T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ VEYA METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA SARKOPENİ SIKLIĞI VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Nezir RAMAZANOĞLU

Ankara

2019

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ VEYA METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ TANILI HASTALARDA SARKOPENİ SIKLIĞI VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Nezir RAMAZANOĞLU

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Muhammed Bülent AKINCI

Ankara

2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri geçen, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimimde büyük katkısı olan, değerli fikirleriyle bana yol gösteren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Osman Ersoy'a, rotasyonunu yaptığım yan dallarda, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, eğitimimde katkısı olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. Reyhan ERSOY'a, Prof. Dr. Şükran ERTEN'e, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a, Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR'a

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, bana bir abi gibi ilgi gösteren tez danışmanım ve sayın hocam Doç. Dr. Muhammed Bülent AKINCI'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Salih BAŞER, Uzm. Dr. Nuray YILMAZ ÇAKMAK ve Uzm. Dr. Emin GEMCİOĞLU'na, istatistiksel değerlendirmemde bana yardımcı olan Uzm. Dr. Mutlu HIZAL'a, yine tezimin verilerini toplamamda büyük katkısı olan Uzm. Dr. Melike RUŞEN METİN'e,

Asistanlık yaptığım dönem boyunca her zaman yanımda olan, bir kardeş ve bir abla sahibi olduğumu her seferinde hissettiren sevgili arkadaşlarım Dr. Oğuzcan GÜMÜŞÇUBUK ve Dr. Özlem ALTINSOY'a, beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistanlığım süresince beraber çalıştığım şu an uzman olmuş ve halen çalışmakta olan asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve diğer klinik çalışanlarına,

Her konuda bana yol gösteren, her zaman ve her koşulda desteklerini hissettiğim, beni bu zorlu yolda yalnız bırakmayan bugünlerin mimarı canım babam ve canım kardeşim Ruşen Emir'e ve geriye dönüp baktığımda övündüğüm her şeyde ki en büyük pay sahibi canım anneme,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Nezir RAMAZANOĞLU

Ankara, 2019

ÖZET

Amaç: Akciğer kanseri tüm dünyada ve ülkemizde en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanser tipidir. Akciğer kanseri tanılı hastalarda hayat kalitesini etkileyen ve prognozu belirleyen bazı faktörler vardır. Sarkopeni, kanser tanılı hastalarda sık görülen, hayat kalitesini bozan ve kötü prognoza sebep olan kaşeksi sendromunun bir parçasıdır. Kanser tanılı hastalarda sarkopeni varlığının erken tespiti ve sarkopeni ciddiyetinin anlaşılması, uygulanacak destek tedaviyi yönlendirebilir. Bu çalışmanın amacı lokal ileri ve metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalardaki sarkopeni sıklığının ve düzeyinin belirlenmesi ile birlikte bu hastalarda görülen sarkopeninin seyri ve sarkopeni ile prognoz arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Materyal ve Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2013 ve Ocak 2018 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbı Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış, 18 yaşından büyük, lokal ileri veya metastatik hastalık olarak değerlendirilen ve tedavi öncesi ve sonrası tıbbi görüntülemeleri hastanemizde yapılan hastalar dahil edildi. Uzman radyolog tarafından hastaların tedavi öncesi ve sonrası çekilen abdomen bilgisayarlı tomografileri değerlendirilerek, üçüncü lomber kesitindeki kas kütlesi cm^2 olarak ölçüldü. Hastaların ölçülen kas kütlesi, hastaların boyunun karesine bölünerek sarkopeni indeksi (cm^2/m^2) hesaplandı. Hastaların arşiv dosyaları taranarak elde edilen demografik ve klinik verileri ile birlikte, hastaların tedavi öncesi ve sonrası ölçülen kas kütlesi ve sarkopeni indeksi değerleri önceden hazırlanmış excel dosyalarına aktarıldı. Verilerin çapraz kontrolleri yapılarak veri hataları minimuma indirildi. Elde edilen veriler SPSS veri tabanına yüklenerek analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya 51 hasta dahil edildi. Hastaların 48'i erkek, 3'ü kadındı. Hastaların 9'u lokal ileri hastalık, 42'si metastatik hastalık olarak değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi incelemelerinde 44 (%86,3) hastanın sarkopenik olduğu, 7 (%13,7) hastanın ise sarkopenik olmadığı gözlendi. Hastalar vücut kitle indekslerine göre değerlendirildiğinde tanı anında normal kilolu olan hastaların, kilolu hastalardan daha sarkopenik olduğu gözlendi ($p<0,006$). Hastaların izlemleri boyunca bakılan kas kütlesi ve sarkopeni indeks değerlerinde anlamlı bir düşüş izlendi ($p<0,001$) ancak kemoterapi alan hasta grubunda ara değerlendirme ile tedavi bitimi sonrası değerler karşılaştırıldığında kas kütlesi ve sarkopeni indeksi değerleri arasında sırasıyla

p<0,039 ve p<0,036 fark saptandı. Hastalar kas kütlesi ve sarkopeni indeksi medyan değerlerine göre ayrılıp değerlendirildiğinde genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerinde anlamlı bir fark bulunmadı. Tanı anında sarkopenisi olan ve olmayan olarak ayrılıp değerlendirildiğinde, genel sağkalım (p<0,5) ve progresyonsuz sağkalım sürelerinde (p<0,22) anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada sarkopeni ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Sarkopeni ise tanı anında 51 hastanın 44'ünde (%86,3) mevcuttur. Kanser tanılı hastalarda sarkopeni sıklığının ve sarkopeni ile prognoz ilişkisinin belirlenmesi ve bu alanda sarkopeni sınır değerlerinin tespit edilmesi için daha geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sarkopeni, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Vücut Kitle İndeksi

ABSTRACT

Aim: Lung cancer is the most common cancer and most common reason of cancer relevant deaths in the world and our country. There are some factors affecting the quality of life and prognosis in patients with lung cancer. Sarcopenia is a part of cachexia syndrome, which is common in cancer patients, deteriorates the quality of life and causes poor prognosis. Early detection of sarcopenia and understanding the severity of sarcopenia in cancer patients may guide the supportive treatment. The aim of this study was to determine the frequency and level of sarcopenia in patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer, and to determine the relationship between the prognosis and the course of sarcopenia in these patients.

Materials and Methods: This study included patients admitted to the Ankara Yıldırm Beyazıt University, Ankara Atatürk Training and Researc Hospital, Department of Medical Oncology between January 2013 and January 2018, diagnosed as non-small cell lung cancer, older than 18 years of age, evaluated as local advanced or metastatic disease and whose pre-treatment and post-treatment medical imaging were performed in our hospital. Abdominal computed tomography of the patients before and after treatment was evaluated by the specialist radiologist and the muscle area in the third lumbar section was measured as cm^2. Sarcopenia index (cm^2/m^2) was calculated by dividing the measured muscle area by the height square of the patients. The archives of the patients were scanned and the demographic and clinical data, as well as the values of muscle mass and sarcopenia index measured before and after treatment were transferred to the previously prepared excel files. Data errors were minimized by cross-checking the data. The obtained data were analyzed by uploading to SPSS database.

Results: 51 patients were included in study. 48 patients were male and 3 were female. 9 patients were evaluated as locally advanced disease and 42 patients were evaluated as metastatic disease. In the pre-treatment examination of the patients, 44 (86.3%) patients were sarcopenic and 7 (13.7%) patients were non-sarcopenic. When the patients were evaluated according to their body mass indexes, it was observed that the patients who were normal weight at the time of diagnosis were more sarcopenic than the patients who were overweight ($p<0.006$). There was a significant decrease in

muscle mass and sarcopenia index values during the follow-up of the patients ($p<0,001$) but when the interim evaluation and post-treatment values were compared in the patient group receiving chemotherapy, $p<0,039$ and $p<0,036$ differences were found between muscle mass and sarcopenia index values, respectively. When the patients were evaluated according to the median values of muscle mass and sarcopenia index, there was no significant difference in overall survival and progression-free survival. There was no significant difference in overall survival ($p<0.5$) and progression-free survival ($p<0.22$) when diagnosed with and without sarcopenia seperated at the time of diagnosis.

Conclusion: In this study, no significant relationship was found between sarcopenia and overall survival and progression-free survival. Sarcopenia was present in 44 (86.3%) of 51 patients at the time of diagnosis. Further studies are needed to determine the incidence of sarcopenia in cancer patients and the relationship between sarcopenia and prognosis and to determine the limit values of sarcopenia in this area.

Key Words: Sarcopenia, Non Small Cell Lung Cancer, Body Mass Index

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

ÖZET ii

ABSTRACT iv

İÇİNDEKİLER vi

KISALTMALAR viii

TABLOLAR DİZİNİ x

ŞEKİLLER DİZİNİ xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. Akciğer Kanseri 4

2.1.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi 4

2.1.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri 5

2.1.3. Akciğer Kanseri Patolojisi 9

2.1.4. Akciğer Kanserinde Semptom ve Klinik Bulgular 12

2.1.5. Akciğer Kanseri Tanısı 16

2.1.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Evrelendirilmesi 18

2.1.7. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognozu Etkileyen Faktörler..22

2.1.8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Tedavisi 25

2.2. Kaşeksi 31

2.3. Sarkopeni 34

3. MATERYAL VE YÖNTEM 36

4. BULGULAR 40

5. TARTIŞMA ……... 52

6. SONUÇ VE ÖNERİLER ……... 59

7. KAYNAKLAR ……... 61

8. EKLER ……... 81

9. ÖZGEÇMİŞ ……... 82

KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ALK	:	Anaplastik Lenfoma Kinaz
BIA	:	Biyoelektrik Empedans Analizi
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	:	C-Reaktif Protein
DM	:	Diabetus Mellitus
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
DXA	:	Dual X Işını Absorbsiyometri
ECOG	:	Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
EGFR	:	Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
EBUS	:	Endobronşiyal Ultrasonografi
EWGSOP	:	Yaşlılarda Sarkopeni Avrupa Çalışma Grubu
HBYS	:	Hasta Bilgileri Yönetim Sistemi
HT	:	Hipertansiyon
IARC	:	International Agency for Research on Cancer
IASLC	:	International Association for the Study of Lung Cancer
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
KHAK	:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	:	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
L3SMI	:	Üçüncü Lomber Vertebra İskelet Kası İndeksi
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PD-1	:	Programlanmış Hücre Ölüm Proteini 1
PD-L1	:	Programlanmış Hücre Ölüm Ligandı 1
RT	:	Radyoterapi
SABR	:	Sterotaktik Ablatif Radyoterapi
SBRT	:	Sterotaktik Vücut Radyoterapisi
SEER	:	Suveillance, epidemiology, and End Results
SI	:	Sarkopeni İndeksi
SMA	:	İskelet Kası Alanı

TBNA	:	Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
TNM	:	Tümör, Nod, Metastaz
TÜİK	:	Türkiye İstatistik Kurumu
VATS	:	Video Yardımlı Torasik Cerrahi
VEGF	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Akciğer kanserinin başvuru semptom ve bulguları ile görülme sıklığı ……..…….... 13

Tablo 2.2. Sekizinci TNM evreleme sistemi T, N ve M tanımlayıcıları …….. 20

Tablo 2.3. Sekizinci TNM evreleme sistemi evre grupları ……..... 21

Tablo 2.4. KHDAK hastalarında evreye göre 5 yıllık sağkalım yüzdeleri …….…... 22

Tablo 2.5. Güncel sarkopeni tanımı ……...…… 34

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri …….. 42

Tablo 4.2. Hastaların komorbidite durumu ……..…….. 42

Tablo 4.3. Hastalarda tanı anındaki metastatik bölgeler …… 43

Tablo 4.4. Verilen tedavi protokolleri ….…….. 44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Üçüncü lomber kesit görüntüsündeki majör iskelet kasları ……... 38

Şekil 4.1. Histolojik alt tip dağılımı ……...…… 41

Şekil 4.2. Hastalarda tanı anındaki metastatik bölgeler ……. 43

Şekil 4.3. Kemoterapi protokolleri …….…… 44

Şekil 4.4. KRT alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası SMA ve SI değerleri …….. 46

Şekil 4.5. Kemoterapi alan hastaların tedavi öncesi, ara değerlendirme ve tedavi sonrası SMA ve SI değerleri ……...……. 47

Şekil 4.6. Platin doublet tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve ara değerlendirme SMA ve SI değerleri ……. 48

Şekil 4.7. SI Ortancaya göre genel sağkalım grafiği ……...……... 49

Şekil 4.8. SI ortancaya göre progresyonsuz sağkalım grafiği ……...……. 50

Şekil 4.9. Sarkopeni varlığı ve yokluğuna göre genel sağkalım grafiği ……..… 50

Şekil 4.10. Sarkopeni varlığı ve yokluğuna göre progresyonsuz sağkalım grafiği …..51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ), GLOBOCAN verilerine bakıldığında 2018 yılında dünya genelinde 18,1 milyon yeni vaka ve 9,6 milyon kansere bağlı ölüm olacağı tahmin edilmektedir. Bu verilere göre bakıldığında akciğer kanseri, tüm dünyada en sık görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde en sık ikinci ölüm sebebi kanserdir ve Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 yılı verilerine göre akciğer kanserinin kansere bağlı ölümlerin %31'ine sebep olduğu ve ölüme en sık sebep olan kanser türü olduğu görülmektedir (2).

Akciğer kanserleri geleneksel olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki ana histolojik grupta sınıflandırılır. KHDAK, akciğer kanseri vakalarının %85'ni oluşturur. KHDAK; adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom alt tiplerini kapsar. Akciğer kanserinin prognozu kötüdür ve tanı anında hastaların %50'sinden fazlası metastatik evrede saptanır. Tüm evrelerdeki akciğer kanserleri bir arada hesaplandığında 5 yıllık sağkalım yaklaşık %26'dır ve bu oran son 30 yıl içinde belirgin değişiklik göstermemiştir (3).

Akciğer kanseri klinik, biyolojik, histolojik ve moleküler olarak heterojen bir hastalıktır (4). Akciğer kanserlerinin çoğuna tütün dumanında bulunan kanserojenler neden olmakla birlikte, vakaların yaklaşık %20'si "hiç sigara içmeyen" (yaşamları boyunca <100 sigara) kişilerde görülür (5). Dünyada sigara içmeyenlerde her yıl tahmini 300.000 akciğer kanseri ölümü meydana gelir ve bu vakaların çoğunda, belirli bir risk veya maruz kalma tespit edilememektedir (6,7). İşyerlerinde arsenik, asbest, berilyum, kadmiyum, krom, nikel, radon ve vinil klorür dahil birçok işyeri malzemesi kanserojen olarak tanımlanmıştır. Bunlardan asbest, en yaygın olanıdır ve yalıtım özellikleri için yaygın kullanılmıştır ve 1940'lı yılların başlarında akciğer için kanserojen olarak tanımlanmıştır (8).

Akciğer kanseri kötü prognozla seyreden bir hastalıktır ve lokalize hastalıkta (Evre I ve II) bile 5 yıllık sağkalım %45'tir (3). Prognoza katkıda bulunan birçok faktör mevcuttur. Bu faktörler; çevresel faktörler, tümörle ilgili faktörler ve hastayla ilgili faktörler olarak gruplandırılabilir (9). International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), 1990 ve 1999 yılları arasındaki veri tabanında cerrahi olarak rezeke edilen hastaları değerlendirmiş ve bağımsız prognostik faktörler arasında patolojik Tümör Nod Metastaz (TNM) evresi, yaş, cinsiyet ve histolojik hücre tipini tanımlamıştır. Bu faktörler diğer değişkenlerle de bağlantılıdır (10). Özetle, prognostik bir modelin geliştirilmesi karmaşık, duruma özgü ve sürekli değişmektedir. Akciğer kanserinde klinik olarak anlamlı ve kapsamlı bir prognostik tahmin modelinin geliştirilmesi gerekmektedir (4).

Kanser kaşeksisi, konvansiyonel beslenme desteği ile tam olarak tersine çevrilemeyen ve ilerleyen fonksiyonel bozulmalara yol açan, devam eden bir iskelet kas kütlesi kaybı ile karakterize çok faktörlü bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (11). Kaşeksi, kanserin olumsuz bir etkisi olarak uzun zamandan beri bilinmektedir. Fiziksel fonksiyon azalması, kanser tedavisine toleransın azalması ve sağkalımın azalmasıyla ilişkilidir (12-15). Patofizyolojisi, düşük miktarda gıda alımı ve anormal metabolizmanın değişken bir kombinasyonu ile harekete geçirilen negatif bir protein ve enerji dengesi ile karakterize edilir (11). Kaşeksinin klinik yönetimi şu anda hem sınırlı hem de karmaşıktır. Bu aşamada, tedavinin amacı semptomların hafifletilmesi ve hem hasta hem de aile için yaşam kalitesinin azalmasını engellemeyi sağlamaktır (16).

Yunanca sarx (et) ve penia (yoksulluk) kelimelerinden kaynaklı sarkopeni, yaşa bağlı kas dokusu kaybıdır. Kas kaybı 30 yaş civarında yavaşça başlar ve tipik olarak 65 yaş civarında hızlanır (17). Sarkopeni hastalık insidansı, yaşla beraber artan kanser hastaları için özellikle önemlidir (18). Ayrıca, artmış inflamasyon ve kanser ile ilişkili bozulmuş besin alımı, yaşlı bireyler arasında kas kaybını artırabilir. Kanser tanılı hasta popülasyonunda kas kaybı, önemli ölçüde komplikasyonlarla ilişkilidir. Kas kütlesi kaybı, tümörün ilerlemesi, kemoterapiye bağlı toksisite sıklığının artması ve hastanede kalış süresinin uzaması gibi önemli morbiditelere yol açar (17).

Sarkopeni ile KHDAK arasında güçlü bir ilişki vardır. Özellikle ileri evre akciğer kanseri hastalarda sarkopeni insidansının yüksek olduğu görülmüştür (19,20). KHDAK tanılı hastalarda tanı anında sarkopeni olsun veya olmasın verilen tedavi rejimleriyle sarkopeni arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da mevcuttur. Ancak bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yapılan çalışmaların bir kısmında kemoterapinin kas kütlesi kaybını önleyebildiği ancak çalışmaların bir kısmında da çoğu hastada kas kütlesini azalttığı görülmektedir. (21,22). Yapılan bir çalışmada, kemoterapiyi takiben hastalık progresyonu olan hastalar ile hastalık kontrolü sağlanan hastalar karşılaştırıldığında, her iki grup hastada da kas kitlesi kaybı gelişmiştir ancak progresyonu olan hastalarda ki iskelet kası kütlesi kaybının daha fazla olduğu görülmüştür (22).

Sarkopeniyi tanımak bozulmuş fonksiyonel performans ve sakatlıkla ilişkili azalmış güç kaybı ve azalmış kas kütlesi ile ilişkili olduğundan önemlidir. Güncel yayınlanan öneriler sarkopeniyi tanımlamak için çoklu ölçüm teknikleri ve bu tekniklerle ilgili tanım noktaları sağlar. Sarkopeninin değerlendirilmesi için kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans ölçümleri yapılmaktadır. Son araştırmalar, sarkopeni için risk altında olabilecek hastaları, malign hastalığın ilerlemesini teşhis etmek ve izlemek için sıklıkla kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarını kullanmıştır (17).

Bu çalışma ile amacımız KHDAK tanısı ile takip edilen hastalarda sarkopeni sıklığını ve prognostik önemini ortaya koymaktır. Çalışma sonuçları ile bu hasta grubunda sarkopeni veya kaşeksinin erken tespiti ile yaşam kalitesini, sağkalımı ve tedavi komplikasyonlarını iyileştirmek için yapılan ve yapılacak çalışmalara katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Kanser insidansı ve kanser nedenli mortalite dünya çapında artmaktadır. Kanserde benzer seyir devam ettiği takdirde 2030 yılına gelindiğinde yıllık 22 milyon yeni vaka ortaya çıkması, yani 2008 verilerine göre yeni vakalarda %75 artış olması beklenmektedir (23). Akciğer kanseri, her iki cinsiyet bir arada değerlendirildiğinde, en sık teşhis edilen (toplam vakaların %11,6'sı) ve kanser ölümlerinin en önde gelen (toplam kanser ölümlerinin %18,4'ü) nedenidir (1). DSÖ'nün 2015 yılında ölüme neden olan en sık 10 neden içerisinde, akciğer kanseri (diğer kanser türleri hariç) 5. sırada yer almaktadır (24). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, akciğer kanseri erkeklerde en sık teşhis edilen ve kanser ölümünde en önde gelen nedendir. Kadınlar arasında ise en sık tanı alan kanser meme kanseridir. Meme kanserini, kolorektal ve akciğer kanseri izler (1).

Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen ve ölüme en sık neden olan kanserler arasındadır. 2014 yılı verilerine göre akciğer kanseri ülkemizde tüm nüfus ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir, kadınlarda ise beşinci sıklıktadır. Akciğer kanseri ülkemizde, erkeklerde tüm kanserlerin %21'ini, kadınlarda ise tüm kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır (25). DSÖ'nün GLOBOCAN verilerine göre akciğer kanserinin dünyada yaşa standardize edilmiş insidansının erkeklerde 100.000'de 31,5, kadınlarda ise 100.000'de 14,6 olduğu görülmektedir (1). Türkiye'de akciğer kanserinin yaşa standardize edilmiş insidansının erkeklerde 100.000'de 52,5, kadınlarda ise 100.000'de 8,7 olarak saptanmıştır (25). TÜİK verilerine göre 2016 ve 2017 yıllarında ki kansere bağlı ölümlerin %31'inin nedeni akciğerin kanseridir (2). Ülkemizde 2014 yılı verilerine göre akciğer kanserlerinin %79,2'si KHDAK, %16,6'sı KHAK ve %4,2'si diğer olarak sınıflandırılmıştır. KHDAK'nin %43,8'i adenokarsinom, %37,5'i skuamöz hücreli karsinom, %1,8'i büyük hücreli karsinom iken %16,8'inde alt grup sınıflandırılması yapılamamıştır (25).

Akciğer kanseri 19. yüzyılda nadir görülen bir hastalık iken, bugün modern insanın bir hastalığı olarak kabul edilir. Yirminci yüzyıl ortalarında, akciğer kanseri salgın haline gelmiştir. Akciğer kanseri Avrupa ve Kuzey Amerika'da önde gelen ölüm sebeplerinden biridri (26). Akciğer kanserinin primer nedeninin sigara olduğu 1964 U.S. Surgeon General's Smoking and Health raporunda açıkça ortaya konmuştur (27). Raporun yayınlanmasından sonra Kuzey Amerika ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde sigara kullanımı azalmış ve bununla birlikte akciğer kanseri insidansında da azalma görülmüştür. Ne yazık ki dünyanın birçok yerinde sigara kullanımı artmakta ve bununla beraber akciğer kanseri insidansı yükselmektedir. Her ne kadar tütün içiciliği dünyada akciğer kanserinin başlıca nedeni olmaya devam etse de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) yeni akciğer kanserlerinin %60'ını eski sigara içicileri (hayatı boyunca 100'den fazla sigara içmiş, 1 yıldan uzun bir süredir bırakmış) ya da hiç sigara içmemiş (hayatı boyunca 100'den az sigara içmiş) kişiler oluşturmaktadır (26).

Akciğer kanseri 40 yaşından önce nadir, 80 yaşına kadar artan oranlarda ve 80 yaş sonrasında azalan oranlarda görülür. Yaşam boyu akciğer kanseri görülme ihtimali erkeklerde %8, kadınlarda ise %6'dır (26).

2.1.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Yirminci yüzyılın ortalarında akciğer kanseri salgını ortaya çıktığından beri, akciğer kanserinin epidemiyolojisini, nedenlerini ve oluşum modellerini karakterize etmek için yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Aktif sigara içiciliği dahil birçok akciğer kanseri nedeni tanımlanmıştır; çevresel tütün dumanına maruz kalma (pasif sigara içiciliği), pipo ve puro içiciliği, asbest, nikel, krom ve arsenik gibi etkenlere mesleki olarak maruz kalma, evlerde ve madenlerde radon gazı dahil olmak üzere radyasyona maruz kalma ve iç ve dış hava kirliliğine maruz kalma sayılabilir (28).

