğer kanseri (6,9/100.000) kadınlarda da üst sıralarda yer almakta ve yaşla birlikte insidansı artmaktadır (2). Bu dağılım, erkeklerde akciğer kanserinin yaşla birlikte artan baskınlığını, kadınlarda ise meme kanserinin özellikle orta ve ileri yaşlarda en sık görülen malignite olduğunu göstermektedir. Ayrıca her iki cinsiyette de kolorektal kanserlerin ilk üçte yer alması, yaşlanma ile birlikte gastrointestinal kanserlerin önemini vurgulamaktadır. (Şekil 4)



Şekil 4. Tüm Yaş Gruplarında Cinsiyete Göre En Sık Görülen Kanserlerin Yüzde Dağılımları

2.1.3. Risk Faktörleri

IARC (10) ve American Cancer Society (11) raporlarına göre, akciğer kanseri gelişiminde başlıca risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

- **Tütün kullanımı:** Sigara içen bireyler, içmeyenlere göre yaklaşık 20 kat daha yüksek akciğer kanseri riski taşımaktadır. Pasif içicilik de benzer şekilde riski anlamlı düzeyde artırmaktadır.
- **Radon gazı:** Toprak kaynaklı bir radyoaktif gaz olan radona uzun süre maruz kalmak, akciğer kanseri riskini %10–15 oranında yükseltmektedir.
- **Endüstriyel ve mesleki maruziyetler:** Asbest, silika, krom, nikel, arsenik ve formaldehit gibi bilinen karsinojen maddelerle çalışan bireylerde akciğer kanseri gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır.
- **Hava kirliliği:** Özellikle çapı 2,5 mikrometreden küçük olan PM2.5 ve 10 mikrometreden küçük olan PM10 partiküllerine uzun süreli maruziyet, her 10 $\mu g/m^3$ artışta akciğer kanseri riskini yaklaşık %8 oranında artırmaktadır.
- **Genetik yatkınlık:** Ailede akciğer kanseri öyküsü bulunması, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve tümör protein 53 (TP53) gibi onkogen veya tümör baskılayıcı gen mutasyonlarını taşıyan bireylerin daha yüksek risk grubunda yer almasına neden olmaktadır.
- **Kronik inflamatuar akciğer hastalıkları:** KOAH, bronşektazi, geçirilmiş tüberküloz ve interstisyel akciğer hastalıkları gibi kronik inflamasyonla seyreden durumlar, uzun süreli parankimal hasara yol açarak malign transformasyon riskini artırmaktadır.
- **Diğer faktörler:** Genç yaşta başlayan ve uzun süreli sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve mesleki iyonlaştırıcı radyasyon maruziyeti de akciğer kanseri riskini artıran ek faktörler arasında yer almaktadır (12).

2.1.4. Histolojik Alt Tipler

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2021'de güncellediği sınıflamaya göre akciğer kanserleri iki ana grupta incelenmektedir: küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) (13).

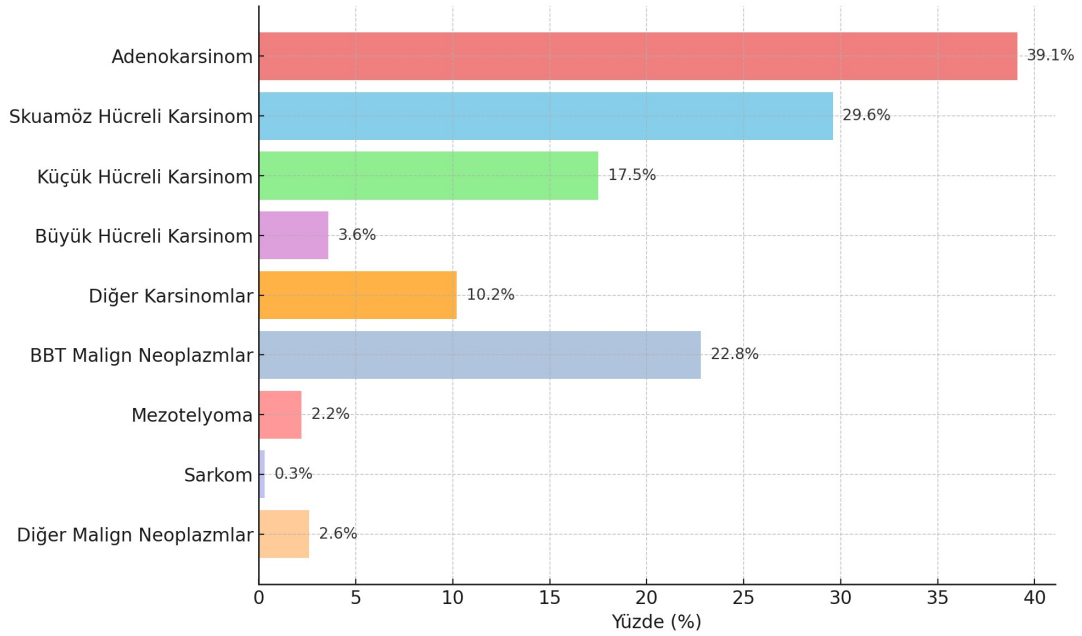
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK): Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturan KHAK, nöroendokrin kökenli bir tümördür ve hızlı proliferasyon kapasitesiyle dikkat çeker. Tanısal açıdan CD56, sinaptofizin ve kromogranin A gibi nöroendokrin belirteçlerin pozitifliği karakteristiktir. Klinik olarak genellikle santral bölgelerde yerleşir, sigara öyküsü ile yakın ilişkilidir ve sıklıkla mediastinal lenfadenopati eşlik eder. Bu tümör grubunda paraneoplastik sendromlar da diğer histolojik tiplere kıyasla daha sık görülmektedir (13).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK): Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturan KHDAK, farklı histolojik alt gruplara ayrılır:

- **Adenokarsinom:** KHDAK içerisinde en yaygın alt tiptir (%40–50). Çoğunlukla sigara içmeyen **kadınlarda** görülür ve akciğerin periferik bölgelerinde yerleşim eğilimindedir. Görüntüleme yöntemlerinde hava bronkogramları ile prezente olabilir. Tanıda TTF-1 ve Napsin A pozitifliği tipiktir. Moleküler açıdan EGFR mutasyonları ve ALK gen yeniden düzenlenmeleri sık gözlenmektedir (13,14).
- **Skuamöz Hücreli Karsinom:** KHDAK olgularının yaklaşık dörtte birini oluşturur (%25–30). Sigara kullanımıyla güçlü bir ilişkisi vardır ve çoğunlukla santral hava yollarında gelişir. Radyolojik incelemelerde kaviteleşme gösterebilir. İmmünohistokimyasal olarak p40 ve CK5/6 pozitifliği bu alt tip için belirgin bulgulardır (14).
- **Büyük Hücreli Karsinom**: Tüm KHDAK olgularının yaklaşık %10–15'ini oluşturur. Düşük derecede farklılaşmış hücrelerden meydana gelir ve çoğunlukla periferik bölgelerde yerleşir. İHK incelemelerinde pan-keratin pozitifliği izlenirken, TTF-1, Napsin A ve p40 genellikle negatiftir (14).

- **Daha Nadir Alt Tipler:** Adenoskuamöz tümörler, sarkomatoid varyantlar ve nöroendokrin farklılaşma gösteren karsinoid tümörler KHDAK içinde daha az görülen histolojik alt gruplar arasında yer almaktadır (15).

Şekil 5'te görüldüğü üzere, akciğer kanserinde en sık saptanan histolojik alt tip adenokarsinom (%39,1) olup, bunu sırasıyla skuamöz hücreli karsinom (%29,6), küçük hücreli karsinom (%17,5) ve başka biçimde tanımlanmamış (BBT) malign neoplazmlar (%22,8) takip etmektedir. Daha nadir tipler arasında büyük hücreli karsinom (%3,6), diğer karsinomlar (%10,2), mezotelyoma (%2,2), diğer malign neoplazmlar (%2,6) ve sarkom (%0,3) yer almaktadır (2). Histolojik sınıflamanın, hastalığın seyri ve uygulanacak tedavi yaklaşımı üzerinde belirleyici etkisi bulunmaktadır (14,16).



Şekil 5. Akciğer Kanseri Histolojik Tip Dağılımı

2.1.5. Moleküler Özellikler

Son yıllarda akciğer kanserlerinin yönetiminde moleküler biyoloji ve genetik profilin belirlenmesi giderek daha önemli hale gelmiştir. Özellikle ileri evre

olgularda, tümörlerde görülen özgün genetik değişikliklerin ortaya konması, hedefe yönelik kişiselleştirilmiş tedavilerin uygulanmasına olanak tanımaktadır (17).

- **Adenokarsinomlar:** Bu alt grupta en sık rastlanan moleküler değişikliklerden biri EGFR mutasyonlarıdır. Bu mutasyonların varlığı, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile tedaviye duyarlılığı artırır. Erlotinib, gefitinib ve daha yeni nesil ajanlar bu hasta grubunda etkinlik göstermektedir. EGFR yolunun aktivasyonu, hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi destekleyen önemli bir mekanizmadır (17). Ayrıca ALK gen füzyonları da hedeflenebilir değişikliklerdendir ve crizotinib ya da alectinib gibi ajanlarla başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir. Daha seyrek olarak ROS1, BRAF ve MET mutasyonları da bu grupta tanımlanmış olup, bazı klinik çalışmalarda tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir.
- **Skuamöz Hücreli Karsinomlar:** Bu histolojik tipte moleküler hedefler daha sınırlıdır. FGFR1 amplifikasyonu ve DDR2 mutasyonları en sık bildirilen değişiklikler arasında yer alır. Bu mutasyonlara yönelik araştırmalar devam etmekte olup, klinik pratiğe yansıması halen kısıtlıdır (18).
- **Büyük Hücreli Karsinomlar:** Bu tümörlerde KRAS, TP53 ve STK11 mutasyonları daha sık bildirilmiştir. Ancak bu genetik değişikliklere karşı halen onaylanmış, rutin kullanıma girmiş bir hedefe yönelik tedavi bulunmamaktadır (18,19).
- **Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK):** Bu tümörlerde genellikle TP53 ve RB1 mutasyonları öne çıkar. KHAK, hızlı ilerleme eğilimi nedeniyle kemoterapi ve radyoterapiye oldukça duyarlıdır. Bununla birlikte, bazı olgularda immün kontrol noktası inhibitörlerinin de tedaviye eklenmesiyle klinik fayda sağlanabilmektedir (20).

Sonuç olarak, akciğer kanserinde moleküler değişikliklerin saptanması yalnızca biyolojik mekanizmaları anlamaya değil, aynı zamanda uygun tedaviyi seçmeye de rehberlik etmektedir. Günümüzde moleküler profilleme, ileri evre akciğer kanseri hastalarının yönetiminde standart yaklaşımın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir.

2.1.6. Evreleme

Akciğer kanseri evrelemesinde en yaygın kullanılan sistem, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer, AJCC) ile Uluslararası Kanser Kontrol Örgütü (Union for International Cancer Control, UICC) tarafından geliştirilen ve primer tümör (T), bölgesel lenf nodu (N) ve uzak metastaz (M) parametrelerine dayanan TNM evreleme sistemidir. Bu sistem, tümörün anatomik yayılımını esas alarak hastalığın prognozunu öngörmede ve tedavi planını yönlendirmede önemli bir rol oynamaktadır.

TNM sistemi iki farklı şekilde uygulanır:

- **Klinik evreleme (cTNM):** Tanı anındaki fizik muayene, görüntüleme ve biyopsi bulgularına dayanır.
- **Patolojik evreleme (pTNM):** Cerrahi rezeksiyon sonrası yapılan histopatolojik incelemeye göre belirlenir.

Evreleme üç ana bileşenden oluşur: T (Tümör): Primer tümörün boyutu ve çevre dokulara invazyon derecesi, N (Nod): Bölgesel lenf nodu tutulumu, M (Metastaz): Uzak organ metastazı varlığı. Tablo 1'de TNM sistemine göre evrelerin T, N ve M kriterlerine göre sınıflandırması detaylı şekilde sunulmaktadır. Bu tablo, tümör evresinin belirlenmesinde kullanılan tüm kombinasyonları içermekte olup, her evre için karakteristik T/N/M özelliklerini özetlemektedir (20).

Tablo 1. TNM Evre Gruplandırması

EVRE	T	N	M
OKÜLT KARSİNOM	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IA2	T1c	N0	M0
IA3	T2a	N0	M0
IB	T2b	N0	M0
IIA	T1b	N1	M0
IIB	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N1	M0
	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
IIIA	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4	N3	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Tablo 2'de, her bir TNM bileşenine ait alt tanımlar ve klinik karşılıkları detaylı olarak açıklanmıştır. Bu tablo; T evresi için tümör çapı, lokal invazyon özellikleri; N evresi için lenf nodu tutulum bölgesi ve sayısı; M evresi için metastazın varlığı ve yaygınlığını belirten açıklamaları kapsamaktadır. Bu bilgiler,

doğru evrelemenin yapılabilmesi için hekimlerin başvurduğu temel referansları oluşturur (20).

Tablo 2. TNM Evre Tanımları

Kod	Tanım
Tx	Tümörün değerlendirilemediği durumlar veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar.
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ (Predominant lepidik patern soliter adenokarsinom) (≤3cm) ve en geniş yerinde ≤5mm invazyon
T1	Normal akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤3 cm tümör. Bronşoskopik olarak lob bronşunun proksimaline invazyon yoktur.
T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤1 cm
T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤ 5 cm: -Karinyaya uzaklığı veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu -Visseral plevra invazyonu -Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi lobu veya total olabilir)
T2a	Tümör en geniş çapı >3 cm, ≤ 4 cm
T2b	Tümör en geniş çapı >4 cm, ≤ 5 cm
T3	Tümör en geniş çapı >5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: -Göğüs duvarı(superior sulkus tümörleri), frenik sinir, parietal perikardium, (aynı lobda farklı nodül[ler])
T4	Tümör en geniş çapı >7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon: Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebral cisim, karina, aynı taraf akciğer farklı lobda nodül(ler)

2.1.7. Tanısal Değerlendirme ve Evreleme Yöntemleri

Akciğer kanserinde doğru tanı ve evreleme, tedavi yaklaşımının belirlenmesinde kritik bir basamaktır. Günümüzde bu amaçla hem görüntüleme yöntemleri hem de invaziv tanısal işlemler kullanılmaktadır.

Görüntüleme yöntemleri:

- Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT): Primer tümörün boyutu, lokalizasyonu, komşu yapılara invazyonu ve lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde ilk basamak yöntemdir.
- Pozitron Emisyon Tomografi-BT (PET-BT): Hem primer tümörün metabolik aktivitesini hem de bölgesel/uzak metastazları ortaya koymada yüksek duyarlılığa sahiptir. Tedavi öncesi evrelemede yaygın olarak kullanılmaktadır.
- Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Özellikle ileri evre olgularda santral sinir sistemi metastazlarını tespit etmede tercih edilen yöntemdir.

İnvaziv tanısal yöntemler:

- Bronkoskopi ve biyopsi: Santral tümörlerde doğrudan lezyondan örnekleme yapılmasına olanak tanır.
- Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS): Mediastinal lenf nodlarının hem görüntülenmesini hem de iğne aspirasyonu ile sitolojik değerlendirilmesini sağlar.
- Mediastinoskopi: Şüpheli lenf nodlarının histopatolojik incelemesi için altın standart yöntemdir, ancak günümüzde çoğu durumda EBUS ile yerini almıştır.

Doğru evreleme, yalnızca tedavi planlamasında değil, aynı zamanda prognozun öngörülmesinde de belirleyici rol oynamaktadır. Örneğin erken evre hastalarda cerrahi veya stereotaktik radyoterapi gibi küratif yaklaşımlar uygulanabilirken, ileri evre olgularda sistemik tedaviler (kemoterapi, immünoterapi, hedefe yönelik tedaviler) ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle tanısal değerlendirme ve evreleme süreci multidisipliner ekip çalışmasının en önemli basamaklarından birini oluşturur.

2.1.8. Tedavi Modaliteleri

Akciğer kanseri tedavisi; tümörün evresi, histolojik alt tipi ve moleküler biyolojik profiline göre bireyselleştirilerek planlanır. Tedavi yaklaşımı, multidisipliner tümör konseyleri tarafından hasta bazında değerlendirilmekte ve uluslararası kılavuzlar (ör. National Comprehensive Cancer Network [NCCN], European Society for Medical Oncology [ESMO]) doğrultusunda şekillendirilmektedir (21). Şekil 6'da KHDAK hastalarında uygulanan başlıca tedavi seçenekleri özetlenmiştir.



Şekil 6. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) uygulanan temel tedavi yöntemleri

Cerrahi Tedavi

Erken evre küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde (Evre I–II), cerrahi rezeksiyon halen en etkili ve potansiyel olarak küratif tedavi seçeneğidir. Cerrahi tedavi, tümörün lokal kontrolünü sağlamanın yanı sıra, hastalığın kesin patolojik

evrelemesine de olanak tanır. Standart yaklaşım, lobektomi olarak kabul edilmekte olup, yeterli solunum rezervi bulunmayan ya da komorbiditeleri nedeniyle daha sınırlı cerrahi uygulanması gereken hastalarda segmentektomi veya wedge rezeksiyon gibi sublobar yaklaşımlar alternatif olarak tercih edilebilir. Cerrahi sırasında yapılan mediastinal lenf nodu diseksiyonu, doğru evrelemenin sağlanması açısından büyük önem taşır. Lenf nodu örneklemesi, mikrometastazların tespit edilmesini kolaylaştırarak adjuvan tedavi gereksiniminin belirlenmesine katkıda bulunur. Aynı zamanda, mediastinal diseksiyon lokal nüks riskini azaltarak uzun dönem sağkalım oranlarını iyileştirir. Seçilmiş olgularda, özellikle Evre IA–IB hastalıkta cerrahi rezeksiyon tek başına yeterli olabilirken, Evre II hastalarda adjuvan kemoterapi uygulanması önerilmektedir. VATS (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery) ve robotik cerrahi gibi minimal invaziv cerrahi teknikler, son yıllarda açık cerrahiye kıyasla daha az postoperatif morbidite, daha kısa hastanede yatış süresi ve benzer onkolojik sonuçlar nedeniyle giderek daha fazla tercih edilmektedir. Cerrahi sonrası dönemde, tam rezeksiyon sağlanmış olsa bile nüks riski devam ettiğinden, hastalar düzenli aralıklarla klinik ve radyolojik olarak izlenmelidir.

