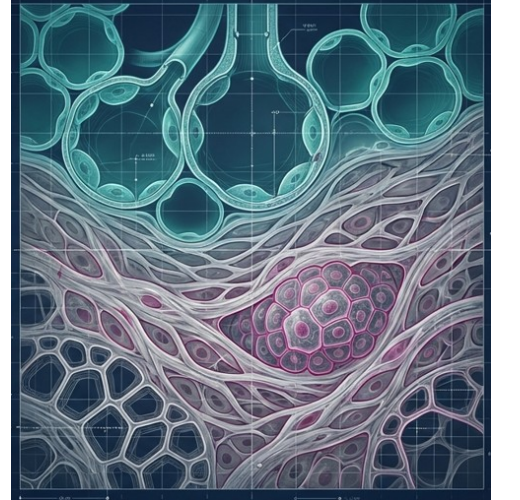
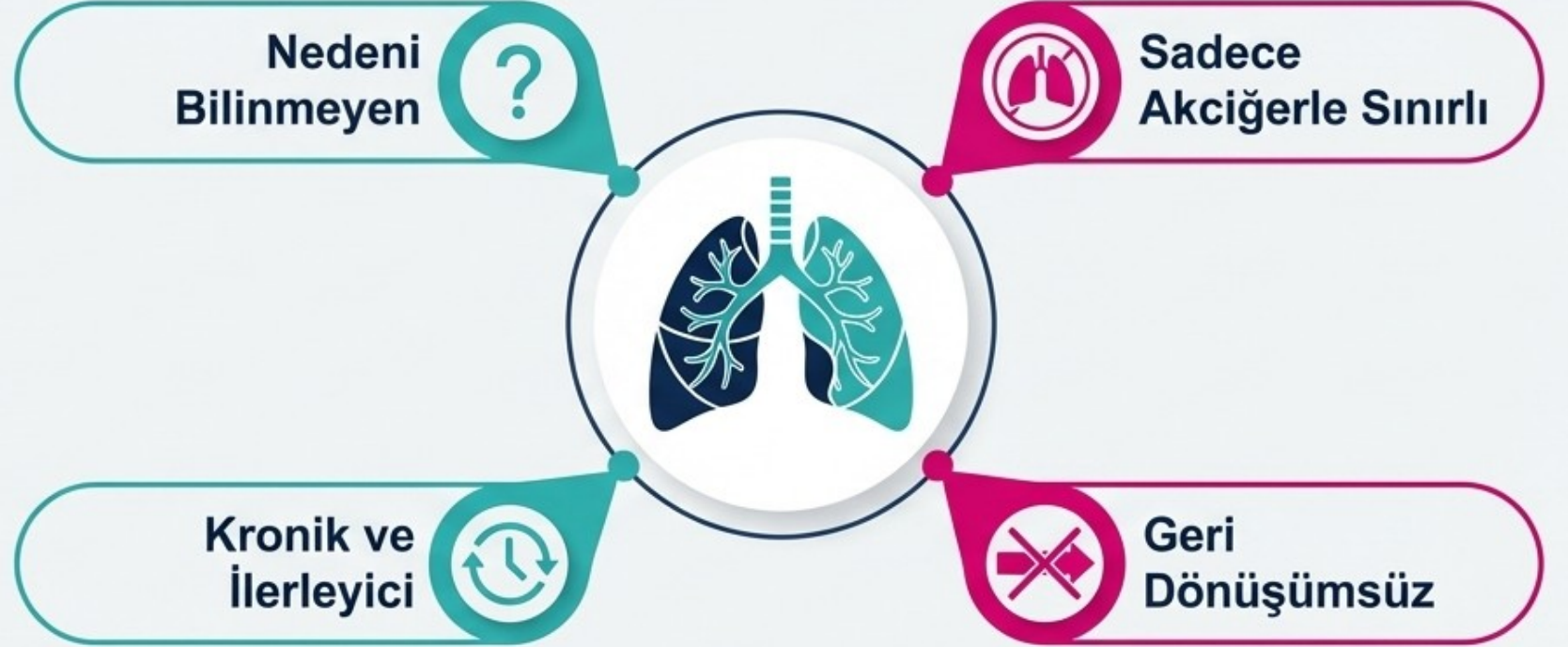


İPF & Akciğer CA OLGULAR

Prof. Dr. Ercan Kurtipek
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Konya Şehir Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, KONYA



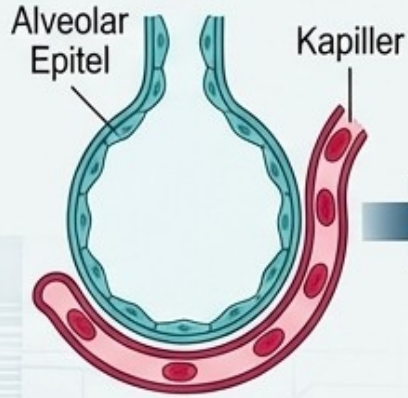
İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) İleri Yaşta Ortaya Çıkan, Geri Dönüşümsüz Bir Patolojidir



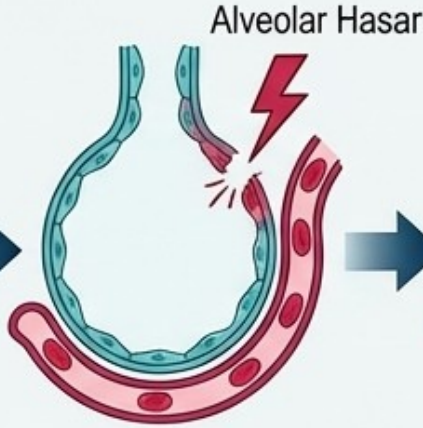
Ortalama Sağkalım Süresi: Tanıdan itibaren **4 - 5 yıl.**

Hücresel Düzeyde Anormal Onarım Yanıtı ve Tetikleyici Faktörler

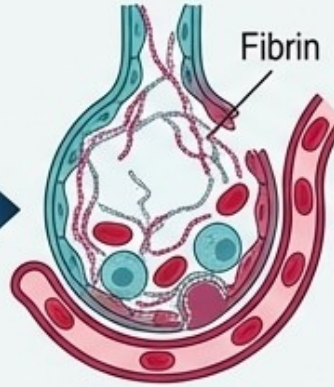
Adım 1:
Normal Alveol



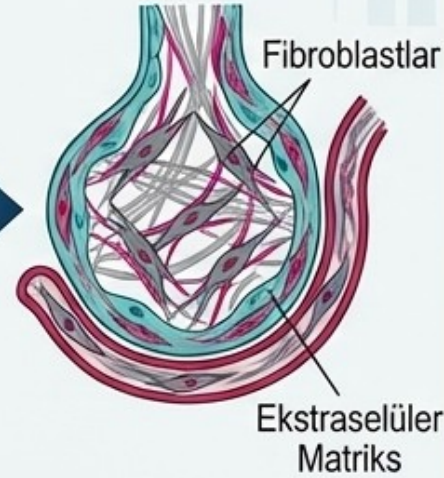
Adım 2:
Alveolar Hasar



Adım 3:
Anormal Alveolar
Onarım (Fibrin
birikimi)



Adım 4:
Fibrozis (Fibroblast
proliferasyonu ve
Ekstraselüler Matriks artışı)



Data Grid



Sigara: >20
paket-yıl öyküsü
en güçlü ilişki.



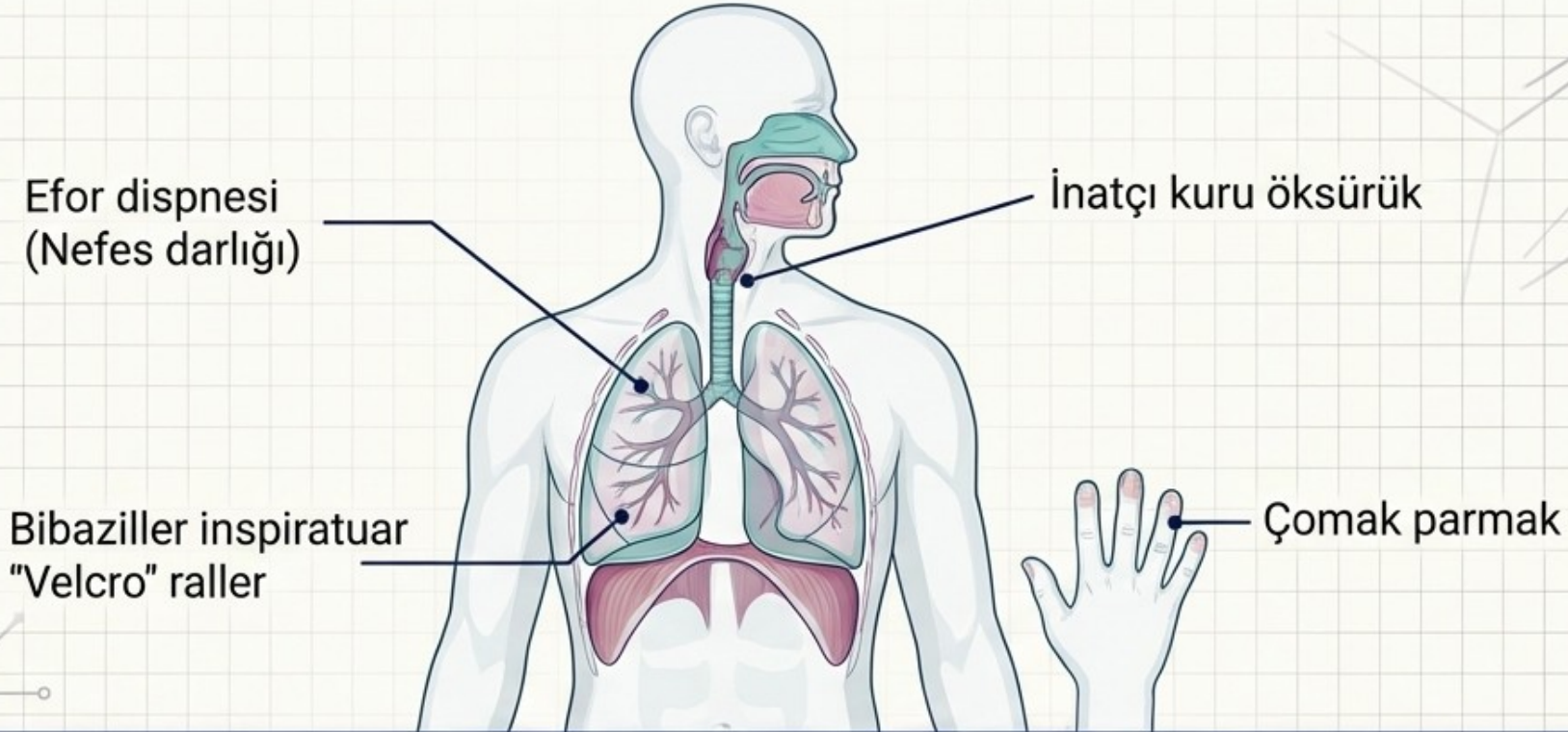
Çevresel/Genetik:
Maruziyet (metal,
ahşap) ve < %5
ailesel geçiş.



Komorbiditeler:
GÖRH ve viral
enfeksiyonlar.

Etkileşim Medyatorları:
TGF- β , TNF- α , IL-1

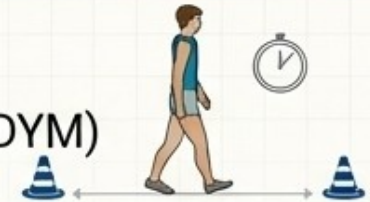
Karakteristik Klinik Prezantasyon ve Temel Takip Parametreleri