2.1.2.1. Sigara

Akciğer kanserinin tüm dünyada yaygın olarak görülmesindeki en temel faktör sigara içiciliğidir (28). Sigara içiminin 20. yüzyılda 100 milyon insanı öldürdüğü ve sigara içme şekli değişmediği sürece 21. yüzyılda 1 milyar insanı öldürebileceği tahmin edilmektedir (29). Sigaranın akciğer kanseri dışında larinks, farinks, oral kavite, özefagus, pankreas, renal pelvik ve mesane kanserleri gibi birçok kanserle ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Sigara, ABD ve sigara içiciliğinin yaygın olduğu diğer ülkelerde akciğer kanseri vakalarının %80-90'ını oluşturan nedendir (30).

Akciğer kanseri riski günlük içilen sigara sayısı ve yaşam boyu içilen sigara süresi ile ilişkili olarak artar (31). Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişimini etkileyen diğer faktörler; sigaraya başlama yaşı, inhalasyon derecesi, sigaranın katran ve nikotin miktarı ve filtresiz sigara kullanımıdır (32). Sigara akciğer kanserinin tüm tipleri ile ilişkilidir (33). Ancak gelişmiş ülkelerde akciğer kanserinin histolojik özellikleri son 50 yılda değişmiştir. Adenokarsinom yaygınlaşırken, skuamöz hücreli karsinom azalmıştır (34). Adenokarsinomdaki artış için en muhtemel açıklama, değişen sigara tipidir (28).

Sigara içenlerin, sigara içmeyenlere kıyasla 10 kat veya daha fazla akciğer kanseri gelişme riski mevcuttur. Büyük genomik ölçekli bir çalışma, içilen her 15 sigara için bir genetik mutasyonun indüklendiğini göstermiştir (26). Sigarayı bırakanlar ile sigara içmeye devam edenler karşılaştırıldığında sigarayı bırakanlarda akciğer kanseri gelişme riski azalır (35). Bununla birlikte, 40 yıllık sigara bırakma dönemlerinde bile, eski sigara içenler arasındaki akciğer kanseri riski, hiç sigara içmeyenlere kıyasla artmış durumdadır (36,37).

Çevresel tütün dumanına maruziyet de akciğer kanserinin önemli bir nedenidir (26). International Agency of Research on Cancer (IARC), çevresel tütün dumanına maruz kalmayı bilinen bir insan kanserojeni (sınıf A) olarak sınıflandırmıştır (38). Çevresel tütün dumanına maruz kalmanın, ABD'de yılda 3.000 akciğer kanseri ölümüne ve küresel olarak yılda 21.400 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (39,40). Çevresel tütün dumanı maruziyeti ile ilgili en çok kanıt, sigara içenlerle yaşayan sigara içmeyenlerin %20 ile %30 arasında artmış akciğer kanseri riski taşıdığıdır (41).

2.1.2.2 Mesleki ve Çevresel Maruziyet

Tütün dumanında bulunanlar gibi çevresel kanserojenlere maruz kalma, bronkoepitelyal hücrelerden habis fenotipe geçişi indükler veya kolaylaştırır (26). İş yerlerinde maruz kalınan asbest, arsenik, berilyum, kadmiyum, krom, nikel, radon ve vinil klorür dahil birçok iş yeri malzemesi kanserojen olarak tanımlanmıştır (4).

Asbest, kanserojen olarak tanımlanan maddelerden en yaygın olanıdır ve halen yalıtım amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %5-7'sinin asbest maruziyetine bağlı olduğu ve asbest ile tütün içiciliğinin akciğer kanserini tetiklemek için sinerjistik etki gösterdiğine inanılmaktadır (4). Asbest maruziyeti ile asbest ve sigara ilişkisini inceleyen uzun süreli bir çalışmada sigara içmeyen kohortta akciğer kanseri riski tek başına asbeste maruz kalma ile artmış; sigara içen kohortta hem sigara hem asbest varsa ilave bir artış görülmüştür (42).

Radon gazı ilk kez yeraltı uranyum madenlerinde çalışanlarda akciğer kanseri riskinin artması ile ortaya çıktı. Radonun kanserojen bir madde olarak bilinmesi, ortak bir iç mekan kirletici olarak ev içi radon gazına dikkati çekmiştir (43-46). 13 Avrupa ülkesinde yapılan vaka-kontrol çalışmasının meta-analizinin sonucunda evde saptanan radon ile akciğer kanseri arasında doğrusal bir ilişki saptanmış olup, Avrupa'daki akciğer kanserine bağlı ölümlerin %2'sinin ve yine ABD'deki akciğer kanseri ölümlerinin %2-3'ünün radon maruziyetine bağlı olduğu tahmin edilmektedir (45,46).

Bunlarla beraber iç ve dış hava kirletici kanserojenler mevcuttur. İç hava kirletici kanserojenler arasında ısıtma ve pişirme için kullanılan biyokütle yakıtlarının yan ürünleri bulunur. Dış hava kirliliği ise fosil yakıt yanması ve dizel egzozu tarafından üretilen kanserojen maddeleri içerir (4).

2.1.2.3. Akciğer Kanseri Riskini Artıran Diğer Faktörler

Akciğer kanserini artıran diğer birçok faktör vardır ancak daha önce bahsedilen risk faktörlerine göre bu faktörlerin toplam akciğer kanseri yüküne etkisi azdır.

- **Radyasyon**

Yüksek doz radyasyona maruz kalan popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalar akciğer kanserinin iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın neden olduğu kanserlerden biri olduğunu göstermiştir (47). Tıbbi görüntülemeye bağlı kanser riski, özellikle BT ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanımının artması ve tıbbi görüntüleme kaynaklı olası radyasyon zararlarının tanınmasıyla halk sağlığı açısından endişenin arttığı bir alan olmuştur (4).

Bir diğer maruziyet ise geçirilmiş malignitelerin tedavisi için toraksa radyoterapi (RT) alan hastalarda akciğer kanseri riskinin artmasıdır. Lenfoma nedeniyle mediastene RT alan hastalarda akciğer kanseri riskinin 2,6-7 kat arttığı; meme kanseri nedeniyle mastektomi sonrası RT alan hastalarda riskin 3-4 kat arttığı ve bu riskin sigara içenlerde daha belirgin görüldüğü gösterilmiştir (48,49).

- **Benign Akciğer Hastalıkları**

Altta yatan akciğer hastalığı, akciğer kanserine duyarlılığı arttırabilir (28). Edinilmiş akciğer hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hava akımı tıkanıklığı bozuklukları ve akciğer kapasitesini kısıtlayan fibrotik hastalıklar olmak üzere iki ana başlıkta değerlendirilir (50). Sigara içmek KOAH'ın ana nedenidir ancak sigara içmeyi bıraktıktan sonra bile, KOAH ile akciğer kanseri riskindeki artış arasında güçlü bir ilişki vardır (28,41). KOAH'ın akciğer kanseri ile diğer bir olası bağlantısı ise α-1 antitripsin eksikliğidir. α-1 antitripsin taşıyıcılarının prevelansının akciğer kanserli hastalarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Akciğer kanseri ile ilişkilendirilen bir diğer akciğer hastalığı ise idiyopatik pulmoner fibrozistir (28,52).

- **Genetik Yatkınlık**

Ailede akciğer kanseri öyküsü olmasının, akciğer kanseri riskini 1,7 kat arttırdığı ve birden fazla akrabadaki akciğer kanseri öyküsünün daha büyük risk ile ilişkili olduğu görülmüştür (53).

2.1.3. Akciğer Kanseri Patolojisi

DSÖ, akciğer kanserini solunum epitelinden (bronşlar, bronşiyoller ve alveoller) kaynaklanan tümörler olarak tanımlar (26). Akciğerler ekstratorasik organlarda gelişen kanserlerin sık metastaz yaptığı bir organdır; öte yandan primer akciğer kanseri de sık görülen bir hastalıktır ve primer akciğer tümörlerinin kabaca %95'i karsinomlardır (3).

Akciğer karsinomları KHAK ve KHDAK olarak iki ana grup olarak sınıflandırılmaktadır. KHDAK; adenokarsinomları, skuamöz hücreli karsinomları ve büyük hücreli karsinomları kapsar ve toplam akciğer kanserlerinin %85'ini oluşturmaktadır (3).

Kansere yol açan değişiklikler dizisi en iyi skuamöz hücreli karsinomlarda gösterilmiştir. İnvazif kanser gelişim sürecinde önce zararsız bir bazal hücre hiperplazisi ve skuamöz metaplazi, daha sonra skuamöz dsiplazi ve karsinoma in situ ve ardından invazif karsinom meydana gelir. Epitelyal değişiklikler bu süreçte gittikçe şiddetlenir. Diğer histolojik alt tiplerde de benzer bir sıra mevcuttur (3).

Akciğer karsinomları morfolojisi tipik olarak sert, gri-beyaz renkli, küçük mukozal lezyonlar olarak başlar ve intraluminal kitle olarak ortaya çıkabilir, bronşiyal mukozayı infiltre edebilir ya da komşu akciğer parankimini iter tarzda büyüyen büyük kitle olarak gelişebilir. Büyük kitlelerin bazıları santral nekroza sekonder kavitasyon gösterebilir ya da fokal kanama alanları içerebilir. Bu tümörler plevraya uzanabilir, plevral boşluğu ve göğüs duvarını infiltre ederek komşu intratorasik organlara yayılabilir. Lenfatik ya da hematojen yolla daha uzak yayılım meydana gelebilir (3).

DSÖ'nün 2015 yılında akciğer kanseri sınıflaması yayınlamıştır. Bu sınıflama akciğer kanseri genetiği ve tedavisindeki dikkate değer gelişmeler nedeniyle önemli değişikliklerle birlikte yayınlandı. 2015 DSÖ'nün Akciğer Kanseri Sınıflama Kılavuzu'nda göze çarpan en önemli değişiklikler ve öneriler şunlardır (54):

- Rezeke edilen akciğer kanserleri de dahil olmak üzere sınıflandırma boyunca immünohistokimyanın kullanılması,
- İleri akciğer kanseri hastaları için tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesine yardımcı olmak için özellikle moleküler testlerin entegrasyonu gibi genetik çalışmalara yeni bir vurgu,

- Rezeke edilen akciğer kanserlerinin sınıflandırılmasına farklı bir yaklaşımla küçük biyopsiler ve sitoloji için yeni bir sınıflandırma,
- Akciğer adenokarsinomuna tamamen farklı bir yaklaşım,
- Büyük hücreli karsinom teşhisini sadece, geriye kalan eski büyük hücreli karsinom alt tiplerinin farklı kategorilere yeniden sınıflandırılmasıyla açık bir şekilde morfolojik veya immünohistokimyasal farklılaşma içermeyen rezeke edilmiş tümörlerle sınırlandırılması,
- Skuamöz hücreli karsinomların, skuamöz farklılaşmanın immünohistokimya kanıtını gerektiren keratinize edici olmayan tümörler ile keratinize edici, keratinize edici olmayan ve bazaloid alt tiplerinde yeniden sınıflandırılması,
- Nöroendokrin tümörlerin tek bir kategoride toplanmasıdır.

2.1.3.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85'ini oluşturan bu grubun büyük bir kısmını adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom oluşturur. Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinomun yerini alarak en baskın histolojik tip olmuştur (3). KHDAK histolojik tiplerini ayırt etmek çok önemlidir, çünkü bazı kemoterapötik ajanlara farklı tepki verirler. İmmünohistokimyasal boyamalar ve genetik karakterizasyon, alt tipler arasında ayrım yapmayı kolaylaştırabilir (55,56).

- **Adenokarsinom**

Adenokarsinom son yıllarda skuamöz hücreli karsinomu geçerek en sık görülen akciğer kanseri tipi olmuştur. Kadınlarda, sigara içmeyenlerde ve 45 yaş altındaki bireylerde en sık görülen primer akciğer kanseri tipidir (3). Adenokarsinom insidansındaki artışın, 1960 yıllarında düşük katranlı filtre sigaraların kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (57).

Adenokarsinom klasik olarak glandüler bir paternde ortaya çıkan veya sitoplazmik mukus taşıyan bir kanser olarak tanımlanır. KHDAK'nin histolojik tipleri arasında ayrım yapabilmek için kullanılan immünohistokimyasal analiz yöntemlerinden TTF-1 ve Napsin A, adenokarsinom belirteçleri olarak kabul edilir (58). Histolojik tanıda glanduler diferansiyasyon, müsin pozitifliği ya da TTF-1 ve/veya Napsin A ekspresyonu gereklidir. DSÖ'nün 2015 sınıflamasında prognostik önemi olması nedeniyle rezeksiyon yapılan tümörlerin patolojik tanımlamasında tümörün baskın paterninin de belirtilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Lepidik baskın patern iyi prognoz, asiner ve papiller intermediate prognoz, solid ve mikropapiller baskın patern kötü prognoz göstermektedir. Solid ve mikropapiller baskın tiplerin adjuvan kemoterapiden fayda gördükleri belirtilmiştir (26,54).

Bir grup adenokarsinom, özellikle Uzakdoğu kökenli sigara içmeyen kadınlarda gelişenler, epidermal büyüme faktör reseptöründe (EGFR) aktive edici mutasyonlar içerir. EGFR mutasyonu adenokarsinomların %10-35'inde görülür. KHDAK tanısı almış Kuzey Amerikalı hastaların %10-15'inde EGFR mutasyonu tespit edilmiştir (26). Adenokarsinomların %4-6'sında ise EML5- Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) tirozin kinaz füzyon genleri ve c-MET tirozin kinaz gen amplifikasyonları görülür. Bu genetik değişikliklerin bulunması, tümöre ait genetik özelliklerinin ilaç seçimini belirlediği yeni bir dönemi, "kişiselleştirilmiş" akciğer kanseri tedavisi dönemini başlatmıştır (3).

- **Skuamöz Hücreli Karsinom**

Skuamöz hücreli karsinomlar erkeklerde daha sıktır ve sigara öyküsü ile yakından ilişkilidir (3). Yirminci yüzyılın ilk yarısında, ABD'de tanı konulan en yaygın KHDAK alt tipi skuamöz hücreli karsinomdur. Ancak son altı dekatta sigara tüketimindeki düşüşle birlikte skuamöz hücreli karsinomun azalması nedeniyle adenokarsinom ABD'de ki akciğer kanserinin en sık görülen histolojik alt tipi haline gelmiştir (26). Ana bronşlarda santral olarak gelişme eğilimi vardır ve nihayetinde lokal hiler lenf nodlarına yayılım meydana gelir. Bununla birlikte, diğer histolojik tiplerle karşılaştırıldığında toraks dışına daha geç çıkar (3).

DSÖ'nün 2015 sınıflamasında skuamöz hücreli karsinom; keratinize, non keratinize ve bazaloid alt tiplerine ayrılmıştır. Keratinizasyon göstermeyen skuamöz hücreli karsinom alt tiplerini diğer histolojik tiplerden ayırt etmek için ise P40 veya P63 gibi pozitif skuamöz belirteçlerle imünohistokimyasal boyama yapılması gereklidir (54).

- **Büyük Hücreli Karsinom**

Büyük hücreli karsinomlar akciğer kanserinin %10'undan azını oluşturur. Bu tümörler KHAK ve glandüler veya skuamöz farklılaşmanın sitolojik ve mimari özelliklerinden yoksundur (26). Büyük hücreli karsinom tanısı küçük biyopsiler ve sitolojik örneklerle konulmamalı, sadece rezeke edilen tümörlerde tanı konulması önerilmektedir (54). Büyük hücreli karsinomlar, muhtemelen diferansiasyonlarını ışık mikroskobik incelemede tanınamayacak kadar kaybetmiş olan skuamöz hücreli karsinomlar ya da adenokarsinomlardır. Hücreler tipik olarak büyük nükleuslara, belirgin nükleollere ve orta genişlikte sitoplazmalara sahiptir (3).

2.1.4. Akciğer Kanserinde Semptom ve Klinik Bulgular

Prototipik akciğer kanseri hastası, kadın veya erkek cinsiyette, sigara içme öyküsü olan yedinci dekatta olan kişilerdir. Sigara içmeyen kişilerde gelişen akciğer kanseri kadınlarda ve Doğu Asyalılarda daha yaygındır. Akciğer kanseri teşhisi konan hastaların yarısından fazlasında tanı anında lokal ileri veya metastatik hastalık görülür (26). Akciğer kanserli hastaların yaklaşık dörtte biri erken dönemde teşhis edilir. Bu hastalar tipik olarak semptomsuzdur ve kanser dışı konuların değerlendirilmesi sırasında tesadüfen tespit edilir (4).

Bu hastalarda görülen semptomlar; tümör ile ilgili semptomlar, uzak bölge metastazları ile ilgili semptomlar veya paraneoplastik sendromlar nedeniyle ortaya çıkar. En sık görülen akciğer semptomları öksürük, hemoptizi ve dispnedir (59). Yapısal semptomlar olarak anoreksi, kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi görülebilir (26).

Akciğer kanserli hastaların başvuru sırasındaki semptom ve bulguların görülme sıklıkları Tablo 2.1.'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Akciğer kanserinin başvuru semptom ve bulguları ile görülme sıklığı

Semptom ve Bulgular	Görülme Sıklığı
Öksürük	% 8-75
Kilo Kaybı	% 0-68
Dispne	% 3-60
Göğüs Ağrısı	% 20-49
Hemoptizi	% 6-35
Kemik Ağrısı	% 6-25
Çomak Parmak	% 0-20
Ateş	% 0-20
Halsizlik	% 0-10
Süperior Vena Cava Sendromu	% 0-4

Tablo (59) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

2.1.4.1. Primer Tümör ile İlişkili Semptom ve Bulgular

Santral veya endobronşiyal bileşeni olan tümörler öksürük, hemoptizi, wheezing, stridor, dispne veya postobstrüktif pnömoni ile ortaya çıkabilir. Primer tümörün periferik büyümesi, plevral veya göğüs duvarı tutulumuna bağlı ağrıya ve tümör kavitasyonundan kaynaklı akciğer apsesi semptomlarına neden olabilir (26).

Öksürük, en sık görülen semptomdur ve endobronşiyal tahriş, parankimal infiltrasyon veya postobstrüktif pnömoniden kaynaklanabilir. Dispne eşlik edebilir. Dispne; solunum yolu tıkanıklığı, lenfanjit yayılması, plevral efüzyon, pulmoner tromboembolizm olmak üzere tümörle ilgili çeşitli sorunlardan kaynaklanabilir (4,59).

Akciğer kanserine eşlik eden hemoptizi nadiren masif olur. Hastalar, balgamda az miktarda kanı öksürükle atabilirler. Persistant hemoptizi az miktarda olsa bile sigara ve KOAH öyküsü olan hastalarda endobronşiyal tümör olasılığını düşündürmelidir (59). Bununla birlikte hemoptizi, normal veya lokalize olmayan bir göğüs radyografisinde bile akciğer kanseri belirtisi olabilir (60).

2.1.4.2. İntratorasik Yayılım ile İlişkili Semptom ve Bulgular

Toraks içindeki bazı yapılar, lokal yayılım veya lenf yayılımı ile tümörün yayılmasına karşı hassastır. En yaygın yayılma yerleri hiler ve mediastinal lenf nodlarıdır. Tümörün toraks içindeki bölgesel yayılımı sonucu oluşan belirtiler; plevra, sinirler, kan damarları ve göğüs duvarı dahil olmak üzere diğer yapılara invazyon veya obstrüksiyonla ilgilidir (59).

Birçok hastada akciğer kanserinde spesifik olmayan göğüs rahatsızlığı olabilir. Göğüs duvarının invazyonu ağrılı yumuşak doku kitlelerine veya kaburga destrüksiyonuna neden olabilir (59). Malign plevral efüzyon ağrıya, dispneye ve öksürüğe neden olabilir (26).

Akciğer tümörü bazı sinirlere lokal invazyon gösterir. Rekürren laringeal sinir felci tipik olarak sol taraftaki tümörlerin, sol rekürren laringeal sinire basısı sonucu görülür. Sonuç olarak ortaya çıkan vokal kord paralizisi ses kısıklığına, öksürüğe ve aspirasyonlara neden olabilir (59).

Pancoast sendromu, akciğer apeksinde bulunan tümörün sekizinci servikal ile birinci ve ikinci torasik sinirlerine invaze olarak ve lokal olarak büyümesi sonucu gelişir. Karakteristik olarak kolun ulnar dağılımında yayılan omuz ağrısı ile ortaya çıkar ve genellikle Horner sendromu ile bir arada bulunur (26).

Akciğer kanseri, superior vena cava sendromunun en sık sebebidir (61). Hastalar tipik olarak yüz ve boyun şişliği yaşarlar ve daha az sıklıkla disfaji, öksürük, baş ağrısı, baş dönmesi ve bulanık görmeyi tanımlayabilirler. Fizik muayenede fasiyal ödem ve plethore, dilate boyun damarları ve göğüste belirgin bir venöz patern görülebilir (59).

Perikard, akciğer kanseri tarafından doğrudan yayılma veya lenfatik yayılım ile kalp tutulumunun en yaygın bölgesidir. Zaman zaman perikardiyal tamponad ve aritmi olarak ortaya çıkan perikardiyal efüzyon ortaya çıkabilir (59).

2.1.4.3. Ekstratorasik Yayılım ile İlgili Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri herhangi bir organa metastaz yapabilir. Hastaların yaklaşık üçte biri uzak metastazların bir sonucu olarak semptomlar gösterir (26). Uzak metastazı olan hastalarda genellikle spesifik olmayan anoreksi, kilo kaybı veya yorgunluk gibi sistemik semptomlar görülür (62). Metastazın en yaygın görüldüğü bölgeler lenf bezleri, karaciğer, adrenal bezler, kemik, beyin ve plevradır (59).

Karaciğer metastazı olanlarda hepatomegali, sağ üst kadran ağrısı, ateş, anoreksi ve kilo kaybı olabilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve biliyer tıkanmalar nadirdir. Adrenal bez metastazları yaygındır ancak metastatik kitle çok büyük olmadıkça nadiren ağrıya veya adrenal yetmezliğe neden olur (26).

Kemik ağrısı, başvuru sırasında hastaların %6-25'inde görülen metastatik akciğer kanserinin sık görülen bir belirtisidir. Her ne kadar vertebral kemikler metastazlar için en yaygın bölge olsa da herhangi bir kemik tutulabilir (59).

Sinir sisteminin akciğer kanserine bağlı malign tutulumu en sık intrakraniyal metastaz olarak görülür. Baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbetler veya zihinsel durum değişiklileri gibi semptomlar görülebilir ancak nörolojik semptomlar paraneoplastik sendromlarla da ilişkili olabilir (59). Akciğer, başlangıçta semptomatik beyin metastazı ile ortaya çıkan kanserlerin %70'inin primer bölgesidir (63).

2.1.4.4. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendromlar akciğer kanserli hastalarda, özellikle KHAK tanılı hastalarda sık görülür. Genellikle tümörün başarılı tedavisi ile ortadan kalkar. Paraneoplastik sendromlar bazı durumlarda tümörün biyolojik aktiviteye sahip hormon sekrete etmesi ile ortaya çıkar ancak çoğu durumda patofizyoloji bilinmemektedir. Anoreksi, kaşeksi, kilo kaybı, ateş ve baskılanmış bağışıklık sistemi semptomları, bilinmeyen etiyolojiye sahip veya en azından iyi tanımlanmamış paraneoplastik sendromlardır (26). Artık bu sendromların çoğunun benzer temel

mekanizmaları paylaştığı kabul edilmektedir. Genel olarak konuşursak ya hormon temelli ya da immünolojik temelli olarak kategorize edilebilirler (59).

Hormonal paraneoplastik sendromlar arasında daha sıklıkla görülenler; ektopik Cushing sendromu, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, malign hiperklasemi, karsinoid sendrom olarak sayılabilir. Daha sık görülen immünolojik sendromlar ise; Anti-Hu sendromu, Anti-Yo sendromu, Anti-Ri sendromu, Lambert-Eaton sendromu, otoimmün otonom gangliopati olarak karşımıza çıkmaktadır (59).

