

İmmünoterapi Gören Akciğer Kanseri Hastalarda Diyet Danışmanlığının Rolü

The Role of Dietary Counseling in Lung Cancer Patients Receiving Immunotherapy

Dilek DOĞAN^{1*}, Suphiye Mine Yurttagül²

¹ Hasan Kalyoncu Üniversitesi Lisanüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep, Türkiye

² Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Gaziantep, Türkiye

ÖZET

Akciğer kanseri ağırlıklı olarak 65 ila 84 yaş arası yaşlı bireylerde görülen ve tanı anında ortalama yaş 70 olan, ileri evrede tanı konulabilen, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olarak gösterilen hastalıktır. Akciğer kanserine bağlı 2018 yılında yaklaşık 1,7 milyon birey hayatını kaybetmişken bu oranın küresel olarak 2035 yılına kadar artabileceği ve 3 milyon bireyin hastalığa bağlı olarak hayatını kaybedebileceği tahmin edilmektedir. Türkiye’de erkeklerde akciğer kanseri görülme sıklığı olarak ilk sırada, kadınlarda ise 5.sırada yer almaktadır. Uluslararası rehber görüşlerinde, akciğer kanserinin tedavi yöntemleri olarak kemoterapi, radyoterapi, kemo/radyoterapi, rezeksiyon yer almaktadır. 2018 Nobel Tıp ve Fizyoloji Ödülü ile akciğer kanserli hastalarda devrim niteliğinde kanser immünoterapisi tedavisi literatüre dahil edilmiştir. Kanser immünoterapötik ilaçları, kanser hastalarının tedavisinde büyük başarı gösterse de akciğer kanserli hastalarda malnütrisyon prevalansı %34,5 ile %69 arasında değişmekte olup yüksektir. Kanseri bireylerde malnütrisyon durumunun erken tanınması, bireysel beslenme değerlendirmesinin yapılması hastalığın klinik seyrini ve hastaların yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyebilmektedir. İmmünoterapi öncesi ve sonrasında hastanın beslenme durumunu etkileyecek semptomları yönetecek ve diyetisyen tarafından yapılacak, nütrisyonel değerlendirme, nütrisyonel teşhis ve tanı, nütrisyonel müdahale, izleme/değerlendirme süreçlerini içeren diyet danışmanlığı temel tedavi yöntemlerinden biridir. Hasta tedavi sürecinde beslenme durumunu olumsuz etkileyecek hangi yan etkilere (iştahsızlık, tat, koku değişimleri, bulantı, diyare) sahipse, yan etkileri azaltacak ya da düzelterek ve hastanın tüketebileceği, hastanın sevdiği, hastanın gereksinimi olan makro ve mikro besin öğelerini de karşılayacak beslenme önerilerinde bulunulmalıdır. Nitekim çalışmalar yetersiz beslenme ile immünoterapinin toleransı veya etkinliği arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Akciğer kanserli hastaların beslenme durumu sürekli değişmektedir ve beslenme müdahale yaklaşımlarının, tedavi semptom yönetiminin zamanında yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, immünoterapi, diyet danışmanlığı, malnütrisyon

Alınış / Received: 16.01.2024 Kabul / Accepted: 03.04.2024 Online Yayınlanma / Published Online: 22.04.2024



ABSTRACT

Lung cancer is predominantly seen in elderly people aged 65 to 84 years, with an average age of 70 years at the time of diagnosis, can be diagnosed at an advanced stage, and is the leading cause of cancer-related deaths worldwide. While approximately 1.7 million people lost their lives due to lung cancer in 2018, it is estimated that this rate may increase globally until 2035 and 3 million people may lose their lives due to the disease. In Turkey, lung cancer ranks first in terms of incidence in men and 5th in women. International guidelines include chemotherapy, radiotherapy, chemo/radiotherapy and resection as treatment modalities for lung cancer. With the 2018 Nobel Prize in Medicine and Physiology, revolutionary cancer immunotherapy treatment in patients with lung cancer was included in the literature. Although cancer immunotherapeutic drugs have shown great success in the treatment of cancer patients, the prevalence of malnutrition in patients with lung cancer is high, ranging from 34.5% to 69%. Early recognition of malnutrition in cancer patients and individual nutritional assessment can positively affect the clinical course of the disease and the quality of life of patients. Dietary counseling, which includes nutritional assessment, nutritional diagnosis and diagnosis, nutritional intervention, monitoring/evaluation processes, is one of the basic treatment methods that will manage the symptoms that will affect the nutritional status of the patient before and after immunotherapy. If the patient has any side effects (loss of appetite, taste, odor changes, nausea, diarrhea) that may adversely affect his/her nutritional status during the treatment process, nutritional recommendations should be made to reduce or correct the side effects and to meet the macro and micronutrients that the patient can consume, that the patient likes, and that the patient needs. Indeed, studies show that there is a relationship between malnutrition and tolerance or efficacy of immunotherapy. The nutritional status of patients with lung cancer is constantly changing and nutritional intervention approaches and treatment symptom management should be timely.