Takip Sütunları

1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT):
FVC ve DLCO

2. Egzersiz Kapasitesi:
6 Dakika Yürüme Mesafesi (6DYM)

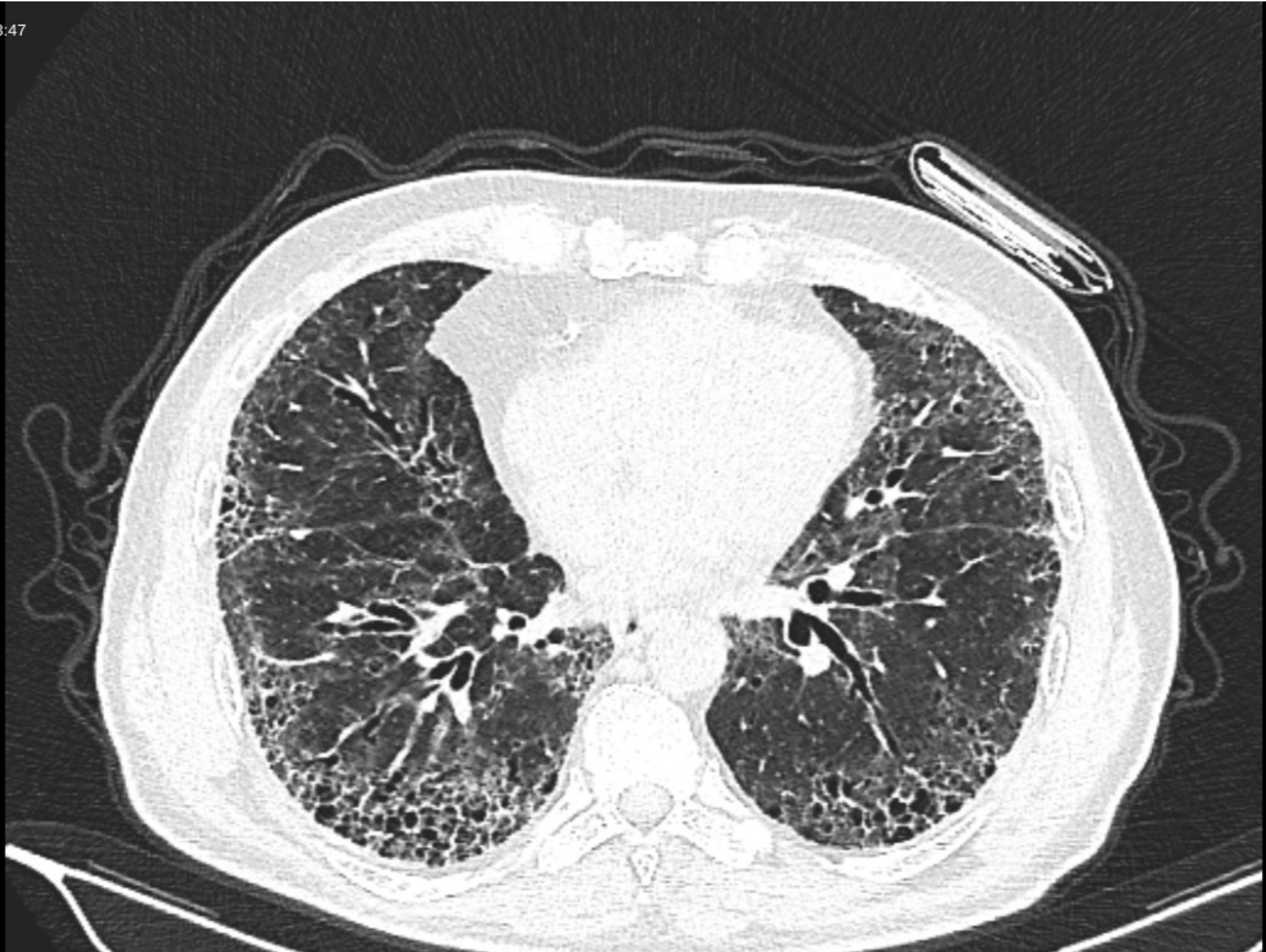


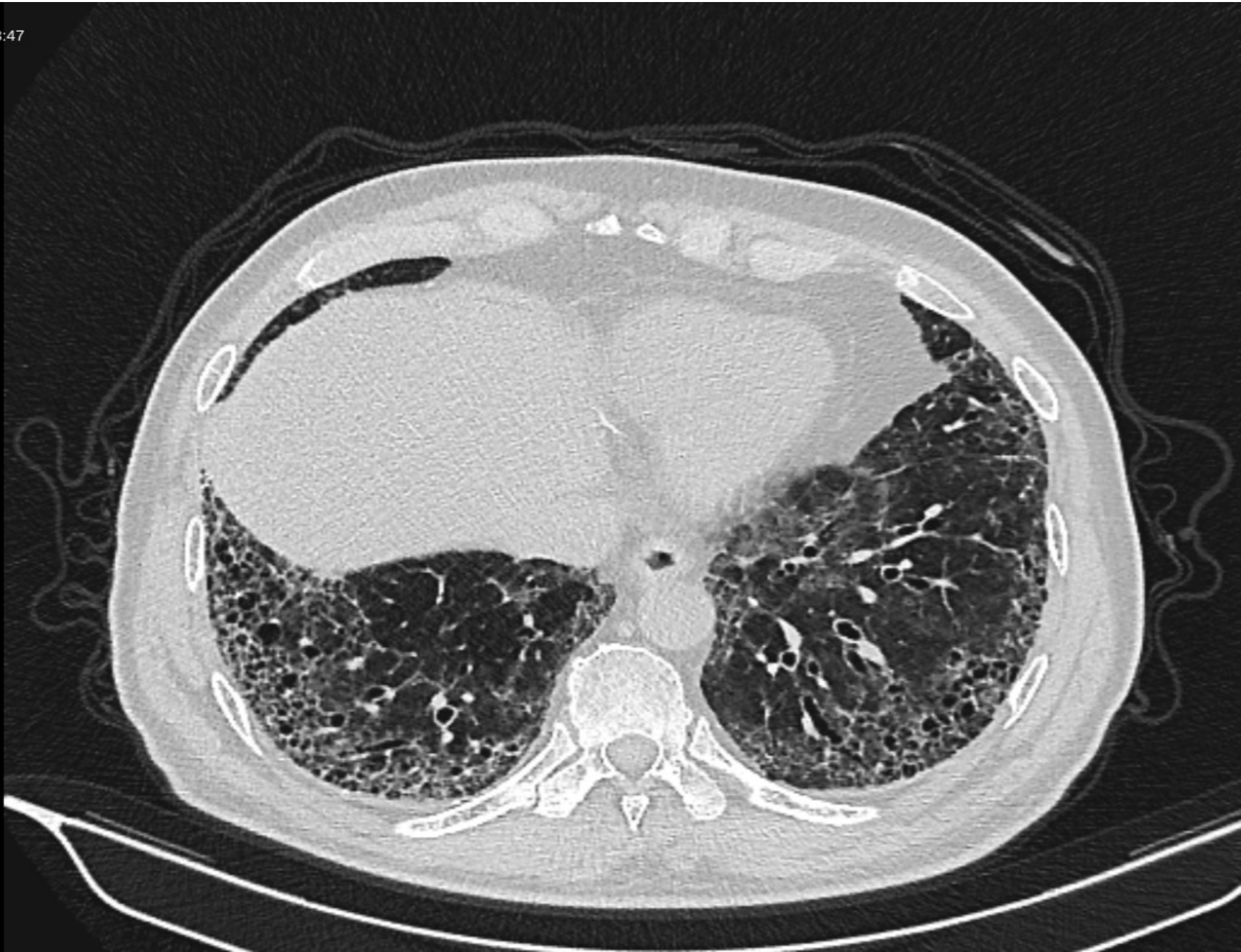
Kesin Tanı İçin Multidisipliner Konsey (MDD) Şarttır

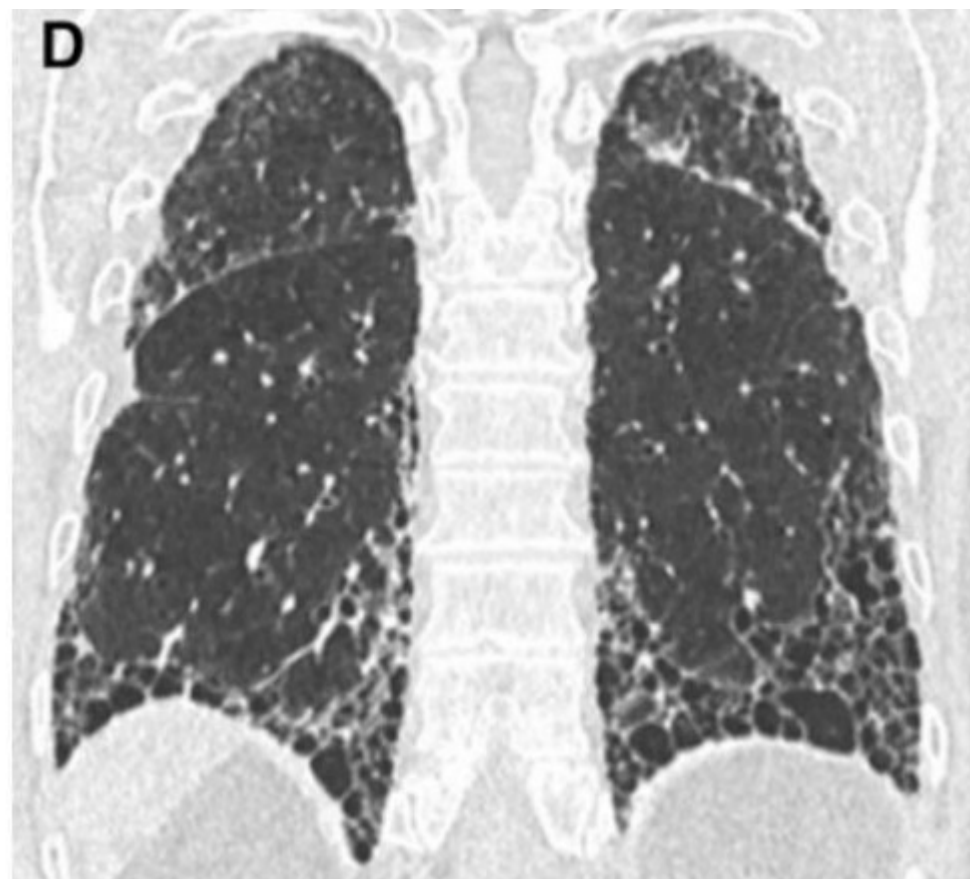


PA-Akciğer Grafisi





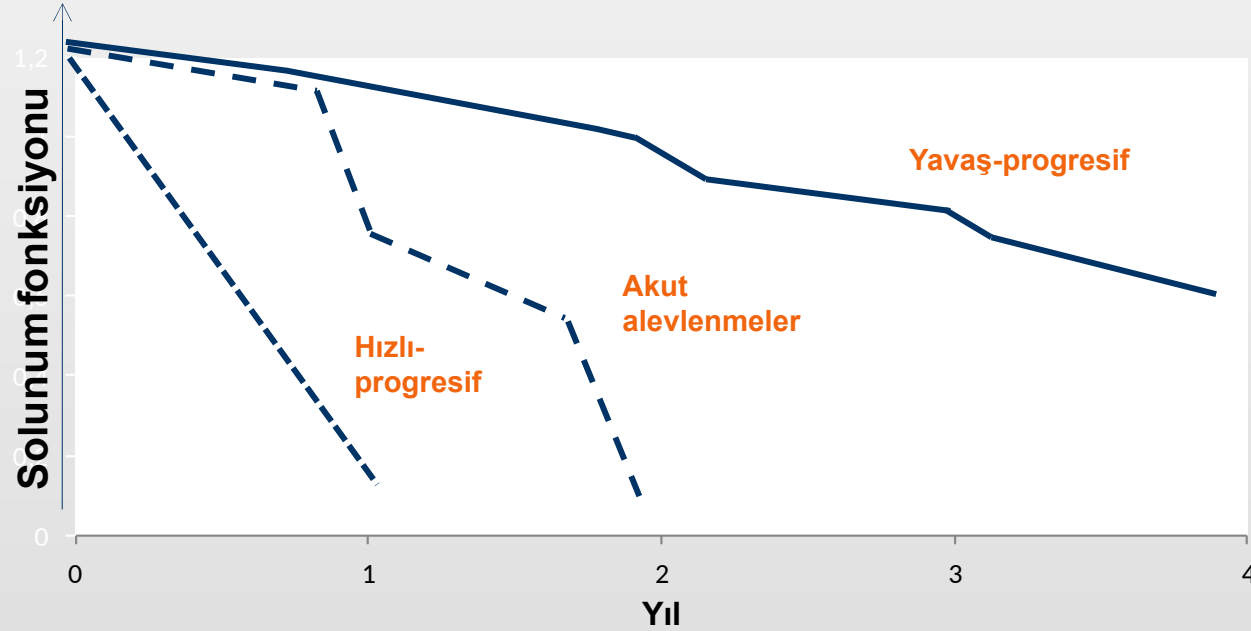




$\dot{I}PF = U\dot{I}P$

$U\dot{I}P = \cancel{I}PF$

İPF'nin potansiyel klinik seyri



İPF Yönetiminde Çok Yönlü ve Bütüncül Tedavi Yaklaşımı

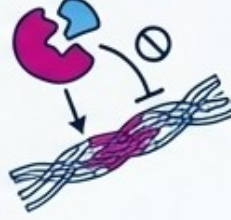


Özet: Solunum fonksiyonlarına göre hafif ve orta gruptaki hastalara tanı konar konmaz antifibrotik ilaç başlanarak hastalık kontrol altına alınmalıdır.

Antifibrotik Ajan Karşılaştırması: Etki Mekanizması ve Güvenlilik Profili

Pirfenidon

- **Etki Mekanizması:** TGF- β ve TNF- α inhibisyonu, kollajen üretiminin durdurulması.
- **Vasküler Etki:** Kardiyovasküler veya kanama riskini etkilemez.



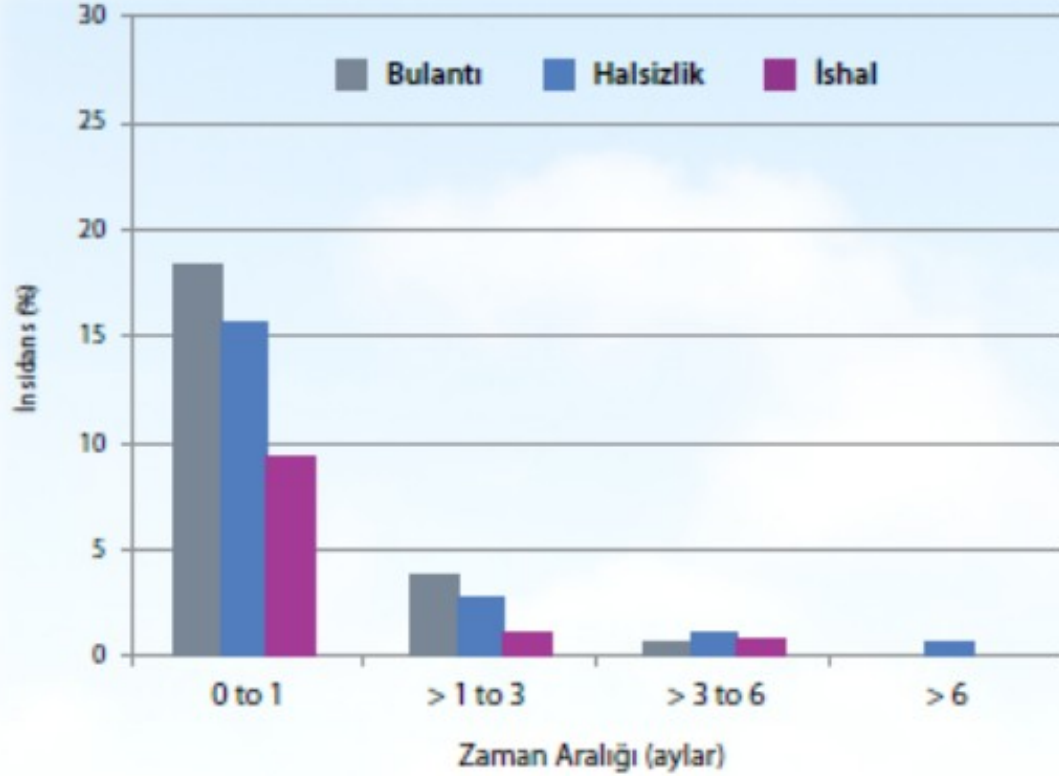
Nintedanib

- **Etki Mekanizması:** Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptör inhibisyonu.
- **Vasküler Etki:** Kanama ve arteriyel tromboembolik olaylarla ilişkilidir.

