



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

**ALBUMİN-ALKALEN FOSFATAZ ORANININ (AAPR) KÜÇÜK  
HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE PROGNOZA ETKİSİ**

**Dr. Fatma SEVEN ATMACA**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA 2023**





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

**ALBUMİN-ALKALEN FOSFATAZ ORANININ (AAPR) KÜÇÜK  
HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE PROGNOZA ETKİSİ**

**Dr. Fatma SEVEN ATMACA**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Sevinç SARINÇ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA 2023**

## TEŞEKKÜR

Bu çalıőmamda bana rehberlik eden tez danıőmanım kıymetli hocam Prof.Dr. Sevinç Sarın'a,

Tıp fakóltesine baőladıđım günden asistanlığımın sonuna kadar geçen eğitim s¼resince ¼zerimde emeği olan bireyi olmaktan onur duyduğum Cerrahpaőa Tıp Fakóltesi ve G¼đ¼s Hastalıkları ABD ile Hacettepe G¼đ¼s Hastalıkları ABD ailesindeki t¼m değerli hocalarıma,

Asistanlık eğitimimde çalıőmayı keyifli hale getiren, desteklerini her zaman hissettiğim isimlerini tek tek sayamayacağım kadar çok ve bir o kadar da kıymetli olan yol arkadaőlarıma,

Uzakta olsalar da her anımda yanımda olmayı baőaran ve bana g¼ veren sevgili dostlarıma,

Bu g¼nlere gelmemde sevgisini ve emeğini esirgemeyen, sonsuz fedakarlıkta bulunan, varlıkları en b¼y¼k desteğim ve őansım olan biricik canım annem, babam, kardeőiđim, anneanneciğim ve eőime

Sonsuz teşekkür ederim ..

Dr. Fatma Seven Atmaca

ANKARA, 2023

## ÖZET

Akciğer kanseri solunum yollarından veya akciğer parankiminden kaynaklanan ve dünyada en sık teşhis edilen solid organ kanseridir. Gelişen tedavi modalitelerinin yanı sıra hastalık prognozu ve tedavi yanıtı ile ilişkili faktör arayışları devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda serum albumini ve serum alkalin fosfatazını (ALP) birleştiren yeni bir belirteç olan albumin-alkalin fosfataz oranının (AAPR) hepatoselüler karsinom başta olmak üzere çeşitli kanser türlerinde önemli prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastalarda AAPR'nin prognostik parametreler üzerinde etkilerini araştırmaktır. Çalışmaya Ocak 2012- Mayıs 2022 tarihleri arasında merkezimizde KHDAK tanısı ile takip edilen erişkin hastalar dahil edildi. Hastalara ait temel demografik ve klinik veriler, laboratuvar sonuçları, akciğer kanserine ait radyolojik, histopatolojik ve moleküler-genetik bulgular ve uygulanan tedaviler hastane elektronik veritabanından retrospektif olarak incelendi. AAPR nin genel sağ kalımı öngördürücü prognostik özelliği *Receiver Operating Characteristics (ROC)* analizi ile incelendi. Genel (OS) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) etki eden faktörler çoklu *Cox regresyon* analizi ile araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen toplam 306 hastanın [219 (%71,6) erkek ve 87 (%28,4) kadın] yaş ortalaması 64,7±10, 2 yıl, ortalama tanı yaşı ise 61±10,3 yıl idi. ROC analizinde AAPR'nin genel sağ kalım için anlamlı prediktif özelliğe sahip olduğu gösterildi (EAA: 0,622; %95 GA:0,558-0,687; p<0,001). Cut-off değeri ≤0,44 alındığında testin mortaliteyi öngörmeye duyarlılığı %60,6; özgüllüğü %60,2; pozitif prediktif değeri %75; negatif prediktif değeri ise %43,7 bulundu. Tanıdaki AAPR 164 (%53,6) hastada düşüktü. Düşük AAPR'ye sahip hastalarda normal olanlara göre ileri evre kanser oranı (p=0,003) ve ortanca CRP düzeyleri daha yüksekti (p<0,001). Ortanca 2,98 (0,1-10 yıl) yıllık takip süresinde 5 yıllık OS %36,2 (%95 GA: 30,5-41,9), 5 yıllık PFS ise %22,2 (%95 GA: 17,5-26,9) idi. Tanıda semptom varlığı ve santral tümör yerleşiminin (periferik yerleşime göre) de dahil edildiği çok değişkenli Cox regresyon modelinde ≥65 tanı yaşı (HR: 1,409, %95GA: 1,047-1,895, p=0,024), erkek cinsiyet (HR: 1,405, %95 GA: 1,013-1,950, p=0,042), ECOG 2-3 (0-1'e göre, HR: 3,955, %95 GA: 1,565-9,994, p=0,004), AAPR ≤0.44 (HR: 1,374, %95GA: 1,023-1,847, p=0,035), klinik evre 3-4 hastalık (HR: 2,771, %95 GA: 1,844-4,164, p<0,001) ve birinci basamak tedaviye yanıtı (HR: 3,614, %95 GA: 2,630-4,966, p<0,001) genel sağ kalım için bağımsız risk faktörü olarak görüldü. Diğer yandan ECOG 2-3 (0-1'e göre, HR: 2,697, %95 GA: 1,068-6,811, p=0,036), klinik evre 3-4 hastalık (HR: 2,584, %95 GA: 1,813-3,682, p<0,001) ve birinci basamak tedaviye yanıtı (HR: 5,181, %95 GA: 3,694-7,264, p<0,001) progresyonsuz sağ kalım için bağımsız prediktörler olduğu ortaya konuldu. Çalışmamızda çok

değişkenli analizde KHDAK tanılı hastalarda AAPR'nin genel sağ kalımı öngörmede bağımsız risk faktörü olduğu gösterildi. Bu grupta düşük AAPR; ileri evre kanser ve artmış inflamasyon ilişkili serum albumin düşüklüğü ve uzak organ metastazlarına bağlı ALP yüksekliği nedeniyle meydana gelebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, albümin-alkalin fosfataz oranı, sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım.

## ABSTRACT

Lung cancer is the most frequently diagnosed solid cancer worldwide, originating from the respiratory tract or lung parenchyma. Despite developing treatment modalities, investigation of factors related to disease prognosis and treatment response continues. Studies have shown that albumin-alkaline phosphatase ratio (AAPR), a new marker combining serum albumin and serum alkaline phosphatase, has an important prognostic value in various cancer types, especially hepatocellular carcinoma. The aim of our study is to investigate the effects of AAPR on prognostic parameters in patients diagnosed with non-small cell lung cancer (NSCLC). Adult patients followed up in our center with the diagnosis of NSCLC between January 2012 and May 2022 were included. Basic demographic and clinical data of the patients, laboratory results, radiological, histopathological and molecular-genetic findings of lung cancer and received treatments were retrospectively analyzed from the hospital electronic database. The predictive prognostic feature of AAPR for overall survival was analyzed by Receiver Operating Characteristics (ROC) analysis. Factors affecting overall (OS) and progression-free survival (PFS) were investigated by multiple regression analysis. The mean age of 306 patients [219 (71.6%) men and 87 (28.4%) women] included in the study was  $64.7 \pm 10.2$  years, and the mean age at diagnosis was  $61 \pm 10.3$  years. ROC analysis showed that AAPR had significant predictive properties for overall survival (AUC: 0.622; 95% CI: 0.558-0.687;  $p < 0.001$ ). When the cut-off value is  $\leq 0.44$ , the sensitivity of the test in predicting mortality is 60.6%; specificity 60.2%; positive predictive value of 75%; negative predictive value was found to be 43.7%. AAPR at initial diagnosis was low in 164 (53.6%) patients. The frequency of advanced cancer ( $p = 0.003$ ) and median serum CRP levels ( $p < 0.001$ ) were higher in patients with low AAPR than in normal patients. During a median follow-up of 2.98 (0.1-10) years, the 5-year OS rate was 36.2% (95% CI: 30.5-41.9), and the 5-year PFS rate was 22.2% (95% CI: 17.5-26.9). In univariate analysis, low AAPR was found to have a significant effect on OS ( $p < 0.001$ ) and PFS ( $p = 0.002$ ). In the multivariate Cox regression model which including having symptoms at the time of diagnosis and the central tumors, age at diagnosis  $\geq 65$  (HR: 1.409, %95GA: 1.047-1.895,  $p = 0.024$ ), male gender (HR: 1.405, %95 GA: 1.013-1.950,  $p = 0.042$ ), ECOG 2-3 (HR: 3.955, %95 GA: 1.565-9.994,  $p = 0.004$ ), AAPR  $\leq 0.44$  (HR: 1.374, %95GA: 1.023-1.847,  $p = 0.035$ ), clinical stage 3-4 disease (HR: 2.771, %95 GA: 1.844-4.164,  $p < 0.001$ ) and unresponsiveness to first-line treatment (HR: 3.614, %95 GA: 2.630-4.966,  $p < 0.001$ ) were seen as independent risk factors for OS. On the other hand, ECOG 2-3 (HR: 2.697, %95 GA: 1.068-6.811,  $p = 0.036$ ), clinical stage 3-4 disease (HR: 2.584, %95 GA: 1.813-3.682,  $p < 0.001$ ) and unresponsiveness to first-line treatment (HR: 5.181, %95 GA:

3.694-7,264,  $p < 0.001$ ) were independent predictors of PFS. In our study, it was shown that AAPR was independent risk factor for predicting overall survival in patients with NSCLC in univariate analysis. In this group, low AAPR can be seen due to low serum albumin associated with advanced cancer and increased inflammation and high ALP due to distant metastases.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, albumin-alkaline phosphatase ratio, survival, progression free survival



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar.....	xiii
1. GİRİŞ .....	14
2. GENEL BİLGİLER.....	17
2.1. Akciğer Kanseri.....	17
2.1.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	17
2.1.2. Akciğer Kanserinde Klinik Semptom ve Bulgular .....	19
2.1.2.1. Endobronşiyal Hastalıkla İlişkili Semptom ve Bulgular .....	20
2.1.2.2. Tümörün İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Bulgular .....	20
2.1.2.3. Ekstratorasik Metastazın Semptom ve Bulguları.....	20
2.1.2.5. Paraneoplastik Sendromlar .....	21
2.1.3. Akciğer Kanseri Biyolojisi ve Patolojisi.....	22
2.1.3.1. Histopatolojik ve Moleküler Tanının Rolü .....	23
2.1.3.2. Akciğer Kanserinde Histopatolojik Sınıflama .....	23
2.1.3.3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri .....	27
2.1.3.3.1. Adenokarsinom .....	28
2.1.3.3.2. Skuamöz Hücreli Karsinom.....	31
2.1.3.3.3. Büyük Hücreli Karsinom.....	33
2.1.3.3.4. Adenoskuamöz Karsinom.....	33
2.1.3.4. KHDAK'de Moleküler Patogenez .....	33
2.1.4. Akciğer Kanserinde Erken Tanı, Tarama ve Önleme .....	37
2.1.5. KHDAK Tanısı ve Evrelendirilmesi .....	40
2.1.5.1. KHDAK Tanısı .....	40
2.1.5.2. KHDAK Evrelendirilmesi .....	48
2.1.5.3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognozu Etkileyen Faktörler.....	53
2.1.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Tedavisi [76] .....	54
2.1.6.1. Lokalize (Evre I-II) KHDAK Tedavisi .....	55

2.1.6.2. Lokal İleri Evre (Evre III) KHDAK Tedavisi .....	58
2.1.6.3. İleri/Metastatik Evre (Evre IV) KHDAK Tedavisi .....	62
2.2. Albumin-Alkalen Fosfataz .....	68
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	71
3.1. Hastalar ve Yöntem .....	71
3.2. Çalışma Prosedürü .....	71
3.3. Albumin Alkalen Fosfataz Oranının Değerlendirilmesi .....	72
3.4. İstatistiksel Analiz .....	74
4. BULGULAR .....	75
5. TARTIŞMA .....	103
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	110
7. KAYNAKLAR .....	111
8. EKLER .....	127
Ek 1. Araştırma için Alınan Etik Kurul Onay Formu .....	127
Ek 2. Veri Toplama Formu .....	128

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**AAPR** : Albümin-alkalen fosfataz oranı

**ABD** : Amerika Birleşik Devletleri

**ACCP** : Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Derneği

**ACS** : Amerikan Kanser Derneği ( American Canser Society)

**ACTH** : Adrenokortikotropik hormon

**ADH** : Antidiüretik hormon

**ADK** : Adenokarsinom

**ALK** : Anaplastik Lenfoma Kinaz

**ALP** : Alkalen fosfataz

**ANP** : Atrial natriüretik peptid

**ATS** : Amerikan Toraks Derneği ( American Thoracic Society)

**BHK**: Büyük hücreli karsinom

**BRAF** : v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B

**BT** : Bilgisayarlı Tomografi

**CRP** : C-reaktif protein

**CTLA-4** : Sitotoksik T lenfosit protein 4

**ÇTD** : Çevresel tütün dumanı

**DDBT** :Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi

**DNA** : Deoksiribo Nükleik Asit

**DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü

**EBUS** : Endobronşiyal ultrasonografi

**ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group ( Performans Skoru)

**EGFR** : Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

**EKO** : Ekokardiyografi

**EMA**: Avrupa İlaç Ajansı

**ERS** : Avrupa Solunum Derneği ( European Respiratory Society)

**ESMO** : Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (European Society for Medical Oncology)

**EUS** : Endoskopik ultrasonografi

**FDA**: ABD Gıda Ve İlaç Dairesi

**FGFR1** : Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 1

**FDG-18** : 18Florodeoksiglukoz

**FOB** : Fiberoptik bronkoskopi

**GLOBOCAN** : Küresel Kanser Gözlemevi

**HER2** : İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü

**HPOA** : Hipertrofik pulmoner osteoartropati

**İAH** : İnterstisyel akciğer hastalığı

**IARC** : Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

**IASCL** : Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu

**KHAK** : Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

**KHDAK** : Hüçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

**KOAH** : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

**KRAS**: Kirsten ras onkogen

**KRT**: Kemoradyoterapi

**KT** : Kemoterapi

**LDH** : Laktat dehidrogenaz

**MET-EML4** : Mezenkimal epitelyal transizyon

**MRG** : Manyetik Rezonans Görüntüleme

**NCCN** : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network)

**NCI** : Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü

**NLO** : Nötrofil lenfosit oranı

**NOS** : Alt tipi belirsiz/belirlenemeyen/sınıflandırılmayan (not otherwise specified)

**NTRK 1-3**: Nötrofik reseptör kinaz 1-3

**OS** : Genel sağ kalım

**PD-1** : Programlanmış Hücre Ölümü -1 (Programmed Cell Death-1)

**PDL-1** : Programlanmış Hücre Ölüm Ligandı -1

**PFS** : Progresyonsuz sağ kalım

**PET** : Pozitron Emisyon Tomografisi

**PNS** : Paraneoplastik Sendrom

**PS** : Performans skoru

**PTHrP** : Parathormon ilişkili protein

**RECIST** : Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

**RET** : Rearranged during transfection

**ROS1**: C-ros onkogeni 1

**RT** : Radyoterapi

**SIDAH** : Uygunsuz ADH sendromu

**SBRT** : Stereotaktik Vücut Radyoterapisi

**SEER** : Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Programı

**SHK**: Skuamöz hücreli karsinom

**SUV** : standardized uptake value

**TBİA** : Transbronşiyal ince iğne aspirasyon

**TKI** : Tirozin kinaz inhibitörleri

**TNM** : Tümör Nod Metastaz

**TTF-1** : Tiroid Transkripsiyon Faktör -1

**VATS** : Video aracılı torakoskopi

**VEGF** : Vasküler Endotelial Büyüme Faktör

**UICC** : Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

**USG** : Ultrasonografi

**USPSTF** : Amerikan önleyici hizmetler görev gücü (U.S. Preventive Services Task Force)

## ŞEKİLLER

Şekil 1.	Akciğer kanseri ve KHDAK Alt Tipleri ve Yüzdeleri .....	28
Şekil 2.	Hasta Akış Şeması.....	73
Şekil 3.	Cinsiyet dağılımı. ....	75
Şekil 4.	Hastaların sigara kullanım durumu. ....	76
Şekil 5.	Hastaların başvuru semptomları.....	77
Şekil 6.	Tanı sırasında albumin düzeyleri – Histogram grafiği. ....	80
Şekil 7.	Tanı sırasında ALP düzeyleri - Histogram grafiği. ....	81
Şekil 8.	AAPR genel sağ kalımı öngördürücü özelliği. ....	89
Şekil 9.	LDH genel sağ kalımı öngördürücü özelliği. ....	96
Şekil 10.	Akciğer kanseri histolojik alt tipleri. ....	84
Şekil 11.	Akciğer kanseri moleküler-genetik özellikleri. ....	85
Şekil 12.	Genel sağ kalım oranı - Kaplan Meier eğrisi. ....	88
Şekil 13.	Progresyonsuz sağ kalım oranı - Kaplan Meier eğrisi.....	89
Şekil 14.	Genel sağ kalım ve tanı yaşı ilişkisi. ....	91
Şekil 15.	Genel sağ kalım ve cinsiyet ilişkisi. ....	91
Şekil 16.	Genel sağ kalım ve tanıda semptom varlığı ilişkisi. ....	91
Şekil 17.	Genel sağ kalım ve tanıda ECOG performans skoru ilişkisi. ....	92
Şekil 18.	Genel sağ kalım ve tanıda albumin-ALP oranı ilişkisi. ....	92
Şekil 19.	Genel sağ kalım ve primer tümör yerleşim yeri ilişkisi.....	93
Şekil 20.	Genel sağ kalım ve tanıdaki klinik evre ilişkisi. ....	93
Şekil 21.	Genel sağ kalım ve ALK pozitifliği ilişkisi. ....	94
Şekil 22.	Genel sağ kalım ve birinci basamak tedavi yanıtı ilişkisi.....	94
Şekil 23.	Progresyonsuz sağ kalım ve PDL-1 ilişkisi. ....	95
Şekil 24.	Normal ve düşük AAPR gruplarının serum CRP düzeylerine göre karşılaştırılması. ....	100
Şekil 25.	Tanı sırasında klinik evre ile AAPR ilişkisi. ....	101

## TABLOLAR

<b>Tablo 1.</b> Akciğer kanserli hastaların semptom ve bulgularının sıklığı.....	20
<b>Tablo 2.</b> Akciğer kanserinde uzak organ metastazı semptom, bulguları ve görülme sıklığı .....	22
<b>Tablo 3.</b> Akciğer kanserinde paraneoplastik sendromlar .....	22
<b>Tablo 4.</b> DSÖ 2021 Akciğer Tümörleri Sınıflaması (Nicholson, Tsao et al., 2021).....	26
<b>Tablo 5.</b> Akciğer adenokarsinom ve prekürsör lezyonlarının 2021 DSÖ Sınıflaması .....	31
<b>Tablo 6.</b> KHK'de görülen onkogenler .....	37
<b>Tablo 7.</b> ECOG Performan Skoru .....	49
<b>Tablo 8.</b> Evreleme Sistemi T, N ve M Tanımlayıcıları .....	50
<b>Tablo 9.</b> TNM Evreleme Sistemi Evre Grupları.....	51
<b>Tablo 10.</b> Sürücü mutasyonlar ve hedefe yönelik tedaviler .....	66
<b>Tablo 11.</b> Hastaların tanı sırasındaki demografik ve klinik özellikleri. ....	78
<b>Tablo 12.</b> Eğri altında kalan alan ROC analiz sonuçları .....	89
<b>Tablo 13.</b> Cut-off $\leq 0,44$ alındığında testin ölümü öngördürücü tanısal özellikleri.....	90
<b>Tablo 14.</b> Eğri altında kalan alan ROC analiz sonuçları .....	96
<b>Tablo 15.</b> Cut-off $\geq 210$ alındığında testin mortaliteyi öngördürücü tanısal özellikleri.....	96
<b>Tablo 16.</b> Tanı sırasında laboratuvar bulgular.....	79
<b>Tablo 17.</b> Akciğer kanserine ait radyolojik özellikler.....	83
<b>Tablo 18.</b> Akciğer kanserine ait histopatolojik ve genetik özellikler.....	86
<b>Tablo 19.</b> Akciğer kanserine yönelik uygulanan tedaviler.....	87
<b>Tablo 20.</b> Tedavi yanıtı ve sağ kalım parametreleri.....	87
<b>Tablo 21.</b> Genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalımı etkileyen faktörler - Tekdeğişkenli Cox regresyon analizi.....	98
<b>Tablo 22.</b> Genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalımı etkileyen faktörler - Çokdeğişkenli Cox regresyon analizi.....	99
<b>Tablo 23.</b> Düşük ve normal AAPR grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	102



## 1. GİRİŞ

Pulmoner kanserler antik çağlara kadar uzansa da, akciğer kanseri aslında modern çağın bir hastalığıdır. 20. yüzyılın ortalarında, seri ve ucuz sigara üretimiyle birlikte, akciğer kanseri Kuzey Amerika ve Avrupa’da epidemik hale gelerek kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedeni olarak yerini almıştır [1]. Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) bir alt kuruluşu olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Aralık 2020’de küresel kanser yüküne ilişkin son tahminlerini yayınladı. IARC “Küresel Kanser Gözlemevi” (GLOBOCAN) 2020 verileri, dünyada yaklaşık 2,2 milyon yeni tanı akciğer kanseri vakası olduğunu ve 1,8 milyon kişinin akciğer kanserine bağlı öldüğünü göstermektedir [2]. Öyle ki akciğer kanseri dünya genelinde en sık teşhis edilen ikinci kanser olup kansere bağlı ölümlerin ise en yaygın nedenidir. Erkeklerde en sık tanı konulan kanser ve kanser nedeni ölümlerin başlıca sebebi akciğer kanseridir. Kadınlarda ise meme kanseri en sık tanı konulan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ana sebebidir. Kadınlarda meme kanserinden sonra insidans sıralamasına göre kolorektal kanser ve akciğer kanseri gelmektedir. İnsidans oranı meme kanserine göre daha düşük olmasına rağmen mortalite oranı daha yüksektir [3, 4].

Akciğer kanseri tarihsel olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere ikiye ayrılır. KHDAK tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85’ini oluştururken KHAK yaklaşık %15’inden sorumludur [5]. Akciğer kanseri gelişiminde en önemli risk faktörü sigaradır. Sigara akciğer kanseri vakalarının %85 ile %90’ından sorumlu olup vakaların %10-20’si hiç sigara içmeyenlerde görülür [6]. Sigara dışı risk faktörleri arasında asbest, radon, arsenik, krom, nikel gibi çevresel ve mesleki maruziyetler, akciğer enfeksiyonları, kronik akciğer hastalığı yer almaktadır [7-9].

Akciğer kanseri kötü prognozlu ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Sağ kalımı arttırmak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek amacıyla akciğer kanseri patolojisi ve moleküler biyolojisini anlamak, yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için birçok araştırmaya yapılmıştır. Akciğer kanseri patobiyolojisi ve moleküler genetiğinin daha iyi anlaşılması sürücü mutasyonların tanımlanması ve hedefe yönelik spesifik inhibitör tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamış olup akciğer kanseri tedavisinde ve hasta sonuçlarında devrim yaratmıştır [10]. Ancak tüm bu gelişmelere ve tedavi modalitelerindeki ilerlemelere rağmen akciğer kanserinin prognozu kötüdür, 5-yıllık sağ kalım oranı % 10-20 civarında olup sağ kalımda belirgin iyileşme sağlanamamıştır [2].

Akciğer kanserinde primer prognostik faktörler TNM (tümör-lenf nodu- metastaz) sitemine belirlenen hastalığın evresi ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skoruna performans değerlendirmesidir (PS). Ancak akciğer kanseri hastalarının prognozunu belirlemede yetersiz olabileceği ve bu nedenle ek prognostik belirteçlere ihtiyaç olabileceğini ifade eden birçok çalışma mevcuttur [11, 12].

KHDAK'de kanser kaynaklı inflamasyonun, karsinogenez ve metastaza yol açan ana çevresel neden olduğu bilinmektedir. KHDAK olan hastalarda tedavi öncesi inflamatuvar biyobelirteç düzeylerinin prognoz ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [13]. Tek başına CRP, LDH, albümin, Na, Hb, Neu ve NLR'nin normal aralıkta olması genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımın anlamlı derecede daha iyi olduğu gösterilmiş. Bu değerlerin normalin dışında olması ise daha kötü hastalık kontrolü ile ilişkili bulunmuştur [14].

Albümin kanda en fazla bulunan proteindir. Serumdaki konsantrasyonu protein durumunu ve iç organların işlevini yansıtır [15]. Albümin sentezi inflamasyon ve malnutrisyon varlığında baskılanır. Bu nedenle serum albümin konsantrasyonu hastada sistemik inflamatuvar yanıtın ve beslenme durumunun basit bir göstergesi olarak kullanılabilir [16, 17]. Kanser hastalarında, serum albümin seviyesi genellikle normaldir veya kanserin erken evrelerinde sadece hafif düzeyde azalır. Ancak hastalık ilerledikçe seviyesi düşer ve düşük serum albümin düzeyinin kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür [18].

Bir hidrolaz enzim olan serum alkalen fosfataz (ALP) da kanser hastalarında sağkalım ile ilişkilendirilen prognostik etkiye sahip bir başka belirteçtir [19-21]. Özellikle kemik ve karaciğer kanserlerinde yüksek ALP seviyesi gözlenebilir.

Yapılan çalışmalarda serum albümini ve serum alkalen fosfatazını birleştiren yeni bir belirteç olan albümin-alkalin fosfataz oranının (AAPR) çeşitli kanser türlerinde, özellikle hepatoselüler karsinoma, önemli prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir [22, 23]. Tek başına kıyasla bu iki belirteçin birleştirmenin prognozu belirlemede daha değerli olduğu belirtilmiş [24, 25]. Bu nedenle, AAPR daha kötü prognozlu ve daha yoğun tedavi gerektiren kanser hastalarını tanımlamak için değerli bir belirteç olabilir. KHDAK hastalarında iyi bilinen prognostik belirteçler olan evre, histolojik alt tip, yaş, cinsiyet, PS ve sigara içme durumuna AAPR değerinin eklenmesinin prognostik değeri artırdığı gösterilmiştir [26].