Radyoterapi (RT)

Cerrahiye uygun olmayan erken evre küçük hücre dışı akciğer kanseri olgularında, stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT), cerrahiye yakın lokal kontrol ve sağkalım oranları sağlayan etkili bir küratif alternatiftir. SBRT özellikle küçük tümör çapına sahip, lenf nodu tutulumu olmayan ve performans durumu iyi hastalarda tercih edilmektedir. Lokal ileri evre olgularda ise konvansiyonel fraksiyonel radyoterapi, sıklıkla platin temelli kemoterapi ile eşzamanlı (konkomitan) veya ardışık (sekansiyel) olarak uygulanmaktadır. Bu kombine yaklaşım, lokal kontrol oranlarını artırarak sağkalımı uzatmakta; özellikle Evre IIIA–IIIB hastalarda standart tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Ancak, toksisite riskini azaltmak için hasta performans durumu ve organ fonksiyonları dikkatle değerlendirilmelidir. Metastatik hastalarda radyoterapi genellikle palyatif amaçla, semptom kontrolüne yönelik olarak uygulanır. Ağrı, hemoptizi, beyin metastazına bağlı nörolojik bulgular veya kemik metastazına bağlı komplikasyonların giderilmesinde önemli bir destek tedavi yöntemidir.

Sistemik Kemoterapi

İleri evre küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde (Evre IIIB–IV) küratif cerrahi tedavi genellikle mümkün değildir ve temel tedavi yaklaşımı sistemik tedavilerdir. Bu evrede tedavi, hastalığın histolojik alt tipi (adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom vb.), performans durumu, komorbiditeler ve moleküler biyobelirteç durumu dikkate alınarak planlanır. KHDAK tedavisinde uzun yıllardır standart yaklaşım platin temelli kemoterapidir. Sisplatin veya karboplatin, DNA iplikçiklerine bağlanarak hücre bölünmesini engeller ve apoptozisi indükler. Adenokarsinom alt tipinde en sık cisplatin/pemetreksed, skuamöz hücreli alt tipte ise cisplatin/gemsitabin veya carboplatin/paklitaksel kombinasyonları kullanılmaktadır. Bu rejimler, semptom kontrolünü iyileştirir, yaşam süresini uzatır ve yaşam kalitesini artırır. Ancak toksisite profili, özellikle ileri yaş ve komorbiditesi olan hastalarda tedavi uyumunu sınırlayabilir. Platin temelli tedavinin kontrendike olduğu, tolere edilemediği veya moleküler olarak hedeflenebilir mutasyon saptanan hastalarda platin dışı tedavi yaklaşımları ön plana çıkmaktadır. Bu hastalarda, klasik kemoterapi ajanlarından gemsitabin, vinorelbin, doketaksel veya pemetreksed monoterapisi tercih edilebilir. Bu rejimler özellikle performans durumu zayıf olan veya komorbiditeleri nedeniyle platin bazlı tedavi alamayan olgularda palyatif yarar sağlar. Bununla birlikte, son yıllarda geliştirilen hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler, platin temelli tedaviye uygun olmayan veya direnç gelişen hastalarda sağkalımı anlamlı biçimde iyileştiren alternatif seçenekler olarak öne çıkmaktadır.

Hedefe Yönelik Tedaviler

Moleküler profilleme sonucunda belirlenen sürücü mutasyonlar (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET) küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavi yaklaşımının bireyselleştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. EGFR mutasyonu saptanan olgularda erlotinib, gefitinib, osimertinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri (TKI); ALK füzyon pozitif hastalarda ise crizotinib veya alectinib gibi ALK inhibitörleri tercih edilmektedir. Bu ajanlar, klasik kemoterapiye kıyasla daha yüksek yanıt oranları ve uzamış progresyonsuz sağkalım süreleriyle üstünlük sağlamaktadır

(23,24). Ayrıca ROS1, BRAF ve MET mutasyonları için geliştirilen hedefe yönelik ajanlar da seçilmiş hasta alt gruplarında etkili sonuçlar göstermiştir. Bu tedaviler, özellikle platin temelli rejim sonrası progresyon gelişen veya başlangıçta platin kullanılamayan hastalarda tercih edilmektedir.

İmmünoterapiler

Bağışıklık sisteminin tümör hücrelerine karşı oluşturduğu yanıtı artırmayı hedefleyen immünoterapiler, ileri evre KHDAK tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. Programlanmış hücre ölüm reseptörü (PD-1) ve ligandı (PD-L1) inhibitörleri olan nivolumab ve pembrolizumab, bazen Sitotoksik T-Lenfosit Antijeni-4 (CTLA-4) blokörleriyle birlikte kullanılmakta ve sağkalımı anlamlı biçimde uzatmaktadır. Bu ajanlar, tek başına ya da kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulanabilir. PD-L1 ekspresyon düzeyi, immünoterapi seçimini yönlendiren temel biyobelirteçlerden biridir. İmmünoterapiler, platin temelli tedaviye yanıt alınamayan veya toksisite nedeniyle platin dışı tedaviye geçilen hastalarda etkili bir alternatif olarak değerlendirilmektedir (24).

Destekleyici Tedaviler

Pulmoner rehabilitasyon, nütrisyonel destek, semptom kontrolü, ağrı yönetimi ve palyatif bakım gibi destek tedavileri, hastanın yaşam kalitesini artırmayı ve tedaviye uyumunu güçlendirmeyi amaçlar. Bu yaklaşımlar özellikle ileri evre hastalarda büyük önem taşır.

2.1.9. Prognoz

Akciğer kanserinde prognoz; hastalığın evresi, tümörün biyolojik özellikleri, hastanın genel sağlık durumu ve uygulanan tedaviye verilen yanıt gibi çok sayıda değişkenin birlikte değerlendirilmesiyle belirlenir. Bu değerlendirmede en önemli faktörlerden biri hastalığın TNM evresidir. Erken evrede tanı alan hastalarda cerrahi tedavi şansı ve buna bağlı olarak uzun sağkalım beklentisi artarken, ileri evrelerde prognoz genellikle daha kötüdür.

Hastanın performans durumu da prognozu doğrudan etkileyen unsurlar arasındadır. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru gibi

sistemler, hastanın günlük yaşam aktivitelerini sürdürme yetisini değerlendirerek tedaviye uygunluğu hakkında bilgi sunar. Düşük performans skoru, genellikle daha kısa yaşam süresi ile ilişkilidir.

Tümörün histolojik alt tipi de prognoz üzerinde belirleyici rol oynar. Küçük hücre akciğer kanseri (KHAK), agresif seyri ve erken metastaz eğilimi nedeniyle küçük hücre dışı tiplere göre genellikle daha kötü bir prognoz sergiler. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) ise adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom gibi alt tiplerin biyolojik davranışları farklılık gösterebilir. Bununla birlikte, tümörün moleküler profili, özellikle son yıllarda tedavi seçiminde ve sağkalım süresinin öngörülmesinde önemli bir unsur hâline gelmiştir. EGFR, ALK, ROS1 ve KRAS gibi sürücü mutasyonların varlığı, uygun hedefe yönelik tedaviler sayesinde bazı hastalarda sağkalım süresini anlamlı ölçüde uzatabilmektedir.

Tedaviye verilen yanıt, prognozu etkileyen bir diğer kritik faktördür. Cerrahi uygulanabilirlik, radyoterapiye uygunluk ve sistemik tedavilere (kemoterapi, immünoterapi, hedefe yönelik tedavi) gösterilen yanıt, hastalığın seyrini ve beklenen yaşam süresini doğrudan etkileyebilir. Bunlara ek olarak, hastanın genel sağlık durumu, eşlik eden hastalıklar ve tedaviye uyum gibi bireysel faktörler de dikkate alınmalıdır.

Son yıllarda, sistemik inflamasyon ve immünolojik durum gibi biyolojik süreçleri yansıtan bazı kan biyobelirteçlerinin de prognozla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Albumin, lenfosit, nötrofil, monosit ve trombosit gibi hücresel parametrelerden elde edilen bazı indekslerin, özellikle ileri evre hastalarda sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu tür biyobelirteçler, klasik klinik ve patolojik faktörlerin yerini almamakta; yalnızca prognozun daha doğru öngörülmesine katkı sağlayan tamamlayıcı göstergeler olarak değerlendirilmektedir. Tüm bu unsurlar birlikte ele alındığında, akciğer kanserinin prognozunun çok boyutlu bir değerlendirme gerektirdiği anlaşılmaktadır. Klinik, patolojik, moleküler ve sistemik verilerin bütüncül bir yaklaşımla yorumlanması hem hastalığın seyri hem de uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

2.2. İMMÜNONÜTRİSYONEL PARAMETRELER

Akciğer kanseri hastalarında sistemik inflamatuar yanıt ve beslenme durumu; tümör biyolojisi, tedavi yanıtı ve sağkalım süresi üzerinde belirleyici prognostik etkiye sahiptir. Bu hastalarda kullanılan serum biyokimyasal düzeyleri ile periferik hematolojik hücre sayımları, invaziv olmayan, ekonomik ve klinik uygulanabilirliği yüksek biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir. Söz konusu göstergeler, tümör mikroçevresindeki immün yanıt ve metabolik stres düzeyini yansıtarak hastalığın seyri hakkında klinik öngörü sağlamada yardımcı olabilir.

2.2.1. Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI)

PNI, serum albumin düzeyi ile periferal lenfosit sayısını birlikte değerlendiren basit bir skor sistemidir:

PNI = Albumin (g/L) + 5 × Lenfosit (10^9/L)

- Eşik değeri: PNI <45 → kötü beslenme ve zayıf immün yanıt
- Açıklama: Albumin, kronik inflamasyon durumunda azalabilen bir hepatik protein; lenfositler ise tümör baskılayıcı hücresel immün yanıtın temel göstergesidir. İleri evre KHDAK hastalarında PNI <45 olanlarda medyan genel sağkalım anlamlı derecede kısalmış, PNI'nin nötrofil-lenfosit oranına göre prognozu daha doğru öngördüğü gösterilmiştir (25).

2.2.2. Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi (SIRI)

SIRI, sistemik inflamasyon yükünü nötrofil, monosit ve lenfosit sayıları üzerinden kantitatif olarak değerlendirir:

SIRI= (Nötrofil (10^9/L) × Monosit (10^9/L)) / Lenfosit (10^9/L)

- Eşik değer: Literatürde farklı cut-off değerler bildirilmiştir; birçok çalışmada SIRI> 1,5–2,0 kötü prognoz göstergesi olarak alınmıştır.
- Açıklama: Nötrofil ve monositler tümör progresyonunu ve immünsüpresyonu destekleyen hücrelerdir; lenfositler ise anti-tümör immün yanıtın temel elemanıdır. Yüksek SIRI, akciğer, mide ve kolorektal kanser dahil birçok solid tümörde bağımsız kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (26,27).

2.2.3. Pan-İmmune İnflammation Değeri (PIV)

PIV, trombosit, nötrofil ve monosit sayılarının lenfosit sayısına oranlanmasıyla elde edilen kapsamlı bir göstergedir:

PIV = (Trombosit (10^9/L) × Nötrofil (10^9/L) × Monosit (10^9/L)) / Lenfosit (10^9/L)

- Eşik değeri: PIV> 450 → ileri inflamasyon ve vasküler aktivitenin artışını yansıtır
- Açıklama: Monositler, tümör mikroçevresinde tümör-ilişkili makrofajların başlıca kaynağıdır ve tümör progresyonunda önemli rol oynar. Yüksek PIV değeri, hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım üzerinde bağımsız olarak olumsuz etkiye sahiptir. Ayrıca, PIV yüksekliği, ileri inflamasyon ve vasküler aktivite artışı ile ilişkilidir (28).

PNI, SIRI ve PIV gibi inflamasyon ve immünonütrisyonel indekslerin birlikte değerlendirilmesi, platin temelli kemoterapi uygulanan ileri evre KHDAK hastalarında sistemik inflamatuar yanıt ve immün beslenme durumunun bütüncül olarak değerlendirilmesine olanak tanır. Ayrıca, platin dışı kemoterapi alan, yalnızca radyoterapi veya cerrahi tedavi uygulanan ya da hiç tedavi almayan hasta gruplarıyla karşılaştırmalı analiz, bu indekslerin farklı tedavi modaliteleri altındaki prognostik değerlerini ortaya koyarak klinik karar süreçlerine katkı sağlayabilir. Bu çok yönlü yaklaşım, hastaların risk sınıflandırmasının daha doğru yapılmasına ve tedavi planlamasında kullanılabilecek destekleyici biyobelirteç profillerinin oluşturulmasına olanak tanır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışma kesitsel bir analiz olarak planlanmıştır. Araştırma, SBÜ Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Ünitesi'nde, 1 Aralık 2022 ile 1 Eylül 2024 tarihleri arasında küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı ile izlenen 18 yaş üstü hastalar üzerinde yürütülmüştür.

Dahil Etme Kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısına sahip olmak
- Onkoloji bölümü takibinde bulunmak
- Çalışma ile ilgili hasta verilerine ulaşılabilir olmak

Hariç Tutma Kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısına sahip olmamak
- Hasta verilerine ulaşılamamak

3.2. YAPILAN ÖLÇÜMLER VE YÖNTEMLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet, meslek), antropometrik ölçümleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi [VKİ]), sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları, ailede malignite öyküsü, eşlik eden hastalıklar ve düzenli kullanılan ilaçlar; ayrıca görüntüleme raporları, patoloji ve PET-BT sonuçları, metastaz durumu, TNM evresi, ECOG performans skorları, akciğer kanseri ile ilişkili operasyon öyküsü ve kemoterapi protokolleri hastane bilgi yönetim sistemi ile onkoloji ünitesinde bulunan hasta dosyaları üzerinden incelenmiş ve kaydedilmiştir. Tüm hastaların başvuru sırasındaki hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar sonuçları değerlendirilerek kayıt altına alınmıştır. Elde edilen veriler, platin bazlı kemoterapi alan, platin dışı kemoterapi alan ve kemoterapi uygulanmayan hasta grupları arasında sosyodemografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Ayrıca bu gruplarda inflamatuar ve nütrisyonel indekslerin (PNI, SIRI, PIV) 1 yıllık sağkalım üzerine etkileri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bu veriler kullanılarak aşağıdaki immünonütrisyonel indeksler hesaplanmıştır:

- **Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNI):** Albümin (g/L) + 5 × Lenfosit (10^9/L)
- **Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi (SIRI):** Nötrofil (10^9/L) × Monosit (10^9/L) / Lenfosit (10^9/L)
- **Pan-İmmün İnflamasyon Değeri (PIV):** (Trombosit (10^9/L) × Nötrofil (10^9/L) × Monosit (10^9/L)) / Lenfosit (10^9/L)
- **Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)**
- **Monosit/Lenfosit Oranı (MLO)**
- **Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO)**

Bu parametreler kullanılarak hastaların sosyodemografik özellikleri, TNM evrelemesi, metastaz durumu, ECOG performans skorları, tedavi yanıtları ve 1 yıllık sağkalım süreleri arasında karşılaştırmalar yapılarak istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, platin temelli kemoterapi alan hastalar ile platin dışı kemoterapi alan ve kemoterapi uygulanmayan hasta grupları arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

3.3. ETİK KURUL İZNİ

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: 2024/263, Tarih: 19.08.2024). Araştırma, Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkeleri doğrultusunda yürütülmüştür.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum ve maksimum değerler) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Independent T Test, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Chi-Square Testi ve gerekli durumlarda Fisher's Exact Test uygulandı. Hastaların sağkalım durumuna göre NLO, MLO, PIV, SIRI ve PNI değişkenlerinin ayırt edici gücü ROC eğrileri ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1 Aralık 2022 – 1 Eylül 2024 tarihleri arasında SBÜ Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Ünitesi'nde küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı toplam 138 hasta dahil edilmiş olup, bunların 109'u (%79) erkek, 29'u (%21) kadındı.

Çalışmadaki hastaların yaşları 43 ile 88 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 66,09±9,70 yıldı. Çalışma grubunun boy ortalaması 165,11±9,12 cm, vücut ağırlığı ortalaması 68,48±14,16 kg, vücut kitle indeksi ortalaması 25,11±4,70 kg/m^2 olarak saptandı. (Tablo 3)

Hastaların 123'ü (%89,1) sigara kullanıyordu. Hastaların 49'unda (%35,5) ailede malignite öyküsü ve 29'unda ailede akciğer kanseri öyküsü mevcuttu. (Tablo 3)

Tablo 3. Tüm hastaların demografik özellikleri

	Tüm Hasta Grubu (n=138)
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	109 (%79) / 29 (%21)
Yaş (yıl)	66,09±9,70 (43-88) [a]
Boy (cm)	165,11±9,12 [b]
Vücut ağırlığı (kg)	68,48±14,16 [b]
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	25,11±4,70 [b]
Sigara kullanımı	123 (%89,1)
Ailede malignite öyküsü	49 (%35,5)
Akciğer malignite öyküsü	29 (%21)

a: Ortalama±Standart Sapma (mininmum-maksimum), b: Ortalama±Standart Sapma

Çalışmadaki hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; 63'ünde (%45,7) hipertansiyon, 39'unda (%28,3) Diyabetes Mellitus, 20'sinde (%14,5) astım/KOAH, 16'sında (%11,6) koroner arter hastalığı, 5'inde ikinci malignite ve 4'ünde (%3,6) hipotiroidi olduğu saptandı. (Tablo 4)

Tablo 4. Tüm hastaların komorbid hastalıkları

	Tüm Hasta Grubu (n=138)
Komorbid hastalık durumu	93 (%67,4)
Hipertansiyon	63 (%45,7)
Diyabetes Mellitus	39 (%28,3)
Astım/KOAH	20 (%14,5)
Koroner Arter Hastalığı	16 (%11,6)
İkinci malignite	5 (%3,6)
Hipotiroidi	4 (%2,9)

Hastaların tedaviler değerlendirildiğinde; 103'üne (%74,6) kemoterapi tedavisi uygulandığı, 93'üne (%67,4) platin bazlı tedavi uygulandığı, 10'una (%7,2) platin dışı tedavi uygulandığı, 35'ine (%25,4) kemoterapi tedavisi uygulanmadığı, 27'sine (%19,6) radyoterapi tedavisi uygulandığı ve 44'üne (%31,9) cerrahi tedavi uygulandığı saptandı. (Tablo 5)

Hastaların tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde; 70'inde (%50,7) hastalığın progrese olduğu ve 67'sinde (%48,6) hastalığın regrese olduğu saptandı. (Tablo 5)

Hastaların 38'inde (%27,5) tedavi öncesi uzak metastaz vardı. Hastaların 73'ünün (%52,9) mortalite geliştiği saptandı. Hastaların başvurusu ile mortalite arasında geçen ortanca süre 146 [44,50-287] gündü. (Tablo 5)

Tablo 5. Tüm hastaların tedavileri ve yanıtlarının değerlendirilmesi

	Tüm Hasta Grubu (n=138)
Kemoterapi alanlar	103 (%74,6)
Platin tedavisi alanlar	93 (%67,4)
Platin dışı tedavi alanlar	10 (%7,2)
Kemoterapi tedavisi almayanlar	35 (%25,4)
Radyoterapi alanlar	27 (%19,6)
Cerrahi tedavi uygulananlar	44 (%31,9)
Tedavi öncesi uzak metastaz olanlar	38 (%27,5)
Tedavi sonrası yanıt	
Regrese	67 (%48,6)
Aynı	1 (%0,7)
Progrese	70 (%50,7)
Mortalite gelişenler	73 (%52,9)
Başvuru ile mortalite arasında geçen süre (gün)	146 [44,50-287] [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]

Hastaların laboratuvar parametreleri Tablo 6'dadır. Hastaların ortanca CEA değeri 3,41 [1,85-9,01] ng/mL, ortanca CA 19.9 değeri 14 [7,58-32,70] U/mL, ortanca LDH değeri 222 [179,50-276] U/L, ortanca albümin değeri 40,30 [36-43] g/L, ortanca lökosit değeri 9,48 [7,29-11,88] 10^3/µL, ortanca lenfosit değeri 1,84 [1,37-2,50] 10^3/µL, ortanca nötrofil değeri 6,47 [4,67-8,10] 10^3/µL, ortanca monosit değeri 0,63 [0,48-0,80] 10^3/µL, ortanca trombosit değeri 294 [231,75-355,50] 10^3/µL, ortalama hemoglobin değeri 12,53±1,81 g/dl, ortanca kreatinin değeri 0,84 [0,71-1,00] mg/dl, ortanca üre değeri 34 [28,50-42] mg/dl, ortanca ALT değeri 14 [10-20] U/L, ortanca sodyum değeri 138 [136-140] mmol/L, ortalama potasyum değeri 4,54±0,46 mmol/L ve ortanca magnezyum değeri 1,98 [1,79-2,10]mg/dl olarak saptandı.