Key Words: Lung cancer, immunotherapy, dietary counseling, malnutrition



1. Giriş

Akciğer kanseri ağırlıklı olarak 65 ila 84 yaş arası yaşlı bireylerde görülen ve tanı anında ortalama yaş 70 olan, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olarak gösterilen hastalıktır. Akciğer kanserine bağlı 2018 yılında yaklaşık 1,7 milyon birey hayatını kaybetmişken bu oranın küresel olarak 2035 yılına kadar artabileceği ve 3 milyon bireyin hastalığa bağlı olarak hayatını kaybedebileceği tahmin edilmektedir [1]. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri 2018 yılı verilerine göre, ülkemizde toplam 211.273 yeni kanser tanısının, 30.078 'i ilk sıra ile akciğer kanseridir. Türkiye'de erkeklerde akciğer kanseri görülme sıklığı olarak ilk sırada, kadınlarda ise 5. sırada yer almaktadır [2]. Sigara dumanına maruz kalma, akciğer kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Akciğer kanser tanısı alan erkeklerin %80'i ve kadınların %50'sinin sigara kullanımı ve/veya maruziyeti ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir [3]. Tütün dumanında, kanserojenler, tahriş edici maddeler ve proinflatuar ajanlar da dahil olmak üzere 5000'den fazla bileşen madde bulunmaktadır ve bazılarının akciğer kanseri etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (The International Agency for Research on Cancer - IARC), genotoksik karsinojen özelliğe sahip bileşenlerden, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve 4-(metilnitrozamin)-1-(3-piridil)-1-bütanon 'un reaktif oksijen türlerine dönüşebileceği, oksidatif DNA hasarı ve akciğer tümör oluşumunu indükleyebileceğini belirtmiştir [4]. Bu sebeple yüksek riskli gruplar arasında ağır sigara içme öyküsü olanlar (30 paket-yıldan fazla), halen sigara içenler veya 15 yıldan daha kısa bir süre önce bırakmış olan bireyler yer almaktadır [5]. Mesleki ve çevresel faktörlere bakıldığında, iyonlaştırıcı radyasyon (uranyum madenciliği), vinil klorür (hamur ve kağıt işçileri), arsenik (arsenik içeren cevherlerin eritilmesi, pestisit uygulaması, ahşabın korunması işinde çalışanlar), berilyum (seramik işçileri, füze teknisyenleri, nükleer reaktör çalışanları, kuyumcular), krom (paslanmaz çelik üretimi, kaynak, tabaklama endüstrisi işçileri)

ve nikel (pil üreticileri, seramik üreticileri, elektro kaplayıcılar, cam işçileri, kuyumcular, metal işçileri, kaynakçılar) yüksek riskli gruplarda yer almaktadır [6].

Akciğer kanseri, Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. KHAK evresi, hava yolu submukozasından peri-hiler kitle olarak ortaya çıkan merkezi bir tümördür. Histolojik çalışmalar bu kanser türünün bazal bronş epitelinin nöroendokrin hücrelerinden kaynaklandığını ortaya koymuştur. Hücreler yetersiz sitoplazmalı, granüler kromatinli, küçük, iğsi veya yuvarlak hücrelerdir ve nekroz gözlemlenmesi yaygın bir bulgudur. KHAK; beyin, karaciğer ve kemiğe metastaz yapabilmesi ile karakterizedir. Tüm akciğer kanserlerinin %10 ile %15'ini oluşturmaktadır. Tümörün kısa sürede yayılması ve erken evrede metastaz ile karakterize olduğundan hastaların yarısından fazlasına ileri evrede tanı konulabilmektedir. Bu nedenle tarama ve erken tanı daha iyi prognoza yol açabilir. KHAK hastaları için standart tedavi, göğüs radyoterapisi ile kombine kemoterapiyi içermektedir [7].

KHDAK türü histolojik olarak adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom olarak alt gruplara ayrılmakta ve evreler bunu kategorize etmektedir. Evrelerin isimlendirilmesi” Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer - AJCC) tarafından TNM evreleme sistemi olarak tanımlanmaktadır. TNM sistemi, primer tümörün boyutunu (T), tümörün lenf düğümlerine yayılmasını (N) ve metastaz varlığını (M) ifade etmektedir. Akciğer kanserlerinde tedavi kararı başlıca tümör histolojisi, hastalığın evresi ve yaş, pulmoner fonksiyonlar ve komorbiditeler gibi hasta ile ilişkili spesifik özellikler doğrultusunda verilmektedir. Tedavi seçeneklerini belirlemek, prognozu ön görebilmek için en önemli aşama evrelemedir. Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri ilk tanıda vakaların yaklaşık %85'ini oluşturmakta ve mediastinal lenf nodlarına metastaz yapmış tümörleri (Herhangi bir T evresi, N2) veya lokal lenf nodlarını tutabilen büyük tümörleri (T3N1 ve T4N0) ifade etmektedir [8].

Uluslararası rehber görüşlerinde, akciğer kanserinin tedavi yöntemleri olarak kemoterapi, radyoterapi, kemo/radyoterapi, rezeksiyon yer almaktadır [9]. 100 yılı aşkın bir süredir bilim insanları kanserle mücadelede bağışıklık sisteminin etkisini araştırmıştır. Tasuku Honjo ve James P. Allison, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanımasını sağlayan immün sistem kontrol inhibitörlerini keşifleriyle 2018 Nobel Tıp ve Fizyoloji Ödülü'nü almışlardır. Bu keşif sayesinde malign melanom ve akciğer kanseri başta olmak üzere birçok kansere karşı etkili immünoterapi ilaçları geliştirilmiş, adjuvan, neoadjuvan veya konsolidasyon amaçlı immünoterapi Programlı ölüm reseptörü-1 (Programmed death-1-PD-1) ve Programlı ölüm ligandı-1 (Programmed death-ligand-1 – PD-L1) inhibitörlerinin kullanımı ile kanser immünoterapisi tedavisi literatüre dahil edilmiştir [10]. Bu tedaviler sonrasında, yaşam sürelerinde belirgin ölçüde artış görülmeye başlansa da akciğer kanserli bireylerde malnütrisyon prevalansı %34,5 ile %69 arasında değişmekle birlikte yüksek bulunmuştur Malnütrisyon özellikle hastanede yatan, ilerlemiş veya metastatik hastalığı olanlarda yaygındır [11].