Karaciğer Hasarı Gelişme Oranları (FDA Raporları)



Advers olaylar ilk ay sonrasında azalma trendi göstermiştir.



Grafik: Advers ilaç reaksiyonları insidansı: yeni başlayan bulantı, yorgunluk veya ishal

- En yaygın advers reaksiyonlar bulantı (%22,6) ve yorgunluk/halsizlik (%19,6) olmuştur.
- Hiçbir ADR ölümlle sonuçlanmamıştır.
- Yaşları ≥ 80 olan hastalar pirfenidonu tolere etmiştir.

Pirfenidon'un Fibrozis Ötesindeki Ek Klinik Avantajları

1. Objektif Öksürük Kontrolü



24 saatlik objektif öksürük sayısında %34 oranında azalma (Leicester öksürük monitörü ile ölçülmüş, 4 merkezli uluslararası çalışma).



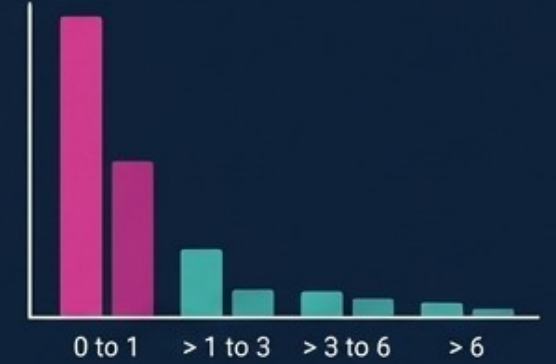
2. Akut Alevlenme (AE) Koruması

Pirfenidon ile tedavi edilen hastalarda AE-İPF insidansı, nintedanib alanlara göre anlamlı olarak daha düşüktür (log rank $p=0.035$).



3. İleri Yaş Tolerabilitesi

Yaşları ≥ 80 olan hastalar tolere etmiştir. Yan etkiler (bulantı, yorgunluk) ilk ay sonrasında hızlı bir azalma trendi gösterir ve ölümcül advers reaksiyon raporlanmamıştır.



➤ [Eur Respir J. 2025 Feb 27;65\(2\):2401484. doi: 10.1183/13993003.01484-2024. Print 2025 Feb.](#)

Pirfenidone and risk of lung cancer development in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide population-based study

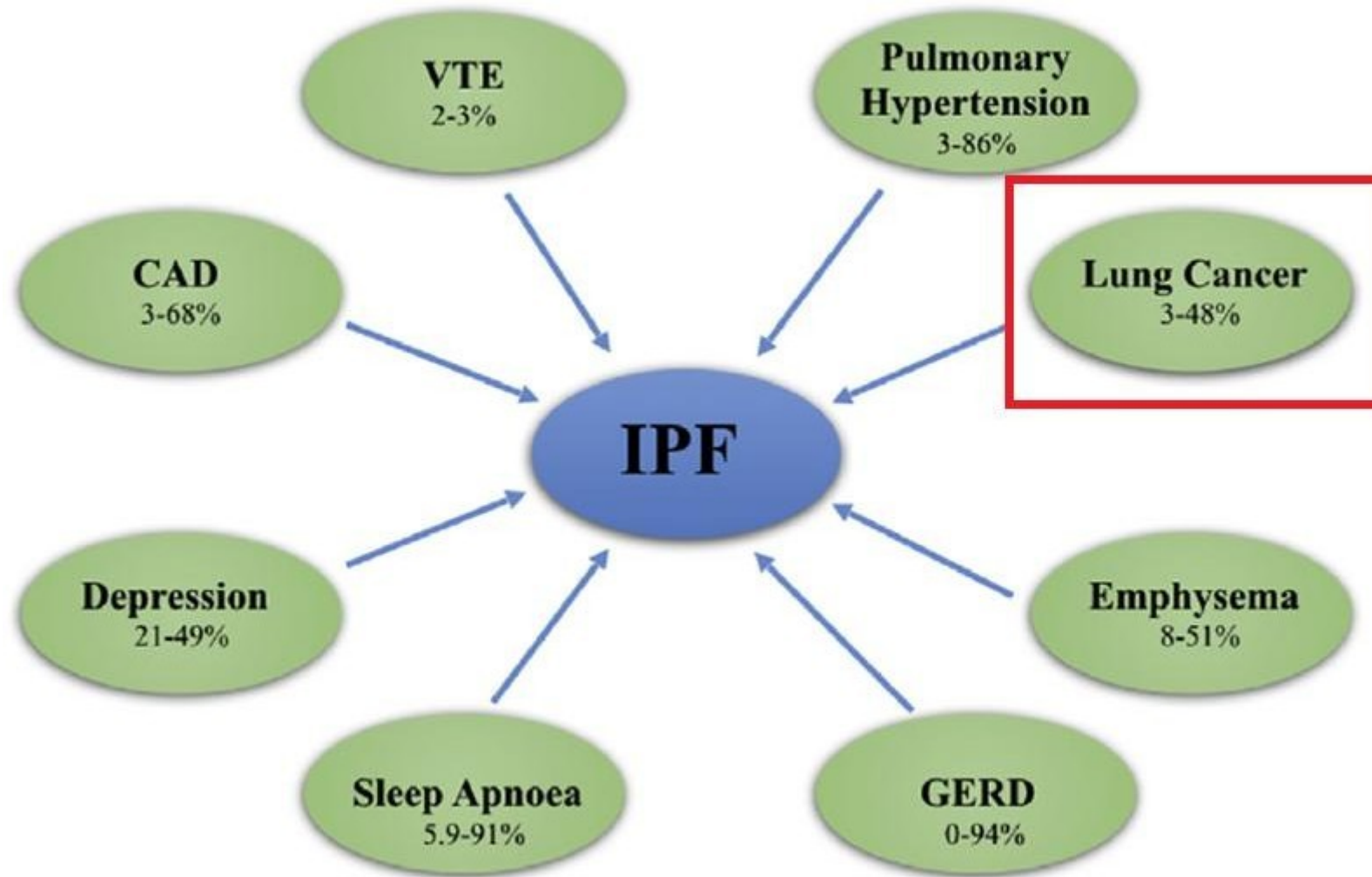
Hee-Young Yoon ¹, Hoseob Kim ², Yoonjong Bae ², Jin Woo Song ³

Affiliations + expand

PMID: 39510556 DOI: [10.1183/13993003.01484-2024](#) [🔗](#)

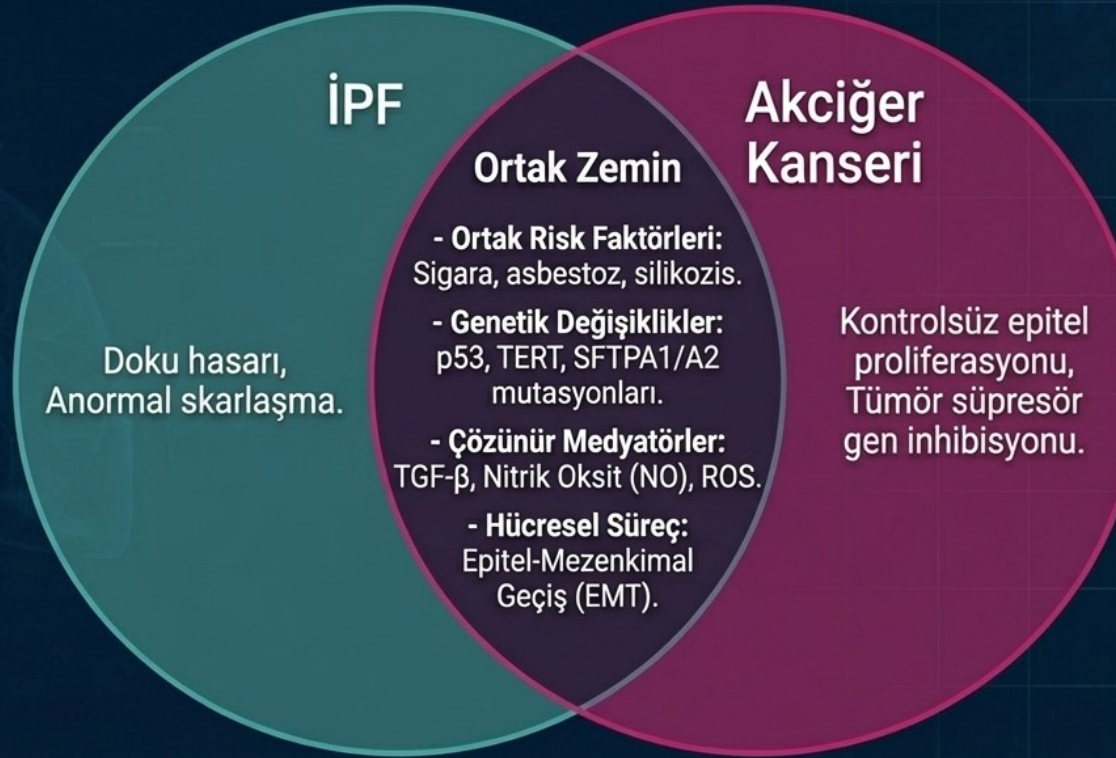
Results: The mean patient age was 69.4 years, 73.7% were men and 32.1% received pirfenidone. Lung cancer developed in 766 patients with IPF (7.7%; 21.9 cases per 1000 person-years) during a median follow-up of 3.0 years. After IPTW, the pirfenidone group showed lower incidence (10.4 *versus* 27.9 cases per 1000 person-years) than the no pirfenidone group. Landmark analysis at 6 months after IPF diagnosis also showed lower incidence of lung cancer in the pirfenidone group than in the no pirfenidone group. **Pirfenidone use was independently associated with a reduced lung cancer risk** (weighted adjusted hazard ratio (HR) 0.347, 95% CI 0.258-0.466). A clinical cohort showed similar association (weighted adjusted HR 0.716, 95% CI 0.517-0.991). The association persisted across

IPF-Komorbiditeter



Torrise SE, et al. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2018

Kesişen Patojenik Yolaklar: Fibrozisten Maligniteye



Proinflamatuvar süreç

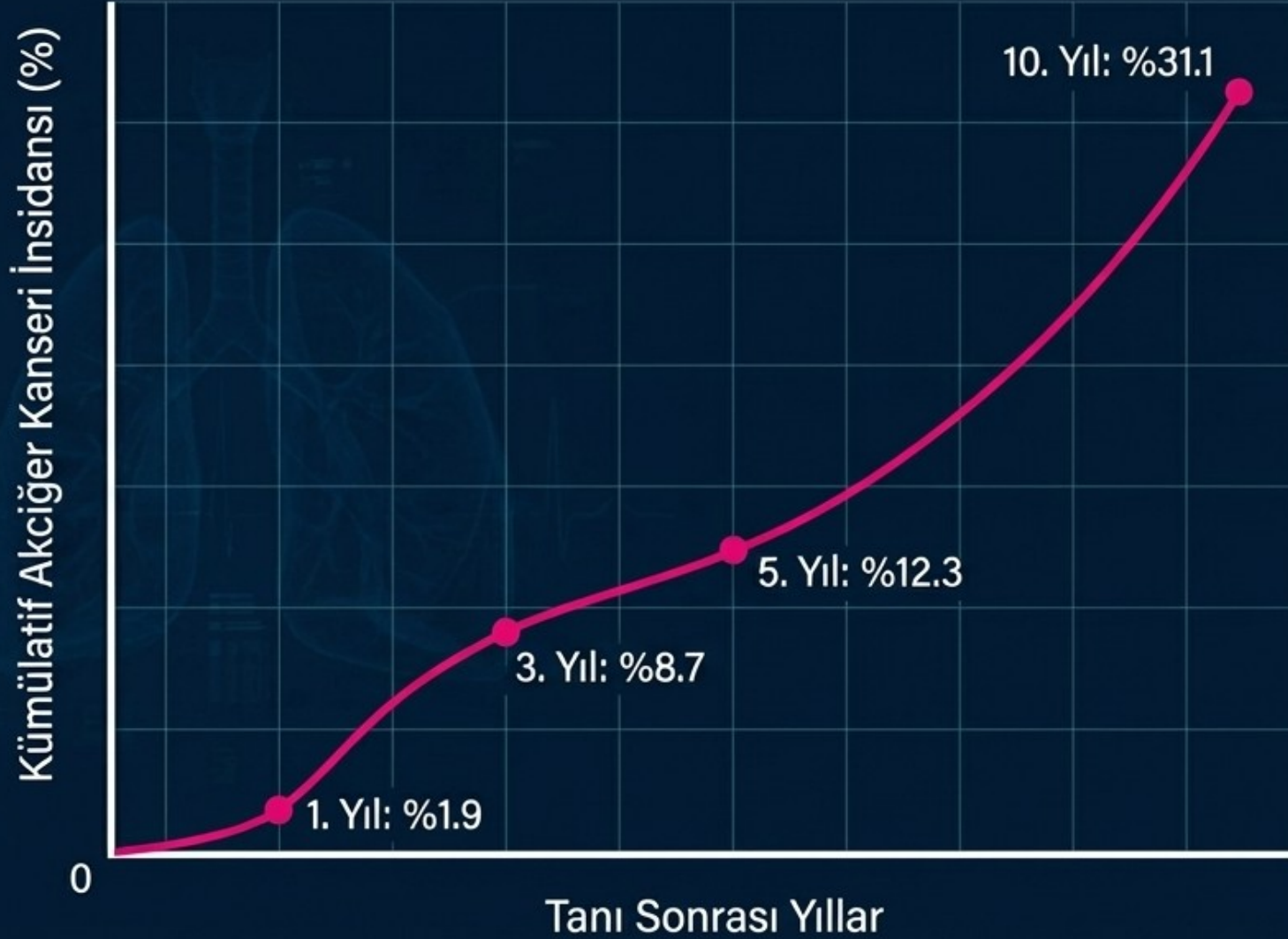
İnflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler
epitel hücre proliferasyonuna neden olur

Bu proliferasyon genetik değişikliklere neden olur

Onkojenler aktive olur
Apoptotik genlere dönüşüm aktive olur
Tümör süpresör genler inhibe olur

Naccache JM, et al. J Thorac Dis 2018

İPF'nin Ölümcül Komorbiditesi: Akciğer Kanseri



İPF'de Mortalite Nedenleri:

1. Solunum yetmezliği (%60)
2. Kardiyovasküler hastalık (%8.5)
3. Akciğer Kanseri (%2.9)

İPF hastasında akciğer kanseri gelişme riski genel popülasyona göre 5 ila 17 kat daha fazladır.