Tablo 6. Tüm hastaların laboratuvar parametreleri

	Tüm Hasta Grubu (n=138)
CEA (ng/mL)	3,41 [1,85-9,01] [a]
CA 19.9 (U/mL)	14 [7,58-32,70] [a]
LDH (U/L)	222 [179,50-276] [a]
Albümin (g/L)	40,30 [36-43] [a]
Lökosit (10^3/µL)	9,48 [7,29-11,88] [a]
Lenfosit (10^3/µL)	1,84 [1,37-2,50] [a]
Nötrofil (10^3/µL)	6,47 [4,67-8,10] [a]
Monosit (10^3/µL)	0,63 [0,48-0,80] [a]
Trombosit (10^3/µL)	294 [231,75-355,50] [a]
Hemoglobin (g/dL)	12,53±1,81 [b]
Kreatinin (mg/dL)	0,84 [0,71-1,00] [a]
Üre (mg/dL)	34 [28,50-42] [a]
ALT (U/L)	14 [10-20] [a]
Sodyum (mmol/L)	138 [136-140] [a]
Potasyum (mmol/L)	4,54±0,46 [b]
Magnezyum (mg/dL)	1,98 [1,79-2,10] [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma

Hastaların inflamatuar parametreleri Tablo 7'dedir. Hastaların ortanca nötrofil lenfosit oranı 3,43 [2,31-5,00], ortanca monosit lenfosit oranı 0,33 [0,23-0,50, ortanca trombosit lenfosit oranı 162,15 [111,74-231,13], ortanca PIV 583,02 [317,01-1385,43], ortanca SIRI 1,78 [1,23-3,77] saptandı. (Tablo 7)

Hastaların ortanca PNI 49,52 [43,72-54,70] olarak saptandı. Hastalar PIN değerlerine göre gruplara ayrıldığında; 66'sı (%47,8) düşük risk, 32'si (%23,2) orta risk ve 40'ı (%29) yüksek risk olarak saptandı. (Tablo 7)

Tablo 7. Tüm hastaların inflamatuar parametreleri

	Tüm Hasta Grubu (n=138)
Nötrofil Lenfosit Oranı	3,43 [2,31-5,00] [a]
Monosit Lenfosit Oranı	0,33 [0,23-0,50] [a]
Trombosit Lenfosit Oranı	162,15 [111,74-231,13] [a]
PIV (Prognostic Immune and Inflammatory Value)	583,02 [317,01-1385,43] [a]
SIRI (Systemic Inflammation Response Index)	1,78 [1,23-3,77] [a]
PNI (Prognostik Nutrisyonel Indeks)	49,52 [43,72-54,70] [a]
Düşük Risk	66 (%47,8)
Orta Risk	32 (%23,2)
Yüksek Risk	40 (%29)

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]

Hastalar tedaviye hastalığın progresyon durumuna göre demografik özellikleri değerlendirildiğinde; cinsiyet, yaş, boy, sigara kullanım durumu, ailede malignite öyküsü ve ailede akciğer malignitesi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 8).

Hastalar tedaviye hastalığın progresyon durumuna göre demografik özellikleri değerlendirildiğinde; vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinde anlamlı fark saptandı (**$p<0,05$**). (Tablo 8)

Hastalığı progrese olan hastalarda vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi, hastalığı progrese olmayan hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**$p=0,025$, $p=0,020$**). (Tablo 8)

Tablo 8. Tüm hasta grubunda progresyon durumuna göre demografik özellikleri

	Progrese Olanlar (n=70)	**Progrese Olmayanlar (n=68)**	**p**
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	55 (%78,6) / 15 (%21,4)	54 (%79,4) / 15 (%20,6)	0,904 [b]
Yaş (yıl)	67,29±10,12 [a]	64,87±9,17 [a]	0,144 [c]
Boy (cm)	164,95±9,58 [a]	165,29±8,66 [a]	0,842 [c]
Vücut ağırlığı (kg)	65,62±10,84 [a]	67,15±16,65 [a]	**0,025 [c,*]**
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	24,13±3,49 [a]	26,20±5,58 [a]	**0,020 [c,*]**
Sigara kullanımı	62 (%88,6)	61 (%89,7)	0,831 [b]
Ailede malignite öyküsü	23 (%32,9)	26 (%38,2)	0,509 [b]
Akciğer malignite öyküsü	12 (%17,1)	17 (%25)	0,257 [b]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Chi-Square Test, c: Independent T Test. * İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Hastalar, hastalığın progresyon durumuna ve tedaviye göre komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 9)

Tablo 9. Tüm hastaların progresyon durumuna göre komorbid hastalıkları

	Progrese Olanlar (n=70)	**Progrese Olmayanlar (n=68)**	**p**
Komorbid hastalık durumu	48 (%68,6)	45 (%66,2)	0,764 [a]
Hipertansiyon	32 (%45,7)	31 (%45,6)	0,998 [a]
Diyabetes Mellitus	21 (%30)	18 (%26,5)	0,645 [a]
Astım/KOAH	11 (%15,7)	9 (%13,2)	0,679 [a]
Koroner Arter Hastalığı	9 (%12,9)	7 (%10,3)	0,638 [a]
İkinci malignite	3 (%4,3)	2 (%2,9)	1,000 [b]
Hipotiroidi	2 (%2,9)	2 (%2,9)	1,000 [b]

a: Chi-Square Test, b: Fisher's Exact Test.

Hastalar, hastalığın progresyon durumuna göre tedavi türleri ve tedavi yanıtları açısından değerlendirildiğinde; kemoterapi alma durumu, platin bazlı/platin

dışı tedavi uygulanma durumu ile kemoterapi almama ve radyoterapi alma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 10)

Hastalar, hastalığın progresyon durumuna göre tedavi türleri ve tedavi yanıtları açısından değerlendirildiğinde; cerrahi tedavi uygulanma durumu, tedavi öncesi uzak metastaz varlığı, mortalite oranı ve başvuru ile mortalite arasında geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 10).

Hastalığı progrese olan hastalarda cerrahi tedavi uygulanma oranı, hastalığı progrese olmayan hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001**). (Tablo 10)

Hastalığı progrese olan hastalarda tedavi öncesi uzak metastaz varlığı ve mortalite oranı, hastalığı progrese olmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, p<0,001**). (Tablo 10)

Hastalığı progrese olan hastalarda başvuru ile mortalite arasında geçen süre, hastalığı progrese olmayan hastalara göre daha kısa olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,009**). (Tablo 10)

Tablo 10. Tüm hastaların progresyon durumuna göre tedavileri ve yanıtlarının değerlendirilmesi

	Progrese Olanlar (n=70)	**Progrese Olmayanlar (n=68)**	**p**
Kemoterapi alanlar	51 (%72,9)	52 (%76,5)	0,626 [b]
Platin tedavisi alanlar	47 (%67,1)	46 (%67,6)	0,725 [b]
Platin dışı tedavi alanlar	4 (%5,8)	6 (%8,9)	
KT almayanlar	19 (%27,1)	16 (%23,5)	
Radyoterapi alanlar	17 (%24,3)	10 (%14,7)	0,156 [b]
Cerrahi tedavi uygulananlar	8 (%11,4)	36 (%52,9)	**<0,001 [b,*]**
Tedavi öncesi uzak metastaz olanlar	32 (%45,7)	6 (%8,8)	**<0,001 [b,*]**
Mortalite gelişenler	57 (%81,4)	16 (%23,5)	**<0,001 [b,*]**
Başvuru ile mortalite arasında geçen süre (gün)	103 [43,50-226] [a]	257 [148-448,50] [a]	**0,009 [c,*]**

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Chi-Square Test, c: Mann-Whitney U Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastalar tedaviye hastalığın progresyon durumuna göre laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; CA 19.9, LDH, lenfosit, nötrofil, monosit, trombosit, hemoglobin, kreatinin, üre, sodyum, potasyum ve magnezyum düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 11)

Hastalar tedaviye hastalığın progresyon durumuna göre laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; CEA, albümin ve lökosit düzeylerinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 11) Hastalığı progrese olan hastalarda CEA ve lökosit düzeyleri, hastalığı progrese olmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, p<0,001**). (Tablo 11)

Hastalığı progrese olan hastalarda albümin düzeyi, hastalığı progrese olmayan hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,002**). (Tablo 11)

Tablo 11. Tüm hastaların progresyon durumuna göre laboratuvar parametreleri

	Progrese Olanlar (n=70)	**Progrese Olmayanlar (n=68)**	**p**
CEA (ng/mL)	5,26 [2,50-25,85] [a]	2,71 [1,62-5,60] [a]	**<0,001** [c,*]
CA 19.9 (U/mL)	16,35 [7,77-40,62] [a]	12,60 [6,54-26,80] [a]	0,266 [c]
LDH (U/L)	227 [185-306,75] [a]	212 [177-251] [a]	0,151 [c]
Albümin (g/L)	39,25 [34,75-41,32] [a]	42 [37,10-44] [a]	**0,002** [c,*]
Lökosit (10^3/µL)	9,84 [7,65-12,77] [a]	9,18 [7,06-10,57] [a]	**<0,001** [c,*]
Lenfosit (10^3/µL)	1,78 [1,25-2,41] [a]	1,99 [1,44-2,50] [a]	0,427 [c]
Nötrofil (10^3/µL)	6,83 [4,88-9,42] [a]	5,86 [4,55-7,46] [a]	0,103 [c]
Monosit (10^3/µL)	0,66 [0,48-0,90] [a]	0,61 [0,49-0,74] [a]	0,231 [c]
Trombosit (10^3/µL)	294 [221,75-349,50] [a]	292,50 [239,75-363,25] [a]	0,571 [c]
Hemoglobin (g/dL)	12,41±1,87 [b]	12,65±1,75 [b]	0,451 [d]
Kreatinin (mg/dL)	0,85 [0,72-1,00] [a]	0,83 [0,70-0,99] [a]	0,722 [c]
Üre (mg/dL)	36 [29-44] [a]	32 [27-40] [a]	0,092 [c]
ALT (U/L)	15 [10-22] [a]	12,65 [10-18] [a]	0,183 [c]
Sodyum (mmol/L)	138 [136-140] [a]	138,50 [137-140] [a]	0,327 [c]
Potasyum (mmol/L)	4,52±0,47 [b]	4,57±0,45 [b]	0,553 [d]
Magnezyum (mg/dL)	1,93±0,27 [b]	1,95±0,26 [b]	0,676 [d]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastalar tedaviye hastalığın progresyon durumuna göre inflamatuar parametreleri değerlendirildiğinde; nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, tombosit lenfosit oranı, PIV, SIRI ve PNI düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 12)

Hastalar tedaviye hastalığın progresyon durumuna göre inflamatuar parametreleri değerlendirildiğinde PNI skorlarına göre risk gruplarında anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 12)

Hastalığı progrese olan hastalarda PNI skoruna göre yüksek riskli olma oranı, hastalığı progrese olmayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (**p=0,029**). (Tablo 12)

Tablo 12. Tüm hastaların progresyon durumuna göre inflamatuar parametreleri

	Progrese Olanlar (n=70)	**Progrese Olmayanlar (n=68)**	**p**
NLO	3,65 [2,45-5,71] [a]	2,97 [2,04-4,34] [a]	0,101 [b]
MLO	0,36 [0,24-0,58] [a]	0,29 [0,21-0,45] [a]	0,112 [b]
TLO	168,37 [108,73-233,60] [a]	158,90 [112,67-224,40] [a]	0,633 [b]
PIV	642,63 [332,06-1483,31] [a]	560,62 [254,53-1119,13] [a]	0,228 [b]
SIRI	2,32 [1,40-4,48] [a]	1,62 [1,07-3,29] [a]	0,078 [b]
PNI	48,90 [41,36-53,90] [a]	50,07 [45,92-55,92] [a]	0,070 [b]
Düşük Risk	31 (%44,3)	35 (%51,5)	**0,029** [c,*]
Orta Risk	12 (%17,1)	20 (%29,4)	
Yüksek Risk	27 (%38,6) [k]	13 (%19,1)	

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, PIV: Prognostic Immune and Inflammatory Value, SIRI: Systemic Inflammation Response Index, PNI: Prognostik Nutrisyonel Indeks. a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test, c: Chi-Square Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k: Gruplar arasında anlamlı farkları gösteren harfler.

Hastalar mortalite durumuna göre demografik özellikleri değerlendirildiğinde; cinsiyet, boy, sigara kullanım durumu, ailede malignite öyküsü

ve ailede akciğer malignitesi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 13)

Hastalar mortalite durumuna göre demografik özellikleri değerlendirildiğinde; yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 13)

Mortalite gelişen hastaların yaşları, mortalite gelişmeyen hastalara göre daha ileri yaşa sahip olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,020**). (Tablo 13).

Mortalite gelişen hastaların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi, mortalite gelişmeyen hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,016, p=0,008**). (Tablo 13)

Tablo 13. Tüm hastaların mortalite durumuna göre demografik özellikleri

	Mortalite Gelişmeyenler (n=65)	**Mortalite Gelişenler (n=73)**	**p**
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	50 (%76,9) / 15 (%23,1)	59 (%80,8) / 14 (%19,2)	0,575 [b]
Yaş (yıl)	64,06±9,80 [a]	67,90±9,31 [a]	**0,020 [c,*]**
Boy (cm)	165,07±8,98 [a]	165,15±9,35 [a]	0,963 [c]
Vücut ağırlığı (kg)	71,75±15,90 [a]	65,43±11,66 [a]	**0,016 [c,*]**
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	26,31±5,30 [a]	23,99±3,77 [a]	**0,008 [c,*]**
Sigara kullanımı	57 (%87,7)	66 (%90,4)	0,609 [b]
Ailede malignite öyküsü	24 (%36,9)	25 (%34,2)	0,743 [b]
Akciğer malignite öyküsü	16 (%24,6)	13 (%17,8)	0,327 [b]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Chi-Square Test, c: Independent T Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Hastalar mortalite durumuna göre komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 14)

Tablo 14. Tüm hastaların mortalite durumuna göre komorbid hastalıkları

	Mortalite Gelişmeyenler (n=65)	**Mortalite Gelişenler (n=73)**	**p**
Komorbid hastalık durumu	41 (%63,1)	52 (%71,2)	0,308 [a]
Hipertansiyon	26 (%40)	37 (%50,7)	0,208 [a]
Diyabetes Mellitus	18 (%27,7)	21 (%28,8)	0,889 [a]
Astım/KOAH	8 (%12,3)	12 (%16,4)	0,491 [a]
Koroner Arter Hastalığı	4 (%6,2)	12 (%16,4)	0,060 [a]
İkinci malignite	3 (%4,6)	2 (%2,7)	0,666 [b]
Hipotiroidi	2 (%3,1)	2 (%2,7)	1,000 [b]

a: Chi-Square Test, b: Fisher's Exact Test.

Hastalar mortalite durumuna göre tedavileri ve yanıtları değerlendirildiğinde; kemoterapi alma durumu, platin bazlı/platin dışı tedavi alma durumu/kemoterapi almama durumu ve radyoterapi alma dururumu açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 15)

Hastalar mortalite durumuna göre tedavileri ve yanıtları değerlendirildiğinde; cerrahi tedavi uygulana durumu, tedavi öncesi uzak metastaz varlığı ve tedavi sonrası yanıt durumu açısından anlamlı fark saptandı (p<0,05). (Tablo 15)

Mortalite gerçekleşen hastalarda cerrahi tedavi uygulanma oranı, mortalite gerçekleşmeyen hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). (Tablo 15)

Mortalite gerçekleşen hastalarda tedavi öncesi uzak metastaz oranı, mortalite gerçekleşmeyen hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,003). (Tablo 15)

Mortalite gerçekleşen hastalarda progresyon oranı yüksekken, mortalite gerçekleşmeyen hastalarda regresyon oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). (Tablo 15)

Tablo 15. Tüm hastaların mortalite durumuna göre tedavileri ve yanıtlarının değerlendirilmesi

	Mortalite Gelişmeyenler (n=65)	**Mortalite Gelişenler (n=73)**	**p**
Kemoterapi alanlar	49 (%75,4)	54 (%74)	0,849 [a]
Platin tedavisi alanlar	45 (%69,2)	48 (%65,8)	0,864 [a]
Platin dışı tedavi alanlar	4 (%6,2)	6 (%8,2)	
KT almayanlar	16 (%24,6)	19 (%26)	
Radyoterapi alanlar	12 (%18,5)	15 (%20,5)	0,758 [a]
Cerrahi tedavi uygulananlar	32 (%49,2)	12 (%16,4)	**<0,001 [a,*]**
Tedavi öncesi uzak metastaz olanlar	10 (%15,4)	28 (%38,4)	**0,003 [a,*]**
Tedavi sonrası yanıt			
Regrese	51 (%78,5) [k]	16 (%21,9)	**<0,001 [a,*]**
Aynı	1 (%1,5)	0 (%0)	
Progrese	13 (%20)	57 (%78,1) [l]	

a: Chi-Square Test. KT: Kemoterapi. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l: Gruplar arasında anlamlı farkları gösteren harfler.