Malnütrisyon değişen derecelerde aşırı veya yetersiz nütrisyon ve enflamatuvar aktivitenin bir kombinasyonu olup vücut kompozisyonunda değişikliğe ve azalmış fonksiyona yol açan subakut veya kronik bir nütrisyon bozukluğu durumudur [12]. Kanserli bireylerde hastalığın kendisi ve uygulanan tedavi yöntemleri (radyoterapi, kemoterapi, radyo-kemoterapi, immünoterapi, cerrahi) beslenme durumunu, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Kanserli bireylerde malnütrisyon durumunun erken tanınması, bireysel beslenme değerlendirmesinin yapılması hastalığın klinik seyrini ve hastaların yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyebilmektedir. Beslenme yönetimi en temel tedavi yöntemlerinden biridir. Nitekim çalışmalar yetersiz beslenme ile kanser tedavisinin toleransı veya etkinliği arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Kanserli hastaların beslenme durumu sürekli değişmektedir ve beslenme müdahale yaklaşımı olan diyet danışmanlığı ve tedavi semptom yönetiminin zamanında yapılması gereklidir [12].

İmmünoterapi

Onkolojideki büyük ilerlemelere rağmen akciğer kanseri tedavisi henüz tatmin edici sonuçlar vermemektedir. Bu durumun en yaygın nedeni ileri evrede tanı, hastanın yaşının ileri olması ve mevcut tedavi seçeneklerini kısıtlayan komorbiditelerdir [13]. KHDAK ve KHAK'ı tedavi etmek için cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi çeşitli anti-kanser stratejileri kullanılmasına rağmen, akciğer kanserini, özellikle de ileri evre kanserleri tedavi etmek veya yönetmek için etkili stratejilere acil ihtiyaç duyulduğundan kanser immünoterapi tedavisi gündeme gelmiştir. Çünkü diğer tedavileri alan bireylerle yapılan çalışmaların sonucunda, hem KHDAK hem de KHAK tiplerinin metastatik akciğer kanserinde

hayatta kalma oranlarının zayıf olduğu, 5 yıllık sağkalım oranının yalnızca %4 olduğu tespit edilmiştir [14,15]. Kanser immünoterapisinin amacı, bir tümörü seçici olarak yok edebilen, özellikle T hücresi aracılı tümöre özgü antijen ve tümörle ilişkili antijenlere yönelik sitotoksiste olmak üzere hücrel bir bağışıklık tepkisini ortaya çıkarmaktır (veya yeniden ortaya çıkarmaktır). Bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanımlamasına ve yok etmesine yardımcı olan monoklonal antikolar, immün sistem kontrol inhibitörleri ve kanser aşuları olarak gruplandırılan akciğer kanseri immünoterapisi geleneksel kemoterapötik ilaçlara göre daha az yan etki nedeniyle hastanın yaşam kalitesini arttırdığından tedavi algoritmalarının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir [9]. Buna rağmen, akciğer kanserinde semptom yükü ve buna bağlı sıkıntıların belgelendiği çalışmaya göre immünoterapi tedavisi gören akciğer kanserli hastalarda da yorgunluk, ishal, eklem ağrıları, döküntü, kaşıntı, baş ağrısı, mide bulantısı görülebilmektedir [16].

Malnütrisyon ve Sarkopeni

Malnütrisyon, vücut kompozisyonunun değişmesine ve kötü klinik sonuçlara yol açabilen enerji, makro ve mikrobesein öğeleri alımı eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Akciğer kanseri hastalarında malnütrisyon prevalansı %34,5 ile %69 arasında değişmekte olup, en yüksek insidans ilerlemiş evre ve kemoterapi, immünoterapi ve/veya radyoterapi görenlerde görülmektedir [11]. Yetersiz beslenmenin gelişimi, proinflatuar medyatörler ve tümör kaynaklı katabolik faktörlerin yanı sıra tümörün yemek borusunu tıkaması veya kısmen tıkaması ve sonuç olarak besin alımını etkileme potansiyeli de dahil olmak üzere tümörün kendisiyle ilgili bir dizi faktörden etkilenmektedir. Ek olarak, tedavinin kendisi özofajit, anoreksi ve mide bulantısı gibi yan etkilere neden olmakta; bunlar besin alımını ve fiziksel aktivite düzeyini daha da etkileyerek kas kütlesi kaybına ve yetersiz beslenmeye neden olabilmektedir [17]. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış, 96 kişiyle yapılan gözlemsel bir çalışma olan "Akciğer Kanseri Değerlendirme ve Müdahale (DAIL)" çalışması, katılımcıların %78'inin bireysel tıbbi beslenme planına ihtiyaç duyduğunu ve %52'sinin diyet müdahalesi için kritik bir gereksinime sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır [18].

