

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE NÜTRİSYONEL
İNDEKSLERİN ATEZOLİZUMAB ETKİNLİĞİNE ETKİSİ: TÜRK
ONKOLOJİ GRUBU ÇALIŞMASI**

Nazım Can Demircan^{1,2}, Melek Özdemir³, Sevinç Ballı⁴, Naziyet Köse
Baytemur⁵, Kaan Helvacı⁵, Sinem Akbaş⁶, Safa Can Efil⁷, Ahmet Taner
Sümbül⁸, Abdussamet Çelebi⁹, Serdar Karakaya¹⁰, Seda Kahraman⁷, Deniz Can
Güven¹¹, Yasin Kutlu¹², Deniz Işık¹³, Ali İnal¹⁴, İrem Uğurlu¹⁵, Erdinç
Nayır¹⁶, Mehmet Uzun¹⁷, Gamze Gököz Doğu³, Ahmet Demirkazık⁴, Umut
Demirci⁵, Fatih Selçukbiricik⁶, Mehmet Ali Nahit Şendur⁷, İbrahim Vedat
Bayoğlu⁹, Saadettin Kılıçkap¹¹, Ahmet Bilici¹², İlhan Hacıbekiroğlu¹⁵, Aziz
Karaoğlu¹⁷, Ali Murat Tatlı¹⁸, Perran Fulden Yumuk⁶

¹Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Erzurum

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

⁵Memorial Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

⁶Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

⁷Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

⁸Medical Park Adana Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana

⁹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

¹⁰Ankara Atatürk Sanatoryum Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

¹¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

¹²Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

¹³Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

¹⁴Mersin Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Mersin

¹⁵Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Sakarya

¹⁶Medical Park Mersin Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Mersin

¹⁷Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

¹⁸Memorial Antalya Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Antalya

AMAÇ: Yaygın evre küçük hücreli akciğer kanserinde (YE-KHAK) birinci basamak platin-etoposid tedavisine atezolizumab eklenmesi sağkalımı iyileştirmiştir. Bu tedaviyi alan hastalar için henüz yeterli sayıda prognostik belirteç bulunmamaktadır. Nutrisyonel durum, immünite ile ilişkili olup daha önce birçok kanserde tedavi yanıtı ve prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda platin-etoposid ve atezolizumab alan YE-KHAK hastalarında Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) ve Geriatrik Nutrisyonel Risk İndeksi

(GNRİ) ile tedavi yanıtı ve sağkalım arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

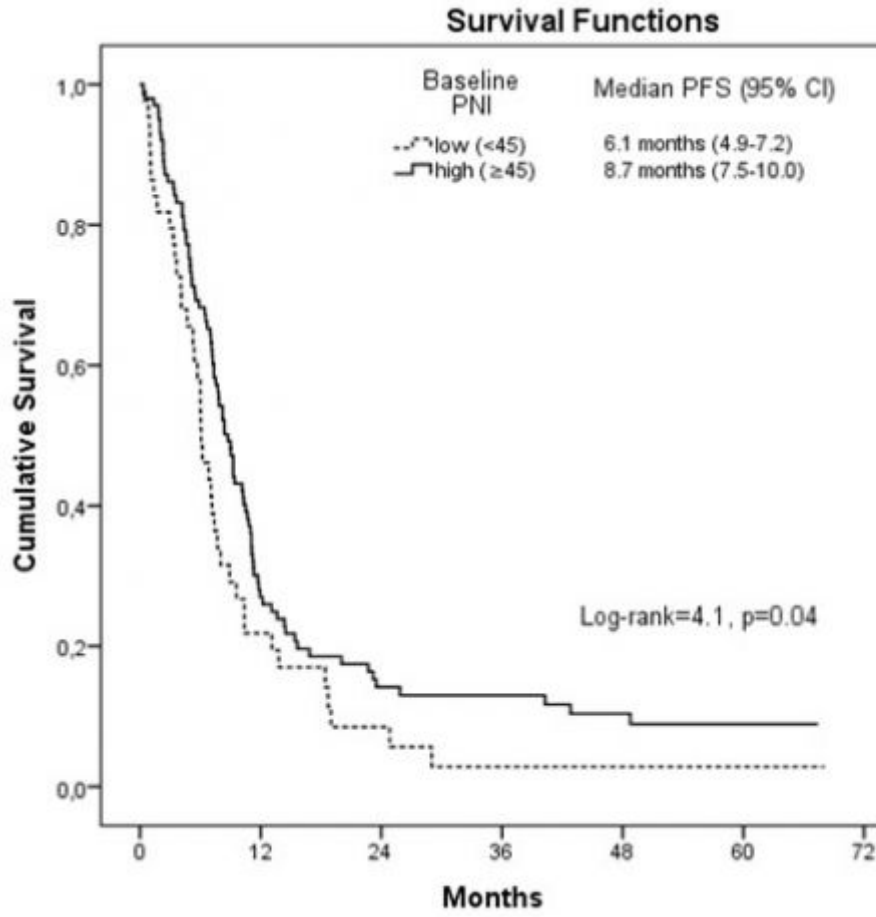
GEREÇ-YÖNTEM: Çalışma Türk Onkoloji Grubu tarafından Türkiye genelinde çok merkezli ve retrospektif olarak planlanmıştır. YE-KHAK tanısı olup birinci basamakta platin-etoposid ile birlikte ve idamede atezolizumab almış olan hastaların dosyalarından demografik, patolojik ve klinik veriler elde edilmiştir. Tedavi başlangıcındaki verilerden $PNİ = [(10 \times \text{albümin (g/dL)}) + (0.005 \times \text{lenfosit sayısı})]$ ve $GNRİ = [(1.487 \times \text{albümin (g/L)}) + (41.7 \times \text{gerçek vücut ağırlığı/ideal vücut ağırlığı})]$ formülleri ile indeksler hesaplanmıştır. PNİ için 45'in ve GNRİ için 98'in altı literatüre uygun olarak düşük kabul edilmiştir. Üçüncü siklus öncesindeki test sonuçları ile PNİ ve GNRİ tekrar ölçülmüş, değişimler ($\Delta PNİ$ and $\Delta GNRİ$) yüzde olarak hesaplanmıştır. Değişim yüzdelerinin eşik değerlerinin belirlenmesi için persantillere bakılmıştır. GNRİ ayrıca 65 yaş ve üstü grupta değerlendirilmiştir. Sağkalım tahmini için Kaplan-Meier yöntemi, objektif yanıt ve sağkalımı predikte eden faktörler için regresyon analizleri kullanılmıştır.

