

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANSER HASTALARINDA İMMÜNÖTERAPİ ETKİNLİĞİNİN  
SARKOPENİ VE SİSTEMİK İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER  
İLE OLAN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Enes ÜÇGÜL**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Serkan AKIN**

**ANKARA**

**2022**

## ÖZET

**Üçgül E. Kanser Hastalarında İmmünoterapi Etkinliğinin Sarkopeni ve Sistemik İnflamatuvar Belirteçler ile Olan İlişkinin İncelenmesi Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları AD, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.** İmmünoterapi yanıtını tahmin etmek için yapılan çalışmalar devam etmektedir. Son dönemde immünoterapi yanıtını tahmin etmek için yeni belirteçler bulunmuş olsa bile bu alandaki ihtiyaç hala devam etmektedir. Çalışmamızın amacı sarkopeni ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin immünoterapi yanıtı üzerine olan etkisini göstermektir. Çalışmaya 2015-2021 yılları arasında immünoterapi tedavisi alan ve tedavi öncesi abdomen BT'si olan 100 hasta dahil edildi. Sarkopeni tanısı için daha önceki çalışmalarda belirtilen cinsiyete özgü eşik değerler kullanıldı. Sistemik inflamasyonu gösteren belirteçler olarak C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO), Platelet Lenfosit Oranı (PLO), albümin ve Laktat dehidrogenaz (LDH) kullanıldı. Bu belirteçler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizinde sağkalımı öngörme açısından değerlendirildi. Sarkopeni progresyonsuz sağkalımı (PFS) öngörmede bağımsız ve anlamlı faktör olarak saptandı. Sarkopenik hastalar sarkopenik olmayan hastalara göre daha kötü genel sağkalıma (OS) sahip olmasına rağmen (6,3-12,1 ay) çok değişkenli analizde bağımsız anlamlı faktör olarak saptanmadı (HR 1,24; 95% CI, 0,71-2,16; p=0,432). NLO ve PLO anlamlı değişken olarak saptanmadı. Hipoalbüminemi genel sağkalımı öngörmede bağımsız ve anlamlı faktör olarak saptandı (HR, 2,10; 95% CI, 1,21-3,66; p=0,008). ECOG PS ve sarkopeniyi içeren birleşik modelde ECOG PS'nin artması ve sarkopeninin eşlik etmesi daha kötü progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olarak saptandı (HR, 7,8; 95% (CI), 4,12-14,84; p<0,001). Bu çalışma sarkopeni ve sistemik inflamatuvar belirteçleri birlikte içeren literatürdeki en kapsamlı çalışmalardan birisidir. Sarkopeninin yakın takip edilmesi ve önlenmesi sağkalım sonuçlarının iyileştirmeye yardımcı olabilir. Oluşturduğumuz model ise onkologlara immünoterapi yanıtını tahmin etmede yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Sarkopeni, İmmünoterapi, Sistemik İnflamatuvar Belirteçler, Hipoalbüminemi, ECOG PS

## ABSTRACT

**Üçgül E. The Effects of Sarcopenia and Systemic Inflammatory Markers on Immunotherapy response in Patients with Cancer Hacettepe University Faculty Of Medicine Department Of Internal Medicine, Thesis of Specialization in Medicine, Ankara, 2022.** Research for estimating immunotherapy response has been continuing in recent years. Although new markers predicting immunotherapy response have been found, the requirement in this area has continued. Our study aimed to determine the effects of sarcopenia and systemic inflammation on immunotherapy response. We included 100 patients treated with immunotherapy between 2015-2021 years and had an abdomen CT scan before the first immunotherapy dose. Sex-specific cutoffs were used for the diagnosis of sarcopenia. CRP, sedimentation, NLR, PLR, albumin, and lactate dehydrogenase were used for systemic inflammation markers. These markers and sarcopenia were evaluated with univariable and multivariable analyses for OS and PFS. Sarcopenia was significant prognostic factor to estimate poor PFS (HR, 2.33; 95% CI, 1.45-3.74;  $p < 0.001$ ). Although patients with sarcopenia had worse OS than nonsarcopenic patients (6,3 vs 12,1 months), sarcopenia was not an independent factor associated with OS in multivariable analysis (HR 1,24; 95% CI, 0,71-2,16;  $p=0,432$ ). Hypoalbuminemia was found as a significant prognostic factor to predict OS (HR, 2,10; 95% CI, 1,21-3,66;  $p=0,008$ ). In our compound model with ECOG PS and sarcopenia, worsening ECOG PS and accompanying sarcopenia were associated with worse PFS (HR, 7,8; 95% (CI), 4,12-14,84;  $p < 0,001$ ). Our research, including systemic inflammatory markers and sarcopenia, is one of the most comprehensive studies in the literature. Following up on sarcopenia closer and preventing sarcopenia may help the results of OS and PFS improve. In addition to these, our compound model may help oncologists predict immunotherapy responses.

**Keywords:** Sarcopenia, Immunotherapy, Systemic Inflammatory Markers, Hypoalbuminemia, ECOG PS

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. İmmün Sistem ve Kanser İlişkisi	2
2.2. İmmünoterapinin Temelleri	4
2.3. İmmün sistemi Temel Alan Tedavi Yöntemleri	5
2.4. İmmünoterapi Tedavi Yanıtını Tahmin Etmede Kullanılan Belirteçler	7
2.5. İmmünoterapi ile İlişkili Yan Etkiler ve Yönetimi	9
2.6. Sarkopeni ve Kanser İlişkisi	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu	16
3.2. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları	16
3.3. Bilgisayarlı Tomografi ile Sarkopenininin Değerlendirilmesi	16
3.4. İstatistiksel Analiz	18
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>19</b>
<b>4.1. Hastaların Demografik Özellikleri</b>	<b>19</b>
4.2. Sarkopeni ve Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin İmmünoterapi Yanıtı ile İlişkisi	21
<b>4.2.1 PFS analizi</b>	<b>21</b>
<b>4.2.2 OS analizi</b>	<b>24</b>
<b>4.2.3. ECOG PS-Sarkopeni ile Oluşturulan Birleşik Model</b>	<b>27</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>29</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>32</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>33</b>

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>BİA</b>	: Bioelektriksel İmpedans Analizi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CRP</b>	: C-reaktif Protein
<b>CTLA-4</b>	: Sitotoksik T-Lenfosit İlişkili Antijen 4
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DXA</b>	: Dual Enerjili X-ray Absorpsiometre
<b>ECOG PS</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
<b>EWGSOP</b>	: Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubu
<b>FDA</b>	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
<b>HU</b>	: Hounsfield birim
<b>ICI</b>	: İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	: İnterferon Alfa
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İT</b>	: İmmünoterapi
<b>KHADK</b>	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>MHC</b>	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MSI</b>	: Mikrosatellit İnstabilite
<b>NK</b>	: Doğal Öldürücü Hücre
<b>NLO</b>	: Nötrofil Lenfosit Oranı

<b>OS</b>	: Genel Sağkalım
<b>PD-1</b>	: Programlanmış Ölüm-1
<b>PD-L1</b>	: Programlanmış Ölüm-Ligandı-1
<b>PFS</b>	: Progresyonsuz Sağkalım
<b>PLO</b>	: Platelet Lenfosit Oranı
<b>SFV</b>	: Subkütan Yağ Hacmi
<b>SMI</b>	: İskelet Kas indeksi
<b>TAA</b>	: Total Abdominal Alan
<b>TIL</b>	: Tümörü İnfiltrate Eden Lenfosit
<b>TİM</b>	: Tümör İlişkili Makrofaj
<b>TFV</b>	: Total Yağ Hacmi
<b>TMB</b>	: Tümör Mutasyon Yüğü
<b>TMFV</b>	: Total Kas Yağ Hacmi
<b>TMV</b>	: Total Kas Hacmi
<b>VFV</b>	: Visseral Yağ Hacmi
<b>VKI</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
3.1. L3 vertebra seviyesi sarkopeni değerlendirmesi için kullanılan BT kesiti	17
4.1. Sarkopeni-PFS İlişkisi (Kaplan-Meier)	23
4.2. Sarkopeni-OS İlişkisi (Kaplan-Meier)	26
4.3. ECOG PS-sarkopeniyi içeren birleşik model (Kaplan Meier)	28

**TABLÖLAR DİZİNİ**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>3.1.</b> Cinsiyete özgü L3-SMI' ya göre sarkopeni eşik değerleri	17
<b>4.1.</b> Hastaların sarkopeni durumuna göre demografik özellikleri	20
<b>4.2.</b> PFS için Cox regresyon analiz sonuçları	22
<b>4.3.</b> OS için Cox regresyon analiz sonuçları	25
<b>4.4.</b> ECOG PS- sarkopeni durumuna göre PFS analiz sonuçları	27



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) ile kanser tedavisinde yeni bir dönem başladı(1). ICI'lar, Programlanmış Ölüm-1 (PD-1) reseptörünü veya onun ligandı olan Programlanmış ölüm-ligandı (PD-L1) ve Sitotoksik T-lenfosit-ilişkili Antijen 4'ü (CTLA-4) inhibe eder, bu reseptörler aracılığı ile etkili bir anti-tümör T hücre yanıtı elde edilir(2). ICI'lar; melanom, küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHADK), kolon kanseri, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom ve benzeri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde kullanılır(3-6). İmmünoterapi kanser tedavisi için gerekli ve oldukça önemli hale gelmiş olsa da ileri evre kanser hastalarında yanıtları tahmin etmeye yönelik kesin ve net öngörücü araçlar tanımlanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, son yıllarda tümör mutasyon yükü (TMB), mikrosatellit instabilite (MSI) ve PD-L1 ekspresyon seviyesi gibi birkaç biyobelirteç keşfedilmiştir(7, 8). Yapılan çalışmalarda, ultraviyole ışığının ve sigara dumanının mutajenik etkileri nedeniyle yüksek mutasyon yüküne sahip olmak melanom ve KHDAK'de ICI'lara iyi bir yanıtla ilişkili olduğunu göstermektedir(9). PD-L1 amplifikasyonu başlıca KHDAK, melanom ve mesane kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde PD-1/PD-L1 eksenini inhibe etmek için pozitif bir öngörücü belirteç olarak kullanılmıştır(7, 10). Bu biyobelirteçler immünoterapi yanıtı ile ilgili olsa da tahmin değerleri bu sorunu çözmek için tatmin edici değildir.

Sarkopeni; düşük kas kalitesi, miktarı ve azalmış kas fonksiyonu olarak tanımlanır(11). Kas kütle tahmin etmek için bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), dual enerjili X-ray absorpsiyometre (DXA) ve bioelektriksel impedans analizi (BIA) yöntemleri kullanılmıştır(11). Sarkopeni ve kanser arasındaki ilişki tam olarak gösterilemese de kanser ve inflamasyon arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Tümör nekrozis faktör, interlökin 1- 6 (IL 1-6), makrofaj kaynaklı kemokin gibi kronik inflamasyon ve kanserde ortaya çıkan sitokinler ve kemokinler, dokunun büyümesini ve stromal gelişimi etkileyebilirler. Bunların yanı sıra tümörün büyümesi ve yayılması için anjiyogenezi tetikleyen faktörleri indükleyebilirler(12). Bu sitokinler ve kemokinler, protein sentezi ve katabolizması arasında dengesizliğe neden olarak birçok moleküler yolak ile iskelet

kası kaybına yol açarlar(13). Bu yolaklar sarkopeniye neden olduğu için sarkopeni ile kanser arasında dolaylı bir bağlantı olduğu düşünülür(14).

Son yıllarda sarkopeni ve inflamasyon immünoterapi yanıtını tahmin etmede önem kazanmıştır(11, 12, 15). Yapılan çalışmalar sarkopenik hastaların daha kötü OS ve PFS'ye sahip olduğunu göstermiştir(16-18). Buna ek olarak, sistemik inflamasyonu gösteren belirteçlerden nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı immünoterapi yanıtını tahmin etmeye yardımcı olabilirler (19). Çalışmamızın amacı, ICI'lar ile tedavi edilen ileri evre kanser hastalarında sarkopeni ve sistemik inflamasyonun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine olan etkisini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İmmün Sistem ve Kanser İlişkisi

İmmün sistem; enfeksiyon, kanser ve yabancı dokulara karşı muhafız görevi üstlenenen önemli bir savunma sistemidir. Bu nedenle kanser ile savaşta önemli görevler üstlenmektedir. İmmün sistem doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır(20). Tümör mikroçevresi de bu sistemin prototipini barındırmaktadır. Bu mikroçevre doğal bağışıklık sistemi (makrofaj, nötrofil, mast hücresi, dentritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler), kazanılmış bağışıklık sistemi (T ve B lenfositler) ve stromasını çevreleyen hücrelerden (fibroblastlar, endotel hücreleri, perisit ve mezenkimal hücreler) oluşur(21). Bu hücreler arasındaki iletişim direkt, sitokin veya kemokinler aracılığı ile sağlanır. Bu iletişim sonucu ortaya çıkan cevap inflamasyon ilişkili tümör büyümesi veya tümöre karşı savaşta önemli rol oynamaktadır(22).