Hastalar mortalite durumuna göre laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; CA 19.9, lenfosit, trombosit, hemoglobin, ALT, sodyum, potasyum ve magnezyum düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 16)

Hastalar mortalite durumuna göre laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; CEA, LDH, albümin, lökosit, nötrofil, monosit, kreatinin ve üre düzeylerinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 16)

Mortalite gelişen hastalarda CEA, LDH, lökosit, nötrofil, monosit, kreatinin ve üre düzeyleri, mortalite gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, p=0,043, p=0,006, p=0,001, p=0,012, p=0,026, p=0,007**). (Tablo 16)

Mortalite gelişen hastalarda albümin düzeyi, mortalite gelişmeyen hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001**). (Tablo 16)

Tablo 16. Tüm hastaların mortalite durumuna göre laboratuvar parametreleri

	Mortalite Gelişmeyenler (n=65)	**Mortalite Gelişenler (n=73)**	**p**
CEA (ng/mL)	2,36 [1,60-5,58] [a]	4,34 [2,74-29,70] [a]	**<0,001** [c,*]
CA 19.9 (U/mL)	14 [7,67-25,15] [a]	13,65 [7,50-41,90] [a]	0,361 [c]
LDH (U/L)	208 [172-250,50] [a]	230,50 [186,50-322,50] [a]	**0,043** [c,*]
Albümin (g/L)	42 [37,50-44,75] [a]	39,25 [34,25-41] [a]	**<0,001** [c,*]
Lökosit (10^3/µL)	8,73 [6,51-10,13] [a]	9,96 [8,05-12,79] [a]	**0,006** [c,*]
Lenfosit (10^3/µL)	1,98 [1,44-2,47] [a]	1,70 [1,25-2,53] [a]	0,292 [c]
Nötrofil (10^3/µL)	5,63 [4,23-7,13] [a]	7,25 [5,27-9,67] [a]	**0,001** [c,*]
Monosit (10^3/µL)	0,60±0,20 [b]	0,71±0,30 [b]	**0,012** [d,*]
Trombosit (10^3/µL)	286 [231-357] [a]	294 [235,50-353] [a]	0,786 [c]
Hemoglobin (g/dL)	12,58±1,63 [b]	12,48±1,96 [b]	0,760 [d]
Kreatinin (mg/dL)	0,82 [0,68-0,91] [a]	0,89 [0,74-1,03] [a]	**0,026** [c,*]
Üre (mg/dL)	31 [26-39,50] [a]	36,50 [31-44] [a]	**0,007** [c,*]
ALT (U/L)	13,60 [8,90-18] [a]	15 [10-20,95] [a]	0,423 [c]
Sodyum (mmol/L)	138 [136-140] [a]	138,50 [136-140] [a]	0,957 [c]
Potasyum (mmol/L)	4,61±0,41 [b]	4,49±0,50 [b]	0,143 [d]
Magnezyum (mg/dL)	1,91±0,26 [b]	1,97±0,27 [b]	0,241 [d]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastalar mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri değerlendirildiğinde; trombosit lenfosit oranında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 17)

Hastalar mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri değerlendirildiğinde; nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, PIV, SIRI, PNI ve PNI skorlarına göre risk gruplarında anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 17)

Mortalite gelişen hastalarda nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, PIV ve SIRI skorları, mortalite gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,002, p=0,011, p=0,006, p=0,002**). (Tablo 17)

Mortalite gelişen hastalarda PNI skoru, mortalite gelişmeyen hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,006**). (Tablo 17)

Mortalite gelişen hastalarda PNI skoruna göre yüksek riskli olma oranı daha yüksek iken, mortalite gelişmeyen hastalarda PNI skoruna göre düşük riskli olma oranı daha yüksek saptandı (**p=0,007**). (Tablo 17)

Tablo 17. Tüm hastaların mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri

	Mortalite Gelişmeyenler (n=65)	**Mortalite Gelişenler (n=73)**	**p**
NLO	2,72 [2,12-4,00] [a]	4,00 [2,75-6,31] [a]	**0,002** [b,*]
MLO	0,28 [0,21-0,43] [a]	0,36 [0,24-0,60] [a]	**0,011** [b,*]
TLO	154,54 [108,63-202,42] [a]	172,04 [114,70-236,73] [a]	0,134 [b]
PIV	456,16 [248,28-958,96] [a]	742,81 [396,36-1593,39] [a]	**0,006** [b,*]
SIRI	1,51 [1,00-2,98] [a]	2,38 [1,47-4,88] [a]	**0,002** [b,*]
PNI	52,30 [46,30-55,90] [a]	48,35 [41,55-52,95] [a]	**0,006** [b,*]
Düşük Risk	39 (%60) [k]	27 (%37)	**0,007** [c,*]
Orta Risk	15 (%23,1)	17 (%23,3)	
Yüksek Risk	11 (%16,9)	29 (%39,7) [l]	

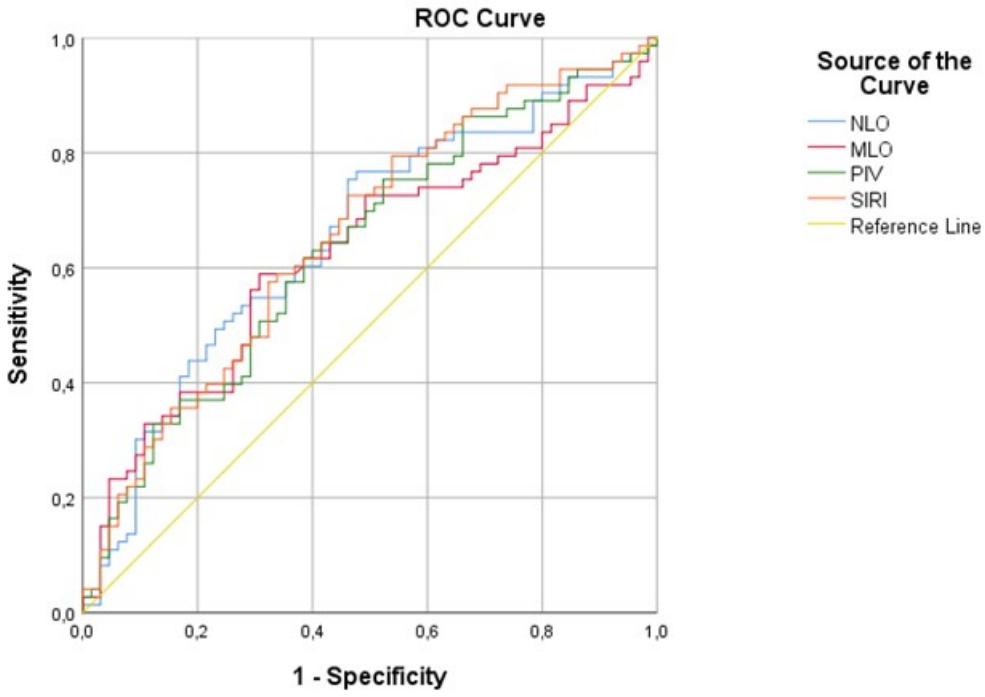
NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, PIV: Prognostic Immune and Inflammatory Value, SIRI: Systemic Inflammation Response Index, PNI: Prognostik Nutrisyonel Indeks. a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test, c: Chi-Square Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). K,l: Gruplar arasında anlamlı farkları gösteren harfler

Hastaların mortalite durumuna göre NLO değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,654'tür. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,002**). NLO için kesme değeri 2,78 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %75,3 ve spesifitesi %53,8'dir. (Tablo 18)

Hastaların mortalite durumuna göre MLO değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,626'dır. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,011**). MLO için kesme değeri 0,35 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %58,9 ve spesifitesi %69,2'dir. (Tablo 18)

Hastaların mortalite durumuna göre PIV değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,636'dır. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,006**). PIV için kesme değeri 578,83 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %61,6 ve spesifitesi %61,5'tir. (Tablo 18)

Hastaların mortalite durumuna göre SIRI değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,656'dır. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,002**). SIRI için kesme değeri 1,53 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %72,6 ve spesifitesi %53,8'dir. (Tablo 18)



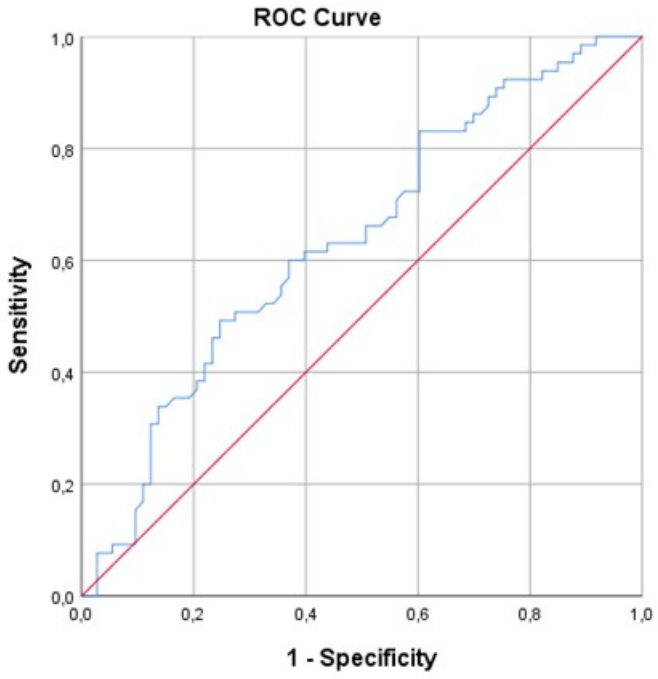
Şekil 7. Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre NLO, MLO, PIV ve SIRI için ROC eğrisi sonucu

Tablo 18. Tüm hastaların mortalite durumuna göre NLO, MLO, PIV ve SIRI için ROC eğrisi sonucu

	EAA (%95 Güven Aralığı)	**Eşik Değer**	**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**	**p**
NLO	0,654 (0,562-0,746)	2,78	75,3	53,8	**0,002 ***
MLO	0,626 (0,532-0,719)	0,35	58,9	69,2	**0,011 ***
PIV	0,636 (0,544-0,729)	578,83	61,6	61,5	**0,006 ***
SIRI	0,656 (0,565-0,747)	1,53	72,6	53,8	**0,002 ***

EAA: Eğri altında kalan Alan, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, PIV: Prognostic Immune and Inflammatory Value, SIRI: Systemic Inflammation Response Index. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastaların sağ olma durumuna göre PNI değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,637'dir. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,006**). PNI için kesme değeri 52,75 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %49,2 ve spesifitesi %75,3'tür. (Tablo 19)



Şekil 8. Tüm hastaların 1. yılda sağkalım durumuna göre PNI için ROC eğrisi sonucu

Tablo 19. Tüm hastaların 1.yılda sağ olma durumuna göre PNI için ROC eğrisi sonucu

	EAA (%95 Güven Aralığı)	**Eşik Değer**	**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**	**p**
PNI	0,637 (0,545-0,729)	52,75	49,2	75,3	**0,006 ***

EAA: Eğri altında kalan Alan**,** PNI: Prognostik Nutrisyonel Indeks. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastalar 1 yıl içinde mortalite durumuna göre demografik özellikleri değerlendirildiğinde; cinsiyet, yaş, boy, sigara kullanım durumu, ailede malignite öyküsü ve ailede akciğer malignitesi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 20)

Hastalar 1 yıl içinde mortalite durumuna göre demografik özellikleri değerlendirildiğinde; vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 20) 1 yıl içinde mortalite gelişen hastaların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi, 1 yıl içinde mortalite gelişmeyen hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,010, p=0,010**). (Tablo 20)

Tablo 20. Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite gelişme durumuna göre demografik özellikleri

	1 Yıl İçinde Mortalite Gelişmeyenler (n=78)	**1 Yıl İçinde Mortalite Gelişenler (n=60)**	**p**
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	61 (%78,2) / 17 (%21,8)	48 (%80) / 12 (%20)	0,798 [b]
Yaş (yıl)	65,13±9,86 [a]	67,35±9,43 [a]	0,184 [c]
Boy (cm)	165,45±8,77 [a]	164,66±9,63 [a]	0,644 [c]
Vücut ağırlığı (kg)	71,41±15,23 [a]	64,62±11,68 [a]	**0,010 [c,*]**
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	26,08±5,12 [a]	23,84±3,75 [a]	**0,010 [c,*]**
Sigara kullanımı	68 (%87,2)	55 (%91,7)	0,401 [b]
Ailede malignite öyküsü	30 (%38,5)	19 (%31,7)	0,408 [b]
Akciğer malignite öyküsü	17 (%21,8)	12 (%20)	0,327 [b]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Chi-Square Test, c: Independent T Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Hastalar 1 yıl içinde mortalite durumuna göre komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 21)

Tablo 21. Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre komorbid hastalıkları

	1 Yıl İçinde Mortalite Gelişmeyenler (n=78)	**1 Yıl İçinde Mortalite Gelişenler (n=60)**	**p**
Komorbid hastalık olanlar	50 (%64,1)	43 (%71,7)	0,347 [a]
Hipertansiyon	33 (%42,3)	30 (%50)	0,368 [a]
Diyabetes Mellitus	21 (%26,9)	18 (%30)	0,691 [a]
Astım/KOAH	11 (%14,1)	9 (%15)	0,882 [a]
Koroner Arter Hastalığı	7 (%9)	9 (%15)	0,273 [a]
İkinci malignite	3 (%3,8)	2 (%3,3)	1,000 [b]
Hipotiroidi	3 (%3,8)	1 (%1,7)	0,632 [b]

a: Chi-Square Test, b: Fisher's Exact Test.

Hastalar 1 yıl içinde mortalite durumuna göre tedavileri ve yanıtları değerlendirildiğinde; kemoterapi alma durumu, platin bazlı/platin dışı tedavi alma durumu/kemoterapi almama durumu ve radyoterapi alma dururumu açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 22)

Hastalar 1 yıl içinde mortalite durumuna göre tedavileri ve yanıtları değerlendirildiğinde; cerrahi tedavi uygulana durumu, tedavi öncesi uzak metastaz varlığı ve tedavi sonrası yanıt durumu açısından anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 22)

1 yıl içinde mortalite gelişen hastalarda cerrahi tedavi uygulanma oranı, 1 yıl içinde mortalite gelişmeyen hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001**). (Tablo 22)

1 yıl içinde mortalite gelişen hastalarda tedavi öncesi uzak metastaz oranı, 1 yıl içinde mortalite gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,001**). (Tablo 22)

1 yıl içinde mortalite gelişen hastalarda progresyon oranı yüksek, 1 yıl içinde mortalite gelişmeyen hastalarda regresyon oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001**). (Tablo 22)

Tablo 22. Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre tedavileri ve yanıtlarının değerlendirilmesi

	1 Yıl İçinde Mortalite Gelişmeyenler (n=78)	**1 Yıl İçinde Mortalite Gelişenler (n=60)**	**p**
Kemoterapi alanlar	61 (%78,2)	42 (%70)	0,272 [a]
Platin tedavisi alanlar	55 (%70,5)	38 (%63,3)	0,548 [a]
Platin dışı tedavi alanlar	6 (%7,7)	4 (%6,7)	
KT almayanlar	17 (%21,8)	18 (%30)	
Radyoterapi alanlar	18 (%23,1)	9 (%15)	0,236 [a]
Cerrahi tedavi uygulananlar	36 (%46,2)	8 (%13,3)	**<0,001 [a,*]**
Tedavi öncesi uzak metastaz olanlar	13 (%16,7)	25 (%41,7)	**0,001 [a,*]**
Tedavi sonrası yanıt			
Regrese	58 (%74,4) [k]	9 (%15)	**<0,001 [a,*]**
Aynı	1 (%1,3)	0 (%0)	
Progrese	19 (%24,4)	51 (%85) [l]	

a: Chi-Square Test. KT: Kemoterapi. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l: Gruplar arasında anlamlı farkları gösteren harfler.