BULGULAR: Onaltı merkezden 145 hasta çalışmaya dahil edildi. Medyan takip süresi 13 ay olup hastaların medyan yaşı 63'tü. Medyan atezolizumab kür sayısı 8 idi. $\Delta PNİ$ and $\Delta GNRİ$ için 25. persantildeki -%10 ve -%6 eşik değer olarak kabul edildi. Objektif yanıt oranı yüksek ve düşük PNİ olanlarda sırasıyla %76 ve %57 idi ($p=0.02$). PNİ'nin objektif yanıtı bağımsız olarak predikte ettiği gözlemlendi ($OR=2.50$, $p=0.02$). Yüksek ve düşük PNİ olanlarda medyan PFS sırasıyla 8.7 ve 6.1 aydı ($p=0.04$). PNİ, PFS için bağımsız prognostik faktör olarak bulundu ($HR=1.52$, $p=0.03$). GNRİ düzeyine göre medyan PFS'de sadece 65 yaş ve üstü grupta anlamlı fark mevcuttu (10.7 vs. 7.1 ay, $p=0.04$). Medyan OS'de tedavi öncesi indekslere göre fark gözlenmezken $\Delta PNİ$ -%10 veya altında olan hastalarda medyan OS anlamlı olarak daha düşüktü (14.9 vs. 11.1 ay, $p=0.01$). $\Delta PNİ$ OS için bağımsız prognostik faktör olarak bulundu ($HR=2.10$, $p=0.001$).

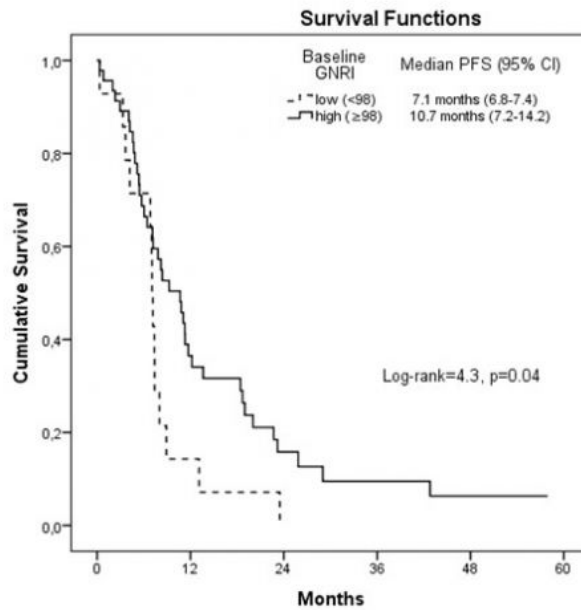
SONUÇ: Atezolizumab ve kemoterapi alan YE-KHAK hastalarında PNİ, kolay ulaşılabilir bir yöntem olarak tedavi etkinliğini predikte etmede kullanılabilir. Bu hastalarda nütrisyonel durumun tedavi sürecinde monitörize edilmesi uzun dönem sağkalımın iyileştirilmesini sağlayabilir. GNRİ, 65 yaş ve üstü hastalarda potansiyel bir prognostik belirteç olarak araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Atezolizumab, kemoterapi, küçük hücreli akciğer kanseri, nütrisyonel indeks, objektif yanıt, prognoz