Kanser sarkopenisi, değişen sitokinler ve sistemik inflamasyon, enerji dengesizliği, yağ dokusu tükenmesinin etkisi sonucu iskelet kası kütlesi, gücü ve/veya fonksiyon kaybıyla karakterize çok faktörlü bir sendromdur [11]. Sarkopeni etiolojisindeki faktörler arasında testosteron, östrojen ve büyüme hormonunun azalması, yetersiz beslenme, kronik inflamasyon ve yaş ilerlemesiyle birlikte fiziksel aktivite düzeyinde görülen azalmalar yer almaktadır [19]. Roch ve arkadaşlarının 2020 yılında immünoterapinin başlangıcında sarkopenisi olan küçük hücreli dışı akciğer kanserli bireyler ile sarkopenisi olmayan bireyleri karşılaştırdığı çalışmada, sarkopenisi olanların daha kısa hayatta kalma sahip olduğu rapor edilmiştir [20]. Akciğer kanseri tanısı sırasında düşük kas kütlesi daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. 2020 yılındaki sistematik bir inceleme ve meta-analiz, ameliyat, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler veya bu tedavilerin kombinasyonlarını alan akciğer kanserli bireylerle yapılan 15 çalışmanın hayatta kalma sonuçlarını araştırmıştır. Meta-analiz, düşük kas kitlesine sahip akciğer kanseri hastalarında 3,13 kat daha yüksek mortalite riski (%95 CI: 2,06 - 4,76 kat; $P < 0,001$) tespit etmiştir [21].

Kaşeksi, karmaşık ve çok faktörlü patofizyolojisi olan, akciğer kanserli kişileri etkileyen ek bir durumdur. Her ne kadar kaşekside, malnütrisyonla benzer şekilde kas kaybı, anoreksi, kilo kaybı ve inflamasyon gibi semptomlar görülse de kaşeksinin beslenme tedavisiyle tersine çevrilemeyeceği ve eş zamanlı farmasötik ve tıbbi müdahale gerektirebileceği bilinmektedir [22]. Kaşeksi, ilerlemiş kanser hastalarının %80'inden fazlasında görülür ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %20'sinden sorumludur. Akciğer kanserli hastalarda sarkopeni ve kaşeksi prevalansı %40 ile %80 arasında değişmektedir. Bu oran diğer kanser türlerinin çoğuna sahip hastalardaki sarkopeni ve kaşeksi prevalansından daha yüksektir [23].

Beslenme Durumunu Etkileyen Faktörler

Vücut ağırlığı kaybı, küçük hücreli dışı akciğer kanserli bireylerin %50'sinden fazlasında görülen ve %70'inden fazlasında hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan en önemli semptomdur. Vücut ağırlığı kaybı çok faktörlü olup tümör aktivitesinin neden olduğu anoreksi ve hiper metabolizma iki ana nedenidir [23]. Degens ve arkadaşları Evre IV KHDAK hastalarında nivolumab (immünoterapi) tedavisinin 6. haftasında, %2'den fazla ağırlık kaybının kötü genel sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi olduğunu raporlamışlardır [24]. Buna paralel olarak tümör metabolizması ve inflamasyon, istirahat halindeki enerji harcamasını artırabilir ve aynı zamanda enerji alımını azaltabilir, ağırlık dengesini negatif enerji dengesine ve dolayısıyla ağırlık kaybına doğru çevirebilir [25].

Ağrı, uyku bozukluğu, depresyon, mide bulantısı ve kusma bireylerde görülen diğer semptomlardır. Yine tanı sırasında hastaların %15 ile %20'sinde mevcut olan ve hastalığın ilerleyen evresinde %39'a varan oranlarda seyreden tat ve koku bozuklukları da önemli semptomlardandır [25].

Proinflamatuvar sitokinler TNF- α ve IL-1, belirli yolları doğrudan aktive ederek kas proteolizine yol açmaktadır. Ayrıca, TNF- α aynı zamanda anoreksijenik yolun güçlü bir uyarıcısıdır ve IL-1, oreksijenik yol üzerinde olumsuz etki yaparak protein-enerji alımını azaltarak kas protein sentezini sınırlandırmaktadır [25].

Diyet Danışmanlığı

Yeterli ve dengeli beslenme ve hedefe yönelik beslenme yönetimi, aktif tedavi (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi) sırasında, tedavi tamamlandıktan sonra iyileşmeye, ikincil korumaya ve palyatif bakıma kadar kanser yönetiminin tüm aşamalarında temel bir rol oynamaktadır [26]. Diyet danışmanlığı, öğünlerin planlanması ve takviyelerin kullanımı, akciğer kanserinde yetersiz beslenme ve sarkopeni ile mücadelede temel yaklaşımlardır. Akciğer kanseri hastalarının tedaviye yanıtını, sarkopenisini, prognozunu ve sağkalımını kontrol etmek için beslenme ve yaşam tarzı danışmanlığı yaklaşımı önerilmektedir. Tanaka ve arkadaşları kemoterapi alan akciğer kanseri hastalarında diyet danışmanlığı ile erken beslenme müdahalesinin ağırlık kaybına ve sarkopeniye etkili bir şekilde karşı koyduğunu göstermiştir [27]. Çeşitli randomize kontrollü çalışmalar, sistematik derlemeler ve meta-analizler, beslenme planının vücut ağırlığı durumunu, enerji ve protein alımını, tedavi toleransını ve hayatta kalmayı iyileştirdiğini ve farklı tümör tiplerine sahip hastalarda beslenmeyle ilişkili semptomları, hastaneye yeniden yatışları ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir [28-30].