Bu çalışma, KHDAK tanısı almış hastalarda yaş, cinsiyet, TNM evrelemesi ve ECOG performans skorundan bağımsız olarak CRP ve LDH değişkenleri ile birlikte tanı anındaki

AAPR değerinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisinin varlığını göstermeyi hedeflemektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akciğer Kanseri

#### 2.1.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Akciğer kanseri dünyada en sık teşhis edilen ikinci kanser olup dünya çapında kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir. Erkeklerde en sık tanı konulan kanserdir ve kanserlere bağlı ölümlerin başlıca nedenidir. Kadınlarda ise insidans sıralamasında birinci sırada meme kanseri olup bunu sırasıyla kolorektal kanser ve akciğer kanseri takip eder. Ölüm oranlarında meme kanserini akciğer kanseri ve kolorektal kanser takip eder. GLOBOCAN 2020 verileri, dünyada tahminen 2,2 milyon yeni tanı akciğer kanseri vakası olduğunu ve 1,8 milyon kişinin akciğer kanserine bağlı öldüğünü göstermektedir. Hastaların yaklaşık %65'ni erkekler ve %35'ini kadınlar oluşturmaktadır. Tanı konulan kanserlerin %11.4'ünden ve ölümlerin %18'inden sorumludur [2]. 2040 yılına kadar yıllık akciğer kanseri teşhis ve ölüm sayısının sırasıyla 3,63 ve 3,01 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir [27]. Dünya geneline bakıldığında akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısından fazlası (%53) 55 ile 74 yaş arasındaki kişilerde görülür [28]. 185 ülkeden elde edilen veriler doğrultusunda akciğer kanserinin tipik olarak ileri evrede teşhis edildiği ve 5-yıllık sağkalım oranının % 10-20 olduğu göstermektedir [2].

GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye'de de akciğer kanseri dünyayla benzer şekilde 41,000 yeni vakayla tüm kanserlerin %17,6'sından sorumlu olup en sık görülen kanserdir. Yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 100,000'de 41,7; kadınlarda ise 100,000'de 8,7 olarak bildirilmektedir [2]. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2017 verilerine göre Aralık 2021'de yayınlanan en son Türkiye kanser kayıt raporunda akciğer kanseri tüm nüfus ve erkeklerde en sık görülen kanserdir; kadınlarda ise dördüncü sıklıktadır. Erkeklerde 100,000'de 56,7; kadınlarda 100,000'de 11,1 sıklıkta bildirilmektedir [29].

Sigaranın akciğer kanserinin asıl nedeni oluşu 1964 *US Surgeon General's Smoking and Health* raporunda açık bir şekilde belirtilmiştir [30]. 1950'lilerden itibaren dünya genelinde yürütülen epidemiyolojik çalışmalarda sigara ile akciğer kanseri arasındaki bağlantıyı gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur. Bu çalışmalar sigara dışında birçok risk faktörünün de akciğer kanserine neden olabileceğini ortaya koymasına rağmen hiçbir risk faktörü akciğer kanseri gelişiminde tütün kadar önemli değildir [31-33]. Sigara akciğer kanseri vakalarının %85 ile %90'ından sorumludur [34]. Tütünün yanmasıyla en önemlileri

polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve tütüne özgü nitrozamin ile nitratlar olmak üzere birçok kanserojen madde açığa çıkar [6]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan araştırmalarda sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre akciğer kanseri riskinin 20 kat fazla olduğu gösterilmiştir [35]. Ayrıca sigarayı bırakmış kişilerde akciğer kanseri gelişme riski azalsa dahi hiç sigara içmemiş kişilere kıyasla hala yüksektir. Sigara dumanı sigara içmeyenlerde de akciğer kanseriyle ilişkilendirilmiştir. 2006 *Surgeon General's* rapor güncellemesinde pasif içiciliğin kanser gelişimi için risk faktörü olduğuna dair ciddi kanıtların olduğunu belirtmiş ve çevresel tütün dumanı (ÇTD) kontrolünün sağlanması için çağrıda bulunmuştur [36]. ÇTD maruziyeti hiç sigara içmeyenlere göre kanser gelişim riskini %20-30 arttırmaktadır [31, 33].

Sigara içimiyle akciğer kanseri gelişim riskindeki artış kanserin histopatolojik alt grubuna göre değişkenlik gösterir. Örneğin skuamöz hücreli karsinom (SHK), küçük hücreli karsinom (KHAK) ve büyük hücreli karsinomda bu risk en yüksektir. Adenokarsinom gelişiminde ise sigara içiminin riski hafif arttırdığına dair bilgiler eski çalışmalarda mevcut olsa da güncel çalışmalarda sigaranın akciğer adenokarsinom vakalarının çoğundan sorumlu olduğu gösterilmiştir [33, 37-39].

Tütün dışı risk faktörleri arasında çevresel ve mesleksi maruziyetler, akciğer enfeksiyonları, kronik akciğer hastalığı, yaşam tarzı faktörleri yer almaktadır. Radon ve arsenik, krom, nikel gibi metaller riski arttıran çevresel toksinlere örnektir [7]. Mesleki karsinojenler içerisinde en yaygın olan ve en iyi bilinen asbesttir. Hodgkin lenfoma ve meme kanseri tedavisinde kullanılan iyonize radyasyon akciğer kanseri gelişiminde bir diğer risk faktörüdür [8, 9]. Pulmoner fibrozis, insan immün yetmezlik virüsü (HİV) enfeksiyonu ve alkol tüketimi de risk faktörleri arasında tanımlanmıştır [40, 41]. Tüm bu risk faktörlerine rağmen tütün akciğer kanseri için baskın risk faktörü olmaya devam etmektedir. Bu nedenle hastalığın önlenmesi için sigaranın bırakılması ve sigara kullanımının önlenmesi hedeflenmelidir [42]. Yine de hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanseri gelişebileceği unutulmamalıdır; ABD'de kadınlarda ve erkeklerde vakaların sırasıyla %19 ve %9'u hiç sigara içemeyenlerde görülür [43].

Ailesel yatkınlık ve sigara içenlerin bir kısmında akciğer kanseri görülmesi, akciğer kanseri gelişiminde çevresel faktörlere ek olarak genetik faktörlerin de rolü olduğu göstermektedir. En güçlü ilişki 15q24.25, 6p21 ve 5p15 lokasyonlarında tanımlanmıştır. 5p15 lokasyonu sadece adenokarsinom ile ilişkilirken 6p21 ise SHK ile daha güçlü ilişkilidir [44].

Risk faktörlerinin bilinmesine, kanserin gelişimi ve tedavi seçenekleri konusunda ki gelişmelere rağmen akciğer kanseri kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir.

### **2.1.2. Akciğer Kanserinde Klinik Semptom ve Bulgular**

Prototipik akciğer kanseri hastası, sigara içen ya da geçmişte sigara içme öyküsü olan 7. dekatta kadın veya erkeklerdir [45]. Akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda klinik semptom ve bulguların detaylı sorgulanması, hastalığın teşhisi ve derecesini belirlemek için sistematik bir klinik yaklaşım önemlidir. Akciğer kanseri olduğu bilinen ya da olduğundan şüphelenilen her hastanın ilk değerlendirmesi anamnez ve fizik muayeneye başlamalıdır. Hemoptiziyle birlikte veya tek başına kronik öksürük şikayeti olan aktif sigara içen veya sigarayı bırakmış 40 yaşından büyük KOAH tanılı hastada akciğer grafisi normal olsa bile akciğer kanseri araştırılmalıdır [46]. Tekrarlayan antibiyotik tedavisine rağmen yanıt alınamayan ya da konstitüsyonel semptom olmadan persistan pnömoni hastalar da akciğer kanseri açısından araştırılmalıdır.

Akciğer kanseri agresif biyolojisi ve ileri evreye kadar asemptomatik seyretmesi nedeniyle tanı anında hastaların yarıdan fazlası lokal ileri veya metastatik evre hastalığa sahiptir. Yaklaşık 2300 küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanılı hastanın 20 yıllık klinik sonuçlarının değerlendirildiği TYROL çalışmasında; ortalama yaşın 64; hastaların %70,3'nün erkek ve %37,9'nun evre IV hastalığa sahip olduğu gösterilmiştir [47]. Hastalarda başvuru anında en sık görülen semptomların öksürük (%54,7), nefes darlığı (%45,3), tümöre bağlı ağrı (%37,8) ve kilo kaybı (%35,9) olduğu saptanmıştır [47].

Klinik semptom ve bulguların geliştiği hastaların çoğu ileri evre akciğer kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır. Semptom ve bulgular primer tümöre, tümörün komşu yapılarla ilişkisine, uzak metastaza ve paraneoplastik sendromlara bağlı olarak çeşitlilik gösterir [45, 46, 48]. Konstitüsyonel semptomlar olarak kilo kaybı, anoreksi, ateş, gece terlemesi ve halsizlik görülebilir. Akciğer kanserli hastaların başvuru sırasındaki semptom ve bulguların görülme sıklığı Tablo 1'de verilmiştir [49]. Tablo 2 ve Tablo 3'te sırasıyla uzak organ metastazına ve paraneoplastik sendromlara bağlı ortaya çıkan semptom ve bulgular gösterilmiştir [49].

**Tablo 1.** Akciğer kanserli hastaların semptom ve bulgularının sıklığı

Semptom ve Bulgular	Görülme sıklığı
Öksürük	%8-75
Dispne	%3-60
Kilo kaybı	%0-68
Göğüs ağrısı	%20-49
Hemoptizi	%6-35
Kemik ağrısı	%6-25
Ateş	%0-20
Çomak parmak	%0-20
Halsizlik	%0-10
Vena Kava Süperior Sendromu	%0-4
Wheezing ve stridor	%0-2
Disfaji	%0-2

Tablo [49] numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

### 2.1.2.1. Endobronşiyal Hastalıkla İlişkili Semptom ve Bulgular

Tipik olarak persistan öksürük, dispne, veya hemoptizi ile prezente olur. Öksürük ve dispne direkt havayolu tutulumu, bronkore veya postobstruktif pnömoniye bağlı olarak gelişebilir. Dispne hastalığın ilerlemesine veya pulmoner tromboembolizme bağlı olarak gelişebilir. Öksürük ve dispne nonspesifik semptomlar olup akciğer kanseri hastalarının çoğunda görülen KOAH'a bağlı olduğu düşünülerek tanıda gecikmeler yaşanabilir. Nadiren masif hemoptizi görülebilir.

### 2.1.2.2. Tümörün İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Bulgular

Tümörün göğüs duvarı, mediasten veya plevraya direkt invazyonu göğüs ağrısı ve/veya dispneye neden olabilir. Ses kısıklığı sol rekürren laringeal sinirin tümör veya lenfadenopati invazyonuna bağlı görülebilir. Süperior vena kava sendromunun en sık nedeni akciğer kanseridir ve KHAK'de daha sık görülür. Baş-boyunda şişlik, yüzde pletorik görünüm, göğsün üst kısımlarında genişlemiş venler, yutma güçlüğü ve baş ağrısı kliniğiyle karşımıza çıkabilir. Süperior sulkus (Pancoast) tümörleri brakial pleksus, alt servikal ve üst torakal vertebraları tutarak kolda-omuzda ağrı ve kas güçsüzlüğüne neden olabilir. Horner sendromu ipsilateral ptosis, anhidroz, enoftalmi ve myozis ile karakterizedir. Perikardiyal ekstansiyona bağlı perikard tamponadı veya perikardiyal efüzyon görülebilir.

### 2.1.2.3. Ekstratorasik Metastazın Semptom ve Bulguları

Kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk gibi konstitüsyonel semptomlar; tutulan organa spesifik semptom ve bulgular; laboratuvar anormallikleri (ALP-karaciğer enzimlerinde

anormallikler, açıklanamayan anemi, hiperkalsemi) metastatik hastalığı akla getirmelidir. Akciğer kanseri her organa metastaz yapabilir. En sık olarak lenf nodları, plevra, kemik, karaciğer, adrenal bez ve beyine metastaz olur. Kemik metastazları genellikle semptomatiktir ve tutulan bölgede ağrı olur, serum alkalen fosfataz (ALP) ve kalsiyum değerleri yükselebilir. Karaciğer ve adrenal bez metastazları çoğunlukla asemptomatiktir. Akciğer kanseri beyin metastazının en yaygın nedenidir. Beyin metastazı olan hastalarda baş ağrısı, fokal nörolojik defisit ve nöbet görülebilir. Akciğer kanseri histopatolojisiyle uzak metastaz arasında yakın ilişki bulunmaktadır. KHAK'nde uzak metastaz sıklığı KHDAK'den daha yüksektir. KHDAK'li hastalarda, beyin metastazı adenokarsinomlu hastalarda SCC'lilere göre daha olasıdır. Beyin metastazı olasılığı primer tümörün çapı histopatolojik tipi ve intratorasik lenf nodu tutulumu ile koreledir [50].

#### **2.1.2.5. Paraneoplastik Sendromlar**

Akciğer kanseri, özellikle KHAK, çok çeşitli paraneoplastik sendromlarla (PNS) ilişkilidir. Primer ya da metastatik tümörün fiziksel etkileriyle ilişkili olmayan bu klinik bozukluklar hastalığın başvuru semptomu olabileceği gibi hastalığın seyri sırasında da gelişebilir ve tedavi yaklaşımını değiştirmezler. İyi bilinen PNS'ların birkaçı hormonal yolla gerçekleşir. Akciğer kanserli hastaların %10-25'inde hiperkalsemi görülür ve bunların çoğu ileri evre SCC tanılı hastalardır [51]. Hiperkalsemi, kemik metastazı veya tümörden parathormon ilişkili protein (PTHrP) salınımına bağlı olur. Hiperkalsemiye bağlı bulantı, poliüri, polidipsi ve dehidratasyon görülebilir. Ciddi hiperkalsemide hipotansiyon, bilinç değişikliği ve böbrek yetmezliği görülebilir. Uygunsuz ADH sendromu, hiperozmolar hiponatremiyle uyumsuz idrar ozmolalitesiyle seyreden ve KHAK'lilerin %11'inde görülen paraneoplastik sendromdur. KHDAK'inde görülmesi pek olağan değildir ancak tedavide sisplatin ve vinka alkaloid kullanımı veya pnömoni kliniği gelişmesi halinde ortaya çıkabilir [52]. Akciğer kanseriyle ilişkili romatolojik PNS'lar arasında inflamatuvar miyopatiler ve hipertrofik pulmoner osteoartropati (HPOA) sayılabilir. HPOA çomak parmak, büyük eklem artropatisi ve periostoz ile karakterizedir. HPOA adenokarsinomda daha sık görülür. HPOA benign akciğer hastalıklarında da görülebilir. Dermatomiyozit ve polimiyozit akciğer kanseri de dahil olmak üzere tüm solid organ tümörlerinde görülebilen PNS'lardır [53].



**Tablo 2.** Akciğer kanserinde uzak organ metastazı semptom, bulguları ve görülme sıklığı

Bölge	Semptom veya Bulgular	Görülme sıklığı (%)
Karaciğer	Halsizlik, kilo kaybı, anoreksi, hepatomegali	≤60
Kemik	Ağrı, kırık, serum ALP yüksekliği	≤25
Lenfatik	Lenfatenopati	15-20
Beyin	Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, bilinç değişikliği	≤10
Adrenal	Adrenal yetmezlik	Nadir
Cilt	Cilt altı nodül	Nadir
Herhangi bir organ metastazı	Tutulan bölgeye göre semptom veya bulgular	33

Kısaltma: ALP, alkalin fosfataz

Tablo [49] numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

**Tablo 3.** Akciğer kanserinde paraneoplastik sendromlar

Sendrom	Sıklık	Yorum
Sistemik	≤68	Anoreksi, kaşeksi, kilo kaybı, halsizlik, ateş
Çomak parmak	29	KHDAK'de daha sık
Hiperkalsemi	10-20	Ektopik PTHrP üretimi
Hiponatremi	1-5	SIADH veya ektopik ANP üretimi
Paraneoplastik ensefalit	0,2	Bilinç değişikliği
Cushing sendromu	Nadir	Ektopik ACTH üretimi
Hipertrofik osteoartropati	Nadir	Çomak parmak, periost ossifikasyonu ve artralji triadı
Kas güçsüzlüğü	Nadir	Lambert-Eaton myastenik sendrom

Kısaltmalar: KHDAK; Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, PTHrP; Parathormon ilişkili peptid, SIADH; Uygunsuz ADH sendromu, ANP; Atrial natriüretik peptid, ACTH; Adrenokortikotropik hormon

Tablo [49] numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

### 2.1.3. Akciğer Kanseri Biyolojisi ve Patolojisi

Bronkoepitelyal hücrelerin malign transformasyonu sonucu gelişen akciğer kanserinde bu transformasyona sebep olan tetikleyicilerin ne olduğu çoğu vakada bilinmemektedir. Sigara ve asbest gibi çevresel kanserojenlerin bu transformasyonu tetikleyen veya kolaylaştıran ekstrinsik bileşenler olduğu bilinmektedir [54]. Karsinojen metabolizmasından sorumlu genlerdeki genetik varyasyonlar prokarsinojenlerin kanserojenlere dönüşümüne neden olan intrinsik bileşenler, ekstrinsik kanserojenlerle birlikte malign transformasyona katkıda bulunur [55].

Tütün maruziyetinden bağımsız olarak akciğer kanserinde ailesel yatkınlığın da var olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Birinci derece akrabada akciğer kanseri olması, ailede etkilenen kişinin genç ve birden fazla olması durumunda risk en yüksektir. EGFR genindeki kalıtsal T790M mutasyonu varlığı akciğer kanserinde ailesel kümelenmeyle ilişkili bulunmuştur [56, 57]. Kalıtsal modülatörlerle birlikte çevresel faktörler akciğer kanserinin fenotipini belirleyen genleri etkiler. Akciğer kanserinde özellikle ras, Rb, p53, Akt, LKB ve BRAF'taki kazanılmış anormallikler önemlidir [58]. Klinik açıdan en önemli kazanılmış kalıtsal değişiklikler EGFR ve ALK mutasyonlarıdır [59-64].

Akciğer kanseri bol genomik değişiklik içeren heterojen bir hastalıktır. Genomik, epigenomik ve tümörün mikroçevresiyle ilgili gelişmeler akciğer tümör oluşum mekanizmasının anlaşılmasına önemli katkıda bulunmuştur. Bu gelişmeler sayesinde akciğer kanserini önleme, erken teşhis etme ve uygun hastalarda hastanın sağkalımı uzatacak immunoterapi ve hedefe yönelik tedaviler ilerlemelere yol açmıştır. Akciğer tümörogenezi onkogenler ve tümör supresör genlerdeki ilerleyici ve kümülatif mutasyonlar sonucu hücre yollarının çeşitli aşamalarındaki değişikliklere bağlı bir sürecin sonucu olarak gelişir [65].

### **2.1.3.1. Histopatolojik ve Moleküler Tanının Rolü**

Akciğer tümörleri, tümör morfolojisinin belirlenerek immünohistokimya ve moleküler tetkiklerle tanının desteklenmesi sonucu patoloğlar tarafından sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle moleküler ve biyolojik temellerinin anlaşılmasında ki belirgin ilerlemelere rağmen mikroskopik analizler akciğer kanseri tanısı ve tedavisinin bel kemiğini oluşturmaya devam etmektedir. Histolojik tanı ve patolojik evreleme hastalığın özelliğinin ve biyobelirteçlerin belirlenmesi için gerekli yardımcı moleküler testlere kılavuzluk eder (devita). Histopatoloji hızlı, ucuz, kolay ulaşılabilir olması, histopatolojik sınıflamaya göre tedavi yöntemi ve hastalığın prognozuyla ilgili yol gösterici bilgiler vermesi nedeniyle histopatoloji akciğer kanserinde kritik öneme sahiptir.

### **2.1.3.2. Akciğer Kanserinde Histopatolojik Sınıflama**

DSÖ'ne göre havayolunun farklı kısımlarını döşeyen epitelden (bronş, bronşiyol, alveol) köken alan akciğer kanseri ya da diğer adıyla bronkojenik karsinom mikroskopik hücresel ve mimari farklılaşma paternlerine göre geleneksel olarak KHAK ve KHDAK olmak üzere 2 ana histolojik gruba ayrılır. Bu klinikopatolojik tedavi seçimi ve hastalığın doğal seyrindeki farklılıklar ile prognoz tayini açısından önemlidir [66].

Şu anda yaygın olarak kullanılan ve yeni gelişmelerle güncellenen histolojik sınıflama DSÖ'nün Nisan 2021'de yayınladığı 5. son baskısı olan DSÖ 2021 Akciğer Tümörleri Sınıflandırmasıdır. DSÖ akciğer tümörlerinin ilk histolojik sınıflamasını 1981 yılında yapmış olup 2021 yılından önce kullanılan kılavuzlar 1999, 2004 ve 2015 yıllarına aittir [67]. 2011 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (IASLC)/Amerikan Toraks Derneği (ATS)/Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından yeni adenokarsinom sınıflaması ve küçük biyopsi ve sitoloji örneklerinin tanısı üzerine yeni bir rehber yayınladı. Bu rehber öncülüğünde geliştirilen bir önceki kılavuz DSÖ 2015 Sınıflandırması tümörün tiplendirilmesinde immünohistokimyanın kullanılması; ileri evre akciğer kanserinde bireyselleştirilmiş tedavide moleküler testlerin entegrasyonu için genetik testlere önem verilmesi; moleküler tedavilerdeki ilerlemeler gibi birçok dikkat çeken değişiklikler içermekteydi [68]. 2015 DSÖ Sınıflandırması moleküler ve biyobelirteç testlerin etkin kullanımıyla tanı ve tedavideki başarıyı arttırmış ve hasta sonuçlarında iyileşme sağlamıştır [67].

2021 DSÖ Sınıflandırması öncelikle immünohistokimya ve ardından moleküler tekniklerle desteklenen morfolojik bir sınıflamadır. 5. baskıda çoğu tümörün tanı kriterleri 2015 ile temelde aynı kalsa da bilimsel ilerlemeler doğrultusunda birçok yeni ayrıntıya yer verilmiş olup hem benign hem de malign akciğer tümörlerinin tanımı ve sınıflandırmasına ait güncellemeler yapıldı. 2011 IASLC/ATS/ERS rehberi tarafından önerilen adenokarsinom sınıflandırması ile birlikte kesinleştirilen adenokarsinom paternlerinin tanımları kesinleşti, önce 2015 sonra 2021 DSÖ Sınıflandırmasında yerlerini aldılar. Sınıflandırmanın daha doğru yapılması için immünohistokimya vurgusu 2015 yılında yapıldı ve 2021 yılında tüm tümör tiplerinde moleküler patolojideki gelişmelere ve genetik testlere daha çok yer verildi [67]. Akciğer kanserlerinin tanı anında üçte ikisinin ileri evrede olması tanıda küçük biyopsi örneklerinin öncelikli olması ve bu nedenle DSÖ 2021 Sınıflandırmasında 2015'te olduğu gibi küçük tanısal örneklerin sınıflandırılmasına konusuna ayrıca bir bölüm ayrıldı. 2021 DSÖ'nün Akciğer Tümörleri Sınıflandırmasında göze çarpan önemli değişiklikler/öneriler şunlardır [69]:

- Sık görülen akciğer kanserleri için değil nadir görülen kanserler için de genetik testler ve moleküler belirteçlere bakılması
- İnvaziv non-müsinöz adenokarsinomlarda histolojik patern yüzdesine göre baskın tipin belirlenmesi ve standart bir derecelendirme sistemi uygulanması
- Ana tümörün kenarının ötesindeki hava boşlukları içindeki tümör hücreleri olarak tanımlanan ve hava sahaları yoluyla yayılım olarak kısaltılan STAS prognostik önemi olan histolojik bir özellik olarak tanımlandı

- Akciğer nöroendokrin neoplazım sınıflamasında yeni gelişen kavramlar üzerine güncelleme
- Skuamöz hücreli karsinom sınıflandırmasının basitleştirilmesi ve lenfoepitelyal karsinomun skuamöz hücreli karsinom olarak tanımlanması
- Bronşiyal adenom/siliyer mukonodüler papiller tümörün adenomun scc i olarak tanımlanması
- Hyalinize berrak hücreli karsinom, miyoepitelyoma ve miyoepitelyal karsinomun tükürük bezi tipi tümörlerinin yeni tipi olarak tanımlanması
- Torasik SMARCA4-eksikliği olan indifferansiye tümörün tanımlanması gibi değişiklikler yapılmıştır.

Bu sınıflandırma ile akciğer tümörleri epitelyal tümörler, nöroendokrin neoplaziler, mezenkimal tümörler, hematolenfoid tümörler ve ektopik orjinli tümörler olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Akciğer tümörleri histopatolojik alt tipleri ve grupları Tablo 4'te verilmiştir [67].