Epidemiyoloji

*İPF hastasında akciğer kanseri gelişme riski genel popülasyona göre **5-17 kat** fazla

Le Jeune I, et al. Respir Med 2007

Jung HI, et al. Medicine 2018

*İPF hastalarında akciğer kanseri insidansı yıllar geçtikçe artar
(1. yılda %1.9, 3.yılda %5.7, 5. yılda %12.3)

Suzuki T, et al. 2022

*Kanser hastalarının %3.7-8'inde İPF saptanıyor

Watanabe A, et al. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013

İPF Zemininde Gelişen Kanserin Spesifik Karakteristiği

Risk Altındaki Hasta Profili



Yaşlı erkek hastalar.



Sigara kullanım öyküsü.



FVC'de yıllık
>%10 düşüş.



Düşük DLCO
kapasitesi.

Kanser Tipi Karşılaştırması

Genel
Popülasyon

Ağırlıklı olarak
Adenokarsinom

İPF/ÜİP
Hastaları

Çarpıcı biçimde Skuamöz Hücreli
Karsinom (%62.8) hakimiyeti ve sıklıkla
subplevral/periferik yerleşimli.

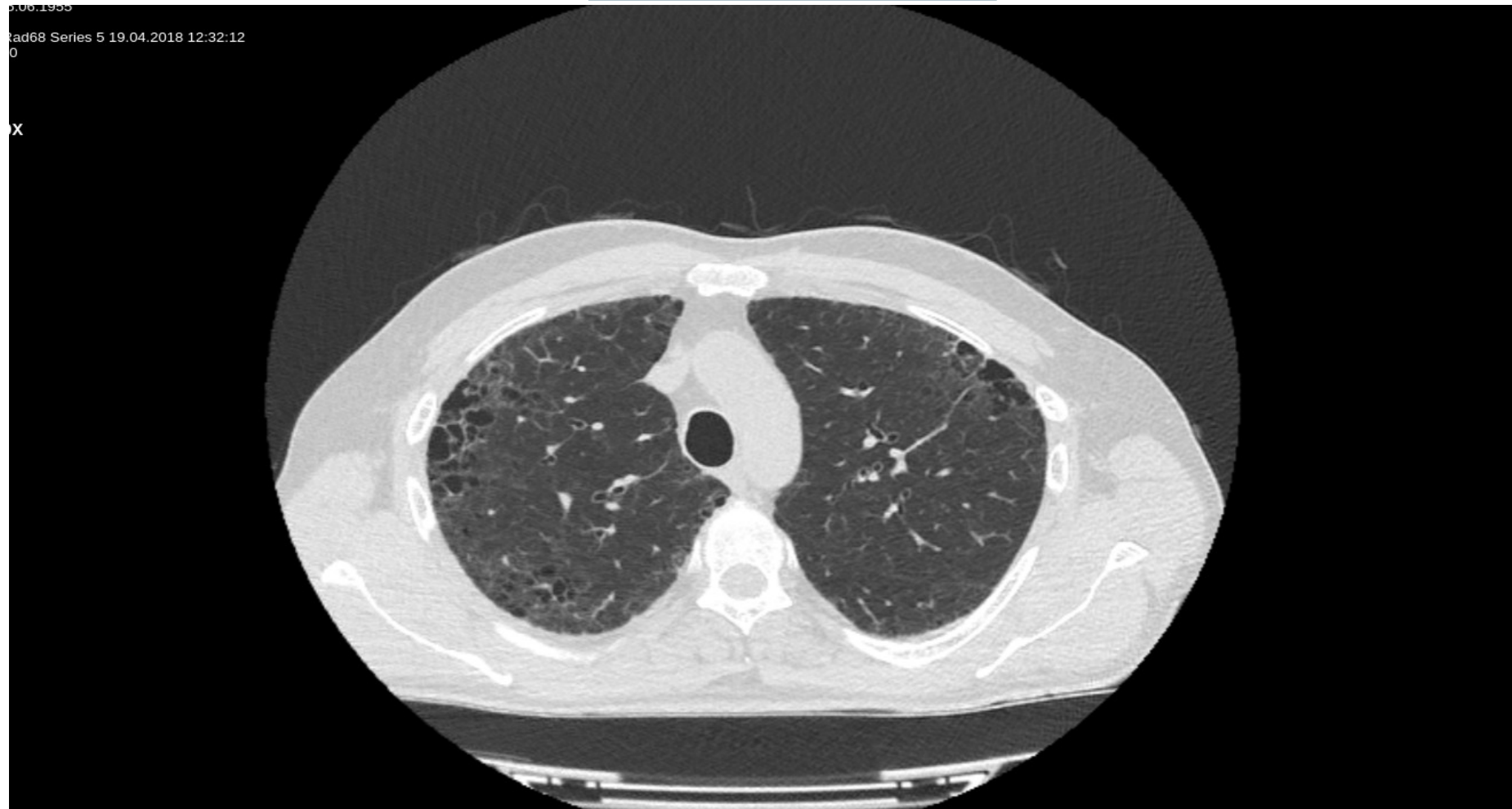
(Eğer Non-ÜİP patern ise üst loblarda Adenokarsinom).

Tanısal Yaklaşım

Non-invasive and invasive strategies for diagnosing and staging lung cancer in the setting of interstitial lung disease.

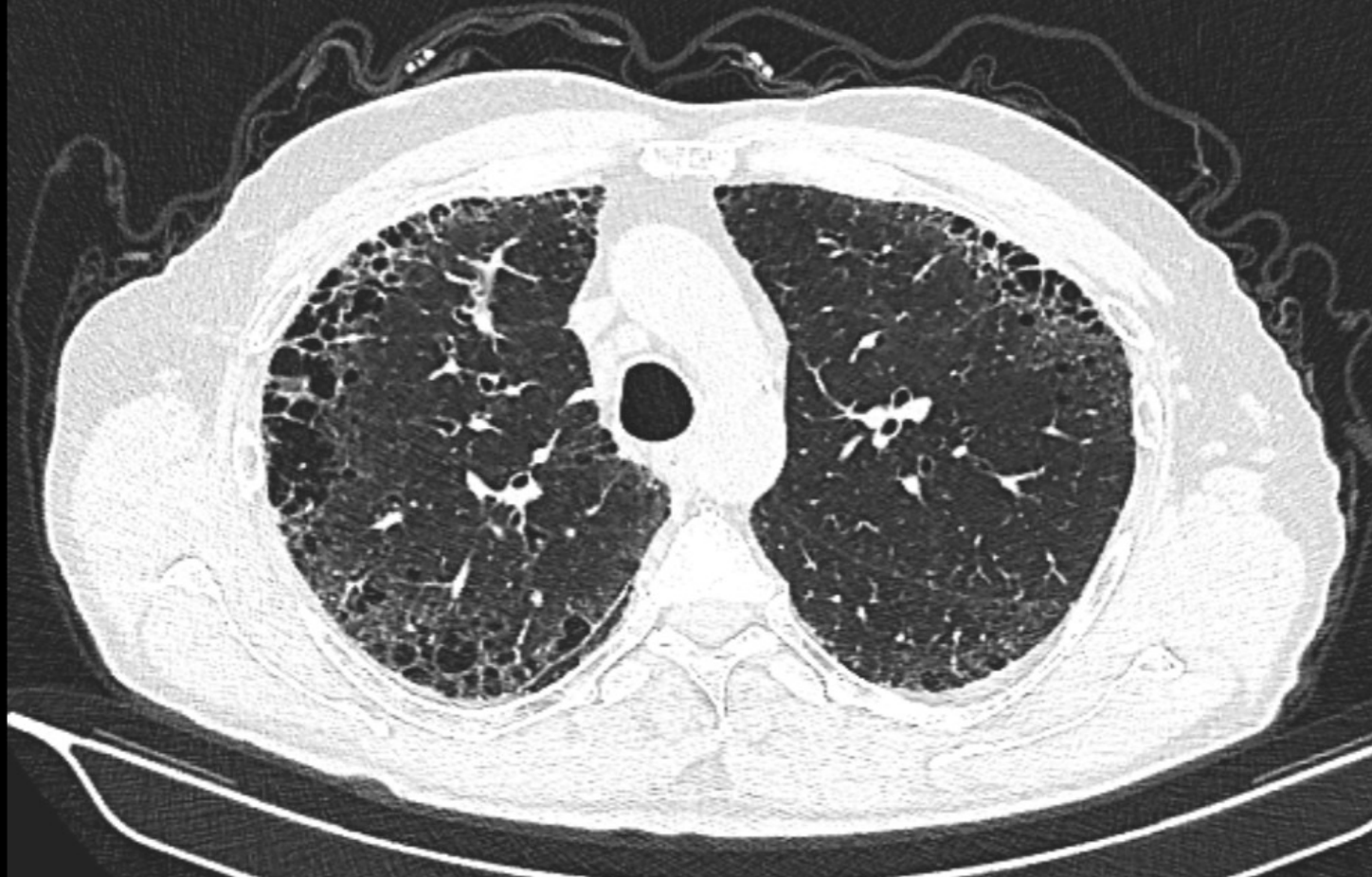
Non-invasive	CT • Diagnosis is challenging due to background architectural distortion • Lung cancer in patients with IPF more often peripheral and in the lower lung zone • Nodules often occur at fibrotic zone of transition and demonstrate rapid growth • Reactive lymph node enlargement common in interstitial lung disease and may or may not represent metastases FDG PET/CT • Increased sensitivity for diagnosing local and distant metastases • Reactive lymph nodes often FDG avid
Invasive	CT-guided PTNB • Outpatient procedure performed with moderate sedation • Ideal for peripheral lesions Higher risk in IPF (particularly for pneumothorax) • Similar success rate for non-IPF and IPF patients ENB and EBUS TBNA • Outpatient procedure performed under general anesthesia • EBUS ideal for central lesions and mediastinal lymph nodes; ENB able to target more peripheral lesions • Lower risk in IPF relative to PTNB • Limited data comparing success in patients without and with ILD