Hastalar 1 yıl içinde mortalite durumuna göre laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; CA 19.9, lenfosit, trombosit, hemoglobin, kreatinin, ALT, sodyum, potasyum ve magnezyum düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 23)

Hastalar 1 yıl içinde mortalite durumuna göre laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; CEA, LDH, albümin, lökosit, nötrofil, monosit ve üre düzeylerinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 23)

1 yıl içinde mortalite gelişen hastalarda CEA, LDH, lökosit, nötrofil, monosit ve üre düzeyleri, 1 yıl içinde mortalite gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, p=0,030, p=0,003, p=0,001, p=0,009, p=0,010**). (Tablo 23)

1 yıl içinde mortalite gelişen hastalarda albümin düzeyi, 1 yıl içinde mortalite gelişmeyen hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001**). (Tablo 23)

Tablo 23. Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre laboratuvar parametreleri

	1 Yıl İçinde Mortalite Gelimeyenler (n=78)	**1 Yıl İçinde Mortalite Gelişenler (n=60)**	**p**
CEA (ng/mL)	2,71 [1,64-5,64] [a]	7,16 [2,88-31,60] [a]	**<0,001** [c,*]
CA 19.9 (U/mL)	12,70 [7,28-26,85] [a]	18,40 [7,60-66,10] [a]	0,165 [c]
LDH (U/L)	208,50 [169,75-256,50] [a]	232 [192-324] [a]	**0,030** [c,*]
Albümin (g/L)	41,70 [37,32-44,10] [a]	39 [34-41] [a]	**<0,001** [c,*]
Lökosit (10^3/µL)	8,77 [6,54-10,26] [a]	10,12 [8,27-12,94] [a]	**0,003** [c,*]
Lenfosit (10^3/µL)	1,96 [1,45-2,45] [a]	1,67 [1,25-2,60] [a]	0,249 [c]
Nötrofil (10^3/µL)	5,65 [4,26-7,33] [a]	7,43 [5,57-9,98] [a]	**0,001** [c,*]
Monosit (10^3/µL)	0,61±0,21 [b]	0,73±0,30 [b]	**0,009** [d,*]
Trombosit (10^3/µL)	290 [231-356] [a]	294,50 [235-355] [a]	0,591 [c]
Hemoglobin (g/dL)	12,57±1,64 [b]	12,48±2,02 [b]	0,782 [d]
Kreatinin (mg/dL)	0,82 [0,69-0,93] [a]	0,89 [0,73-1,03] [a]	0,104 [c]
Üre (mg/dL)	31,50 [27-39,25] [a]	37 [31-44] [a]	**0,010** [c,*]
ALT (U/L)	13,65 [9,75-19] [a]	15 [10-20,80] [a]	0,717 [c]
Sodyum (mmol/L)	138 [136,75-140] [a]	138 [136-140] [a]	0,428 [c]
Potasyum (mmol/L)	4,60±0,43 [b]	4,46±0,49 [b]	0,079 [d]
Magnezyum (mg/dL)	1,92±0,27 [b]	1,97±0,27 [b]	0,295 [d]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastalar 1 yıl içinde mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri değerlendirildiğinde; trombosit lenfosit oranında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 24)

Hastalar 1 yıl içinde mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri değerlendirildiğinde; nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, PIV, SIRI, PNI ve PNI skorlarına göre risk gruplarında anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 24) 1 yıl içinde mortalite gelişen hastalarda nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, PIV ve SIRI skorları, 1 yıl içinde mortalite gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,001, p=0,008, p=0,003, p=0,001**). (Tablo 24)

1 yıl içinde mortalite gelişen hastalarda PNI skoru, 1 yıl içinde mortalite gelişmeyen hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,006**). (Tablo 24) 1 yıl içinde mortalite gelişen hastalarda PNI skoruna göre yüksek riskli olma oranı daha yüksek iken, 1 yıl içinde mortalite gelişmeyen hastalarda PNI skoruna göre düşük riskli olma oranı daha yüksek saptandı (**p=0,001**). (Tablo 24)

Tablo 24. Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri

	1 Yıl İçinde Mortalite Gelişmeyenler (n=78)	**1 Yıl İçinde Mortalite Gelişenler (n=60)**	**p**
NLO	2,75 [2,12-4,05] [a]	4,18 [2,79-6,52] [a]	**0,001** [b,*]
MLO	0,29 [0,22-0,42] [a]	0,40 [0,25-0,67] [a]	**0,008** [b,*]
TLO	155,96 [113,34-208,93] [a]	181,54 [108,81-277,38] [a]	0,154 [b]
PIV	488,45 [249,98-927,90] [a]	802,06 [421,34-1775,10] [a]	**0,003** [b,*]
SIRI	1,54 [1,04-2,95] [a]	2,74 [1,49-5,18] [a]	**0,001** [b,*]
PNI	51,07 [46,45-55,71] [a]	47,47 [41,17-53,46] [a]	**0,006** [b,*]
Düşük Risk	44 (%56,4) [k]	22 (%36,7)	**0,001** [c,*]
Orta Risk	21 (%26,9)	11 (%18,3)	
Yüksek Risk	13 (%16,7)	27 (%45) [l]	

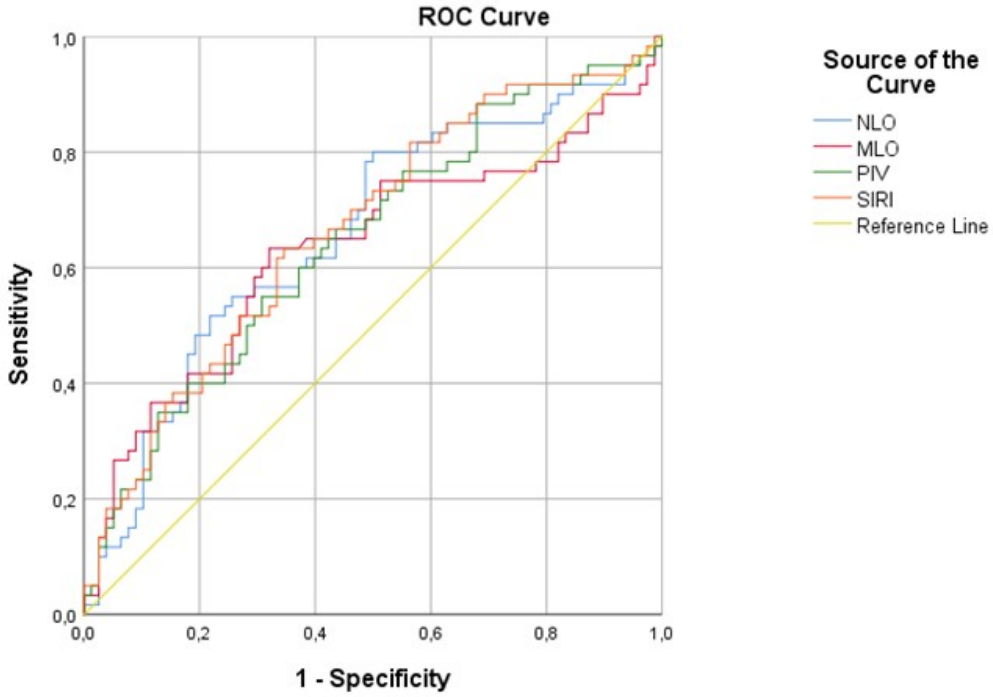
NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, PIV: Prognostic Immune and Inflammatory Value, SIRI: Systemic Inflammation Response Index, PNI: Prognostik Nutrisyonel Indeks. a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test, c: Chi-Square Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l: Gruplar arasında anlamlı farkları gösteren harfler.

Hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre NLO değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,659'dur. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,001**). NLO için kesme değeri 2,72 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %80 ve spesifitesi %50'dir. (Tablo 25)

Hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre MLO değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,632'dir. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,008**). MLO için kesme değeri 0,35 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %63,3 ve spesifitesi %67,9'dur. (Tablo 25)

Hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre PIV değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,646'dır. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,003**). PIV için kesme değeri 740,08 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %55 ve spesifitesi %69,2'dir. (Tablo 25)

Hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre SIRI değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,666'dır. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,001**). SIRI için kesme değeri 2,06 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %63,3 ve spesifitesi %65,4'tür. (Tablo 25)



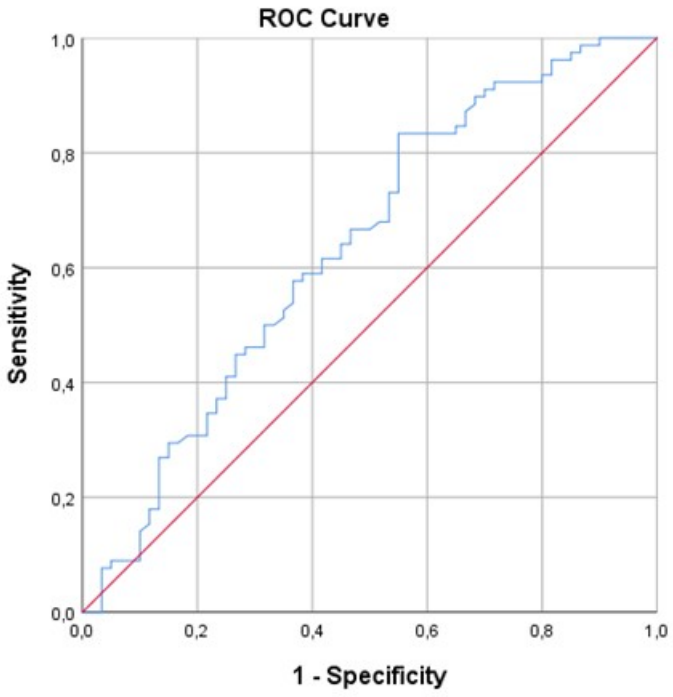
Şekil 9. Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre NLO, MLO, PIV ve SIRI için ROC eğrisi sonucu

Tablo 25. Tüm hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre NLO, MLO, PIV ve SIRI için ROC eğrisi sonucu

	EAA (%95 Güven Aralığı)	Eşik Değer	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	p
NLO	0,659 (0,565-0,752)	2,72	80	50	**0,001 ***
MLO	0,632 (0,533-0,730)	0,35	63,3	67,9	**0,008 ***
PIV	0,646 (0,553-0,739)	740,08	55	69,2	**0,003 ***
SIRI	0,666 (0,574-0,757)	2,06	63,3	65,4	**0,001 ***

EAA: Eğri altında kalan Alan, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, PIV: Prognostic Immune and Inflammatory Value, SIRI: Systemic Inflammation Response Index. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastaların 1. yılda sağ olma durumuna göre PNI değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,637'dir. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,006**). PNI için kesme değeri 44,97 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %83,3 ve spesifitesi %45'tir. (Tablo 26)



Şekil 10. Hastaların 1.yılda sağkalım durumuna göre PNI için ROC eğrisi sonucu

Tablo 26. Tüm hastaların 1. yılda sağkalım durumuna göre PNI için ROC eğrisi sonucu

	EAA (%95 Güven Aralığı)	Eşik Değer	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	p
PNI	0,637 (0,542-0,732)	44,97	83,3	45	**0,006 ***

EAA: Eğri altında kalan Alan**,** PNI: Prognostik Nutrisyonel Indeks. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastalar tedaviye kemoterapi tedavisi durumuna göre demografik özellikleri değerlendirildiğinde; cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, sigara kullanım durumu, ailede malignite öyküsü ve ailede akciğer malignitesi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 27)

Tablo 27. Hastaların kemoterapi durumuna göre demografik özellikleri

	Platin bazlı tedavi (n=93)	Platin dışı tedavi (n=10)	KT almayanlar (n=35)	p
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	74 (%79,6) / 19 (%20,4)	6 (%60) / 4 (%40)	29 (%82,9) / 6 (%17,1)	0,333 [b]
Yaş (yıl)	65,26±9,61 [a]	71,30±7,25 [a]	66,83±10,25 [a]	0,152 [c]
Boy (cm)	165,11±9,40 [a]	161,33±7,42 [a]	165,87±8,73 [a]	0,543 [c]
Vücut ağırlığı (kg)	68,75±13,41 [a]	62,33±10,50 [a]	69±16,69 [a]	0,553 [c]
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	25,26±4,74 [a]	24,11±4,73 [a]	24,91±4,71 [a]	0,816 [c]
Sigara kullanımı	83 (%89,2)	7 (%70)	33 (%94,3)	0,146 [b]
Ailede malignite öyküsü	35 (%37,6)	3 (%30)	11 (%31,4)	0,749 [b]
Akciğer malignite öyküsü	20 (%21,5)	1 (%10)	8 (%22,9)	0,622 [b]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Chi-Square Test, c: ANOVA Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). KT: Kemoterapi.

Hastalar tedaviye kemoterapi tedavisi durumuna göre komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 28)

Tablo 28. Hastaların kemoterapi durumuna göre komorbid hastalıkları

	Platin bazlı tedavi (n=93)	**Platin dışı tedavi (n=10)**	**KT almayanlar (n=35)**	**p**
Komorbid hastalık durumu	62 (%66,7)	8 (%80)	23 (%65,7)	0,652 [a]
Hipertansiyon	45 (%48,4)	5 (%50)	13 (%37,1)	0,498 [a]
Diyabetes Mellitus	28 (%30,1)	5 (%50)	6 (%17,1)	0,100 [a]
Astım/KOAH	11 (%11,8)	1 (%10)	8 (%22,9)	0,290 [a]
Koroner Arter Hastalığı	11 (%11,8)	2 (%20)	3 (%8,6)	0,629 [a]
İkinci malignite	3 (%3,2)	1 (%10)	1 (%2,9)	0,636 [b]
Hipotiroidi	1 (%1,1)	1 (%10)	2 (%5,7)	0,190 [b]

a: Chi-Square Test, b: Chi-Square Test. KT: Kemoterapi.

Hastalar, kemoterapi alma durumlarına göre prognoz açısından değerlendirildiğinde; progresyon durumu, başvuru sırasındaki uzak metastaz varlığı ve mortalite oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 29)

Hastalar, kemoterapi alma durumlarına göre prognoz açısından değerlendirildiğinde, başvuru ile mortalite arasında geçen süre bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05). (Tablo 29)

Kemoterapi almayan hastalarda, başvuru ile mortalite arasındaki süre, platin temelli kemoterapi alan ve platin dışı kemoterapi alan hastalara göre daha kısa bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,044). (Tablo 29)

Tablo 29. Hastaların kemoterapi durumuna göre prognozun değerlendirilmesi

	Platin bazlı tedavi (n=93)	**Platin dışı tedavi (n=10)**	**KT almayanlar (n=35)**	**p**
Progresyon durumu				
Progrese Olanlar	47 (%50,5)	4 (%40)	19 (%54,3)	0,725 [b]
Progrese Olmayanlar	46 (%49,5)	6 (%60)	16 (%45,7)	
Uzak metastaz	26 (%28)	2 (%20)	10 (%28,6	0,848 [b]
1 yıl içinde mortalite gelişenler	48 (%51,6)	6 (%60)	19 (%54,3)	0,864 [b]
Başvuru ile mortalite zamanı arasında geçen süre (gün)	182,50 [60-322] [a,k]	184,50 [84,75-452,75] [a,l]	71 [29-161] [a,k,l]	**0,044 [c,*]**

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Chi-Square Test, c: Kruskal-Wallis Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları gösteren harfler. KT: Kemoterapi.

Hastalar tedaviye kemoterapi tedavisi durumuna prognozları değerlendirildiğinde; CEA, LDH, albümin, lökosit, lenfosit, nötrofil, monosit, trombosit, hemoglobin, kreatinin, üre, sodyum, potasyum ve magnezyum düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 30)

Hastalar tedaviye kemoterapi tedavisi durumuna prognozları değerlendirildiğinde CA 19.9 düzeylerinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 30) CA 19.9 düzeyleri, kemoterapi almayanlara göre hem platin hem de platin dışı alan hastalarda daha yüksek bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,003). Özellikle platin dışı tedavi alan grupta medyan CA 19.9 düzeyi en yüksek saptanmıştır. (Tablo 30)

Tablo 30. Hastaların kemoterapi durumuna göre laboratuvar parametreleri

	Platin bazlı tedavi (n=93)	Platin dışı tedavi (n=10)	KT almayanlar (n=35)	p
CEA (ng/mL)	3,66 [2,33-9,01] [a]	2,63 [1,47-6,15] [a]	2,19 [1,59-10,35] [a]	0,143 [c]
CA 19.9 (U/mL)	18,75 [9,07-37,47] [a,k]	30,80 [7,40-66,80] [a]	7,90 [5,57-12,07] [a,k]	**0,003** [c,*]
LDH (U/L)	224 [186-302] [a]	184 [175-276] [a]	199 [175,50-240] [a]	0,366 [c]
Albümin (g/L)	40,60 [36,50-43] [a]	40,90 [34,50-41,50] [a]	40 [36-44] [a]	0,744 [c]
Lökosit (10^3/µL)	9,68 [7,92-12,56] [a]	9,65 [7,87-11,26] [a]	8,50 [6,25-11,01] [a]	0,160 [c]
Lenfosit (10^3/µL)	1,86 [1,35-2,39] [a]	1,70 [1,46-2,74] [a]	1,84 [1,27-2,69] [a]	0,834 [c]
Nötrofil (10^3/µL)	6,63 [5,09-9,07] [a]	6,33 [5,06-8,22] [a]	5,48 [3,97-7,09] [a]	0,052 [c]
Monosit (10^3/µL)	0,64 [0,49-0,83] [a]	0,68 [0,44-1,00] [a]	0,58 [0,46-0,77] [a]	0,377 [c]
Trombosit (10^3/µL)	310 [263-354] [a]	299,50 [188-586,20] [a]	261 [218-359] [a]	0,152 [c]
Hemoglobin (g/dL)	12,54±1,75 [b]	11,70±1,94 [b]	12,74±1,91 [b]	0,275 [d]
Kreatinin (mg/dL)	0,85 [0,73-0,98] [a]	0,84 [0,62-1,10] [a]	0,82 [0,75-1,00] [a]	0,992 [c]
Üre (mg/dL)	34 [28,25-42] [a]	35,50 [29-38,25] [a]	33 [28-41] [a]	0,998 [c]
ALT (U/L)	14 [10,05-18,82] [a]	12 [9,80-31,25] [a]	16,40 [8,75-22,62] [a]	0,703 [c]
Sodyum (mmol/L)	139 [137-140] [a]	138,50 [136,75-140] [a]	137 [135,75-140,25] [a]	0,453 [c]
Potasyum (mmol/L)	4,54±0,46 [b]	4,40±0,31 [b]	4,60±0,49 [b]	0,483 [d]
Magnezyum (mg/dL)	1,94±0,26 [b]	2,10±0,37 [b]	1,90±0,23 [b]	0,190 [d]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Kruskal-Wallis Test, d: ANOVA Test. * İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$). k: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları gösteren harfler. KT: Kemoterapi.

Hastalar tedaviye kemoterapi tedavisi durumuna prognozları değerlendirildiğinde; nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, tombosit lenfosit oranı, SIRI ve PNI değerleri ve PNI skorlarına göre risk gruplarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 31)

Hastalar tedaviye kemoterapi tedavisi durumuna prognozları değerlendirildiğinde PIV değerlerinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 31) Platin bazlı tedavi alan hastaların PIV değerleri, kemoterapi almayan hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,041**). (Tablo 31)

Tablo 31. Hastaların kemoterapi durumuna göre inflamatuar parametreleri

	Platin bazlı tedavi (n=93)	**Platin dışı tedavi (n=10)**	**KT almayanlar (n=35)**	**p**
NLO	3,76 [2,34-5,95] [a]	3,34 [2,33-4,52] [a]	2,79 [2,007-3,97] [a]	0,069 [b]
MLO	0,35 [0,23-0,52] [a]	0,33 [0,24-0,61] [a]	0,29 [0,21-0,39] [a]	0,272 [b]
TLO	172,04 [118,80-241,31] [a]	141,98 [114,17-262,72] [a]	148,48 [97,02-197,34] [a]	151 [b]
PIV	728,61 [365,32-1444,85] [a,k]	538,94 [325,18-2071,61] [a]	391,36 [244,88-655,88] [a,k]	**0,041 [b,*]**
SIRI	2,31 [1,28-4,61] [a]	2,35 [1,44-3,40] [a]	1,48 [1,05-2,92] [a]	0,074 [b]
PNI	49,05 [43,62-54,65] [a]	50,10 [37,95-52,38] [a]	50,35 [46,50-55,65] [a]	0,564 [b]
Düşük Risk	42 (%45,2)	5 (%50)	19 (%54,3)	0,731 [c]
Orta Risk	21 (%22,6)	2 (%20)	9 (%25,7)	
Yüksek Risk	30 (%32,3)	3 (%30)	7 (%20)	

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, PIV: Prognostic Immune and Inflammatory Value, SIRI: Systemic Inflammation Response Index, PNI: Prognostik Nutrisyonel Indeks. a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Kruskal-Wallis Test, c: Chi-Square Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları gösteren harfler. KT: Kemoterapi.