Tümör oluşum başlangıcı normal hücrelerin mutasyon ile diğer hücelere oranla büyüme ve yaşam süresi açısından avantaj kazandığı bir süreçtir. Bu süreç çoğu kanser tipinde birden çok mutasyon ile tetiklenir(23, 24). İnflamatuvar mikroçevrenin ise bu mutasyon olasılığını artırdığı öne sürülür. Aktif inflamatuvar hücreler reaktif oksijen türleri ortaya çıkarırlar. Bu ürünler DNA'da hasara ve genomik instabiliteye neden olurlar(25). İnflamasyonun tetiklediği mutasyon reaktif oksijen ürünlerinin DNA tamir mekanizmalarına direkt hasar vermesiyle de ortaya çıkabilir. İnflamasyon

ve kanser arasındaki bağlantı aslında tek taraflı değildir. Başlangıçtaki DNA hasarında inflamasyonu tetikleyebilir ve sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar ortam kanser hücrelerinin büyümesine zemin hazırlayabilir. Bunun en iyi örneği kanserojen bir madde olan dietilnitrozaminin neden olduğu DNA hasarı sonrası ortaya çıkan nekrotik hücrelerin inflamatuvar reaksiyona neden olduğu bu inflamatuvar sürecin de kanser hücrelerinin büyümesine katkı sağladığı gösterilmiştir(26, 27). Bu nedenle inflamasyon, bu inflamasyonda görevli immün sistem hücreleri ve kanser birçok yönden birbiri ile bağlantılıdır.

Tümör mikroçevresinde sayıca en çok bulunan immün sistem hücreleri Tümörle ilişkili makrofajlar (TİM) ve T hücreleridir. TİM'lerin çoğu tümör büyümesini destekler. Bu hücreler anjiyogenez, invazyon ve metastaz için önemli hücrelerdendir(28). Tümör hücrelerinin büyümesi tümör içi kan desteğine bağlıdır. Bu kan desteği hipoksi ile tetiklenir. Hipoksinin tetiklediği anjiyogenez ise metastaz olasılığını artırır. Buna ek olarak TİM hücrelerinin bulunması ve sayılarının artması da anjiyogenezi tetikler. TİM hücreleri anjiyogenez ve tümör büyümesine hipoksi sinyali, kemokin ve sitokinler aracılığı ile katkı sağlar(29). Bu nedenle TİM hücrelerinin fazla olması kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(30). T hücreleri ise, CD8+ sitotoksik T hücreler ve CD4+ yardımcı T hücreler (Th1, Th2, Th17 ve T regülatör hücreler) olarak iki majör gruba ayrılır. Tümör mikroçevresindeki aktive T hücre sayısındaki artış bazı kanser türlerinde (kolon kanseri, multiple myelom, melanom, pankreas kanseri) daha iyi prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir(31, 32). T hücrelerinin de TİM'de olduğu gibi tümör cevabı kemokinler ve sitokinler aracılığı ile düzenlenir(22, 32). Yardımcı T hücre alt tipi olan Treg hücrelerin tümör büyümesine anti-tümör cevabını baskılayarak katkı sağladığı düşünülür, ama bazı durumlarda ant-tümör cevabı da artırabilirler(33, 34). Meme kanserinde yapılan bir çalışmada tümörü infiltre eden CD4+/CD8+ oranının yüksek olması kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. TİM hücrelerinin ve CD4+ T hücrelerinin azalması farelerde meme kanseri metastazını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir(35). Hangi faktörlerin anti-tümör cevabına veya tümör büyümesine katkı sağladığı hala net olarak bilinmemektedir. Bu faktörlerin bilinmesi başarılı immünoterapinin temel anahtarı olabilir.

## 2.2. İmmünoterapinin Temelleri

Son yıllarda kanser tedavisinde immünoterapi ile birlikte yeni bir çağ açıldı. İmmünoterapinin tek başına ya da standart konvansiyonel tedaviler (kemoterapi, radyoterapi) ile birlikte kullanılması kanser tedavisinde önemli bir başarı elde edilmesini sağladı. Kansere karşı savaşta yeni bir çağ açan immünoterapi tedavisinin temelleri ise 19. yüzyılın sonlarına dayanmaktadır. İmmün sistemin kanser tedavisinde kullanımının faydalı olabileceği ilk olarak William B. Coley tarafından ortaya atılmış olup, bakteriyel enfeksiyon gelişen hastalarda tümör boyutlarının küçüldüğünü gözlemlemiştir. Coley daha sonra ilk tümör aşısını geliştirmiş ve kanser hastalarına canlı bakteri veya bakteriyel ürünler enjekte ederek anti-tümör cevabı değerlendirmiştir. Bu yaklaşım hastaların yaklaşık %10'ununda tam remisyona ulaşmış, ama tedavi yanıtı ve yan etkileri tam olarak öngörülemediği için bu tedavi yaklaşımını daha fazla geliştirememiştir(36). Coley'in ortaya attığı bu fikir sitokin bazlı kanser tedavilerinin gelişmesinin önünü açmıştır. Bu fikir ışığında interlökin-2 renal hücreli karsinomda ve İnterferon evre 3-4 malign melanomda kullanılmaya başlanmıştır(37, 38). Paul Ehrlich ise 20. yüzyılın başlarında sağlam bir immün sistemin kanser gelişimini baskıladığı fikrini öne sürmüştür. Bu hipotez immün yetmezliği olan hastalarda kanser gelişme olasılığının immün sistemi sağlam insanlara göre çok daha yüksek olduğunun görülmesiyle desteklenmiştir(39, 40). 1976 yılında kanser tedavisinde bakterinin kullanılma fikri tekrar ortaya çıkmış ve BCG tedavisi mesane kanseri yönetiminde kullanılmıştır(41). Bu tedavi yöntemi immün sistemin kanser tedavisinde ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. Günümüzde hala kas invazyonu olmayan mesane kanseri tedavisinde kullanılmaktadır(42). Bu tedavi yöntemi Coley'in düşüncesini de doğrular niteliktedir.

Jacques Millerin, 1967 yılındaki yayınına kadar T hücrelerinin varlığı ve fonksiyonu açık ve net değildi(43). 6 yıl sonra ise dentritik hücreler Steinman tarafından keşfedildi. 3 yıl sonra ise doğal öldürücü hücrelerin fonksiyonu (NK) Klein tarafından keşfedildi(44). İmmün sistemin daha iyi anlaşılmasına başlanması ile 1987 yılında ilk immün kontrol noktası inhibitörlerinden olan CTLA-4 Brunet ve arkadaşları tarafından keşfedildi. CTLA-4 ve PD-1 keşfiyle immünoterapide yeni bir

dönem başladı. Bu keşifler ile 2018 yılında Dr. Allison ve Honjo Nobel Tıp ödülüne layık görüldüler(45).

### 2.3. İmmün sistemi Temel Alan Tedavi Yöntemleri

Sitokinler immün sistem hücreleri tarafından sekrete edilen proteinlerdir. Bu proteinler doğal ve kazanılmış immün sistemi regüle etmede görevlidir. IL-2 bir T hücre büyüme faktörüdür. Çeşitli formüllerde kanser tedavisinde kullanılır. Aldesleukin bir insan rekombinant IL-2 molekülüdür. Melanom ve renal hücreli karsinom tedavisinde kullanılır(46). IL-2 tedavisine cevap diğer konvansiyonel kemoterapilere göre daha ılımlıdır(47). Bu tedavinin en önemli toksisitesi kapiller kaçış sendromudur. Bu sendrom septik şok tablosuna benzer bir durum olarak öne çıkar(48).

İnterferon alfa (IFN- $\alpha$ ) çeşitli kanser tedavilerinde kullanılan bir başka sitokindir ve çeşitli immün modülatör fonksiyonlar gösterir. Major doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf I ve Fc reseptör ekspresyonunu, doğal ve immün sistem hücrelerinin aktivitesini artırır. Bu sitokinler rekombinant proteinler olarak farklı tip kanserler için kullanılırlar (IFN- $\alpha$  -2 ve IFN- $\alpha$  -2b). Bu kanserler arasında melanom, renal hücreli karsinom, kaposi sarkom, multiple myelom ve kronik lenfositik lösemi bulunur(46).

Antikor bazlı tedavi yaklaşımı ise kanser tedavisinde yakın dönemde tanımlanmış spesifik bir immünoterapidir. Çok sayıda immünglobulin molekülü yakın dönemde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır(49). Monoklonal antikorlar klinik olarak 1980'li yıllardan itibaren transplant rejeksiyonunu önlemede ve antikoagülasyon tedavisinde kullanılıyordu ama kanser tedavisinde ilk antikor bazlı tedavi rituksimab ve trastuzumab olarak öne çıkmaktadır. Rituksimab hücre yüzeyindeki CD20 reseptörünü, trastuzumab ise İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (Her2) reseptörünü hedef almaktadır (50). Monoklonal antikor tedavisi kanser hücrelerinin büyümesini hedef alır. Bu tedaviler yüksek afinite ile kanser hücresi yüzeyine bağlanır ve immün sistemin kanser hücresine saldırmasını sağlar(51). Antikor bazlı tedavilerde, tedavi için kullanılan ilaç vücuttan temizlense bile, hastalarda kanser hücrelerine karşı sürekli bir immün

hafızanın remisyon döneminde bile sürdüğü gösterilmiştir(52). Buna örnek olarak aktif sitotoksik T lenfositin, lenfomalarda rituksimab tedavisinin uzun dönem etkilerinde önemli bir role sahip olması gösterilebilir(53, 54). Monoklonal antikör tedavileri kritik sinyal yollarını bloke ederek antitümör etkinlik gösterir. Trastuzumab, Her2/ERBB2 büyüme faktör reseptör antagonisti olarak meme kanserinde kullanılan ilk monoklonal antikördür (30). Daha sonra Epidermal büyüme faktörü reseptörünü hedef alan başka monoklonal antikörler kanser tedavisinde onay almıştır. Büyüme sinyal yolağını hedef alan tedavilerinin limiti yoktur. Çeşitli kanserlerde klinik araştırma düzeyinde olan apoptozis indükleyen tümör nekrozis faktör ilişkili ligand sinyal yolağı bu çalışmaların sınırının olmadığını bir göstergesi olarak söylenebilir(40).

Sitotoksik T hücreleri anti-tümör cevabında önemli immün sistem hücreleridir. Bu immün sistem hücreleri MHC tarafından sunulan tümör spesifik antijenleri tanır ve böylece hedeflenen tümör hücresinin öldürülmesini sağlar(55). Anti CTLA-4 antikoru olan ipilimumab 2011 yılında kanser tedavisinde onaylanmış ilk immünoterapidir(55). CTLA-4 (CD152) B7/CD28 aile üyesidir ve T hücre fonksiyonlarını inhibe eder(56, 57). CTLA-4 genellikle Treg hücreler tarafından eksprese edilir. CTLA-4, CD28 reseptör aracılığıyla dolaylı olarak immünsüpresyona neden olur(58). Antijen sunumu sırasında CD28 aracılı olarak CTLA-4 T hücrelerin aktivasyon eşliğini artırarak tümör antijenlerine karşı zayıf bir immün yanıt oluşmasına neden olur(59). Bu sayede CTLA-4 sinyali immün sistem cevabını, enfeksiyon ve tümör hücrelerine karşı baskılar(60, 61). Ayrıca, CTLA-4 gen polimorfiziminin insanlarda otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(62).

PD-1 (CD279) yüzey reseptörü ilk olarak murin T hücresi hibridomasında keşfedilmiş ve hücre ölümünde rol oynadığı düşünülmüştür(63, 64). Daha sonra yapılan çalışmalarda CD28'e homolog olan PD-1'in öncelikle inhibe edici immün sinyallemede yer aldığı ve adaptif immün yanıtların temel bir düzenleyicisi olduğu netleşmiştir(64). PD-1 iki ligandı vardır. Bunlar PD-L1 ve PD-L2'dir. Her ikisi de antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunur (dentritik hücreler, makrofajlar ve monositler)(65, 66). İnterferon  $\delta$ , PD-L1 ve PD-L2 reseptörlerini sayısını artıran ana faktör olarak bilinmektedir(67). Hem kanser hücreleri hem de tümörü infiltre eden

bağışıklık hücreleri (makrofajlar gibi), PD-L1'i eksprese edebilir ve IFN- $\gamma$ 'ya yanıt olarak reseptör sayısını artırabilir(68). PD-L1 ekspresyonu bu nedenle aktif anti-tümör immün tepkilerinin göstergesi olabilir ve ayrıca lokal immünsüpresyona aktif olarak katkıda bulunabilir. Tümör bölgesinde PD-1 veya PD-L1 ekspresyonu ile hastalık prognozu arasındaki ilişki bu nedenle tüm tümör tipleri ve hastalar arasında tutarlı değildir. Yüksek PD-1 ve / veya PD-L1, bazı kanserlerde (melanom, renal hücre karsinomu, özofagus, mide ve over kanserleri dahil) kötü prognozla ve diğerlerinde (anjiosarkom ve mide kanseri gibi) iyi prognozla ilişkili olabilir(68-71). Ayrıca İnsanlarda PD-1 reseptöründeki genetik polimorfizm çeşitli otoimmün hastalıkların gelişme olasılığını artırdığı bilinmektedir(72). Bu yüzden PD-1 ve PD-L1 arasındaki bağlantının bloke edilmesi sonucu immün sistemin anti-tümör aktivitesi artar. Bu özellikler PD-L1'i kanser immünoterapisinde umut vadeden, hedefe yönelik tedavi olmasını sağlamıştır. Bu bilgiler ışığında Nivolumab 2014 yılında FDA tarafından onaylanan ilk PD-1 inhibitörü olmuştur. Daha sonraki 4 yıllık dönemde diğer PD-1 reseptör inhibitörleri ve onun ligandı olan PD-L1 inhibitörleri; pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab ve avelumab diğer onay alan immün kontrol noktası inhibitörleri olmuştur(45).