**Tablo 4.** DSÖ 2021 Akciğer Tümörleri Sınıflaması (Nicholson, Tsao et al., 2021)

<b>EPİTELYAL TÜMÖRLER</b>	
<b>Papillomlar</b>	<b>Skvamöz prekürsör lezyonlar</b>
Skvamöz hücreli papillom, NOS	Skvamöz hücreli karsinoma in-situ
Skvamöz hücreli papillom, inverted	Hafif skuamöz displazi
Glandüler papillom	Orta skuamöz displazi
Mikst skuamöz ve glandüler papillom	Şiddetli skuamöz displazi
<b>Adenomlar</b>	<b>Skvamöz hücreli karsinomlar</b>
Sklerozan pnömositom	Skvamöz hücreli karsinom, NOS
Alveoler adenom	Skvamöz hücreli karsinom, keratinize
Papiller adenom	Skvamöz hücreli karsinom, non-keratinize
Müsinöz kistadenom	Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
Müköz bez adenomu	Lenfoepitelyal karsinom
Bronşioler adenom/silyalı mukonodüler papiller tümör	<b>Büyük hücreli karsinom</b>
<b>Prekürsör glandüler lezyonlar</b>	<b>Adenoskuamöz karsinom</b>
Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH)	<b>Sarkomatoid karsinom</b>
Adenokarsinoma in-situ (AİS)	Pleomorfik karsinom
AİS, non-müsinöz	İgşi hücreli karsinom
AİS, müsinöz	Dev hücreli karsinom
<b>Adenokarsinomlar</b>	Karsinosarkom
Minimal invaziv adenokarsinom (MİA)	Pulmoner blastom
MİA, non-müsinöz	<b>Diğer epitelyal tümörler</b>
MİA, müsinöz	NUT karsinom
İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom	Torasik SMARCA-4 kaybı gösteren indiferansiye tümör
Lepidik adenokarsinom	<b>Tükürük bezi tipi tümörler</b>
Asiner adenokarsinom	Mukoepidermoid karsinom
Papiller adenokarsinom	Adenoid kistik karsinom
Mikropapiller adenokarsinom	Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Solid adenokarsinom	Pleomorfik adenom
İnvaziv müsinöz adenokarsinom	Miyoepitelyoma
Mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom	Miyoepitelyal karsinom
Kolloid adenokarsinom	Hyalinize berrak hücreli karsinom
Fetal adenokarsinom	
Enterik tip, adenokarsinom	
Adenokarsinom, NOS	

**Tablo 4. (devam) DSÖ 2021 Akciğer Tümörleri Sınıflaması (Nicholson, Tsao et al., 2021)**

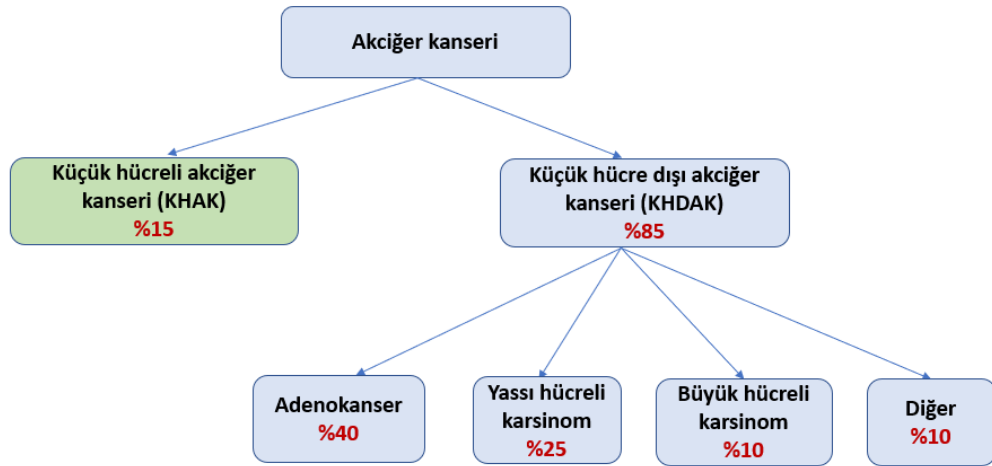
<b>Akciğer Nöroendokrin Neoplazileri</b>	<b>Mezenkimal Tümörler</b>
<b>Prekürsör lezyon</b> Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi  <b>Nöroendokrin tümörler</b> Karsinoid tümör, NOS/nöroendokrin tümör, NOS Tipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 1 Atipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 2  <b>Nöroendokrin karsinomlar</b> Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinomlar Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar	Pulmoner hamartom Kondrom Diffüz lenfanjiomatozis Plöropankimal blastom İntimal sarkom Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör Pulmoner miksoid sarkom/EWSR1-CREB1 füzyonlu PEComatöz tümörler Lenfanjioleiomyomatozis Benign PEComa Malign PEComa
<b>Ektopik Orjinli Tümörler</b>	<b>Hematolenfoid Tümörler</b>
Meningioma Melanom	MALT lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS Lenfomatoid granülomatozis, NOS Grade 1 Grade 2 Grade 3 İntravasküler büyük B hücreli lenfoma Langerhans hücreli histiyositozis Erdheim Chester hastalığı

### 2.1.3.3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KHDAK tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85'ini oluştururken KHAK yaklaşık %15'inden sorumludur [5]. KHAK'nin daha agresif seyretmesi, tanı anında metastatik olması ve genellikle cerrahi tedavi şansının olmaması nedeniyle bu ayrımın yapılması klinik olarak önemlidir [66]. KHAK histolojik olarak az sitoplazmalı olması, nükleolu olmaması veya belirsiz olması, ince granüler kromatin içermesi, hücre sınırlarının iyi seçilememesi, yüksek mitotik aktivite içermesi ve nöroendokrin farklılaşma göstermesi (CD-56, sinaptofizin, kromogranin, nöral hücre adezyon molekülü-NCAM pozitif) ile KHDAK'den ayrılır [66, 70]. Tüm akciğer kanserlerinin (KHDAK ve KHAK) beş yıllık

sağkalım oranı %19 iken, KHDAK’inde beş yıllık sağkalım oranı %23 ile KHAK’den (%6) daha yüksektir [71, 72].

KHDAK’lerinin büyük bir çoğunluğunu oluşturan 3 ana grup vardır: Adenokarsinom (ADK, ~%40), skuamöz hücreli karsinom (SHK, %25-30) ve büyük hücreli karsinom (BHK, %10-15). Histopatolojik olarak bu üç ana grubun özelliklerini taşımayan ve alt tipi belirsiz/belirlenemeyen “not otherwise specified” (NOS) olarak kısaltılan dördüncü bir grubun oluşmasına yol açmıştır. Bu dört grup dışında diğer daha nadir görülen histolojik alt tipler adenoskuamöz karsinom, pleomorfik sarkomatoid karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve karsinoid tümördür. Ülkemizde akciğer kanseri olgularının %45-50’sini ADK, %25-30’unu SHK, %2’sini BHK oluşturmaktadır [7]. Akciğer kanseri ve KHDAK’nin alt tipleri ve yüzdeleri Şekil 1’de verilmiştir [73].



**Şekil 1.** Akciğer kanseri ve KHDAK Alt Tipleri ve Yüzdeleri

Şekil 1[73] numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

### 2.1.3.3.1. Adenokarsinom

ADK şu anda en sık görülen akciğer kanseri türü olup akciğer kanserlerinin yaklaşık %40’ını oluşturmaktadır. ADK görece sıklığı giderek artmaktadır [74, 75]. Sigara içme alışkanlıklarındaki değişiklikler nedeniyle, tam kanıtlanmış olmamasına rağmen 1960’lardan itibaren düşük katran içeren filtreli sigaraların piyasaya sürülmesi ve sigara üretiminin %90’ını oluşturması nedeniyle, SHK’u geçerek en sık görülen akciğer kanseri olduğu düşünülmektedir [76]. Filtrelenmiş sigara kullanımıyla tütün dumanının akciğerlerin daha periferine dağılması ve özellikle kadınların da sigara içmeye başlamasıyla ADK insidansı artmıştır. Buna bağlı olarak akciğer kanseri profili ve risk faktörlerindeki değişimler, özellikle cinsiyetler arası sigara içme prevalansındaki farkın azalması kadınlarda akciğer kanseri insidansında artışa

kısmen katkıda bulunmuş olabilir [77]. Daha çok periferik yerleşimli lezyonlar kadınlarda, sigara içmeyen veya eski hafif sigara içici (10 paket/yıldan daha az sigara içme öyküsü) ve 60 yaşından küçüklerde en sık görülen primer akciğer kanseridir [66, 70].

Ülkemizde de durum benzer olup 2013 yılında akciğer kanserleri içerisinde ADK insidansı %40,2 iken 2017 verilerine göre artarak %47,7'ye yükselmiştir. Erkeklerde sıklığı %43,2 iken kadınlarda sıklık %68,9'dur. Bir yandan ADK insidansı artarken diğer yandan NOS insidansınının 2013 yılına (%18,8) göre 2017 yılında (%13,7) daha düşük olması aslında eş zamanlı patolojik tanının doğruluğunun giderek arttığını göstermektedir [78].

ADK küçük hava yolu epitelinde yer alan ve tiroid transkripsiyon faktör (TTF-1) ve napsin A gibi immünohistokimyasal belirteçleri sentezleyen alveoler hücrelerden köken alır [79]. Lezyonların sırasıyla bronşiyal ve alveoler epitel hücreleri olan tip 2 pnömositler veya Clara hücrelerinden gelişmesi beklenir ve morfolojik olarak farklılık gösterebilirler [80]. ADK patolojisi ya neoplastik gland formasyonu ile birlikte pnömosit markerların ekspresyonu (Napsin A ekspresyonu olsun ya da olmasın TTF-1 ekspresyonu) ya da intrastoplazmik mütin varlığında oluşur [81].

2021 DSÖ Sınıflandırmasında aynı histopatogeneze sahip benign prekürsör, preinvaziv ve invaziv lezyonlar aynı grupta toplandı. Her bir tümör tipinde farklı klinik özellikler ve histopatolojik paterne sahip tümörler alt tip olarak tanımlandı. İnvaziv non-müsinöz ADK'un benzer şekilde 5 alt grubu mevcuttur [82]. Akciğer ADK'ları preinvaziv lezyonlardan invaziv adenokarsinoma kadar geniş bir spektruma sahiptir [83]. Neoplastik gland formasyonunun yapısı ve büyüklüğüne göre müsinöz ve non-müsinöz olmak üzere ikiye ayrılır [81]. İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom, akciğer kanserlerinin en yaygın alt tipidir ve immünohistokimyasal veya morfolojik olarak glandüler farklılaşma gösteren malign epitelyal tümörlerden oluşur [83]. Morfolojik olarak glandüler farklılaşmanın kanıtı lepidik, asiner, papiller veya mikropapiller büyüme paternlerinin varlığının gösterilmesine dayanır [67]. Akciğer ADK'ları çoklu patern ve oran kombinasyonlarıyla bulunup histolojik olarak heterojendir [82]. Baskın histolojik alt tipi (paterni) ve tümörün derecesini belirlemek için her bir histolojik paternin yüzdesi, %5'lik artışlarda kaydedilmelidir [67]. İnvazyonun derecesi, lepidik patern dışındaki diğer histolojik alt tiplerde (asiner, papiller, mikropapiller, solid veya daha az sıklıkta kolloid, fotal, enterik tip veya IMA) ya da miyofibroblastik stromayı infiltrate eden tümör odaklarında değerlendirilmelidir [67].

Son yıllarda hasta prognozu ve sağ kalımı ile daha uyumlu ve önemli değişiklikler barındıran bir ADK morfolojik ve moleküler sınıflandırması oluşturulmuştur. Tümör evreleme



sistemi de bu değişiklikler doğrultusunda güncellenmiştir [83]. Müsinöz ADK'lar papiller, mikropapiller, solid ve kribriform yapıya sahip olabilseler de DSÖ tarafından müsinöz ADK'ların büyüme paternlerine göre derecelendirmesi önerilmez. Non-müsinöz ADK'lar asiner, papiller, mikropapiller, lepidik ve solid olmak üzere alt tiptelere ayrılır. Bu alt tiplerin patolojik tanımlaması prognozu belirlemesi nedeniyle önemlidir. Örneğin solid, mikropapiller, ve asiner non-müsinöz ADK'un kribriform alt tipi kötü prognozla ilişkilidir [84]. Daha nadir görülen alt tipler fetal, kolloid, enterik tip, lenfoepitelyal ADK'lardır [81].

Akciğer ADK'nun patolojisi, moleküler biyolojisi, onkolojisi, radyolojisi ve cerrahisindeki ilerlemeler ve yenilikler doğrultusunda 2011 IASLC/ATS/ERS tarafından yayınlanan rehberde uluslararası bir multidisipliner sınıflandırma yapıldı ve akciğer ADK paternlerinin tanımları kesinleşti. Sırasıyla 2015 ve 2021 DSÖ Sınıflandırmasında yerlerini aldılar [83]. Bu bilgiler ışığında sınıflandırmanın doğruluğunu daha da arttırmak için 2015 DSÖ Akciğer Tümör Sınıflandırmasında immünohistokimyanın önemi vurgulandı [68]. 2021 DSÖ Akciğer Tümör Sınıflandırmasında ise morfolojik bir sınıflandırma olup, önce immünohistokimya ve ardından moleküler belirteçlerle desteklenmektedir. 2021 DSÖ'de moleküler patolojideki gelişmeler oldukça ön plandadır [67]. DSÖ akciğer adenokarsinomlarını prekürsör glandüler lezyonlar; atipik adenomatöz hiperplazi (AAH), adenokarsinoma in-situ (AIS) ve minimal invaziv adenokarsinom (MIA) olarak tanımlar; invaziv adenokanserleri ise invazyon derecesine göre sınıflandırır [69]. AAH tanımı çapı 5mm'den küçük olan ve invazyon içermeyen lezyonlar için kullanılır. AIS çapı 5mm'den büyük 3 cm'e eşit veya daha küçük lepidik patern içeren prekürsör lezyonlar olarak tanımlanır, invazyon içermez. MIA ise çapı 3 cm'e eşit veya daha küçük ancak 5mm'den daha az invazyon içeren adenokarsinom olarak tanımlanır. Lenfovasküler invazyon, plevral invazyon veya STAS varlığında tümör çapı ve invazyon derecesi MIA'ya uysa bile MIA terminolojisi kullanılmaz. 5mm'den daha büyük bir invaziv bileşenin varlığında ise invaziv ADK'dan bahsedilir [83]. Akciğer adenokarsinom ve prekürsör lezyonlarının 2021 DSÖ Sınıflaması Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5.** Akciğer adenokarsinom ve prekürsör lezyonlarının 2021 DSÖ Sınıflaması

<b>PREKÜRSÖR GLANDÜLER LEZYONLAR</b>	
I.	<u>Atipik Adenomatöz hiperplazi (AAH)</u>
II.	<u>Adenokarsinoma in situ (AIS)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIS, non-müsinöz</li> <li>• AIS, müsinöz</li> </ul>
<b>ADENOKARSİNOM</b>	
I.	<u>Minimal invaziv adenokarsinom (MIA)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MIA, müsinöz</li> <li>• MIA, non-müsinöz</li> </ul>
II.	<u>İnvaziv adenokarsinom</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Lepidik adenokarsinom</li> <li>➤ Asiner adenokarsinom</li> <li>➤ Papiller adenokarsinom</li> <li>➤ Mikropapiller adenokarsinom</li> <li>➤ Solid adenokarsinom</li> </ul> </li> <li>• İnvaziv müsinöz adenokarsinom (IMA) <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz ADK</li> </ul> </li> </ul>
III.	<u>Kolloid adenokarsinom</u>
IV.	<u>Fetal adenokarsinom</u>
V.	<u>Enterik tip adenokarsinom</u>
VI.	<u>Adenokarsinom, NOS</u>

#### 2.1.3.3.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

SHK en sık görülen ikinci akciğer kanseridir. 1980'lerden sonra sigara içiminde azalmayla paralel bir şekilde sıklığı azalarak ADK'un gerisine düşmüştür. SHK kronik inflamasyona bağlı bronş epitelinde oluşan morfolojik değişikliklerden meydana gelir. Bu değişiklikler sırasıyla bazal hücre hiperplazi, metaplazi, displazi ve karsinoma in-situdur. Skuamöz hücreli displazi epitelde atipi olması durumudur ve bunların çoğu invaziv karsinoma ilerlemez ancak displazinin devam ettiği yüksek riskli lezyonlarda invaziv karsinom gelişebilir [85]. Erken evre noninvaziv prekürsörden yüksek dereceli az diferansiye işsi hücreli karsinoma kadar değişen spektrumda alt tipi vardır. Skuamöz prekürsör lezyonlar olan skuamöz hücreli displazi ve skuamöz hücreli karsinoma in-situnun ağır sigara içicilerde

invaziv kansere dönüşme riski yüksektir ve sigaranın bırakılması veya bronkoskopik işlemlerle bu lezyonlar gerileyebilir [86].

20. yüzyılın başlarında filtrelenmemiş sigaraların seri üretimi, tütün dumanının distal küçük hava yollarından ziyade öncelikle trakea ve bronşların etkilenmesine ve özellikle erkeklerde SHK sıklığında artışa neden olmuştur [87]. SHK santral yerleşimli, ana veya lobar bronşlardaki skuamöz hücre benzeri değişim odaklarından kaynaklanan epitelyal hücrelerden oluşur [88]. Tütün kullanımıyla güçlü bir şekilde ilişkili olup KHAK gibi sigara içenlerde en sık görülen iki kanserden biridir [66, 70]. Skuamöz hücre farklılaşmasını gösteren immünohistokimyasal belirteçlerin (p40, p63, CK5, CK5/6) pozitifliği ya da hücreler arası desmozom (hücreler arası köprü) varlığı ve/veya tümör hücrelerinin keratin üretimi gibi özelliklere sahip olmasıyla histolojik tanısı koyulur [89]. Bu bulgular diferansiyasyon derecesine göre farklı oranlarda görülebilir.

2021 DSÖ SHK Sınıflandırmasında birkaç küçük düzenleme dışında büyük bir değişiklik olmamıştır. “Epidermoid karsinom” terminolojisinin kullanımı artık önerilmemektedir. 2015 DSÖ Sınıflandırmasında epitelyal tümörlerin “diğer-sınıflandırılmayan karsinomlar” grubunun bir alt tipi olan lenfoepitelyal benzeri karsinom, 2021 DSÖ Sınıflandırılmasında lenfoepitelyal karsinom olarak yeniden adlandırıldı ve SHK sınıfının bir alt tipi olarak tanımlandı. Bazaloid tip SHK’un alt tipi olmaya devam etmekte olup non-keratinize ve keratinize alt tipler birlikte SHK’un üç histolojik alt tipinden birini oluşturmaktadır [67]. Keratinizasyon gösterenlere keratinize tip; keratinizasyon göstermeyenlere non-keratinize tip; tümör  $\geq$ 50 bazaloid özellik gösteriyorsa bazaloid tip olarak sınıflandırılmıştır. Büyük tümörlerde santral nekroza bağlı kaviteasyon görülebilir [81].

Non-keratinize SHK’u morfolojik olarak tanımak her zaman çok kolay değildir ve adenokarsinom ve diğer tümörlerden ayrımının yapılması için immünohistokimyasal belirteçlerden faydalanmak önerilmektedir [68]. p40 en spesifik belirteç olup p63 ve CK5/6 önerilen diğer belirteçlerdir. Bazı adenokarsinomlarda skuamöz belirteçlerin fokal pozitifliği ve bazı non-keratinize SHK’lerde de zayıf fokal TTF-1 pozitifliği olabileceği tanı anında dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur.

Bazaloid skuamöz hücreli karsinom akciğer kanserinin nadir bir histolojik varyantıdır ve hem bazal hücreli karsinom hem de skuamöz hücreli karsinomun sitolojik ve doku mimarisi özelliklerini taşır. Bazaloid komponentinin  $\geq$ 50 olması tanı için gereklidir. Periferik palizatlanma ve lobüler yapılanma gösteren ve kötü diferansiye bir tümördür [90].

Lenfoepitelyal karsinom sigara içmeyen gençlerde ve kadınlarda daha sık ve oldukça nadir görülen, prognoz ve sağ kalım oranları diğer KHDAK'lerine göre daha iyi olan bir akciğer kanseri varyantıdır. Sıklıkla Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkili ve değişen oranlarda lenfoplazmatik infiltrasyon gösteren az diferansiye SHK alt tipidir. CK5/6, p40, p63 ile yaygın pozitif boyanır ve farklı sınırsız büyüme paterni gösterir [91].

#### **2.1.3.3.3. Büyük Hücreli Karsinom**

Sigara içenlerde görülen, nadir ve agresif bir akciğer kanseri alt tipidir. Rezeksiyon materyalinde ADK, SHK ve nöroendokrin tümörlerin dışlanmasıyla tanı koyulur. Malign glandüler veya skuamöz diferansiyasyon göstermeyen ve KHAK'nin sitolojik özelliklerini taşımayan indiferansiye malign epitelyal tümörlerdir. Büyük hücreli karsinomun ışık mikroskopunda görülemeyecek kadar diferansiyasyonunu kaybetmiş SHK veya ADK olduğu düşünülmektedir. Hücreler orta genişlikte sitoplazmaya, büyük nükleusa ve geniş nükleole sahiptirler. Genellikle nekroz içeren periferik kitle olarak saptanır. BHK bir dışlama tanısı olması nedeniyle büyük rezeksiyon edilen tümörlerde tanı konulması önerilir. Küçük endoskopik biyopsilerle ve sitolojik örneklerle tanı koymak uygun değildir. Küçük biyopsi örneklerinde SHK veya ADK karsinom tanısı morfolojik veya immünohistokimyasal olarak konulamamışsa tanının KHDAK, NOS şeklinde ifade edilmesi önerilmektedir [68].

#### **2.1.3.3.4. Adenoskuamöz Karsinom**

Adenoskuamöz karsinom hem adenokarsinom hem de skuamöz karsinom komponentlerinden oluşan nadir görülen bir akciğer kanseridir. Mikroskopik olarak her iki alt tipin histolojik özelliklerini değişen oranlarda içerebilir ancak malign glandüler ve skuamöz komponentlerinin her biri adenoskuamöz karsinomun en az %10'unu oluşturmalıdır [92]. Akciğer kanserlerinin heterojenitesini yansıtan histolojik olarak miks tipte bir tümördür. Bu nedenle histolojik bileşenlerin kesin tanısı ve oranının değerlendirilmesi için geniş örnekleme yapılabilecek rezeksiyon materyaline ihtiyaç vardır. Glandüler yapı içermeleri nedeniyle bu tümörlerde moleküler belirteçlere bakılması önerilmektedir [93]. Pür SKH ve pür ADK'a göre daha agresif ve kötü prognoza sahiptir [94].

#### **2.1.3.4. KHDAK'de Moleküler Patogenez**

Akciğer kanserleri genetik bozuklukların en fazla görüldüğü kanserlerden biridir. Moleküler biyolojideki gelişmelere rağmen halen genetik bozuklukların bir kısmı

aydınlatılamamıştır. Bu genetik değişikliklerin ırk, cinsiyet ve sigara içme durumu gibi özelliklerle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir [95, 96]. Moleküler temelli kanser biyolojisindeki gelişmeler ADK'ların %60 ve SHK'ların %20'sinin tanımlanmış bir gen imzası/ifadesine sahip olduğunu göstermeye ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur [95].

Akciğer kanseri mutasyonun çok fazla görüldüğü solid tümörlerin başında gelmektedir ve birçok vakada tütün karsinogenezinin bu durumdan sorumlu olabileceği vurgulanmaktadır [97]. Akciğer tümör patogenezi içerisinde birçok genetik ve epigenetik değişiklikleri barındıran oldukça karmaşık ve heterojen bir durumdur. Onkogenlerin aktivasyonu ve tümör supresör genlerin inaktivasyonu gibi birtakım progresif ve kümülatif mutasyonlar sonucu birçok hücrel yolağın bozulmasıyla çok aşamalı bir süreç sonrası gelişir [65].

Akciğer kanserinin KHDAK ve KHAK olarak iki ana gruba ayrılması ve hala daha yaygın kullanımına rağmen, genomik profillerdeki ilerlemeler doğrultusunda akciğer kanserlerinin aynı zamanda tümör belirteçleri ve gen ekspresyonu, mutasyonları, amplifikasyonları ve rearanjmanları gibi genetik değişikliklerle karakterize edildiği ve bu gelişmelerin akciğer kanseri sınıflandırılmasında köklü değişiklikler meydana getirdiği unutulmamalıdır [10]. 2000'lerden önce tümör hücresinin büyümesi ve çoğalmasını ve bunun devam ettirilmesi/sürdürülmesini sağlayan kritik role sahip bazı proteinlerin "öncü/yürütücü/sürücü (*driver*) gen mutasyonu" adı verilen bazı spesifik gen mutasyonları sonucunda meydana geldiği anlaşılmıştır [81]. Akciğer kanseri moleküler patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla sürücü mutasyonların tanımlanması ve spesifik inhibitör tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamış olup akciğer kanseri tedavisinde ve hasta sonuçlarında devrim yaratmıştır [10]. Birden fazla gende meydana gelen somatik değişiklikler artan onkogeneze ve bu moleküler yolu bloke eden hedefe yönelik tedavilere karşı artmış duyarlılıkla ilişkilidir. Daha çok ADK'da görülen bu mutasyonlar EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, MET, RET, NTRK1-3, HER2, FGFR1 ve DDR2 genlerini içerir [98, 99].

Bu mutasyonlar gençlerde ve hiç sigara içmeyenlerde ya da 10 yıldan daha uzun süredir sigarayı bırakmış olanlarda veya 15 paket/yıldan daha az sigara içme öyküsü olanlarda daha sık görülmekle birlikte sigara içenlerde de görülebilir [100]. Tümör büyümesini teşvik eden bu genlerdeki amplifikasyonlar, nokta mutasyonları ya da yeniden yapısal düzenleme sonucu ortaya çıkan füzyon proteinleri onkogen yollarında kontrolsüzleşmeye neden olur. Tümör hücresinin yaşaması için bahsedilen bozuk (*aberran*) sinyal aktivasyonunun

devamlılığı gerekmektedir ve bu da onkogen bağımlılığını meydana getirmektedir. Onkogen bağımlı akciğer kanserlerinin büyük bir çoğunluğunu ADK'lar oluşturmaktadır [100]. Onkogen bağımlılığı için gerekli olan *driver* moleküller aynı zamanda güçlü birer prediktif biyobelirteç ve hedefe yönelik tedaviler için moleküler temeli oluşturmakla birlikte bu tedavilere karşı oldukça hassastırlar. En sık görülen ve hedefe yönelik tedavilerin kullanıldığı onkogenler Tablo 6'da özetlenmiştir [100].

**EGFR:** Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) geni diğer adıyla HER1 hücre yüzeyinde bulunan ve hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozu gibi görevleri olan PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK ve JAK/STAT sinyalizasyon yollarında görev alan reseptör tirozin kinaz proteinini kodlar [101]. Akciğer ADK'unda EGFR somatik mutasyonu nedeni bilinmeyen bir şekilde etnik kökenlere göre farklılık göstermekte olup Asya kökenlilerde yaklaşık %45 ve beyaz ırkta yaklaşık %10 oranında görülmektedir [102]. EGFR mutasyonu genellikle genç hastalarda, kadınlara, hiç sigara içmeyenlerde veya az sigara içenlerde, non-müsinöz lepidik ve papiller patern ADK'larda görülme sıklığı daha fazladır [67, 100]. EGFR mutasyonlarının çoğu 18-21. ekzonları arasında görülmekte olup %90'ını exon 19 delesyonu ve exon 21'de L858R nokta mutasyonu oluşturmaktadır [103]. Tirozin kinaz inhibitörlerine (TKI) karşı gelişen en sık kazanılmış direnç mekanizması exon 20'de görülen T790M bekçi (*gatekeeper*) mutasyonu ile meydana gelmektedir [104]. Daha önce tedavi almamış hastalarda T790M mutasyonu tespit edildiğinde “*germline*” mutasyon olarak bulunuyor olabilir, herediter kanser sendromuna işaret edebilir ve bu hastalarda genetik danışmanlık önerilmektedir [105].