Platin bazlı tedavi alan hastaların mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri değerlendirildiğinde; nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, PIV, SIRI, PNI ve PNI skorlarına göre risk gruplarında anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 32)

Platin bazlı tedavi alıp mortalite gelişen hastalarda nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, PIV ve SIRI skorları, mortalite gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,001, p=0,002, p=0,044, p=0,004, p=0,001**). (Tablo 32)

Platin bazlı tedavi alıp mortalite gelişen hastalarda PNI skoru, mortalite gelişmeyen hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,011**) (Tablo 30).

Platin bazlı tedavi alıp mortalite gelişen hastalarda PNI skoruna göre yüksek riskli olma oranı daha yüksek iken, mortalite gelişmeyen hastalarda PNI skoruna göre düşük riskli olma oranı daha yüksek saptandı (**p=0,010**). (Tablo 32)

Tablo 32. Platin bazlı tedavi alan hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri

	1 yıl içinde Mortalite Gelişmeyenler (n=45)	**Mortalite Gelişenler (n=48)**	**p**
NLO	2,72 [2,02-4,21] [a]	4,48 [2,96-6,97] [a]	**0,001** [b,*]
MLO	0,27 [0,21-0,41] [a]	0,42 [0,28-0,68] [a]	**0,002** [b,*]
TLO	158,18 [106,18-218,38] [a]	195,61 [137,82-305,17] [a]	**0,044** [b,*]
PIV	482,74 [254,52-1071,22] [a]	863,75 [560,19-1879,66] [a]	**0,004** [b,*]
SIRI	1,52 [0,92-3,05] [a]	2,74 [1,65-5,56] [a]	**0,001** [b,*]
PNI	52,30 [46,05-56,10] [a]	47,22 [41,85-52,52] [a]	**0,011** [b,*]
Düşük Risk	26 (%57,8) [k]	16 (%33,3)	**0,010** [c,*]
Orta Risk	11 (%24,4)	10 (%20,8)	
Yüksek Risk	8 (%17,8)	22 (%45,8) [l]	

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, PIV: Prognostic Immune and Inflammatory Value, SIRI: Systemic Inflammation Response Index, PNI: Prognostik Nutrisyonel Indeks. a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test, c: Chi-Square Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l: Gruplar arasında anlamlı farkları gösteren harfler

Platin bazlı tedavi alan hastaların mortalite durumuna göre NLO değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,695'tir. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,001**). NLO için kesme değeri 2,78 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %81,3 ve spesifitesi %53,3'tür. (Tablo 33)

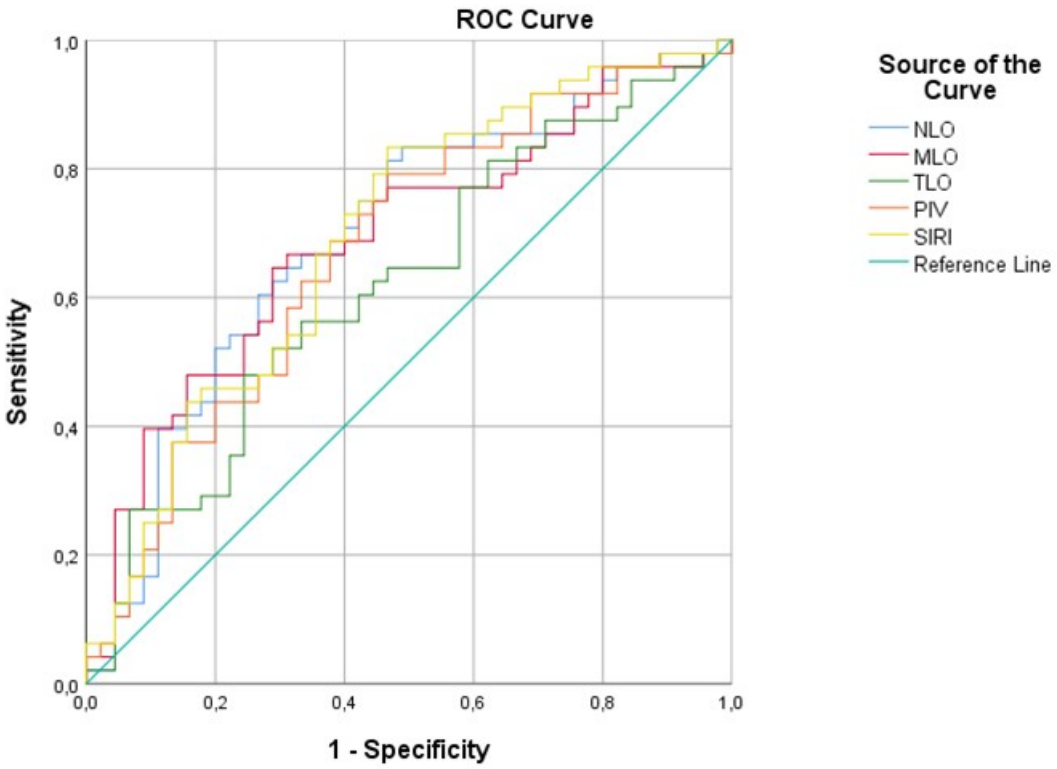
Platin bazlı tedavi alan hastaların mortalite durumuna göre MLO değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,691'dir. ROC eğrisi altında kalan

alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,002**). MLO için kesme değeri 0,35 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %64,6 ve spesifitesi %71,1'dir. (Tablo 33)

Platin bazlı tedavi alan hastaların mortalite durumuna göre TLO değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,621'dir. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,044**). TLO için kesme değeri 209,79 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %47,9 ve spesifitesi %75,6'dır. (Tablo 33)

Platin bazlı tedavi alan hastaların mortalite durumuna göre PIV değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,675'tir. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,004**). PIV için kesme değeri 502,86 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %79,2 ve spesifitesi %53,3'tür. (Tablo 33)

Platin bazlı tedavi alan hastaların mortalite durumuna göre SIRI değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,695'tir. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,001**). SIRI için kesme değeri 1,53 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %83,3 ve spesifitesi %53,3'tür. (Tablo 33)



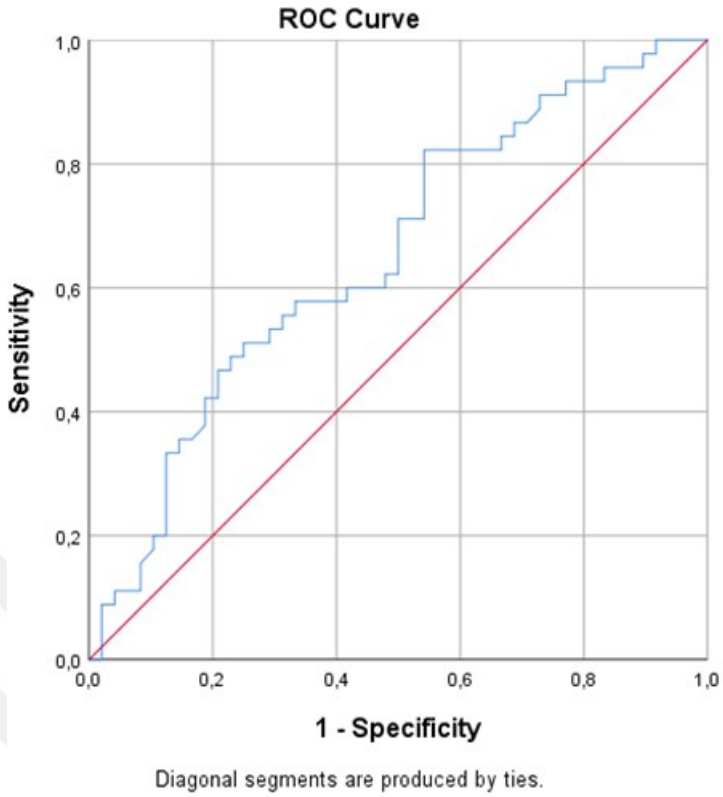
Şekil 11. Platin bazlı tedavi alan hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre NLO, MLO, PIV ve SIRI için ROC eğrisi sonucu

Tablo 33. Platin bazlı tedavi alan hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre NLO, MLO, PIV ve SIRI için ROC eğrisi sonucu

	EAA (%95 Güven Aralığı)	**Eşik Değer**	**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**	**p**
NLO	0,695 (0,587-0,804)	2,78	81,3	53,3	**0,001 ***
MLO	0,691 (0,583-0,799)	0,35	64,6	71,1	**0,002 ***
TLO	0,621 (0,507-0,735)	209,79	47,9	75,6	**0,044 ***
PIV	0,675 (0,566-0,785)	502,86	79,2	53,3	**0,004 ***
SIRI	0,695 (0,587-0,803)	1,53	83,3	53,3	**0,001 ***

EAA: Eğri altında kalan Alan, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, PIV: Prognostic Immune and Inflammatory Value, SIRI: Systemic Inflammation Response Index, PNI: Prognostik Nutrisyonel Indeks. * İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Platin bazlı tedavi alan hastaların sağ olma durumuna göre PNI değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,653'tür. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,011**). PNI için kesme değeri 45,15 olarak bulundu. Bu değerin sensitivitesi %82,2 ve spesifitesi %45,8'dir. (Tablo 34)



Şekil 12. Platin bazlı tedavi alan hastaların 1. yılda sağkalım durumuna göre PNI için ROC eğrisi sonucu

Tablo 34. Platin bazlı tedavi alan hastaların 1. yılda sağkalım durumuna göre PNI için ROC eğrisi sonucu

	EAA (%95 Güven Aralığı)	**Eşik Değer**	**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**	**p**
PNI	0,653 (0,542-0,765)	45,15	82,2	45,8	**0,011 ***

EAA: Eğri altında kalan Alan**,** PNI: Prognostik Nutrisyonel Indeks. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Radyoterapi alan hastalar mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri değerlendirildiğinde; nötrofil lenfosit oranı, monosit lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, PIV, SIRI, PNI ve PNI skorlarına göre risk gruplarında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 35)

Tablo 35. Radyoterapi alan hastaların 1 yıl içinde mortalite durumuna göre inflamatuar parametreleri

	1 Yıl İçinde Mortalite Gelişmeyenler (n=12)	**1 Yıl İçinde Mortalite Gelişenler (n=15)**	**p**
NLO	3,19 [1,78-4,00] [a]	4,11 [3,48-7,16] [a]	0,088 [b]
MLO	0,26 [0,22-0,42] [a]	0,41 [0,32-0,58] [a]	0,079 [b]
TLO	157,78 [97,77-269,82] [a]	170,65 [147,87-218,93 [a]	0,407 [b]
PIV	670,92 [253,10-1319,29] [a]	820,93 [563,70-1297,79] [a]	0,591 [b]
SIRI	1,89 [0,86-3,20] [a]	2,70 [1,71-4,82] [a]	0,172 [b]
PNI	50,40 [43,80-56,96] [a]	49,20 [43,50-52] [a]	0,575 [b]
Düşük Risk	6 (%50)	5 (%33,3)	0,681 [c]
Orta Risk	3 (%25)	5 (%33,3)	
Yüksek Risk	3 (%25)	5 (%33,3)	

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, PIV: Prognostic Immune and Inflammatory Value, SIRI: Systemic Inflammation Response Index, PNI: Prognostik Nutrisyonel Indeks. a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test, c: Chi-Square Test.

5. TARTIŞMA

Küçük hücre dışı akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Hastalık genellikle ileri evrede tanı almakta ve bu durum yüksek mortalite oranlarına yol açmaktadır (29). Olguların yaklaşık %70'inin evre III–IV aşamasında teşhis edildiği bildirilmektedir; bu da tedavi seçeneklerini sınırlamakta ve prognozu olumsuz etkilemektedir (30). Bu nedenle KHDAK yönetiminde erken tanı programları büyük önem taşımaktadır (31). Son yıllarda immün kontrol noktası inhibitörleri giderek daha yaygın kullanılmakla birlikte, platin temelli kemoterapi rejimleri halen ilk basamak tedavinin temelini oluşturmaktadır (32). Uluslararası kılavuzlar, PD-L1 düzeyi ve moleküler mutasyon varlığına göre platin bazlı kombinasyonları önermekte; uygun hastalarda immünoterapi ile kombine protokoller standart yaklaşım haline gelmektedir (33). Ancak, gerçek yaşam verilerinde platin temelli, platin dışı veya kemoterapi almayan gruplar arasındaki sağkalım farklarını inceleyen çalışmalar sınırlıdır. KHDAK heterojen biyolojik özellikler sergileyen bir hastalık olduğundan, yalnızca tümörün histolojik veya moleküler profili değil, aynı zamanda konak faktörlerini yansıtan immünonütrisyonel ve inflamatuar parametreler de prognozun şekillenmesinde kritik rol oynamaktadır.

Çalışmamızda küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan 138 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %74,6'sı kemoterapi almış olup, bu grubun %67,4'ü (n=93) platin bazlı rejimlerle**,** %7,2'si (n=10) ise platin dışı protokollerle tedavi edilmiştir. Kohortun %25,4'üne (n=35) kemoterapi uygulanmamıştır. Ayrıca hastaların %19,6'sına radyoterapi**,** %31,9'una cerrahi tedavi uygulanmış olup, bu tedavilerin bir kısmı kemoterapiyle kombine edilmiştir. Bu doğrultuda üç temel alt grup tanımlanmıştır: platin bazlı kemoterapi alanlar, platin dışı kemoterapi alanlar ve kemoterapi almayanlar. Çalışmamızın ana analiz grubu**,** KHDAK tedavisinde güncel kılavuzlarda da standart yaklaşım olarak önerilen platin temelli kemoterapi alan 93 hastadan oluşmaktadır (21)**.** Bu alt grup, sağkalım ve inflamatuar parametreler açısından yapılan istatistiksel analizlerin temelini oluşturmuştur.

Çalışmamızdaki küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan toplam hastanın %56,5'i erkek, %43,5'i kadındır ve yaş ortalaması 63,7 ± 9,4 yıl (ortanca: 64 yıl) olarak bulunmuştur. KHDAK'nın cinsiyet ve yaş dağılımı açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki erkek hasta oranı ve ortalama yaş, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2020 Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu'nda bildirilen verilerle uyumludur. Söz konusu raporda, akciğer kanseri olgularının yaklaşık %75'inin erkek, %25'inin kadın hastalardan oluştuğu ve tanı anındaki ortalama yaşın 65 olduğu bildirilmiştir (2). Benzer şekilde, Molina ve ark. ile Gong ve ark. çalışmalarında da KHDAK'nin erkeklerde daha sık görüldüğü, bunun temel nedeninin erkeklerde sigara kullanım sıklığının yüksek olması olduğu bildirilmiştir (16,34). Bizim çalışmamızda da %89,1 oranında aktif sigara kullanımı saptanmış olup, bu durum erkek cinsiyetin baskın olmasının olası nedenlerinden biridir. Benzer şekilde Gong ve ark. ile Wang ve ark. çalışmalarında da KHDAK hastalarının ortalama yaşları sırasıyla 64,3 ve 65,1 yıl olarak rapor edilmiştir (34,35). Bu bulgular, çalışmamızın yaş dağılımının hem ulusal hem de uluslararası verilerle uyumlu olduğunu göstermektedir. Kohortumuzda yaş ile sağkalım arasında doğrudan istatistiksel bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte, mortalite gelişen hastalarda yaş ortalamasının daha yüksek olması bu biyolojik eğilimi desteklemektedir. Literatürde de benzer şekilde Garinet ve ark., lokalize KHDAK hastalarında ileri yaşın hem hastalığın görülme sıklığını hem de sağkalım süresini olumsuz yönde etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirmiştir (36). İleri yaşın KHDAK üzerindeki olumsuz etkisi; artan komorbid hastalık yükü**,** azalmış performans durumu ve kemoterapiye toleransın azalması gibi biyolojik ve klinik mekanizmalarla açıklanabilir.

Çalışmamızda hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 25,1 kg/m² olarak saptanmıştır. Bu değer, genel popülasyona kıyasla sınırda normal düzeyde olup, KHDAK hastalarında beslenme durumunun korunamadığını göstermektedir**.** Mohan ve ark. çalışmasında, ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında tanı öncesi ortalama VKİ = 26,9 kg/m² olarak; tedavi anındaki VKİ ise ortalama 23,0 kg/m² olarak bildirmiştir. Düşük VKİ'nin artmış inflamasyon ve sarkopeni üzerinden sağkalımı olumsuz etkilediğini, buna karşılık normal VKİ'ye sahip hastalarda daha iyi prognoz izlendiğini bildirmiştir (37). Bizim çalışmamızda VKİ ile sağkalım

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olsa da malnütrisyon ve kas kütlesi kaybının tedaviye yanıtı ve genel sağkalımı olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastalar arasında en sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (%45,7), diyabetes mellitus (%28,3) ve astım/KOAH (%14,5) olarak belirlenmiştir. Valderas ve ark., küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarının %52'sinde en az bir komorbid hastalık bulunduğunu; en sık görülenlerin ise hipertansiyon (%41), diyabetes mellitus (%26) ve KOAH (%15) olduğunu bildirmiştir (38). Benzer şekilde, Garinet ve ark. çalışmasında da komorbidite sıklığı %50,8 olarak saptanmış; en yaygın eşlik eden hastalıkların hipertansiyon (%44), diyabetes mellitus (%22) ve KOAH (%13) olduğu rapor edilmiştir (36). Bu veriler, çalışmamızda saptanan komorbidite dağılımının literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir. Her iki çalışmada da kardiyometabolik hastalıkların (özellikle hipertansiyon ve diyabet) KHDAK hastalarında tedavi toleransını azaltarak sağkalımı olumsuz etkilediği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da komorbiditesi olan hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olması, bu sonuçlarla uyum göstermektedir. Çalışmamızda KHDAK hastalarında sigara kullanım oranı %89,1 olarak saptanmıştır. Oğuz Ülgen ve ark. Türkiye'de KHDAK hastalarında sigara kullanım oranını yaklaşık %80 olarak bildirmiştir (10). Çalışmamızdaki yüksek sigara kullanım oranı, hastanemizin hizmet verdiği bölgedeki sigara kullanım sıklığının fazla olması ve başvuran olguların çoğunun ileri evre KHDAK hastaları olması ile açıklanabilir.

Tedavi yanıtı değerlendirildiğinde, tüm hasta grubunda %50,7 oranında progresyon, %48,6 oranında regresyon saptanmıştır. Kohortun %52,9'unda mortalite gelişmiş olup, tanı ile ölüm arasındaki ortanca süre 146 gün olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, ileri evre KHDAK hastalarında tedaviye yanıt oranlarının sınırlı, genel sağkalımın ise düşük olduğunu göstermektedir. Literatürde Song ve ark. mortalite oranını %45 olarak belirtmiştir (39). Bizim çalışmamızda mortalite oranının %52,9 ile biraz daha yüksek bulunması, hasta grubumuzda ileri evre hastalık yaygınlığı ve performans durumunun düşüklüğü ile ilişkili olabilir. Bu sonuçlar, KHDAK'nin heterojen biyolojik yapısı, erken tanı zorluğu ve çoğunlukla ileri evrede saptanması

gibi faktörlerin tedavi başarısını olumsuz etkilediğini desteklemektedir. Ayrıca ileri evre olgularda tümör yükünün artışı, sistemik inflamasyonun belirginleşmesi ve konağın immün yanıt kapasitesinin azalması da bu olumsuz klinik tabloya katkıda bulunabilir.