2018



2021

001383
yüksek rezolusyonlu akciğer
submission 4 18.02.2021 14:53:47



132/399

2022

CURRENT
Thorax*HRCT_SPIRAL (Adult)
CURACI*AHMET
10.10.2022 10:22

WC/WW:-600.0/1200.0
Img 130/378 Srs 2/7
CT HRCT 1.0 B157
TH:1 LOC:-437.5

10mm



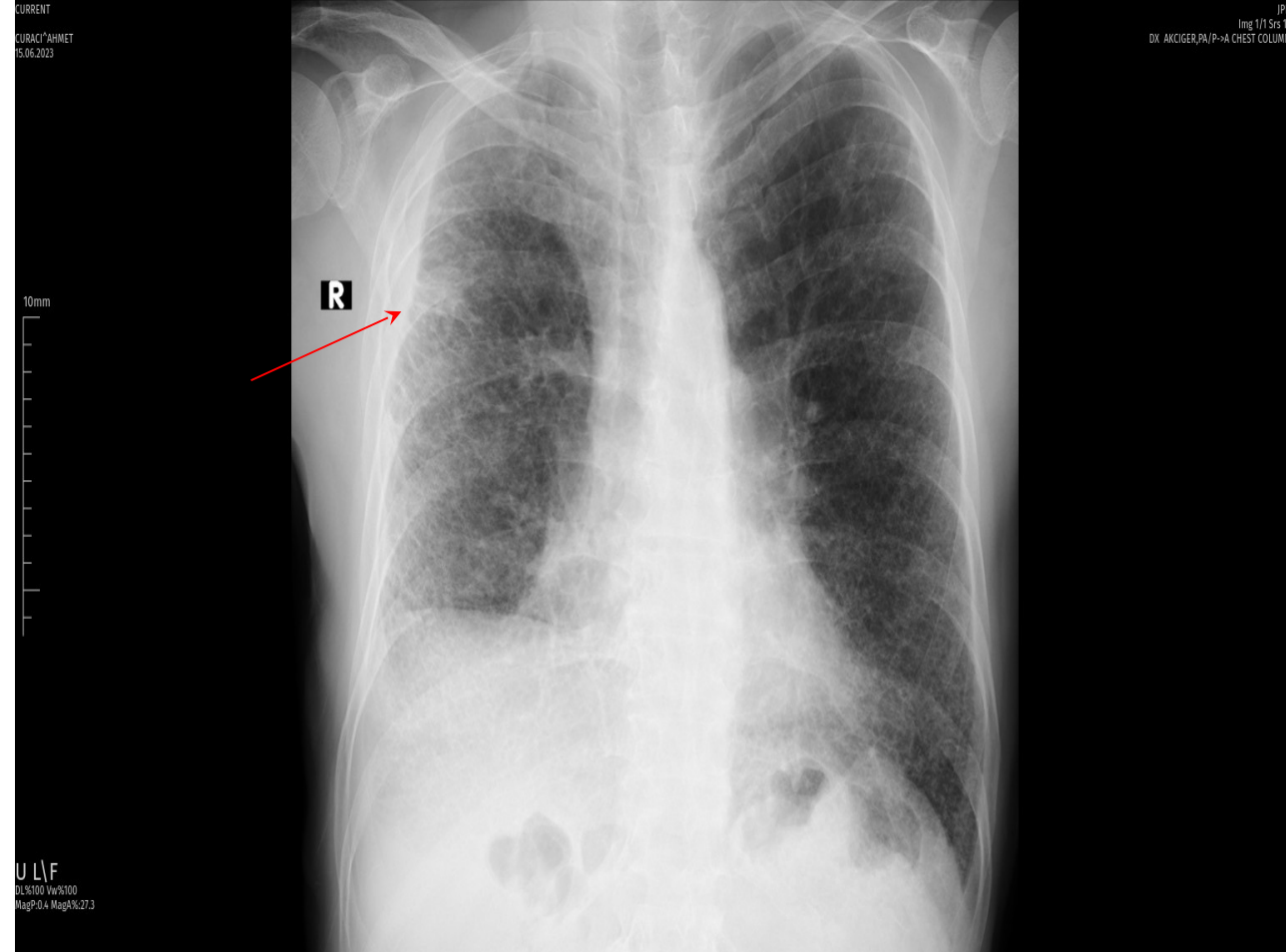
DL%100 Vw%11
MagP:1.5 MagA%:20.8



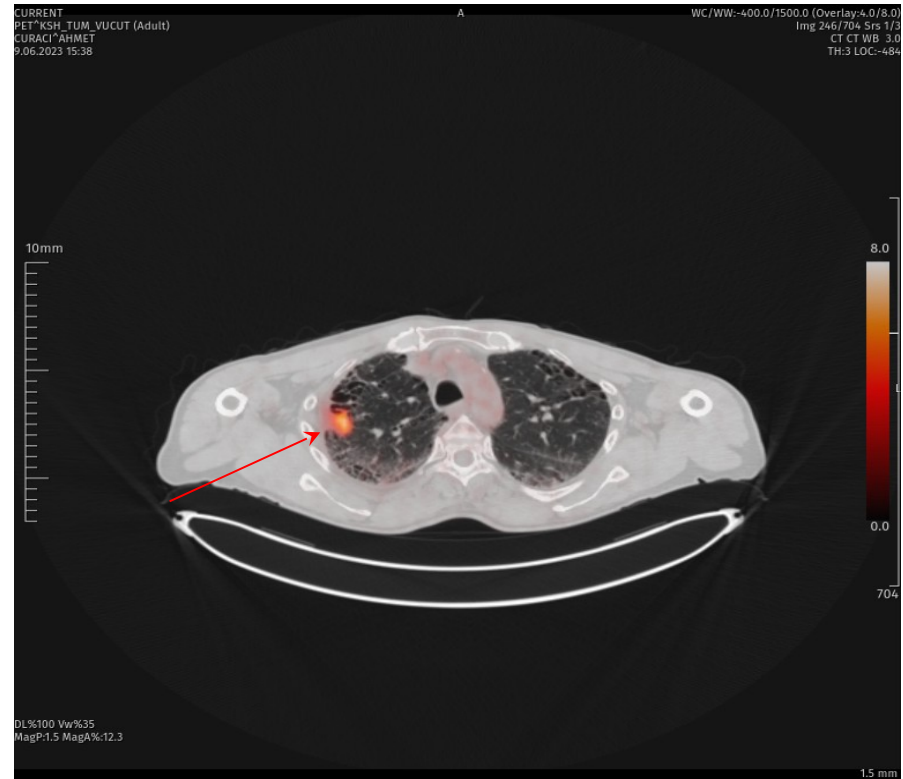
378

1.0 mm

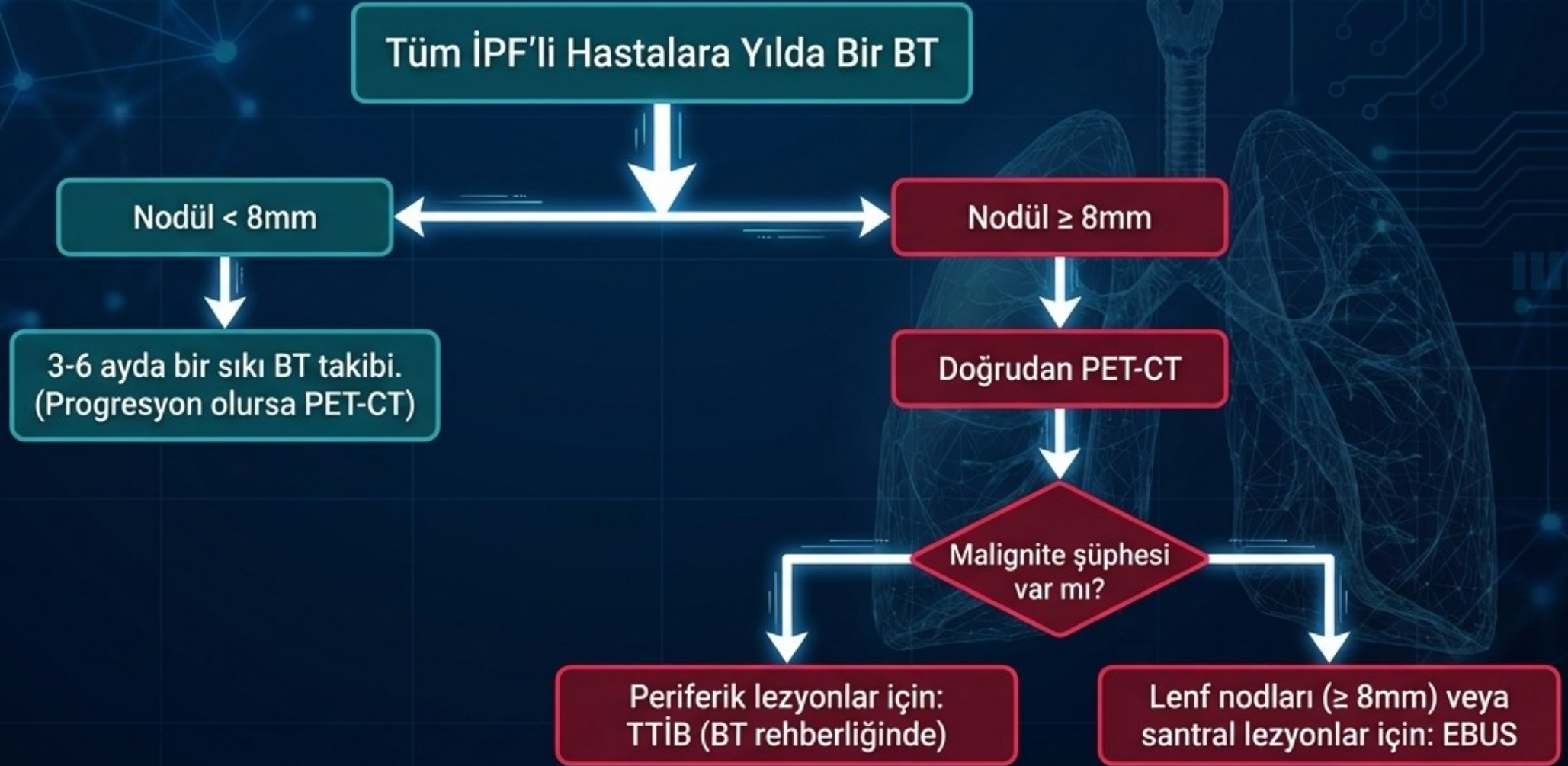
2023-PA Akciğer



2023-PET



İnterstisyel Doku Hasarında Kanser Taraması ve Tanı Stratejisi



Not: İPF'de invaziv işlem riski (pnömotoraks) yüksektir, biyopsiye uygun değilse karar Multidisipliner Konsey'e (MDD) bırakılır.

› [Eur Respir J](#). 2025 Feb 27;65(2):2401484. doi: 10.1183/13993003.01484-2024. Print 2025 Feb.

Pirfenidone and risk of lung cancer development in idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide population-based study

Hee-Young Yoon ¹, Hoseob Kim ², Yoonjong Bae ², Jin Woo Song ³

Affiliations + expand

PMID: 39510556 DOI: [10.1183/13993003.01484-2024](#) [↗](#)

Paradigma Değişimi: Pirfenidon'un Akciğer Kanseri Üzerindeki Koruyucu Kalkanı

Yoon HY et al. "Pirfenidone and risk of lung cancer development in IPF: a nationwide population-based study." (Eur Respir J. 2024/2025).

Metodoloji



9.938
İPF Hastası



Ortalama Yaş 69.4,
%73.7 Erkek



Ortalama
3 Yıllık Takip

Keşif

**Pirfenidon
tedavisi alan
hastalarda
akciğer kanseri
insidansı
anlamli oranda
düşüktür.**

Çıktı



İnsidans Uçurumu: İlaç Etkisinin Zaman ve Demografiden Bağımsız Gücü



Alt Grup Analizleri Özeti

Etki hastanın yaşından (<65 veya ≥65) ve cinsiyetinden bağımsızdır.

Tedavi süresinden bağımsız olarak risk azalır, ancak ≥ 2 yıl tedavi alan hastalarda koruyucu fayda en üst düzeye ulaşır (HR: 0.504).

Pirfenidon tedavisi yaş veya cinsiyetten bağımsız olarak İPF'li hastalarda
Akciğer Kanseri riskinin azalmasıyla anlamlı şekilde ilişkilidir.

TABLE 4 Age- and sex-stratified subgroup analysis for association between pirfenidone and risk of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis				
	Weighted HR		Weighted adjusted HR [#]	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age [¶]		0.941 ⁺		0.549 ⁺
<65 years	0.351 (0.288–0.429)	<0.001	0.336 (0.274–0.412)	<0.001
≥65 years	0.356 (0.310–0.409)	<0.001	0.356 (0.310–0.410)	<0.001
Sex [¶]		0.119 ⁺		0.096 ⁺
Male	0.338 (0.300–0.380)	<0.001	0.337 (0.299–0.379)	<0.001
Female	0.503 (0.318–0.796)	0.003	0.519 (0.327–0.823)	0.005
HR: hazard ratio. [#] : adjusted HR was calculated by adjusting for clinical (age, sex, year of diagnosis, Charlson Comorbidity Index, smoking status, steroid use and home oxygen supply) and socioeconomic (type of insurance, income, regional type of patient's address) variables; [¶] : adjusted analyses were performed, excluding the stratification covariates in the subgroup model; ⁺ : p-value for interaction between pirfenidone use and age or sex.				

Pirfenidon tedavisinin tedavi süresinden bağımsız olarak Akciğer Kanseri riskini azalttığını gösterilmiştir.

TABLE 5 Association between pirfenidone use and risk of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the clinical cohort

	Weighted HR		Weighted adjusted HR [#]		Competing risk weighted adjusted HR [#]	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Pirfenidone use	0.662 (0.485–0.903)	0.009	0.716 (0.517–0.991)	0.044	0.716 (0.517–0.991)	0.044
Duration						
≥1 month	0.693 (0.508–0.946)	0.021	0.744 (0.538–1.028)	0.073	0.744 (0.538–1.028)	0.073
≥6 months	0.859 (0.626–1.178)	0.345	0.916 (0.663–1.264)	0.592	0.916 (0.663–1.264)	0.592
≥1 year	0.830 (0.599–1.149)	0.262	0.886 (0.623–1.203)	0.390	0.886 (0.623–1.203)	0.390
≥2 years	0.493 (0.324–0.751)	0.001	0.504 (0.330–0.769)	0.002	0.504 (0.330–0.769)	0.002

HR: hazard ratio. [#]: adjusted HR was calculated by adjusting for clinical (age, sex, year of diagnosis, Charlson Comorbidity Index, smoking status, forced vital capacity and diffusing capacity for carbon monoxide, and steroid use) variables.

Sonuçlar tedavi süresinden bağımsız olarak tutarlıydı; **ancak 2 yıl ve üzeri tedavi alan hastalarda akciğer kanseri riski anlamlı şekilde daha düşüktü** (HR: 0.504, %95 GA: 0.330–0.769).

Review

Lung Cancer and Interstitial Lung Diseases

Fotios Drakopanagiotakis ¹, Ekaterina Krauss ^{2,3}, Ira Michailidou ⁴, Vasileios Drosos ⁵, Stavros Anevlavis ¹,
Andreas Günther ^{2,3,6,7} and Paschalis Steiropoulos ^{1,*}

¹ Department of Pneumology, Medical School, Democritus University of Thrace, 68100 Alexandroupolis, Greece; fdrakopanagiotakis@gmail.com (F.D.); anevlavis@yahoo.com (S.A.)

² European IPF Registry & Biobank (eurIPFreg/Bank), 35394 Giessen, Germany; ekaterina.krauss@innere.med.uni-giessen.de (E.K.); andreas.guenther@innere.med.uni-giessen.de (A.G.)

³ Center for Interstitial and Rare Lung Diseases, Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Member of the German Center for Lung Research (DZL), 35394 Giessen, Germany

⁴ Department of Pneumology, General Anti-Cancer Oncological Hospital, Agios Savvas, 11522 Athens, Greece; gataplan@gmail.com

⁵ Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, University Hospital Würzburg, 97070 Würzburg, Germany; vedrosos@gmail.com

⁶ Agaplesion Lung Clinic, 35753 Greifenstein, Germany

⁷ Cardio-Pulmonary Institute (CPI), EXC 2026, Project ID: 390649896, Justus-Liebig University Giessen, 35394 Giessen, Germany

* Correspondence: steiropoulos@yahoo.com

Table 1. Main pathologic mechanisms contributing to the development of lung cancer and pulmonary fibrosis based on refs. [2,6,10,16–19,21,23,25–31,33–35,37–41]. For further explanation, see text.

Smoking Genetic susceptibility 2nd hit injury Chronic inflammation Aging	Gene mutations	P53 Surfactant protein genes JAK Fragile histidine triads Microsatellite instability Telomere shortening and expression (TERT, TERC) MET
	Signaling pathways	Tyrosine kinase signaling Hypermethylation of the CD90/Thy-1 promoter PD-1/PDL-1 MET upregulation
	Epithelial-mesenchymal transition	TGF-β Matrix metalloproteases
	Cell migration and invasion	Laminin Heat shock protein 27 Fasciin Matrix metalloproteases Integrins Intercellular channels formed by connexins (Cxs)
	Cellular senescence	Senescence-associated secretory phenotype (SASP)

P53: cellular tumor antigen p53; JAK: Janus kinase; TERT: telomerase reverse transcriptase; TERC: telomerase RNA component; MET: mesenchymal–epithelial transforming factor proto-oncogene; CD90/Thy-1: cluster of differentiation 90/Thymocyte differentiation antigen-1; PD-1: programmed cell death protein 1; PDL-1: programmed death ligand-1; TGF-β: transforming growth factor β.