#### **2.4. İmmünoterapi Tedavi Yanıtını Tahmin Etmede Kullanılan Belirteçler**

İmmünoterapinin kanser tedavisinde önemli hale gelmesiyle hangi hastada ve kanserde daha etkili olabileceğini tahmin eden belirteçlerin önemi giderek artmıştır. Hematolojik biyobelirteçlerden olan nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı son dönemde yapılan çalışmalar ile immünoterapi yanıtını tahmin etmede yararlı olabileceğine ilişkin veriler ortaya çıkmıştır(19, 73). İmmünoterapi başladıktan sonra lenfosit sayısındaki artışın iyi prognozla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(74). Buna karşın tedavi öncesi nötrofil sayısı ve nötrofil lenfosit oranının yüksek olması zayıf tedavi cevabı ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir(73). Metastatik melanomlu 720 hastada yapılan bir çalışmada nötrofil sayısındaki artış anlamlı azalmış genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğu tespit edilmiş. Yine aynı çalışmada NLO<3 olması daha iyi genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(75). Bunlara ek olarak

tedavi esnasında CD4+ ve CD8+ T lenfosit oranındaki artış daha iyi tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur(76).

Tümörü infiltre eden lenfosit (TIL) kavramı bir başka önemli belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Tümör mikroçevresi sadece kanser hücrelerinden oluşmaz aynı zamanda bağışıklık sistemi hücrelerini de içermektedir(22). Daha yüksek CD8+ TIL'lerin bulunması daha iyi immünoterapi yanıtı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir(77).

PD-L1 ekspresyonu immünoterapi cevabını tahmin etmede kullanılan başka bir belirteçtir. PD-1 reseptörü T hücre yüzeyinde eksprese edilir. Onun ligandı olan PD-L1 ise normal dokuların yanı sıra tümör hücrelerinde de eksprese edilir. Bu reseptörlerin bağlanması ile T hücre aktivasyonu inhibe edilir ve immünsüpresif bir ortam meydana gelir(78). Bu yüzden çoğu tümör bu yolu kaçış mekanizması olarak kullanır. Bu bilgiden yola çıkarak yapılan çalışmada KHDAK hastalarında PD-L1 ekspresyonu immünoterapi yanıtı ile korele olarak tespit edilmiş. Özellikle PD-L1 ekspresyonu >%50 üzeri olan hastalarda, <%50'nin altında olan hastalara göre hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım daha iyi olarak bulunmuştur(79, 80). PD-L1'in indüklenebilir ve dinamik bir reseptör olması, sadece tümör hücrelerinde değil immün sistem hücrelerinde de eksprese edilmesi ve sitokinler ile ekspresyon düzeyinin değişmesi nedeniyle PD-1/PD-L1 tedavi yanıtını tahmin etmede yetersiz olduğu düşünülmektedir(81, 82).

Tümör mutasyon yükü (TMB), megabaz başına toplam mutasyon sayısı, yani germ hattı mutasyonları çıkarıldıktan sonra tümör genomundaki toplam somatik mutasyon sayısı olarak tanımlanır(83). Çok sayıda kanser tipini içeren retrospektif bir çalışmada, TMB ne kadar yüksekse, PD-1/PD-L1 antikorunun klinik etkinliğinin o kadar iyi olduğunu ve objektif yanıt oranının o kadar yüksek olduğu tespit edilmiştir(84). TMB ile ilgili başka bir prospektif çalışmada, KHDAK hastalarında Nivolumab ve Ipilimumab kombinasyonu alan ve PD-1/PD-L1'in ekspresyon seviyesinden bağımsız olarak TMB  $\geq 10$  olan hastalar, TMB'si <10 hastalardan anlamlı olarak daha iyi medyan PFS'ye sahip olduğu görülmüş (7,1 ay-2,6 ay)(85). TMB ilişkili çalışmalara ışığında Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzunda, KHDAK immünoterapisi için belirteç olarak TMB önerildi(86). Genel olarak, yüksek



TMB'si olan hastalar tedaviye daha iyi yanıt vermesine rağmen düşük TMB'si olan hastaların da immünoterapiden fayda görmesi ve buna ek olarak TMB 'nin pahalı ve yavaş bir teknik olması kullanımını kısıtlayan faktörlerdendir(87).

Mikrosatellit genom boyunca bulunan küçük bir DNA motifinin tekrarından oluşan kısa, ardışık bir tekrar dizisidir. Çalışmalar, mikrosatellit instabilitesinin (MSI), yanlış eşleşme onarım mekanizması yolundaki bir hatadan kaynaklandığını göstermiştir. DNA replikasyonu sırasında ara sıra uyumsuzluk hataları meydana gelir ve daha sonra kesilip uygun şekilde yeniden sentezlenerek tamir mekanizmaları ile onarılır(88). Onarım yolunun proteinlerindeki mutasyonlar, eksik yanlış eşleşme onarımına (dMMR), mikrosatellit replikasyon hatalarının çoğalmasına ve yaygın MSI'ye yol açar. Çok sayıda mutasyonun birikmesi, genomun kararsızlığına yol açar ve tümörle ilgili genlerde anormalliklere neden olarak kansere zemin hazırlar. Bu tür kararsız, kanserle ilgili genomlar biyobelirteç olma potansiyeline sahiptir. MSI en çok kolon kanseri ve endometriyal kanserde görülür(89). Bununla birlikte, yakın tarihli bir analiz, 14 kadar tümörün MSI gösterdiğini ve MSI'nin yaygın bir kanser fenotipi olduğunu öne sürdü. Metastatik tümörlü dMMR'si olan veya olmayan 41 hasta pembrolizumabın klinik aktivitesini değerlendirmek için bir faz II çalışması yapıldı. Çalışmalar ile dMMR'li hastaların PD-1 inhibitör tedavisine daha iyi yanıt verebileceği gösterilmiştir(6). On iki farklı tümör tipine sahip ve ileri dMMR bulunan hastalar arasında, PD-1 inhibitör tedavisi %53'ünde radyolojik remisyona ve %21'inde tam yanıtı açtı. Tedaviye yanıt veren hastaların tümörlerinde, mutant yeni peptitlerin, neoantijene özgü T hücresi klonal yanıtlarına duyarlı olduğu bulundu. Bu nedenle, araştırmacılar, dMMR'ye sahip kanserlerde çok sayıda mutasyona uğramış neoantijenin, kanserin doku kökeni ne olursa olsun, onları bağışıklık kontrol noktası blokajına duyarlı hale getirdiğini tahmin etmişlerdir(90). Bu gelişmelere rağmen, akciğer kanserlerinin sadece %0.8'inde yüksek MSI seviyeleri görülür(91). Bu nedenle immünoterapi etkinliğini öngörmek için diğer biyobelirteçlere ihtiyaç hala devam etmektedir.

## **2.5. İmmünoterapi ile İlişkili Yan Etkiler ve Yönetimi**

İmmün sistem tümör hücrelerini tanımak ve yok etmek için çeşitli mekanizmalara sahiptir. Bu mekanizmaları kullanırken kendi hücrelerimizi tanımak

için de eğitilmiştir(92). ICI'lar ile T hücre fonksiyonlarına etki edilmesi sonucu ortaya çıkan yan etkiler immünoterapi ilişkili yan etkiler olarak adlandırılır. Bu yan etkilere neden olan birden çok tez ortaya atılmasına rağmen nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ortaya atılan tezlerde yan etkilerin T hücre otoaktivasyonu, sitokinler ve otoantikolar aracılığı ile ortaya çıktığı düşünülmektedir(93). Örnek olarak, T hücre aktivasyonu sonrası ortaya çıkan IL-17 inflamatuvar barsak hastalığında düzeyinin arttığı kanıtlanmış sitokinlerdendir(94). İpilimumab ile tedavi edilen melanom hastalarında IL-17 seviyesinin grade-3 diyare ve kolit gelişimi ile korele olduğu gösterilmiştir(95). Vaka serisi içeren ipilimumab ilişkili hipofizit çalışması incelendiğinde ise başlangıçta negatif olan hipofiz otoantikolarının tedavi sonrası tiroid stimulan hormon, folikül stimulan hormon ve adrenokortikotropik hormon sentezleyen hücrelere karşı ortaya çıktığı gösterilmiştir(96). CTLA-4'ün hipofiz dokularında normalde de eksprese edildiği tespit edilmiştir. Bu nedenle ipilimumab ilişkili hipofizitin anti-CTLA-4 antikorunun CTLA-4'e bağlanması nedeniyle de kaynaklanabileceği düşünülmektedir(96). PD-1 blokaj ilişkili tiroid fonksiyon bozukluğunun nedeni ise tam olarak bilinmemektedir. Fakat pembrolizumab ile tedavi edilen KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada, hipotiroidizm gelişen hastaların çoğunda tiroid otoantikoları tespit edilmiş, ama %8'lik bir kısmında ise tiroid otoantikoları tespit edilememiştir(97). Otoantikoların dışında immünoterapi ilişkili yan etkiler normal dokuların ve tümör dokusunun aynı antijenleri taşıması nedeniyle olabileceği de düşünülmektedir. Anti-PD-1 tedavisi alırken dermatolojik toksisite gelişen hastalarda yapılan bir çalışmada tümör dokusu ile cilt dokusunda ortak 9 T hücre antijeni keşfedilmiş(98). Bundan yola çıkarak T hücrelerinin kanser tedavisi sırasında normal dokulardaki ortak antijenleri de hedef alabileceği öne sürülmüştür.

Dermatolojik toksisite immünoterapi ilişkili en çok rapor edilen yan etkidir. Her derece toksisite PD-1/PD-L1 ve CTLA-4 ilişkili olarak raporlanmıştır, fakat en sık grad 1-2 toksisite olarak raporlanmıştır(99). Nivolumab ve pembrolizumab ilişkili dermatolojik yan etkileri inceleyen bir meta analizde dermatolojik toksisite insidansı sırasıyla %16.7 ve %14.3 olarak tespit edilmiştir(100). Dermatolojik yan etkinin ortaya çıkma şekli çok çeşitlidir. Makülopapüler ve papülopüstüler döküntüler, hipersensitivite reaksiyonları, dermatomiyozit, Sweet sendromu, pyoderma

gangrenosum, akneiform döküntü ve vitiligo örnek olarak verilebilir. Bunlar arasında en sık bildirilenler ise makülopapüler döküntü, vitiligo ve pruritusdur(101). Daha ağır toksisiteler ise (Stevens-Jhonson sendromu, DRESS) daha sık kombinasyon tedavilerinde ortaya çıktığı görülmüştür(102). Dermatolojik yan etkiler immünoterapi ilişkili tedavilerin sıklıkla erken dönem yan etkilerindedir. Anti-PD-1 için ortalama yan etki çıkma süresi 5 hafta iken anti-CTLA-4 için 3-4 hafta, kombinasyon tedavisinde ise 2 hafta olarak çalışmalarda tespit edilmiştir(103).

Dermatolojik yan etkilerin yönetimi yan etkinin derecesine göre yapılmaktadır. Grad 1-2 yan etkide topikal steroidler ve/veya oral antihistaminikler kullanılabilir. Grad 3-4 gibi hayatı tehdit edebilecek yan etkilerde tedavinin durdurulması seçenekler arasında bulunmalı ve sistemik steroidler bu basamakta önerilen tedavi yöntemidir(102, 104).

Gastrointestinal toksisiteler içinde en sık diyare daha sonra kolit görülür ve anti CTLA-4 ile daha yüksek oranda ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Dermatolojik toksisitelerde olduğu gibi grad 3- 4 kolitin kombinasyon tedavilerinde monoterapiye göre daha sık olduğu görülmüştür(105). İleri evre melanomlu 945 hastada yapılan randomize faz çalışmasında kolit yan etki sıklığı nivolumab ile %2.2, ipilimumab ile %11.3, kombinasyon tedavisinde ise %12.8 olarak görülmüştür(106). Hastaların semptomları genellikle inflamatuvar barsak hastalığına benzer. Yan etkilerin yönetiminde persistan grad 2 veya daha üstü diyare/kolit tablosunda tedaviye ara verilmesi ve sistemik steroid tedavisi başlanması önerilir(102). İnfliksımab ve vedolizumab ise steroid süresini kısaltmak için veya steroide dirençli vakalarda kullanılan diğer tedavi alternatiflerindedir(102, 107).

İmmünoterapi ilişkili endokrinopatilere örnek olarak hipo-hipertiroidizm, tirodit, hipofizit, adrenal yetmezlik ve diabetes mellitus verilebilir. Endokrin yan etkiler immünoterapi tedavi çeşidine göre farklılık gösterebilir. Endokrinopatileri inceleyen bir meta analizde ipilimumab tedavisi alanlarda hipofizit insidansının daha sık, buna karşın tiroid disfonksiyonunun anti-PD-1 ile daha sık olduğu görülmüş. Adrenal yetmezlik ve diabetes mellitus diğer nadir yan etkilerindedir ve bu meta analizde sırasıyla %0.7 ve %0.2 olarak tespit edilmiştir(108). Endokrin yan etkilerini tespit etmek için çok dikkatli olmak gerekir. Yan etkiler bulantı, kusma, halsizlik, baş

ağrısı gibi nonspesifik bulgular olabilir. Bu nedenle kılavuzlar tedavi öncesi ve takipte tiroid stimulan hormon bakılmasını öneriyor. Diğer immünoterapi ilişkili yan etkilerin aksine endokrinopatiler tedavi ile düzelebileceği gibi kalıcı da olabilir ve ömür boyu hormon replasman tedavi ihtiyacı doğabilir(102, 104).