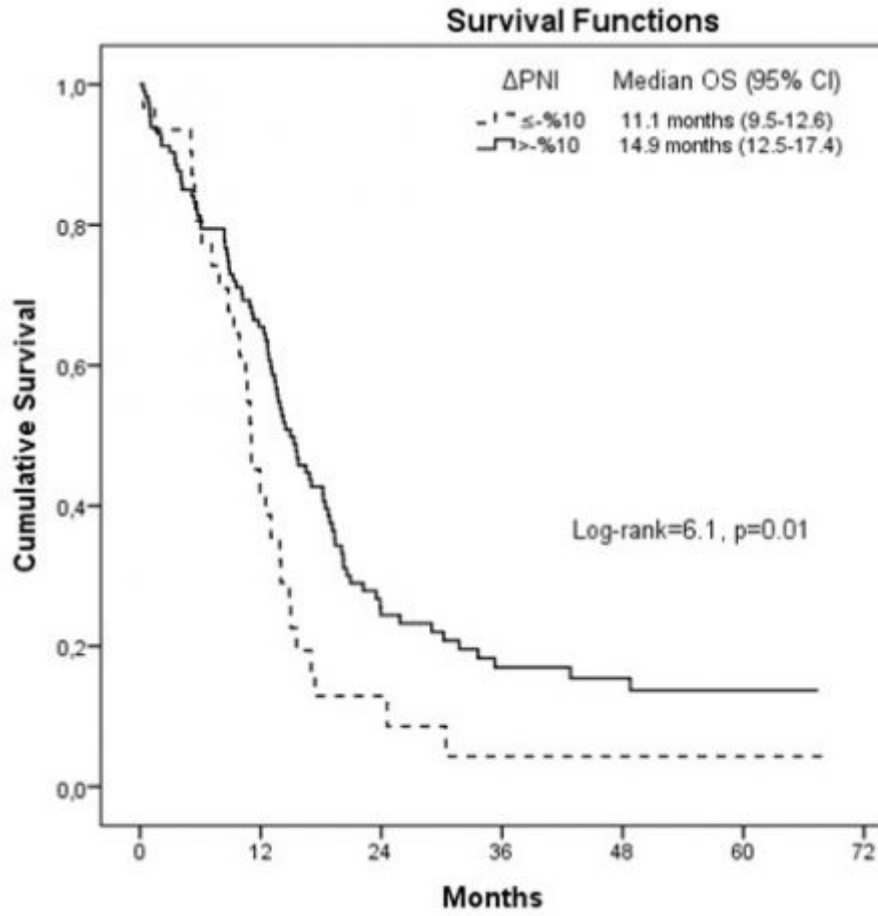
Resim Açıklaması: Tedavi öncesi PNI düzeyine göre progresyonsuz sağkalım grafikleri



Resim Açıklaması: Altmışbeş yaş ve üstü grupta tedavi öncesi GNRI düzeyine göre progresyonsuz sağkalım grafikleri



Resim Açıklaması: PNİ değişimine (Δ PNİ) göre genel sağkalım grafikleri



Tablolar

Hasta ve tedavi özellikleri

ÖZELLİK	HASTA SAYISI	YÜZDE
Cinsiyet (erkek/kadın)	114/31	79/21
Yaş, yıl (<65/ $\geq$ 65)	85/60	59/41
Sigara öyküsü (yok veya önceden/halen)	83/62	57/43
Metastaz bölgesi (lenf nodu/kemik/akciğer/karaciğer/beyin/sürrenal)	94/83/66/57/36/36	65/57/45/39/25/25
Metastatik bölge sayısı (1/2/ $\geq$ 3)	25/43/77	17/30/53
ECOG performans skoru (0/1/ $\geq$ 2)	31/93/21	21/64/15