**ALK:** Anaplastik büyük hücre kinaz (ALK) normalde akciğerde eksprese edilmeyen bir transmembran tirozin kinazdır [106]. KHDAK'lerinde ALK rearranjlarının çoğu 2007 yılında keşfedilen, sitoplazmik kimerik protein kodlayan EML4-ALK (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 geni ile anaplastic lymphoma kinase) füzyon geninden oluşur ve kromozom 2p'deki translokasyon ve inversiyonlardan kaynaklanır [107]. ALK aktivasyonu hücre proliferasyonu ve apoptozun inhibisyonu ile ilişkilidir. KHDAK'lerinde görülme sıklığı yaklaşık %5 olup, çoğunu ADK (%97) ve küçük bir kısmını SHK oluşturur, taşlı yüzük hücreli ve asiner histopatolojik alt tiplerde daha sık görülür. Gençlerde, hiç sigara içmeyenlerde veya hafif sigara içme (<15 paket/yıl) öyküsü olanlarda ALK pozitiflik oranı %22, ve eğer bu hastalarda EGFR negatif saptanırsa %33'e kadar çıkabilmektedir. ALK rearranjmanı içeren tümörler ALK inhibitörlerine karşı duyarlıdırlar [108-110].

**ROS1:** C-ros onkogeni 1 (ROS1) KHDAK gibi diğer kanserlerin de oluşumuna ve devamlılığına neden olan hücre büyüme ve hayatta kalma sinyal yollarında görev alan transmembran reseptör tirozin kinaz proteinini kodlayan bir protoonkogendir [111]. ROS1 füzyonuyla sonuçlanan kromozomal rearranjan ROS1 sürücü onkogen oluşumunun ana mekanizmasıdır [112]. KHDAK’de nadir olup akciğer ADK’da görülme oranı %1-2’tür [111]. ROS1 TKI’lerinin klinik aktiviteleri ilk kez KHDAK hastalarında prospektif olarak araştırılmıştır. ROS1 TKI ROS1 ve ALK kinaz domainleri yaklaşık %70 oranında benzer olması dolayısıyla bir ALK, ROS1 ve MET TKI olan krizotinibe oldukça duyarlıdır ve inhibisyon sonrası benzer konformasyonu gösterirler. CD74-ROS1 (%44) KHDAK’de en sık görülen ROS1 füzyonudur. KHDAK’de ROS1 füzyon varlığı diğer sürücü mutasyonlarla (ALK, RET) birbirini dışlama eğilimindedir [112]. ALK rearranjan görülen fenotipi olan genç (median yaş 50 yıl) ve hiç sigara içmeyen (%80) veya hafif sigara içme öyküsü olan hastalarda daha fazla görülür [113-115]. ROS1 füzyonu aynı zamanda KHDAK’de yüksek venöz tromboemboli riskiyle ilişkilidir [116].

**KRAS:** Kirsten ras onkogen (KRAS) geni küçük guanin trifosfataz (GTPaz) ailesinden bir G proteini kodlar ve RAF, MEK, ERK proteinlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır [117]. KHDAK dahil birçok kanser türünde görülebilen, yüksek mutasyon oranına sahip ve mortaliteyle ilişkili uzun yıllardır iyi bilinen bir onkogendir [118]. KHDAK’inde hem fonksiyon kazandırıcı (*gain-of-function*) mutasyonların hem de onkojenik sürücü mutasyonlarının (%25) en sık sebebidir [119]. Kayıp tek nokta (*single point missence*) mutasyonları asıl hakimiyeti oluşturur ve bunların %98’ini kodon 12 (G12), kodon 13 (G13) ve kodon 61’de (Q61) bulunur [120]. KHDAK’de en sık G12C mutasyonu görülür ve KRAS mutasyon pozitifliği olanların %46’sından sorumludur [119, 121]. KRAS mutasyonları KHDAK’de çeşitli biyolojik fonksiyonlarının yanında hem prediktif hem de prognostik etkiye sahiptir [122]. Müsinöz ve solid ADK, sigara içmeyenlerde, erkeklerde ve Batı toplumlarında daha sık görülür [117].

**BRAF:** BRAF geni RAS/RAF/MEK/ERK yolağında hücre proliferasyonu ve yaşamında rol alan bir serin/treonin kinaz proteini kodlar. KHDAK vakalarının %4’ünde BRAF mutasyonu görülür ve bunların %50’sini V600E mutasyonu oluşturur [123]. BRAF V600E mutasyonu non-müsinöz mikropapiller paterne sahip ADK’larda, kadınlarda ve sigara içmeyenlerde daha sık görülürken non- V600E mutasyonu erkeklerde, sigara içenlerde ve müsinöz ADK’larda daha sık görülür. [124-127]

**MET:** Mezenkimal epitelyal transizyon (MET) hepatosit büyüme faktörü (HGF) için bir transmembran yüzey reseptör tirozin kinazdır. MET geninde amplifikasyonlar, MET ekzon 14 (METex-14) atlama (*skip*) mutasyonları ve ekzon 14 delesyonları sonucu oluşan anormal MET sinyali çeşitli hücre yolaklarını aktifleyerek tümörün büyümesi, hayatta kalması, invazyonu ve metastazı ile sonuçlanır [128]. METex-14 *skip* mutasyonu prevalansı KHDAK histopatolojik alt tipine göre farklılık gösterir; ADK %2-3, SHK %: 2; sarkomatoid karsinomda %20-30'dir [129-131]. MET amplifikasyonu ise tedavi almamış KHDAK'de %2-4 oranında görülmekte olup EGFR mutant KHDAK'inde TKI'lerine karşı kazanılmış direnç gelişmesi halinde %5-20 oranında görülmektedir [132-134].

**Tablo 6.** KHDAK'de görülen onkogenler

Gen	Değişiklik	Oran
EGFR	<i>Mutasyon</i>	%10 – 35
KRAS	<i>Mutasyon</i>	%15 – 25
ALK	<i>Rearranjman</i>	%3 – 7
MET	<i>Amplifikasyon</i>	%2 – 4
BRAF	<i>Mutasyon</i>	%1 – 3
RET	<i>Rearranjman</i>	%1
ROS1	<i>Rearranjman</i>	%1

#### 2.1.4. Akciğer Kanserinde Erken Tanı, Tarama ve Önleme

Akciğer kanseri tüm dünyada kanserlerin en sık ikinci sebebi ve kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedeni olması dolayısıyla erken tanı ve tarama alanlarındaki ilerlemelere ek olarak günümüzde akciğer kanserinden koruyucu ve önleyici çalışma konuları önem kazanmıştır. 1950'lerden beridir akciğer kanseri etyolojisinde sigaranın rolü iyi bilinen, tartışmasız ve çok önemli bir konudur. Sigara akciğer kanserli hastaların %85-90'ından sorumludur [135, 136]. Sigarayı bırakan kişilerde akciğer kanseri gelişme riski uzun yıllar yüksek seyrederek ve sonrasında azalmakla birlikte hiçbir zaman hiç sigara içmemiş kişi düzeyine inmez [137]. Bu nedenle adolesanlarda sigaraya başlamanın önlenmesi ve/veya erişkinlerde sigaranın bırakılmanın sağlanmasıyla akciğer kanseri önlenabilir ve azaltılabilir.



Sigarayı yeni bırakanlar ve akciğer kanseri için yüksek risk taşıyanlar için ise tarama ve erken tanı akciğer kanseri gelişimini önlemek ve mortaliteyi azaltmak için tek seçenektir [138].

Akciğer kanserinde tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen sağkalım oranlarında çok büyük değişiklikler olmamıştır. Bunun nedeni çoğu hastanın ileri evrede tanı almasıdır. Akciğer kanserinde 5 yıllık toplam sağkalım %21 olup hastaların %79'u lokal ileri evre veya metastatik hastalıkla karşımıza çıkmakta ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %32 ve %6'dır. Erken evrede tanı alanlar tüm vakaların sadece %15'ini oluşturur ve 5 yıllık sağkalım oranı %59'dur [139]. Erken evrede tanı koyulmasıyla sağkalımda iyileşme sağlanması akciğer kanserinde çeşitli tarama ve erken teşhisin önemini arttırmış ve bunun için yıllar içerisinde birçok yöntemin geliştirilmesine neden olmuştur.

İlk tarama çalışmaları 1970'li yıllarda akciğer filmi ve balgam sitolojisiyle yapılmış ancak mortalitede belirgin bir yarar gösterilememiş [140]. 3 yıl boyunca yıllık akciğer grafisiyle yapılan büyük bir hasta grubu içeren PLCO (prostat, akciğer, kolorektal, over kanseri) tarama çalışmasında da mortaliteyi azalttığına dair bir bulgu saptanmamış [141].

Sonraki çalışmalar pulmoner nodül saptamada akciğer grafisine göre daha duyarlı olan milimetrik nodülleri saptayabilen düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile yapılmaya başlandı. En büyük ve en önemli DDBT çalışması 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılmaya başlanan çok merkezli randomize kontrollü National Lung Screening Trial (NLST) (53,454 olgu) çalışmasıdır. Çalışmaya en az 30 paket/yıl sigara içen veya içmiş, ancak son 15 yıl içinde bırakmış, 55-74 yaş arasındaki akciğer kanseri gelişimi açısından yüksek riskli (yaş ve sigara öyküsüne göre) olan sağlıklı dahil edilmiş, 6,5 yıl boyunca takip edilmişler ve toplamda 3 defa olmak üzere 2 yıl süresince yıllık DDBT ile ve karşılaştırmalı olarak standart akciğer grafisiyle taranmışlar. 6,5 yıllık takip sonunda akciğer kanserine bağlı mortalite oranlarının akciğer grafisine kıyasla DDBT ile tarama yapılanlarda %20 daha az olduğu gösterilmiştir. DDBT ile ileri tarama yapmanın erken evrede saptanan akciğer kanseri oranlarının arttığı, geç evrede yakalanan kanser oranlarının azaldığı ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının %6,7 azaldığı da çalışmanın diğer olumlu sonuçları olarak gösterilmiştir. Yüksek riskli hastalarda düşük doz toraks BT ile tarama yapılmasının kansere bağlı ölümü %20 azalttığı gösterilmiştir. Olumlu sonuçlanan ilk tarama çalışması olan NLST 2011 yılında yayınlandıktan sonra akciğer kanseri taramasında yeni bir dönemi başlatmıştır [142].

Avrupa'nın en büyük DDBT tarama çalışması olan Netherlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) (15,822 olgu) 2003 yılında başlamış olup sonuçları 2018

Akciğer Kanseri Dünya Kongresinde açıklandı ve yılında yayınlandı. 50-74 yaş arasında sigara içen veya sigarayı bırakmış akciğer kanseri açısından yüksek riskli kişiler 5,5 yıl boyunca belirli zaman aralıklarında (bazal BT ve sonrasında 1, 3 ve 5,5. yılda takip BT'leri) toplamda 4 kez DDBT ile taranmış ve hiçbir görüntüleme yapılmayan kontrol grubuyla karşılaştırılmışlar. NELSON çalışmasına göre DDBT ile tarama yapılan ve 10 yıl takip edilen hastaların bu süre sonunda akciğer kanserine bağlı mortalitenin %24 azaldığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra hayat kalitesinde artış, sigarayı bırakma ve maliyet-etkin gibi pozitif etkileri de gösterilmiş ancak tüm nedenlere bağlı mortalitede değişiklik saptanmamıştır [143]. NELSON çalışması DDBT tarama sonuçlarını herhangi bir görüntüleme yöntemiyle tarama yapılmayan bir kontrol grubuyla karşılaştırması bakımından ilk randomize kontrollü çalışmadır.

Amerika (NLST) ve Avrupa (NELSON) çalışmaları karşılaştırıldığında; NLST çalışması 55-74 yaş arasında en az 30 paket/yıl sigara öyküsü olan aktif sigara içen veya son 15 yıl içerisinde sigara içmeyi bırakmış olan 53,484 sağlıklı katılımcı çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar akciğer grafisi veya başlangıç toraks tomografisi ve takip eden 2 yıl boyunca çekilen DDBT grubuna randomize edildi. Yıllık periyotlarda toplamda 3 görüntüleme yapıldı. NELSON çalışması 15,822 kişilik katılımcı grubu; 50-75 yaş arasında, son 30 yıldır günde 10 sigara kullanımı veya 10 yıl içinde 20 yıldır günde 15 sigara içen, tarama aralığı; başlangıç, 1. 3. ve 5,5. yıl, takip süresi; 10 yıl ve nodül takip stratejisi; volümetrik olması gibi NLST ile farklılık gösteren başlıca özellikleridir. NLST takip stratejisi pulmoner nodül çapından oluşurken NELSON'da nodülün hacmi ve ikiye katlanma zamanıdır (*volüm-doubling time*) ve iki tarama sistemi arasındaki temel farklardan birini oluşturmaktadır [144].

Bir kanser türünün taranabilmesi için taranan kanser türünün toplumda yüksek prevalans ve insidansa sahip olması, önemli morbidite ve mortalite sebebi olması, tedavisi ekonomik yük oluşturmalı, erken tanıda etkili tedavi seçenekleri olması ve hastalığın prognozu öngörülebilir olmalıdır. Tarama yapılan hasta popülasyonunda kansere bağlı mortaliteyi azaltmalıdır. Tarama testleri prelinik evrede tanı koydurabilmeli, yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip, güvenli ve ucuz olmaları gerekmektedir. Kanser taramaları hedef popülasyonun %70'ini kapsamalı ve toplum için olası yararları zararından daha fazla olmalıdır [145].

Ülkemizde ilk Ulusal Kanser Koruma Programı 2008 yılında yayınlandı ve belirli aralıklarla güncellenerek kanserle mücadele stratejileri belirlendi. Bu stratejiler kapsamında

ülkemizde uygulanan kanser tarama programları kolorektal kanser, serviks kanseri ve meme kanserini içermektedir, akciğer kanseri henüz tarama programına dahil edilmemiştir [146].

NCCN, ACCP, ESMO, USPSTF VE ACS yüksek riskli gruplarda düşük doz toraks BT ile taramayı önermektedir [147].

## **2.1.5. KHD AK Tanısı ve Evrelendirilmesi**

### **2.1.5.1. KHD AK Tanısı**

Anamnez, fizik muayene, akciğer görüntülemesi (akciğer grafisi ya da tomografisi) ve laboratuvar sonuçları ile yapılan ilk değerlendirme sonucunda akciğer kanseri düşünülen her hastada aslında temel amaç zamanında histopatolojik ya da sitopatolojik doku örnekleme alınarak tanıyı koymak ve doğru evrelemektir.

Tanısal yaklaşımda zamanlama oldukça önemlidir. Akciğer kanserinde primer tümörün iki katına çıkma süresi ortalama 90-180 gündür ancak bazı olgularda süreç daha hızlı seyretmektedir [148]. Bu nedenle Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Derneği (ACCP) tanısal tetkiklerin ideal olarak 6 hafta içerisinde tamamlanmasını ve 8 haftayı geçmesi halinde evreleme değişebileceğinden güncellenmesi önermektedir [149]. Bu nedenle başlangıç değerlendirmesi, doku tanısı ve evreleme, ve nihai tedavi kararının planlanması birbirini takip eden ve tamamlayan basamaklar olarak görülüp eş zamanlı düşünülüp planlanmalıdır [150].

Başlangıç değerlendirmesinin asıl amacı; hastalığın klinik evresini ve yaygınlığını belirlemek, en uygun örnekleme yöntemiyle ve en uygun yerden ilk doku tanısını elde etmek, histopatolojik alt tipi saptamak, tedavi seçimini ve önceliğini etkileyen komorbiditeleri ve paraneoplastik sendrom varlığını belirlemek, ve tabii tedaviyle ilgili hastanın görüşünü ve tercihini sorgulamak olup geniş bir bakış açısıyla ve multisistemik bir yaklaşım gerektirmektedir [81, 150].

Hastaların başvuru semptom ve bulguları veya laboratuvar bulguları metastaza bağlı gelişebilir. Örneğin kemik ağrısı, nörolojik yakınmalar, Horner sendromu ve hemodinamik bozukluklar varlığında toraks BT görüntülemesine ek olarak sırasıyla FDG PET-BT, kraniyal veya spinal manyetik rezonans (MR), torasik MR ve ekokardiyografi (EKO) görüntülemeleri yapılmalıdır. Klinik evresi III ve IV KHD AK'de semptomatik olmasa da beyin metastazı riski yüksek olması nedeniyle başlangıç değerlendirmesinde rutin kraniyal MR görüntüleme

yapılması önerilmektedir. Hatta bazı rehberlere göre evre 1A dışındaki tüm evrelerde rutin kraniyal görüntüleme istenilmelidir [151, 152].

Evrelemede ve tedavi seçiminde hastanın klinik ve radyolojik bulgularının yanında laboratuvar bulguları da oldukça kıymetli olup metastaz ve paraneoplastik sendromlarla ilgili yol göstericidir, başlangıç ve tanısal değerlendirmenin olmazsa olmazıdır [150, 153].

Akciğer kanserinde özellikle KHDAK'de laboratuvar bulguları metastazı tahmin edebilme açısından önemli bilgiler vermektedir [154]. Anormal bulgular tanı ve evreleme açısından ek görüntüleme gerekliliği açısından klinisyene yol gösterir. Rutinde başlangıç değerlendirmesinde istenen tetkikler; tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kemik metabolizmasıyla ilgili testler olarak gruplandırılabilir, en sık bakılan tetkikler; kalsiyum, elektrolitler, albümin, kreatinin, üre, laktat dehidrogenaz, alkalen fosfataz (ALP) ve alanin aminotransferaz (ALT) olarak sıralanabilir [150, 153].

Karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir bozukluk olması halinde karaciğer metastazı ekartasyonu amacıyla karaciğer görüntülemesi yapılmalıdır. Hiperkalsemi olması durumunda kemik metastazı ve/veya paraneoplastik sendromlar açısından araştırma yapılması gerekmektedir. ALP yüksekliği kemik ve karaciğer metastazı olabileceğini düşündürmeli ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği de eşlik ediyorsa karaciğer metastazı açısından araştırılmalı, etmiyorsa kemik metastazı yönünden araştırılmalıdır [150, 153].

Hastaların %26 ve %8'i, sırasıyla, evre I ve II'de tanı almakta olup %28 ve %38'i ise evre III ve IV'te tanı almaktadır. Küratif cerrahi çok az hasta için tedavi seçeneği olmaktadır. Akciğer kanserinde tanısal değerlendirme kabaca radyolojik/klinik evrelendirme ve patolojik/invaziv evrelendirme olarak ikiye ayrılabilir [81].

- **Radyolojik/Klinik Evreleme**

Akciğer grafisi rutin başlangıç değerlendirme yöntemi olmasa da hastaların solunumsal semptomları olması nedeniyle klinik pratikte istenmektedir. Akciğer grafisinin normal olması akciğer kanseri şüphesi yüksek olan bir hastada alternatif tanı olmaması halinde veya grafide görülemeyecek boyuttaki küçük lezyonları ve mediasten gibi değerlendirilmesi zor olan alanları değerlendirmek amacıyla kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmelidir [110]. Retrospektif bir çalışmada akciğer kanseri tanısı alan hastaların %10'unun tanıdan önceki 3 ay içerisinde çekilen akciğer grafilerinin normal olduğu saptanmıştır [155].

Akciğer kanserinden şüphelenilen her hastada kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi (BT), üst abdomene kadar uzana ve adrenal bezleri de içerecek şekilde mutlaka çekilmelidir. Tanı anında hastaların yaklaşık %40'ında uzak organ metastazı saptanır. Adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomların %80'inde, skuamöz hücreli karsinomların ise yaklaşık %50'sinde tanı anında uzak organ metastazı mevcuttur. En sık metastaz alanları akciğer, adrenal glandlar, beyin, kemik ve karaciğerdir [156]. Metastatik hastalığı düşündürecek semptom veya bulguların ve toraks BT'de ileri evre hastalığı düşündürecek bulguların varlığında toraks BT'ye ek olarak metastazı tespit etmek amacıyla (Pozitron Emisyon Tomografisi) PET veya PET-BT görüntülemesi de yapılmalıdır [81].

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Kontrastlı toraks BT akciğer kanseri başlangıç değerlendirmesinde standart görüntüleme yöntemidir [152]. İv kontrast madde verilerek çekilen toraks BT primer tümörün veya metastatik lenf nodlarının vasküler yapılarla ilişkisini, mediastinal yapılara invazyonunu göstermedeki başarısı nedeniyle tercih edilmektedir. BT hastaların çoğunda tümörün evresi hakkında fikir verdiği gibi tümörün lokalizasyonuna en uygun biyopsi yerinin belirlenmesinde klinisyene de katkıda bulunur. BT ile tümörün yeri, boyutu ve invazyon varlığı (T), lenf nodlarının boyutu ve tutulumu (N), plevra, perikard, karaciğer, adrenal bezler ve yumuşak doku tutulumuyla (M) ilgili bilgi vermektedir [152]. Toraks BT kesitleri boynun alt kısmını ve abdomenin üst kısmını (karaciğer, adrenal bezler) içermesi ekstratorasik metastaz hakkında da bilgi vermektedir ve ileri görüntüleme tetkiklerin planlanmasına yol göstericidir.

Tümör(T) Nod/lenf nodu(N) Metastaz(M) (TNM) evrelemesinde en çok lenf nodu tutulumuna ağırlık verilir. Avrupa ve Amerika'daki birçok dernek ve kuruluş mediastinal lenf nodu kısa çapının 1 cm ve üzerinde olmasını malignite açısından anlamlı kabul etmektedir. Ancak dekompanse kalp yetmezliği veya viral enfeksiyonlar gibi akut inflamasyon durumunda da lenf nodlarının boyutu artabilmektedir. Bu nedenle BT'nin malign mediastinal lenf nodu tespit edebilme duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %55 ve %81'dir [81]. Yapılan bir başka metaanalizde ise BT'nin boyutu 1cm ve üzerinde mediastinal lenf nodu olan hastaların %30'unda metastaz saptayabildiği gösterilmiştir. T evrelemesini etkileyebilecek tümörle ilişkili atelektazi ve/veya postobstruktif pnömoni varlığını saptayabilir. Biyopsi seçimi, cerrahi, veya RT tedavi kararlarını etkileyebilecek eşlik eden akciğer hastalığını (KOA, İAH) tespit edebilir [81, 152].

BT'nin başlıca kısıtlılığı metastatik mediastinal lenf nodunu göstermede düşük duyarlılığa sahip olmasıdır. Duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle toraks BT

mediasten evrelemesinde güvenilir bir yöntem değildir[152, 157]. Doku tanısı gerektirmesi ve okült hastalığı tespit edememesi diğer kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

### **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)**

<sup>18</sup>Florodeoksiglukoz (FDG) PET'in anatomik çözünürlüğü BT'ye göre oldukça düşüktür ancak tümörün metabolik aktivitesi, mediastinal tutulum ve uzak metastaz varlığı hakkında güvenilir bilgiler vermektedir. Akciğer kanseri tanısında ve evrelemesinde FDG PET oldukça yaygın kullanılır hale gelmiştir. Uzak metastazların ve 1cm'den daha büyük lezyonlarda benign malign ayrımını yapabilmektedir. 1 cm'den küçük lezyonlarda ve lenf nodlarında, iyi diferansiye ve düşük grade tümörlerde (karsinoid tümör), düşük metabolik aktivite gösteren tümörlerde (bazı adenokarsinomlarda) düşük FDG tutulumuna bağlı yalancı negatiflik görülebilirken infeksiyon ve inflamasyonda artmış FDG tutulumuna bağlı yalancı pozitiflik olabilir. PET okült hastalığı yakalamada BT'ye göre yüksek duyarlılığa sahiptir [158, 159]. Uzak metastazı saptayarak küratif cerrahi tedavi seçeneğini ortadan kaldırarak hastalara gereksiz torakotomi yapılmamasına katkıda bulunmuştur [81].

Lenf nodlarında mediasten kan havuzundan daha yüksek FDG tutulumu olması metastatik hastalık için şüpheli olmakla birlikte, pozitif PET sonuçları için standart kriterler veya FDG tutulum ölçütü olarak kullanılan standardized uptake value (SUV)'un üst sınır değeri bulunmamaktadır [160]. PET'in mediastinal lenf bezlerini değerlendirilmede BT ile karşılaştırıldığında daha doğru sonuçlar verdiği bildirilmektedir [152, 157]. Ayrıca tedavi sonrası rekürren tümör varlığı PET ile saptanabilmekte ve radyoterapiye sekonder görülebilen metabolik değişikliklerle rekürrens ayrımının yapılmasına yardımcı olabilmektedir [81].

Rutin uygulamada genelde PET'e BT entegre edilerek görüntüleme yapılmaktadır. Tek başına PET'e göre PET-BT mediasten, hiler, endobronşiyal ve vasküler yerleşimli tümörleri veya primer tümörün bu yapılarla ilişkisini ve invazyon durumunu daha detaylı göstermektedir [150].

PET veya PET-BT'nin kısıtlılıkları yanlış pozitif ve negatif sonuç verebilmesi, standart bir pozitif sonuç kriterinin olmaması, beyin metastazı saptama duyarlılığının düşük olması, doku tanısıyla konfirme edilme gerekliliği (kemik metastazı hariç) ve pahalı olması sayılabilir [161-165].

PET karaciğer, adrenal ve kemik metastazlarını göstermede oldukça başarılıdır. Karaciğer %3 oranında görülen nadir bir tek metastaz bölgesidir. Karaciğer metastazları %92-

100 doğruluk oranıyla PET ile saptanabilmektedir [166]. Karaciğer dışında başka bir bölgede metastaz şüphesi yoksa ayrıntılı değerlendirme yapılmalı ve gerekirse biyopsi ile tanı kesinleştirilmelidir. PET adrenal bezde 1.5 cm ve üzerindeki lezyonların metastaz ayırımını yapmada daha duyarlıdır [167, 168].

PET-BT akciğer kanseri evrelemesinde BT'ye göre daha yüksek duyarlılık (%80) ve özgüllüğe (%88) sahiptir ancak tek başına yeterli değildir [81].

### **Manyetik Rezonans**

Nörolojik semptom ve bulguları olan veya asemptomatik evre III-IV hastalığa sahip ( bazı yayınlara göre evre IA dışındaki tüm evrelerde) hastalara intrakraniyal metastaz riski yüksek olması nedeniyle kraniyal MR görüntüleme yapılmalıdır. Amaç nörolojik defisit veya nöbet gelişimini öngörmek ve klinik ortaya çıkmadan müdahale etmek, ve beyin metastazı tanısını erken koymaktır [151, 152]. Gadolinyumlu MR, kontrastsız MR'a göre beyin ve spinal kanal metastazlarını daha iyi göstermektedir ve bu nedenle tercih edilen yöntemdir.

Adrenal metastaz-adenom ayırımını yapmak için kontrastlı MR da kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir [152].