Pnömonit ise bir diğer sık immünoterapi yan etkisidir(102). İnsidansı düşük olmasına rağmen hayatı tehdit eden bir yan etki olması nedeniyle solunum semptomları olan hastalarda akla gelmelidir. Pnömonit insidansı PD-1 tedavisinde CTLA-4 monoterapisine göre hafifçe yüksektir. Melanom, KHDAK ve renal hücreli karsinom içeren ve anti-PD-1 tedavisi almış hastaları değerlendiren bir meta analizde pnömonit insidansı KHDAK’de diğerlerine göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir(109, 110). Bunun sebebi ise altta yatan bir akciğer patolojisinden (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis) kaynaklanıyor olabilir. Altta yatan risk faktörlerini ortaya çıkarmak için daha geniş ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Hastalar pnömonitin akut başlamasına ve şiddetine göre çeşitli semptomlarla başvururlar. Bu semptomlar arasında öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik ve hipoksi olabilir. Bazı hastalar ise asemptomatik olabilir ve görüntüleme sırasında tespit edilebilir. Kılavuzlar hastayı değerlendirme aşamasında enfeksiyon ve pnömonit ayırıcı tanısı yapılana kadar antibiyotik ile eş zamanlı steroid tedavisi öneriyor. Grad 2 ve üzeri pnömonit vakalarında ICI tedavisinin durdurulması, bronkoskopi ve lavaj açısından Göğüs Hastalıklarına konsülte edilmesi önerilir(102, 109).

Yukarıda bahsedilen yan etklere ek olarak nadir ortaya çıkan yan etkilerde bulunmaktadır. Bu yan etkiler arasında nörolojik toksisiteler, renal toksisiteler, gözle ilişkili toksisiteler, kardiyak toksisiteler ve hematolojik toksisiteler yer almaktadır(102, 111-113). Bu yan etikler nadir olmasına rağmen hayatı tehlikeye sokan ve yönetimi zor olan yan etkilerdir.

## **2.6. Sarkopeni ve Kanser İlişkisi**

Sarkopeni kas kitlesi ve fonksiyonunda azalma olarak tanımlanır(114). İngiltere’de yapılan ve ortalama yaşın 67 olduğu kohort çalışmasında sarkopeni prevalansının erkeklerde %4.6 ve kadınlarda %7.9 olarak bulunmuştur(115). İnsanlar 40 yaşını geçtikten sonra her 10 yılda bir kas kitlesinin yaklaşık olarak %8’ini

kaybeder. 70 yaşını geçtikten sonra ise kas kitle kaybı hızlanarak her 10 yılda bir %15 olarak ortaya konulmuştur(116). Yaşlı insanlarda kas kitle ve gücünün birlikte azalması yüksek riskli olumsuz sağlık verileri ile ilgili olduğu gösterilmiştir(117).

Sarkopeni gelişmesinin altında yatan mekanizmalara baktığımızda yaş ile ilişkili değişiklikler, fiziksel inaktivite, yetersiz beslenme ve kaşeksidir. Sarkopeni klinikte primer ve sekonder olarak gruplandırılabilir. Primer sarkopeni yaş ile ilişkilidir ve altta yatan başka bir neden yoktur. Sekonder sarkopeni ise bir veya daha fazla nedene bağlı olarak gelişir. Yaşlı hastalarda sarkopeni etiyojisi multifaktöriyeldir. Bu popülasyonda primer ve sekonder ayırımı yapmak zordur. Bu nedenle sarkopeni yaşlılarda çok yönlü geriatrik sendrom olarak düşünülür. Sarkopeninin evrelemesi, ağırlığının tespit edilmesi ve yönetilmesi açısından önemlidir. Avrupa Yaşlı Hastalarda Sarkopeni Çalışma Grubuna (EWGSOP) göre sarkopeni üç gruba ayrılır. Presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni olarak sınıflandırılır. Presarkopeni kas kitlesinde azalmanın olması ama kas gücü ve fonksiyonunun normal olması olarak tanımlanır. Sarkopeni, kas kitlesinde azalmaya ek olarak kas gücünde veya fonksiyonunda azalma olarak tanımlanır. Ağır sarkopeni ise her üç kriterin birlikte olması olarak tanımlanır (kas kitle, gücü ve fonksiyonunda azalma)(11).

Sarkopeninin tespitinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Biyoelektirik impedans ve görüntüleme yöntemleri en sık kullanılan yöntemlerdir. Görüntüleme yöntemlerini göz önünde bulundurursak bilgisayar tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) altın standart kas kitlesi hesaplama yöntemleridir. BT altın standart yöntemlerden birisi olmasına rağmen kanser olmayan hastalarda kullanımını sınırlıdır, çünkü yüksek doz radyasyon maruziyeti ve yüksek maliyet BT'nin kullanımını sınırlandırmaktadır. Dual Enerjili X-ray Absorpsiometre (DXA) kas kitlesi hesaplamasında kullanılan bir diğer yöntemdir. Bu yöntemin taşınabilir olmaması nedeniyle geniş epidemyolojik çalışmalarda kullanılmasını engeller. Biyoelektirik impedans, yağ ve yağsız vücut kitlesinin hesaplanmasını sağlar. Bu yöntemin avantajları olarak pahalı olmaması, kolay uygulanabilir olması, tekrarlanabilir olması ve yatak başında uygulanabilir olması gösterilebilir. Yapılan

çalışmalarda biyoelektirik impedans ile hesaplanan kas kitlesi değerlerinin MRG ile korele olduğu görülmüştür(11, 115).

Antropometrik lmler sarkopeni değerlendirmesinde kullanılabilir basit ve pratik yaklaşımlardan biridir. Kolay ve pratik olması nedeniyle hastalık takibinde sarkopeni değerlendirilmesinde kullanılabilir yöntemlerden biridir. Sık kullanılmaması nedeniyle yaşlılarda, genç ve çocuklara göre daha az standardize haldedir. Orta-kol kas çevresi ve baldır çevresi ölçümü; sağlık, nütrisyonel durum ve performansı yaşlılarda gösteren ölçütlerdendir, fakat yaşlı hastalarda yaş ilişkili yağ depolanması ve ciltte elastik dokunun kaybı yanlış sonuçlar elde edilmesine neden olabilir. Bu nedenle antropometrik ölçümler yaşlı ve obez insanlarda kullanımı önerilmez(118, 119).

Kas kitlesinin yanı sıra kas gücünün tespiti de sarkopeni yaklaşımı açısından önemlidir. Kas gücünün hesaplanmasında kullanılan temel yöntemler; el kavrama gücü, diz fleksiyon ve ekstansiyon hareket testidir. Kavrama gücü basit, ucuz ve uygulanabilir bir kas gücü hesaplama yöntemidir. Diz fleksiyon ve ekstansiyon yöntemi ise yaşlı hastalarda kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Bu yöntem çalışmalarda kullanılması için çok uygundur, fakat klinik pratikte özel eğitim ve ekipman ihtiyaı nedeniyle sınırlıdır(11).

Sarkopeniye karşı en önemli yaklaşım beslenme ve fiziksel egzersizdir. Düzenli aralıklarla tekrarlanan fiziksel egzersizler; metabolik, kardiyovasküler ve onkolojik hastalıkları önlemede etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir(120, 121). Beslenme yetersizliğinin düzeltilmesi sarkopeninin engellenmesinde önemli bir diğer parametredir(122). Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olmayan yaşlı hastalarda tavsiye edilen protein alımı 1.2 gr/kg'dır. Yapılan çalışmalarda protein destek ürünlerinin kas kitle ve fonksiyonuna etkisinin yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bazı esansiyel amino asitlerin (zellikle lösin içeren) küçükte olsa kas kitle ve fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olduğu görülmüştür. D vitamini yetersizliğinin düzeltilmesi de kas kitle ve fonksiyonları üzerine olumlu etkisi vardır(123, 124). Günümüzde sarkopeni tedavisinde etkili bir ilaç bulunmamaktadır. Anabolik hormonlar ile yapılan çalışmalarda da sarkopeni üzerine etkilerinin yetersiz olduğu görülmüştür(65).

Tüm kanser hastaları sarkopeniye neden olan kanser ilişkili veya ilişkisiz faktörlere maruz kalmaktadır. Bu faktörler arasında yaş, komorbiditeler, malnütrisyon, fiziksel inaktivite, tümör ilişkili faktörler ve kanser tedavileri olarak gösterilebilir(66). Kanser tedavileri çeşitli şekillerde kas kitlesine etki eder. Cerrahi ve radyasyon bölgesel olarak kas gücünü etkiler. Kemoterapi, hormonoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler sistemik olarak kanser tedavisinde kullanılırlar. Bu tedavi yöntemleri de kas kitle ve fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler(67).

Sarkopeni insidansı ileri evre kansere sahip hastalarda çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Kanser tipi, evresi ve hesaplama aracı etkili olan faktörlerdendir. Cerrahi ile tedavi edilen erken evre kanserlerde sarkopeni prevalansı değişkendir. Meme kanserinde yapılan bir çalışmada 471 hastanın 75'inde (%16) sarkopeni tespit edilmiş olup bu hastaların çoğunun postmenapozal olduğu dikkati çekmiştir(68). Yine cerrahi ile tedavi olan hepatoselüler kanser hastalarında 186 hastanın 75'inde (%40) abdomen BT kullanılarak sarkopeni varlığı gösterilmiştir(69).

İleri evre ve metastatik kanser hastaları kanser kaşeksisine eğilimlidirler. Bu durum, sistemik tedavileri sınırlamakta olup palyatif ve hayat kalitesini arttıran tedavileri ön plana çıkarmaktadır. İleri evre akciğer kanseri olan ve palyatif kemoterapi alan hastalarda yapılan bir çalışmada abdomen BT kullanılarak hesaplanan sarkopeni insidansı %71 olarak bulunmuştur(70). Kanser tedavileri ve sarkopeni çok yakın olarak ilişkilidir. İleri evre solid ve hematolojik kanserlerde yapılan bir çalışmada kemoterapinin kas kitle ve fonksiyonlarını ciddi şekilde olumsuz etkilediği gösterilmiştir(71).

Birçok kanser tipinde sarkopeninin hastalık progresyonunda ve genel sağkalımda etkili bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Harimoto ve arkadaşlarının, hepatoselüler kanserli hastalarda retrospektif olarak yaptığı çalışmada cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda 5 yıllık rekürrens ve yaşam süresinin sarkopenik hastalarda non-sarkopenik hasta grubuna göre önemli oranda düşük olduğu gösterilmiştir(72). Yine bir başka çalışmada; mesane kanserinde radikal sistektomi ve özefagus kanserinde cerrahi ile tedavi edilen hastalarda da sarkopenik hasta grubunun hayatta kalma oranlarının non-sarkopenik hasta grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir(73). Yapılan çalışmalara bakıldığında kanserli hastalarda sarkopeni

varlığı kemoterapi toksitesi, cerrahi sonrası komplikasyon riskinde artış ve kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğu görülmüştür(74).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu

Araştırma retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Araştırmada 2015-2021 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na başvurmuş kanser hastalarından; immünoterapi tedavisi alan, 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

#### 3.2. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

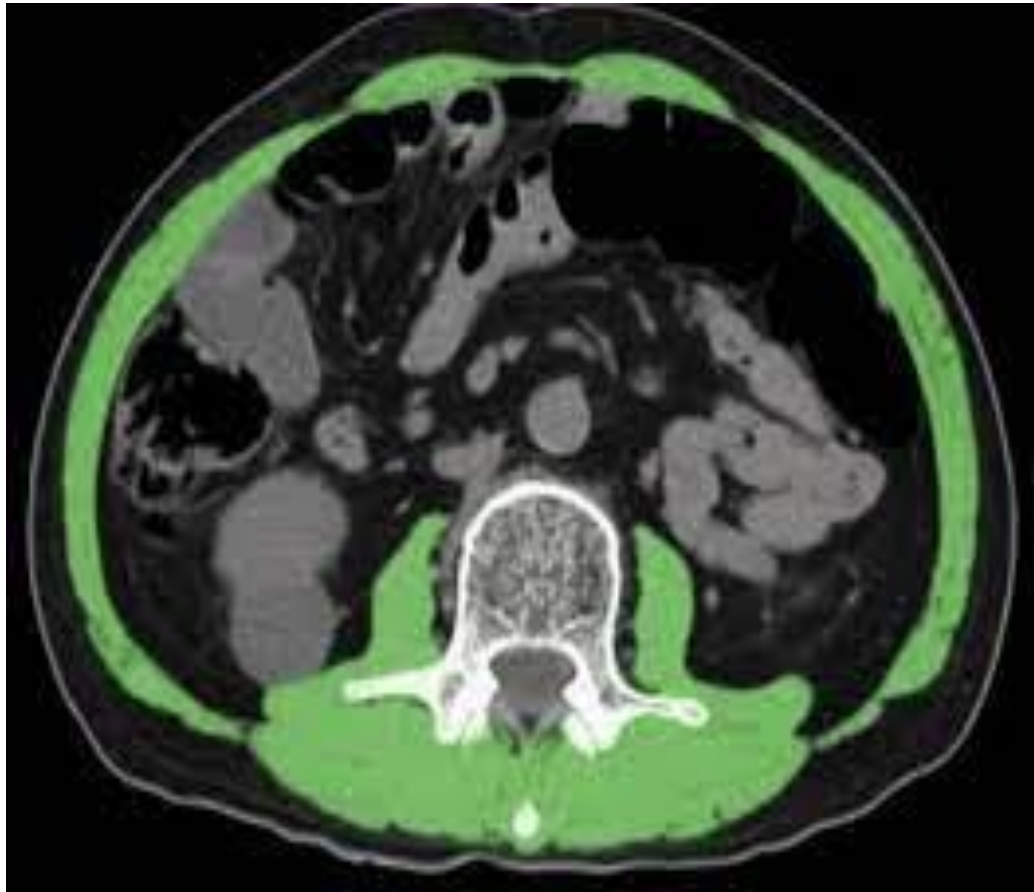
Hastalara ait demografik veriler, klinik veriler, laboratuvar sonuçları, hastalara uygulanan kemoterapi ve immünoterapi türleri, hastaların immünoterapiye cevapları ve ortaya çıkan immünoterapi ilişkili yan etkileri Hacettepe Üniversitesi Hastanesi otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Sarkopeni değerlendirmesi için hastanın immünoterapi öncesi son 6 ay içerisinde çekilmiş abdominal BT'leri kullanılmıştır. Sistemik inflamatuvar yanıt değerlendirmesi için nötrofil-lenfosit oranı, platelet-lenfosit oranı, laktat dehidrogenaz (LDH), sedimentasyon, c-reaktif protein (CRP) ve albümin markerları kullanılmıştır.