Vücut kütle indeksi, kg/m ² (<30/≥30)	120/25	83/17
PNİ (<45/≥45)	44/101	30/70
GNRİ (<98/≥98)	27/118	19/81
Platin türü (karboplatin/sisplatin)	124/21	85/15
En iyi yanıt (CR(PR/SD/PD/bilinmiyor)	26/76/8/32/3	18/52/6/22/2
Atezolizumab kesilmesi (var/yok)	128/17	88/12
Atezolizumab kesilme nedeni (progresyon/toksisite/hasta tercihi/diğer)	107/10/7/4	84/8/5/3
Progresyon (var/yok)	129/16	89/11
Sonraki tedavi basamağı (0/1/2/3)	71/43/23/8	49/30/16/5
Ölüm (var/yok)	115/30	79/21

Objektif yanıt için prediktif faktörlerin analizi

FAKTÖR	TEK DEĞİŞKENLİ OR (%95 GA)	TEK DEĞİŞKENLİ p	ÇOK DEĞİŞKENLİ OR (%95 GA)	ÇOK DEĞİŞKENLİ p
Cinsiyet (kadın vs. erkek)	1.27 (0.52-3.12)	0.60		
Yaş (≥65 vs. <65 yıl)	1.70 (0.81-3.59)	0.16		
Sigara öyküsü (yok veya önceden vs. halen)	2.13 (1.03-4.34)	0.04	2.18 (1.04-4.58)	0.04
Metastatik bölge sayısı (1-2 vs. ≥3)	2.02 (0.97-4.22)	0.06	1.79 (0.84-3.84)	0.13
ECOG performans	2.00 (0.76-5.30)	0.16		

skoru (0 vs. ≥ 1)				
Platin türü (sisplatin vs. karboplatin)	1.41 (0.48-4.14)	0.53		
Vücut kütle indeksi (<30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	1.42 (0.57-3.53)	0.45		
PNİ (≥ 45 vs. <45)	2.44 (1.15-5.17)	0.02	2.50 (1.16-5.38)	0.02
Δ PNİ (>-10% vs. $\leq -10\%$)	0.96 (0.40-2.30)	0.93		
GNRİ (≥ 98 vs. <98)	1.00 (0.40-2.50)	0.99		
Δ GNRİ (>-6% vs. $\leq -6\%$)	1.41 (0.61-3.27)	0.42		

Progresyonsuz ve genel sağkalım için prognostik faktörlerin analizi

FAKTÖR	PFS - TEK DEĞİŞKENLİ HR (%95 GA)	PFS - TEK DEĞİŞKENLİ p	PFS - ÇOK DEĞİŞKENLİ HR (%95 GA)	PFS - ÇOK DEĞİŞKENLİ p	OS - TEK DEĞİŞKENLİ HR (%95 GA)	OS - TEK DEĞİŞKENLİ p	OS - ÇOK DEĞİŞKENLİ HR (%95 GA)	OS - ÇOK DEĞİŞKENLİ p
Cinsiyet (erkek vs. kadın)	1.52 (0.97-2.40)	0.07	1.55 (0.99-2.45)	0.06	1.11 (0.70-1.77)	0.65		
Yaş (<65 vs. ≥ 65)	1.12 (0.79-1.59)	0.53			1.05 (0.73-1.53)	0.78		

≥65 yıl)								
Sigara öyküsü (halen vs. yok veya öncede n)	1.10 (0.77- 1.56)	0.60			1.06 (0.73- 1.53)	0.77		
Metast atik bölge sayısı (≥3 vs. 1-2)	1.45 (1.02- 2.06)	0.04	1.55 (1.08- 2.21)	0.02	1.53 (1.05- 2.22)	0.02	1.82 (1.22- 2.69)	0.003
ECOG perfor mans skoru (≥1 vs. 0)	1.05 (0.69- 1.59)	0.82			1.30 (0.83- 2.05)	0.25		
Platin türü (sisplat in vs. karbop latin)	1.04 (0.63- 1.72)	0.87			1.56 (0.89- 2.74)	0.12		
Vücut kütle indeksi (<30 vs. ≥30 kg/m2)	1.16 (0.72- 1.88)	0.54			1.10 (0.67- 1.81)	0.70		
PNİ (<45 vs. ≥45)	1.47 (1.01- 2.14)	0.04	1.52 (1.04- 2.22)	0.03	1.39 (0.94- 2.05)	0.10		

ΔPNI ($\leq$ -10% vs. $>$ -10%)	1.36 (0.90-2.07)	0.15			1.70 (1.11-2.60)	0.01	2.10 (1.34-3.30)	0.001
GNRI (<98 vs. ≥ 98)	1.04 (0.67-1.60)	0.87			0.77 (0.47-1.23)	0.31		
ΔGNRI ($\leq$ -6% vs. $>$ -6%)	1.18 (0.77-1.79)	0.45			1.23 (0.79-1.90)	0.35		
Sonrak i tedavi basam ak sayısı (0-1 vs. 2-3)					1.25 (0.81-1.94)	0.32		