Endokrinolojik sendromlar hastaların %12'sinde görülür. Hiponatremi, antidiüretik hormonun veya muhtemelen atriyal natriüretik peptidin uygunsuz salgılanmasından kaynaklanabilir (26). Paratiroid hormon ilişkili peptidin ektopik üretimine bağlı hiperkalsemi, kemik metastazlarına bağlı hiperkalsemiden daha yaygındır. Ektopik kortikotropin salgılanması sonucu oluşan Cushing sendromu, genellikle KHAK ve erken dönem karsinoid tümörlerle ilişkilidir (4).

2.1.5. Akciğer Kanseri Tanısı

Çoğu hastada deneyimli bir klinisyen yüksek oranda güvenilirlikle (%95) akciğer kanserinin klinik teşhisini yapabilir (64). Buna katkıda bulunan ana faktörler, akciğer kanserinin gelişimi için risk faktörleri (örneğin yaş, sigara öyküsü, aile öyküsü, KOAH varlığı), klinik prezantasyon ve lezyonun BT'de ki radyolojik görüntüsüdür (4). Akciğer kanseri şüphesi olan tüm hastalarda tanıyı doğrulamak için doku örneklemesi gerekir. KHDAK hastaları için moleküler testlere daha fazla önem verildiğinden, analiz için yeterli doku sağlamak için kor biyopsi tercih edilir. Tümör dokusu, fiberoptik bronkoskopi sırasında bronşiyal veya transbronşiyal biyopsi gibi minimal invaziv teknikler, ince iğne aspirasyon biyopsisi veya görüntü kılavuzluğu kullanılarak perkutan biyopsi veya endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) kılavuzluğunda biyopsi ile elde edilebilir. Metastatik hastalık şüphesi olan hastalarda yumuşak doku kitlesinin perkutan biyopsisi, litik kemik lezyonu, plevral veya karaciğer lezyonu veya malign plevral efüzyondan elde edilen yeterli bir hücre bloğu ile teşhis doğrulanabilir (26).

Akciğer kanseri olasılığı yüksekse, evre değerlendirmesine devam etmek, tanıyı onaylamaktan daha etkilidir (64-66). Örneğin potansiyel bir soliter metastaz veya

şüpheli bir mediastinal lenf nodunun biyopsisi hem evreyi hem de teşhisi doğrulayabilir (4).

Klinik tanının güvenirliğinin daha az kesin olduğu durumlar da vardır. Bu durum en sık lokalize, soliter bir pulmoner nodül durumunda ortaya çıkar. Soliter pulmoner nodül; 3 santimetre çapından küçük, normal akciğer ile çevrili ve toraks içindeki lenfadenopati veya plevral efüzyon gibi diğer anormallikler ile ilişkili olmayan soliter lezyon olarak tanımlanır. Bu nodüller genellikle başka nedenlerle yapılan görüntüleme çalışmalarında rastlantısal olarak bulunur (4). Kanser olasılığının yaklaşık %5-65 arasında olduğu durumlarda PET ile görüntüleme bir yönetim algoritması tanımlamakta yardımcı olabilir (67,68). PET kesin olarak teşhis koymaz; bu nedenle sadece bir biyopsi veya gözlemle devam etmeyi haklı gösterecek kadar akciğer kanseri olasılığını değiştirdiğinde yararlı olur. PET görüntülemesi pozitif olsa da patolojik doğrulama gereklidir. Yanlış pozitif PET sonuçları tüberküloz, mantar enfeksiyonları, romatoid nodüller ve sarkoidoz gibi enflamatuar veya enfeksiyöz süreçlerde ortaya çıkabilir (4). Bu durumlar dışında 1 cm'den küçük solid lezyonlar ve 3 cm'den küçük solid olmayan lezyonlarda da yanlış pozitif sonuçlar verebilir.

İngiliz Toraks Derneği, akciğer kanseri şüphesi olan tüm hastaların 7 gün içinde bir solunum uzmanı tarafından değerlendirilmesini ve teşhis testlerinin sonuçlarının hastaya 2 hafta içinde iletilmesini önerir (69). Genel olarak tanı ve evrelemenin 6 hafta içinde tamamlanması ve değerlendirme sürecinin 8 haftayı geçtiği durumlarda evre değişebileceği için yeniden evreleme yapılması önerilmektedir (65). Bununla birlikte akciğer kanseri yönetimini planlamak için multidisipliner ekiplerin kullanılmasını önerilmektedir (69-72).

Hastalığın patolojik tanısı konulduktan sonra, ileri evre veya metastatik KHDAK'nde, kanserin histolojik alt tipine göre çeşitli moleküler analizler yapılmalıdır. Adenokarsinom veya NOS alt tipinde EGFR, ALK, ROS1, BRAF ve PD-L1 mutasyonlarına bakılmalıdır. Skuamöz hücreli karsinomda ise PD-L1 mutasyonuna bakılmalı ve miks tip histoloji olması durumunda ROS1 ve BRAF mutasyonlarına, miks tip histoloji veya sigara içiciliğinin olmaması durumunda EGFR ve ALK mutasyonlarına bakılmalıdır (73).

2.1.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Evrelendirilmesi

Tümör evresinin değerlendirilmesi, akciğer kanseri olduğu bilinen veya şüphelenilen tüm hastaların değerlendirilmesinin kritik bir yönüdür. Evreleme, tedavi planının belirlenmesinde ki en önemli aşamadır. Evrelendirme süreci akciğer kanseri konusunda güçlü bir şüpheye varır varmaz başlamalıdır (4). KHDAK şüphesi olan hastalarda, doku tanısı için kullanılabilecek birden çok yöntem vardır. Bu yöntemler: balgam sitolojisi, bronkoskopi eşliğinde biyopsi ve transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBNA), EBUS kılavuzluğunda biyopsi, görüntüleme kılavuzluğunda transtorasik kor biyopsi, toransentez, mediastinoskopi, video yardımlı torasik cerrahi (VATS) ve açık cerrahi biyopsidir. Hastanın doku tanısı ile beraber ilk değerlendirilmesinde; performans durumu, kilo kaybı ile sigara öyküsü sorgulanır ve toraks ile abdomen BT görüntülemeleri, tam kan sayımı, biyokimyasal kan tetkikleri ve solunum fonksiyon testi planlanır (73).

KHDAK'li tüm hastalarda BT, PET veya tercihen PET/BT ile ilk radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. PET ve BT'ye kıyasla PET/BT'nin KHDAK'de evreleme doğruluğunu artırdığı gösterilmiştir (26). Hastaların Evre IB'ye kadar beyin görüntülemesi yapılması hekimin isteğine bağlı olsa da Evre II ve sonrası için yapılması gereklidir (73). Beyin metastazlarını göstermede ise manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en etkili yöntemdir (26).

Kapsamlı klinik değerlendirme primer tümörün yayılıp yayılmadığını belirlemede önemli ilk adımdır. Yapısal semptomlar, fokal semptomlar, fizik muayene anormallikleri veya açıklanamayan laboratuvar bulguları uzak metastazları akla getirebilir (4). Klinik değerlendirme pozitif ancak odak bulmada az ipucu varsa uzak metastazlar için görüntüleme gereklidir (74).

Akciğer kanserinin erken teşhisi, cerrahi rezeksiyon ile potansiyel olarak tedavi edilebilir. Bundan dolayı uygun bir tarama yöntemi ile kanserin erken teşhisinin sağlanması hedeflenmektedir. Akciğer grafisi ile yapılan taramaların, akciğer kanserine özgü mortalite üzerinde bir etkisi olmadığı ortaya konmuştur. Düşük dozlu BT ile yapılan taramaların esas alındığı çalışmalarda ise, akciğer grafisi ile yapılan taramalardan daha fazla akciğer kanseri tespit ettiği görülmüştür. Bu çalışmalarda tespit edilen akciğer kanserlerinin %85'inden fazlası Evre I olarak sınıflandırılmıştır.

Düşük doz BT ile taramanın akciğer grafisi ile taramadan daha iyi sonuçlar vermesine rağmen; düşük dozlu BT'nin yüksek oranda yanlış pozitif veya negatif sonuç vermesi, taranan kişilerin radyasyona maruz kalması, taranan kişilerde aşırı kaygı ve duygusal strese sebep olması ve önemli maliyetlere sebep olması gibi olumsuz tarafları mevcuttur. Bu olumsuzluklara rağmen düşük doz BT ile tarama önerilmektedir (26). Ancak bu tarama yöntemi hem dünyada hem de ülkemizde yaygınlaşmamıştır.

2.1.6.1. Sekizinci TNM Evreleme Sistemi

TNM evreleme sistemi faydalı prognostik bilgi sağlar ve tüm KHDAK hastalarını evrelemek için kullanılır. Çeşitli T (tümör boyutu), N (bölgesel lenf nodu tutulumu) ve M (uzak metastaz varlığı ve yokluğu) bulguları farklı evre grupları oluşturmak için birleştirilir (26).

Akciğer kanserinin TNM sınıflamasının 7. versiyonu Eylül 2009'da yayınlanmış ve Ocak 2010'da yürürlüğe girmiştir. Yeni revizyon IASLC Uluslararası Evreleme Projesi tarafından önerilmiştir. Proje IASLC tarafından organize edilmiş ve 100.000'den fazla olgu 46 merkez ve 19 ülkenin katılımıyla analiz edilmiştir. Öneriler Uluslararası Kanser Kontrol Birliği ve Amerikan Kanser Komite Ortaklığı'nın katılımı ile 8. TNM sınıflaması olarak, Ocak 2017'de yürürlüğe girmiştir (75).

Hastalık evresi tedavi seçeneklerine yönlendirme hususunda birkaç prognostik faktörden belki de en önemlisidir. Bazı T ve M tanımlayıcılarında yapılan değişiklikler bu vakaların yedinci baskıya göre belirlenecek evreden farklı bir evreye atanmasına neden olmuştur. Ek olarak bazı TNM alt gruplarını yeni bir evre grubuna taşınmıştır. Bunula birlikte mevcut N tanımlayıcılarına dair sekizinci baskıda değişiklik önerilmemiştir (75). Sekizinci TNM Evreleme Sistemi Tablo 2.2. ve Tablo 2.3.'te verilmiştir.

Tablo 2.2. Sekizinci TNM evreleme sistemi T, N ve M tanımlayıcıları

T – Primer Tümör	
Tx	Tümörün değerlendirilemediği 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
T1	Normal akciğer veya viseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤3 cm tümör
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** veya şu özelliklere sahip tümör **-Karinaya uzaklığına veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu** -Viseral plevral invazyonu **-Hiler bölgeye uzanan atelektazi (lobar veya total) veya obstrüktif pnömoni**
T2a	**Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤4 cm**
T2b	**Tümörün en geniş çapı >4 cm, ≤5 cm**
T3	**Tümörün en geniş çapı >5 cm, ≤7 cm** veya aynı lobda tümör nodülü(leri) olması veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: -Göğüs duvarı invazyonu (parietal plevra ve superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard
T4	**Tümörün en geniş çapı >7 cm** veya ipsilateral farklı bir lobda tümör nodülü(leri) olması veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: -**Diyafram**, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra ve karina
N – Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi.
N0	Bölgesel lenf nodu yok.
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf nodlarına metastaz
M – Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
M1a	Karşı taraf akciğerde aynı tümör nodülü(leri), plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
M1b	**Tek ekstratorasik organda tek metastaz**
M1c	**Tek veya birçok organda birden çok metastaz**

Tablo (75) numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Not: Yedinci TNM evrelemesine göre değişiklik olanlar koyu olarak belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Sekizinci TNM evreleme sistemi evre grupları

T veya M tanımlayıcısı	N tanımlayıcısı			
	N0	**N1**	**N2**	**N3**
T1a	**IA1**	**IIB**	**IIIA**	**IIIB**
T1b	**IA2**	**IIB**	**IIIA**	**IIIB**
T1c	**IA3**	**IIB**	**IIIA**	**IIIB**
T2a	**IB**	**IIB**	**IIIA**	**IIIB**
T2b	**IIA**	**IIB**	**IIIA**	**IIIB**
T3	**IIB**	**IIIA**	**IIIB**	**IIIC**
T4	**IIIA**	**IIIA**	**IIIB**	**IIIC**
M1a	**IVA**	**IVA**	**IVA**	**IVA**
M1b	**IVA**	**IVA**	**IVA**	**IVA**
M1c	**IVB**	**IVB**	**IVB**	**IVB**

Tablo (75) nolu referanstan uyarlanmıştır.

2.1.6.2. Sekizinci TNM Evreleme Sistemindeki Değişiklikler

Sekizinci evreleme sistemi T ve M kategorilerinde önerilen değişiklerle birlikte geliştirilmiştir. Mevcut N tanımlayıcılarına dair sekizinci evreleme sisteminde değişiklik önerilmemiştir. Ayrıca Evre IIIC, Evre IVA ve Evre IVB gibi alt evreler oluşturulmuştur (75).

Sekizinci TNM evreleme sisteminde tümör boyutu 5 cm'ye kadar olan tümörlerde, tümörün her bir cm'si için bir T tanımı yapılmış (T1a, T1b, T1c, T2a, T2b), 5 cm'den büyük ancak 7 cm ve altındaki tümörler T3, 7 cm'den büyük tümörler ise T4 olarak tanımlanmıştır. Ana bronş tutulumunun (karina tutulumu olmaksızın) karinadan uzaklığına bakılmaksızın ve kısmi veya total atelektazi veya hiler bölgeye uzanan, akciğerin belli bir bölgesini tutan obstrüktif pnömonitis T2 olarak sınıflandırılmıştır. Diyafragmaya invazyon ise T4 olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca mediastinal plevra invazyonu ise T tanımlaması içerisinden çıkarılmıştır (75).

Evreleme sisteminde lenf nodu tutulumu ile ilgili değişiklik yapılmamasına rağmen, patolojik N1 ve N2 lenf nodu tutulumlarının sağkalım analizlerinde, tutulan lenf nodu istasyonunun (N1-N2) ve sayısının (birden fazla) sağkalıma etki ettiği saptanmıştır (75).

Ekstratorasik metastazlar tek organ tek metastaz, tek organda multipl metastaz ve multipl organda multipl metastaz şeklinde gruplara ayrılmıştır. Bu çalışmada M1a var olan yedinci evreleme sistemine göre tanımlanmıştır. M1b kategorisi tek organda tek metastazı tariflemektedir ve M1a ile M1b yeni evrelemede evre IVA'ya taşınmıştır. Daha sık görülen durum olan genellikle birden fazla organda olan birden fazla metastatik odak M1c olarak sınıflanmış ve evre IVB olarak değerlendirilmiştir. Sağkalım analizlerinde tek ekstratorasik metastaz ile multipl ekstratorasik metastazın sağkalımlarının farklı olduğu görülmüştür (75).

2.1.7. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognozu Etkileyen Faktörler

Prognozu öngörebilmek için bir sistem geliştirmek karmaşıktır Prognoza katkıda bulunan birçok faktör vardır ve bunlar; çevresel faktörler, tümörle ilişkili faktörler ve hastayla ilişkili faktörler olarak gruplandırılabilir (9).

TNM sınıflandırması üç ayrı faktörde (tümör boyutu, nodal tutulum ve metastaz) yer alan bilgileri özetleyen güçlü bir prognostik değişkendir. Evreleme için kullanılan bu faktörler ayrı ayrı ele alındığında da birer prognostik faktördür. Artan tümör boyutu prognozu kötüleştirir ve lenf nodu tutulumu cerrahi tedavi olasılığı üzerinde de etkili olan ana prognostik özelliktir (76). Metastatik hastalarda ise tek bir metastatik bölge varlığı, çoklu metastazlardan daha az zararlıdır (77). Hastaların TNM evrelemesine göre 5 yıllık sağkalım yüzdeleri Tablo 2.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. KHDAK hastalarında evreye göre 5 yıllık sağkalım yüzdeleri

Evre	IA1	IA2	IA3	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVB
Klinik	92	83	77	68	60	53	36	26	13	10	0
Patolojik	90	85	80	73	65	56	41	24	12	-	-

Tablo (75) nolu referanstan uyarlanmıştır.

Tedaviye rehberlik eden, sıklıkla kullanılan bir diğer prognostik faktör ise Karnofsky skalası ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) skalasında ölçülen performans durumudur (76). Her ne kadar performans durumu KHDAK'de sağkalım

sonucunu belirlemede önemli bir faktör olarak kabul edilse de evre, yaş, cinsiyet ve sigara içme durumunun performans durumunun prognostik önemi ile ilişkisiyle ilgili sınırlı literatür bulunmaktadır (78).

Çok değişkenli analizlere göre performans durumu, evre, sigara içme durumu, cinsiyet ve yaş bağımsız prognostik faktörlerdir. İyi performans durumu, kadın cinsiyet, hiç sigara içmeyen ve erken evre hastalık sağkalımın iyileşmesiyle anlamlı ve bağımsız olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir (78).

Histolojik nöroendokrin özellikli tümörler en kötü prognoza sahiptir (77). Yapılan çalışmalar adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom arasındaki prognoz farkını net bir şekilde ortaya koyamamıştır. Bazı çalışmalarda skuamöz hücreli karsinomlar, bazılarındaysa adenokarsinomlar daha iyi prognoz göstermiştir (76,79,80). Fakat bu iki kanser tipinin prognozunun büyük hücreli karsinom ve adenoskuamöz karsinomdan daha iyi olduğu görülmüştür (79).

Tümör histolojik tipinden bağımsız olarak bazı histolojik özelliklerin bağımsız prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir. Vasküler invazyon, lenfatik invazyon, plevral invazyon, tümör nekrozu ve kötü diferansiyasyon gibi özellikler bildirilmiştir (79). Vasküler invazyon uzak metastatik hastalığı gösteren erkan relaps ile tutarlı bir şekilde ilişkili, lenfatik invazyon ise lenf nodu metastazı riskinin artması ile ilişkilidir (81,82). Tümör nekrozu genellikle daha büyük tümörler, daha az diferansiye lezyonlar ve agresif bir fenotipin göstergesi olan daha büyük proliferatif aktiviteyle ilişkilidir (79). Kötü diferansiyasyon uzun zamandır agresif tümör davranışı ve yüksek tümör evresini belirleyen diğer özelliklerin çoğu ile ilişkili bulunmuştur (83). Tümör hücresi çoğalması, özellikle dikkate alınmayı hak eder. Yüksek mitotik aktivite uzun zamandır göreceli olarak hızlı tümör büyümesi varsayımının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir ve yüksek mitotik endeksler kötü diferansiyasyon gösteren tümörlerle ilişkilidir (79).

Akciğer kanserinde moleküler belirteçlerin olası prognostik etkileri hakkında çok fazla literatür vardır (79). KHDAK'de immünohistokimyasal belirteçler hakkında 1987 ve 2005 yılları arasında yayınlanan 462 orijinal makale ve 12 derlemeyi gözden geçirerek yapılan kapsamlı bir incelemede yüksek Ki67, p53 ve bcl2 seviyelerinin, zayıf fakat anlamlı bir kötü prognostik etki gösterdiği tespit edilmiştir (84).

Mutasyon çalışmaları çoğunlukla akciğer adenokarsinomlarında bulunan bazı mutasyonlar için prognostik etkiler göstermiştir. TP53 mutasyonları akciğer kanserinde en sık görülen mutasyondur ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu görünmektedir. KRAS mutasyonu; pozitif sigara içme durumu, kötü tümör diferansiyasyonu ve daha yüksek evre ile ilişkilidir ve muhtemelen prognostik etkiyi etkilemektedir (79). KRAS'ta mutasyonun yanı sıra gen kopya sayısında artış olması da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (85). Hiç sigara içmeyen ve kadın cinsiyetiyle ilişkili EGFR mutasyonları genellikle iyi prognostik faktör olarak değerlendirilir (79). EGFR mutasyonları düşük evre hastalık, iyi diferansiyasyon gösteren adenokarsinomlar ve baskın derecede lepidik bileşene sahip tümörlerle ilişkilidir ve tüm bu faktörlerin iyi bir prognoz taşıdığı bilinmektedir (86-88). Genel izlenim EGFR mutasyonlarının daha iyi bir prognoz ile ilişkili olmasına rağmen bu etkinin, bu mutasyonun ilişkili olduğu diğer iyi prognostik faktörlerden bağımsız olmadığı yönündedir. ALK füzyon genleri ve BRAF mutasyonları ileri evre adenokarsinomlarda hedeflenen onkogenik sürücülerdir (*driver*). ALK füzyonu, rezeke edilmiş ve ileri evre adenokarsinomlarda iyi bir prognostik faktör olabilir (79). ROS1 ve RET füzyonları da iyi prognostik faktörler gibi görünmektedirler (89).

Genellikle tümör hücresi nükleer pleomorfizmasına yansıyan global kromozomal bozukluk, uzun zamandır agresif tümör davranışıyla ilişkilendirilmiştir (79). P16 geninin gen susturma mekanizması olarak promoter metilasyonu, KHDAK'de zayıf bir prognostik faktör olarak öne sürülmüştür (90). Rezeke edilen evre I KHDAK vaka kontrol çalışmasında P16, CDH13, RASSF1A ve APC'nin promoter metilasyonu, evre, tümör histolojisi ve hasta özelliklerinden bağımsız olan erken nüks ile ilişkili bulunmuştur (91).

Tümör evrelemesinde yaygın olarak kullanılan ve tümör metabolizmasını yansıtan PET sisteminde karşılaşılan yüksek SUV_{max} değerleri; yüksek tümör metabolizmasını gösterir. Yüksek SUV_{max} değerleri santral tümör yerleşimi, skuamöz hücreli karsinom, zayıf tümör farklılaşması, daha büyük tümör boyutu, plevral invazyon, lenf nodu metastazı ve daha yüksek evre ile ilişkilidir ve kötü bir prognostik faktördür (79).

Akciğer kanseri hastalarında; kolayca tespit edilebilen ve pahalı olmayan, klinik sonuçlarla yakından bağlantılı olabilecek prognostik faktörler tespit edebilmek için çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Birçok hematolojik ve biyokimyasal belirtecin

prognozla ilişkisi saptanmıştır. Yüksek laktat dehidrogenaz, düşük albümin, hemoglobin ve beyaz küre sayısının kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür. Trombositozu olan akciğer kanseri hastaların kötü prognozu olduğu tespit edilmiştir (92). Bununla beraber yapılan çalışmalar ile nötrofil/lenfosit oranının sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (93).

2.1.8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Tedavisi

KHDAK'de tedavi planı düzenlenirken birden çok faktör göz önünde bulundurulur. Tümör evresi hastaya uygun tedavi seçeneklerini yönlendiren birkaç prognostik faktörden en önemlisidir ancak tümör evresinin tedaviyi dikte etmediğini hatırlamak önemlidir (75). Tedavi stratejisi belirlenirken; histoloji, moleküler patoloji, yaş, performans durumu, komorbiditeler ve hastanın tercihleri gibi faktörler dikkate alınmalıdır (94). Tedavi kararları ideal olarak ek araştırmalar ve tedavi yöntemindeki değişikler de dahil olmak üzere, yönetim planlarını değerlendirebilen ve değiştirebilen multidispliner bir tümör konseyinde tartışılmalıdır (95).

2.1.8.1. Erken Evre (Evre I ve II) KHDAK Tedavisi

KHDAK tanılı hastaların yaklaşık %30'u bu gruptadır. Sekizinci TNM evreleme sistemine göre T3 tümörü olup lenf nodu metastazı olmayan ve tümör boyutu ≤5 cm olup en fazla N1 lenf nodu metastazı olan hastalar Evre I ve II grubuna girer (75).