Kemik metastazlarını göstermede MR da kullanılabilir ve kemik sintigrafisiyle benzer doğruluğa sahiptir. Özellikle apikal lezyonlarda omuz eklemi, brakıyel pleksus, göğüs duvarı veya arka mediastene uzanan lezyon varlığında vertebra ve spinal kanalla yakınlığını değerlendirmek için kullanılır [152, 169].

### **Kemik Sintigrafisi**

Kemik metastazları PET/PET-BT çekilemediği veya gösterilemediği durumlarda kullanılır. PET/PET-BT kemik sintigrafisine göre kemik metastazlarını göstermede sintigrafiye göre daha üstündür [170]. Toplumda sık görülen dejeneratif ve travmatik lezyonlar nedeniyle yalancı pozitif sonuç vermesi kemik sintigrafisinin en önemli kısıtlılığıdır [152, 170]. Kemik metastazlarını göstermede MR da kullanılabilir ve sintigrafi ile benzer doğruluğa sahiptir.

#### **• Patolojik/İnvaziv Evreleme**

Akciğer kanseri histopatolojik tanısında en nitelikli örnek rezeksiyon materyalidir. Hastaların %20'lik az bir kısmı dışında kalan ve büyük çoğunluğu oluşturan %80'lik kısmı primer cerrahi tedaviye uygun olmayıp tanının küçük biyopsi örnekleriyle koyulması

gerekmektedir. Küçük biyopsi en az 1mm<sup>3</sup>'ten oluşan, tanı ve evreleme için minimum işleme alınan, moleküler ve immünohistokimya çalışılması için yeterli dokudur [149, 171, 172]. Akciğer kanserinde küçük biyopsi örnekleriyle tanı doğruluğunu arttırmak için 2011 yılında IASLC/ATS/ERS tarafından yeni bir Akciğer Adenokarsinom Sınıflandırılması rehberi yayınladı ve 2015 WHO Sınıflandırılmasında kabul edildi [173, 174].

BT ve PET görüntülemeleri sonrasındaki adım histopatolojik tanı ve evrelemedir. Fiberoptik bronkoskopi (FOB), bronkoskopik endobronşiyal ultrasonografi-transbronşiyal ince iğne aspirasyon (EBUS-TBİİA), endoskopik ultrasonografi-TBİİA (EUS-TBİİA), mediastinoskopi veya torakoskopi/video aracılıklı torakosik cerrahi (VATS) yöntemlerinden herhangi birisi doku tanısında kullanılabilir. BT aracılı transtorasik biyopsi periferik lezyonların tanısında kullanılabilir [81]. Daha az invaziv olan bronkoskopik yöntemler cerrahi yöntemlere tercih edilmelidir. Periferik akciğer lezyonlarında erken evre olduğundan şüphelenilen vakalarda cerrahi örnekleme hem tanı hem de küratif rezeksiyon öncelikle tercih edilebilir. Tümörün boyutu, periferik/santral yerleşimli olması, metastaz şüphesi varlığı, radyolojik ve klinik özellikleri KHDAK'ni düşündürmesi, hastanın performans durumu ve komorbiditeleri, hastanın tercihi biyopsi yeri ve yönteminin seçiminde belirleyicidir.

### **Fiberoptik Bronkoskopi**

Santral lezyonu olan ve lenf nodu evrelemesi tedavi kararını veya seyrini etkilemeyecek tüm hastalar FOB ile değerlendirilmelidir. Santral lezyon dıştan basıya bağlı, submukozal yayılım gösteren veya ekzofitik endobronşiyal görünümde olabilir. Bronkoskopik lavaj, fırçalama, transbronşiyal ince iğne aspirasyon (TBİİA) veya forceps biyopsi yapılarak doku örneği elde edilebilir ve tanısal değeri %65-88 arasındadır [149, 175, 176]. Santral yerleşimli tümörü olan hastalarda FOB'un tanısal duyarlılığıyla ilgili yapılan çalışmalarda %88 olarak saptandığı bildirilmiştir. Endobronşiyal lezyonu örnekleme için en sık kullanılan yöntem bronkoskopik forceps biyopsi olup tanısal duyarlılığı %74 olduğu bildirilmiştir [149]. Tanısal verimliliği arttırmak, histopatolojik alt tipi belirlemek, moleküler belirteçler ve genetik mutasyonları değerlendirmek için lezyondan en az 5 adet bronkoskopik biyopsi alınarak yeterli doku elde edilmesi önerilmektedir. Kriyobiyopsi ile tanı ve genetik inceleme için ise 2 adet biyopsi alınması yeterlidir [177, 178]. FOB tanısal değerlendirmenin yanında endobronşiyal girişimsel işlem gerekliliği konusunda da yol göstericidir.



### **Bronkoskopik TBİİA**

Konveks prob (CP) EBUS-TBİİA, radyal prob (RP)EBUS-TBİİA ve navigasyonel bronkoskopi olmak üzere 3 farklı bronkoskopi tekniği vardır [81]. Mediastinoskopiye göre mortalite, morbidite ve maliyet etkin olan bu yöntemlerin tanısal özgüllük ve duyarlılıkları yüksektir. Teknikleri birbirlerinden farklı olsalar da bronkoskopik TBİİA biyopsinin amacı büyük, santral yerleşimli ve bu nedenle mediastinal lenf nodu tutulumu riski yüksek olan hastalarda birinci basamak örnekleme yöntemi olarak histopatolojik tanıyı koymak ve evreleme yapmaktır. Konvansiyonel FOB ile patolojik boyuttaki subkarinal ve sağ paratrakeal lenf nodları tecrübeli klinisyenler tarafından örneklenebilir ancak tanısal duyarlılığı %39'dur [179].

### **EBUS-TBİİA**

EBUS-TBİİA mediastinal evrelemede BT ve PET'e göre üstündür [180]. Geniş bir sistematik derlemede özgüllük ve pozitif prediktif değeri %100, duyarlılık %89 ve negatif prediktif değeri %91 saptanmıştır [152, 179, 180]. EBUS-TBİİA ile tanı için 3, genetik moleküler testler için 4 biyopsi örneği alınması önerilmektedir [177, 178, 181].

CP-EBUS: Bronkoskopun distal ucunda bulunan konveks minyatür ultrasonografi (USG) sayesinde hem bronş duvarını hem de bronş duvarının dışındaki yapıları ve akciğer parankimini inceleyebilir. USG ile gerçek zamanlı (*real-time*) görüntüleme elde edilir ve biyopsi yapılır. CP-EBUS'un klinikteki asıl kullanım amacı mediastinal ve hiler lenf nodlarını örnekleme. İşlem sırasında görüntünün durdurulması ve ölçüm yapılabilmesi, ayrıca Doppler sayesinde damarsal yapıların ayrımının yapılması en büyük avantajlarını oluşturmaktadır. CP-EBUS ile üst ve alt paratrakeal lenf nodları, 10, 11 ve 12 numaralı lenf nodu istasyonları örneklenebilir. 3, 5 ve 6 numaralı istasyonların CP-EBUS ile örneklenmesi mümkün değildir [81].

RP-EBUS: Konveks proba göre daha küçük olan radyal prob, daha küçük ve periferik lezyonlara ulaşabilir ve örneklebilir ancak gerçek zamanlı (*real-time*) biyopsi yapamaz [81].

### **Navigasyonel Bronkoskopi**

Üç boyutlu BT görüntüleri ve sanal bronkoskopi görüntüleri kullanılarak geliştirilen *Electromagnetic navigation bronchoscopy* (ENB) mediastinal lenf nodu ve özellikle de periferik lezyonların örneklenmesi için kullanılan bir yöntemdir [81].

## **EUS-TBİİA**

Cerrahi yöntemler dışında ulaşılabilen lenf nodu istasyonu sayısını artırma imkanı sağlayan akciğer kanseri tanı ve evrelemede kullanımı giderek artan bir yöntemdir. İnfierior pulmoner ligament, paraözefagial, subkarinal, alt ve üst paratrakeal lenf nodlarını sırasıyla 9,8,7,4,2 numaralı istasyonları gerçek zamanlı örnekleyebilir. Kimi zaman 5 numaralı istasyon olan aortikopulmoner pencere lenf nodunu da örnekleyebilmektedir [152]. EBUS ile benzer duyarlılık (%89) ve özgüllüğe (%100) sahiptir. EBUS ve EUS 'un kombine edilerek akciğer kanseri evrelemede daha az invaziv bir yöntem olarak kullanımı giderek daha popüler olmaktadır [182].

## **Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİAB)**

Görüntüleme yöntemleri eşliğinde, sıklıkla BT veya USG, hedef lezyondan aspirasyon veya biyopsi alınmasıdır. FOB ve EBUS'un ulaşamadığı periferik lezyonlar için kullanılır. Duyarlılığı %74-90 arasında değişmektedir ve 3cm'den daha küçük lezyonlarda düşmektedir [149, 152]. Başlıca komplikasyonları kanama ve pnömotoraktır. Amfizem, büllöz hastalık ve kronik solunum yetmezliğinde risk artmakla birlikte pnömotoraksın görülme sıklığı %10-15'tir [183]. İşlemin verimliliğini ve histopatolojik tanının doğruluğu arttırmak, genetik moleküler testlerin değerlendirilebilmesini sağlamak için en az 2 adet biyopsi alınması önerilmektedir [177, 178, 181]

## **Mediastinoskopi**

Eskiden akciğer kanseri tanısı ve evrelemede altın standart yöntemdi. Lenf nodu TBİİA biyopsi örnekleme negatif sonuçlanan ancak lenf nodu normalden büyük ve/veya PET'de FDG tutulumu artmış olan malignite açısından yüksek riskli hastalarda lenf nodu örnekleme mediastinoskopinin asıl kullanım amacıdır. Sıklıkla paratrakeal lenf nodu (2 ve 4 numaralı istasyonlar) örnekleme için kullanılır. Ön mediastinoskopi ile EBUS ve EUS'un ulaşmasının zor olduğu subaortik/aortikopulmoner pencere ve paraaortik lenf nodları, sırasıyla 5 ve 6 numaralı istasyonlar, örnekleme de olanak sağlar. Mediastinoskopinin duyarlılığı %78 ve özgüllüğü %100'dür. Genel anestezi altında uygulanması ve bir cerrahi prosedür olması nedeniyle işleme bağlı komplikasyon riski taşımaktadır ve mortalite riski %0,08'dir [184, 185].

### **Torakoskopi/VATS**

VATS günümüzde geleneksel torakoskopinin yerini almıştır ve birçok göğüs duvarı, plevra, akciğer ve mediastinal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. VATS ile hem akciğer rezeksiyonu hem de mediastinal lenf nodu diseksiyonu örnekleme yapılarak aynı seansta akciğer kanseri tanısı, evrelemesi ve tedavisinin yapılmasına imkan sağlar. VATS ile yeni bir versiyonu olan *robotic-assisted thoracoscopy* (RATS) lenf nodu örneklemesini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır [81].

### **Plevral Tutulum**

Akciğer kanseri; primer tümörün plevraya direkt yayılımı veya plevral boşluğa metastaz yaparak plevral tutulumu neden olur ve bu ikisinin birbirinden ayırt edilmesi gerekir. Direkt yayılım rezeksiyona uygun olabilirken, plevral sıvıda malign hücrelerin gösterilmesi ise metastatik hastalığı (M1a) temsil eder ve cerrahiye uygun değildir. Bu nedenle plevral efüzyonu olan akciğer kanseri tanısı veya şüphesi olan her hastada mutlaka örnekleyici torasentez yapılmalıdır.

Mümkünse USG eşliğinde 20-50 ml plevral sıvı örnekleme yapılması önerilmektedir. İlk torasentez sonucu tanısal gelmezse bir örnekleme daha yapılması önerilir. İkinci torasentez de tanısal gelmezse plevral biyopsi (görüntüleme eşliğinde veya torakoskopik) yapılması önerilir [186, 187]

#### **2.1.5.2. KHDAK Evrelendirilmesi**

Evreleme akciğer kanserinin köşe taşıdır. Tümörün yaygınlığını tanımlayan anatomik evreleme ve hastanın performans durumunu belirleyen fizyolojik evreleme olmak üzere iki bölüme ayrılabilir. Tüm hastalıklarda olduğu gibi akciğer kanserinde de detaylı anamnez ve fizik muayene, tümörün yaygınlığını tespit edecek gerekli görüntüleme yöntemlerinin ve tetkiklerin planlanmasında ve hasta performansının saptanmasında durumunun primer belirleyicidir.

#### Fizyolojik Evreleme

Akciğer kanserinin büyük bir kısmı sigara içen popülasyonda görülmesi nedeniyle bu hastalarda kardiyovasküler komorbiditeler ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları sık görülen komorbiditelerdir. Tedavi öncesi hastaların iyileştirilebilecek veya düzeltilebilecek durumlar açısından değerlendirilmesi önemlidir. Cerrahiye uygun olan hastaların performans

durumunun ve solunum fonksiyon kapasitesinin belirlenmesi gereklidir. genel olarak FEV1 değeri 1,5 lt altında olan hastalar lobektomi ve FEV1 2lt'nin altında olanlar pnömonektomiye tolere edebilirler. Kemoterapi verilmesi veya cerrahi yapılması planlanan hastalarda *Karnofsky* performans skoru ve *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans skoru hesaplanmalıdır. Genel olarak *Karnofsky* skoru 70'in üzerinde ve ECOG skoru 2'nin altında olan hastalar kemoterapiye uygun demektir. ECOG performans skoru 1960 yılında geliştirilmiş olup WHO veya *Zubrod* performans skoru olarak da bilinir. ECOG 0 normal sağlık, 5 ise puan ölümü ifade eder ve puan arttıkça kötü prognozu ifade eder [12, 188]. ECOG performans skoru (PS) Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7.** ECOG Performan Skoru

PS 0	Normal. Hastalık öncesindeki aktivitesini sürdürebilen.
PS 1	Günlük yaşantısını katlanılabilir derecede olan tümör bulgularıyla sürdürebilen
PS 2	Rahatsız edici derecede tümör bulguları olan ve vaktinin %50'den fazlasını yatak dışında geçiren
PS 3	Ciddi derecede rahatsız olan ve vaktinin %50'den fazlasını yatağa bağlı olarak geçiren
PS 4	Çok rahatsız durumda olan ve vaktinin tamamını yatağa bağlı olarak geçiren
PS 5	Ölüm

### Anatomik Evreleme

Tümörün evresi tedavinin asıl belirleyicisi olup en önemli prognostik faktördür, bu nedenle doğru yapılmalıdır. KHDAK'i olan her hastaya kontrastlı toraks BT, PET veya PET-BT çekilmelidir. PET-BT evrelemede BT ve PET'e göre üstündür. Beyin metastazının varlığını değerlendirmek için evre IB tartışmalı olup evre IIA'dan itibaren sonraki tüm evrelerde istenmelidir [147].

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IALCS) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından tamamlanan 8. TNM evrelemesi 1 Ocak 2017'den beridir kullanılan ve güncel olan evrelemedir. 1990-2010 yılları arasında toplam 16 ülkeden yaklaşık 77 bin hasta (70.967 KHDAK; 6189 KHAK) verilerinin analizi sonucunda 8.TNM evrelemesi oluşturuldu. T; primer tümörün yayılımı, N; bölgesel lenf nodu tutulumu, M; uzak metastazın derecesini ifade eder. 8.TNM bir önceki 7. TNM ile karşılaştırıldığında değişikliklerin "T" ve "M" faktörleri üzerinden olduğu "N" faktöründe değişiklik olmadığı görülmüştür. 7. TNM evrelemesi Ocak 2010 yılında kullanılmaya başlanmıştı. Klinik testler, görüntüleme teknikleri ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler ve değişikliklerden elde edilen sağkalım verilerinin

birleştirilmesiyle 7. TNM'in bir güncellemesi olarak 8. TNM evrelemesi oluşturuldu [11].  
8. TNM tablo verildi.

**Tablo 8.** Evreleme Sistemi T, N ve M Tanımlayıcıları

<b>T -Primer Tümör</b>	
<b>Tx</b>	Malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı veya tümörün değerlendirilemediği durumlar
<b>T0</b>	Primer tümör kanıtı yok
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>T1</b>	En geniş çapı $\leq 3$ cm olan normal akciğer veya viseral plevra ile çevrili tümör
<b>T1a(mi)</b>	Minimal invaziv adenokarsinom
<b>T1a</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>\leq 1</math> cm</b>
<b>T1b</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>&gt;1</math> cm, <math>\leq 2</math> cm</b>
<b>T1c</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>&gt;2</math> cm, <math>\leq 3</math> cm</b>
<b>T2</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>&gt;3</math> cm, <math>\leq 5</math> cm</b> veya şu özelliklere sahip tümör; - <b>Karinaya uzaklığına veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu</b> - Viseral plevra invazyonu - <b>Hiler bölgeye uzanan atelektazi</b> (lobar veya total) veya <b>obstrüktif pnömoni</b>
<b>T2a</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>&gt;3</math> cm, <math>\leq 4</math> cm</b>
<b>T2b</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>&gt;4</math> cm, <math>\leq 5</math> cm</b>
<b>T3</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>&gt;5</math>cm, <math>\leq 7</math> cm</b> veya <b>aynı lobda tümör nodülü(leri) olması</b> veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: - Göğüs duvarı invazyonu (parietal plevra ve süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard
<b>T4</b>	<b>Tümörün geniş çapı <math>&gt;7</math>cm</b> veya <b>ipsilateral farklı bir lobda tümör nodülü(leri) olması</b> veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: - <b>Diyafram</b> , mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra ve karina
<b>N-Bölgesel Lenf Nodu tutulumu</b>	
<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi.
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
<b>N1</b>	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
<b>N2</b>	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
<b>N3</b>	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
<b>M-Uzak Metastaz</b>	
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var
<b>M1a</b>	Karşı taraf akciğerde ayrı tümör nodülü(leri), plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
<b>M1b</b>	<b>Tek ekstratorasik organda tek metastaz</b>
<b>M1c</b>	<b>Tek veya birçok organda birden çok metastaz</b>

Not: 7. TNM evrelemesine göre olan değişiklikler koyu olarak gösterilmiştir.

Tablo [11] numaralı referanstan uyarlanmıştır.

**Tablo 9.** 8. TNM Evreleme Sistemi Evre Grupları

T/M	Tanımlayıcı	N0	N1	N2	N3
<b>T1</b>	T1a $\leq 1$	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b $>1-2$	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c $>2-3$	IA3	IIB	IIIA	IIIB
<b>T2</b>	Visseral Plevra İnv.	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a $>3-4$	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b $>4-5$	IIA	IIB	IIIA	IIIB
<b>T3</b>	T3 $>5-7$	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Inv	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	Satellit nodül	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
<b>T4</b>	$>7$ cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	İnvazyon	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	İpsilateral farklı lobda nodül	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
<b>M1</b>	M1a; karşı akciğerde nodül	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a; Plevra, perikard tutulumu	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b; Tek ekstratorasik metastaz	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c; Multiple ekstratorasik metastaz	IVB	IVB	IVB	IVB

Tablo [11] numaralı referanstan uyarlanmıştır.

### 8. TNM Evreleme Sistemindeki Değişiklikler

Genel olarak T tanımlayıcısındaki değişikliğe bağlı olarak bazı evrelerde bir üst evreye kayma olmuştur. 7. TNM evrelemesinden farklı olarak evre IIIC, IVA ve IVB gibi alt evreler oluşturulmuştur.

#### T Tanımlayıcısındaki Değişiklikler;

8. TNM evrelemesinde en belirgin değişiklik T tanımlayıcısında olup tümör çapındaki her 1 cm'lik artışın kötü prognozün göstergesi olması nedeniyle T sınıflaması yeniden düzenlenmiştir. 7. TNM evrelemesinde 3 cm'den küçük boyutlu tümörler T1, boyutu 3-7 cm arası olan tümörler T2 olarak sınıflandırılmıştı. 8. Evreleme sisteminde ise boyutu 5cm'e kadar olan tümörler T2 olarak sınıflandırılmış ve her 1 cm'lik artışta bir kademe yükseltılarak T1a, T1b, T1c, T2a ve T2b olmak üzere 5 grup oluşturuldu. Böylelikle daha önce 2 alt grubu olan T1 tümörler üç alt gruba ayrılmış oldu (Tablo 8).

7. TNM evrelemesinin T2 tümörler 3-5cm arası boyutta olanlar T2a, 5-7 cm arası boyutta olanlar T2b ve 7cm'den büyük olanlar T3 olarak sınıflandırılıyordu. 8. TNM evrelemesinde ise T2a 3-4cm arası ve T2b 4-5 cm arası boyuta sahip tümörler olarak tanımlandı. 5-7 cm arası boyuta sahip tümörler T3 ve boyutu  $>7$ cm olan tümörler T4 sınıflarına yükseltildi (Tablo 8).

Karinaya uzaklığı 2cm'den daha az olan, karina tutulumu olmayan, endobronşiyal tümör ve total atelektazi veya hiler bölgeye uzanan postobstruktif pnömoni T3'ten T2'ye indirilirken, diğer T3 tümörlerden daha kötü prognoza sahip olduğu anlaşılan diafragma invazyonu T4'e sınıfına yükseltildi. Viseral plevra invazyonunda değişiklik olmayıp yine T2 olarak sınıflandırıldı. Mediastinal plevra invazyonu sınıflandırmadan çıkartıldı.

8. TNM evrelemesinde evre IIIC olarak yeni bir evre tanımlandı. T3 veya T4 tümörü ve N3 lenf nodu tutulumu (kontralateral mediastinal veya hiler, ipsilateral skalen veya supraklaviküler lenf nodu) olan hastalar bu gruba dahil edilmiştir. Bu hastaların prognozu evre IIIB'den daha kötü, evre IV'ten daha iyi olduğu saptanmıştır.

#### N Tanımlayıcısındaki Değişiklikler

N tanımlayıcısında yeni evrelemede bir değişiklik olmadı. Akciğer kanseri için TNM evreleme sistemi ilk kez 1966 yılında Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (*UICC*) tarafından geliştirildi. T ve M tanımlayıcıları sürekli değişip güncellenirken N tanımlayıcısında son yıllarda belirgin değişiklik olmamıştır. N tanımlayıcısı ilk evreleme sisteminde Nx, N0 ve N1 olmak üzere 3 kategoriye ayrılmıştı. N2 kategorisi ilk kez 1973 yılında mediastinal lenf nodu tutulumunu ifade etmek için tanımlanmıştı. N3 kategorisi ise ilk kez 1987 yılında *UICC* tarafından tanımlandı. N sınıflaması anatomik bir sınıflama olup tutulan lenf nodu sayısını yansıtmamaktadır. Son 30 yıldır lenf nodu tutulum yeri ve sayısının önemini vurgulayan çalışmalar mevcuttur [189-191]. Bu çalışmalarda N1 ve N2 lenf nodu tutulumu yeri ve sayısına göre N1a,N1b,N2a,N2b gibi alt gruplar oluşturulmuş ve tutulan lenf nodu yeri ve sayısının göre (tek, birden fazla) prognoz ve sağ kalım üzerinde anlamlı etkisinin olduğu gösterilmiştir. 2024 yılında kullanıma geçmesi planlanan 9. TNM evrelemesinde N tanımlayıcısında bu yönde güncelleme yapılması beklenmektedir [192].

#### M Tanımlayıcısındaki Değişiklikler;

M1a grubunda değişiklik olmazken ekstratorasik organ metastazına sahip M1b grubundaki hastaların verileri analiz edildiğinde bir veya birden fazla organda birden fazla metastaza sahip hastaların tek ekstratorasik organda tek metastazı olanlara göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiş ve bunun üzerine yeni bir grup oluşturuldu. Tek bir organda tek bir metastaz olması M1b, bir veya birden fazla organda birden fazla metastaz olması M1c olarak tanımlandı [11].

### 2.1.5.3. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognozu Etkileyen Faktörler

Akciğer kanserinde prognozda etkili olan hastaya ve tümöre ait birçok faktör bulunmaktadır. En önemli prognostik faktör tümörün evresidir.

#### Hasta İlişkili Faktörler

Performans durumu ve kilo kaybı tümörün evresinden sonra sağ kalımla ilişkili en önemli iki faktör olarak tanımlanmıştır. Performans durumunu belirlemek için iki ölçek kullanılmaktadır; *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) diğer adıyla *Zubrod* ve *Karnofsky* olup ECOG skorlaması daha kolay ve pratik olduğu belirtilmiştir. Son 3-6 ay içerisinde vücut kilosunun %5 veya daha fazlasını kaybeden hastaların prognozlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir [193-195].

Sigara içmek sağ kalımla ilişkili olup sigara içenlerin içmeyenlere göre sağ kalımının daha düşük olduğu gösterilmiştir [194]. KOAH, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler, daha düşük performansa sahip olmaları ve hedeflenebilir mutasyonların görülmemesi gibi faktörler de bu sonuca katkı sağlayabilmektedir.

Cinsiyet ve yaşın da prognoz üzerinde etkisi vardır. Erkek cinsiyet kadın cinsiyete göre daha kötü prognoza sahipken 70 yaşın altında olanlar 70 yaşın üzerinde olanlara göre sağ kalım oranları daha iyidir [196].

Biyokimyasal ve hematolojik belirteçler de hastalık prognozuyla ilgili bilgiler vermektedir. Laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği güçlü bir prognostik faktördür ve yüksekliği kötü prognozla ilişkilidir. Trombosit değerinin 400 binin üzerinde olmasının ileri evre hastalık ve düşük sağ kalımla ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Düşük albümin, hemoglobin ve beyaz küre değerinin kötü prognozla ilişkili bulunmuştur [197]. Nötrofil/lenfosit oranının prognostik öneme sahip olduğuyula ilgili birçok çalışma bulunmaktadır ve oran arttıkça sağ kalımın düştüğü gösterilmiştir [198].

#### Tümör ile İlişkili Faktörler

Hastalığın yaygınlığını gösteren ve tedavi seçiminin en önemli belirleyicisi olan TNM evresi hastalığın prognostik faktörüdür. 5 yıllık sağ kalım veri analizlerine göre kategorize edilen TNM evrelerinin 5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında evre I'de %65'in üstündeyken evre IV'te %10'un altında saptanmıştır. Ayrıca TNM evrelemesinin her bir tanımlayıcısının da prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tümör boyutu, lenf nodu sayısı ve



istasyonu ve metastaza uğrayan organ sayısı ve metastaz sayısı arttıkça sağ kalımın azaldığı gösterilmiştir [11, 193, 196, 199].