Yetersiz beslenmeyi tespit etme konusunda yalnızca ağırlık kaybını veya Beden Kütle İndeksini tek başına değerlendirmekten daha üstün bir yeteneğe sahip bir dizi doğrulanmış malnütrisyon tarama araçları mevcuttur. Hasta Odaklı Subjektif Global Değerlendirme (Patient-Generated Subjective Global Assessment-PG-SGA), beslenme durumunun kapsamlı bir değerlendirmesini sağlamak için performans durumunun, besin alımının, metabolik stresin, kas kaybının ve fiziksel bulguların etkisini birleştiren tarama aracıdır ve onkoloji hastalarında yetersiz beslenme riskini tanıma ve tarama yöntemleri içinde yüksek derecede duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir [31]. Yetersiz beslenmenin immünoterapi tedavisinde de olumsuz bir etkisi vardır. İmmünoterapinin başlatılmasından önceki konsültasyonlar sırasında beslenme riskinin saptanması ve multidisipliner ekip tarafından nütrisyonel değerlendirme ve diyetisyen tarafından bireysel beslenme planı yapılmasının ağırlık kaybının azaltılmasına ve dolayısıyla beslenme durumunun düzeltilmesine yardımcı olması mümkündür. Diyetisyen tarafından yapılacak bireye özgü besin güçlendirme, öğün zenginleştirme yöntemleri ile vücut ağırlığını korumak, tedavinin spesifik seyrini bozmadan hayatta kalma oranını artırabilir [32]. Beslenme danışmanlığının amacı, zenginleştirilmiş bir diyet yoluyla besin alımını sürdürmek, geliştirmek ve beslenmeyi olumsuz etkileyen semptomların (anoreksi, bulantı, kusma, ishal ve disfaji) yönetimini desteklemek ve hastanın besinler yoluyla kalori ve protein alımını arttırmaktır [33]. Her ne kadar hastalığı tedavi etmese de dengeli beslenme kanser hastalarında tedaviyi desteklemede çok önemli bir faktördür. Temel amacı yetersiz beslenmeyi ve kansere bağlı kaşeksiyi önlemektir. Tanı anından itibaren doğru beslenme, perioperatif komplikasyon riskini azaltabilir, kemoterapinin, radyasyon tedavisinin veya immünoterapinin olumsuz etkilerini en aza indirebilir ve bağışıklık sistemini güçlendirebilir. Fakat diyet müdahalelerinin yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkisine rağmen, sağkalımı artırmadaki değeri hakkındaki veriler sınırlıdır [26].

Tablo 1: Akciğer kanser hastalarında diyet danışmanlığı süreci

Nütrisyonel değerlendirme	Biyokimyasal bulgular
	Antropometrik ölçümler
	Makro ve mikro besin ögesi gereksinimi
	Besin tüketiminin saptanması
	Kanser tedavisinin yan etkileri
	Beslenme alışkanlıkları (etnik köken, kültür)
Nütrisyonel teşhis ve tanı	Besinlerin tüketimini veya emilimini sınırlayan tedavilerle ilgili problemler, zorluklar ve semptomlar
	Beslenme planına uyumsuzluğa neden olan engeller (rahatsızlık, sosyal sorunlar, yemek tercihleri, bilgi veya zaman eksikliği, maliyetler)
Nütrisyonel müdahale	Hedeflerin tanımı
	Öğün sıklığının artırılmasını vurgulayan öğün düzeni planı
	Yemeklerin enerji ve protein açısından yoğun bileşenlerle zenginleştirilmesi, ağızdan alınan besin takviyeleri
	Yemeğin hazırlanması ve/veya dokusunun veya besin içeriğinin değiştirilmesi
	Tedavinin olası semptomlarına karşı beslenme yönetimi, pratik öneri geliştirme (ishal, kusma, tat değişikliği)
	Hasta yakınları ile iletişim
İzleme/Değerlendirme	Hastaların planlanan hedeflere ulaşip ulaşmadığını veya bu hedeflere doğru ilerleme kaydedip kaydetmediğini belirlemek için izleme ve yeniden değerlendirme

Tıbbi Beslenme Tedavisi

Akciğer kanserli hastaların, onkoloji hastalarına yönelik en güncel beslenme müdahale kılavuzlarına göre, malnütriyonun taranması, değerlendirilmesi ve sonuçta tedavi edilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir [34].