Potansiyel olarak rezeke edilebilir akciğer kanseri tedavisinin temeli tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır (96). Anatomik rezeksiyon, kama (wedge) rezeksiyonuna tercih edilmelidir (97). Hem adenokarsinomda hem de skuamöz hücreli karsinomda lobektomi, segmentektomi veya kama (wedge) rezeksiyondan daha üstündür (98). Ameliyat sırasında lenf nodlarının yönetimi, esas olarak garantili "R0 rezeksiyonu" durumu için evreleme gereklilikleri ile belirlenir. Bu durum alt karinal istasyon dahil, üçü mediastinal olması gereken en az altı lenf nodunun cerrahi olarak

değerlendirilmesini gerektirir (99). Evre I olgularda genel sağkalım, lokal nüks oranı ve uzak metastaz, lenf nodu değerlendirme yönteminden etkilenmez gibi görünse de Evre II ve IIIA'da sistematik nodal disekisyon önerilmektedir (100).

Yaklaşık yirmi yıllık bir sürede, adjuvan kemoterapinin N1 ve N2 tutulumu (Eve II ve III) olan hastalar için fayda sağladığı ve 5 yılda %4-5 mutlak sağkalım iyileşmesi sağladığı gösterilmiştir (101). Evre IA için postoperatif kemoterapi daha kötü bir sonuçla sonuçlanmıştır (97). Evre IB'de küçük bir genel fayda bulunmuştur, bunun 4 cm'den büyük tümörleri olan hastalardaki sonuçlardan kaynaklandığı görülmüştür (101-103). Sonuç olarak adjuvan kemoterapi rezeke Evre II ve III KHDAK olan hastalara önerilmeli ve rezeke Evre IB hastalığı olan ve primer tümörü 4 cm'den büyük, visseral plevra tutulumu olan, vasküler invazyonu olan ve wedge rezeksiyonda kötü diferansiyasyon gösteren tümörü olan hastalarda düşünülmelidir (73,97).

RT; komorbiditeleri olan, inoperabilite kriterleri olan veya ameliyatı reddeden, periferik yerleşimli Evre I KHDAK ile başvuran hastalarda, stereotaktik ablatif radyoterapi (SABR) veya stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) ile 5 yılda yaklaşık %90 oranında lokal kontrol sağlaması ile tercih edilen tedavi yöntemidir (104,105). Ancak cerrahiye uygun periferik Evre I tümörleri olan ve cerrahi komplikasyon riski düşük olan hastalar için rutin olarak SABR'yi önerecek kanıt yoktur. Bununla beraber Evre I KHDAK için tercih edilen cerrahi olmayan tedavi SABR'dir. 5 cm'den büyük ve/veya orta derecede merkezi yere sahip, inoperabl tümörleri olan hastalar için daha geleneksel veya hızlandırılmış programlar kullanan radikal RT tavsiye edilir. Tamamen rezeke edilmiş erken evre KHDAK'de postoperatif RT önerilmez (97).

2.1.8.2. Lokal İleri Evre (Evre III) KHDAK Tedavisi

Sekizinci TNM evreleme sistemine göre metastaz olmamakla beraber; T4 tümörü olan ve N2 veya N3 lenf nodu metastazı olan hastalarla birlikte T3N1 hastalığı olan hastalar Evre III grubuna girer (75).

Evre III hastalık oldukça heterojen olduğundan tedavinin birçok yönü tartışmalıdır ve tüm Evre III hastalar için tek bir tedavi yaklaşımı önerilmemektedir (26).

Evre III KHDAK tedavisi için planlama yapılan tüm hastalar; tespit edilebilir ekstratorasik, ekstrakraniyal metastazı ekarte etmek ve potansiyel mediastinal lenf nodu tutulumunu değerlendirmek için, ideal olarak tedavinin başlamasından önceki 4 hafta içinde taramadan geçmelidir. Evre III hastalıkta beynin değerlendirmesinde kontrastlı beyin MRG tercih edilen yöntemdir (97).

Rezektabl lokal ileri KHDAK'nin tedavisi tartışma konusudur. Yeterli mediastinal evreleme prosedürlerine rağmen N2 hastalığı sadece intraoperatif olarak belgelenirse ameliyatı adjuvan kemoterapi takip etmelidir. Eğer tek istasyon N2 hastalığı preoperatif patolojik nodal analizle gösterilebiliyorsa rezeksiyonun ardından adjuvan kemoterapi veya neoadjuvan kemoterapinin ardından cerrahi işlem uygulanabilir seçeneklerdir. Çok istasyonlu N2 veya N3'te kemoterapi kesinlikle tercih edilir (97).

Platin bazlı kemoterapi rezektabl ve rezektabl olmayan, lokal ileri tümörlerde sağkalımı iyileştirdiği için tedavinin önemli bir parçasıdır. Sistemik tedavide küratif amaçlı tedavi için platin bazlı (tercihen sisplatin) kemoterapi uygulanmalıdır (97). Ancak hedef mutasyon pozitifliği olan hastalarda hedefe yönelik tedaviler de önerilmektedir (73).

Neoadjuvan kemoterapisinden sonra bile, multidisipliner bir ekibin değerlendirmesine dayanarak tam bir rezeksiyonun mümkün olamayacağı durumlar unrezektabl olarak ifade edilir. Bu gruptaki uygun hastalar için eşzamanlı kemoradyoterapi tercih edilen tedavi olarak kabul edilir. Bu tedavi 5 yıllık sağkalım oranlarının yükselmesine neden olur. Evre III hastalık kemoradyoterapi stratejisinde, 2-4 eş zamanlı kemoterapi döngüsü sağlanmalı ve 30 ila 33 günlük fraksiyonlarda 60-66 Gray verilmesi tavsiye edilmektedir (97). 66 Gray'dan daha fazla radyasyon dozlarının kullanılması denemeler dışında önerilmemektedir, çünkü eşzamanlı kemoradyoterapi ile 74 Gray verilmesi kötü bir sağkalıma yol açmaktadır (106). Sisplatin bazlı kemoterapinin en az 300 mg/m^2 kümülatif bir doz amaçlaması önerilmektedir (97). Platin bazlı kemoradyoterapi sonrası, hedefe yönelik tedavilerden olan Durvalumab ile tedaviye devam edilmesi önerilir (73).

2.1.8.3. İleri Evre (Evre IV / Metastatik Hastalık) KHDAK Tedavisi

Tümör boyutu ve lenf nodu metastazı durumuna bakılmaksızın, kontralateral lobda ayrı tümör nodülü veya nodülleri, plevral veya perikardiyal nodül(ler), malign plevral veya perikardiyal efüzyon olması veya ekstratorasik metastaz varlığında hastalar Evre IV olarak tanımlanır (75). Hastaların yaklaşık %40'ı tanı sırasında ileri evre olarak başvurmaktadır (26).

Yayınlanan önemli bir meta-analiz, kemoterapinin metastatik KHDAK'de sağkalım yararı sağlayabileceğini gösterdi. Bugüne kadar platin bazlı rejimler metastatik KHDAK'li hastalarda kullanılan sitotoksik kemoterapi rejimlerinin temel taşı olmaya devam etmektedir ve platin, başka tür kemoterapi (örneğin; paklitaksel, dosetaksel, pemetreksed, gemsitabin veya vinolrelbin) ile birleştirilerek birkaç farklı rejim kullanılmıştır (26). Bununla beraber son zamanlarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin gelişimi; immünoterapinin akciğer kanserli hastaların tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği ilkesinin kanıtını sağlamıştır (94).

KHDAK'nin histolojik tanısı birçok tedavi kararı için çok önemlidir. Morfolojik tanıdan bir sonraki husus moleküler tanıdır (94). Moleküler bazlı kanser biyolojisi alanındaki son gelişmeler; adenokarsinomların yaklaşık %60'ının ve skuamöz hücreli karsinomların yaklaşık %20'sinin tanımlanmış bir gen varyasyonuna, hedefe yönelik tedavilerin başarılı bir şekilde geliştirilmesine ve onaylanmasına yol açmıştır. Her ne kadar EGFR mutasyonları ve ALK füzyonları KHDAK'de iyi karakterize edilmiş moleküler hedefler olsa da KHDAK'de çeşitli potansiyel onkogenik sürücü (*driver*) genlerinde aktive edici değişiklikler de tanımlanmıştır (107). EGFR mutasyonları ile ALK ve ROS1 genlerini içeren rearanjmanının test edilmesi artık çoğu Avrupa ülkesinde zorunlu kabul edilmektedir (94).

Programlanmış hücre ölüm ligandı 1 (PD-L1) ekspresyon oranından bağımsız olarak, EGFR mutasyonu ve ALK translokasyonu olmayan tüm Evre IV hastalara platin bazlı bir kemoterapi çifti verilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda platin bazlı kemoterapi ve anti PD-L1 inhibitörlerinin kombinasyonları, standart platin bazlı kemoterapiye üstünlük göstermiştir. Kontrendikasyon yoksa ve platin bazlı kemoterapi ile anti PD-L1 kombinasyonlarına erişilebiliniyorsa, bu tedavi stratejisi, performans durumu 0-1 ve PD-L1 ekspresyonu %50'nin altında olan hastalarda tercih

edilmelidir (94). Nivolumab ve pembrolizumab kullanılan programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1) reseptör inhibitörleri, atezolizumab ve durvalumab PD-L1 inhibitörleridir (73).

Faz III KEYNOTE-024 çalışması; tedavi edilmemiş ileri evre KHDAK hastalarında, EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonları olmayan, PD-L1 ekspresyonu %50'nin üzerinde olması ile karakterize tümörlerde pembrolizumabın rolünü, ilk basamak tedavi seçeneği olarak belirlemiştir (108). Pembrolizumab, immünoterapi kullanımında kontrendikasyon olmayan, %50 PD-L1 ekspresyonu olan ileri evre KHDAK hastalarında standart birinci basamak seçenek olarak kabul edilir (94).

Skuamöz hücreli karsinom tanılı, majör komorbiditesi olmayan ve performans durumu 0-2 olan hastalarda üçüncü nesil bir sitotoksik ajan (gemsitabin, vinorelbin, taksanlar) ilavesiyle oluşturulan platin bazlı kemoterapi çifti kullanılması önerilmektedir (94).

Skuamöz hücreli olmayan karsinomlarda, gemsitabin, vinorelbin veya taksanlar dahil olmak üzere üçüncü nesil bir ajanın dahil olduğu platin bazlı kemoterapi çiftleri kullanılabilir. Pemetreksed ve bevacizumab, bireysel tedavi programına dahil edilmesi düşünülmesi gereken kemoterapötiklerdir (94). İki randomize klinik araştırmanın bulguları, skuamöz hücreli olmayan karsinomalı ve performans durumu 0-1 olan hastalarda, bevacizumabın, paklitaksel ve karboplatin kemoterapi rejimiyle kombine edildiğinde genel sağkalımı iyileştirdiği ve bu nedenle ileri evre skuamöz hücreli olmayan karsinomalı uygun hastalarda kontrendikasyon yoksa, progresyon gelişinceye kadar verilebileceği görülmüştür (109,110). Bevacizumab, paklitaksel ve karboplatin rejiminin ötesinde kontrendikasyon yokluğunda platin bazlı rejimlerle düşünülebilir (94). Bevacizumab ile yapılan tedavinin, skuamöz hücreli olmayan karsinomalı, asemptomatik ve tedavi edilmemiş beyin metastazlarında güvenlik ve etkinliği de gösterilmiştir (111). Bevacizumab ve ramucirumab, vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) veya VEGF reseptörünü hedef alan rekombinant monoklonal antikorlardır (73).

EGFR mutasyonları KHDAK'de iyi karakterize edilmiş moleküler hedeflerdir (107). Birçok büyük, uluslararası, faz III çalışma, standart birinci basamak kemoterapi rejimlerine kıyasla, EGFR tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen EGFR mutasyonu

olan KHDAK hastalarında gelişmiş yanıt oranları, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım göstermiştir (26). EGFR mutasyonu pozitif tümörü olan hastalar erlotinib, gefitinib veya afatinib içeren birinci basamak EGFR trozin kinaz inhibitörlerini almalıdır (94).

Kromozom 2 üzerindeki ALK genini içeren kromozomal düzenlemeler KHDAK hastaların yaklaşık %3-7'sinde bulunmuştur (26). ALK inhibitörü olan crizotinibin anti tümör aktivitesi diğer tedavi seçenekleriyle karşılaştırıldığında; belirgin objektif yanıt oranı, progresyonsuz sağkalım avantajlarının yanında sağkalım avantajı olan iki çok merkezli, tek kollu çalışmada gösterilmiştir (112,113). ALK pozitif olan KHDAK tanılı bir hasta daha önce almamışsa sonraki tedavi olarak crizotinib almalıdır. Santral sinir sitemi tutulumu olan hastalarda alectinib, brigatinib veya ceritinib önerilir (94). Crizotinib, alectinib, brigatinib veya ceritinib tedavileri altında progrese olan hastalarda diğer bir ALK inhibitörü olan lorlatinib tedavisi ile devam edilebilir (73).

ROS1 füzyonları KHDAK tanılı hastaların yaklaşık %1'inde EGFR ve ALK'ya benzer şekilde tanımlanmıştır (26). ROS1 rearanjmanına sahip Evre IV KHDAK hastalarında ilk basamakta crizotinib önerilir. Bu hastalardan birinci basamakta crizotinib almayanlara ikinci basamak tedavi olarak tek ajan crizotinib önerilebilir. Hastalara birinci basamakta crizotinib verilmişse ikinci basamakta platin bazlı kemoterapi veya diğer tirozin kinaz inhibitörleri kullanılması önerilir (73,94).

BRAF, RET, MET, HER2 ve NTRK dahil olmak üzere terapötik potansiyeli olan somatik varyantları barındıran birçok başka moleküler hedef tanımlanmıştır (94). Bu mutasyonların spesifik inhibitörleri için devam eden klinik çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin; BRAF inhibitörleri dabrafenib ve vemurafenib ile RET inhibitörleri cabozantinib ve vandetanib, BRAF mutasyonları ve RET gen füzyonlarını barındıran akciğer kanseri olan hastalarda etkinlik göstermiştir (26). NTRK gen füzyon pozitifliği olan hastalarda ise larotrectinib kullanılabilecek ajandır (73).

Akciğer kanserlerinde PD-1 reseptör blokajının faydası gösterilmiştir. Nivolumab ve atezolizumab, PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak önceden tedavi edilmiş ileri evre KHDAK'li hastalarda onaylanırken, pembrolizumab sadece PD-L1 ekspresyonu %1'den yüksek olan hastalarda onaylanmıştır. PD-L1 ve PD-1 inhibitörleri; PD-L1 naif KHDAK tanılı çoğu hasta için tercih edilen tedavi yöntemidir (94).

2.2. Kaşeksi

Yunanca kakos (kötü şeyler) ve hexus (varlık durumu) kelimelerinden türetilen kaşeksi; kronik sistemik inflamasyon ve metabolik değişiklikler bağlamında, beslenme desteği ile geri çevrilemeyen, yağ kaybı olan veya olmayan, iskelet kası kütlesi kaybıyla tanımlanan çok faktörlü bir sendromdur (17).

Kaşeksinin tüm kanserli hastaların yarısından fazlasını etkilediği tahmin edilmektedir (11). Kaşeksinin semptomatik ve fizyolojik sonuçları arasında anoreksi, kas kaybı, yorgunluk, anemi, ödem ve tat değişiklikleri bulunur; bu da fiziksel fonksiyonun azalmasına, tedaviye bağlı toksisitenin artmasına ve kötü prognoza yol açar (114). Klinik onkoloji pratiğinde kaşeksinin yaygın olmasına rağmen; önlenmesi, erken teşhis ve müdahalesi konusunda zorluklar devam etmektedir (115).

Kanser kaşeksisinin tanımlanması ve sınıflandırılması için uzmanların katılımı ile resmi bir uzlaşma süreci oluşturulmuştur. Bu sürecin sonunda kanser kaşeksisi tanı kriterleri geliştirilmiştir. Son altı ay içinde %5'ten fazla kilo kaybı olması veya vücut kitle indeksi (VKİ) 20 kg/m^2'nin altında olup %2'den fazla kilo kaybı olması veya sarkopeni ile uyumlu iskelet kası değeri ile beraber %2'den fazla kilo kaybı olması durumlarında kanser kaşeksisi tanısı konur (11).

Kanser kaşeksisini tanımak ve erken müdahale etmek için en azından karmaşık patofizyolojisini anlamak gerekir. Kanser kaşeksisi, istemsiz kilo ve iskelet kası kaybı ile karakterize, fonksiyonel işlev bozukluğuna yol açan çok faktörlü bir sendromdur. Üç ana faktör bu sendromu yönlendirir. Bu faktörler; negatif enerji dengesi yaratan metabolik düzensizlik, yağ ve protein parçalanması için artan katabolik aktivite ve nörohormonal düzensizliktir (116). Kaşeksinin başlamasını ve ilerlemesini önleme girişimleri, bilinen bu patofizyolojik faktörleri hedef almıştır. Bugüne kadar kanser kaşeksisini teşhis, önleme ve tedavi etme yaklaşımları sınırlı kalmıştır ve ne yazık ki çoğu zaman etkisiz kalmaktadır (115).

Kanser kaşeksisi üç aşamalı, prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi ile bir sürekliliktir. Bütün hastalar tüm spektrumu geçmez. Prekaşekside, erken klinik ve metabolik belirtiler, örneğin anoreksi ve bozulmuş glukoz toleransı, önemli derecede istemsiz kilo kaybından önce gelişebilir. Kaşeksinin progresyon riski, kanser tipi ve evresi, sistemik inflamasyonun varlığı, düşük gıda alımı ve antikanser tedavisine

cevap verilmemesi gibi faktörlere bağlı olarak değişir (11). Özellikle son aşama, refrakter kaşeksi, yeni, girişimsel ajanların birçok klinik denemesinin odak noktası olmuştur. Bu durum, kaşeksi tedavisinin etkinliğini göstermek için özellikle zor bir aşamadır çünkü refrakter kaşeksi; antikanser tedavisine cevap vermeyen katabolik bir durum, düşük performans durumu ve üç aydan daha az sağkalım prognozu ile karakterize edilir (11).

Tek başına kilo verme önlemleri, gizli kas kaybı ve/veya yağ kazanımı gibi diğer değişiklikleri görmezden gelse de kilo kaybı mevcut olduğunda, risk altındaki hastaları tespit etmek için yararlıdır (114). Son yıllarda yapılan bir araştırma, tarama aracı olarak kullanılan kilo kaybının KHDAK'de daha kötü fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi riski taşıyan hastaları etkili bir şekilde saptayabildiğini gösterdi (117). Bununla birlikte önceki kanıtlar hastalar %5'ten daha fazla bir kilo kaybı yaşadıklarında belirgin şekilde artmış mortalite riski altında olduklarını göstermektedir (114). Bu nedenle kaşeksinin erken evrelerinde hastaları tespit etmek için kilo kaybının ötesinde daha hassas kriterlere ihtiyaç vardır. Bunun için standart ağırlık ölçümünden başka, kas kütlesi ve/veya fiziksel aktivite gibi ölçümler gerekir (115).

Kanser kaşeksisi olan hastaları tespit ederken ve izlerken biyobelirteçlerin potansiyel rolünü kabul etmek önemlidir (115). İnflamasyonun kanser patogenezinde oluşturduğu rol ve buna bağlı yan etkiler göz önüne alındığında, sitokinler yoğun bir araştırma alanı olmuştur (118). C-reaktif protein (CRP); kilo kaybı ve beslenme durumu faktörleriyle birleştirildiğinde, kanser kaşeksisi riski taşıyan hastaları tanımlayan, klinik pratikte yaygın olarak kullanılan potansiyel bir serum belirtecidir (119). Kanser kaşeksisinin karmaşık patofizyolojisi göz önüne alındığında, serum paratiroid hormonuna bağlı protein, insülin ve kortizol dahil olmak üzere ilave biyobelirteçler tanımlanmıştır (115). Örneğin, tümör biyopsi örneklerinde interlökin-6 ve interlökin-1β tespiti kanser kaşeksisi ile koreledir. Bir başka umut verici biyobelirteç ise idrarda bakılan lipid mobilize edici faktör seviyeleridir ancak daha fazla araştırma ve klinik korelasyon gerektirmektedir (119).

Kanser kaşeksisini tedavi etmenin en iyi yolu kanseri tedavi etmektir ancak ilerlemiş solid tümörleri olan yetişkinler arasında nadiren görülen bir başarıdır (120,121). Kaşeksi tedavisi planlanırken, hastaların anti kaşektik tedaviye yanıt vermeleri birkaç hafta sürebileceğinden, hastanın prognozu hesaba katılmalıdır.

Sağkalım beklentisi düşük olan hastalar için tedavi seçenekleri yeterli semptom iyileşmesi sağlamadan, hastalık yüküne katkıda bulunabilir ve bu nedenle uygun olmayabilir (122).

Kaşeksinin tedavi amacı vücut ağırlığı ve kas kütlesi kaybının çeşitli farmakolojik ajanlarla tersine çevrilmesi olmalıdır (121). Asgari bir hedef olarak vücut ağırlığı korunmalı ve daha fazla kayıp önlenmelidir. Tedavi yaklaşımı multimodal olmalı ve güçlü beslenme desteği, antiinflamatuar tedavi, sekonder gastrointestinal semptomların tedavisi ve azalan oral besin alımı için diğer nedenlerin yanı sıra, kanserin katabolik hareketini azaltmak için anti neoplastik seçeneklerin değerlendirilmesini içerir. Bununla birlikte refrakter kaşeksi için birincil tedavi hedefinin kilo kaybının tersine çevrilmemesi ancak kaşeksiyle ilgili semptomların hafifletilmesi ve genel iyilik halinin artırılması olmalıdır (122).

Kanser kaşeksisine karşı etkili olan birçok farklı ilaç önerilmiştir. Bu öneriler kaşeksiye sebep olan mediatörlerin çalışma prensibine dayanır (123). Bu ilaçlar üç temel işlevi yerine getirir. Bu işlevler: tümör ilişkili inflamasyonun azaltılması, hiperkatabolik durumu önlemek için vücudun anabolik potansiyelini artırma ve iştah uyarımıdır (124). Genellikle kullanılan farmakolojik ajanlar ise; progesteronlar, kannabinoidler ve kortikosteroidlerdir (115).

Yoğun bir şekilde diyete odaklanılmasına rağmen, diyet kanser kaşeksisinin tedavisinde sınırlı bir rol oynamaktadır (115). Bununla beraber ek diyet takviyeleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır ancak kanser kaşeksisi olan hastalar için belirlenmiş iyi bir ek takviye rejimi bulunamamıştır (125). Fiziksel aktivite ile ilgili olarak yapılan çalışmalar ise; fiziksel egzersizin kanser tanılı hastalarda, fiziksel işlevi ve yaşam kalitesini artırdığı ve yorgunluğu azalttığı gösterilmiştir ancak özellikle kaşeksi hastalarına yönelik çalışmalar yapılmamıştır (126).

Sonuç olarak kaşeksinin kanserli hastaların yaşamları üzerinde önemli bir etkisi vardır. Onlarca yıl süren araştırmalara rağmen az sayıda müdahale seçeneği mevcuttur. Kanser kaşeksisinin erken tanınması ve multimodal tedavi stratejisinin entegrasyonu sayesinde agresif kanser tedavisini optimize edebilir, toksisiteyi en aza indirebilir ve yaşam kalitesini iyileştirebiliriz (115).

2.3. Sarkopeni

Yunanca sarx (et) ve penia (yoksulluk) kelimelerinden türetilen sarkopeni; yaşa bağlı kas dokusu kaybıdır. Kas kaybı otuz yaş civarında yavaşça başlar ve tipik olarak altmış beş yaş civarında hızlanır (17).

Sarkopeni; düşme, kırık, fiziksel sakatlık ve mortalite gibi olumsuz sonuçların artma olasılığı ile ilişkili, ilerleyici ve yaygın bir iskelet kası hastalığıdır (127). Sarkopeni tanımı, 2018 yılında yapılan Yaşlılarda Sarkopeni Avrupa Çalışma Grubu'nun (EWGSOP) ikinci toplantısında güncellenmiştir ve Tablo 2.5.'te gösterilmiştir. Sarkopeninin birincil parametresi olarak düşük kas kuvveti kullanılır; kas kuvveti, kas fonksiyonun en güvenilir ölçüsüdür (127).