KHDAK'de histolojik alt tip prognozla yakın ilişkilidir. Adenoskuamöz karsinom ve skuamöz hücreli karsinom histolojik alt tipleri büyük hücreli karsinom ve adenoskuamöz karsinomdan daha iyi prognozludur [199]. Ancak adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom arasındaki prognoz farkı kesin olarak ortaya konulamamıştır. Bazı çalışmalarda adenokarsinom bazı çalışmalarda ise skuamöz hücreli karsinom daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [193, 196, 199]. Ayrıca adenokarsinomun alt tiplerinin prognozları da birbirinden farklıdır; solid ve papiller en kötü; asiner ve mikropapiller orta; lepidik patern en iyi prognoza sahiptir. Skuamöz hücreli karsinom bazaloid alt tipin prognozu diğer alt tiplere göre daha kötüdür [174]. Aynı zamanda plevra invazyonu, tümörün az diferansiyasyon göstermesi ve tümör nekrozu, okült lenf nodu metastazı, tutulan lenf nodu sayısı ve oranı, lenf nodu istasyonu ve invazyon derecesi, lenfavasküler invazyon kötü prognostik belirteçlerdir [196, 199]. KHDAK'de yoğun lenfositik infiltrasyon olması ise iyi prognozu göstermektedir [200].

Akciğer kanseri patobiyojisindeki gelişmeler sayesinde moleküler değişikliklerin saptanması ve tedavi hedefi haline gelmesi akciğer kanserinde çığır açmıştır. Adenokarsinomlarda daha sık görülen moleküler belirteçlerin prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. EGFR aktive edici mutasyonu olan hastalar EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine karşı duyarlı olup EGFR negatif adenokarsinomlara göre daha iyi prognoza sahiptir. ROS1 ve EML4-ALK rearanjmanı olan adenokarsinomlar krizotinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerine iyi yanıtılır ve rearanjman içermeyenlere göre daha iyi prognoza sahiptirler. KRAS mutasyonu varlığı ise kötü prognostik faktördür. Ki67 büyüme indeksinin ve p53 ekspresyonunun yüksek olması kötü prognozla ilişkilidir[193, 196].

PET-BT'de tümör metabolizmasını yansıtan standardize alım değerinin (SUV<sub>max</sub>) yüksek olması tümörün az diferansiye ve boyutunun büyük olduğunu ayrıca plevral invazyon, lenf nodu tutulumu, hastalığın ileri evre olduğunu ve kötü prognoza sahip olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur [196, 199].

### **2.1.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserin Tedavisi**

Akciğer kanserinden şüphelenilen her hastada amaç en kısa sürede doğru tanıyı koymak ve doğru evrelemek, ulusal ve uluslararası rehberlere göre merkezin de olanakları dahilinde en uygun tedaviyi belirlemektir. KHDAK'nin primer küratif tedavisi cerrahidir,

tedavi seçimi kararında primer belirleyici ise kanserin evresidir. Bu nedenle cerrahiye uygun olan (rezektabl) ve uygun olmayan (unrezektabl) hastaların tanısını erken koymak ve doğru evrelemek oldukça önemlidir. Evreleme 8. TNM evrelemesine göre yapılmaktadır [11]. Hastalığın histopatolojik alt tipi ve evresi yanında hastanın yaşı, performansı, komorbiditeleri, pulmoner fonksiyonu ve hastanın tercihi de tedavi seçiminde önemlidir. KHDAK’de tedavi seçenekleri; cerrahi rezeksiyon, neoadjuvan kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), adjuvan KT, ardışık veya eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT), hedefe yönelik tedaviler, immunoterapiler, sigara bıraktırma ve palyatif tedaviler olarak gruplandırılabilir. Tedavi yanıtı ise Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterleri olan RECIST 1.1’e göre belirlenmektedir [201].

Tüm evrelerdeki hastalarda sigaranın bırakılması cesaretlendirilmelidir. Sigaranın bırakılmasıyla hasta sonuçlarında iyileşme ve sistemik tedavilerle daha az etkileşim olduğu görülmüştür [202, 203]. Cerrahi yapılan hastalarda klinik evrelemeye ek olarak patoloji evreleme de yapılmaz. Patolojik evreleme sağkalımı göstermede klinik evrelemeye göre daha üstündür [11]. Patolojik evredeki değişiklik bazı hastalarda adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi gerekliliğine neden olabilir.

Hastalar tedavideki ve prognozdeki farklılıkları nedeniyle lokalize (evre I-II), lokal ileri (evre III) ve ileri/metastatik (evre IV) olmak üzere 3 farklı evreye ayrılırlar.

#### **2.1.6.1. Lokalize (Evre I-II) KHDAK Tedavisi**

Bu gruptaki hastalar KHDAK’lerinin yaklaşık %30’unu oluştururlar ve erken evreyi temsil ederler. Sekizinci TNM evrelemesine göre tek akciğere sınırlı ve uzak organ metastazı olmayan hastalık olarak tanımlanırlar. T evrelemesine göre tümör boyutu 7 cm ve altında olan ve lenf nodu metastazı içermeyen tümörlerle (T1N0, T2N0, T3N0), tümör boyutu 5cm ve altında olan ve peribronşiyal ve/veya hiler lenf nodu metastazı olan tümörler (T1N1, T2N1) evre I ve II olarak kabul edilmektedirler [11].

Erken evre, medikal fit hastalarda tercih edilen standart küratif tedavi cerrahidir. Eğer hasta cerrahiye uygun değilse veya istemiyorsa lokal tedaviler tercih edilir [147]. Cerrahi sonrası uygulanan tedaviler KT (platin temelli ikili), RT, hedefe yönelik tedavi, immunoterapi veya yeniden cerrahiye (re-rezeksiyon) içermekte ve evreye göre endikasyonu belirlenmektedir. Postoperatif RT cerrahi sınır pozitifliği olan evre I ve II’de re-rezeksiyona alternatif olarak veya mediastinal lenf nodu tutulumu (evre IIB, N1) varlığında endikedir. Adjuvan KT ise evre II hastalarda endike olup evre IB’de yeri tartışmalıdır ve evre IA’da yeri yoktur [204].

### Cerrahiye Uygun Olan Hastalar

Tercih edilen cerrahi rezeksiyon yöntemi anatomik pulmoner rezeksiyon (lobektomi, pnömonektomi) olmalıdır ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya sistematik evrelemesiyle birlikte yapılmalıdır. Lobektomi pulmoner fonksiyonların korunması nedeniyle tercih edilen yöntemdir. VATS açık torakoskopiye alternatif cerrahi uygulamadır [205].

Pulmoner fonksiyonları yetersiz, yaşlı ve komorbiditeleri olan pnömonektomi veya lobektomiye tolere edemeyeceği düşünülen evre I hastalarda daha konservatif olan kama (*wedge*) rezeksiyon veya segmentektomi uygulanabilir. Bu yaklaşım daha çok periferik ve 3cm'den daha küçük tümörler için önerilir. Bu yöntemlerin lokal nüks oranlarının daha yüksek ve sağkalım oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir [206].

Erken evre hastalarda küratif cerrahi tedaviye ve tam rezeksiyona rağmen nüks görülebilmektedir. Hastalığın evresi ilerledikçe nüks görülme oranları giderek artmaktadır. Evre IB'de %40-50, evre II'de %55-70 ve evre III hastaların büyük çoğunluğunda nüks gelişmekte ve nükse bağlı sağkalım oranları azalmaktadır [207]. Opere KHDAK hastalarında 5 yıllık sağkalım evre IA'da %70'in üzerindeyken bu oran evre IIIA'da %25'tir. Buna operasyon sırasında mikrometastatik hastalığın neden olabileceği düşünülmektedir [208, 209]

Sisplatin bazlı adjuvan KT ile ilgili yapılan 5 farklı çalışmanın meta-analizi olan LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) verilerine göre KT'nin sağkalıma etkisi evreye göre değişmektedir. Evre IA'da KT alan kolda mortalite oranı daha yüksek saptanmış, evre II ve III'te ise sağkalım üzerine olumlu etkisinin olduğu 5 yıllık sağkalımı %5,4 arttırdığı gösterilmiştir. Cerrahi sonrası evre IA'da adjuvan KT önerilmemektedir, evre II hastalıkta sisplatin temelli ikili adjuvan KT endikasyonu vardır. Evre IB'de adjuvan KT'nin yeri tartışmalı olup KT'nin sağkalıma anlamlı bir etkisi olduğu gösterilememiştir [204].

Evre IB'de lenfovasküler invazyon, visseral plevra invazyonu, kötü diferansiye tümör, nöroendokrin tümör gibi kötü prognostik faktörlere sahip veya tümör boyutu 4cm ve üzerinde olan yüksek riskli hastalarda Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzu adjuvan KT'nin düşünülebileceğini önermektedir [210].

Evre I hastalıkta adjuvan KT gibi postoperatif lokal RT'nin de tüm hastalara uygulanmasının ek fayda sağladığı gösterilememiştir. Evre II'de adjuvan KT endikasyonu varken postoperatif RT'nin sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu gösterilememiştir. Cerrahi sınır negatif (R0) olan evre IA'da ek tedaviye gerek yoktur. R0 Evre IB'de ise izlem ya da

tedavi kararı hasta bazında verilir, yüksek riskli olan hastalarda platin bazlı KT veya almaya uygun olmayan ya da önceden adjuvan KT alan hastalarda EGFR mutasyonu pozitif ise KT yerine tek başına osimertinib tedavisi verilmesi düşünülebilir. R0 Evre IIA-IIB olan tüm hastalara adjuvan tedavi verilmelidir; KT ile birlikte atezolizumab (PDL-1 pozitif ise) veya tek başına osimertinib (EGFR mutasyonu pozitifse) tedavisi verilmelidir [211].

Cerrahi sınır pozitifliği olan evre I ve II hastalarda tercih edilen tedavi re-rezeksiyon olup RT, KT ve immünoterapi diğer tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Cerrahi sınır pozitif evre IA hastalarda önerilen tedavi re-rezeksiyon veya RT uygulanmasıdır. Evre IB’de ise re-rezeksiyon (tercih edilen) veya RT’ye ek olarak yüksek riskli hastalarda adjuvan KT önerilmektedir. Evre IIA hastalarda (T2b;4-5cm) cerrahi sınır pozitifliği farketmeksizin tüm hastaların KT endikasyonu olup cerrahi sınır pozitif ise adjuvan KTden önce re-rezeksiyon (tercih edilen) veya RT tedavi gündeme gelmektedir. Evre IIB’de ise re-rezeksiyon sonrası KT veya KRT (eş zamanlı veya ardışık) önerilen tedavilerdir [211]. Mediastinel lenf nodu tutulumu olan, evre IIB (N1), hastalarda mediastinal bölgeye postoperatif RT endikasyonu vardır [211, 212].

#### Cerrahiye Uygun Olmayan Hastalar

Komorbiditeleri olan ve cerrahiye tolere edemeyeceği düşünülen medikal inoperabl veya cerrahi istemeyen hastalarda definitif radyoterapi cerrahiye primer alternatif tedavi yöntemidir. Stereotaktik vücut radyoterapisi (*SBRT*) veya konvansiyonel RT şeklinde uygulanabilir. Definitif RT ayrıca cerrahi sonrası lokal rekürrens riski yüksek olan hastalarda uzak metastaz yoksa seçilmiş hastalarda uygulanabilir [212, 213].

*SBRT*, tek veya az sayıda fraksiyonlarla stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef hacme oldukça yüksek dozların (>6 Gy/fraksiyondan, 5 ve altı fraksiyonda) uygulanması olarak tanımlanmaktadır. Normal dokunun maksimum oranda korunduğu, hedef hacim keskin ve net sınırlarla belirlendiği, konvansiyonel doz tanımından oldukça yüksek dozlarda ışınlama yapan definitif RT tekniğidir. Bu yönleriyle konvansiyonel RT’den radyobiyolojik özellikleri farklı olan *SBRT*, ablatif bir tedavi yaklaşımı olarak dramatik tümör yanıtı oluşturabilmektedir [214]. 5cm’ye kadar olan hedef hacimlerde doz dağılımında diğer RT tekniklerine kıyasla belirgin avantaj sağlar ancak daha büyük hacimlerde uyumluluk düşmektedir. *SBRT* evre I (T1, ≤3) periferik lezyonların tedavisinde tercih edilen RT tekniğidir [215]. Erken dönem çalışmalarında 2 ve 5 yıllık lokal kontrol oranları %85-90 olup cerrahi serilerle benzerdir. Ancak muhtemel komorbiditeleri nedeniyle cerrahi uygulanamayan bu hastalarda yaşam süresi zatan kısa olması nedeniyle sağkalım üzerine anlamlı olumlu etkisi gösterilememiştir

[214, 216]. Konvansiyonel RT ile SBRT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise sağkalım üzerine belirgin fark saptanmazken hayat kalitesi ve radyasyon toksisitesi açısından *SBRT* daha üstün görülmüştür [217].

Tümörün boyutu nedeniyle *SBRT* 'ye uygun olmayan veya medikal inoperabl hastalarda definitif, standart fraksiyonlama radyasyon tedavisi uygun bir tedavi yöntemidir [212, 213].

### 2.1.6.2. Lokal İleri Evre (Evre III) KHDAK Tedavisi

Evre III KHDAK hastaların %20'sini oluşturur. Geniş bir tümör invazyonu ve lenf nodu tutulumu çeşitliliğine sahip olması nedeniyle oldukça heterojen bir grup olup KHDAK'de cerrahi ve sistemik tedavi arasındaki gri zonu oluşturmaktadır [11]. Bu sebeple göğüs hastalıklar, göğüs cerrahisi, radyoloji, patoloji ve medikal onkoloji uzmanları tarafından oluşan multidisipliner bir ekip yaklaşımı hastaların yönetiminde tüm evrelerde olduğu gibi Evre III'te de çok önemlidir.

7. TNM evrelemesine göre tümörün ekstrapulmoner yapılara invazyonu (T3-4) ve/veya mediastinal lenf nodu invazyonu (N2-3) evre IIIA-III B olarak tanımlanmaktaydı. 8. TNM evrelemesinde ise 5cm üzerinde tümöre intrapulmoner, peribronşiyal ve/veya hiler lenf nodu tutulumunun eşlik etmesi (T3N1) veya 7 cm'in üzerindeki tümör mediastinal lenf tutulumu olmaksızın (T4N0) bu grupta yer almaktadır. 8. TNM evrelemesinde N tanımlayıcısında farklılık olmayıp 7. TNM ile aynıdır. 8. TNM evrelemesinde 7. TNM'den farklı olarak T3N3, T4N3 hastalık evre IIIC olarak tanımlandı ve lokal ileri evre kategorisine N3 hastalık olarak evre IIIC eklenmiş oldu [218]. 8. TNM evrelemesinde bazı evreler bir ileri/üst evreye taşınmış olsa da tedavide belirgin farklılıklar olmamıştır.

Toraks BT/PET-BT görüntülemelerinde evre III hastalığı düşündürülen bulgular varlığında mutlaka mediastinal örnekleme yapılması gerekmektedir. Mediastinal patolojik doğru evreleme bu hastalarda tedavi kararının en önemli belirleyicisidir. Bu nedenle EBUS/EUS-TBİİA ile minimal invaziv veya mediastinostomi/mediastinoskopi ile invaziv patolojik örnekleme yapılmalıdır. BT ve/veya PET-BT'de mediastinal lenf nodu tutulum olan ancak EBUS/EUS-TBİİA negatif gelen hastalara preoperatif mediastinoskopi yapıp bu doğrulanmalıdır [147]. Ayrıca hiler lenf nodu tutulumunu düşündürülen ve santral yerleşimli tümörlerde BT/PET-BT mediastinal tutulumu dair bulgu olmasa da mediastinal patolojik evreleme yapılmalıdır [213].

Cerrahi tedavinin yeri bu grupta oldukça tartışmalıdır. Evre III hastalıkta standart yaklaşım neoadjuvan KT ve RT ile başlayıp uygun olan hastalarda sonrasında cerrahiyle devam eden “trimodal” tedavi olarak adlandırılan tedavi uygulanmasıdır [219]. KT ile mediastinal lenf nodu tutulumunun ortadan kalkması, patolojik tam yanıt ve R0 rezeksiyon şansını arttırmak ve daha iyi sağkalımla ilişkilidir. RT ise lokal kontrolü sağlayarak KT'nin etkisini arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada cerrahi olarak lobektomiye uygun hastalarda neoadjuvan KT ve RT sonrası lobektomi yapılmasının sağkalım üzerine anlamlı olumlu sonuçlarının olduğu gösterilmiş ancak pnömonektomi yapılan hastalarda perioperatif mortalitede iyileşme gösterilememiştir [220].

Cerrahiye uygun olmayan hastaların sağkalımını arttırmak için KT ve RT ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. KT kür sayılarını ve RT dozlarının artırılmasının hasta sonuçlarında iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir [221, 222]. İmmünoterapinin eş zamanlı KRT tedavisini tamamlayan hastaların tedavisine eklenmesinin sağkalımda iyileşme sağladığını gösteren ilk çalışma PACIFIC çalışmasıdır. 1 yıl durvalumab konsolidasyon tedavisi alanlarla plasebo alanlar karşılaştırılmış ve her iki kolda 4 yıllık genel sağkalım oranı sırasıyla %49,6 ve %36,3 saptanmış [223]. Evre III hastalıkta iyi olmayan hasta sonuçları ve yüksek rekürens oranı nedeniyle neoadjuvan tedavilere ilgiyi yüksek tutmaktadır. Tek bir mediastinal lenf nodu ya da birden fazla lenf nodu tutulumu olan N2 hastalıkta neoadjuvan tedavide durvalumab ile birlikte KT uygulanması hastaların %62'sinde büyük patolojik yanıt ve %10'unda tam patolojik yanıt sağladığı görüldü.

Evre III hastalığının çoğu tümörün yayılımı, hasta komorbiditeleri nedeniyle cerrahi komplikasyon riskinin yüksek olması veya hasta tercihinine bağlı olarak cerrahiye aday değildir. Cerrahi yapılamayan evre III hastalarda KRT (eş zamanlı veya ardışık) multimodal tedavileriyle uzun süre sağkalım sağlandığı ve bu etkinin eş zamanlı uygulanan KRT'de daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Performans durumu eş zamanlı KRT'ye uygun olmayan hastalarda ardışık KRT alternatif tedavidir. Bu tedaviyle 5 yıllık sağkalım yaklaşık %10 saptanmıştır [224]. Multimodal tedaviye uygun olmayan hastalarda ise definitif RT veya palyatif RT semptom kontrolünde etkili tedavilerdir.

#### Mediastinal Lenf Nodu Tutulumu Olmayan Hastalar (N0-1)

Mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan evre IIIA hastalık; T4N0 ve T3N1, T4N1'den oluşur. Mediastinal lenf tutulumu olmadığı gösterildikten sonra tümör teknik olarak tam rezeksiyona uygun ise, R0 rezeksiyon yapılabilecekse tercih edilen ortak tedavi cerrahidir. Tümör tam rezeksiyona teknik olarak uygun değilse, örneğin büyük T4 tümör varlığında, hasta

cerrahi istemiyorsa veya hasta cerrahiye tolere edemeyecekse definitif kemoradyoterapi alternatif tedavidir [147].

Cerrahi uygulanan hastalarda adjuvant tedavi yaklaşımı evre IIB ile benzerdir, cerrahi sonrası sisplatin temelli ikili KT'nin evre II ve III hastalarda endikasyonu vardır ve standart yaklaşımdır. Biyobelirteçlerin durumuna göre PDL-1 >%1 ise kemoimmünoterapi veya EGFR mutasyonu pozitifse osimertinib tedavisi verilmelidir. Cerrahi sınır pozitifliği varsa kemoradyoterapi uygulanmalıdır [147].

Sisplatin temelli ikili ve üçlü KT kombinasyon rejimlerinin karşılaştırıldığı 5 farklı çalışmanın meta-analizi olan LACE'de hastalara sisplatin etoposid, vinorelbin veya vinka alkaloidleri ile kombine edilerek verilmiş. Bu kombinasyonlar içerisinde vinorelbinin sağkalıma etkisinin daha iyi olduğu gösterilmiştir [204].

Klinik evre I-II olan ve cerrahi sonrası patolojik evre III olan hastalarda da adjuvan KT verilmeli ve cerrahi sınır pozitifliği varsa veya N2 tutulumu varsa RT uygulanmalıdır [147].

#### Mediastinal Lenf Nodu Tutulumu olan Hastalar (N2-3)

Mediastinal lenf tutulumu evre III olan tedavisi bazı noktalarda tartışmalı olup optimal tedavi net değildir. T1-2N2 hastalık evre IIIA olarak sınıflandırılmakta ve T3-4N1 ve T4N0 ile aynı grupta yer almaktadır. N2 hastalık ipsilateral mediastinal veya subkarinal tek bir istasyonda mikroskopik düzeyde tutulum yapabileceği gibi birden fazla istasyonda radyolojik olarak tespit edilebilecek büyüklükte ve lenf nodlarının tamamının tutulumuna neden olabilir. Lenf nodu tutulumunun derecesi prognostik öneme sahiptir ve minimal tutulum olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %34 iken, birden fazla istasyonda tutulum varsa %11 ve radyolojik olarak görülebilen veya semptomatik lenf nodu tutulumlarında %3-8'e kadar düşmektedir [189].

T1-2N2 tümörler teknik olarak tam cerrahi rezeksiyon potansiyeli taşıyor olsalar da tek başına cerrahi veya RT sonrası uzak metastaz ve nüks görülme oranı yüksek olması nedeniyle sağkalım oranları düşüktür [225-227]. Bunun mikrometastazlara bağlı olabileceği düşünülmüş ve sağkalımı arttırmak amacıyla neoadjuvan tedavi çalışmalarına neden olmuştur. Neoadjuvan tedaviler teorik olarak tümör yükünün azaltılması, mikrometastazların erken tedavi edilmesi, cerrahi sırasında tümör mikro ekimini önlenmesi, tedavinin kemo-

sensitivitesinin değerlendirilmesi ve tedavi uyumunu arttırılmasına olanak sağlayabilirler [228].

Belirgin N2 tutulumu olan hastalarda tercih edilen tedavi eş zamanlı KRT'dir. Platin temelli KT önerilmektedir. Seçilmiş hastalarda induksiyon KT'si veya KRT sonrası cerrahi uygulanabilir. Örneğin induksiyon tedavisi öncesinde 3cm'den daha küçük tümörü ve tek istasyonda N2 tutulumu olan (T1N2) ve induksiyon tedavisi sonrası mediastinal hastalığı kaybolan, pnömonektomi yerine lobektominin uygulanabileceği hastalarda cerrahi tedavi şansı vardır [213].

N3 hastalıkta standart tedavi yaklaşımı eş zamanlı definitif KRT'dir [213]. RT ile en sık kullanılan iki tedavi rejimi sisplatin etoposid kombinasyonu ve haftalık karboplatin paklitakseldir. Özellikle gemitabinli rejimlerde pnömotoksisite riski daha yüksektir. Evre III hastalarda KT ile birlikte RT'nin standart fraksiyondan doz rejimi 6 hafta boyunca 2Gy/gün olacak şekilde toplam 60 Gy'dir [229]. Eş zamanlı KRT ardışık KRT'ye göre sağkalım oranı bakımından daha avantajlıdır ancak yan etkisi (özefajit, pnömonit, nötropeni) daha fazladır. Bu nedenle performansı kötü hastalarda ardışık KRT eş zamanlı KRT'ye tercih edilmelidir. Adjuvan KT ve RT planlanan hastalarda yan etki riski nedeniyle RT'nin KT doz ve kür sayısını azaltmamak için KT'den sonra verilmesi önerilir [70].

N2 ve N3 hastalıkta definitif KRT uygulandıktan sonra cerrahi yapılmayacak ise hastalara durvalumab tedavisi önerilmektedir [147].

#### Süperior Sulkus Tümörleri (Pancoast Tümör)

Genellikle 2. ve 3. kostayı, brakial pleksusu, subklavyen ven ve arterleri, komşu vertebraları invaze eden tümörlerdir. Pancoast tümörlerde genel yaklaşım N2 tutulumu yoksa neoadjuvan KT ve KRT sonrası cerrahi rezeksiyon yapılması primer tedavidir. N2 tutulumu olan hastalarda cerrahi ek bir fayda sağlamadığı için bu hastalarda KRT standart tedavidir. Sisplatin temelli KT tercih edilen KT'dir.

T3,N0-1 Pancoast tümörlerde NCCN kılavuzuna göre neoadjuvant KRT, cerrahi rezeksiyon ve adjuvan tedavi primer tedavidir. Adjuvan tedavide KT ile birlikte atezolizumab kemoimmünoterapisi veya EGFR mutasyonu saptandıysa osimertinib tedavisi uygulanmaktadır. Atezolizumab PD-L1  $\geq 1\%$  olanlarda ve önceden adjuvant KT alanlarda, osimertinib ise EGFR exon 19 delesyonu veya L858R mutasyonu olan ve önceden adjuvan KT almış ya da platin temelli KT alamayacak hastalarda tercih edilebilir [147].



NCCN kılavuzuna göre T4, N0-1 Pancoast tümörü olanlarda cerrahi rezeksiyonun uygun olabileceği düşünülen hastalarda tedavi yönetimi T3,N0-1 hastalarla benzer olmakla birlikte neoadjuvan KRT sonrası radyolojik kontrolde rezeksiyona uygun olmadığına karar veriliyorsa definitif KRT tedavisinin tamamlanması önerilmektedir. İlk değerlendirmede cerrahiye uygun olmayan hastalarda ise definitif KRT standart tedavidir. Definitif KRT tedavisini tamamlayan ve cerrahi olmayan hastalara durvalumab tedavisi önerilmektedir [147].

### **2.1.6.3. İleri/Metastatik Evre (Evre IV) KHDAK Tedavisi**

KHDAK'lerinin yaklaşık yarısı tanı anında evre IV hastalık olarak karşımıza çıkar ve 5-yıllık sağ kalım oranı ortalama %5,8'dir [11, 230]. Metastatik hastalıkta kür şansı oldukça düşüktür bu nedenle hastalığın yönetiminde hedef yaşam kalitesini iyileştirmek veya sürdürülmesini sağlamak, tedavi yan etkilerini en az düzeyde tutmak ve sağ kalımı arttırmaktır. Tedavi kararında hastalığın yaygınlığı, metastaz sayısı ve bölgesi, metastaza bağlı semptom varlığı (acil palyatif tedavi gerekliliği açısından), histopatolojik alt tip (skuamöz – nonskuamöz histoloji), nonskuamöz histolojide sürücü mutasyon varlığı ve tümörde programlanmış hücre ölüm ligandı 1 (PD-L1) ekspresyonunun tespiti ve hastanın performans durumu primer belirleyicilerdir [147].