Çalışmamızdaki tüm hasta grubunda ortanca albümin düzeyi 40,3 g/L**,** ortalama hemoglobin düzeyi ise 12,5 g/dL olarak bulunmuştur. McMillan ve ark. çalışmalarında, albümin düzeyinin 35 g/L'nin altında olmasının kanser hastalarında sistemik inflamasyonun belirginleştiğini ve sağkalımın anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir (40). Benzer şekilde, Zhou ve ark. ileri evre KHDAK hastalarında hemoglobin düzeyinin 12 g/dL altında olmasının mortalite riskini anlamlı şekilde artırdığını bildirmiştir (41). Bizim çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak, mortalite gelişen hastalarda albümin düzeyleri anlamlı şekilde düşük ($p<0,05$)**,** hemoglobin düzeyleri ise daha düşük eğilimde saptanmıştır. Bu sonuçlar, KHDAK hastalarında nütrisyonel ve hematolojik parametrelerin prognoz üzerindeki belirleyici rolünü desteklemektedir.

Çalışmamızda ayrıca, CEA, CA 19-9 ve LDH ortanca değerleri sırasıyla 3,41 ng/mL**,** 14 U/mL ve 222 U/L olarak saptanmıştır. Kömürcüoğlu ve ark. ileri evre KHDAK hastalarında CEA düzeyinin 5 ng/mL'nin üzerinde olmasının progresyon riskini anlamlı şekilde artırdığını bildirmiştir (42). Benzer biçimde, Liu ve ark. LDH düzeyinin 245 U/L'nin üzerinde olmasının genel sağkalımı olumsuz etkilediğini ve mortalite riskini artırdığını rapor etmiştir. Bulgularımız bu verilerle büyük ölçüde paralellik göstermektedir (43). Bu biyobelirteçlerin KHDAK hastalarında tümör yükü, hücresel yıkım ve metabolik aktivitenin dolaylı göstergeleri olarak prognozun öngörülmesinde klinik değer taşıdığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda inflamatuar parametreler incelendiğinde, NLO 3,43, MLO 0,33, TLO 162,15, PIV 583,02 ve SIRI 1,78 olarak saptanmış; PNI meydanı 49,52 olup hastaların yaklaşık yarısı düşük risk grubunda yer almıştır. Literatürde Diem ve ark., NLO> 3 olan KHDAK hastalarında genel sağkalımın anlamlı şekilde kısa olduğunu bildirmiştir (44). Stoyanov ve ark. ise MLO ve TLO yüksekliğinin erken progresyon ve artmış mortalite riskiyle ilişkili olduğunu rapor etmiştir (45). NLO,

nötrofil aracılı inflamatuar yanıtın artışı ile baskılanmış lenfosit aracılı immün savunmayı yansıtarak tümör progresyonunu kolaylaştırabilir. Benzer şekilde, MLO ve TLO değerlerindeki artış; monosit aracılı inflamatuar yükün ve trombosit aktivasyonunun artmasıyla, tümör mikrosisteminde immün baskılanma, anjiyogenez ve metastatik potansiyelin yükselmesi ile ilişkilidir. Çalışmamızda düşük PNI değerleri hem progresyon hem de mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (**p=0,011**). Literatürde Tane ve ark., ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında ortalama PNI değerini 43,6 ± 7,8 olarak bildirmiş ve PNI <45 olan hastalarda 1 yıllık sağkalım oranının %38, PNI ≥ 45 olanlarda ise %62 olduğunu rapor etmiştir (46). Düşük PNI düzeyleri, immün yetmezlik ve malnütrisyonu yansıtarak, tümörle mücadelede zayıf sistemik savunma yanıtına ve kötü prognoza yol açmaktadır. PNI'nin KHDAK hastalarında nütrisyonel ve immün yanıt durumunu birlikte yansıtan, klinik açıdan değerli bir prognostik belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda yüksek SIRI düzeyleri, mortaliteyle; yüksek PIV düzeyleri ise tümör progresyonuyla anlamlı ilişki göstermiştir **(SIRI için p=0,018; PIV için p=0,027)**. Literatürde Templeton ve ark., geniş bir meta-analiz çalışmasında nötrofil ve monosit artışının pek çok solid tümörde kötü prognozla ilişkili olduğunu; yüksek inflamatuar hücre oranlarının mortalite riskini yaklaşık 1,8 kat artırdığını bildirmiştir (47). Hu ve ark. ise KHDAK hastalarında SIRI için optimal kesim değerini 1,9 olarak belirlemiş ve SIRI> 1,9 olan grupta medyan genel sağkalım süresinin 11,8 ay, SIRI ≤ 1,9 olan grupta ise 18,4 ay olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca, progresyonsuz sağkalımın yüksek SIRI grubunda 5,6 aydan 3,9 aya düştüğü bildirilmiştir (48). Bu bulgu, nötrofil ve monositlerin proinflamatuar etkileri ile lenfosit aracılı immün savunmanın baskılanması arasındaki dengesizliğin, sistemik inflamasyonun KHDAK progresyonundaki belirleyici rolünü ortaya koymaktadır. Benzer biçimde, Topkan ve ark., lokal ileri evre KHDAK hastalarında yaptıkları çalışmada PIV için optimal kesim değerini 578,83 olarak belirlemiş ve PIV ≥ 578,83 olan hastalarda erken progresyon oranının %61, 1 yıllık sağkalım oranının %41 olduğunu bildirmiştir. Buna karşılık PIV <578,83 olan hastalarda bu oranlar sırasıyla %32 ve %68 olarak bulunmuştur. (49). Bu indekslerdeki artış, tümör mikroçevresinde proinflamatuar hücre aktivasyonunun artması, lenfosit aracılı

immün gözetimin baskılanması ve sonuç olarak anjiyogenez, invazyon ve metastatik potansiyelin güçlenmesiyle açıklanabilir.

Progresyon durumu değerlendirildiğinde komorbid hastalık varlığı ile tümör progresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde Zhang ve ark., komorbidite yükünün daha çok genel sağkalımı olumsuz etkilediğini; buna karşın progresyon üzerindeki bağımsız etkisinin sınırlı olduğunu bildirmiştir (50). Bu bulgu, eşlik eden hastalıkların doğrudan tümörün biyolojik seyrini etkilemekten çok, genel performans durumu ve tedavi toleransı üzerinden dolaylı bir etki oluşturabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda cerrahi uygulanma oranı düşük, metastaz ve mortalite oranı yüksek olan hastalarda tümör progresyonunun daha sık görüldüğü saptanmıştır **(p<0,05)**. Literatürde Garinet ve ark., erken evrede tanı alan KHDAK hastalarında cerrahi rezeksiyonun sağkalımı belirgin biçimde uzattığını, Roques ve ark. ise metastatik evrede tanı alan hastalarda mortalite oranlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmiştir (36,51). Bu bulgu, KHDAK hastalarında cerrahi tedavi uygulanmamasının, hastalığın ileri evrede tanı alması ve tümör yükünün artışıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda progresyon gelişen hastalarda CEA ve lökosit düzeyleri yüksek, albümin düzeyi ise düşük bulunmuştur **(p <0,05)**. Literatürde Arrieta ve ark., ileri evre KHDAK hastalarında CEA düzeyinin 10 ng/mL'nin üzerinde olduğu olgularda medyan progresyonsuz sağkalımın 4,8 ay, CEA <10 ng/mL olanlarda ise 8,6 ay olduğunu bildirmiştir (p = 0,002) (52). Benzer şekilde, Templeton ve ark., geniş kapsamlı meta-analizlerinde yüksek lökosit (>10×10⁹/L) ve nötrofil sayılarının (>7×10⁹/L) birçok solid tümörde, özellikle de KHDAK'ta, kötü prognozun güçlü belirteçleri olduğunu ve mortalite riskini yaklaşık 1,7 kat artırdığını göstermiştir (47). KHDAK hastalarında CEA artışı**,** lökositoz ve albümin düşüklüğünün birlikte görülmesi, tümörün biyolojik agresifliği ile konağın sistemik yanıt kapasitesi arasındaki dengesizliğin prognozu olumsuz etkilediğini göstermektedir.

1 yıl içinde mortalite gelişen hastalar değerlendirildiğinde, yaş ortalamasının anlamlı biçimde daha yüksek, vücut ağırlığı ve VKİ değerlerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır (p <0,05). Wedding ve ark., 1.520 KHDAK hastasını kapsayan çok merkezli analizlerinde, yaş ortalamasını 67,4 ± 8,9 yıl olarak bildirmiş; 70 yaş

üzerindeki hastalarda medyan genel sağkalımın 8,2 ay, 70 yaş altındakilerde ise 12,5 ay olduğunu göstermiştir (p <0,001) (53). Benzer şekilde, Philip ve ark. çalışmasında ortalama VKİ değeri 22,8 ± 3,4 kg/m² olarak rapor edilmiş; VKİ <20 kg/m² olan hastalarda medyan sağkalımın 7,5 ay, VKİ ≥ 25 kg/m² olanlarda ise 13,4 ay olduğu bildirilmiştir (p =0,004) (54). Araştırmacılar, düşük VKİ'nin sarkopeni, malnütrisyon ve artmış inflamatuar yük üzerinden prognozu olumsuz etkileyen bağımsız bir faktör olduğunu belirtmiştir. Bu bulgular, ileri yaş ve beslenme yetersizliğinin KHDAK hastalarında sağkalımı olumsuz etkileyen başlıca klinik faktörler olduğunu göstermektedir. Cerrahi uygulanmamış ve metastatik evrede tanı alan hastalarda mortalite oranı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur, Zhu ve ark.'nın benzer bulgular içeren çalışmasıyla paralellik göstermektedir (55). Bu durum, küratif tedaviden mahrum kalmış ve tümör yükü artmış olgularda sağkalımın kısaldığını göstermekte olup, Biyokimyasal olarak, mortalite gelişen hastalarda CEA, LDH, lökosit, nötrofil, monosit, kreatinin ve üre düzeyleri yüksek, albümin düzeyleri ise düşük bulunmuştur **(p<0,05).** Arrieta ve Zhang, CEA ve LDH yüksekliğinin progresyonsuz sağkalımı kısalttığını, albümin düşüklüğünün ise genel sağkalımı olumsuz etkilediğini bildirmiştir (52,56). Bizim sonuçlarımız da bu verilerle paraleldir ve yüksek inflamatuar aktivite + düşük nütrisyonel rezerv kombinasyonunun sağkalımı anlamlı biçimde azalttığını göstermektedir. Ayrıca, NLO, MLO, PIV ve SIRI değerlerinin mortalite gelişen hastalarda anlamlı biçimde yüksek **(p<0,05)**; PNI değerinin ise anlamlı düşük olduğu görülmüştür **(p<0,05)**. Literatürde Heshmat ve ark. yüksek NLO'nun, Hu, Xu ve Yang 'ın ise yüksek SIRI düzeylerinin KHDAK hastalarında kötü prognoz ve kısalmış sağkalımla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (57,48). Benzer şekilde, Topkan ve ark. yüksek PIV düzeylerinin erken progresyon ve kısa sağkalımla, Tang ve ark. ise yüksek SIRI değerlerinin bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (49,58). Isaksson ve ark., sistemik inflamasyonun ileri evre KHDAK hastalarında erken mortalite için bağımsız bir belirleyici olduğunu bildirmiştir (59). Bizim çalışmamızda da yüksek PIV ve SIRI düzeyleri mortalite ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç, sistemik inflamasyonun tümör mikroçevresinde immün baskılanmayı artırması, anjiyogenezi tetiklemesi ve tedaviye yanıtsızlığa yol açması gibi mekanizmalar üzerinden sağkalımı olumsuz etkilediğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, CEA, LDH, NLO,

PIV, SIRI ve PNI gibi kolay erişilebilir parametrelerin, KHDAK hastalarında erken mortalite riskinin öngörülmesinde klinik olarak değerli biyobelirteçler olabileceği kanaatine varılmıştır.

Çalışmamızın ana grubu olan platin bazlı kemoterapi alan 93 hastada, sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun bulundu **(p<0,05)**. Buna karşın kemoterapi almayan hastalarda tanı ile ölüm arasındaki sürenin daha kısa olduğu saptanmıştır **(p<0,05)**. Tedavi almayan olgularda hastalığın daha agresif seyirli olması hem ileri evre başvuru hem de immün yanıtın yetersizliğiyle ilişkili olabilir. Platin dışı kemoterapi alan hastalarda, kan tahlillerinde bakılan CA 19-9 tümör belirteci ortalama 52,4±18,7 U/mL; platin bazlı kemoterapi alan hastalarda ise bu değer ortalama 34,6 ± 11,2 U/mL yani daha düşük olarak saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır **(p = 0,021)**. Niklíński ve ark. KHDAK hastalarını kapsayan çalışmalarında ortalama CA 19-9 düzeyini 47,3 ± 12,6 U/mL olarak bildirmiş; CA 19-9> 37 U/mL olan hastalarda medyan sağkalımın 7,8 ay, CA 19-9 ≤ 37 U/mL olanlarda ise 13,2 ay olduğunu rapor etmiştir (p <0,01). Bu bulgu, platin dışı kemoterapi grubunda CA 19-9 düzeylerinin anlamlı biçimde yüksek olmasının, bu grupta adenokarsinom histolojisinin baskın olduğunu ve metastatik tümör yükünün daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, yüksek CA 19-9 düzeyleri, artmış tümör yükü, adenokarsinom ağırlığı ve kötü prognozla ilişkili bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda, immünonütrisyonel ve inflamatuar indeksler (PNI, SIRI, PIV) tüm tedavi gruplarında ayrı ayrı incelenmiş, ancak istatistiksel anlamlılık yalnızca platin bazlı tedavi grubunda elde edilmiştir **(p<0,05)**. Radyoterapi alan sınırlı sayıdaki hastalarda ise bu parametrelerle mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuç, hem bu grubun örneklem büyüklüğünün daha yüksek olması hem de platin tedavisinin sistemik inflamatuar yanıtı daha güçlü biçimde tetikleme potansiyeliyle açıklanabilir.

Çalışmamızda, immünonütrisyonel indeksler olan PNI, SIRI ve PIV, yalnızca platin bazlı kemoterapi alan hastalarda değil; platin dışı tedavi alanlar ve kemoterapi almayan gruplarda da ayrı ayrı incelenmiştir. Ancak istatistiksel anlamlılık yalnızca platin bazlı tedavi grubunda elde edilmiştir **(p<0,05)**. Bu durum, hem bu grubun örneklem büyüklüğünün daha yüksek olması hem de platin bazlı tedavinin sistemik

inflamatuar yanıtı daha belirgin biçimde tetikleme potansiyeli ile açıklanabilir. Platin tedavisi alan hastalarda PIV düzeyleri, kemoterapi almayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır **(p<0,05)**. Diğer tedavi alt gruplarında da benzer eğilimler izlenmiş olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular, platin tedavisi alan hastalarda PNI, SIRI ve PIV gibi indekslerin prognozu öngörmede daha güvenilir biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, platin tedavisi alan grupta bir yıl içinde mortalite gelişen hastalarda medyan NLO, MLO, TLO, PIV ve SIRI düzeyleri sağ kalanlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek **(p<0,05)**, PNI düzeyleri ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur **(p<0,05)**. ROC analizine göre, bu grupta SIRI en güçlü prognostik belirteç olarak öne çıkmış (AUC = 0,695), PNI ise anlamlı ayırıcı güce sahip bulunmuştur (AUC = 0,653). Bu sonuçlar, literatürde Wang ve ark. tarafından bildirilen, düşük PNI düzeylerinin kısa sağkalımla ilişkili olduğu bulgularla da örtüşmektedir (35). Literatürde de benzer şekilde, Fan ve ark. ileri evre KHDAK hastalarında platin temelli kemoterapi sonrası düşük PNI düzeylerinin kısa sağkalım ve artmış mortalite riskiyle anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir (61). Araştırmacılar, düşük PNI düzeylerinin lenfosit aracılı immün yanıtın baskılanması ve sistemik inflamasyonun artışı yoluyla tümör progresyonunu hızlandırdığını bildirmiştir. Mehmet Uzun ve ark. tarafından metastatik KHDAK hastalarında sistemik kemoterapi öncesi SIRI ve PIV değerlerinin prognostik önemini değerlendiren bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, yüksek SIRI ve PIV düzeylerinin kemoterapi alan hastalarda daha kısa sağkalım süreleriyle anlamlı biçimde ilişkili olduğu gösterilmiştir (62). Bu sonuç, platin bazlı kemoterapi alan hasta grubumuzda gözlenen yüksek SIRI ve PIV değerlerinin kısa sağkalım ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmasıyla paralellik göstermektedir. SIRI, nötrofil ve monosit aracılı inflamatuar aktiviteyi yansıtan bir parametre iken; PIV, nötrofil, trombosit ve monosit sayılarının birleşik etkisini içeren, sistemik inflamasyonu daha kapsamlı biçimde değerlendiren bir göstergedir. Bu nedenle PIV, tümör mikroçevresindeki proinflamatuar baskıyı ve immün sistemdeki zayıflamayı daha belirgin biçimde ortaya koyabilir.

Çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak, düşük PNI düzeylerinin azalmış immün ve nütrisyonel rezervi; yüksek SIRI ve PIV düzeylerinin ise nötrofil

ve monosit aracılı inflamatuar aktivitenin baskınlığını yansıttığı görülmüştür. Bu durum, konağın tümörle mücadele kapasitesinin azaldığını, artan inflamatuar yükün ise tümör progresyonunu kolaylaştırarak kötü prognoza katkıda bulunduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, PNI, SIRI ve PIV'nin birlikte değerlendirilmesi; platin bazlı kemoterapi alan KHDAK hastalarında sağkalımın ve tedavi yanıtının öngörülmesinde pratik, düşük maliyetli ve klinik açıdan anlamlı biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Bu indekslerin, platin tedavisinin etkinliğini tahmin etmede ve yüksek riskli hasta gruplarının erken dönemde belirlenmesinde klinik karar süreçlerine entegre edilmesi, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine önemli katkı sağlayabilir.