Kanserli bireylerde, yeterli ve dengeli bir beslenme durumunu sağlayabilmek için diyetin, dinlenme halindeki enerji harcamasının, fiziksel aktivitenin ve diyetin oluşturduğu termojenesizin toplamı olan hastanın enerji gereksinimlerini karşılaması gerekmektedir. Kanserli bireylerde dinlenme halindeki enerji harcamasının, yaklaşık %6-9 daha yüksek olduğu kabul edilmektedir. Buna karşılık bireylerde fiziksel aktivite düzeyi azalmıştır. Avrupa Enteral ve Parenteral Beslenme Derneği (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN) Kanserde Beslenme Kılavuzu-2021, kanser hastalarının toplam enerji harcamalarının, bireysel olarak ölçülemiyor ise, sağlıklı kişilerle benzer olması sebebiyle, 25 ile 30 kkal/kg/gün arasında hesaplanmasını önermektedir (Öneri B2-1; önerinin gücü güçlü – kanıt düzeyi düşük – fikir birliği) [35]. PD-1/PD-L1 inhibitörleriyle tedavi edilen 156 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, kas kalitesi yüksek olan ile kas kalitesi düşük olan bireyler karşılaştırılmış, kas kütlesi yüksek olanlarda, immünoterapiye daha yüksek yanıt oranı (%35'e karşı %15,8, $p<0,05$) görülmüştür [36]. ESPEN, Kanserli bireylerde artan protein ihtiyacını karşılamak üzere, protein alımının 1 g/kg/gün'ün üzerinde, mümkünse 1,5 g/kg/gün'e kadar artırılmasını önermektedir (Öneri B2-2; önerinin gücü güçlü – kanıt düzeyi orta – güçlü fikir birliği) [35]. Kanserli hastalarda önerilen karbonhidrat alımı günde <5 g/kg'dır. Özellikle insülin direnci olan sarkopenik kişilerde, glisemik yükü azaltmak için karbonhidratlara kıyasla enerjinin çoğunun yağdan elde edilmesi önerilmektedir [37]. Bunun amacı diyetin enerji yoğunluğunu arttırmak ve glisemik yükü azaltmaktır [35].

Elektrolit dengesizlikleri kanser hastalarında, yaşam kalitesini ve sağ kalımı etkileyen çok yaygın bir komplikasyondur. Dengesizlikler serum sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum düzeyleriyle ilgilidir. Kanser hastalarında elektrolit dengesizliklerine, uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu veya tümör lizis sendromu dahil tümörün kendisinin etkisi, ayrıca kanser tedavisinin ve diğer klinik durumların veya tedavilerin etkisi sebep olabilir. En son kanıtlar, hiponatreminin hem kemoterapi hem immünoterapi gören hastalarda önemli bir negatif prediktif faktör olduğunu göstermektedir. Hiponatreminin hızlı bir şekilde düzeltilmesi, hastaların tedavi sonuçlarını iyileştirmektedir. Ek olarak, hiponatreminin hastanede yatış süresinin uzaması, daha kötü yaşam kalitesi, prognoz ve hastanede kalış maliyetinin artmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir [38].

Selenyum ve çinko, oksidatif stresin azaltılmasında ve DNA'nın reaktif oksijen türlerinden korunmasında önemli bir role sahip olan minerallerdir. Çinko, tümörün başlamasına ve ilerlemesine karşı koruyucu olabilir. Bulgular, bu elementlerin her ikisinin de tümör büyümesini engelleyen DNA onarım sistemini etkili bir şekilde desteklediğini göstermektedir. Piccinini ve arkadaşları akciğer kanserli hastaların saçlarında, selenyum düzeylerinde herhangi bir fark olmadan, kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük bakır ($p<0.01$) ve çinko ($p<0.05$) düzeyleri bulunduğunu göstermiştir. Ek olarak, bu hastaların plazma bakır konsantrasyonları kontrollere göre daha yüksek raporlanmıştır [39]. ESPEN Kanserde Beslenme Kılavuzu-2021, kanserli hastalara yönelik önerilerinde, vitamin ve minerallerin yaklaşık olarak önerilen günlük miktara eşit miktarlarda sağlanması gerektiği ve eksikliklerin olmadığı durumlarda yüksek dozda mikro besin öğelerinin kullanımını tavsiye etmemektedir. (Öneri B2-4; önerinin gücü güçlü-kanıt düzeyi düşük-güçlü fikir birliği) [35].

Kanserli hastalarda enerji ve protein alımını korumanın veya artırmanın en iyi yolu diyet danışmanlığı ile oral beslenmedir. Hasta oral besin alabiliyorsa, diyet danışmanlığı ile diyet düzenlenmesi yapılmalı, yanıt alınamazsa, ihtiyacı olan makro ve mikro besin öğeleri karşılanamıyorsa geç kalmadan diyet danışmanlığına ilave olarak Oral Tamamlayıcı Ürünler (Oral Nutritional Supplements-ONS) başlanmalıdır [40].

2. Tartışma ve Sonuç

Kanser immünoterapisi, hastaları kanserle savaşan bağışıklığa sahip hale getirmeyi amaçlayan yeni bir antikanser tedavi yöntemi olarak umut vaat etmektedir. Nitekim, kanser immünoterapötik ilaçları, kanser hastalarının tedavisinde büyük başarı göstermiştir. Fakat immünoterapinin nasıl daha etkili ve kaliteli hale getirileceği ve hangi hastaların tedaviye yanıt vereceğinin veya yanıt vermeyeceğinin nasıl tahmin edileceğinin de dahil olduğu bazı önemli sorular, araştırılmaya devam etmektedir. İmmünoterapinin etkinliğini artırabilecek, yan etkilerini en aza indirebilecek, bağışıklık sistemini güçlendirebilecek, hastaların yaşam kalitesi üzerinde etkili olabilecek en önemli ve araştırılmaya devam eden etmenlerden biri yeterli ve dengeli beslenme ve diyetisyen tarafından planlanan diyet danışmanlığıdır.