Tablo 2.5. Güncel sarkopeni tanımı

1- Düşük kas gücü 2- Düşük kas miktarı veya kalitesi 3- Düşük fiziksel performans
Muhtemel sarkopeni Kriter 1 ile tanımlanır. Teşhis, Kriter 2'nin dokümente edilmesi ile onaylanır. Kriterlerin tümü karşılanırsa ciddi sarkopeni olarak kabul edilir.

Tablo (127) nolu referanstan uyarlanmıştır.

Sarkopeni tanımıyla beraber bir diğer önemli konu ise; sarkopeni vaka tespiti, tanı ve doğrulama ve ciddiyet tespiti için kullanılabilecek klinik algoritmalardır (127). Sarkopeni için kullanılan çeşitli testler ve araçlar mevcuttur ancak uygulanacak test veya araç seçimi için birden çok faktör etkili olabilir (127).

Sarkopeni vakalarını tespit etme; hastanın düşme, zayıf hissetme, yavaş yürüme, sandalyeden kalkma zorluğu veya kilo kaybı gibi sarkopeni semptom ve belirtilerini bildirmesiyle başlayabilir (127). Bu gibi durumlarda sarkopeni için ileri testler önerilmektedir (128).

Sarkopeninin tanımı gereği tanı ve doğrulama için bazı parametrelerin ölçülmesi gerekmektedir. Bunlar; kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans durumudur. Kas gücü için el kavrama gücü ölçümü basit ve ucuz bir yöntemdir (127). Düşük kavrama gücü; daha uzun hastanede kalış, artan fonksiyonel kısıtlılık, sağlıkla ilişkili kötü

yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü hasta sonuçlarının güçlü bir göstergesidir (129,130). Kavrama kuvveti, diğer vücut bölümlerinin kuvveti ile orta derecede ilişkilidir ve bu nedenle karmaşık olan kol ve bacak kuvvet ölçümleri yerine kullanılan bir ölçüttür (127). Kas gücü ölçüm testi olarak sandalye stand testi de kullanılabilinir (127).

Sarkopeni kriterlerinden olan kas miktarı veya kütlesi, çeşitli yöntemlerle ölçülür (127). MRG ve BT, kas kütlesinin invazif olmayan değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir (131). Dual X ışını absorbsiyometri (DXA) ve Biyoelektrik empedans analizi (BIA) kas kütlesi ölçümü için kullanılan diğer yöntemlerdir. Kas kütlesi vücut büyüklüğü ile ilişkilidir ve bu nedenle iskelet kası kütlesi; boy karesi, ağırlık veya VKİ ile olmak üzere farklı şekillerde değerlendirilebilinir (127).

Düşük fiziksel performansın tespiti, olumsuz sonuçları öngörür. Bu nedenle fiziksel performans ölçümü sarkopeninin ciddiyetini belirlemek için kullanılır. Fiziksel performans, hareket yeteneğiyle ilgili tüm vücut fonksiyonunu tanımlayan nesnel bir ölçüttür (127). Bu sadece kasları değil denge de dahil olmak üzere merkezi ve periferik sinir fonksiyonunu da içeren çok boyutlu bir kavramdır (132). Fiziksel performans; yürüme hızı, Kısa Fiziksel Performans Testi ve Kalk ve Yürü Testi (*Timed Up and Go Test*) ile farklı şekillerde ölçülebilir (127).

Kas miktarını ölçmek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan biride BT ile üçüncü lomber vertebra görüntülemesi ile kas kütlesi ölçümüdür. Kanser tanılı hastalar için BT, tümörleri ve tedavi yanıtlarını görüntülemek için sıklıkla kullanılmaktadır (127). Bu görüntülemelerde, özellikle üçüncü lomber kesit görüntülemeleri, tüm vücut kası ile anlamlı şekilde koreledir (11,133). Sonuç olarak bu görüntüleme yöntemi normal veya fazla vücut ağırlığı olan hastalarda bile düşük kas kütlesini tespit etmek için kullanılmıştır ve prognozu da öngörebilir (134,135).

Üçüncü lomber vertebra seviyesindeki kas alanı, hastanın boyunun karesine bölünür, bu sarkopeni ve kaşeksinin yerine kullanılan bir gösterge olarak kabul edilir ve üçüncü lomber vertebra iskelet kası indeksi olarak (L3SMI) olarak adlandırılır (11,136,137). Optimum tabakalaşma ile saptanan mortalite ile ilişkili L3SMI için cinsiyete özgü limit değerler erkekler için 52,4 cm^2/m^2, kadınlar için 38,5 cm^2/m^2 olarak tespit edilmiştir. Bu değerlerin altındaki hastalar sarkopenik olarak sınıflandırılır (116).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmaya Ocak 2013 ve Ocak 2018 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbı Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran ve KHDAK tanısı almış hastalar dahil edildi. Bu tarihler arasında kliniğimize başvuran 497 akciğer kanseri tanılı hasta tespit edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1- 18 yaş ve üzerinde olan hastalar
2- Lokal İleri veya Metastatik KHDAK tanılı hastalar
3- Tedavi öncesi evrelendirmesi hastanemizde yapılan hastalar
4- En az bir basamak tedavi almış hastalar
5- Tedavi yanıtının belirlenmesi için tıbbi görüntülemeleri hastanemizde yapılan hastalar

Dışlama kriterleri

1- 18 yaşın altındaki hastalar
2- KHAK tanılı hastalar
3- Erken Evre (Evre I ve II) KHDAK tanılı hastalar
4- İki veya daha fazla malign hastalık primeri olan hastalar
5- Dış merkezde takip edilmiş ancak daha sonra takip için hastanemize başvuran hastalar

Hastalar belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre analiz edildiğinde çalışmaya 51 hasta dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve patolojik veriler hasta dosyaları ve hastanemiz Hasta Bilgileri Yönetim Sistemi'nden (HBYS) taranarak önceden hazırlanmış excel dosyalarına aktarıldı. Verilerin çapraz kontrolleri yapılarak veri hataları minimuma indirildi. Elde edilen veriler analiz edilmek üzere hazırlanan SPSS veri tabanına yüklendi.

Çalışma protokolü Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunularak 02.04.2018 Tarih ve 62 Sayılı Kurul Kararı ile araştırma onayı aldı.

3.2. Çalışma Tasarımı

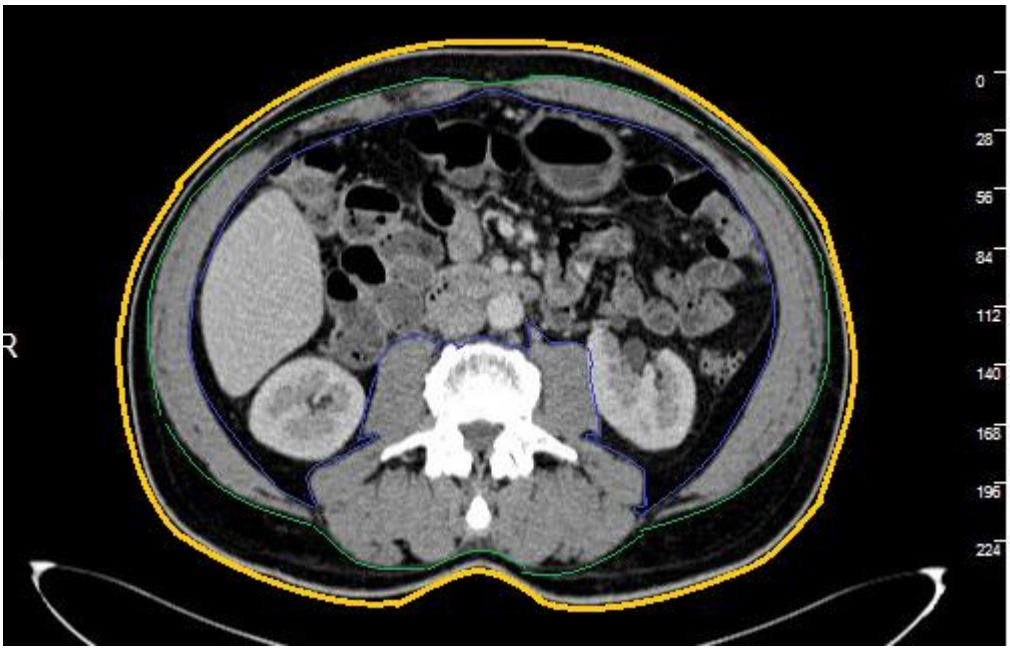
Çalışma planlandıktan ve etik kurul izni alındıktan sonra Ocak 2013 ve Ocak 2018 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı almış, takip ve tedavileri hastanemizde yapılmış hastalara ait verilere Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı dosya arşivi ve HBYS kullanılarak ulaşıldı.

Akciğer kanseri almış 497 hasta patolojik alt tiplerine göre ayrıldı ve bu hastaların 103'ü KHAK tanısı, 9'u iki primer malign hastalık tanısı ve 385'i de KHDAK tanısı almıştı. KHDAK tanısı almış hastalar çalışma tasarımında belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre değerlendirildi ve çalışmaya uygun 51 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma popülasyonunda yer alan hastalara ait demografik ve klinik verileri, HBYS ve hasta dosyaları kullanılarak toplandı. Hastalara ait tanı yaşı, cinsiyet, sigara içme durumu ve süresi, hastalığın patolojik alt tipi, komorbidite varlığı, tanı anında ölçülen boy ve kilosu, hastalık evresi, metastaz varlığı, sayısı ve yeri, hedef mutasyon varlığı ve hasta kimlik numaraları önceden oluşturulan excel dosyasına kaydedildi. Verilerin çapraz kontrolleri yapılarak veri hataları minimuma indirildi. Kullanılan tedavi yöntemleri, tedavilerin başlangıç ve bitiş tarihleri, izlemde gelişen nüks veya progresyon varlığı ve tarihleri, izlemde gelişen metastazlar, verilen tedavilerle elde edilen yanıtlar ve son kontrol tarihleri ile bu son kontrol tarihindeki mevcut durumu (sağ/ölü) kaydedildi. Ölen hastaların ölüm tarihleri, kişilerin kimlik numaraları ile Sağlık Bakanlığı'na bağlı Ölüm Bildirim Sistemi üzerinden sorgulatılarak kaydedildi. Tanıdan nükse veya progresyona kadar geçen zaman progresyonsuz sağkalım ve tanıdan ölüme kadar geçen zaman genel sağkalım olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı, evreleme ve tedavi yanıtı için hastanemizde çekilen BT ve PET/BT görüntülemelerine hastanemiz görüntüleme programı olan ExtremePACS programı kullanılarak erişildi. ExtremePACS sisteminde kayıtlı olan

BT görüntüleri incelenerek iskelet kası alanı (SMA) hesaplandı. Üçüncü lomber seviyesindeki psoas, erektör spinae, quadratus lumborum, transversus abdominis, rectus abdominis, eksternal ve internal oblik kasların yüzey alanları ölçüldü. Kaslar, -29 ile 150 Hounsfield Ünitesi (HU) aralığında nicelleştirildi (Şekil 3.1.). Eğitimli bir radyoloji uzman doktoru tarafından, manuel olarak üçüncü lomber seviyesindeki iskelet kaslarının tüm alan sınırları düzeltildi.



Şekil 3.1. Üçüncü lomber kesit görüntüsündeki majör iskelet kasları

A: Abdominal Çevre (Sarı Çizgi)

B: Abdominal Kaslar (Mavi ve Yeşil Çizgiler Arasındaki)

Hastaların BT görüntülerinde ki üçüncü lomber kesitte ölçülen SMA değerleri hastaların boylarının karesine bölünerek sarkopeni indeksi (SI) değerleri tespit edildi.

3.3. İstatiksel Analiz

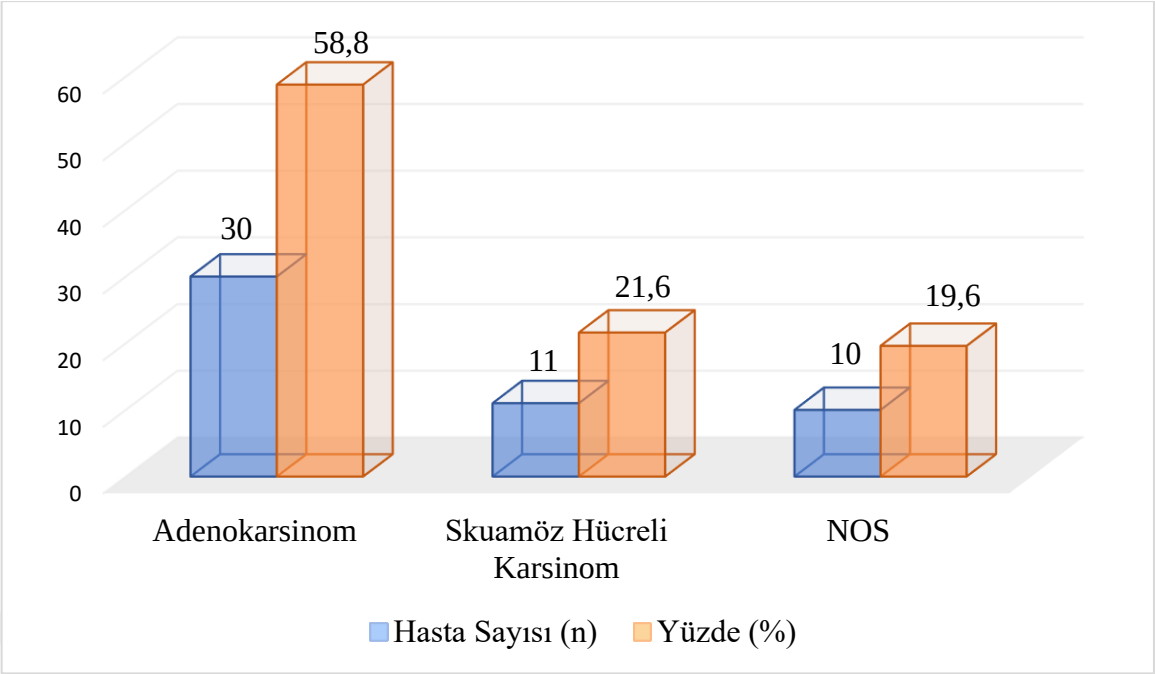
İstatiksel analiz için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Elde edilen verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk

testleri kullanıldı. Çalışmada yer alan hastalara ait demografik veriler için tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanıldı. Elde edilen veriler arasındaki değişim Bağımlı Örneklem T Testi kullanılarak ölçüldü. Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arasındaki farkın önemliliği analiz edildi. Sağkalım ve prognoz ilişkisi açısından genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizleri yapıldı. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım analizleri ve eğrisi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tanımlayıcı İstatistikler

Bu çalışma için Ocak 2013 ile Ocak 2018 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavileri yapılan akciğer kanseri tanısı almış toplam 497 hasta dosyası tarandı. Çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre hastalar değerlendirildikten sonra verileri değerlendirmeye uygun olduğu düşünülen 48'i (%94,1) erkek, 3'ü (%5,9) kadın toplam 51 hasta çalışmaya alındı. Çalışmada yer alan hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar 42 ila 75 yaş arasındaydılar ve tanı yaşı ortalaması 61,1 olarak bulundu. KHDAK tanısı almış hastaların, patolojik alt tipleri değerlendirilirken adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve bu alt tipler yönünden farklılaşma göstermeyen, küçük hücreli dışı akciğer karsinomları için "küçük hücreli dışı akciğer kanseri, *NOS*" terminolojisi kullanıldı. KHDAK tanısı almış hastaların 30'u (%58,8) adenokarsinom, 11'i (%21,6) skuamöz hücreli karsinom ve geri kalan 10'u (%19,6) NOS histolojik alt tip tanısı almıştı. Hastaların histolojik alt tip dağılımı Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Hastaların 4'ü (%7,8) sigara içmemişken, 47'si (%92,2) sigara içmiş ve hastaların içtikleri ortalama sigara miktarı ise 42,1 paket/yıl olarak bulundu.



Şekil 4.1. Histolojik alt tip dağılımı

Hastaların tanı başvurusunda ölçülen boy ve kiloları ile beraber hesaplanan VKİ (kg/m^2) analizleri yapıldı. Hastaların boyu 144 cm ila 193 cm arasında değişmekteydi ve boy ortalaması 171,5 cm olarak belirlendi. Ölçülen ağırlık ise 42 kg ila 108 kg arasında ve ağırlık ortalaması 73,8 kg olarak tespit edildi. Hastaların hesaplanan VKİ (kg/m^2) değerleri ise 18,5 kg/m^2 ila 38,6 kg/m^2 arasında değişmekteydi ve VKİ ortalaması 25 kg/m^2 olarak tespit edildi. DSÖ'nün VKİ için belirlediği sınıflamaya göre 18,5 kg/m^2 ila 24,99 kg/m^2 arası normal, 25 kg/m^2 üzeri ise kilolu olarak tanımlanmaktadır (138). Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinin VKİ ölçümü 18,5 kg/m^2'nin altında değildi. Hastaların 29'unun VKİ değeri normal sınırlarda, 22 hastanın VKİ değeri ise 24,99 kg/m^2'nin üstünde olarak tespit edildi. Hastaları normal ve kilolu olarak iki alt gruba ayırdığımızda; normal kilolu hastalarda ortalama SI değeri 40,1 cm^2/m^2, kilolu olan hastalarda ortalama SI değeri 47 cm^2/m^2 olarak bulundu. Normal ve kilolu hastaların SI değerleri karşılaştırıldığında; kilolu hasta grubunun SI değerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ($p<0,006$) görüldü.

Hastaların tanı anında komorbidite durumları değerlendirildiğinde 27'sinin (%52,9) komorbiditesinin olduğu, 24'ünün (%47,1) komorbiditesinin olmadığı görüldü. Hastaların 6'sında (%9,9) diabetus mellitus (DM), 8'inde (%16) koroner arter hastalığı (KAH), 8'inde (%16) hipertansiyon (HT), 9'unda (%17,8) KOAH olduğu ve

bu hastaların bir kısmında bu hastalıkların bazılarının beraber olduğu görüldü. Hastaların komorbidite durumu Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Alt Özellik	Hasta Sayısı
Cinsiyet	Erkek	48
	Kadın	3
Tanı Yaşı (medyana göre)	62>	23
	62<	28
Histolojik Tip	Adenokarsinom	30
	Skuamöz	11
	NOS	10
BMI (kg/m^2)	18,5 kg/m^2- 24,99 kg/m^2	29
	25,00 kg/m^2	22

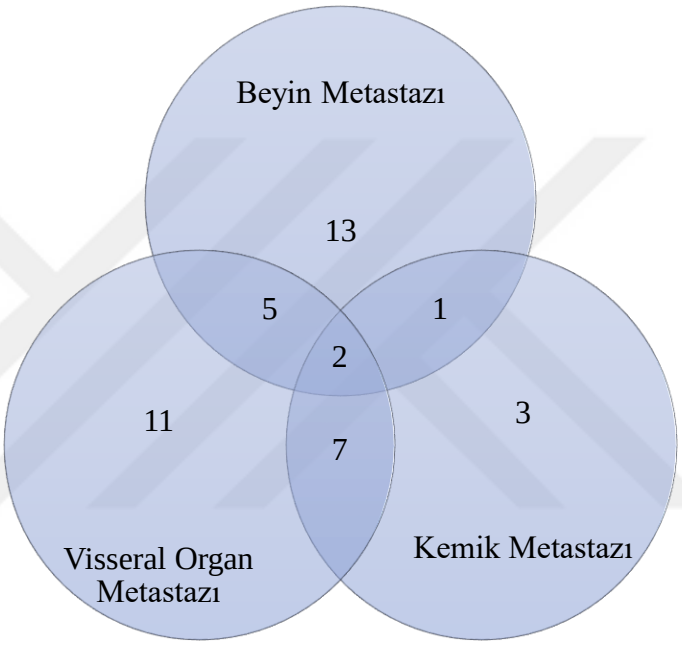
Tablo 4.2. Hastaların komorbidite durumu

Hastalık	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
KOAH (toplam)	9	%17,8
Hipertansiyon (HT) (toplam)	8	%16
Koroner Arter Hastalığı (KAH) (toplam)	8	%16
Diabetus Mellitus (DM) (toplam)	6	%9,9
Komorbiditesi Olmayan	24	%47,1

Hastaların başvuru sırasındaki değerlendirmesine bakıldığında 42'sinde (%82,4) tanı anında metastaz olduğu, 9'unda (%17,6) tanı anında metastaz olmadığı görüldü. Tanı anında metastazı olmayan 3 (%5,9) hastada ise izlemde metastaz gelişti. Hastalarda tanı anında metastaz gelişen bölgeler Tablo 4.3.'te gösterilmiştir. Hastaların metastaz bölgeleri beyin, kemik ve visseral organ olarak ele alındı. Hastaların bir kısmında tanı anında birden fazla bölgede metastaz geliştiği görüldü. Bu durum Şekil 4.2.'de diyagram şeklinde gösterilmektedir. Hastaların 35'ine (%68,6) izlem sırasında hedef mutasyon analizi (EGFR, ALK, ROS-1) yapıldı ancak çalışmaya katılan hastaların birinde hem EGFR hem de ALK pozitifliği görülürken bir diğerinde ise sadece EGFR pozitifliği saptandı ancak hedef mutasyon analizi yapılan diğer hastalarda bu mutasyonlar negatif olarak tespit edildi.