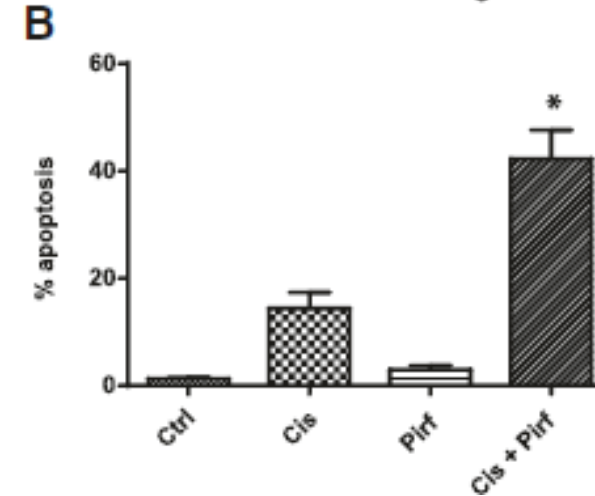
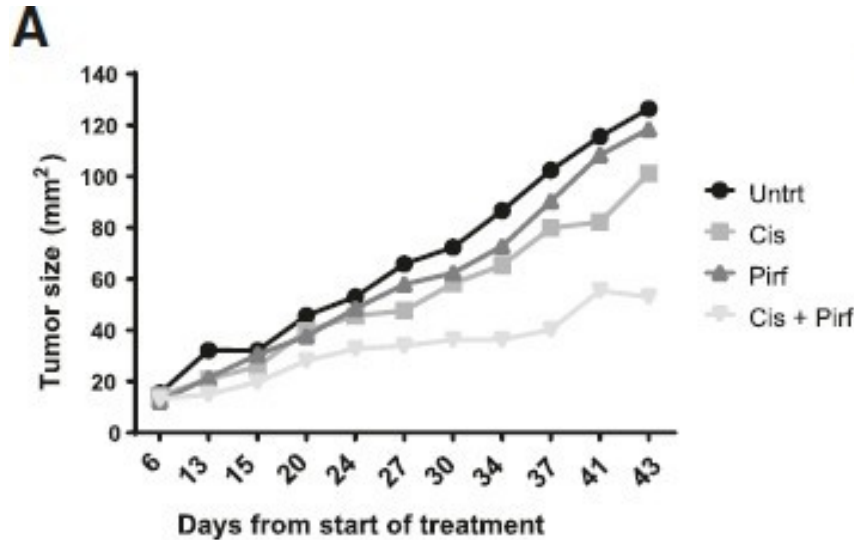
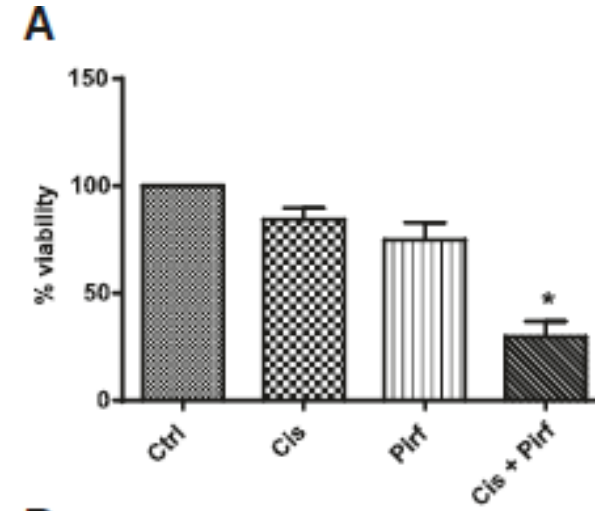
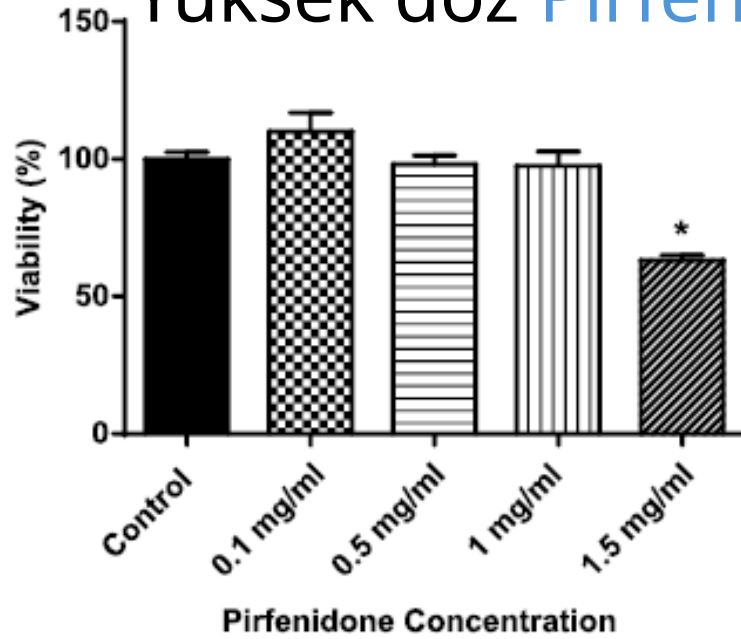
Zamanla artan risk

- IPF hastalarında kümülatif akciğer kanseri insidansı önemli ölçüde artmaktadır.
- Takip süresi boyunca bir yılda %1,1, üç yılda %8,7, beş yılda %15,9 ve on yılda %31,1'e ulaşmaktadır [1].
- Kore'den yapılan uzunlamasına bir kohort çalışması, IPF tanısından sonraki
- 1, 5 ve 10 yılda sırasıyla %3,3, %15,4 ve %54,7'lik kümülatif NSCLC insidansı göstermiştir [2].

- 1. Yoo, H.; Jeong, B.H.; Chung, M.J.; Lee, K.S.; Kwon, O.J.; Chung, M.P. Risk factors and clinical characteristics of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective cohort study. BMC Pulm. Med. 2019, 19, 149.
- 2. Ozawa, Y.; Suda, T.; Naito, T.; Enomoto, N.; Hashimoto, D.; Fujisawa, T.; Nakamura, Y.; Inui, N.; Nakamura, H.; Chida, K. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. Respirology 2009, 14, 723–728

**Antifibrotiklerin kemoterapötik
etkinliđi var mı?**

A Yüksek doz **Pirfenidone** AC CA proliferasyonunu **%40** azalt



A: PFD+Cis tedavisinden 72 saat sonra A459 hc

Conclusions: Our studies reveal for the first time that the combination of cisplatin and pirfenidone is active in preclinical models of NSCLC and therefore may be a new therapeutic approach in this disease.



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Investigation

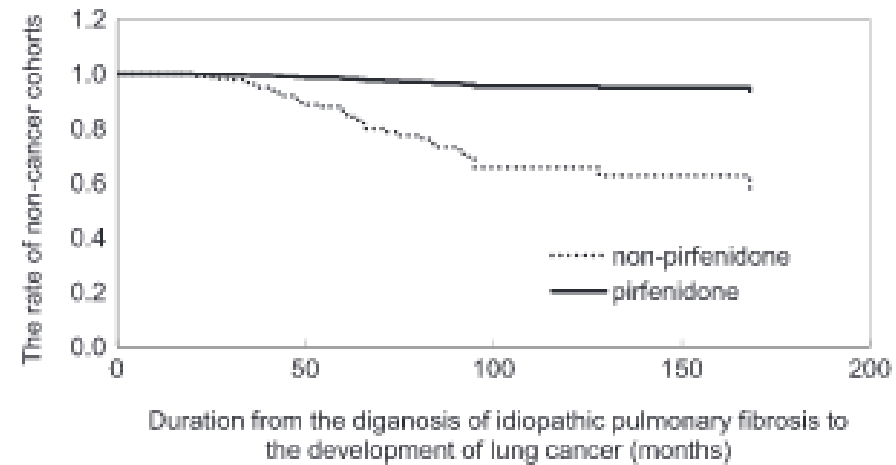
journal homepage: www.elsevier.com/locate/resinv

Original article

Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone

Yukiko Miura^{a,b,*}, Takefumi Saito^a, Toru Tanaka^a, Hiroyuki Takoi^a,
Yohei Yatagai^a, Minoru Inomata^b, Takahito Nei^c, Yoshinobu Saito^b,
Akihiko Gemma^b, Arata Azuma^b

PFD grubunda kanser insidansı **%2.4** (2/83),
non-PFD grubunda **%22.0** (39/178), **p<0.0001**



Nintedanib plus chemotherapy for nonsmall cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised phase 3 trial

Kohei Otsubo ^{1 2}, Junji Kishimoto ³, Masahiko Ando ⁴, Hirotsugu Kenmotsu ⁵, Yuji Minegishi ^{6 7}, Hidehito Horinouchi ⁸, Terufumi Kato ⁹, Eiki Ichihara ¹⁰, Masashi Kondo ¹¹, Shinji Atagi ¹², Motohiro Tamiya ¹³, Satoshi Ikeda ¹⁴, Toshiyuki Harada ¹⁵, Shinnosuke Takemoto ¹⁶, Hidetoshi Hayashi ¹⁷, Keita Nakatomi ¹⁸, Yuichiro Kimura ¹⁹, Yasuhiro Kondoh ²⁰, Masahiko Kusumoto ²¹, Kazuya Ichikado ²², Nobuyuki Yamamoto ²³, Kazuhiko Nakagawa ¹⁷, Yoichi Nakanishi ^{1 24}, Isamu Okamoto ²⁵

Conclusions: The primary end-point of the study was not met. However, carboplatin plus nab-paclitaxel was found to be effective and tolerable in advanced NSCLC patients with IPF. Moreover, nintedanib in combination with such chemotherapy improved overall survival in patients with nonsquamous histology.

CASE REPORT

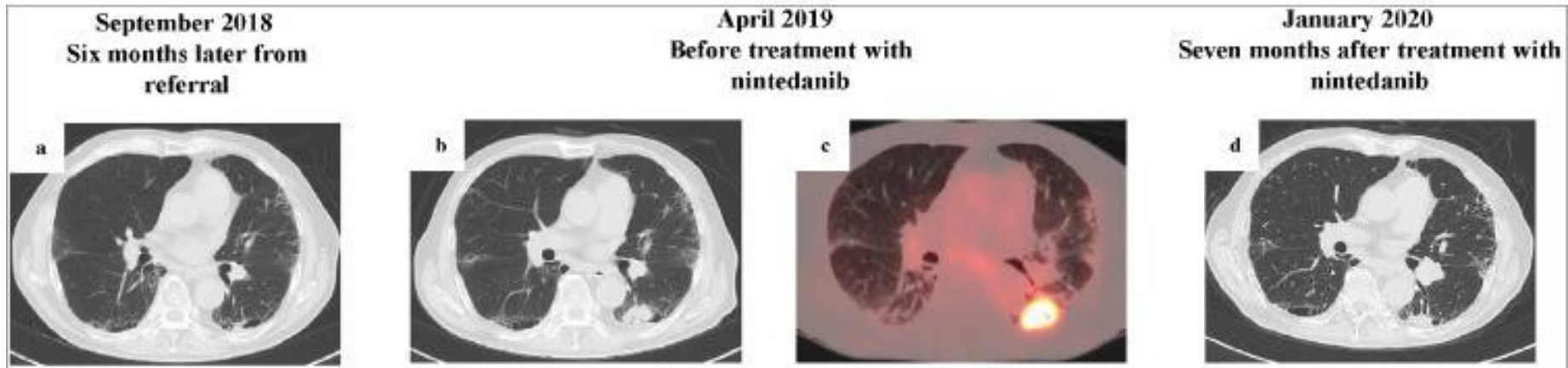
Remarkable response of non-small cell lung cancer to nintedanib treatment in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis

Yoshiro Kai¹  | Masayuki Matsuda¹ | Atsuhiko Fukuoka² | Shigeto Hontsu³ |
Motoo Yamauchi³ | Masanori Yoshikawa³ | Shigeo Muro³

82 yaş İPF+ NSCLC (Skvamöz)

Sadece destek tedavi ve İPF için nintedanib başlanıyor

7 ay sonra BT'de parsiyel yanıt izleniyor

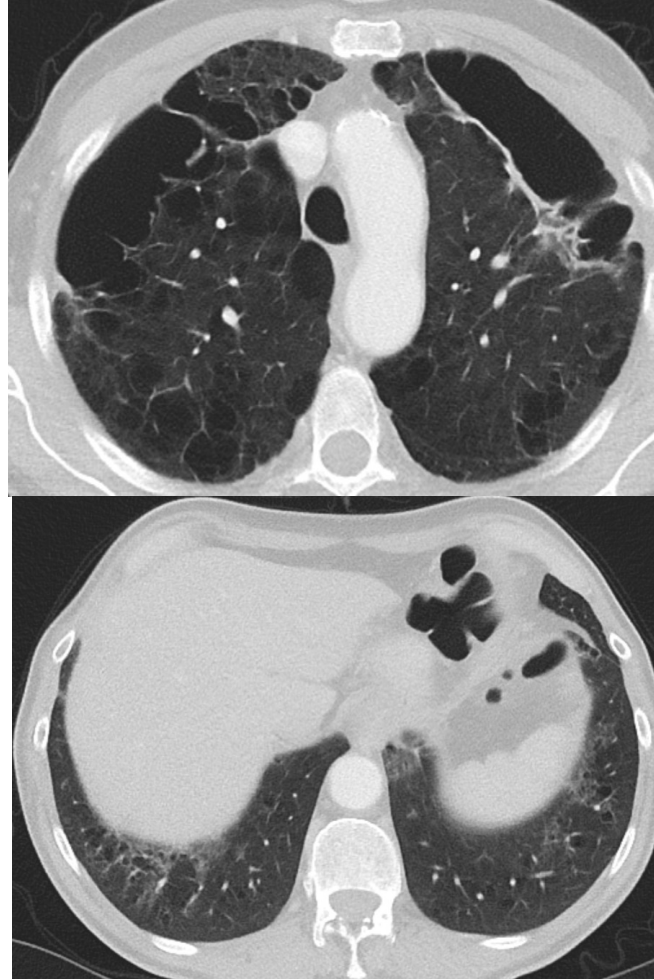


ÖZET

- İPF'li hastalarda, akciğer kanseri gelişme riski yüksektir.
- Antifibrotik tedavi, akciğer kanseri tedavisine bağlı akciğer toksisitesini önlemeye *yardımcı olabilir*.
- Ancak bunun mekanizması hala net bir şekilde açıklanamamıştır.
- Geniş Faz III bir çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Her hasta multidisipliner olarak değerlendirilmelidir.