Malnütrisyon; inflamasyon, anabolik ve katabolik yollar arasındaki dengesizlik, kanser önleyici toksisiteler, yetersiz besin alımı ve hormonal anormallikler nedeniyle kanser hastalarının yaşadığı çok faktörlü bir etkidir. Kanser tedavileri sırasında günlük besin tüketiminde azalma yaşanması mümkün olsa da standart kemoterapinin, hedefe yönelik ajanların ve hatta kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliği hastaların beslenme durumuyla bağlantılıdır. Beslenme akciğer kanserli hastalarda hem epidemiyolojik risk faktörlerinde yer alması hem de tedavinin etkinliği ve tedavinin sürdürülmesinde önemli faktördür.

Literatürdeki kanıtlar, tedavinin toleransı artırmak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve daha iyi klinik sonuçlara ulaşmak için hastaların beslenme riskinin tespitinin erken tanınması, değerlendirilmesi ve tüm tedavi süreci boyunca proaktif önlemlerle izlenmesi gerektiğinin önemini vurgulamaktadır. Diyetisyen tarafından, hasta tedavi sürecinde beslenme durumunu olumsuz etkileyecek hangi yan etkilere (iştahsızlık, tat, koku değişimleri, bulantı, diyare) sahipse, hastanın yan etkileri azaltacak ya da düzelterek ve hastanın tüketebileceği, hastanın sevdiği, hastanın gereksinimi olan makro ve mikro besin öğelerini de karşılayacak beslenme önerilerinde bulunulmalıdır.

Kaynakça

[1] Broaddus, V. C. 2021. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, Seventh Edition. Elsevier. 2208s

[2] T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri 2018 Verileri. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf. (Erişim Tarihi: 15.12.2023).

- [3]Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 61, 69-90.
- [4]Hecht, S.S. 2012. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer.* 131, 2724-2732.
- [5]Usman Ali, M., Miller, J., Peirson, L., Fitzpatrick-Lewis, D., Kenny, M., Sherifali, D., Raina P. 2016. Screening for Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prev. Med.* 89, 301–314.
- [6]Shankar, A., Dubey A, D. S., al. 2019. Environmental and occupational determinants of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 8, 31-S49.
- [7]Schabath, M. B., Cote, M. L. 2019. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 28(10), 1563-1579.
- [8]Alexander, M., Kim, S. Y., Cheng, H. 2020. Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung.* 198(6), 897-907.
- [9]Lahiri, A., Maji, A., Potdar, P. D., Singh, N., Parikh, P., Bisht, B., Mukherjee, A., Paul, M. K. 2023. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer.* 21, 22(1), 40.
- [10]Smyth, M. J., Teng, M. W. 2018 Nobel Prize in physiology or medicine. *Clin Transl Immunology.* 24, 7(10), 1041.
- [11]Nigro, E., Perrotta, F., Scialò, F., D'Agnano, V., Mallardo, M., Bianco, A., Daniele, A. 2021. Food, Nutrition, Physical Activity and Microbiota: Which Impact on Lung Cancer? *Int J Environ Res Public Health.* 1;18(5), 2399.
- [12]Soeters, P. B., Reijven, P. L., van Bokhorst-de van der Schueren, M. A., Schols, J. M., Halfens, R. J., Meijers, J. M., van Gemert, W. G. 2008. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr.* 27(5), 706-16.
- [13]Polański, J., Jankowska-Polańska, B., Mazur, G. 2021. Relationship Between Nutritional Status and Quality of Life in Patients with Lung Cancer. *Cancer Manag Res.* 12(13), 1407-1416.
- [14]Boloker, G., Wang, C., Zhang, J. 2018. Updated statistics of lung and bronchus cancer in United States. *J Thorac Dis.* 10(3), 1158-1161.
- [15]Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. 2018. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 68(1), 7–30.
- [16]Lehto, R. H. 2016. Symptom burden in lung cancer: management updates. *Lung Cancer Manag.* 5(2), 61-78.
- [17]Cederholm, T., Jensen, G. L., Correia, M., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T. 2019. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 38(1), 1-9.
- [18]Phillips, I., Allan, L., Hug, A., Westran, N., Heinemann, C., Hewish, M. 2023. Nutritional status and symptom burden in advanced non-small cell lung cancer: results of the Dietetic Assessment and Intervention in Lung Cancer (DAIL) trial. *BMJ Supportive Palliative Care.* 13(e1), e213-e219.
- [19]Güneş, M., Şimşek, A., Demire, B. 2020. Sarkopenik Yaşlı Bireylerde Dirençli Egzersiz Eğitiminin Etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 11(4), 494-9.
- [20]Sarkoçpen,Roch, B., Coffy, A., Jean-Baptiste, S., Palaysi, E., Daures, J. P., Pujol, J. L., Bommart S. 2020. Cachexia-Sarcopenia as a Determinant of Disease Control Rate and Survival in Non-Small Lung Cancer Patients Receiving Immune-Checkpoint Inhibitors. *Lung Cancer.* 143, 19-26.
- [21]Buentzel, J., Heinz, J., Bleckmann, A., Bauer, C., Röver, C., Bohnenberger, H. 2019. Sarcopenia as prognostic factor in lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res.* 39(9), 4603-12.
- [22]Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, RL. 2011. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 12(5), 489-95.
- [23]Muscaritoli, M., Lucia, S., Farcomeni, A., Lorusso, V., Saracino, V., Barone, C., Plastino, F., Gori, S., Magarotto, R., Carteni, G., et al. 2017. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. *Oncotarget.* 8, 79884-79896.