Tablo 4.3. Hastalarda tanı anındaki metastatik bölgeler

Tanıda Metastaz Varlığı	Metastaz Yeri	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Var		42	%82,4
	Beyin	21	
	Kemik	13	
	Visseral Organ	25	
Yok		9	%17,6



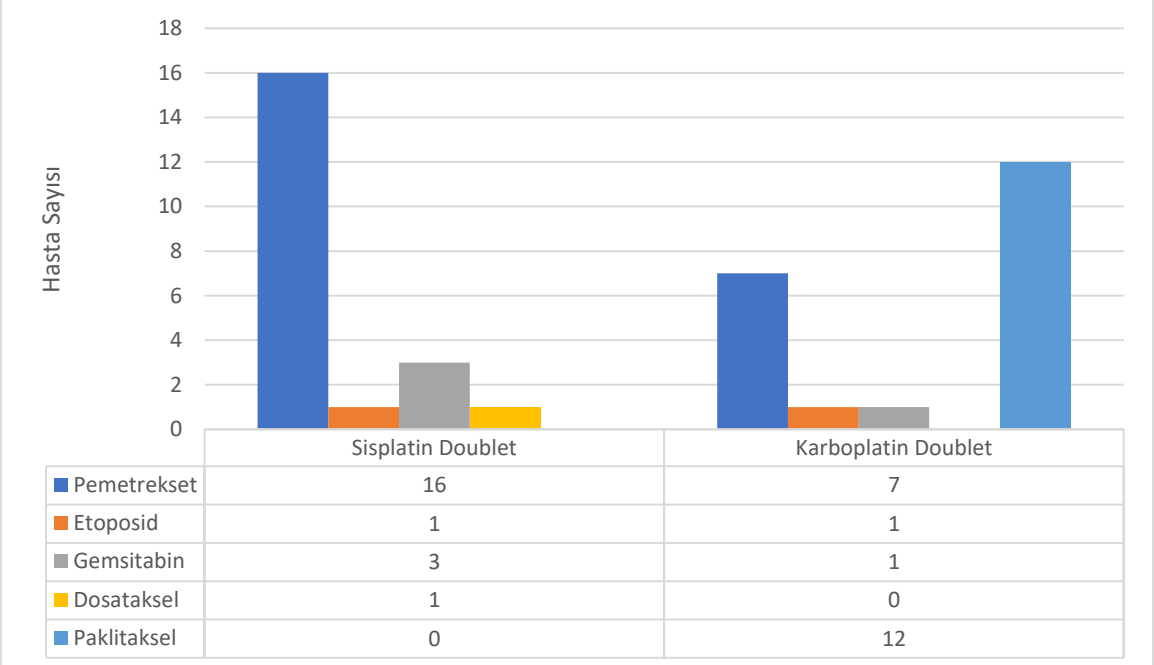
Şekil 4.2. Hastalarda tanı anındaki metastatik bölgeler

Çalışmaya dahil edilen hastaların 9'una (%17,6) kemoradyoterapi, 42'sine (%82,4) palyatif kemoterapi tedavisi verildi. Kemoradyoterapi verilen hastaların 3'üne (%5,9) sisplatin eş zamanlı RT verilirken, diğer 6 (%11,7) hastaya karboplatin ve paklitaksel eş zamanlı RT tedavisi verildi. Palyatif kemoterapi alan tüm hastalara platin doublet tedavisi verildi. Hastaların aldığı tedavi dağılımı Tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Verilen tedavi protokolleri

Verilen Tedavi		Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Kemoradyoterapi		9	%17,6
Palyatif Kemoterapi		42	%82,4
	Sisplatin Doublet	21	%41,2
	Karboplatin Doublet	21	%41,2

Hastalara verilen kemoterapi protokollerinde seçilen platin bazlı ajanlar sisplatin ve karboplatindi. Bu kemoterapötik ajanların dağılımına bakıldığında ise palyatif kemoterapi alan 42 hastanın yarısında sisplatin doublet diğer yarısında karboplatin doublet tedavisi verildiği görüldü. Hastalara verilen platin doublet tedavisinde platin bazlı kemoterapötik ile beraber verilen ajanlar pemetrekset, paklitaksel, gemsitabin, etoposid ve dosatakseldi. Bu ajanların tercih sıklığına bakıldığında ise 23 hastaya (%54,8) pemetrekset, 12 hastaya (%28,6) paklitaksel, 4 hastaya (%9,5) gemsitabin, 2 hastaya (%4,8) etoposid ve 1 hastaya (%2,4) dosataksel verildiği gözlendi. Hastaların ortalama 5 kür kemoterapi aldığı tespit edildi. Kemoradyoterapi ve palyatif kemoterapi dışında 11 hastaya da (%21,6) zoledronik asit tedavisi verildiği gözlendi ve minimum 2 uygulama, maksimum 20 uygulama olmak üzere ortalama 3 uygulama zoledronik asit tedavisi verildiği tespit edildi. Hastaların aldığı kemoterapi protokolleri Şekil 4.3.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Kemoterapi protokolleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvurusunda hastalık evrelemesi için BT veya PET/BT çekilmiştir. Hastaların klinik ve evre değerlendirmesine göre tedavi protokolleri düzenlenmiştir. Hastaların izleminde tedaviye yanıt durumunun belirlenmesi için ara değerlendirme ve tedavi bitiminde BT veya PET/BT çekilmiştir. Hastaların başvurusunda, ara değerlendirme ve tedavi bitiminde çekilen görüntülemeleri kullanılarak üçüncü lomber transvers kesitinden SMA hesaplanıp daha sonra hastaların boy ölçümleri kullanılarak sarkopeni indeksleri hesaplanmıştır. Hastaların SMA ölçümleri eğitimli bir radyoloji uzman doktoru tarafından hesaplanmıştır. SMA hesaplanırken üçüncü lomber transvers kesitindeki kaslar abdominal kaslar (rectum abdominis, transversus abdominis, external ve internal oblik kaslar), sağ psoas kası, sol psoas kası ve paravertebral kaslar (erector spinae ve quadratus lumborum kasları) olarak ayrı ayrı hesaplanmış ve bu kasların ölçülen alanları toplanarak toplam kas kütlesi bulunmuştur. Toplam kas kütlesi (SMA) cm^2 ve sarkopeni indeksi (SI) cm^2/m^2 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen veriler değerlendirilirken çalışmaya sadece 3 kadın hastanın dahil olmasından dolayı cinsiyet karşılaştırması yapılamamıştır. Ayrıca bu kadın hastaların ara değerlendirme ve tedavi sonrası ölçümleri bulunmamakta, yalnızca tanı esnasındaki ölçümleri bulunmaktadır.

Sarkopeni indeksi için cinsiyete özgü limit değerler erkekler için 52,4 cm^2/m^2, kadınlar için 38,5 cm^2/m^2 olarak tespit edilmiş ve bu değerlerin altındaki hastalar sarkopenik olarak sınıflandırılmıştır (116). Bu veri ışığında çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki SI indeksleri değerlendirildiğinde 7 (%13,7) hastada sarkopeni olmadığı, kalan 44 (%86,3) hastada tanı anında sarkopeni olduğu belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın tanı anında ölçülen ortalama SMA değeri 127 cm^2 ve ortalama SI değeri 43,1 cm^2/m^2'dir. Daha önce de belirtildiği gibi hastaların bir kısmı kemoradyoterapi bir kısmı ise palyatif kemoterapi almıştır. Kemoradyoterapi alan hastaların tanı anında ölçülen ortalama SMA değeri 132,2 cm^2 ve ortalama SI değeri 47,3 cm^2/m^2'dir. Palyatif kemoterapi alan hastaların tanı anında ölçülen ortalama SMA değeri 125,9 cm^2 ve ortalama SI değeri 42,2 cm^2/m^2'dir.

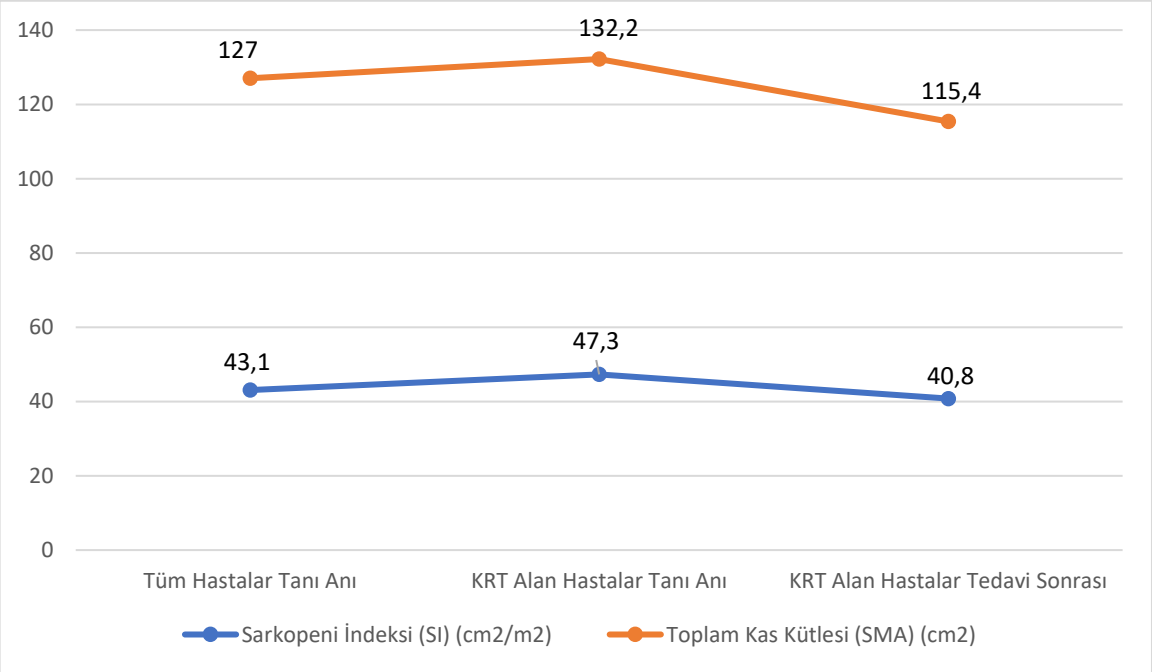
Hastaların ara değerlendirme ölçümleri için kemoradyoterapi tedavi sonrası ve 3 kür palyatif kemoterapi sonrası görüntülemeleri kullanılmıştır. Ancak burada değerlendirilen hasta sayısı 41'dir. Bunun nedeni; 2 hastanın ara değerlendirme için görüntüleme yaptırmaması ve 8 hastanın vefat etmesidir. Ara değerlendirmede yapılan

ölçümlere bakıldığında; ölçülen ortalama SMA değeri 112,8 cm^2 ve SI değeri 37,9 cm^2/m^2'dir. Kemoradyoterapi alan 9 hastadan 7'sinin tedavi sonrası ölçümleri tespit edilmiştir. Bu hastaların tedavi bitiminde ölçülen ortalama SMA değeri 115,4 cm^2 ve ortalama SI değeri 40,8 cm^2/m^2'dir. Palyatif kemoterapi alan hastaların 3 kür sonrası ara değerlendirme görüntülemelerinde ölçülen ortalama SMA değeri 112,2 cm^2 ve ortalama SI değeri 37,3 cm^2/m^2'dir.

Çalışmaya dahil edilen ve palyatif kemoterapi alan 42 hastadan 19'unun kemoterapi tedavi protokolü bitimi sonrasında ölçülen ortalama SMA değeri 117,6 cm^2 ve ortalama SI değeri 38,4 cm^2/m^2'dir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların aldığı tedavilerden bağımsız olarak tanı esnasındaki değerleri ve ilk yanıt değerlendirmede bakılan değerleri karşılaştırıldığında ölçümü yapılan tüm kas grupları, SMA ve SI ölçümlerindeki değişiklikte anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$).

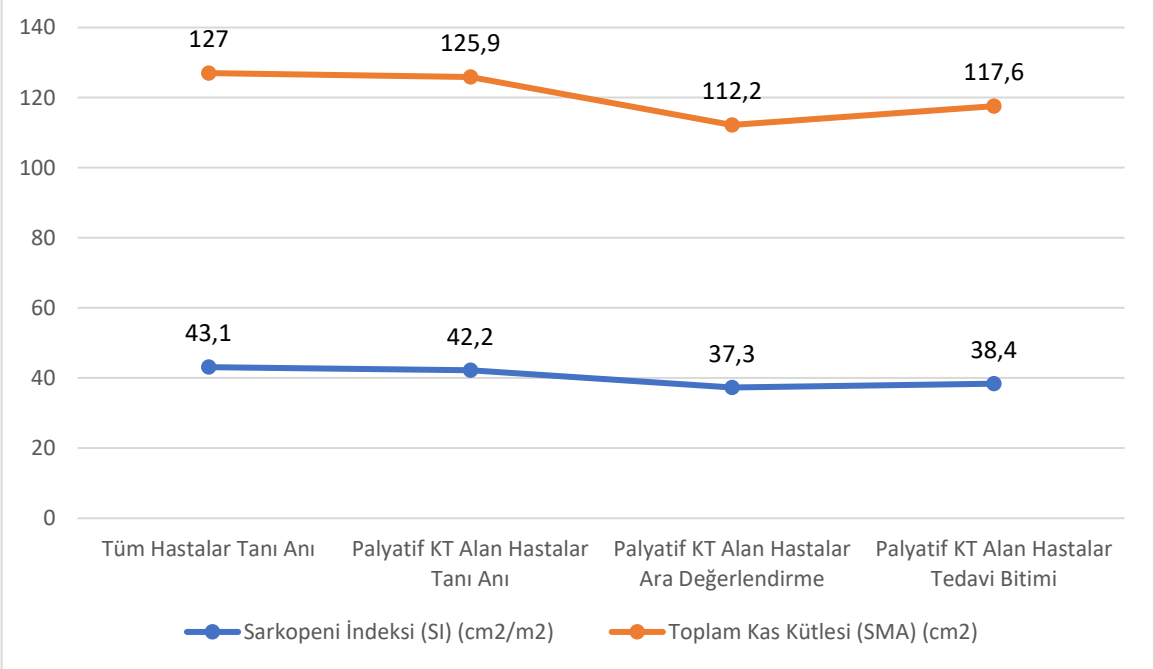
Çalışmada kemoradyoterapi alan 9 hasta vardı. Bu hastalardan 7'sinin tedavi sonrası görüntülemelerine ulaşıldı. Hastaların kemoradyoterapi öncesi ve sonrası bakılan değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Değerler arasındaki değişiklik Şekil 4.4.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. KRT alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası SMA ve SI değerleri

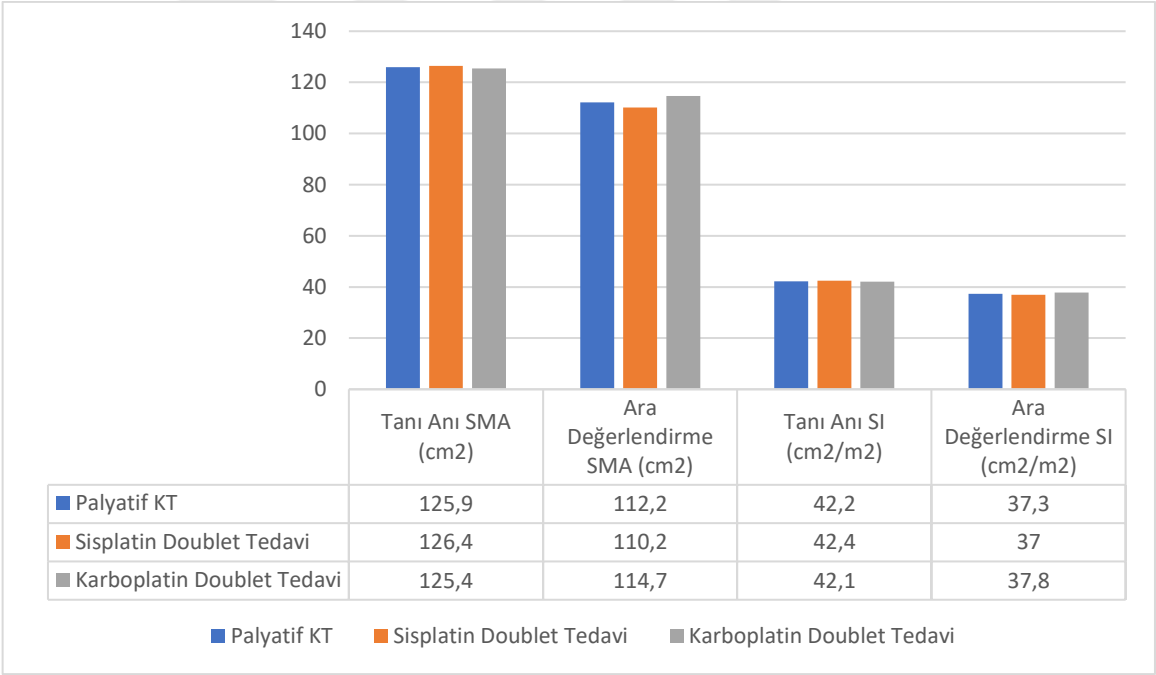
Palyatif kemoterapi alan 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi ara değerlendirmesi için 34 hastanın, tedavi bitimi değerlendirme için 19 hastanın görüntülemelerine ulaşıldı. Ara değerlendirme görüntülemeleri değerlendirilen 34 hastanın, tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırma yapıldığında SMA ve SI değerlerinde anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0,001$). Aynı değerlendirmeyi tedavi sonrası görüntülemelerine ulaşılan 19 hasta için yaptığımızda, tedavi öncesi ve tedavi bitimi arasında karşılaştırma yapıldığında SMA ve SI değerlerinde anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0,001$). Değerler arasındaki değişiklik Şekil 4.5.'te gösterilmiştir.

Palyatif kemoterapi alan hastaların tanı anındaki değerleri ile ara değerlendirme ve tedavi bitimi sonrası değerlendirmeleri karşılaştırmalarında anlamlı fark olduğu tespit edildi. Palyatif kemoterapi alan hasta grubunda ara değerlendirme ile tedavi bitimi sonrası değerler karşılaştırıldığında ise SMA ve SI değerleri arasında sırasıyla $p<0,039$ ve $p<0,036$ fark saptandı. Bu değerler $p<0,05$'ten düşük olması nedeniyle istatiksel olarak anlamlı bulundu. Değerler arasındaki değişiklik Şekil 4.5.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Kemoterapi alan hastaların tedavi öncesi, ara değerlendirme ve tedavi sonrası SMA ve SI değerleri

Çalışmaya dahil edilen ve palyatif kemoterapi tedavisi alan hastaların 21'i sisplatin doublet, 21'i karboplatin doublet tedavisi almıştı ve hastaları bu şekilde iki alt gruba ayırarak tanı anındaki ve ara değerlendirmedeki SMA ve SI değerlerine bakıldı. Sisplatin doublet tedavisi alan hastaların tanı anındaki ve ara değerlendirmedeki ortalama SMA değerleri sırasıyla 126,4 cm^2 ve 110,2 cm^2 olarak, ortalama SI değerleri ise sırasıyla 42,4 cm^2/m^2 ve 37 cm^2/m^2 olarak bulundu. Tanı anındaki ve ara değerlendirmedeki SMA ve SI değerleri değerlendirildiğinde tüm ölçümler arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Karboplatin doublet tedavisi alan hastalara bakıldığında ise tanı anındaki ve ara değerlendirmedeki ortalama SMA değerleri sırasıyla 125,4 cm^2 ve 114,7 cm^2 olarak, SI değerleri ise sırasıyla 42,1 cm^2/m^2 ve 37,8 cm^2/m^2 olarak bulundu. Tanı anındaki ve ara değerlendirmedeki SMA ve SI değerleri değerlendirildiğinde tüm ölçümler arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Değerler Şekil 4.6.'da gösterilmiştir.

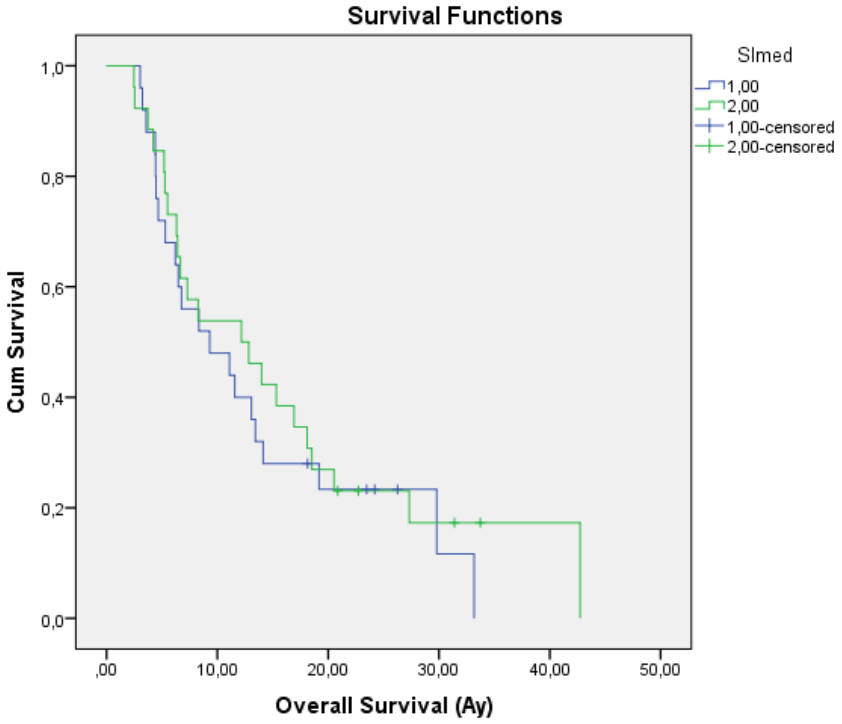


	Tanı Anı SMA (cm2)	Ara Değerlendirme SMA (cm2)	Tanı Anı SI (cm2/m2)	Ara Değerlendirme SI (cm2/m2)
Palyatif KT	125,9	112,2	42,2	37,3
Sisplatin Doublet Tedavi	126,4	110,2	42,4	37
Karboplatin Doublet Tedavi	125,4	114,7	42,1	37,8

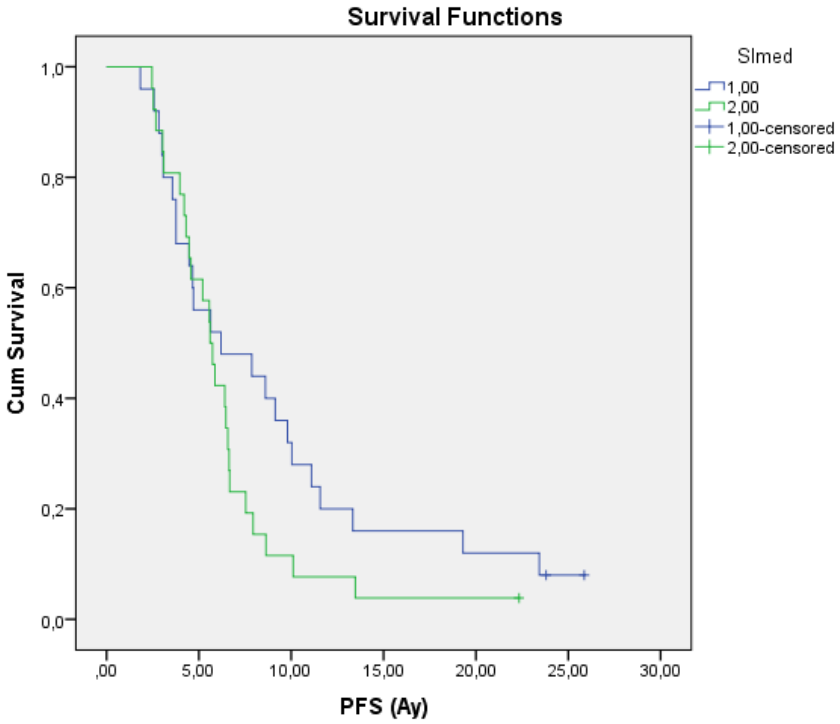
Şekil 4.6. Platin doublet tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve ara değerlendirme SMA ve SI değerleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca takip süresi 33,1 ay olarak tespit edildi. Bu hastaların genel sağkalım (overall survival/OS) süresi minimum 2,4 ay, maksimum 42,7 ay olmak üzere ortanca 11,1 ay olarak tespit edildi. Bu hastaların progresyonsuz

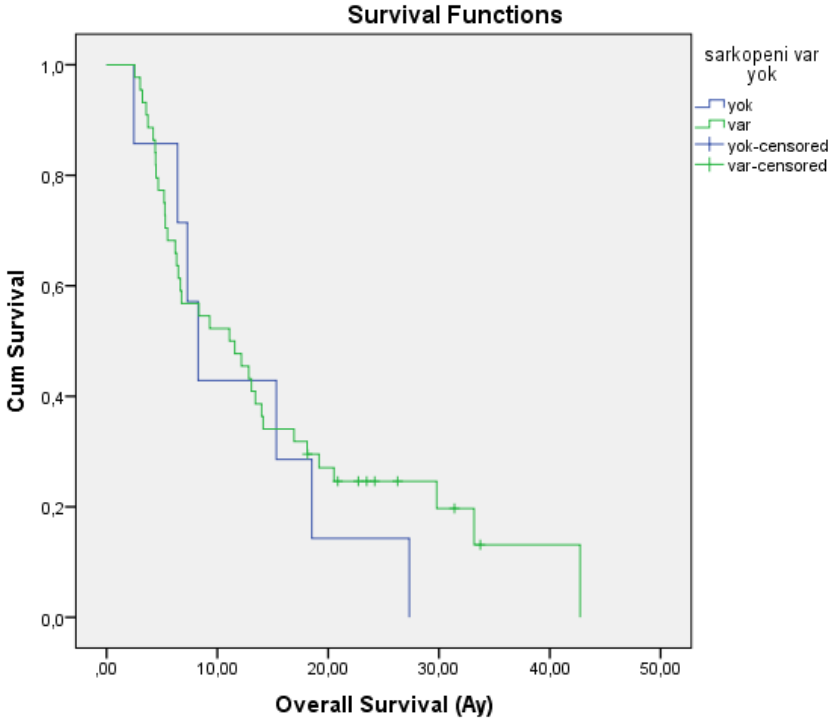
sağkalım (PFS) süresi ise minimum 1,8 ay, maksimum 25,8 ay olmak üzere ortanca 5,7 ay olarak tespit edildi. Tüm hastalar SMA ve SI medyan değerlerine göre ayrılıp değerlendirildiğinde ise genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerinde anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında sarkopenisi olan ve olmayan olarak ayrılıp bakılan genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri arasında da anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların sağkalım eğrileri Şekil 4.7., Şekil 4.8., Şekil 4.9. ve Şekil 4.10.'da gösterilmiştir.