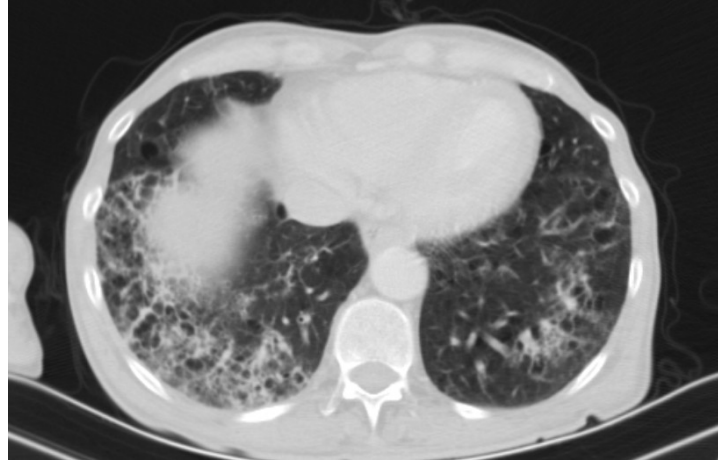
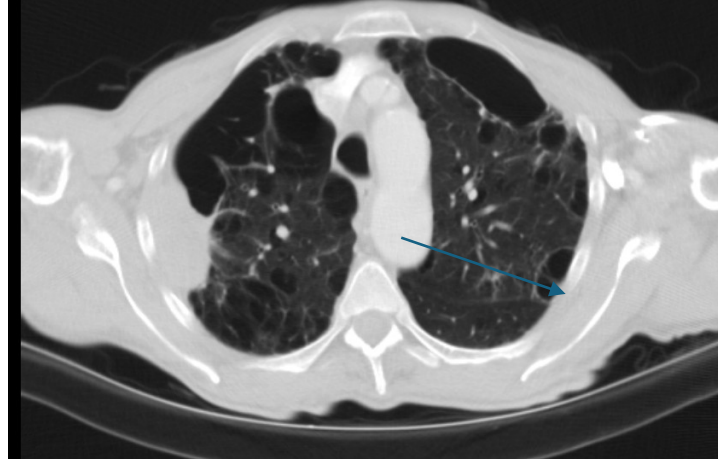
VAKA ÖRNEKLERİ

1. N,M Yaş:58 Erkek, **RA**, **SCC**



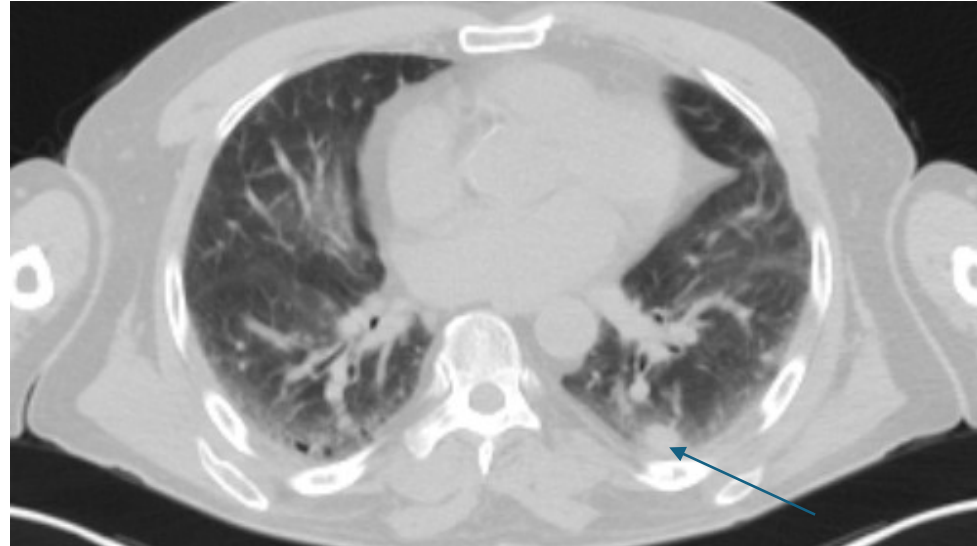
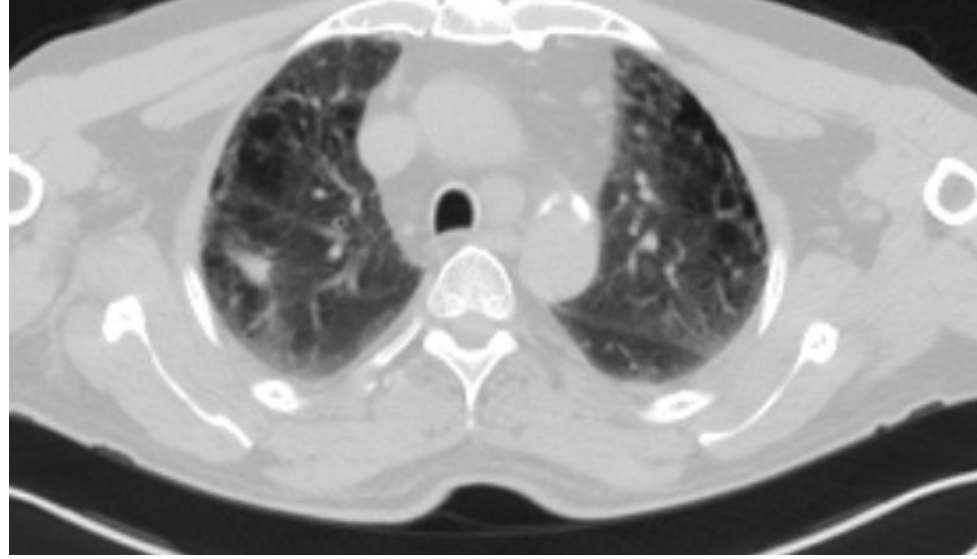
2021