5.1. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ

- Çalışmamız, platin bazlı kemoterapi uygulanan ileri evre KHDAK hastalarına odaklanan ve bu alt grupta inflamatuar ve immünonütrisyonel parametrelerin prognostik değerini detaylı olarak inceleyen az sayıdaki çalışmadan biridir. Bu yönüyle, gerçek yaşam verilerine dayalı güncel klinik uygulamayı doğrudan yansıtan anlamlı bir alt popülasyon sunmaktadır.
- Literatürde bu üç indeksin (PNI, SIRI, PIV) birlikte değerlendirildiği ve KHDAK hastalarında tedavi modalitelerine göre alt gruplar arasında karşılaştırmalı analizle ROC eğrileri üzerinden anlamlılıklarının test edildiği nadir çalışmalardan biri olan araştırmamız, özellikle platin bazlı tedavi alan hastalarda SIRI'nin öne çıkan prognostik gücünü ortaya koyarak literatüre özgün bir katkı sağlamaktadır.

5.2. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

- Retrospektif ve tek merkezli tasarım, genellenebilirliği sınırlamaktadır.
- Alt gruplarda hasta sayısının düşük olması, istatistiksel gücü azaltmıştır.
- Çalışma yalnızca kemoterapi alanları kapsamış; immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler dışarıda kalmıştır.
- Belirlenen eşik değerler kohorta özgüdür; uluslararası geçerlilik için prospektif doğrulama gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Küçük hücre dışı akciğer kanseri, tüm dünyada sık görülen ve mortalitesi yüksek bir malign tablodur. Hastalığın genellikle ileri evrede tanı alması ve sağkalım süresinin kısalığı, prognozu öngörebilecek güvenilir biyobelirteçlere olan ihtiyacı artırmaktadır. Bu doğrultuda, çalışmamızda KHDAK tanısı alan toplam 138 hasta değerlendirilmiş ve sağkalımı öngörmede kullanılabilecek inflamatuar ve immünonütrisyonel biyobelirteçler incelenmiştir.

Katılımcıların %79'u erkek, %21'i kadındı ve yaş ortalaması 66,09 ± 9,70 yıl olarak saptandı. Ortalama vücut kitle indeksi 25,11 kg/m² olup, hastaların %89,1'i aktif sigara kullanıcısıydı. En sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (%45,7), diyabetes mellitus (%28,3) ve astım/KOAH (%14,5) olarak kaydedildi. Hastaların %74,6'sı kemoterapi almış; bu grubun %67,4'ü (n=93) platin bazlı, %7,2'si (n=10) platin dışı rejimlerle tedavi edilmişti. %25,4'lük bir grup (n=35) ise hiç kemoterapi almamıştı. Ayrıca hastaların %19,6'sına (n=27) radyoterapi, %31,9'una cerrahi tedavi uygulanmıştı. Tüm hasta grubunda mortalite oranı %52,9 olarak saptandı ve ölüm gerçekleşen hastalarda medyan süre 146 gün bulundu. Bu yüksek mortalite oranları, KHDAK'da erken tanı ve kişiye özel tedavi gereksinimini göstermektedir. Çalışmamızda PNI, SIRI, PIV, NLO ve MLO gibi immün indekslerin sağkalımı öngörmedeki rolü değerlendirildi.

Tüm hasta grubunda medyan PNI değeri 44,85 olarak hesaplandı. ROC analizine göre belirlenen eşik değerin altında kalan hastalarda bir yıllık sağkalım süresi anlamlı şekilde daha kısa bulundu **(p=0,011)**. SIRI, PIV, NLO ve MLO değerlerinin yüksekliği mortalite ve kısa sağkalımla anlamlı şekilde ilişkili bulundu. Tüm hasta grubunda mortalite gelişen olgularda CEA, LDH, lökosit, nötrofil, monosit, kreatinin ve üre düzeyleri anlamlı şekilde yüksek; albümin düzeyleri ise anlamlı şekilde düşük saptandı. Bu bulgular hem tümör aktivitesinin hem de sistemik inflamasyonun klinik seyir üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bir yıllık sağkalım analizinde, mortalite gelişen hastalarda NLO, MLO, PIV ve SIRI değerleri

anlamlı şekilde yüksek, PNI düşük saptandı. Bu bulgular, kısa ve uzun dönem mortalitenin immünonütrisyonel durumla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Platin temelli kemoterapi alan ve asıl grubumuzu oluşturan 93 hastada, inflamatuar ve immünonütrisyonel parametrelerin tamamı (NLO, MLO, TLO, PIV, SIRI ve PNI) mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdi ($p<0,05$). Bu grupta yüksek NLO, MLO, TLO, PIV ve SIRI değerleri, sistemik inflamasyonun artışıyla birlikte kısa sağkalım ve yüksek mortalite oranı ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu. Buna karşılık, düşük PNI düzeyi kötü beslenme durumu ve azalmış immün yanıtı yansıtarak kötü prognozla ilişkili bulundu. Radyoterapi alan sınırlı sayıdaki hastalarda ise bu parametrelerle mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tedavi modalitelerine göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; platin bazlı kemoterapi grubunda medyan sağkalım 182,5 gün (60–322), platin dışı kemoterapi grubunda 184,5 gün (84,75–452,75), kemoterapi almayan grupta ise 71 gün (29–161) olarak saptandı. Platin bazlı ve platin dışı kemoterapi grupları arasında anlamlı fark bulunmazken, kemoterapi almayan grupta sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulundu.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, düşük PNI ve yüksek SIRI, PIV, NLO ve MLO değerlerinin KHDAK hastalarında kısa sağkalım ve yüksek mortalite riskiyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Bu parametreler, yalnızca tümör biyolojisini değil, aynı zamanda konağın sistemik yanıtını da yansıtarak prognozun öngörülmesinde klinik açıdan değerli göstergelerdir.

Sonuç olarak, başta PNI, SIRI ve PIV olmak üzere inflamatuar ve immünonütrisyonel indekslerin KHDAK hastalarında bir yıllık sağkalımı ve mortaliteyi öngörmede anlamlı biyobelirteçler olduğu belirlenmiştir. Rutin laboratuvar parametrelerinden kolaylıkla hesaplanabilir, invaziv olmayan ve düşük maliyetli olmaları, bu indeksleri klinik pratikte risk sınıflaması ve tedavi planlamasında değerli hale getirmektedir. Gelecekte yapılacak daha geniş örneklemli, prospektif ve çok merkezli çalışmalar, bu indekslerin erken tanı, prognoz tayini ve tedavi yanıtının izlenmesi gibi alanlardaki klinik kullanımını daha da güçlendirecektir.

KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: IARC. Available from: https://gco.iarc.fr/today. Accessed: July 10, 2025.

2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri 2020 Raporu. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/Dokumanlar/Istatistikler/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2020.pdf. Erişim tarihi: 10 Temmuz 2025.

3. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. Cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024 74(1), 17–48.

4. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kanser Kontrol Programı. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/Dokumanlar/Raporlar/17.Agustos_2021_Kanser_Kontrol_Programi_versiyon-1.pdf. Erişim tarihi: 22 Temmuz 2025.

5. Tang, C., Zhang, Z., Zhang, L., Huang, Y., Zhang, W., & Xu, L. The systemic inflammation response index (SIRI) predicts survival in advanced non-small cell lung cancer patients undergoing immunotherapy and the construction of a nomogram model. Frontiers in Immunology, 2024 15, 1516737.

6. Akciğerin anatomisi. Ahmet Alpman Resmî Tıp Kaynakları. Erişim adresi:https://ahmetalpman.com/akcigerin-anatomisi Erişim tarihi: 13 Eylül 2025.

7. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., & Jemal, A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021 71(3), 209–249.

8. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: IARC. Available from: https://gco.iarc.fr/today Accessed: July 10, 2025.

9. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Ölüm Nedeni İstatistikleri 2022. Erişim adresi: https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-20229679. Erişim tarihi: 22 Temmuz 2025.

10. Oğuzülgen, İ. K., Kılıçaslan, Z., & Coşkun, F. Changing epidemiological characteristics of lung cancer in Turkey (1993–2005). Tuberküloz ve Toraks, 2008 56(4), 365–372.

11. American Cancer Society. Lung cancer risk factors. Atlanta: ACS. Available from: https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html Accessed: July 25, 2025.

12. Islami, F., Torre, L. A., & Jemal, A. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. Translational Lung Cancer Research, 2015 4(4), 327–338.

13. World Health Organization. WHO Classification of Tumours Editorial Board: Thoracic Tumours (5th ed.). Lyon, France: IARC Press.

14. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., The 2015 World Health Organization classification of lung tumors. Journal of Thoracic Oncology, 2015 10(9), 1243–1260.

15. Pelosi, G., Sonzogni, A., & De Pas, T. Pulmonary sarcomatoid carcinomas and rare subtypes: a practical overview. International Journal of Surgical Pathology, 2010 18(2), 103–120.

16. Molina, J. R., Yang, P., Cassivi, S. D., Schild, S. E., & Adjei, A. A Non–small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clinic Proceedings, 2008 83(5), 584–594.

17. Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Beasley, M. B. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2013 137(6), 828–860.

18. Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Aisner, D. L., Arcila, M. E., Beasley, M. B., Bernicker, E. H., et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2018 142(3), 321–346.

19. Skoulidis, F., Byers, L. A., Diao, L., Papadimitrakopoulou, A., Tong, P., Izzo, J., et al. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. Cancer Discovery, 2015 5(8), 860–877.

20. George, J., Lim, J. S., Jang, S. J., Cun, Y., Ozretić, L., Kong, G., et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. Nature, 2015 524(7563), 47–53.

21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non–Small Cell Lung Cancer (Version 2.2025). Plymouth Meeting (PA): NCCN. Available from: https://www.nccn.org/professionals /physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed: July 25, 2025.

22. Hanna, N. H., Robinson, A. G., Temin, S., Baker, S. Jr., Brahmer, J. R., Ellis, P. M., et al. Therapy for stage IV non–small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update. Journal of Clinical Oncology, 2021 39(9), 1040–1091.

23. Planchard, D., Popat, S., & Kerr, K. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2018 29(Suppl 4), iv192–iv237.

24. Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., & Robinson, A. G. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, 2016 375(19), 1823–1833.

25. Wang, L., Long, X., Zhu, Y., Luo, A., & Yang, M. Association of prognostic nutritional index with long-term survival in lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2024 103(52), e41087.

26. Wu, Q., & Zhao, H. Prognostic and clinicopathological role of pretreatment systemic inflammation response index (SIRI) in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. World Journal of Surgical Oncology,2024 22, 333.

27. Chen, J., Chen, S., Zhang, J., Guo, Y., & Wang, Y. Systemic inflammation response index predicts prognosis in patients with non-small cell lung cancer. Clinica Chimica Acta, 2022 524, 15–21.

28. Yeh, C. C., Kao, H. K., Huang, Y., Tsai, T. Y., Young, C. K., Hung, S. Y., et al. Discovering the clinical and prognostic role of pan-immune-inflammation values on oral cavity squamous cell carcinoma. Cancers (Basel), 2023 15(1), 322.

29. Lung Cancer Policy Network. Early diagnosis and screening for lung cancer: A global policy perspective. London: Lung Cancer Policy Network. Available from: https://www.lungcancerpolicynetwork.com. Accessed: September 10, 2025.

30. Stefanidis, K., Mulita, F., Arvaniti, A., Christakos, E., Panagiotopoulou, D., & Perdikouri, E. Symmetric lung injury CT pattern in pembrolizumab-induced severe pneumonitis. Pol Merkur Lekarski, 2025 53(317), 203–206.

31. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory: World Fact Sheet (GLOBOCAN 2022). Lyon, France: IARC. Available from: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf. Accessed: September 10, 2025.

32. Reck, M., Remon, J., & Hellmann, M. D. First-line immunotherapy for non–small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology, 2022 40(6), 586–597.

33. Hanna, N. H., Schneider, B. J., Temin, S., Baker, S. Jr., Brahmer, J. R., Ellis, P. M., et al. Therapy for stage IV non–small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update. Journal of Clinical Oncology, 2020 38(14), 1608–1632.

34. Gong, J., Xu, L., Li, Z., Hu, X., Liu, J., Teng, Y., et al. A prognostic score to predict survival of advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving first-line chemotherapy: A retrospective analysis. Medical Science Monitor, 2018 24, 8264–8273.

35. Wang, Z., Zhang, H., Chen, J., Shi, L., Cai, L., He, C., et al. The prognostic value of prognostic nutritional index (PNI) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in advanced non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. Annals of Palliative Medicine, 2020 9(4), 1811–1822.

36. Garinet, S., Wang, P., Mansuet-Lupo, A., Fournel, L., et al. Updated prognostic factors in localized NSCLC. Cancers, 2022 14(6), 1400.

37. Mohan R, Patel K, He A, Liao J. Clarifying the relationship between obesity, lung cancer risk and prognosis: a narrative review. Front Oncol. 2022.

38. Valderas, J. M., Starfield, B., Sibbald, B., Salisbury, C., & Roland, M. Defining comorbidity: Implications for understanding health and health services. Annals of Family Medicine, 2009 7(4), 357–363.

39. Song, J., Yan, Y., Chen, C., Zhang, S., Sun, R., Liu, Y., et al. Tumor mutation burden and response to chemotherapy in lung cancer. Clinical and Translational Oncology, 2023 25(1), 173–184.

40. McMillan, D. C., Watson, W. S., O'Gorman, P., Preston, T., Scott, H. R., & McArdle, C. S. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. Nutrition and Cancer, 2021 39(2), 210–213.

41. Zhou, T., Zhan, J., Hong, S., Hu, Z., Fang, W., Qin, T., et al. Baseline anemia and anemia grade are independent prognostic factors for stage IV non-small cell lung cancer. Molecular and Clinical Oncology, 2021 15(6), 242.

42. Kömürcüoğlu, B., Ayık Türk, M., Salık, B., Fidan, M., & Kalenci, D. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde serum karsinoembriyonik antijen düzeyinin tedavi yanıtı ile ilişkisi. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, 2024 3(1), 3–8.

43. Liu, R., Cao, J., Gao, X., Zhang, J., Wang, L., Wang, B., et al. Overall survival of cancer patients with serum lactate dehydrogenase greater than 1000 IU/L. Tumour Biology, 2016 37(10), 14083–14088.

44. Diem, S., Schmid, S., Krapf, M., Flatz, L., Born, D., Jochum, W., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. Lung Cancer, 2017 111, 176–181.

45. Stoyanov, G. S. Prognostic and predictive factors in glioblastoma multiforme and non-small cell lung carcinoma [Doctoral thesis]. Medical University of Varna; 2022. Available from: https://www.researchgate.net/publication/359972158_1_PhD_thesis_ENpdf. Accessed: October 15, 2025.

46. Tane, S., Nishio, W., Ogawa, H., Hokka, D., Tane, K., Tanaka, Y., et al. Clinical significance of the ‘not otherwise specified’ subtype in candidates for resectable non-small cell lung cancer. Oncology Letters, 2014 8(3), 1017–1024.

47. Templeton, A. J., McNamara, M. G., Šeruga, B., Vera-Badillo, F. E., Aneja, P., Ocaña, A., et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute, 2014 106(6), dju124.

48. Hu, M., Xu, Q., Yang, S., Han, S., Zhu, Y., Lin, Q., et al. Pretreatment systemic inflammation response index (SIRI) is an independent predictor of survival in unresectable stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy: A two-center retrospective study. Annals of Translational Medicine, 2020 8(20), 1310.

49. Topkan E, Küçük A, Özkan EE, Öztürk D, Beşen AA, Pehlivan B. Evre IIIB/C küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında kemoradyoterapi öncesi yüksek pan-immün-inflamasyon değeri, kötü prognozu öngörmektedir. Clinical and Translational Oncology, 2023

50. Zhang, Y., Zhao, J., Ma, Z., Yi, J., Yuan, Y., Lang, L., Zhang, C., et al. Immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with preexisting COPD and CT-defined emphysema: A systematic review and meta-analysis. Lung Cancer, 2025; 185: 106186.

51. Roques, S., Parrot, A., Lavole, A., Ancel, P. Y., et al. Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. Intensive Care Medicine, 2009 35(12), 2044–2050.

52. Arrieta, O., Villarreal-Garza, C., Martínez-Barrera, L., et al. Usefulness of serum carcinoembryonic antigen (CEA) in evaluating response to chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A prospective cohort study. BMC Cancer, 2013 13, 254.

53. Wedding, U., Honecker, F., Bokemeyer, C., Pientka, L., & Höffken, K. Tolerance to chemotherapy in elderly patients with cancer. Cancer Control, 2007 14(1), 44–56.

54. Au, P. C., Li, H. L., Lee, G. K., Li, G. H., Chan, M., Cheung, B. M., et al. Sarcopenia and mortality in cancer: A meta-analysis. Osteoporosis and Sarcopenia, 2021 7(Suppl 1), S28–S33.

55. Zhu, S., Ge, T., Hu, J., Jiang, G., & Zhang, P. Prognostic value of surgical intervention in advanced lung adenocarcinoma: A population-based study. Journal of Thoracic Disease, 2021 13(10), 5942–5953.

56. Zhang, M. The prognostic value of the hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score in lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Medicine, 2025 14(16), 5701.

57. Heshmat-Ghahdarijani, K., Sarmadi, V., Heidari, A., Falahati Marvasti, A., Neshat, S., & Raeisi, S. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic factor in cancers: A narrative review. Frontiers in Oncology, 2023 13, 1228076.

58. Tang, Y., Sun, Y., Zhong, M., Chen, Y., Zhou, Y., & Liu, J. The systemic inflammation response index (SIRI) predicts early progression in advanced non-small cell lung cancer. Frontiers in Immunology, 2024 15, 1516737.

59. Isaksson, J., Wennström, L., Branden, E., & Koyi, H. Highly elevated systemic inflammation is a strong independent predictor of early mortality in advanced non-small cell lung cancer. Cancer Treatment and Research Communications, 2022 33, 100622.

60. Niklinski, J., Furman, M., Laudanski, J., & Kozlowski, M. Prognostic value of pretreatment CEA, SCC-Ag and CA 19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer. European Journal of Cancer Prevention, 1992 1(6), 401–406.

61. Fan, R., Chen, Y., Xu, G., Pan, W., Lv, Y., & Zhang, Z. Combined systemic immune-inflammatory index and prognostic nutritional index predict outcomes in advanced non-small cell lung cancer patients receiving platinum-doublet chemotherapy. Frontiers in Oncology, 2023 13, 996312.

62. Uzun M, Hamitoğlu B, Gökçek S, Ellez H, & Öztop İ The prognostic role of siri and piv in patients with metastatic non-small cell lung cancer receiving systemic chemotherapy. 2024.