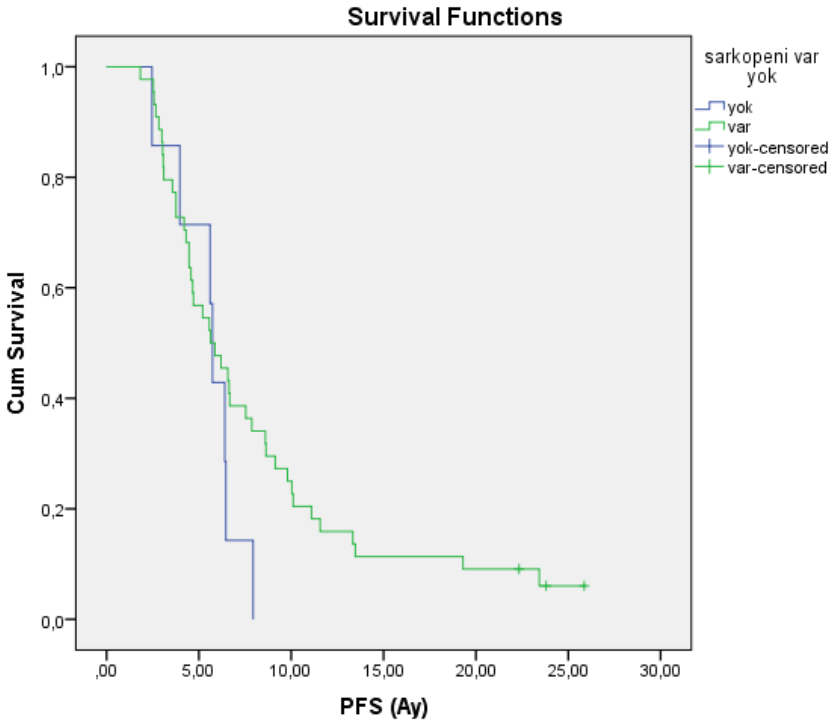
Şekil 4.7. SI ortancaya göre genel sağkalım grafiği



Şekil 4.8. SI ortancaya göre progresyonsuz sağkalım grafiği



Şekil 4.9. Sarkopeni varlığı ve yokluğuna göre genel sağkalım grafiği



Şekil 4.10. Sarkopeni varlığı ve yokluğuna göre progresyonsuz sağkalım grafiği

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri en sık teşhis edilen ve kanser ölümlerinin en önde gelen nedenidir (1). Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserler arasındadır. Akciğer kanserli hastaların çoğu ileri evrelerde tanı alır ve bu hastalar ileri evrede tanı aldığı için sağkalım genellikle 1 yılın altındadır (140).

Akciğer kanserinde prognozun öngörülmesi zordur. Çok değişkenli analizlere göre; evre, performans durumu, sigara içme durumu, cinsiyet ve yaş bağımsız prognostik faktörlerdir. İyi performans durumu, kadın cinsiyet, sigara içmemiş olmak ve erken evre hastalık sağkalımın iyileşmesiyle anlamlı ve bağımsız olarak ilişkilidir (78). Akciğer kanserinde moleküler belirteçlerin de prognostik etkileri vardır. Bu prognostik faktörlerin yanında ek prognostik faktörlerin bilinmesi faydalı olacaktır. Yaptığımız bu retrospektif çalışma, sarkopeninin prognostik öneminin belirlenmesi açısından önemlidir.

Sarkopeni; düşme, kırık, fiziksel sakatlık ve mortalite gibi olumsuz sonuçların artma olasılığı ile ilişkili, ilerleyici ve yaygın bir iskelet kası hastalığıdır (127). Sarkopeni kriterlerinden olan kas miktarı veya kütlesi, çeşitli yöntemlerle ölçülür. MRG ve BT, kas miktarının veya kütlesinin invazif olmayan değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir (131). Üçüncü lomber vertebra seviyesindeki kas alanı, hastanın boyunun karesine bölünür. Cinsiyete özgü limit değerler erkekler için 52,4 cm^2/m^2, kadınlar için 38,5 cm^2/m^2'dir. Yapılan çalışmalarda bu değerlerin altındaki hastalar sarkopenik olarak sınıflandırılmıştır (116).

Kanser tanılı hastalarda kanser evrelemesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tıbbi görüntülemeler kullanılmaktadır. Yapılan tıbbi görüntülemeler ile kanser tanılı hastalardaki kas kütlesi miktarının değerlendirilmesi ve zaman içerisindeki değişimi tanımlanabilir. Elde edilen sonuçlar ile kanser ve kanser tedavisi sonuçları arasındaki ilişki ortaya konabilir. Ancak yapılan bu görüntülemeler kas kütlesi tayini için kullanılmamaktadır ve hastaların izlem süresi boyunca gelişen iskelet kası kütlesi değişiklikleri değerlendirilmemektedir.

Sarkopeni ciddiyeti ile yaşam kalitesi arasında ters bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Ancak sarkopeni ve prognoz arasındaki ilişkiyle ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ayrıca kemoterapi ve sarkopeni arasındaki ilişkiyle ilgili bilgiler sınırlı ve sonuçlar çelişkilidir. Sarkopeninin prognoz ile ilişkisinin nispeten yeni bir konu olması ve bundan dolayı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulması bu çalışmayı yapmamızdaki en önemli sebeplerden biridir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların histolojik alt tiplerine bakıldığında %58,8 hastanın adenokarsinom, %21,6 hastanın skuamöz hücreli karsinom ve %19,6 hastanın NOS tanısı olduğu görüldü. Xia ve arkadaşlarının yaptığı, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) programının 1998 ila 2008 yılları arasındaki KHDAK tanısı almış 405.580 hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların histolojik alt tip dağılımı; %41,22 adenokarsinom, %25,28 skuamöz hücreli karsinom ve %33,5 NOS olarak bulunmuştur (139). Çalışmaya dahil edilen hastalarda adenokarsinom alt tipinin daha fazla olduğu, skuamöz hücreli karsinom ve NOS alt tipinin ise daha az olduğu göze çarpmaktadır. Bunun nedeni geçmişte NOS olarak tespit edilen hastaların bir kısmının yeni immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirildiğinde adenokarsinom olarak değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Hastaların başvuru sırasındaki değerlendirmesine bakıldığında 42 hastada (%82,4) tanı anında metastazın olduğu ve bu hastaların Evre IV olarak sınıflandırıldığı, 9'unda (%17,6) tanı anında metastaz olmadığı ve bu hastalarında Evre III olarak sınıflandırıldığı görüldü. Tanı anında metastazı olmayan 3 (%5,9) hastada ise izlemde metastaz gelişti. Xia ve arkadaşlarının SEER verilerini kullanarak yaptığı çalışmanın sonuçlarına bakıldığında %34,68 hastanın Evre IV olduğu, %32,02 hastanın ise Evre III olduğu görüldü (139). Yapılan çalışmalara bakıldığından Evre III ve Evre IV hasta oranları benzerdir. Ancak ileri evre hasta yönetiminin güçlüğü ve çalışmamızı yaptığımız hastanenin ileri merkez olması sebebiyle kliniğimize çoğunlukla metastatik hastalar yönlendirilmektedir. Bundan dolayı çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğu Evre IV hastadan oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi lokal ileri ve metastatik KHDAK hastalarıydı. Hastaların ortanca genel sağkalım süresi 11,1 ay, ortanca progresyonsuz sağkalım süresi ise 5,7 ay olduğu tespit edildi. Xia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm KHDAK tanılı hastaların genel sağkalım süresi bir yıldan daha azdı ancak hastalar

1998 yılından itibaren 5 yıllık periyotlar halinde incelendiğinde genel sağkalımın 8,69 aydan 10,38 aya çıktığı görülmüştür (139). Ellis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise skuamöz hücreli karsinom tanılı hastaların genel sağkalım süresinin 10-11 ay, non skuamöz hücreli KHDAK tanılı hastaların genel sağkalım süresinin 14 ay olduğu belirtilmiştir (140). Çalışmamıza dahil edilen hastaların genel sağkalım süresi ile Xia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın özellikle son 5 yıllık periyottaki genel sağkalım süresi ile benzerdir. Ancak çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinin lokal ileri ve metastatik hastalar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastaların tanı başvurusunda hesaplanan VKİ (kg/m^2) değerleri 18,5 kg/m^2 ila 38,6 kg/m^2 arasında değişmekteydi ve VKİ ortalaması 25 kg/m^2 olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinin VKİ ölçümü 18,5 kg/m^2'nin altında değildi. Hastaların 29'unun VKİ değeri normal sınırlarda, 22 hastanın VKİ değeri ise 24,99 kg/m^2'nin üstünde olarak tespit edildi. Düşük VKİ değerlerinin daha yüksek mortalite ve daha yüksek akciğer kanseri insidansı ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (141-144).

Normal ve kilolu hastaların SI değerleri karşılaştırıldığında; kilolu hasta grubunun SI değerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ($p<0,006$) görüldü. Stenholm ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, obezitenin iskelet kası kalitesini ve fonksiyonunu azalttığını ve dolayısıyla obezitenin kas kütlesinin azalması üzerinde etkisi olduğunu bildirmiştir (145). Tyrovalas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, artan VKİ ve kilonun, kas kütlesini azalttığı bildirilmiştir (146). Ancak yapılan bu çalışmalar yaşlı ve malign hastalığı olmayan hasta grubunu içermektedir. Çalışmamızda tanı anında normal kilolu hastaların SI'nin daha düşük olduğu görülmektedir. Kanser hastalarında gözlenen istemsiz ve hızlı kilo kaybı sık karşılaşılan bir durumdur. Nitekim Martin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %5'ten fazla kilo kaybının artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (114). Çalışmamızda normal kilolu hastaların daha düşük SI değerine sahip olduğu görüldü. Bunun nedeni hastaların tanı anına dek uğradıkları kilo kaybına sebep olan patofizyolojik sürecin aynı zamanda sarkopeni gelişmesine de sebep olması olabilir. Ayrıca bu hastaların malign hastalık tanısı almadan önceki VKİ değerlerinin bilinmemesi çalışmamızı kısıtlamaktadır. Bununla birlikte klinisyenin, normal VKİ ile başvuran malignite tanılı hastalarda da sarkopeni olabileceğini akılda tutması gerekmektedir.

Çalışmanın yanıt vermeye çalıştığı iki ana sorudan biri lokal ileri ve metastatik KHDAK tanılı hastalardaki sarkopeni sıklığıdır. Çalışma verileri incelendiğinde çalışmaya dahil edilen 48 erkek hastanın 6'sının, 3 kadın hastanın 1'nin tanı esnasında sarkopenik olmadığı gözlenmiştir. Sarkopeni gözlenmeyen 2 erkek hastanın lokal ileri hastalık tanısı, sarkopeni gözlenmeyen diğer hastaların ise metastatik hastalık tanısı olduğu gözlendi. Ancak yaptığımız çalışmanın retrospektif olduğu, az sayıda hasta içermesi, homojen bir hasta grubu olmadığı ve diğer evrelerle veya normal popülasyonla kıyaslanamadığı yani bu verilerin çalışmamız için tanımlayıcı bir veri olduğu göz önünde tutulmalıdır.

Malign hastalık tanısı olan hastalarda prognozun öngörülmesi için çeşitli parametreler kullanılır ve prognozun daha isabetli tahmini için yeni parametreler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde prognoz tahmini için kullanılabilirliği incelenen bir parametre de malign hastalık tanısı olan hastalardaki sarkopeni durumudur. KHDAK tanısı olan hastalarının prognozunun belirlenmesinde sarkopeninin değerlendirilmesinin önemli bir rolü olabilir. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BT kullanılarak ölçülen sarkopeninin, KHAK tanılı hastalarda prognozu tayin etmek için kullanılabileceği gösterilmiştir (134,147). Sjoblom ve arkadaşlarının yaptığı çalışma KHDAK tanılı hastalarda kas kütlesinin bağımsız bir prognostik faktör olmadığını ancak kas kütlesi kaybının erkek hastalarda sağkalımı etkileyebileceğini gösterdi (148). Portal ve arkadaşlarının yaptığı ve L3SMI'nın değerlendirildiği çalışmada düşük L3SMI değerlerinin artan mortalite riski ile ilişkili olduğunu gösterdi (149). Sarkopeninin mortalite ile ilişkisini dışında yaşam kalitesi üzerine de etkileri bulunmaktadır. Bye ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük kas kütlesinin yaşam kalitesini bozduğunu göstermiştir (150). Yaptığımız çalışmada hastaları sarkopenik olan veya olmayan diye gruplandırıp değerlendirildiğimizde iki grup arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı, karşılaştırılan gruplardaki hasta sayısının önemli derecede farklı olmasıyla beraber literatürde de sarkopeni ile prognoz arasında çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bizim çalışmamızda genel sağkalım ile progresyonsuz sağkalım arasında fark yoktur ancak yapılan çalışmaların bir kısmı da bu şekilde sonuçlanmıştır. Bundan dolayı elde ettiğimiz veriler çeşitli kısıtlayıcı özellikler barındırsa da sağkalım ile sarkopeni arasında ilişki olmadığı gözlenmiştir.

Malign hastalık tanısı almış hastalarda değerlendirilmesi gereken bir diğer durum da hastaların tedavi esnasında aldıkları tedavi rejimi ile ilişkili olarak uğradıkları kas kütlesi kaybıdır. Çalışmaya dahil edilen hastaların aldığı tedavilerden bağımsız olarak tanı esnasındaki değerleri ve ilk yanıt değerlendirmede bakılan değerleri karşılaştırıldığında SMA ve SI ölçümlerinde tanı anındaki ölçümlere göre anlamlı bir düşüş olduğu görüldü ($p<0,001$). Bu durum hastaların hem toplam kas kütlesinde bir azalış hem de sarkopeni derecesinde kötüleşme olduğunu gösterdi.

Tedavi ilişkili kas kütlesi kaybını değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Kakinuma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tirozin kinaz inhibitörü tedavisi alan ve kemoterapi alan, ileri evre KHDAK tanılı hastaların tanı ve izlem sırasındaki kas kütlesi değişikleri karşılaştırılmıştır. Kemoterapi alan hastalardaki kas kütlesi kaybı ile tirozin kinaz inhibitörü alan hastalardaki kas kütlesi kaybı arasında önemli bir fark vardı ve kemoterapi alan hastalarda ki kas kütlesi kaybı daha fazlaydı. Ancak her iki hasta grubunda da anlamlı bir kas kütlesi kaybı izlenmiştir. Yine bu çalışmada L3SMI ile kemoterapiye yanıt oranı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (151).

Çalışmada kemoradyoterapi alan 9 hasta vardı. Bu hastalardan 7'sinin tedavi sonrası görüntülemelerine ulaşıldı. Hastaların kemoradyoterapi öncesi ve sonrası bakılan değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Kiss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemoradyoterapi alan ileri evre akciğer kanseri tanılı hastalarda kas kütlesi kaybının anlamlı derecede olduğu görülmekle birlikte tedavi öncesi kas yoğunluğu ile sağkalım arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir (152). Bizim çalışmamızda kemoradyoterapi alan hastalarda anlamlı bir kas kütlesi kaybı gözlenmiş ancak sağkalım ile kas kütlesi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu haliyle literatür ile uyumlu veriler elde edilmiştir.

Palyatif kemoterapi alan 42 hastanın tanı anında ölçülen SMA ve SI değerleri ile ara değerlendirmede ölçülen SMA ve SI değerleri karşılaştırıldığında değerler arasında anlamlı bir düşüş saptandı ($p<0,001$). Tanı anındaki ölçümler ile tedavi bitimindeki SMA ve SI değerleri karşılaştırıldığında da anlamlı bir düşüş olduğu gözlendi ($p<0,001$). Stene ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adjuvan kemoterapi almış ileri evre akciğer kanseri hastalarındaki kas kütlesi değişimi incelenmiş ve çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bir kas kütlesi kaybı olduğu gözlenmiştir (21).

Palyatif kemoterapi alan hasta grubunda ara değerlendirme ile tedavi bitimi sonrası değerler karşılaştırıldığında ise SMA ve SI değerleri arasında sırasıyla p<0,039 ve p<0,036 fark saptandı. Bu değerler p<0,05'ten düşük olması nedeniyle anlamlı bulundu. Ancak tanı anındaki SMA ve SI değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlılıkta bir düşüş olduğu gözlendi. Bu durum tedavi protokolünü tamamlayabilen hastalarda kas kütlesinin daha iyi korunduğunu düşündürmektedir. Bunun nedeni ara değerlendirmede hastalık progresyonu olmayan hastaların tedavisinin tamamlandığı yani tedavi sonu değerlendirmesi yapılan hastaların progrese olmadığı veya daha geç progrese olduğu düşünülecek olursa, progresyonu olan hastalarda kas kütlesinde daha ciddi bir kayıp olması ile ilişkilendirilebilir. Kemoterapinin kas kütlesi kaybı üzerine etkisinin alınan kemoterapinin ilk kürlerinde (ilk 3 kür) daha belirgin olabileceği düşünülmesi gereken bir diğer husus olabilir.

Çalışmaya dahil edilen ve 21'i sisplatin doublet, 21'i karboplatin doublet tedavisi alan hastalar iki alt gruba ayırılarak değerlendirildiğinde hem sisplatin doublet tedavisi alan hastaların hem de karboplatin doublet tedavisi alan hastaların SMA ve SI değerlerinde anlamlı bir düşüş vardı ve her iki grupta da p<0,001olarak bulundu. Ancak karboplatin ile doğrudan bir kıyaslama olmasa da sisplatin doublet tedavi alan hastalarda SMA ve SI değerlerinin rakamsal olarak daha fazla düştüğü gözlendi.

Tüm hastalar SMA ve SI ortanca değerlerine göre ayrılıp değerlendirildiğinde ise genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerinde anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında sarkopenisi olan ve olmayan olarak ayrılıp bakılan genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri arasında da anlamlı bir fark bulunmadı.

Daha önce sarkopeninin sağkalım üzerindeki etkisini araştıran çalışmalara bakıldığında, bu çalışmaların bir kısmında sarkopenisi olan hastalarda daha kötü sağkalım olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, sarkopeni ile azalmış sağkalım arasında bir ilişki bulamayan bazı çalışmalar da vardır. Bulgulardaki değişkenlik, bu çalışmalardaki hastalık evrelerinin, tümörlerin ve tedavi türlerinin çeşitliliği ile ilgili olabilir. Ayrıca bu çalışmalarda, her biri belirli bir popülasyon grubunun mortalite eğilimlerine uyacak şekilde hesaplanan farklı normal SMA ve SI aralıkları olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda ise dahil edilen ve sarkopenik olmayan hasta sayısının az olması çalışmamızı kısıtlayan en önemli nedenlerinden biriydi. Sarkopeni ve

prognoz arasındaki ilişkiyi değerlendirecek yeni çalışmalar prospektif olarak tasarlanmalı, klinik ve demografik olarak homojen gruplar belirlenmelidir.

İleri akciğer kanserinde iskelet kası kaybından çok sayıda faktör sorumludur. Altta yatan malignite ve kaşeksi, hasta aktivitesini ve yiyecek alımını azaltabileceği gibi, metabolik işlev bozukluklarına da (örneğin proteoliz, lipoliz ve insülin direnci) neden olabilir. Bu etkiler kanserli hastalarda kas kütlesi kaybını ve vücut ağırlığını azaltabilir (14).

Bu çalışmada BT veya PET/BT'den iskelet kası ölçümünün yapılması önemli bir fırsattı. İlk olarak, bu çalışma küçük bir örneklem büyüklüğü ile retrospektif olarak ve tek bir kurumda yapıldı. Bununla beraber cinsiyet dağılımının homojen olmaması, hastanın başvuru anına kadar olan kilo kaybı hakkında objektif veri toplanamaması ve hastaların fiziksel fonksiyonlarının değerlendirilememesi çalışmanın kısıtlayıcı özellikleriydi. Bu çalışmanın daha geniş hasta sayısının olduğu, alt grup analizi için yeterli homojenitenin sağlandığı prospektif çalışmaların sonuçları ile desteklenmesi gerekmektedir.

Sarkopeninin tek başına kas kütlesi yerine tüm kasların işlevine dayandığı unutulmamalıdır. Yapılan son çalışmalarda sarkopeni, yalnızca BT görüntüleri kullanılarak değerlendirilen iskelet kası kaybı olarak tanımlanmıştır. Sarkopeni için kas kütlesinin, sarkopeni indeksinin kesim değerleri ile beraber incelenmesi daha objektif bir değerlendirme sağlaması açısından önemlidir. Ancak kas kütlesi ile beraber kas kuvveti ve fiziksel performansında sarkopeninin temel bileşeni olduğu unutulmamalı ve sarkopeni değerlendirmesi yapılırken sarkopeni indeksi ile beraber kas kuvvetinin ve fiziksel performansın değerlendirilmesi gerektiği unutulmadan prospektif çalışmaların tasarlanması sarkopeni ile prognoz veya yaşam kalitesi ilişkisinin daha sağlıklı bir şekilde ortaya konmasına yardımcı olacağı unutulmamalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada sarkopeni ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın 44'ünde tanı anında sarkopeni olduğu, 7 hastada ise sarkopeni olmadığı görüldü. Akciğer kanserinin en önde gelen sebebi sigara içiciliğidir ve çalışmaya dahil edilen hastaların 47'sinin (%92,2) sigara içtiği tespit edildi. Hastaların tanı anındaki VKİ ölçümlerine bakıldığında hiçbir hastanın düşük kilolu olmadığı görüldü. Hastalardaki sarkopeni ve VKİ ilişkisine bakıldığında ise; kilolu hastaların SI ölçümlerinin, normal kilolu hastaların SI ölçümlerinden anlamlı şekilde ($p<0,006$) daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum klinisyenin normal VKİ ile başvuran malignite tanılı hastalarda da sarkopeni olabileceğini akılda tutması gerektiğini göstermektedir. Hastaların tümünde tedavi sonrası değerlendirmelerinde, tanı anına göre anlamlı şekilde kas kütlesi kaybına uğradığı ve yine anlamlı şekilde SI'nin geriledi̇ği görüldü. Palyatif kemoterapi alan hastalar incelendiğinde ise sisplatin doublet tedavisi alan hastaların, karboplatin doublet tedavisi alan hastalara nazaran rakamsal olarak daha fazla kas kütlesi kaybı ve SI gerilemesi yaşadığı görüldü.

Öneriler:

1. Sarkopeni ve kanser arasındaki ilişkinin ortaya konması için, iyi tasarlanmış prospektif çalışmalar yapılmalıdır.
2. Sarkopeni değerlendirmesi için kullanılan birden çok yöntem vardır. Bunlar arasında MRG ve BT ile kas kütlesinin ölçümü altın standart olarak kabul edilir. Hastaların görüntülemeleri değerlendirilirken kas ölçümünün de değerlendirme aşamaları içerisinde standart olarak yer almalıdır.
3. Sarkopeni değerlendirmesi için belirlenen SMA veya SI değerleri topluluklar arasında farklılık göstermektedir. Ülkemize ait normal SMA ve SI değerlerinin belirlenmesi gerektiği düşünülmektedir.
4. Sarkopeni değerlendirmesi yapılırken kas kütlesi ölçümü ile beraber hastaların kas kuvveti ve fiziksel performans değerlendirmesi de takip edilmelidir.

5. Kas kaybını erken tanımak, önlemek ve azaltmak için kombine beslenme ve egzersiz müdahalelerinin etkinliğini araştırmak gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin,* 2018; 68(6):394-424.

2. TÜİK. "Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2017" Haber Bülteni, Sayı:27620, 26 Nisan 2018.

3. Husain AN. Akciğer Tümörleri. *Robbins Temel Patoloji*. 9th ed. İstanbul: Elsevier; 2014.

4. DeVita VT,Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. *DeVita, Helman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 11th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.

5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin,* 2005; 55(2):74-108.