#### 3.3. Bilgisayarlı Tomografi ile Sarkopeninin Değerlendirilmesi

Çalışmada yer alan hastaların immünoterapi tedavisi öncesi çekilen abdomen BT tetkikleri incelenmiştir. BT tetkikleri sonucu elde edilen transvers (aksiyal) plandaki BT görüntüsünden, umbilikus seviyesindeki (dördüncü ve beşinci lomber disk pozisyonu) kesitte yer alan farklı dansitedeki dokuların dansite eşik değerleri göz önüne alınarak total yağ hacmi (TFV), subkutan yağ hacmi (SFV), visseral yağ hacmi (VFV), total kas hacmi (TMV), total kas yağ hacmi (TMFV) ve total abdominal alan (TAA) ölçümü yapılmıştır. BT Hounsfield birim (HU) eşikleri, iskelet kası için 30 ile 150 HU ve subkütanöz ve intramüsküler adipoz doku için ise- 190 ile -30 HU olarak belirlenmiştir. TFV'yi ölçmek için, cilt yüzeyi etrafında bir imleç ile bir çizgi çizilmiştir. Daha sonra umbilikal seviyedeki abdominal alandaki kesitsel yağ içeriğini belirlemek için otomatik algoritma ile HU eşik değeri -30 ile -190 değerleri



kullanılarak hacim ölçümü yapılmıştır. Subkutan yağ hacmi, subkutan yağ dokusunun manuel olarak görüntüdeki alanı belirlendikten sonra yapılmıştır. VFV ölçümü, TFV'den VFV'nin çıkarılması ile hesaplanmıştır. Total kas kütlesi hacmi psoas, erector spina, quadratus lumborum, transversus abdominis, dış ve iç oblik ve rektus abdominis kaslarının hacimlerinin toplamı alınarak hesaplanmıştır. TMV için kas sınırları manuel olarak görüntü üzerinde belirlenmiş ve 30-150 HU eşik değeri ile otomatik algoritma kullanılarak ölçülmüştür. TMFV, kas alanındaki yoğunluk eşik değerini -30 ile -190 HU olarak seçerek otomatik olarak hesaplanmıştır (Şekil 3.1). Sarkopeni tanısı için cinsiyete özgü eşik değerler ise **tablo 3.1'de** gösterilmiştir(125).



**Şekil 3.1.** L3 vertebra seviyesi sarkopeni değerlendirmesi için kullanılan BT kesiti

**Tablo 3.1.** Cinsiyete özgü L3-SMI'ya göre sarkopeni eşik değerleri

	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>
<b>L3 SMI</b>	< 45,4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	< 34,4 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>

### 3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler *Statistical Package for the Social Science* 20.0 (SPSS) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ortanca ve aralık olarak; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde olarak verildi. İkili karşılaştırmalarda, sürekli değişkenler normal dağılımda ise bağımsız gruplar için Student T-testi, normal dağılımda değil ise Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Sarkopeni ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin PFS (Progresyonsuz sağkalım) ve OS (Genel sağkalım) ile ilişki tespiti lojistik regresyon testi kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli analizde  $\alpha \leq 0.20$  olan değişkenler çok değişkenli analiz modeline dâhil edildi. Çok değişkenli analiz için “ backward selection” yöntemi kullanıldı ve  $p \leq 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya kriterlere uygun 100 hasta dahil edildi. Hastaların sarkopeni durumuna göre demografik özellikleri **tablo 4.1**'de verildi. 100 hastanın 41'i sarkopenik, 59'u ise sarkopenik değildi. 69 hasta erkek iken, 31 hasta kadındı. Hastaların tanılarına baktığımızda malign melanom %25, renal hücreli karsinom %22, KHDAK %18 ve diğer kanserler %35 olarak saptandı. Hastalarımız için immün kontrol noktası inhibitörlerinden en çok nivolumab tedavisi kullanıldığı görüldü. Hastalarımızın %57'sinde immünoterapi tedavisi ya ilk basamak tedavide ya da 2. basamak tedavide kullanılmış. Sarkopeni açısından değerlendirildiğinde sarkopenik erkek hastaların ortanca iskelet kas indeks değeri  $39,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , Sarkopenik kadın hastaların ise ortanca iskelet kas indeks değeri  $32,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  olarak saptandı. Beklendiği gibi sarkopenik kadın hastaların ortanca iskelet kas indeks değeri erkeklere göre düşük olarak saptandı.

**Tablo 4.1.** Hastaların Sarkopeni durumuna göre demografik özellikleri

	<b>Sarkopenik (n=41)</b>	<b>Non-Sarkopenik (n=59)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş grupları (%)</b>			<b>0,057</b>
≤ 60	<b>13 (%31,7)</b>	<b>30 (%50,8)</b>	
>60	<b>28 (%68,3)</b>	<b>29 (%49,2)</b>	
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			<b>0,234</b>
Erkek	<b>31 (%75,6)</b>	<b>38 (%64,4)</b>	
Kadın	<b>10 (%24,4)</b>	<b>21 (%35,6)</b>	
<b>ECOG PS, n (%)</b>			<b>0,152</b>
0-1	<b>22 (%53,7)</b>	<b>40 (%67,8)</b>	
>1	<b>19 (%46,3)</b>	<b>19 (%32,2)</b>	
<b>Kanser Türleri, n (%)</b>			<b>0,318</b>
MM	<b>7 (%17,1)</b>	<b>18 (%30,5)</b>	
RCC	<b>10 (%24,4)</b>	<b>12 (%20,3)</b>	
KHDAK	<b>10 (%24,4)</b>	<b>8 (%13,6)</b>	
Diğerleri	<b>14 (%34,1)</b>	<b>21 (%35,6)</b>	
<b>ICI'lar</b>			<b>0,476</b>
Nivolumab	<b>29 (%70,7)</b>	<b>41 (%69,5)</b>	
Atezolizumab	<b>7 (%17,1)</b>	<b>7 (%11,9)</b>	
Pembrolizumab	<b>3 (%7,3)</b>	<b>3 (%5,1)</b>	
İpilimumab	<b>2 (%4,9)</b>	<b>8 (%13,6)</b>	
<b>İT öncesi tedavi sayısı</b>			<b>0,796</b>
≤ 1	<b>24 (%58,5)</b>	<b>33 (%55,9)</b>	
>1	<b>17 (%41,5)</b>	<b>26,0 (%44,1)</b>	
<b>İskelet Kas İndeksi, cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (ortanca, minimum ve maksimum değer)</b>			
Erkek	39,4 (31,9-44,7)	51,9 (45,5-70,4)	
Kadın	32,3 (28,9-34,1)	43,5 (34,6-60,4)	

**ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group performance status, **MM:** Malign melanom, **RCC:** Renal Hücreli Karsinom, **KHDAK:** Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri, **ICI:** İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü, **İT:** İmmünoterapi

## 4.2. Sarkopeni ve Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin İmmünoterapi Yanıtı ile İlişkisi

### 4.2.1 PFS analizi

Sarkopenik hastalar, sarkopenik olmayan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha kötü PFS'ye sahipti (2.7 ay-6.7 ay,  $p < 0,001$ ) (**şekil 4.1**). Tek değişkenli Cox regresyon analizinde cinsiyet (kadın), sarkopeni (non-sarkopenik), ECOG PS  $\geq 2$  (0-1) daha kötü PFS'yi tahmin etmede anlamlı olarak saptandı. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde sarkopeni daha kötü PFS'yi tahmin etmede bağımsız ve anlamlı değişken olarak saptandı (HR, 2.33; 95% GA, 1.45-3.74;  $p < 0.001$ ). ECOG PS  $\geq 2$  daha kısa PFS'yi tahmin etmede bağımsız anlamlı faktör olarak saptandı (HR, 3.50; 95% GA, 2.13-5.74;  $p < 0.001$ ). LDH tek değişkenli ve çokdeğişkenli analizde benzer şekilde bağımsız anlamlı faktör olarak saptandı (HR, 1.68; 95% GA, 1.08-2.62;  $p = 0,021$ ) (**tablo 4.2**).

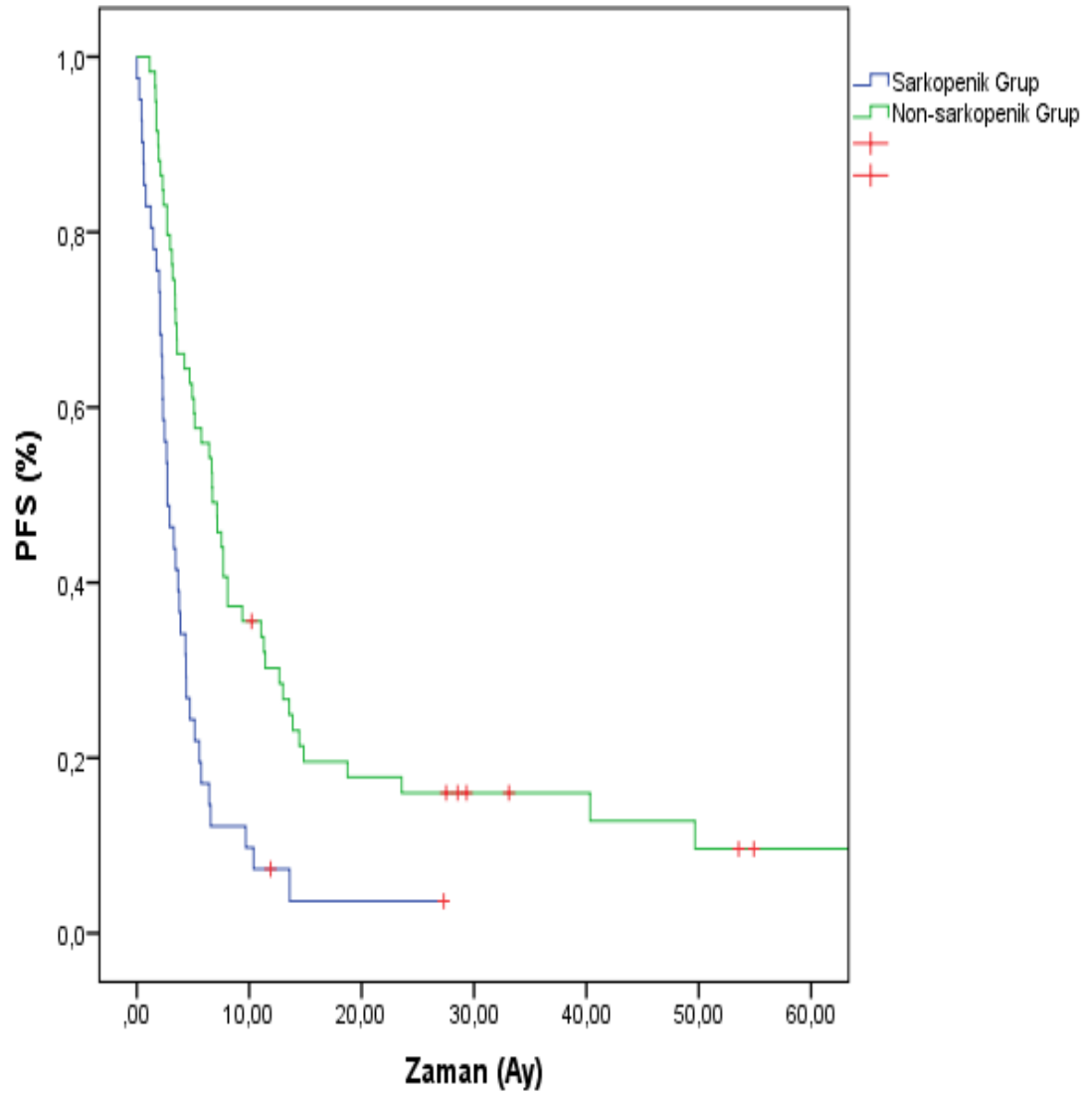
**Tablo 4.2.** PFS için Cox regresyon analiz sonuçları

Değişkenler (ref.)	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş (>60)	1,44 (0,85-2,42)	0,165	1,50 (0,93-2,36)	0,09
Cinsiyet (Kadın)	1,90 (1,10-3,28)	0,020	1,64 (1- 2,70)	0,05
Sarkopeni (nonsarkopenik)	2,75 (1,59-4,77)	<0,001	2,33 (1,45-3,74)	<0,001
ECOG PS $\geq$ 2 (0-1)	3,60 (2,18-5,93)	<0,001	3,50 (2,13- 5,74)	<0,001
NLO> 3,57 ( $\leq$ 3,57)	1,10 (0,68-1,79)	0,675		
PLO >190,8 ( $\leq$ 190,8)	1,43 (0,87-2,37)	0,155	1,35 (0,85-2,15)	0,194
Albümin<3,5 ( $\geq$ 3,5 g/dl)	1,10 (0,63-1,93)	0,731		
LDH	1,73 (1,07-2,78)	0,024	1,68 (1,08-2,62)	0,021
CRP	1,42 (0,80-2,54)	0,228		
Sedimentasyon	1,13 (0,61-2,10)	0,687		
VKİ>25 ( $\leq$ 25)	1,10 (0,67-1,81)	0,686		
İT Öncesi Tedavi Sayısı >1 ( $\leq$ 1)	1,01 (0,64-1,60)	0,952	1,05(0,68-1,62)	0,801

Analiz 100 hasta ile yapıldı. Tek değişkenli analizde  $p < 0,2$ 'nin altında olan değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi. İT öncesi tedavi sayısı ve yaş, değişken seçiminde sabitlendi.

**ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group performance status **NLO:** Nötrofil Lenfosit Oranı **PLO:** Platelet Lenfosit Oranı **LDH:** Laktat dehidrogenaz **CRP:** C-reaktif Protein **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi **İT:** immünoterapi

Şekil 4.1. Sarkopeni-PFS İlişkisi (Kaplan-Meier)



#### 4.2.2 OS analizi

Sarkopenik hastalar, sarkopenik olmayan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha kötü OS'ye sahipti (6,3-12,1 ay,  $p=0,032$ ) (**şekil 4.2**). Tek değişkenli Cox regresyon analizinde yaş ( $>60$ ), ECOG PS $\geq 2$  (0-1), albümin $<3,5$  ( $\geq 3,5$  g/dl), sedimentasyon (normalden yüksek olması) OS için anlamlı olarak daha kötü prognostik faktördü (**tablo 4.3**). Çok değişkenli analizde, ECOG PS $\geq 2$  (HR, 8,13;95% CI, 4,35-15,20;  $p<0,001$ ) ve albümin $<3,5$  g/dl (HR, 2,10;95% CI, 1,21-3,66;  $p=0,008$ ) anlamlı olarak daha kötü OS ile ilişkiliydi. Sarkopeni ise çok değişkenli analizde anlamlı, bağımsız prognostik faktör değildi (HR 1,24; 95% CI, 0,71-2,16;  $p=0,432$ ) (**tablo 4.3**).



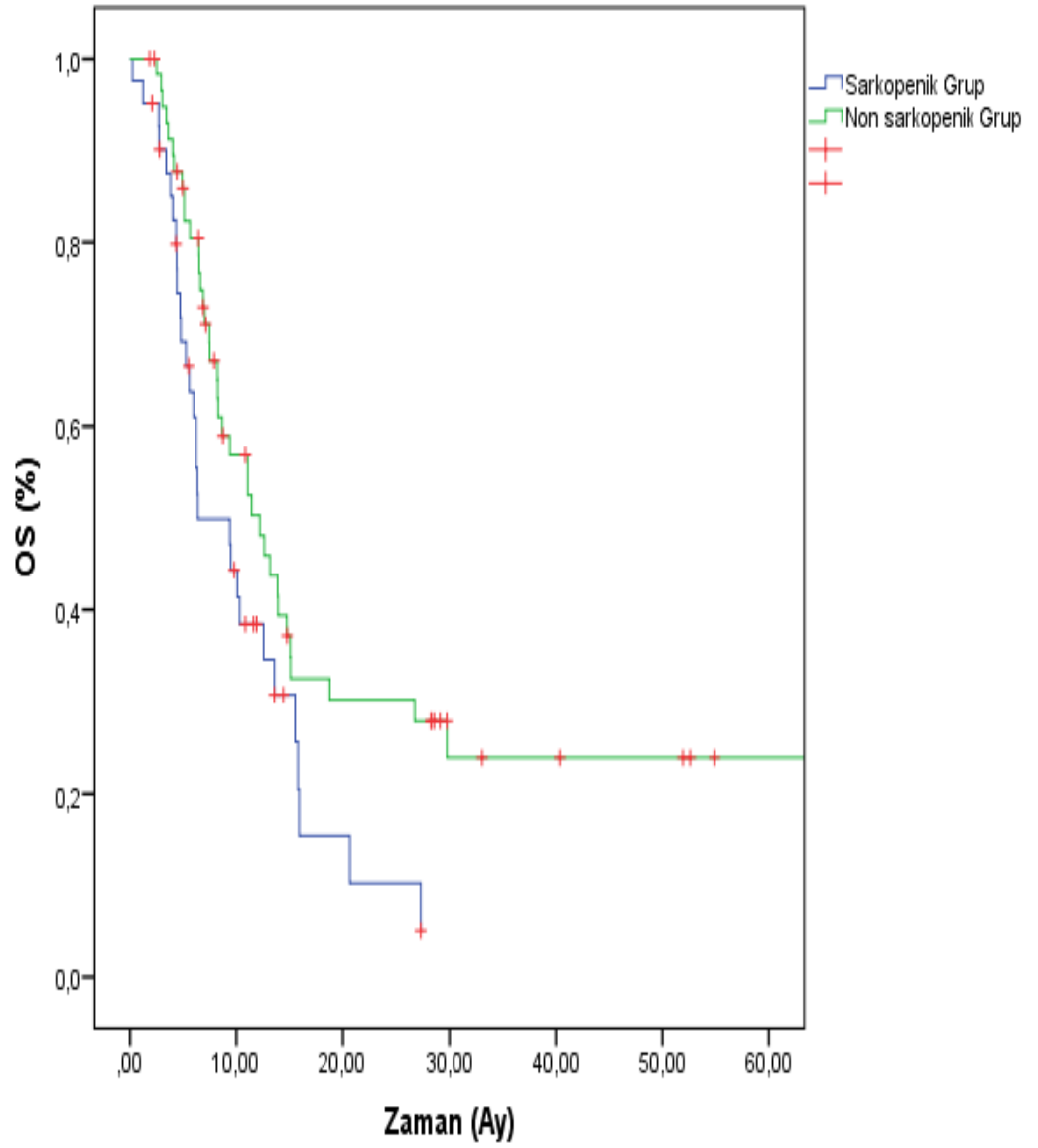
**Tablo 4.3.** OS için Cox regresyon analiz sonuçları

Değişkenler (ref.)	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş (>60)	2,87(1,52-5,42)	0,001	2,74 (1,58-4,74)	<0,001
Cinsiyet (Kadın)	1,22 (0,60-2,46)	0,571	1,22 (0,64-2,32)	0,545
Sarkopeni (nonsarkopenik)	1,17 (0,63-2,15)	0,614	1,24 (0,71-2,16)	0,432
ECOG PS $\geq$ 2 (0-1)	7,9 (4-15,6)	<0,001	8,13 (4,35-15,20)	<0,001
NLR> 3,57 ( $\leq$ 3,57)	1,11 (0,62- 1,98)	0,707		
PLR >190,8 ( $\leq$ 190,8)	1,46 (0,78-2,73)	0,111	1,22 (0,72-2,06)	0,442
Albümin<3,5 ( $\geq$ 3,5 g/dl)	2,25 (1,17-4,35)	0,015	2,10 (1,21-3,66)	0,008
LDH	1,45 (0,81-2,61)	0,21		
CRP	1,5 (0,74-3,07)	0,261		
Sedimentasyon	2,21 (1,07-4,86)	0,048	1,65 (0,87-3,10)	0,120
VKİ >25 ( $\leq$ 25)	1,02 (0,55-1,89)	0,947		
İT Öncesi Tedavi Sayısı >1 ( $\leq$ 1)	1,13 (0,66-1,94)	0,640	1,11 (0,65-2,90)	0,679

Analiz 100 hastada yapıldı. Tek değişkenli analizde  $p < 0,2$ 'nin altında olan değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi. İT öncesi tedavi sayısı, cinsiyet ve sarkopeni değişken seçiminde sabitlendi.

**ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group performance status **NLO:** Nötrofil Lenfosit Oranı **PLO:** Platelet Lenfosit Oranı **LDH:** Laktat dehidrogenaz **CRP:** C-reaktif protein **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi **İT:** immünoterapi

Şekil 4.2. Sarkopeni-OS ilişkisi (Kaplan-Meier)



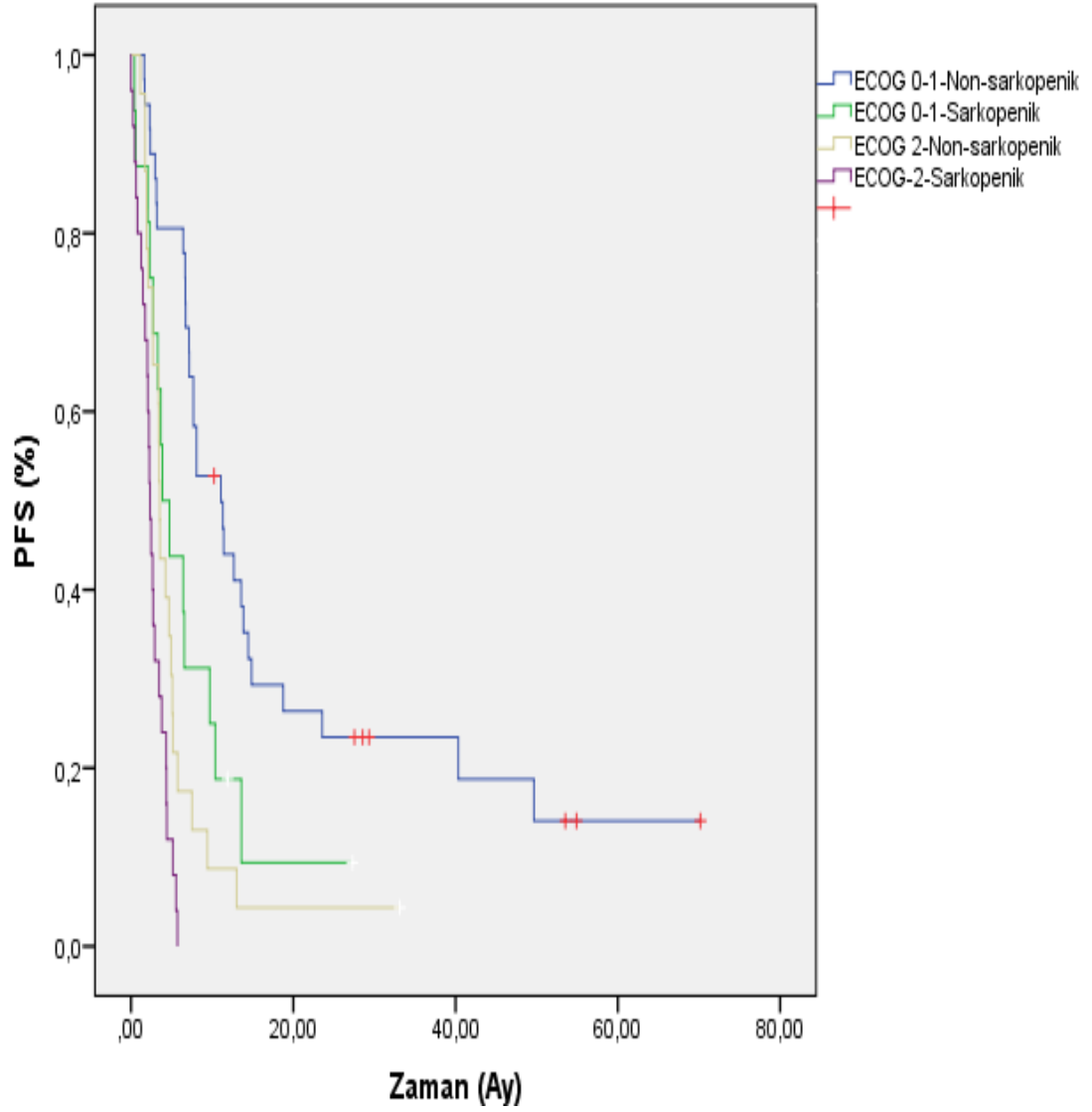
### 4.2.3. ECOG PS-Sarkopeni ile Oluşturulan Birleşik Model

Hastaların ECOG PS ve sarkopeni durumunu içeren birleşik bir model oluşturduk (**tablo 4.4**). Bu modelde hastalar ECOG PS-sarkopeni durumuna göre gruplara ayrıldı. Grup 1 bizim referans grubumuz oldu. Bu modele göre grup 4 hastalar, grup 1 hastalara göre anlamlı olarak daha kısa PFS'ye sahipti (HR, 7,8; 95% (CI), 4,12-14,84;  $p < 0,001$ ). Grup 2 ve 3 hastalarda benzer şekilde anlamlı olarak daha kötü PFS'ye sahipti (Grup 2 HR, 2,14; CI, 1,11-4,13;  $p = 0,022$ ; Grup 3 HR, 3,31; CI, 1,84-5,96;  $p < 0,001$ ). Ortanca PFS; grup 1 (11,1 ay) hastalarda, grup 2 (3,9 ay), grup 3 (3,9 ay) ve grup 4'e (2,3 ay) göre anlamlı olarak daha uzundu (**şekil 4.3  $p < 0,001$** ).

**Tablo 4.4.** ECOG PS- sarkopeni durumuna göre PFS analiz sonuçları

Değişkenler (ref.)	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş (>60)	1,13 (0,72-1,78)	0,583	1,13 (0,72-1,79)	0,580
Cinsiyet (kadın)	1,31 (0,82-2,20)	0,229	1,30 (0,81-2,08)	0,269
Ecog 0-1 Non-sarkopenik (grup 1 ref.)				
Ecog 0-1-Sarcopenic (grup 2)	2,18 (1,71-5,65)	0,023	2,14 (1,11-4,13)	0,022
Ecog $\geq 2$ Nonsarkopenik (grup 3)	3,11 (1,71-5,65)	<0,001	3,31 (1,84-5,96)	<0,001
Ecog $\geq 2$ Sarkopenik (grup 4)	7,56 (3,92-14,55)	<0,001	7,8 (4,12-14,84)	<0,001
İT Öncesi Tedavi Sayısı >1 ( $\leq 1$ )	1,03 (0,67-1,59)	0,879	1,03 (0,67-1,59)	0,879

Şekil 4.3. ECOG PS-Sarkopeniyi içeren birleşik model (Kaplan Meier)



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda immünoterapi öncesi sarkopeninin daha kötü PFS' yi tahmin etmede bağımsız, anlamlı bir prognostik faktör olduğunu tespit ettik. Sarkopeni sağkalım analizinde trend olarak daha kötü OS (long-rank test,  $p=0,032$ ) ile ilişkili olmasına rağmen çok değişkenli analizde bağımsız, anlamlı faktör olarak tespit edilmedi. NLO ve PLO ise OS ve PFS için anlamlı prognostik faktör olarak saptanmadı. Bu bulgulara ek olarak albümin OS'yi tahmin etmede ve LDH PFS'yi tahmin etmede bağımsız, anlamlı faktör olarak saptandı. Literatüre baktığımızda çalışmamız sistemik inflamatuvar belirteçler ve sarkopeniyi birlikte içeren en kapsamlı çalışmalardan birisidir(19, 126, 127).