İleri evre hastalıkta sistemik tedaviler KT, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi seçeneklerinden oluşturmaktadır. Palyatif bakımın sistemik tedavi yönetimine erken dönemde dahil edilmesi depresyon ve hayat kalitesinde iyileşme sağladığı gibi sağ kalımı da arttırdığı gösterilmiştir [231].

Hasta yönetiminde histopatolojik alt tipin belirlenmesi KT rejiminin ve hedefe yönelik tedavilerin seçiminde önemlidir. Morfolojik ve immünohistokimyasal testlerle skuamöz hücreli karsinom (SHK) veya nonskuamöz hücreli karsinom (NSHK) (adenokarsinom, büyük hücreli karsinom, NOS) histoloji belirlendikten sonra kişiselleştirilmiş tedaviye uygun moleküler belirteçlere bakılması önerilir. KT performans ECOG skoru 0-2 olan hastalarda endikedir, ECOG 3-4 olanlarda kontrendikedir [147].

Sürücü mutasyonlar hayatını sürdürme ve immün sistemden kaçışı sorumlu olan mekanizmalardır. Akciğer kanseri patobiyolojisinin anlaşılması ve bu konudaki ilerlemeler sayesinde geliştirilen hedefe yönelik tedaviler hızla bölünen hücre aktivitesi, büyüme reseptörleri veya intrasellüler sinyal yollarını çeşitli aşamalarda bloke edilir. Hedefe yönelik tedavilerin en önemlilerinden olan tirozin kinaz inhibitörleri, tümör yüzeyinde duyarlılaştırıcı

reseptörleri bulunan hastalarda kullanılmaktadır. Sürücü mutasyonlar genelde adenokarsinomlarda, sigara içmeyen, genç ve kadınlarda daha sık görülür ve birinin varlığı diğerlerini dışlar, nadiren (%1-3) birlikte bulunurlar [100].

İmmün kontrol noktası (*check-point*) inhibitörü (PD-L1) tümör hücrelerinden sentezlenir ve T hücre yüzeyinde bulunan PD-1'e bağlanır böylelikle T hücre aracılı ölümü inhibe eder. İmmün kontrol noktası inhibitör antikoları PD-1 ve PD-L1 arasındaki bu bağlantıyı bloke ederek endojen T hücrelerinin antitümör etkinliğini yeniden kazanmasını ve kişinin kendi immün sistemi aracılığıyla kanserin tedavi edilmesini sağlar. PD-L1/PD-1 inhibitörleri nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab ve sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) monoklonal antikoru olan ipilimumab akciğer kanserinde kullanılan immüoterapilerdir. PD-L1 ekspresyonu ve sürücü gen mutasyon birlikte bulunabilir bu durumda öncelikli tedavi hedefe yönelik tedaviler olmalıdır [147].

#### Birinci Basamak Tedavi

Tedavi seçimi sürücü mutasyon varlığına, PD-L1 ekspresyonuna ve histopatolojik alt tipe göre belirlenir. 3-5 metastazı olan (oligometastaz) sınırlı metastatik hastalık dışında kür şansı olmayan, tüm tedavilere rağmen ilk başta tedaviye yanıt olsa bile ilerleyen süreçte tüm hastalarda progresyon gelişmesi nedeniyle 2. ve 3. basamak tedavilere geçmek gerekecektir. 2022 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna göre metastatik KHDAK tedavisi şu şekildedir;

#### Sürücü Mutasyonu Yok, PD-L1 Ekspresyonu Negatif (<%1)

PS 0-1 olan hastalarda PD-1/PD-L1 inhibitörü kullanımında; bağ doku hastalığı, romatolojik hastalıklar ve intersitisyel akciğer hastalığı gibi bir kontrendikasyon yoksa tercih edilen birinci basamak platin temelli ikili KT ve pembrolizumab kemoimmüoterapisi ilk tercih edilen tedavidir. Histolojik alt tipe göre platin temelli KT'nin yanına eklenecek ajan seçilir. Non-skuamöz histolojide KT rejimine pemetrekset eklenir. Skuamöz hücreli karsinomda ise platin temelli KT rejimine paklitaksel tedavisi eklenir. Skuamöz hücreli olmayan histolojik alt tipte taksan grubu yerine tedaviye pemetrekset eklenmesiyle tedavi toleransı ve sağ kalımın arttırdığı görülmüştür. Pembrolizumab ve KT kombinasyonuna alternatif olarak KT'yi tolere edemeyeceği düşünülen hastalarda ikili immüoterapi, nivolumab ve ipilimumab, hem skuamöz hem de non-skuamöz histolojide birinci basamakta önerilen alternatif tedavi yöntemidir. NSHK tedavisinde platin temelli ikili KT ile kombine edilen pembrolizumab yerine vasküloendotelial büyüme faktör (VEGF) monoklonal antikoru

olan bevasizumabın tedaviye eklenmesinin progresyonsuz ve genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir [232].

PS 2 olan hastalarda birinci basamak tedavide tercih edilen tedavi platin temelli ikili KT rejimidir. NSHK alt tipte karboplatin ile pemetrekset ikili KT kombinasyonu tedavide ilk tercihtir. SHK'da ise korboplatin ile paklitaksel (albümin bağlı veya değil) veya gemitabin kombinasyonu tedavide ilk tercihtir. Her iki alt tipte birinci basamak tedavide önerilen diğer tedaviler platin temelli etoposid, gemitabin, dosetaksel veya vinorelbin ikili KT kombinasyonlarını içermektedir [147].

#### Sürücü Mutasyon Yok, PD-L1 Ekspresyonu Pozitif ( $\geq 1$ )

NSHK tanısı olan hastaların tamamına ve SHK'da genç, kadın ve hiç sigara içmemiş ya da 15paket/yıldan daha az sigara öyküsü olan hastalarda tedaviye başlamadan önce bakılması önerilmektedir. Moleküler testleri negatif olan hastalarda ikinci adım olarak ya da SHK'da birinci adımda (mutasyon olasılığı düşük olan hastalarda) PD-L1 ekspresyonuna bakılması önerilmektedir [100].

SHK tümör hücrelerinde yüksek düzeyde PD-L1 ekspresyonu ( $\geq 50$ ) varsa ve hastanın PS 0-2 ise ilk tercih tedavi pembrolizumab monoterapisi. Diğer tedavi seçenekleri arasında atezolizumab veya *cemiplimab* monoterapisi, platin temelli ikili KT ve pembrolizumab kemoimmünoterapisi, ikili immünoterapi si (nivolumab ve ipilimumab) yer alır. Orta düzeyde PD-L1 ekspresyonu ( $\geq 1-49$ ) varlığında ve PS 0-2 olan hastalarda karboplatin paklitaksel (albümin bağlı olabilir) KT rejimi ve pembrolizumab kemoimmünoterapisi tedavide ilk tercihtir. Diğer tedavi seçenekleri karboplatin paklitaksel KT'si ve ikili immünoterapi (nivolumab, ipilimumab) kombinasyonu, ikili immünoterapi (nivolumab ipilimumab) veya pembrolizumab monoterapisi [147].

Nonskuamöz histolojik alt tiplerde (ASK, BHK, KHDAK-NOS) yüksek düzeyde PD-L1 ekspresyonunda ( $\geq 50$ ) ve PS 0-2 hastalarda pembrolizumab monoterapisi ilk tercihtir. Diğer tedavi seçenekleri arasında platin bazlı pemetrekset KT rejimi ve pembrolizumab kemoimmünoterapisi, atezolizumab veya *cemiplimab* monoterapisi, platin temelli ikili KT ile atezolizumab ve bevasizumabın kombinasyonu, platin bazlı ikili KT ve atezolizumab kemoimmünoterapisi, platin temelli pemetrekset KT rejimi ve ikili immünoterapi (nivolumab, ipilimumab) kombinasyonu veya ikili immünoterapisi (nivolumab, ipilimumab) bulunmaktadır. PD-L1 orta düzeyde pozitif ( $\geq 1-49$ ) ekspresyonu ve PS 0-2 olan hastalarda ilk tercih tedavi KT (platin ve pemetrekset rejim kombinasyonu) ve pembrolizumab

kemoimmünoterapisidir. Diğer tedavi önerileri arasında platin temelli ikili KT ile atezolizumab ve bevasizumabın kombinasyonu, ikili immünoterapi (nivolumab ve ipilimumab), pembrolizumab monoterapisi veya pemetreksetli kemoimmünoterapi bulunmaktadır [147].

PS 3-4 olan KHDAK hastalarda, histopatolojik alt tipinden bağımsız, PD-L1 ekspresyon düzeyine bakılmaksızın palyatif tedavi önerilir [147].

#### Sürücü Mutasyon Varsa;

Sürücü mutasyonu olmayan KHDAK hastalarında prognozun hedeflenebilir mutasyonu olanlara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle histolojik alt tipin belirlendikten sonra, skuamöz veya nonskuamöz (ADK, BHK, KHDAK-NOS), nonskuamöz alt tipte moleküler testlere bakılmalıdır. Doku moleküler testlere bakılması için yeterli değilse yeniden biyopsi alınmalı veya imkan varsa plazma testleri yapılmalıdır, eğer yapılabiliyorsa ve sonuç bilinmiyorsa negatif olarak kabul edilmelidir [147]. Mutasyon veya değişiklikler %1-3 oranında birlikte pozitif bulunabilirler, ancak genelde aynı anda bulunmazlar, birini pozitifliği diğerlerini dışlar [233-235]. Sürücü mutasyon varlığında mutasyona hedeflenebilir mutasyona spesifik tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı birinci basamak tedavide ilk tercihtir. Hedefe yönelik tedavilerle sürücü mutasyonun inhibisyonu hastalıkta dramatik yanıt sağlasa da ilaca karşı 1-2 yıl içerisinde direnç gelişebileceği unutulmamalıdır [236]. Tablo 10'da moleküler belirteçlerde en sık görülen mutasyonlar/değişiklikler ve hedefe yönelik tedavide kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri verilmiştir.

**Tablo 10.** Sürücü mutasyonlar ve hedefe yönelik tedaviler

<b>Belirteç</b>	<b>Mutasyon/Değişiklik</b>	<b>Hedefe yönelik tedavi/TKI</b>
EGFR	<i>Ekzon 19 Deletion</i> <i>Ekzon 21 (L858R) nokta mutasyonu</i> <i>T790M</i> <i>S768I, L861Q, and/or G719X</i>	<i>Erlotinib</i> <i>Gefitinib</i> <i>Afatinib</i> <i>Osimertinib</i> <i>Dakomatinib</i> <i>Osimertinib</i> <i>Afatinib</i>
ALK	<i>ALKRearranjmanı</i>	<i>Alektinib</i> <i>Brigatinib</i> <i>Ceritinib</i> <i>krizotinib</i> <i>Lorlatinib</i>
ROS1	<i>ROS1 Rearranjmanı</i>	<i>Ceritinib</i> <i>Krizotinib</i> <i>Entrektinib</i> <i>Lorlatinib</i>
BRAF	<i>V600E Mutasyonu</i>	<i>Dabrafenib/trametinib</i> <i>Dabrafenib30</i> <i>Vemurafenib</i>
MET	<i>Ekzon 14 skip mutasyonu</i>	<i>Capmatinib</i> <i>Krizotinib</i> <i>Tepotinib</i>
RET	<i>MET Rearranjmanı</i>	<i>Selpercatinib</i> <i>Pralsetinib</i> <i>Cabozantinib</i>
KRAS	<i>KRAS G12C Mutasyonu</i>	<i>Sotorasib</i>

Tablo [213] kaynaktan uyarlanmıştır

Programmed death ligand 1 (PD-L1): tümör hücrelerinden sentezlenen PD-L1, T hücrelerinde sentezlenen PD-1'e bağlanır ve T hücre aracılı ölümü inhibe eder. Kontrol noktası (*check-point*) inhibitörler antikorları PD-1 ve PD-L1 arasındaki bağlantıyı bloke edere

endojen T hücrelerinin antitümör etkinliğini sağlar. PD-L1 ekspresyonu ve sürücü gen mutasyon birlikte bulunabilir bu durumda öncelikli tedavi hedefe yönelik tedaviler olmalıdır.

#### Oligometastatik Hastalık Tedavisi

Oligometastaz sınırlı sayıda uzak organ metastazını ifade etmekle birlikte henüz belirlenmiş standart bir metastaz sayı cut-off değeri bulunmamaktadır. Bazı klinik çalışmalarda 5 veya daha az metastazı olan hastalar oligometastaz çalışma grubuna dahil edilirken çalışmaların birçoğunda 3 veya daha az sayıda metastazı olan hastalar oligometastatik olarak kabul edilmiş. Ancak 2014 yılında yayınlanan bir metaanalizde tek bir metastazı olan hastalar oligometastatik hastalık olarak kabul edilmiştir [237]. Bazı çalışmada ise metastazların bulunduğu organ sayısı da oligometastazı tanımlamak için kullanılmıştır [238]. Ancak bu çalışmaların bazılarında PET-BT görüntülemesi yapılmadığı unutulmamalıdır [100].

Oligometastaz tanı anında sınırlı metastazı olan hastalarda senkron tümör şeklinde olabilir ya da tedavi sonrasında sınırlı sayıda metastaz gelişen hastada metakron tümör şeklinde olabilir. Metakron tümör şeklinde oligometastaz gelişimi senkron tümöre göre daha iyi prognoza sahiptir [237].

#### Evre IV KHDAK'de Radyoterapi

Lokal palyasyon veya kanama, obstrüksiyon, ağrı gibi semptomları önlemek veya gidermek için evre IV hastalıkta RT önerilmektedir [147]. Definitif/konsolidatif lokal RT sınırlı veya 3-5 metastazı olan oligometastatik hastalığı olan performans durumu iyi ve toraksa radikal tedavi almış seçilmiş vakalarda sağ kalımda iyileşme sağladığı gösterilmiştir [239]. Sistemik tedavi altında hastalık sınırlı bir bölgede progrese (oligoprogresyon) oluyorsa, oligoprogresyon olan bölgeye lokal ablatif RT uygulanmasının mevcut sistemik tedavinin etkinlik süresini arttırılmasına katkıda bulunabilir. Bir çalışmada oligometastazı olan lokal ablatif tedavi (RT veya cerrahi) uygulanan hastalarla idame sistemik tedavi alan hastalarla karşılaştırılmış ve lokal ablatif tedavi alan grupta progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağ kalım (GSK) oranlarının dha iyi olduğu görülmüştür [240, 241]. 2 randomize çalışma verilerinin birleştirilmiş analizinde RT'ye immün kontrol noktası inhibitörü (anti-PD-L1) eklenmesinin tedavi yanıtını arttırdığı ve sonuçlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir [242].

Palyatif RT hastanın performansına, semptomların ağırlığına ve lezyonun yerine göre değişen dozda ve fraksiyonlarda uygulanır [147].

## 2.2. Albumin-Alkalen Fosfataz

Kronik inflamasyon yaşa bağlı hastalıkların temel oluşum mekanizmasıdır. Kronik hafif düzeyde inflamasyon sağlıklı yaşam ve çevre koşullarıyla ilişkilidir [243]. Sigara ve asbest gibi çevresel maruziyetler akciğerde ve hava yollarında kronik inflamasyona yol açarak akciğer kanseri ve mezotelyoma gelişimine neden olabilirler. Kronik inflamasyon tümörün oluşumu, proliferasyonu, progresyonu, apoptozdan kaçma, anjiogenez ve metastaz ve ayrıca tümör süpresyonu gibi karsinogenezin birçok mekanizmasında önemli role sahiptir [244, 245]. İnflamasyon ve/veya onkogen varlığı birçok transkripsiyon faktörünün aktiflenmesine ve böylelikle tümör hücrelerinden akut faz reaktanları (örneğin C-reaktif protein, CRP), sitokinler, interlökinler, enzimler, oksijen radikalleri gibi birçok inflamatuvar belirtecin salgılanmasına neden olur. Bu inflamatuvar mikroçevre onkojenik sinyal yollarını etkileyerek doku hasarını, DNA hasarını ve transkripsiyon faktörlerinin salınmasını indükler. Kronik inflamasyon karsinogenezin temel oluşum mekanizmasıdır ancak sadece tümör oluşumunu desteklemez, bazı durumlarda tümör süpresyonuna neden olur ki bu da kanser hücrelerinin immünoterapiye iyi yanıtı olabileceğini gösterir [246].

Kronik inflamasyon kansere yol açtığı gibi kanser de inflamasyona sebep olur. Kanser kaynaklı inflamasyonun KHDAK'de karsinogenez ve metastaz gelişiminde temel sebep olduğu bilinmektedir [247]. Sistemik inflamatuvar belirteçleri olan CRP, nötrofil-lökosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO), albümin ve laktat dehidrogenaz (LDH) ile akciğer kanseri dahil olmak üzere birçok organ kanserinde hastalığın prognozu, tedaviye yanıtı ve sağ kalımıyla ilişkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Nonspesifik bir akut faz reaktanı olan CRP en sık incelenen ve kanser riski artışıyla en sık anlamlı ilişkiye sahip olduğu gösterilen inflamatuvar parametredir [246]. Tek başına CRP, LDH, albümin, ve NLO'nun normal aralıkta olması genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımın anlamlı derecede daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu değerlerin normalin dışında olması ise daha kötü hastalık kontrolü ile ilişkili bulunmuştur [14]. Cerrahi olan erken evre (evre I, II ve bazı IIIa) ile cerrahi olmayan lokal ileri ve ileri evre (evre IIIB, IV ve bazı evre IIIA) KHDAK tanılı hastaların tanı anındaki CRP ve NLO değerlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada cerrahi olan erken evre hastalarda daha düşük olduğu, lokal ileri ve ileri evrede ise daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda CRP ve NLO normal olan gruba göre yüksek olan grubun daha kötü prognoza sahip olduğu, genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalımın daha kısa olduğu istatistiksel anlamlı olarak gösterilmiştir [248].

Albümin karaciğer tarafından sentezlenen, plazma proteinlerinin %50'sini oluşturan ve plazmada en çok bulunan proteindir [249]. Albüminin ozmotik basıncı sağlama, asid-baz dengesi, yağ asitlerinin taşınması ve antioksidan özellik gibi birçok fizyolojik görevi vardır. Aynı zamanda özellikle kritik ve kronik hastalıklarda nütrisyonel durumu ve hastalığın ciddiyetini gösteren bir belirteçtir [249-251]. Hipoalbüminemi, serum albümin konsantrasyonunun normal değerinin altına düşmesi, hastanede yatan hastalarda, kritik hastalığı olanlarda ve yaşlılarda daha sık görülür[251]. Albümin sentezinde azalma, yetersiz beslenme, böbrek veya gastrointestinal sistemden kayıp, sepsis, kalp yetmezliği gibi nedenlere bağlı olarak hipoalbüminemi gelişebilir. Ayrıca kritik hastalıklarda ortaya çıkan inflamasyona bağlı olarak da hipoalbüminemi görülebilir [249].

Malnütrisyon ve kaşeksi kanser hastalarında ciddi problemler olup hastanın tümöre verdiği cevap ve kanser tedavilerine bağlı olarak çeşitli mekanizmalara bağlı olarak gelişir [252]. Özellikle ileri evre kanser hastalarında inflamasyon ve malnütrisyon albümin sentezini baskılar [253]. Kanser hastalarında, albümin seviyesi genellikle normaldir veya kanserin erken evrelerinde sadece hafif düzeyde azalır. Ancak hastalık ilerledikçe seviyesi düşer ve düşük albümin düzeyinin kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür [18].

Kanser hastalarında sağ kalımla ilişkilendirilen bir başka prognostik belirteç olan alkalen fosfataz (ALP), ana görevi fosfat gruplarını uzaklaştırmak olan bir enzimdir. ALP başlıca kemik, karaciğer ve böbrek olmak üzere tüm organ veya dokulardan salgılanabilir [254]. ALP yüksekliği safra kanalı obstrüksiyonu, karaciğer hastalıkları (siroz, hepatit gibi), karaciğerin primer veya metastatik hastalıklarında artabilir [255]. Ayrıca ALP yüksekliği radyolojik olarak saptanamayan okült karaciğer ve kemik metastazlarının erken habercisi olabilir [256].

2000'li yıllardan beridir solid organ kanserlerinde kandan bakılan biyobelirteçlerle sağ kalım arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır [254]. Bunlardan biri de albümin-alkalen fosfataz oranıdır (AAPR). Yapılan çalışmalarda albümini ve alkalen fosfatazı birleştiren ve yeni bir belirteç olan AAPR kanser türlerinde, özellikle hepatoselüler karsinomada olmak üzere önemli prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir [257, 258]. Tek başına kıyasla bu iki belirteçin birleştirmenin prognozu belirlemede daha değerli olduğu belirtilmiş [25, 259].

Yukarıda da bahsedildiği gibi inflamasyonun kansere, kanserin de inflamasyona neden olması, kanser gelişiminde ve yayılımında genetik ve epigenetik özelliklerin yanında inflamasyonun da başlıca rolü olması KHDAK hastaları arasında progresyonda, sağ kalımda



ve tedaviye yanıtta farklılıklara neden olduğunu düşündülmektedir. Örneğin ileri evre ve sürücü mutasyona sahip KHDAK hastalarında standart platin temelli KT'ye göre tedavi yanıtı daha iyi olduğu gösterilen ve birinci basamak tedavide ilk tercih olan tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) birçok hastada iyi sonuçlar alınmasına rağmen bir kısım hastada tedaviye iyi yanıt vermediği bilinmektedir [260]. Dolayısıyla inflamasyonun hem kanserin başlangıcında, oluşumunda ve progresyonunda hem de tedaviye yanıtta asıl faktörlerden biri olması inflamatuvar belirteçlerle ilgili birçok çalışma yapılmasına neden olmuştur. Bu çalışmaların amacı tedaviye başlamadan önce ucuz ve kolay ulaşılabilir inflamatuvar biyobelirteçlerle prognozu ve tedaviye yanıtı öngörmek ve sağ kalımla ilişkisini incelemektir. Bununla birlikte AAPR sınırlı sayıda sadece akciğer kanseri hastalarında değerlendirilmiş olması nedeni ile akciğer kanserine ilişkin kanıtlar sınırlıdır [261-268].

7077 akciğer kanseri hastasının dahil edildiği, 5978 KHDAK ve 1099 KHAK, geniş bir kohort çalışmasında AAPR <0,34 düşük; 0,34 ve 0,50 arası orta; >0,50 ise yüksek olarak tanımlanmış. KHDAK'de AAPR düşük olan grupta orta ve yüksek olan gruba göre ileri evre hastalarda daha sık olduğu ve performans skorunun daha kötü olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Tek değişkenli analizde AAPR, cinsiyet, histolojik alt tip, sigara öyküsü, yaş, evre ve performans skoru ile genel sağ kalım arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiş. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, evre, histolojik alt tip ve performans skora göre ayarlanmış AAPR değerinin de genel sağ kalımı öngörmeye bağımsız faktör olduğu, AAPR orta ve yüksek grupla düşük grup karşılaştırıldığında, AAPR orta ve yüksek grupla ortanca genel sağ kalımdaki artış arasında korelasyon olduğu gösterilmiş. Dolayısıyla AAPR'nın KHDAK'de prognostik bir belirteç olduğu saptanmış [26].

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2012- Mayıs 2022 tarihleri arasında merkezimizde KHDAK tanısı ile takip edilen erişkin hastalar dahil edildi. Hastalara ait temel demografik ve klinik veriler, laboratuvar sonuçları, akciğer kanserine ait radyolojik, histopatolojik ve moleküler-genetik bulgular, uygulanan tedaviler ve tedaviler sonucunda elde edilen sonuçlar hasta dosyaları ve /veya Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Otomasyon Sistemi kullanılarak elektronik veritabanından retrospektif olarak elde edildi.

Çalışmanın protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunulmuş 05.07.2022 tarihli toplantı ve GO 22/705 sayılı kararla araştırma onayı aldı.

#### 3.2. Çalışma Prosedürü

Çalışma planlandıktan ve etik kurul izni alındıktan sonra Ocak 2012- Mayıs 2022 tarihleri arasında KHDAK tanısı almış, takip ve tedavileri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmış olan hastalara ait kayıt bilgileri hasta dosyaları ve/veya Hastane Bilgi İşlem Merkezi yoluyla elde edildi. ICD-10'a göre C34 tanı kodu kullanılarak yapılan bu işlem sonrasında hasta dosya numaraları kullanılarak hastane Otomasyon Sistemi yoluyla öncelikle hastaların tanıları teyit edildi. Akciğer kanseri dışında aktif başka bir organ kanseri tanısı almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İkinci bir işlem olarak akciğer kanserli hastaların tanı anında serum albümin ve alkalen fosfataz (ALP) değeri olmayan hastalar elendi.

Çalışmaya alınacak hedef hasta popülasyonu belirlendikten sonra ikinci bir basamakta, bu hastalara ait verilerin kalitesi Hastane Otomasyon Sistemi kullanılarak gözden geçirildi. Takibi bulunmayan veya eksik olan hastalar, radyolojik değerlendirmesi bulunmayan hastalar, aynı anda senkron tümörü olan hastalar veya son 5 yıl içerisinde başka bir invaziv tümör tanısı almış hastalar çalışmadan çıkarıldı.

İlk etapta 1465 hastanın verisine ulaşıldı. Hastaların 377'si KHAK ve nöroendokrin kanser tanısıyla izlenmekteydi. Geriye kalan 1088 hastanın akciğer adenokarsinomu, skuamöz

hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, KHDAK-NOS, sarkomatoid karsinom tanıları mevcuttu. Bu hastaların 201 tanesi tanı anında serum albümin ve/veya alkalin fosfataz verilerinin otomasyon sisteminde olmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 104'ünün öyküsünde başka bir organ malignitesi olması ve 173 hasta görüntülemelerinin Hacettepe Üniversitesi Hastanesi dışındaki bir merkezde yapılması sebebiyle evrelendirme verilerine net olarak ulaşılamadığı için çalışma dışında bırakıldı. Geriye kalan 610 hastanın 304'ü ise tanı, tedavi veya tedavi sonrasında ait yeterli hasta bilgilerinin olmaması, takibi bırakması ya da takibine başka bir merkezde devam etmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Sonuç olarak 306 KHDAK tanısı alan ve çalışma için klinik ve radyolojik verileri yeterli olan hasta albümin/alkalin fosfataz oranını değerlendirmek için uygun bulundu. Hasta seçimi akış şeması Şekil 2' de verilmiştir.