- [24]Gouez, M., Delrieu, L., Bouleuc, C., Girard, N., Raynard, B., Marchal, T. 2022. Association between Nutritional Status and Treatment Response and Survival in Patients Treated with Immunotherapy for Lung Cancer: A Retrospective French Study. *Cancers (Basel)*. 15, 14(14), 3439.
- [25]Degens, J. H. R. J., Dingemans, A. C., Willemsen, A. C. H., Gietema, H. A., Hurkmans, D. P., Aerts J.G., Hendriks L.E.L., Schols A.M.W.J. The Prognostic Value of Weight and Body Composition Changes in Patients with Non-small-cell Lung Cancer Treated with Nivolumab. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 12, 657-664.
- [26]Polański, J., Świątoniowska-Lonc, N., Kołaczyńska, S., Chabowski, M. 2023. Diet as a Factor Supporting Lung Cancer Treatment-A Systematic Review. *Nutrients*. 19, 15(6), 1477.
- [27]Tanaka, N., Takeda, K., Kawasaki, Y., Yamane K., Teruya, Y., Kodani, M., Igishi T., Yamasaki A. 2018. Early Intensive Nutrition Intervention with Dietary Counseling and Oral Nutrition Supplement Prevents Weight Loss in Patients with Advanced Lung Cancer Receiving Chemotherapy: A Clinical Prospective Study. *Yonago Acta Med*. 61, 204-212.
- [28]van der Werf, A., Langius, J. A. E., Beeker, A., ten Tije, A. J., Vulink, A.J., Haringhuizen, A., Berkhof, J., van der Vliet, H. J., Verheul, H. M. W., de van der Schueren, M. A. E. 2020. The Effect of Nutritional Counseling on Muscle Mass and Treatment Outcome in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Clin. Nutr*. 39, 3005-3013.
- [29]Cereda, E., Cappello, S., Colombo, S., Klersy, C., Imarisio, I., Turri, A., Caraccia, M., Borioli V., Monaco, T., Benazzo, M., et al. 2018. Nutritional Counseling with or without Systematic Use of Oral Nutritional Supplements in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Radiother Oncol*. 126, 81-88.
- [30]Blackwood, H. A., Hall, C. C., Balstad, T. R., Solheim, T. S., Fallon, M., Haraldsdottir, E., Laird, B. J. A. 2020. Systematic Review Examining Nutrition Support Interventions in Patients with Incurable Cancer. *Support. Care Cancer*. 28, 1877-1889.
- [31]Jain, R., Coss, C., Whooley, P., Phelps, M., Owen, D. H. 2020. The Role of Malnutrition and Muscle Wasting in Advanced Lung Cancer. *Curr Oncol Rep*. 22(6), 54.
- [32]Schiessel, D. L., Baracos, V. E. 2018. Barriers to Cancer Nutrition Therapy: Excess Catabolism of Muscle and Adipose Tissues Induced by Tumour Products and Chemotherapy. *Proc. Nutr. Soc*. 77, 394-402.
- [33]Caccialanza, R., Cotogni, P., Cereda, E., Bossi, P., Aprile, G., Delrio, P., Gnagnarella, P., Mascheroni, A., Monge, T., Corradi, E., Grieco, M., Riso, S., De Lorenzo, F., Tracò, F., Iannelli, E., Beretta, G D., Zanetti, M., Cinieri, S., Zagonel, V., Pedrazzoli, P. 2022. Nutritional Support in Cancer patients: update of the Italian Intersociety Working Group practical recommendations. *J Cancer*. 13(9), 2705-2716.
- [34]Mele, M C., Rinninella, E., Cintoni, M., Pulcini, G., Di Donato, A., Grassi, F., Trestini, I., Pozzo, C., Tortora, G., Gasbarrini, A., Bria, E. 2021. Nutritional Support in Lung Cancer Patients: The State of the Art. *Clin Lung Cancer*. 22(4), e584-e594.
- [35]Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T. S., Strasser, F., de van der Schueren, M., Preiser, J. C, Bischoff, S. C. 2021. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 40(5), 2898-2913.
- [36]Nishioka, N., Naito, T., Notsu, A., Mori, K., Kodama, H., Miyawaki, E., Miyawaki, T., Mamesaya, N., Kobayashi, H., Omori, S., et al. 2020. Unfavorable Impact of Decreased Muscle Quality on the Efficacy of Immunotherapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Med*. 10, 247-256.
- [37]Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., et al. 2017. ESPEN Guidelines on Nutrition in Cancer Patients. *Clin. Nutr*. 36, 11-48.
- [38]Berardi, R., Caramanti, M., Castagnani, M., Guglielmi, S., Marcucci, F., Savini, A., Morgese, F., Rinaldi, S., Ferrini, C., Tiberi, M., et al. 2015. Hyponatremia is a predictor of hospital length and cost of stay and outcome in cancer patients. *Support. Care Cancer*. 23, 3095–3101.
- [39]Piccinini, L., Borella, P., Bargellini, A., Medici, C. I., Zoboli, A. A. 1996. case-control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. *Biol. Trace Element Res*. 51, 23-30.
- [40]Bahat, G., Akmansu, M., Güngör, L., ve ark. 2022. Beslenme destek tedavisinde oral nütrisyonel destek ürünleri kullanımı: KEPAN rehberi. *Clin Sci Nutr*. 4(1): 1-35.