6. Samet JM, Avila-Tang E, Boffeta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, Rudin CM. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res,* 2009; 15(18):5626-5645.

7. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers – a different disease. *Nat Rev Cancer*, 2007; 7(10):778-790.

8. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med,* 1955; 12(2):81-86.

9. Detterbeck F. Developing a prognostic prediction model for lung cancer. In: Rami-Porta R, ed. *Staging Handbook in Thoracic Oncology.* 2nd ed. North Fort Myers, FL: Editorial Rx Press; 2016: 237-258.
10. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The International association for the study of lung cancer staging project:

prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol,* 2009; 4(7):792-801.

11. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol,* 2011; 12:489-495.

12. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer,* 2004; 90:996-1002.

13. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg,* 2008; 12:1193-1201.

14. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO Jr, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Tormey DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med,* 1980; 69(4):491-497.

15. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, on behalf of the Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr,* 2006; 83(6):1345-1350.

16. Hopkins JB, Wright DN, McDonald JW, Corner JL. The prevalence of concern about weight loss and change in eating habits in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage,* 2006; 32(4):322-331.
17. Peterson SJ, Mozer M. Differentiating sarcopenia and cachexia among patients with cancer. *Nutr Clin Pract,* 2017; 32(1):30-39.

18. U.S. Cancer Statistics Working Group. US Cancer Statistics: 1999-2009 Incidence and Mortality Web-Based Report. Atlanta, GA: USDHHS, CDC; 2013.

19. Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Wakuda K, Oyakawa T, Hisamatsu Y, Tokito T, Imai H, Akamatsu H, Ono A, Kaira K, Murakami H, Endo M, Mori K, Takahashi T, Yamamoto N. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer,* 2015; 23:1699–1708.

20. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr,* 2010; 91(4):1133S–1137S.

21. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sørhaug S, Hjelde H, Kaasa S, Grønberg BH. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncol,* 2015; 54(3): 340–348.

22. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütteree E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr,* 2017; 36(1):11–48.

23. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer,* 2015; 136(5):E359-E386.

24. WHO. The top 10 causes of death globally 2015 [Updated January 2017]. Available from: http://origin.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/.

25. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara; 2017.

26. Horn L, Lovly CM. Neoplasms of the Lung. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2018.

27. Surgeon General Report. Smoking and Health. 1964.

28. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest,* 2013; 143(5 Suppl):e1S-e29S.

29. Eriksen M, Mackay J, Ross H. *The Tobacco Atlas.* 4th ed. Atlanta: American Cancer Society; 2012.

30. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. *Mortality From Smoking in Developed Countries 1950-2000.* Oxford, England: Oxford University Press: 1994.

31. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J of Public Health,* 1987; 77(4):425-431.

32. Harris JE, Thun MJ, Mondul Am, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ,* 2004; 328(7431):72.

33. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer,* 2001; 31(2-3):139-148.

34. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2009: 9-124.

35. US Department of Health and Human Services. Smoking and Health: A National Status Report. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1987.

36. US Departman of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1990. DHHS publication 90-8416.

37. Hrubec Z, McLaughlin JK. *Former Cigarette Smoking and Mortality Among U.S. Veterans: A 26-Year Follow-Up, 1954-1980.* In: Burns D, Garfinkel L, Samet JM, eds. Changes in Cigarette-Related Disease Risk and Their Implication for Prevention and Control. Bethesda, MD: US Goverment Printing Office; 1997: 501-530.

38. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum,* 2004; 83:1-1438.

39. US Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. EPA/600/600F. Washington, DC: US Government Printing Office; 1992.

40. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet,* 2011; 377(9760):139-146.

41. US Departman of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006.

42. Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort. *Am J Respir Crit Care Med,* 2013; 188(1):90-96.

43. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, Kusiak RA, Morrison HI, Radford EP, Samet JM, Tirmarche M, Woodward A, Yao SX, Pierce DA. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst,* 1995; 87(11):817-827.

44. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, Klotz JB, Létourneau EG, Lynch CF, Lyon JI, Sandler DP, Schoenberg JB, Steck DJ, Stolwijk JA, Weinberg C, Wilcox HB. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North America case-control studies. *Epidemiology,* 2005; 16(2):137-145.

45. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Mäkeläinen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomásek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 Europen case-control studies. *BMJ,* 2005; 330(7485):223.

46. United States Environmental Protection Agency. Technical Support Document for the 1992 Citizen's Fuide to Radon. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency; 1992.

47. Committee on Health Risks of Exposure to Radon. Health Effects of Exposure to Radon (BEIR VI). Washington, DC: National Academy Press, National Research Council; 1999.

48. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol,* 2005; 6(10):773-779.

49. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol,* 2008; 26(3):392-398.

50. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins Pathologic Basis of Disease.* 5 ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994.

51. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Chronic Obstructive Lung Disease. A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Public Health Service, Office on Smoking and Health; 1984.

52. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med,* 2005; 11(5):431-437.

53. Lissowska J, Foretova L, Dabek J, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Fabianova E, Cassidy A, Mates D, Bencko V, Janout V, Hung RJ, Brennan P, Boffetta P. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control,* 2010; 21(7):1091-1104.

54. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I, on behalf of the WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol,* 2015; 10(9):1243-1260.

55. Clinical Lung Cancer Genome Project, Network Genomic Medicine. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med,* 2013; 5(209):209ra153.

56. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol,* 2011; 6(2):244-285.

57. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Klinkhamer PJ, Schipper RM, Splinter TA, Mooi WJ. Is there a common etiology for the rising incidence of and

decreasing survival with adenecarcinoma of the lung? *Epidemiology,* 2001; 12(2):256-258.

58. Kashima J, Kitadai R, Okuma Y. Molecular and morphological profiling of lung cancer: a foundation for "Next-Generation" pathologists and oncologists. *Cancers(Basel),* 2019; 11(5):599.

59. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest,* 2013; 143(5 Suppl):e121S-e141S.

60. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patiets with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest,* 1997; 111(4):877-884.

61. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med,* 2007; 356(18):1862-1869.

62. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore),* 1990; 69(1):1-33.

63. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med,* 1980; 149(5):1076-1080.

64. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC. Methods for staging non small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest,* 2013; 143(5 Suppl):e211S-250S.

65. Rivera MP, Metha AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest,* 2013; 143(5 Suppl):e142S-e165S.

66. Ost DE, Niu J, Elting LS, Buchholz TA, Giordano SH. Quality gaps and comparative effectiveness in lung cancer staging and diagnosis. *Chest,* 2014; 145(2):331-345.

67. Detterbeck F, Khandani AH. The role of PET imaging in solitary pulmonary nodules. *Clin Pulm Med,* 2009; 16(2):81-88.

68. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, Wiener RS. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest,* 2013; 143(5Suppl):e93s-e120s.

69. BTS recommendations of respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer. The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax,* 1998; 53(Suppl 1):S1-S8.

70. Crinò L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 2010; 21(Suppl 5):v103-v115.

71. Alberts WM, Bepler G, Hazelton T, Ruckdechel JC, Williams JH Jr; American College of Chest Physicians. Lung cancer. Practice organization. *Chest,* 2003; 123(Suppl 1):332S-337S.

72. British Thoracic Society; Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax,* 2001; 56(2):89-108.

73. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2019. 2019.

74. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med,* 1995; 152(1):225-230.

75. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V, on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2016; 11(1):39-51.

76. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe*, 2012; 9(2):112-121.

77. Paesmans M. Facteurs pronostiques du cancer bronchique. *Rev Mal Pespir*, 2005; 228S76-8s80.

78. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, Saito R, Maruyama Y, Kawahara M, Ignatius Ou SH. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients withh NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2010; 5(5):620-630.

79. Kerr KM, Nicolson MC. Prognostic factors in resected lung carcinomas. *EJC Suppl*, 2013; 11(2):137-149.

80. Zimmermann FB. Prognostic Factors in Lung Cancer. In: Jeremić B, editor. *Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 411-420.

81. Shimada Y, Saji H, Yoshida K, Kakihana M, Honda H, Nomura M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N. Pathological vascular invasion and tumor differentiation predict cancer recurrence in stage IA non-small-cell lung cancer after complete surgical resection. *J Thorac Oncol*, 2012; 7(8):1263-1270.

82. Higgins KA, Chino JP, Ready N, D'Amico TA, Berry MF, Spom T, Boyd J, Kelsey CR. Lymphovascular invasion in non-small-cell lung cancer:

implications for staging and adjuvant therapy. *J Thorac Oncol*, 2012; 7(7):1141-1147.

83. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, editors. World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC press; 2004.

84. Zhu CQ, Shih W, Ling CH, Tsao MS. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J Clin Pathol*, 2006; 59(8):790-800.

85. Sasaki H, Hikosaka Y, Kawano O, Moriyama S, Yano M, Fujii Y. Evaluation of KRAS gene mutation and copy number gain in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2011; 6(1):15-20.

86. Kosaka T, Yatabe Y, Onozato R, Kuwano H, Mitsudomi T. Prognostic implication of EGFR, KRAS and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2009; 4(1):22-29.

87. Kim YT, Seong YW, Jung YJ, Jeon YK, Park IK, Kang CH, Kim JH. The presence of mutations in epidermal growth factor receptor gene is not a prognostic factor for long-term outcome after surgical resection of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2013; 8(2):171-178.

88. Kobayashi N, Toyooka S, Ichimura K, Soh J, Yamamoto H, Matsuo K, Otani H, Jida M, Kubo T, Tsukuda K, Kiura K, Sano Y, Date H. Non-BAC component but not epidermal growth factor receptor gene mutation is associated with poor outcomes in small adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol*, 2008; 3(7):704-710.

89. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, Asaka R, Hamanaka W, Ninomiya H, Uehara H, Lim Choi Y, Okumura S, Nakagawa K, Mano H, Ishikawa Y. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*, 2012; 18(3):378-381.

90. Lou-Qian Z, Rong Y, Ming L, Xin Y, Feng J, Lin X. The prognostic value of epigenetic silencing of p16 gene in NSCLC patienets: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One,* 2013; 8(1):e54970.

91. Brock MV, Hooker CM, Ota-Machida E, Han Y, Guo M, Ames S, Glöckner S, Piantadosi S, Gabrielson E, Pridham G, Pelosky K, Belinsky SA, Yang SC, Baylin SB, Herman JG. DNA methylation markers and easly recurrence in satge I lung cancer. *N Engl J Med,* 2008; 358(11):1118-1128.

92. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, Tanimoto M. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration,* 2004; 71(2):170-173.

93. Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, Kuai S, Zhang Y, Shang Z. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo),* 2015; 70(7):524-530.

94. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schill PE, Hellmann MD, Peters S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol,* 2018; 29(Suppl 4):iv192-iv237.

95. Ung KA, Campbell BA, Duplan D, Ball D, David S. Impact of the lung oncology multidisciplinary team meetings on the management of patients with cancer. *Asia Pac J Clin Oncol,* 2016; 12(2):e298-e304.

96. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg,* 1995; 60(3):615-622.

97. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol,* 2017; 28(Suppl 4):iv1-iv21.

98. Veluswamy RR, Ezer N, Mhango G, Goodman E, Bonomi M, Neugut AI, Swanson S, Powell CA, Beasley MB, Wisnivesky JP. Limited resection versus lobectomy for older patients with early-stage lung cancer: impact of histology. *J Clin Oncol,* 2015; 33(30):3447-3453.

99. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer,* 2005; 49(1):25-33.

100. Huang X, Wang J, Chen Q, Jiang J. Mediastinal lymph node dissection versus mediastinal lymph node sampling for early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One,* 2014; 9(10):e109979.

101. Artal Cortés A, Calera Urquizu L, Hernando Cubero J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. *Transl Lung Cancer Res,* 2015; 4(2):191-197.

102. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, Arnold BN, Thomas DC, Herbst RS, Kim AW, Detterbeck FC, Blasberg JD, Boffa DJ. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. *JAMA Oncol,* 2017; 3(5):610-619.

103. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, Green MR. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol,* 2008; 26(31):5043-5051.

104. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Källskog V, Hoyer M, Lund JÅ, Lax I, Wersäll P, Karlsson K, Friesland S, Lewensohn R. Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT – the Nordic experience. *Acta Oncol,* 2015; 54(8):1096-1104.

105. Verstegen NE, Lagerwaard FJ, Hashemi SM, Dahele M, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after SABR for early stage non-small-cell

lung cancer: optimizing follow-up schedules for salvage therapy. *J Thorac Oncol*, 2015; 10(8):1195-1200.

106. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, Bogart J, Hu C, Forster K, Magliocco A, Kavadi V, Garces YI, Narayan S, Iyengar P, Robinson C, Wynn RB, Koprowski C, Meng J, Beitler J, Gaur R, Curran W Jr, Choy H. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015; 16(2):187-199.

107. Roh MS. Molecular pathology of lung cancer: current status and future directions. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2014; 77(2):49-54.

108. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR, for the KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2016; 375(19):1823-1833.

109. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006; 355(24):2542-2550.

110. Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, Feng J, He J, Han B, Wang J, Jiang G, Hu C, Zhang H, Cheng G, Song X, Lu Y, Pan H, Zheng W, Yin AY. BEYOND: a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter, phase III study of first-line corboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2015; 33(19):2197-2204.

111. Besse B, Le Moulec S, Mazières J, Senellart H, Barlesi F, Chouaid C, Dansin E, Bérard H, Falchero L, Gervais R, Robinet G, Ruppert AM, Schott R, Léna H, Clément -Duchêne C, Quantin X, Souquet PJ, Trédaniel J, Moro-Sibilot D,

Pérol M, Madroszyk AC, Soria JC. Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases (BRAIN): a nonrandomized, phase II study. *Clin Cancer Res*, 2015; 21(8):1896-1903.

112. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, Riely GJ, Solomon B, Ou SH, Kim DW, Salgia R, Fidias P, Engelman JA, Gandhi L, Jänne PA, Costa DB, Shapiro GI, Lorusso P, Ruffner K, Stephenson P, Tang Y, Wilner K, Clark JW, Shaw AT. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase I study. *Lancet Oncol*, 2012; 13(10):1011-1019.

113. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, Shapiro GI, Costa DB, Ou SH, Butaney M, Salgia R, Maki RG, Varella-Garcia M, Doebele RC, Bang YJ, Kulig K, Selaru P, Tang Y, Wilner KD, Kwak EL, Clark JW, Iafrate AJ, Camidge DR. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*, 2011; 12(11):1004-1012.

114. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, Strasser F, Thoresen L, Jagoe RT, Chasen M, Lundholm K, Bosaeus I, Fearon KH, Baracos VE. Diagnostic criteria for the classificiation of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*, 2015; 33(1):90-99.

115. Bruggeman AR, Kamal AH, LeBlanc TW, Ma JD, Baracos VE, Roeland EJ. Cancer cachexia: beyond weight loss. *J Oncol Pract*, 2016; 12(11):1162-1171.

116. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab*, 2012; 16(2):153-166.

117. LeBlanc TW, Nipp RD, Rushing CN, Samsa GP, Locke SC, Kamal AH, Cella DF, Abernethy AP. Correlation between the international consensus definiton of the Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome (CACS) and patient-centered

outcomes in advanced non-small cel lung cancer. *J Pain Symptom Manage,* 2015; 49(4):680-689.

118. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature,* 2002; 420(6917):860-867.

119. Tan BH, Deans DA, Skipworth RJ, Ross JA, Fearon KC. Biomarkers for cancer cachexia: is there also a genetic component to cachexia? *Support Care Cancer,* 2008; 16(3):229-234.

120. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Cancer cachexia. *Surg Oncol,* 1999; 8(3):133-141.

121. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin,* 2002; 52(2):72-91.

122. Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, Strasser F Fearon K. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients. Aachen, Department of Palliative Medicinen/European Palliative Care Research Collaborative. 2010.

123. Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V, Arends J, Mahmoudi M, Rezaei N. Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatmant. *Crit Rev Oncol Hematol,* 2018; 127:91-104.

124. Argiles JM, Olivan M, Busquets S, López-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Manag Res,* 2010; 2:27-38.

125. Gullet NP, Mazurak VC, Hebbar G, Ziefler TR. Nutritional interventions for cancer-induced cachexia. *Curr Probl Cancer,* 2011; 35(2):58-90.

126. Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR, Riphagen II, Kaasa S, Oldervoll LM. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol,* 2013; 88(3):573-593.

127. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E,

Vandewoude M, Visser M, Zamboni M, and Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 2019; 48(1):16-31.

128. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, Cederholm T, Coats AJ, Cummings SR, Evans WJ, Fearon K, Ferrucci L, Fielding RA, Guralnik JM, Harris TB, Inui A, Kalantar-Zadeh K, Kirwan BA, Mantovani G, Muscaritoli M, Newman AB, Rossi-Fanelli F, Rosano GM, Roubenoff R, Schambelan M, Sokol GH, Storer TW, Vellas B, von Haehling S, Yeh SS, Anker SD; Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Trialist Workshop. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*, 2011; 12(6):403-409.

129. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud*, 2016; 2:27.

130. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, Seron P, Ahmed SH, Rosengren A, Kelishadi R, Rahman O, Swaminathan S, Igbal R, Gupta R, Lear SA, Oguz A, Yusoff K, Zatonska K, Chifamba J, Igumbor E, Mohan V, Anjana RM, Gu H, Li W, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*, 2015; 386(9990):266-273.

131. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, Araujo de Carvalho I, Amuthavalli Thiyagarajan J, Bautmans I, Bertière MC, Brandi ML, Al-Daghri NM, Burlet N, Cavalier E, Cerreta F, Cherubini A, Fielding R, Gielen E, Landi F, Petermans J, Reginster JY, Visser M, Kanis J, Cooper C. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*, 2016; 16:170.

132. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, Al-Daghri N, Araujo de Carvalho I, Bautmans I, Bernabei R, Bruyère O, Cesari

M, Cherubini A, Dawson-Hughes B, Kanis JA, Kaufman JM, Landi F, Maggi S, McCloskey E, Petermans J, Rodriguez Mañas L, Reginster JY, Roller-Wirnsberger R, Schaap LA, Uebelhart D, Rizzoli R, Fielding RA. Assessment of muscle function and physical performance in daily clinical practice: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int,* 105(1):1-14.

133. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, Mccargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab,* 2008; 33(5):997-1006.

134. Kim EY, Kim YS, Park I, Cho EK, Jeong YM. Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol,* 2015; 10(12):1795-1799.

135. Baracos V, Kazemi-Bajestani SM. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. *Int J Biochem Cell Biol,* 2013; 45(10):2302-2308.

136. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol,* 2008; 9(7):629-635.

137. Golse N, Bucur PO, Ciacio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R, Castaing D, Antonini T, Coilly A, Samuel D, Cherqui D, Vibert E. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl,* 2017; 23(2):143-154.

138. WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, Switzerland: WHO; 2000.

139. Xia W, Yu X, Mao Q, Xia W, Wang A, Dong G, Chen B, Ma W, Xu L, Jiang F. Improvement of survival for non-small cell lung cancer over time. *Onco Targets Ther*, 2017; 10:4295–4303.

140. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, Garrett-Mayer E, Herbst RS, Lilenbaum RC, Sima C, Venook AP, Gonen M, Schilsky RL, Meropol NJ, Schnipper LE. American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*, 2014; 32(12):1277-1280.

141. Duan P, Hu C, Quan C, Yi X, Zhou W, Yuan M, Yu T, Kourouma A, Yang K. Body mass index and risk of lung cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*, 2015; 5:16938.

142. Masel EK, Berghoff AS, Füreder LM, Heicappell P, Schlieter F, Widhalm G, Gatterbauer B, Dieckmann U, Birner P, Bartsch R, Schur S, Watzke HH, Zielinski CC, Preusser M. Decreased body mass index is associated with impaired survival in lung cancer patients with brain metastases: a retrospective analysis of 624 patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017; 26(6).

143. Shen N, Fu P, Cui B, Bu CY, Bi JW. Associations between body mass index and the risk of mortality from lung cancer: a dose-response PRISMA-compliant meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96(34):e7721.

144. Tsang NM, Pai PC, Chuang CC, Chuang WC, Tseng CK, Chang KP, Yen TC, Lin JD, Chang JT. Overweight and obesity predict better overall survival rates in cancer patients with distant metastases. *Cancer Med*, 2016; 5(4):665–675.

145. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008; 11(6):693–700.

146. Tyrovolas S, Koyanagi A, Olaya B, Ayuso-Mateos JL, Miret M, Chatterji S, Tobiasz-Adamczyk B, Koskinen S, Leonardi M, Haro JM. Factors associated with skeletal muscle mass, sarcopenia, and sarcopenic obesity in older adults: a multi-continent study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016; 7(3):312–321.

147. Kim EY, Lee HY, Kim YS, Park I, Ahn HK, Cho EK, Jeong YM, Kim JH. Prognostic significance of cachexia score assessed by CT in male patients with small cell lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl),* 2018; e12695.

148. Sjøblom B, Grønberg BH, Wentzel-Larsen T, Baracos VE, Hjermstad MJ, Aass N, Bremnes RM, Fløtten Ø, Bye A, Jordhøy M. Skeletal muscle radiodensity is prognostic for survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Nutr,* 2016;35(6):1386–1393.

149. Portal D, Hofstetter L, Eshed I, Dan-Lantsman C, Sella T, Urban D, Onn A, Bar J, Segal G. L3 skeletal muscle index (L3SMI) is a surrogate marker of sarcopenia and frailty in non-small cell lung cancer patients. *Cancer Manag Res,* 2019; 11:2579–2588.

150. Bye A, Sjøblom B, Wentzel-Larsen T, Grønberg BH, Baracos VE, Hjermstad MJ, Aass N, Bremnes RM, Fløtten Ø, Jordhøy M. Muscle mass and association to quality of life in non-small cell lung cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017; 8(5):759–767.

151. Kakinuma K, Tsuruoka H, Morikawa K, Furuya N, Inoue T, Miyazawa T, Mineshita M. Differences in skeletal muscle loss caused by cytotoxic chemotherapy and molecular targeted therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer,* 2018; 9(1):99–104.

152. Kiss N, Beraldo J, Everitt S. Early skeletal muscle loss in non-small cell lung cancer patients receiving chemoradiation and relationship to survival. *Support Care Cancer,* 2019; 27(7):2657-2664.

8. EKLER

EK-1. ETİK KURUL RAPORU

T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : 26379996 / 80

02./.4../2018

KONU : 02.04.2018 Tarih ve 62 Sayılı Kurul Kararı

Sayın: Doç. Dr. Muhammed Bülent AKINCI
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Sorumlu Araştırmacılığını yapmış olduğunuz **"Lokal İleri veya Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tanılı Hastalarda Sarkopeni Sıklığı ve Prognostik Önemi"** isimli **Dr. Mehmet Nezir RAMAZANOĞLU'** nun tez çalışması Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **02.04.2018** tarih ve **62** sayılı kararı ile başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur

(13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan "İlaç Ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" gereği klinik araştırmaların etik kurul onayı alındıktan sonra yılda en az bir ara raporunun, araştırma sonlandırıldıktan sonra bir yıl içerisinde sonuç raporunun Etik Kurula geri bildirimi gerekmektedir. Gerekli bildirimi yapmayanların sonraki Etik Kurul başvuruları kabul edilmeyecektir.)

Bilgilerinize rica ederim

Yrd. Doç. Dr. Halil KARA
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Etik Kurul Sekreteryası
Bilkent Yolu 3.Km. Çankaya /Ankara
Telefon: 0(312) 291 25 25 / 36 45

9. ÖZGEÇMİŞ

Mehmet Nezir RAMAZANOĞLU, Kasım 1990'da Batman'da doğdu. İlk öğrenimini dört farklı şehirde, beş farklı okulda tamamladı. Orta öğrenimini Eskişehir Fatih Fen Lisesi'nde tamamladı. 2007 yılında başladığı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesini 2013 yılında bitirdi. Mezuniyetinin ardından atandığı Batman'da iki yıl çalıştı. 2015 yılında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde tıpta uzmanlık eğitimine başladı. Halen Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesinde görevine devam etmektedir.