Önceki çalışmalarda sarkopeni ve immünoterapi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(16, 128-130). Alexey Surov ve arkadaşları tarafından yapılan 719 melanom hastasını içeren bir meta analizde sarkopeni daha kötü PFS ve OS ile ilişkili olarak saptanmıştır(129). Bir başka çalışmada, ileri evre akciğer kanserli ve immünoterapi ile tedavi edilen hastalardan, tedavi öncesi sarkopenik olanların sarkopenik olmayan hastalara göre daha kısa PFS'ye sahip olduğu saptanmıştır (6.57 ay-16.2 ay ). Yine bu çalışmada hastalık kontrol oranı sarkopenik hastalarda daha kötü olarak saptanmıştır(128). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da sarkopenik hastalar daha kötü PFS'ye sahipti. Bizim çalışmamıza benzer şekilde ileri evre ürotelyal karsinom hastalarında yapılan çalışmada da sarkopeni anlamlı olarak daha kötü PFS ile ilişkiliyken OS ile ilişkili olarak saptanmamış. Sarkopeni faktörünün çalışmamızda PFS için anlamlı prognostik faktör olmasına rağmen OS için anlamlı olmama sebebi hasta sayısının sınırlı olmasından ve heterojen hasta grubu içermesinden kaynaklanıyor olabilir.

Sistemik inflamatuvar belirteçlerin son yıllarda immünoterapi yanıtını tahmin etmede kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmaktadır. Metastatik melanom ve KHDAK'li 156 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada tedavi öncesi yüksek NLO ve PLO değerlerinin daha kötü immünoterapi yanıtı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir(131). Bizim çalışmamızda ise NLO ve PLO immünoterapi yanıtı ile ilişkili olarak saptanmadı. Bunun nedeni çalışmamızın heterojen bir hasta grubu

içermesi ve hastaların NLO ve PLO değerlerini etkileyen ilaç öykülerinin (steroid, antibiyotik) net olarak bilinmemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Bizim çalışmamızın ve daha önce yapılan çalışmaların sonuçları sarkopeni, immün sistem ve kronik inflamasyon arasında bir ilişki olduğunu kanıtlıyor olabilir. Kas hücrelerinin immün sistemi ve inflamatuvar yanıtı sitokinler aracılığı ile düzenlediği düşünülür(132). Bu sitokinlere kas kaynaklı olduğu için miyokin adı verilir. Miyokinlere örnekl olarak; IL-6, IL-7, IL-15 olarak verilebilir. Bu sitokinlerin fonksiyonlarına örnek vermek gerekir ise IL-15, T hücre ve NK hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonu için hayati önem taşır(133). NK ve T hücreleri ise anti tümör yanıtı için önemli savunma hücrelerindedir(134). IL-7 ise olgunlaşmamış T lenfositlerin gelişimi ve yaşam döngüsü için önemlidir. Bu nedenle sarkopenik durumda miyokin seviyelerinin düşmesi immün sistem fonksiyonlarını etkilediği varsayılabilir(135).

Bir diğer önemli ilişki ise kronik inflamasyon ve sarkopeni ilişkisidir(136-138). Kronik inflamasyon sitokinler aracılığı ile kas yıkımına neden olur. Bu sitokinlere örnek olarak IL-6 ve TNF-a verilebilir(134). Ayrıca kronik inflamasyonun TGF-  $\beta$ , IL-10 ve IL-6 gibi sitokinler ile T hücre tükenme sürecine katkı sağladığı düşünülür(139). T hücreleri immünoterapi yanıtına aracılık ederek tümör hücrelerinin yok edilmesinde önemli fonksiyonlara sahiptir. Kronik inflamasyon durumunda T hücrelerinin efektif anti tümör yanıtında azalma olur(139, 140). Örnek olarak, daha önceki çalışmalar lenfositik koriomenjit virüslü farelerde PD-1 ve IL-10'un T hücre baskılanması ve tükenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir(141, 142). IL-6 immünsüpresif hücrelerde artışa ve T hücre alt tipleri arasındaki dengenin değişmesine neden olabilir. Bu alt tipler arasında en önemli hücreler Treg hücreler ve miyeloid kökenli baskılayıcı hücrelerdir(143-145). Treg hücreler T hücrelerin tümör ilişkili antijenlere olan yanıtını baskılar ve bu durum immünoterapi yanıtı önündeki en büyük engellerden biri olarak karşımıza çıkıyor(146, 147). Mieloid kökenli baskılayıcı hücreler ise sadece immün yanıtı baskılamakla kalmıyor ayrıca tümörün progrese olmasına sitokinler aracılığı ile katkı sağlıyor(148, 149). Tüm bu faktörlere baktığımızda sarkopeni ve immün sistem arasındaki bu bağlantı immünoterapi yanıtını etkiliyor gibi görünüyor.

Önceki çalışmalarda hipoalbümineminin daha kötü kanser prognozu ile ilişkili olduğu saptanmıştır(150-152). Bu sonuç bizim çalışmamızda da benzer olarak görüldü. Hepatoselüler karsinom tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda serum albümin düzeyinin prognostik faktör olarak kullanılabileceği gösterilmiştir(153, 154). Hipoalbüminemi kanser hastalarında zayıf beslenme, kronik inflmasyon ve karaciğer metastazı ile ilişkili olabilir. Hangi faktörlerin buna neden olduğuna bakılmaksızın tüm bu faktörler daha kötü prognoz ile ilişkilidir(155).

İmmünoterapi daha kötü ECOG PS'ye sahip hastalar için savunuluyor olsa bile çalışmalar kötü ECOG PS'ye sahip hastaların immünoterapiye daha zayıf yanıt verdiklerini göstermiştir(156, 157). Onkologların immünoterapi yanıtını tahmin edecek modelleri yoktur. Çalışmamızda ECOG PS ve sarkopeniyi içeren birleşik bir model oluşturduk. Bu modele göre daha kötü ECOG PS'ye ve sarkopeniyeye sahip hastaların azalan trend ile daha kötü prognoza sahip olduğu görüldü. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (long rank test,  $p<0,001$ ). Bu model tedavi öncesi immünoterapi yanıtını tahmin etmede onkologlara yardımcı olabilir.

Çalışmamızın ilk kısıtlılığı retrospektif olması ve bu durum seçim yanlılığı ortaya çıkarmış olabilir. Bunu engellemek için klinik bilgileri tam ve abdomen BT'si olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. İkinci olarak, çalışma grubumuz heterojendi ve hastalar süreç içinde bazı durumlarda antibiyotik ve steroid tedavisi gibi sistemik inflamatuvar belirteçleri etkileyen tedaviler aldı. Analiz ederken bu ilaç kullanımına dikkat edilemedi. Bu durum sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak tedavi öncesi sarkopeni immünoterapi tedavisi alan hastalar için PFS yönünden bağımsız anlamlı faktör olarak saptandı. Bu hasta grubunda sarkopeninin egzersiz ve beslenme desteği ile önlenmesi OS ve PFS'yi iyileştirmede etkili olabilecek önemli bir strateji olabilir. Oluşturduğumuz model ise onkologlara tedavi öncesi yanıt tahmin etmede faydalı olabilir. Kanser hastalarında tedavi seçeneklerine rehberlik için daha çok sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. İmmünoterapi öncesi sarkopenik hastalarda immünoterapi yanıtının daha düşük olduğu saptanmıştır.
2. NLO ve PLO PFS ve OS'yi tahmin etmede anlamlı olarak saptanmadı.
3. Hipoalbüminemi OS'yi tahmin etmede bağımsız anlamlı faktör olarak saptandı.
4. LDH PFS'yi tahmin etmede bağımsız anlamlı faktör olarak saptandı.
5. ECOG PS-sarkopeniyle oluşturulan birleşik modelde, daha kötü ECOG PS ve sarkopenik durum azalan trend ile anlamlı olarak daha kötü prognozla ilişkili olarak bulundu.
6. Kanser hastalarında sarkopeni yakın şekilde takip edilmelidir.
7. İmmünoterapi tedavisi planlanan kanser hastalarına sarkopeniyi önlemek için egzersiz ve nütrisyonel destek sağlanması prognoz açısından katkı sağlayabilir.
8. İmmünoterapi yanıtını tahmin etmede kullanılacak belirteçler için daha çok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(5):150923.
2. Webb ES, Liu P, Baleeiro R, Lemoine NR, Yuan M, Wang YH. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *J Biomed Res.* 2018;32(5):317-26.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.
4. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *The lancet oncology.* 2015;16(3):257-65.
5. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014;515(7528):563-7.
6. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(26):2509-20.
7. Pérez-Ruiz E, Melero I, Kopecka J, Sarmiento-Ribeiro AB, García-Aranda M, De Las Rivas J. Cancer immunotherapy resistance based on immune checkpoints inhibitors: Targets, biomarkers, and remedies. *Drug Resistance Updates.* 2020;53:100718.
8. Li N, Hou X, Huang S, Tai R, Lei L, Li S, et al. Biomarkers related to immune checkpoint inhibitors therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022;147:112470.
9. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013;500(7463):415-21.
10. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Molecular cancer therapeutics.* 2015;14(4):847-56.
11. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
12. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol.* 2021;33(3):127-48.
13. Jo E, Lee SR, Park BS, Kim JS. Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. *Aging Clin Exp Res.* 2012;24(5):412-22.
14. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *European journal of oncology nursing.* 2005;9:S51-S63.
15. Tisdale MJ. Cancer cachexia. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389(4):299-305.

16. Fukushima H, Fukuda S, Moriyama S, Uehara S, Yasuda Y, Tanaka H, et al. Impact of sarcopenia on the efficacy of pembrolizumab in patients with advanced urothelial carcinoma: a preliminary report. *Anticancer Drugs*. 2020;31(8):866-71.
17. Fukushima H, Takemura K, Suzuki H, Koga F. Impact of Sarcopenia as a Prognostic Biomarker of Bladder Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10).
18. Murachi Y, Sakai D, Koseki J, Inagaki C, Nishida N, Yamaguchi T, et al. Impact of sarcopenia in patients with advanced or recurrent colorectal cancer treated with regorafenib. *Int J Clin Oncol*. 2021;26(2):409-16.
19. Bilen MA, Martini DJ, Liu Y, Shabto JM, Brown JT, Williams M, et al. Combined Effect of Sarcopenia and Systemic Inflammation on Survival in Patients with Advanced Stage Cancer Treated with Immunotherapy. *Oncologist*. 2020;25(3):e528-e35.
20. Yatim KM, Lakkis FG. A brief journey through the immune system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1274-81.
21. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(1):24-37.
22. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1175-83.
23. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
24. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
25. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(4):276-85.
26. Maeda S, Kamata H, Luo JL, Leffert H, Karin M. IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell*. 2005;121(7):977-90.
27. Sakurai T, He G, Matsuzawa A, Yu GY, Maeda S, Hardiman G, et al. Hepatocyte necrosis induced by oxidative stress and IL-1 alpha release mediate carcinogen-induced compensatory proliferation and liver tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2008;14(2):156-65.
28. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell*. 2006;124(2):263-6.
29. Kujawski M, Kortylewski M, Lee H, Herrmann A, Kay H, Yu H. Stat3 mediates myeloid cell-dependent tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(10):3367-77.
30. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(8):618-31.
31. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006;313(5795):1960-4.

32. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest.* 2007;117(5):1137-46.
33. Gallimore AM, Simon AK. Positive and negative influences of regulatory T cells on tumour immunity. *Oncogene.* 2008;27(45):5886-93.
34. Erdman SE, Sohn JJ, Rao VP, Nambiar PR, Ge Z, Fox JG, et al. CD4+CD25+ regulatory lymphocytes induce regression of intestinal tumors in ApcMin/+ mice. *Cancer Res.* 2005;65(10):3998-4004.
35. DeNardo DG, Barreto JB, Andreu P, Vasquez L, Tawfik D, Kolhatkar N, et al. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. *Cancer Cell.* 2009;16(2):91-102.
36. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J.* 2006;26:154-8.
37. Barata PC, Rini BI. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):507-24.
38. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther.* 2019;20(11):1366-79.
39. Teng MW, Galon J, Fridman W-H, Smyth MJ. From mice to humans: developments in cancer immunoediting. *The Journal of clinical investigation.* 2015;125(9):3338-46.
40. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):278-87.
41. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *Journal of cancer metastasis and treatment.* 2017;3:250-61.
42. Morales A, Eidinger D, Bruce A. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *The Journal of urology.* 1976;116(2):180-2.
43. Miller J, Mitchell G, Weiss N. Cellular basis of the immunological defects in thymectomized mice. *Nature.* 1967;214(5092):992-7.
44. Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH, Angelo LS, Guimarães F, Burt BM, et al. Cancer immunotherapy: historical perspective of a clinical revolution and emerging preclinical animal models. *Frontiers in immunology.* 2017;8:829.
45. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019;10:2965.
46. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2704-15.
47. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, Parkinson DR, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *Jama.* 1994;271(12):907-13.
48. Helmy KY, Patel SA, Nahas GR, Rameshwar P. Cancer immunotherapy: accomplishments to date and future promise. *Ther Deliv.* 2013;4(10):1307-20.
49. Finn O. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Annals of oncology.* 2012;23(suppl\_8):viii6-viii9.

50. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nat Med.* 2003;9(3):269-77.
51. Weiner LM, Murray JC, Shuptrine CW. Antibody-based immunotherapy of cancer. *Cell.* 2012;148(6):1081-4.
52. Sauter B, Albert ML, Francisco L, Larsson M, Somersan S, Bhardwaj N. Consequences of cell death: exposure to necrotic tumor cells, but not primary tissue cells or apoptotic cells, induces the maturation of immunostimulatory dendritic cells. *J Exp Med.* 2000;191(3):423-34.
53. Dhodapkar KM, Krasovsky J, Williamson B, Dhodapkar MV. Antitumor monoclonal antibodies enhance cross-presentation of cellular antigens and the generation of myeloma-specific killer T cells by dendritic cells. *J Exp Med.* 2002;195(1):125-33.
54. Hilchey SP, Hyrien O, Mosmann TR, Livingstone AM, Friedberg JW, Young F, et al. Rituximab immunotherapy results in the induction of a lymphoma idiotype-specific T-cell response in patients with follicular lymphoma: support for a "vaccinal effect" of rituximab. *Blood.* 2009;113(16):3809-12.
55. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Frontiers in oncology.* 2018;8:86.
56. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, Haluska FG, Butler M, Seiden MV, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(8):4712-7.
57. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8372-7.
58. Chan DV, Gibson HM, Aufiero BM, Wilson AJ, Hafner MS, Mi QS, et al. Differential CTLA-4 expression in human CD4+ versus CD8+ T cells is associated with increased NFAT1 and inhibition of CD4+ proliferation. *Genes Immun.* 2014;15(1):25-32.
59. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science.* 2008;322(5899):271-5.
60. Nakamoto N, Cho H, Shaked A, Olthoff K, Valiga ME, Kaminski M, et al. Synergistic reversal of intrahepatic HCV-specific CD8 T cell exhaustion by combined PD-1/CTLA-4 blockade. *PLoS Pathog.* 2009;5(2):e1000313.
61. Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(9):4275-80.
62. Gough SC, Walker LS, Sansom DM. CTLA4 gene polymorphism and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2005;204:102-15.

63. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *Embo j.* 1992;11(11):3887-95.
64. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999;11(2):141-51.
65. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol.* 2001;2(3):261-8.
66. Freeman GJ, Wherry EJ, Ahmed R, Sharpe AH. Reinvigorating exhausted HIV-specific T cells via PD-1-PD-1 ligand blockade. *J Exp Med.* 2006;203(10):2223-7.
67. Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, Sullivan EL, Munoz O, Wood CR, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J Immunol.* 2003;170(3):1257-66.
68. Honda Y, Otsuka A, Ono S, Yamamoto Y, Seidel JA, Morita S, et al. Infiltration of PD-1-positive cells in combination with tumor site PD-L1 expression is a positive prognostic factor in cutaneous angiosarcoma. *Oncoimmunology.* 2017;6(1):e1253657.
69. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer.* 2010;116(7):1757-66.
70. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4015-22.
71. Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, Wunderlich JR, Dudley ME, White DE, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood.* 2009;114(8):1537-44.
72. Nielsen C, Hansen D, Husby S, Jacobsen BB, Lillevang ST. Association of a putative regulatory polymorphism in the PD-1 gene with susceptibility to type 1 diabetes. *Tissue Antigens.* 2003;62(6):492-7.
73. Bilen M, Martini D, Shabto J, Liu Y, Khan A, Williams M, et al. Sarcopenia and inflammation predicts survival in advanced stage cancer patients (pts) treated with immunotherapy (IO). *Annals of Oncology.* 2018;29:viii42.
74. Simeone E, Gentilcore G, Giannarelli D, Grimaldi AM, Caracò C, Curvietto M, et al. Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2014;63(7):675-83.
75. Zaragoza J, Caille A, Beneton N, Bens G, Christiann F, Maillard H, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):146-51.

76. Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Yuan J, Postow MA, Wong P, Capone M, et al. Increases in Absolute Lymphocytes and Circulating CD4+ and CD8+ T Cells Are Associated with Positive Clinical Outcome of Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res.* 2016;22(19):4848-58.
77. Geng Y, Shao Y, He W, Hu W, Xu Y, Chen J, et al. Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Cancer: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(4):1560-71.
78. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 2015;348(6230):56-61.
79. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(21):2018-28.
80. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, Gettinger SN, Borghaei H, Brahmer JR, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *The lancet oncology.* 2017;18(1):31-41.
81. Kerr KM, Tsao M-S, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba II, Hirsch FR, et al. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry in lung cancer: in what state is this art? *Journal of thoracic oncology.* 2015;10(7):985-9.
82. Song P, Guo L, Li W, Zhang F, Ying J, Gao S. Clinicopathologic Correlation With Expression of PD-L1 on Both Tumor Cells and Tumor-infiltrating Immune Cells in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Immunotherapy (Hagerstown, Md: 1997).* 2019;42(1):23.
83. Fusco MJ, West H, Walko CM. Tumor Mutation Burden and Cancer Treatment. *JAMA Oncology.* 2021;7(2):316-.
84. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(25):2500-1.
85. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2093-104.
86. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(3):254-66.
87. Jardim DL, Goodman A, de Melo Gagliato D, Kurzrock R. The Challenges of Tumor Mutational Burden as an Immunotherapy Biomarker. *Cancer Cell.* 2021;39(2):154-73.
88. Li Z, Pearlman AH, Hsieh P. DNA mismatch repair and the DNA damage response. *DNA Repair (Amst).* 2016;38:94-101.
89. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Correction: Corrigendum: Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nature Medicine.* 2017;23(10):1241-.

90. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
91. Warth A, Koerner S, Penzel R, Muley T, Dienemann H, Schirmacher P, et al. Microsatellite instability in pulmonary adenocarcinomas: a comprehensive study of 480 cases. *Virchows Archiv*. 2016;468(3):313-9.
92. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-60.
93. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-68.
94. Feng T, Qin H, Wang L, Benveniste EN, Elson CO, Cong Y. Th17 cells induce colitis and promote Th1 cell responses through IL-17 induction of innate IL-12 and IL-23 production. *J Immunol*. 2011;186(11):6313-8.
95. Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, Malhotra U, Sander C, Butterfield LH, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- $\beta$ 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015;3:39.
96. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med*. 2014;6(230):230ra45.
97. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(3):583-9.
98. Berner F, Bomze D, Diem S, Ali OH, Fässler M, Ring S, et al. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1043-7.
99. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):560-75.
100. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*. 2016;60:12-25.
101. Min Lee CK, Li S, Tran DC, Zhu GA, Kim J, Kwong BY, et al. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):1047-52.
102. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95.
103. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):345-61.

104. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv264-iv6.
105. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Jr., Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):406-17.
106. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-56.
107. Abu-Sbeih H, Ali FS, Alsaadi D, Jennings J, Luo W, Gong Z, et al. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):142.
108. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173-82.
109. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-17.
110. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607-16.
111. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol*. 2017;45(2):160-9.
112. Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):288-94.
113. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755-64.
114. Landi F, Onder G, Russo A, Liperoti R, Tosato M, Martone AM, et al. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin Nutr*. 2014;33(3):539-44.
115. Landi F, Marzetti E, Martone AM, Bernabei R, Onder G. Exercise as a remedy for sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(1):25-31.
116. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee DC, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res*. 2015;117(2):207-19.
117. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab*. 2018;27(1):10-21.
118. Landi F, Marzetti E, Bernabei R. Perspective: Protein: what kind, how much, when? *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(1):66-7.



119. Barillaro C, Liperoti R, Martone AM, Onder G, Landi F. The new metabolic treatments for sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2013;25(2):119-27.
120. Christensen JF, Jones LW, Andersen JL, Dagaard G, Rorth M, Hojman P. Muscle dysfunction in cancer patients. *Ann Oncol.* 2014;25(5):947-58.
121. Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, et al. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv.* 2012;6(4):398-406.
122. Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery.* 2013;100(11):1523-30.
123. Martone AM, Onder G, Vetrano DL, Ortolani E, Tosato M, Marzetti E, et al. Anorexia of aging: a modifiable risk factor for frailty. *Nutrients.* 2013;5(10):4126-33.
124. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sørhaug S, Hjelde H, Kaasa S, et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncol.* 2015;54(3):340-8.
125. Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, Wang NC, Su GL, Wang SC. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. *Sci Rep.* 2018;8(1):11369.
126. Li S, Wang T, Tong G, Li X, You D, Cong M. Prognostic Impact of Sarcopenia on Clinical Outcomes in Malignancies Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:726257.
127. Tenuta M, Gelibter A, Pandozzi C, Sirgiovanni G, Campolo F, Venneri MA, et al. Impact of Sarcopenia and Inflammation on Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NCSCL) Treated with Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): A Prospective Study. *Cancers (Basel).* 2021;13(24).
128. Li S, Liu Z, Ren Y, Liu J, Lv S, He P, et al. Sarcopenia Was a Poor Prognostic Predictor for Patients With Advanced Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Nutr.* 2022;9:900823.
129. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Role of sarcopenia in advanced malignant cutaneous melanoma treated with immunotherapy. A Meta Analysis. *Oncology.* 2022.
130. Petrova MP, Donev IS, Radanova MA, Eneva MI, Dimitrova EG, Valchev GN, et al. Sarcopenia and high NLR are associated with the development of hyperprogressive disease after second-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer. *Clinical & Experimental Immunology.* 2020;202(3):353-62.
131. Kartolo A, Holstead R, Khalid S, Emack J, Hopman W, Robinson A, et al. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in prognosticating immunotherapy efficacy. *Immunotherapy.* 2020;12(11):785-98.
132. Afzali AM, Müntefering T, Wiendl H, Meuth SG, Ruck T. Skeletal muscle cells actively shape (auto)immune responses. *Autoimmunity Reviews.* 2018;17(5):518-29.
133. Giudice J, Taylor JM. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Current Opinion in Pharmacology.* 2017;34:49-55.

134. Bian AL, Hu HY, Rong YD, Wang J, Wang JX, Zhou XZ. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- $\alpha$ . *Eur J Med Res*. 2017;22(1):25.
135. Nelke C, Dziewas R, Minnerup J, Meuth SG, Ruck T. Skeletal muscle as potential central link between sarcopenia and immune senescence. *EBioMedicine*. 2019;49:381-8.
136. Pan L, Xie W, Fu X, Lu W, Jin H, Lai J, et al. Inflammation and sarcopenia: A focus on circulating inflammatory cytokines. *Experimental Gerontology*. 2021;154:111544.
137. Zhao W-y, Zhang Y, Hou L-s, Xia X, Ge M-l, Liu X-l, et al. The association between systemic inflammatory markers and sarcopenia: Results from the West China Health and Aging Trend Study (WCHAT). *Archives of gerontology and geriatrics*. 2021;92:104262.
138. Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2012;15(1):12-22.
139. Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nature Immunology*. 2011;12(6):492-9.
140. Gattinoni L, Klebanoff CA, Restifo NP. Paths to stemness: building the ultimate antitumour T cell. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(10):671-84.
141. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439(7077):682-7.
142. Ejrnaes M, Filippi CM, Martinic MM, Ling EM, Togher LM, Crotty S, et al. Resolution of a chronic viral infection after interleukin-10 receptor blockade. *J Exp Med*. 2006;203(11):2461-72.
143. Gabitass RF, Annels NE, Stocken DD, Pandha HA, Middleton GW. Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13. *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60(10):1419-30.
144. Markowitz J, Brooks TR, Duggan MC, Paul BK, Pan X, Wei L, et al. Patients with pancreatic adenocarcinoma exhibit elevated levels of myeloid-derived suppressor cells upon progression of disease. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(2):149-59.
145. Mundy-Bosse BL, Young GS, Bauer T, Binkley E, Bloomston M, Bill MA, et al. Distinct myeloid suppressor cell subsets correlate with plasma IL-6 and IL-10 and reduced interferon-alpha signaling in CD4<sup>+</sup> T cells from patients with GI malignancy. *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60(9):1269-79.
146. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
147. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):263-74.
148. Tartour E, Pere H, Maillere B, Terme M, Merillon N, Taieb J, et al. Angiogenesis and immunity: a bidirectional link potentially relevant for the

monitoring of antiangiogenic therapy and the development of novel therapeutic combination with immunotherapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(1):83-95.

149. Casella I, Feccia T, Chelucci C, Samoggia P, Castelli G, Guerriero R, et al. Autocrine-paracrine VEGF loops potentiate the maturation of megakaryocytic precursors through Flt1 receptor. *Blood.* 2003;101(4):1316-23.

150. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.* 2010;9:69.

151. Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincón D, Herrera-Goepfert R, Brom-Valladares R, Carrillo JF, et al. Serum Albumin as a Significant Prognostic Factor for Patients with Gastric Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology.* 2007;14(2):381-9.

152. Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Mondragón-Sánchez R, Ruiz-Molina JM. Survival benefit of D2 lymphadenectomy in patients with gastric adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology.* 2000;7(3):210-7.

153. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut.* 2005;54(3):419-25.

154. Schindl M, Wigmore SJ, Currie EJ, Laengle F, Garden OJ. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. *Arch Surg.* 2005;140(2):183-9.

155. Gounden V, Vashisht R, Jialal I. Hypoalbuminemia. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

156. Dall'Olio FG, Maggio I, Massucci M, Mollica V, Fragomeno B, Ardizzoni A. ECOG performance status  $\geq 2$  as a prognostic factor in patients with advanced non small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors-A systematic review and meta-analysis of real world data. *Lung Cancer.* 2020;145:95-104.

157. Petrillo LA, El-Jawahri A, Nipp RD, Lichtenstein MRL, Durbin SM, Reynolds KL, et al. Performance status and end-of-life care among adults with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Cancer.* 2020;126(10):2288-95.