1. N,M Yaş:63 Erkek, RA, **SCC**

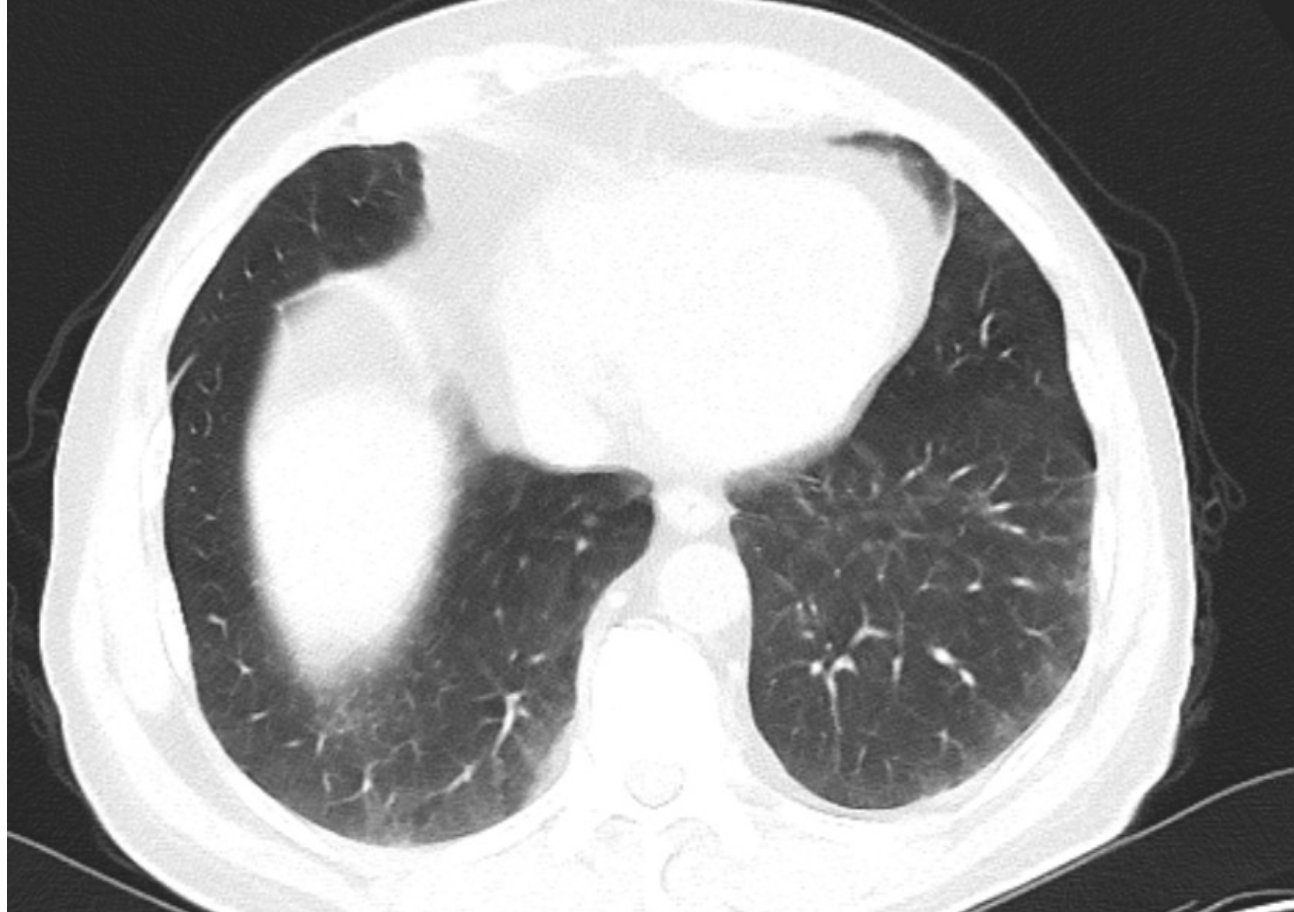


2026

2. A,D. 74 Yaş Erkek, **Sjögren S. SCC**



60 yaşı E, PPF-**RA**



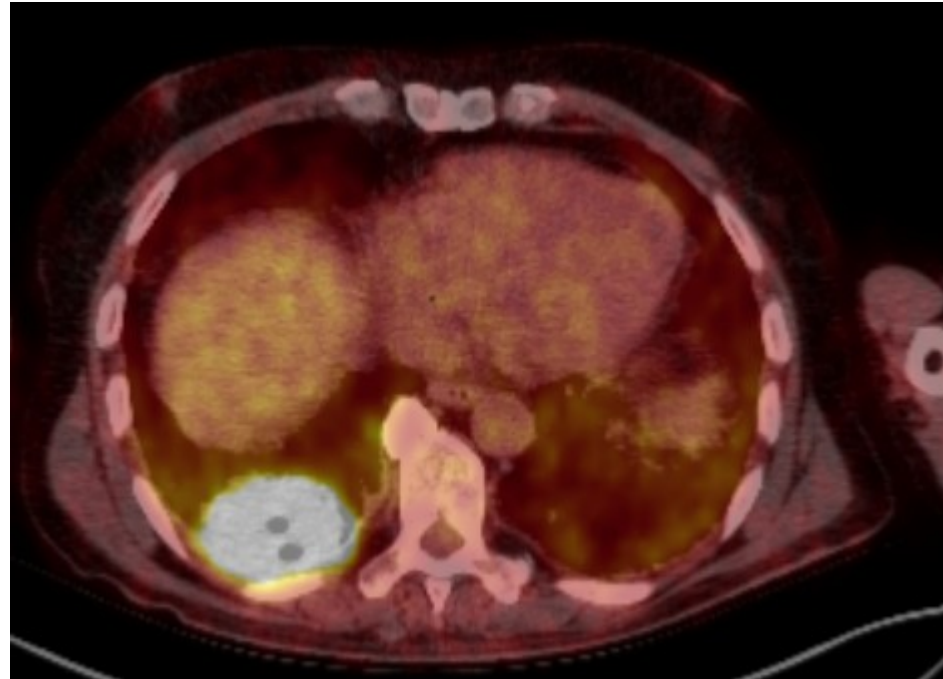
2020

64 yaş E, PPF-**RA**



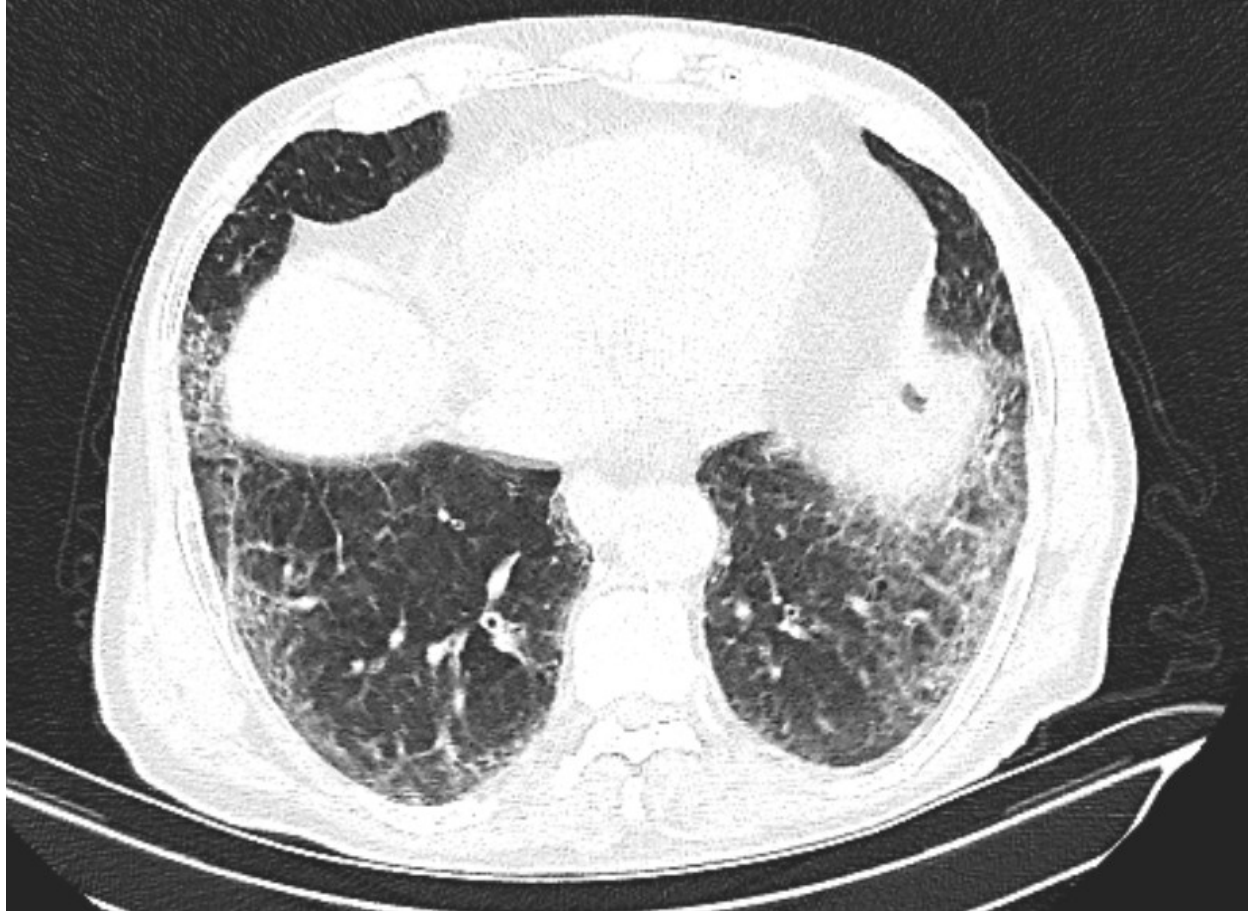
2024

64 yaşı E, PPF-RA, SCC

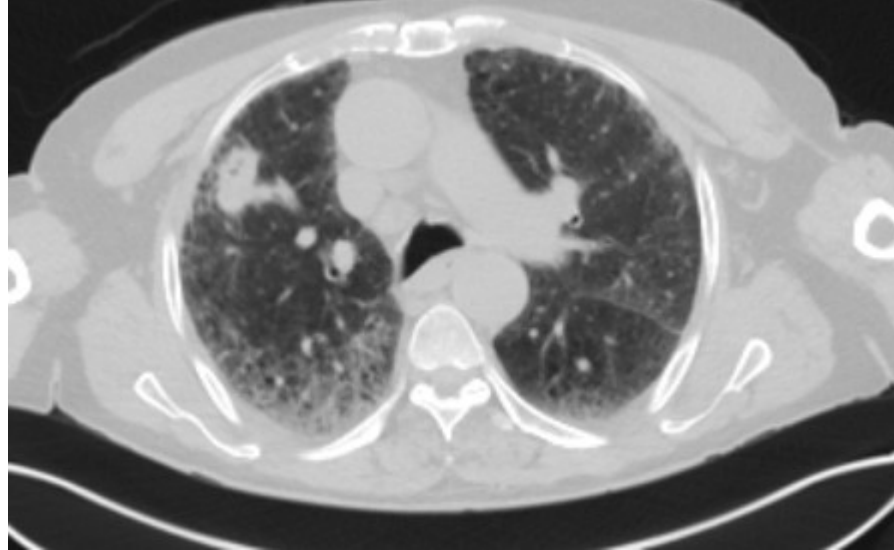


2024

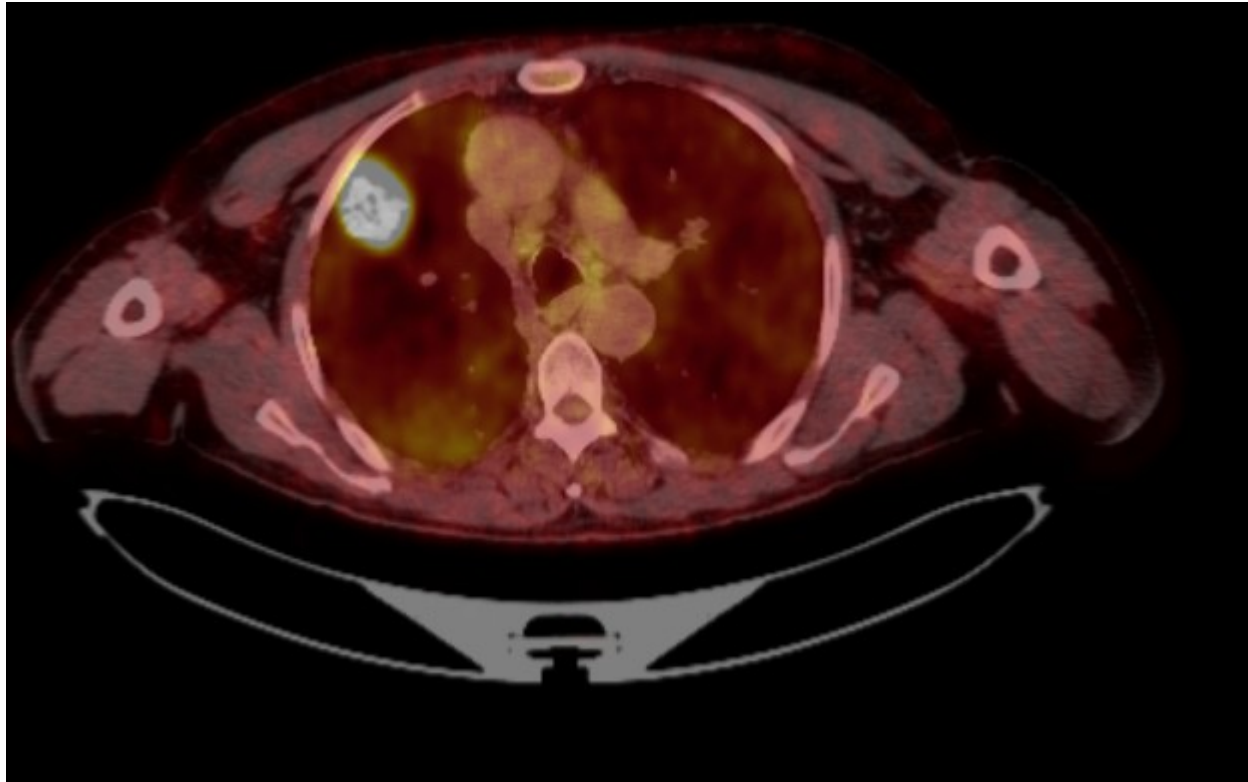
2024, 72 yaş Erkek



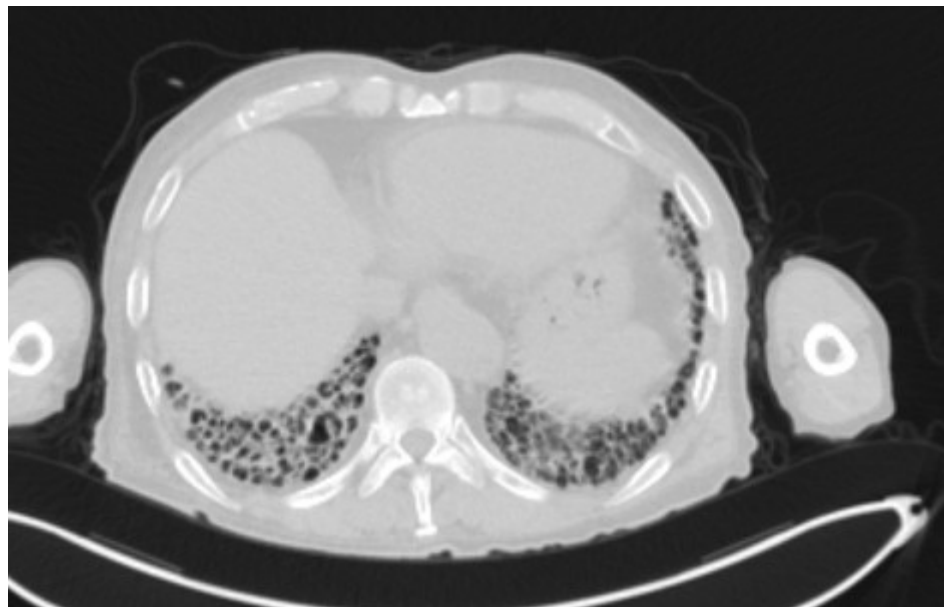
2024, 72 yaşı Erkek

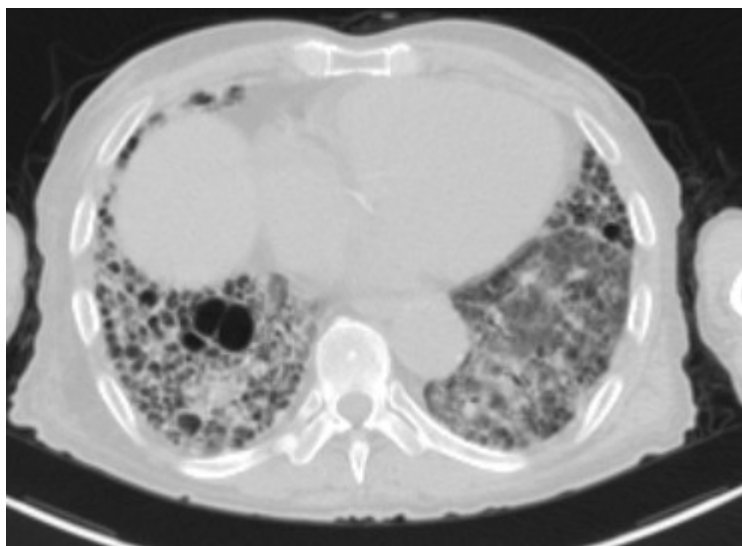


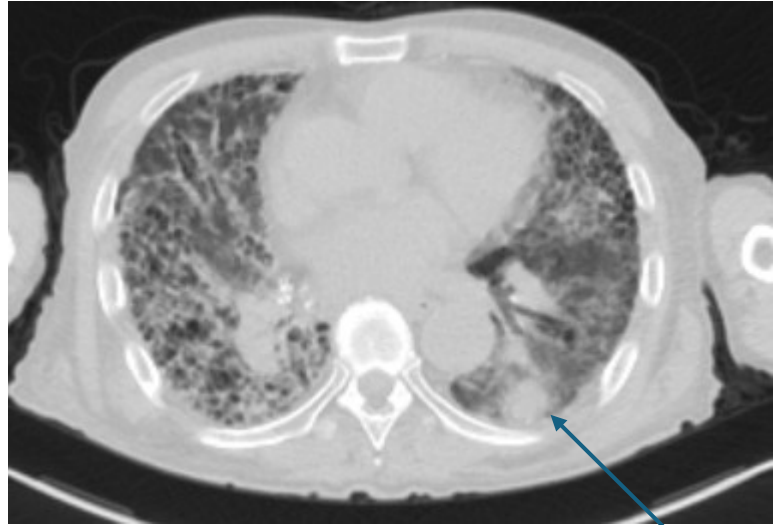
2024, 72 yaşı Erkek

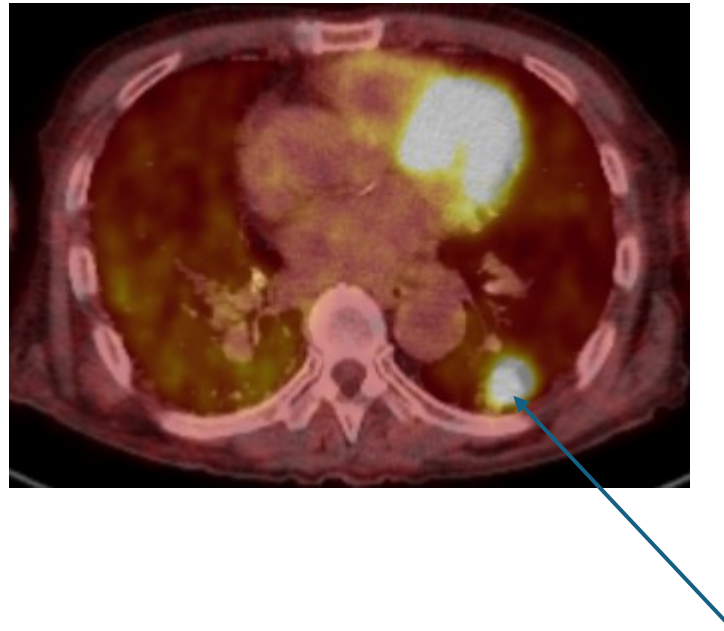


76, E, RA







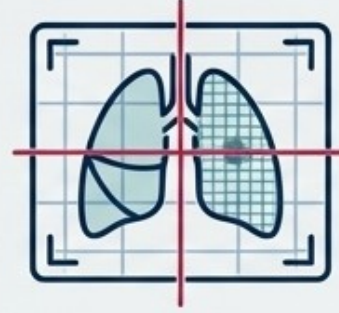


Klinik Sentez ve Uygulama İçin Temel Çıkarımlar



Teşhis ve Farkındalık

İPF basit bir skarlaşma değil, akciğer kanseri için (özellikle Skuamöz Hücreli) oldukça yüksek riskli bir zemindir. FVC düşüşü, yaş ve sigara öyküsü klinik uyarıcı olmalıdır.



Proaktif Tarama

Değişen mimari nedeniyle kanseri tespit etmek zordur. Yıllık BT takipleri standart olmalı, $<8\text{mm}$ ve $\geq 8\text{mm}$ nodül algoritmalarına multidisipliner yaklaşımla sıkı sıkıya uyulmalıdır.



Çifte Kalkan Tedavisi

Antifibrotik seçiminde, Pirfenidon'un yalnızca fibrozisi yavaşlatmadığı, aynı zamanda paylaşılan genetik/inflamatuvar yolakları keserek akciğer akciğer kanseri riskini %65 oranında azalttığı karar süreçlerine entegre edilmelidir.

Teşekkürler