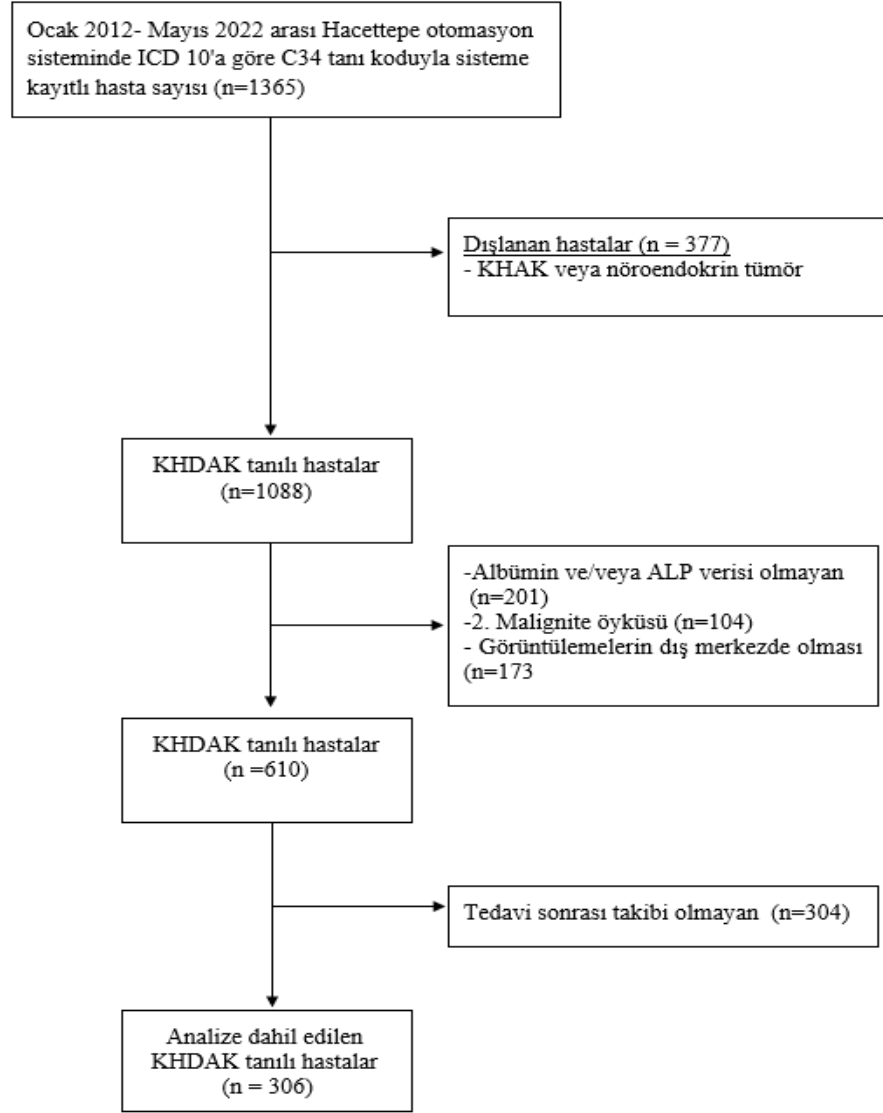
Çalışma popülasyonunda yer alan hastalara ait klinik ve demografik verilerinin toplanması Hacettepe Üniversitesi Otomasyon Sistemi ve hasta dosyaları kullanılarak yapıldı. Demografik veriler olarak hastanın cinsiyeti, tanı aldığı yaş, sigara içme durumu (paket/yıl, aktif içici, ex-smoker gibi), hastanın başvuru semptomları, komorbid hastalıkları, ECOG performans durumu, klinik ve patolojik evrelemesi, hastalığın evresine göre sürücü mutasyon varlığı (EGFR, ALK, ROS1, MET, KRAS, BRAF) ve immün kontrol noktası molekülleri (PD-1/PD-L1), hastaya uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemler gibi tedavi yöntemleri, kullanılan tedavilerin tipi (neoadjuvan KT, adjuvan KT, immünoterapi, hedefe yönelik tedavi gibi), tedavilerin başlangıç ve bitiş tarihleri, varsa metastaz bölgeleri, izlemde gelişen progresyon veya nüks varlığı ve tarihleri, hastalık seyri boyunca verilen tedavilere elde edilen yanıtlar, son kontrol tarihleri, hastanın son kontrol tarihindeki mevcut durumu (sağ/ölü) kaydedildi. Tedavi yanıtı Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme Kriterlerine (RECIST 1.1) göre belirlendi. Ölen hastaların ölüm tarihleri, kişilerin TC kimlik numaraları, Sağlık Bakanlığı'na bağlı Ölüm Bildirim Sistemini üzerinden sorgulatılarak kaydedildi. Tedaviden nükse/progresyona kadar geçen zaman progresyonsuz sağ kalım ve tedaviden ölüme kadar geçen zaman genel sağ kalım olarak kabul edildi.

### **3.3. Albumin Alkalin Fosfataz Oranının Değerlendirilmesi**

Başvuru anında veya tedaviden önce kandan bakılan serum albumin ve alkalin fosfataz verileri kaydedildi ve albuminin alkalin fosfataza bölünmesiyle A/APR oranı

hesaplandı. AAPR'nin genel sağ kalımı öngörücü prognostik özelliği *Receiver Operating Characteristics (ROC)* analizi ile incelendi ve optimal *cut-off* 0,44 olarak belirlendi.

Genel sağ kalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalıma (PFS) etkisi diğer faktörlerin de değerlendirildiği çoklu *Cox regresyon* analizi ile araştırıldı.



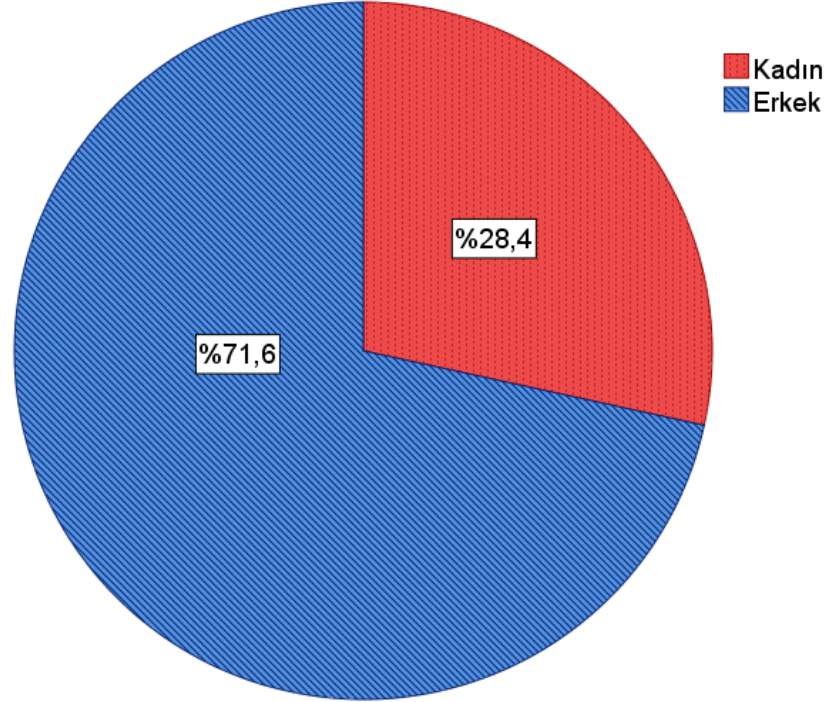
**Şekil 2.** Hasta Akış Şeması

### 3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM ® SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (*Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk* testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları  $\chi^2$  veya *Fisher* testleri kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde ise gruplar Student-t testi ile analiz edildi. AAPR'nin genel sağkalımı öngördürücü prognostik özelliği *Receiver Operating Characteristics (ROC)* analizi ile incelendi. Anlamlı "cut-off" değeri varlığında testin duyarlılık ve özgüllüğü hesaplandı. Parametrelerin genel ve progresyonsuz sağ kalım ile ilişkisi *log rank* testi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları *Kaplan-Meier* yöntemi ile hesaplandı. Sağ kalıma etki eden faktörler *Cox* regresyon analizi ile araştırıldı. Sağ kalımı öngörmedeki bağımsız prediktörler önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak çok değişkenli *Cox* regresyon modeli ile incelendi. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel analizleri ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

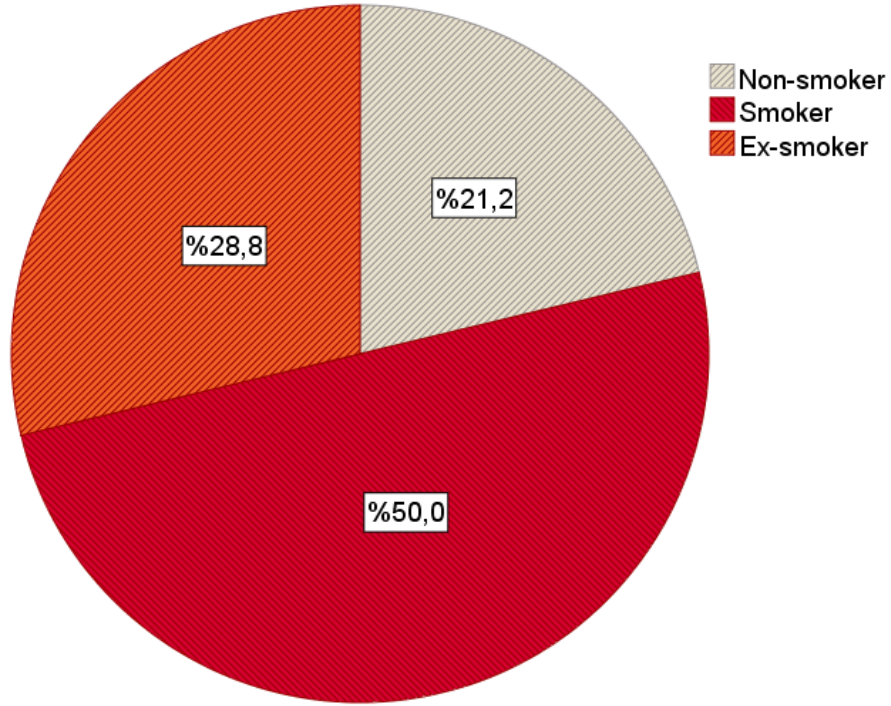
## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 306 hastanın [219 (%71,6) erkek ve 87 (%28,4) kadın] yaş ortalaması  $64,7 \pm 10,2$  yıl idi (Şekil 3). Yüz kırk altı (%47,7) hasta 65 yaş altı, 160 (%52,3) hasta ise 65 yaş ve üzerinde idi. Hastaların ortalama tanı yaşı  $61 \pm 10,3$  yıl olup, 197 (%64,4) hasta 65 yaşın altında, 109 (%35,6) hasta ise 65 yaş ve üzerinde akciğer kanseri tanısı almıştı.



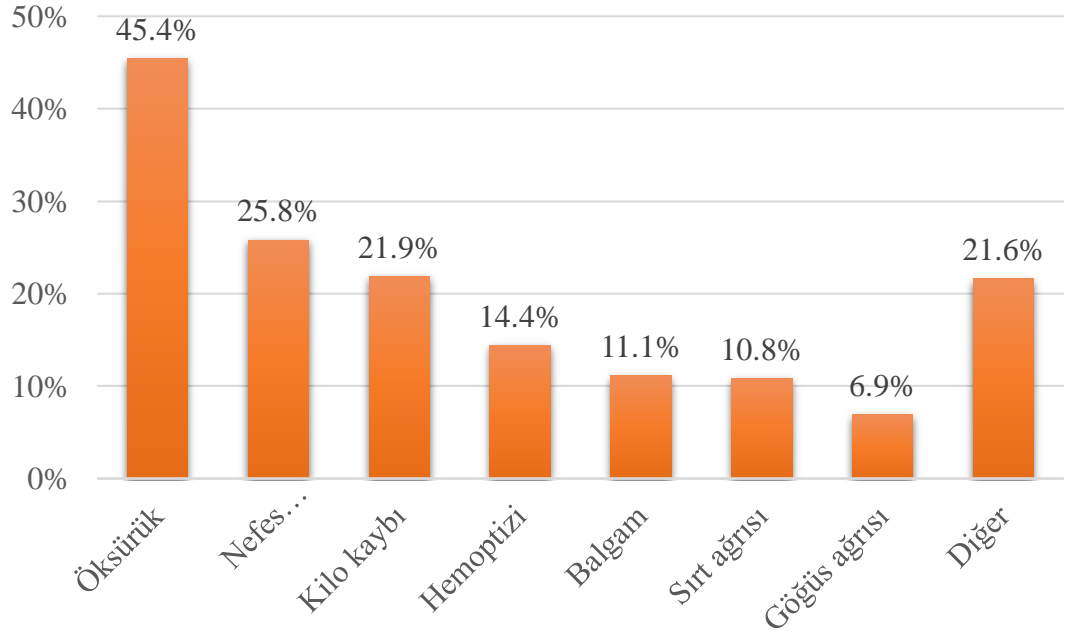
**Şekil 3.** Cinsiyet dağılımı.

Erkeklerin yaş ortalaması  $66 \pm 9,3$  yıl iken, kadınların yaş ortalaması  $61,2 \pm 11,4$  idi ( $p < 0,001$ ). Benzer şekilde erkeklerde ortalama KHDAK tanı yaşı kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksekti ( $62,8 \pm 9,2$  ve  $57 \pm 11,2$  yıl,  $p < 0,001$ ). Altmış beş (%21,2) hastanın sigara kullanım öyküsü yok iken, 153 (%50) hastada aktif sigara kullanımı, 88 (%28,8) hastada ise sigara kullanıp bırakma öyküsü vardı (Şekil 4). Erkek cinsiyette sigara kullanımı %94,1 iken kadınlarda %39,1 idi ( $p < 0,001$ ). Sigara kullanımı olan hastalar ortanca 40 (3-150) paket-yıl kullanım geçmişine sahipti. Yirmi altı (%8,5) hastada akciğer kanseri aile öyküsü vardı.



**Şekil 4.** Hastaların sigara kullanım durumu.

Toplam 214 (%69,9) hasta en az bir komorbid hastalığa sahipti. En sık rastlanan komorbid hastalık hipertansiyon (%35,3) olup, diğerleri sırası ile KOAH (%21,6), diyabet (%20,6), koroner arter hastalığı (%17,3), diğer organ kanserleri (%4,6) ve bağ doku hastalıkları (%3,9) idi. İki yüz yetmiş yedi (%90,5) hastada başvuru sırasında semptomatik hastalık mevcuttu. Bu hastalarda en sık başvuru semptomu öksürük (%45,4) olmuştü (Şekil 5).



**Şekil 5.** Hastaların başvuru semptomları

Tanı sırasında 226 (%73,9) hastada ECOG performans skoru 0, 75 (%24,5) hastada 1, 4 (%1,3) hastada 2, 1 (%0,3) hastada ise 3 olarak değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki demografik ve klinik özellikleri Tablo 11’de verilmiştir.



**Tablo 11.** Hastaların tanı sırasındaki demografik ve klinik özellikleri.

Özellikler	Sıklık (%), n=306
Yaş, ortalama±SS, yıl	64,7±10,2
<65 yaş	146 (47,7)
≥65 yaş	160 (52,3)
Cinsiyet	
Erkek	219 (71,6)
Kadın	87 (28,4)
Tanı yaşı, ortalama±SS, yıl	61±10,3
<65 yaş	197 (64,4)
≥65 yaş	109 (35,6)
Sigara hikayesi	
Yok	65 (21,2)
Aktif içici	153 (50)
Ex-smoker	88 (28,8)
Sigara kümülatif doz, ortanca (min-maks), paket-yıl	40 (3-150)
Ailede akciğer kanseri öyküsü olanlar	26 (8,5)
Komorbidite	214 (69,9)
Hipertansiyon	108 (35,3)
KOAH	66 (21,6)
Diyabet	63 (20,6)
Koroner arter hastalığı	53 (17,3)
Sekonder malignite	14 (4,6)
Bağ doku hastalıkları	12 (3,9)
Diğer	90 (29,4)
Başvuru şikayeti	277 (90,5)
Öksürük	139 (45,4)
Nefes darlığı	79 (25,8)
Kilo kaybı	67 (21,9)
Hemoptizi	44 (14,4)
Balgam	34 (11,1)
Sırt ağrısı	33 (10,8)
Göğüs ağrısı	21 (6,9)
Diğer	66 (21,6)
Tamda ECOG performans skoru	
0	226 (73,9)
1	75 (24,5)
2	4 (1,3)
3	1 (0,3)

ECOG: "Eastern Cooperative Oncology Group", KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SS: standart sapma.

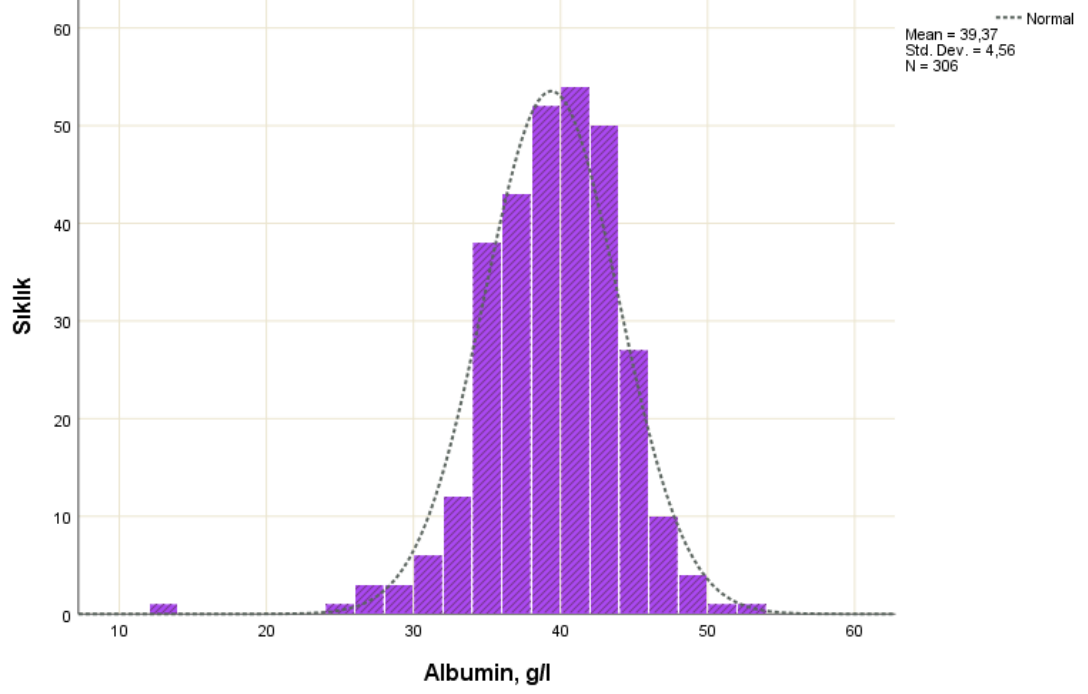
Tanı sırasında hastaların albumin düzeyi  $39,4\pm 4,5$  g/l (Şekil 6) , ALP seviyesi  $100,5\pm 58,2$  U/l (Şekil 7), ve ortalama albumin-ALP oranı ise  $0,46\pm 0,21$  idi (Tablo 12). Hastaların diğer laboratuvar sonuçları Tablo 12’de gösterilmiştir. Çalışmamızda AAPR nin genel sağ kalımı öngördürücü prognostik özelliği Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi ile incelendi. Yapılan analizde eğri altı alan  $0,622$  ( $0,558-0,687$ ) saptandı ( $p<0,001$ ). AAPR için "cut-off" değeri  $\leq 0,44$  alındığında testin mortaliteyi öngörmede duyarlılığı %60,6; özgüllüğü %60,2; pozitif prediktif değeri %75; negatif prediktif değeri ise %43,7 bulundu

(Şekil 8). Çalışmamıza dahil edilen hastalardan toplam 164' ünde (%53,6) AAPR oranı belirlenen "cut-off" a göre düşükdü.

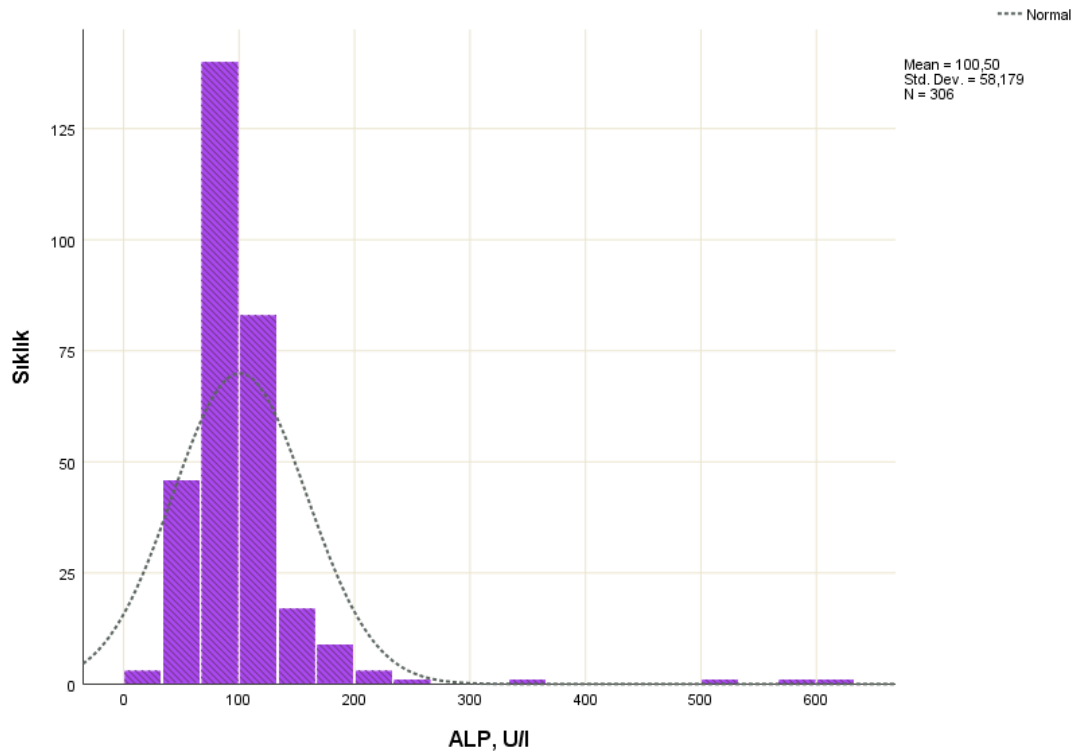
**Tablo 12.** Tanı sırasında laboratuvar bulguları.

Parametreler	Ortalama±SS
Hemoglobin, g/dl	13,6±1,5
Hematokrit, %	40,9±4,2
Lökosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	8,7±2,3
Lenfosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	2±0,75
Nötrofil sayısı, x10 <sup>3</sup> /mcl	5,7±1,98
Trombosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /ml	284,8±93,7
Sodyum, mEq/l	138,2±2,4
Potasyum, mEq/l	4,3±0,36
Kreatinin, mg/dl	0,82±0,2
Protein, g/dl	7,13±0,52
Albumin, g/l	39,4±4,5
ALT, U/l	19,2±8,8
AST, U/l	20,4±6,9
ALP, IU/l	100,5±58,2
GGT, U/l	33,3±23,7
Total bilirubin, mg/dl	0,65±0,75
LDH, U/l	236,2±144,3
ESH, ortanca (min-maks), mm/saat	26 (2-124)
CRP, ortanca (min-maks), mg/l	1,2 (0,07-21,4)

ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkaleen fosfataz, AST: aspartat aminotransferaz, ESH: eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: c-reaktif protein, GGT: gama glutamil transferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, SS: standart sapma.



Şekil 6. Tanı sırasında albumin düzeyleri – Histogram grafiği.



**Şekil 7.** Tanı sırasında ALP düzeyleri - Histogram grafiği.

Akciğer kanserine yönelik tüm hastalar postero-anterior akciğer grafisi, 256 (%83,7) hasta toraks bilgisayarlı tomografisi, 285 (%93,1) hasta flor-18 işaretli florodeoksiglukoz ile pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, 123 (%40,2) hasta ise beyin manyetik rezonans görüntüleme tetkiki ile incelenmişti. Primer tümör 160 (%52,3) hastada sağ akciğer, 146 (%47,7) hastada ise sol akciğer kaynaklı idi. Yüz seksen (%58,8) hastada üst lob, 41 (%13,4) hastada orta lob, 105 (%34,3) hastada ise alt lob yerleşimli akciğer kanseri mevcuttu. Kitle 66 (%21,6) hastada periferik, 240 (%78,4) hastada ise santral yerleşim göstermekte idi. Klinik T evresi 76 (%24,8) hastada T1, 105 (%34,3) hastada T2, 64 (%20,9) hastada T3, 61 (%19,9) hastada ise T4 olarak değerlendirildi. Klinik N evresi 107 (%35) hastada N0, 26 (%8,5) hastada N1, 91 (%29,7) hastada N2, 82 (%26,8) hastada ise N3 idi. Toplam 113 (%36,9) hastada tanı anında uzak organ metastazı mevcuttu (klinik M1 evre). Bunlardan 57 (%18,6) hastada kemik metastazı, 28 (%9,1) hastada beyin metastazı, 21 (%6,9) hastada adrenal metastaz, 20 (%6,5) hastada plevral/perikardiyal efüzyon, 13 (%4,2) hastada karaciğer metastazı, 18 (%6,2) hastada ise diğer organ metastazları vardı. Kemik metastazı 42 (%73) hastada adenokarsinom, 12 (%21) hastada skuamöz hücreli karsinom alt tipinde idi. Adenokarsinom alt tipinde 42 (%23,3) hastada, skuamöz hücreli karsinom alt tipinde 12 (%13,3) hastada kemik metastazı mevcuttu ( $p=0,047$ ). Intratorasik metastaz (perikard, plevra tutulumu ya da karşı akciğerde metastaz) adenokarsinom tanılı hastalarda %6,7, skuamöz

hücreli karsinom tanılı hastalarda %2,2 oranında idi ( $p=0,037$ ). Tam anında 61 (%19,9) hasta klinik evre 1, 34 (%11,1) hasta evre 2, 98 (%32) hasta evre 3, 113 (%36,9) hasta ise evre 4 akciğer kanserine sahipti (Tablo 13).

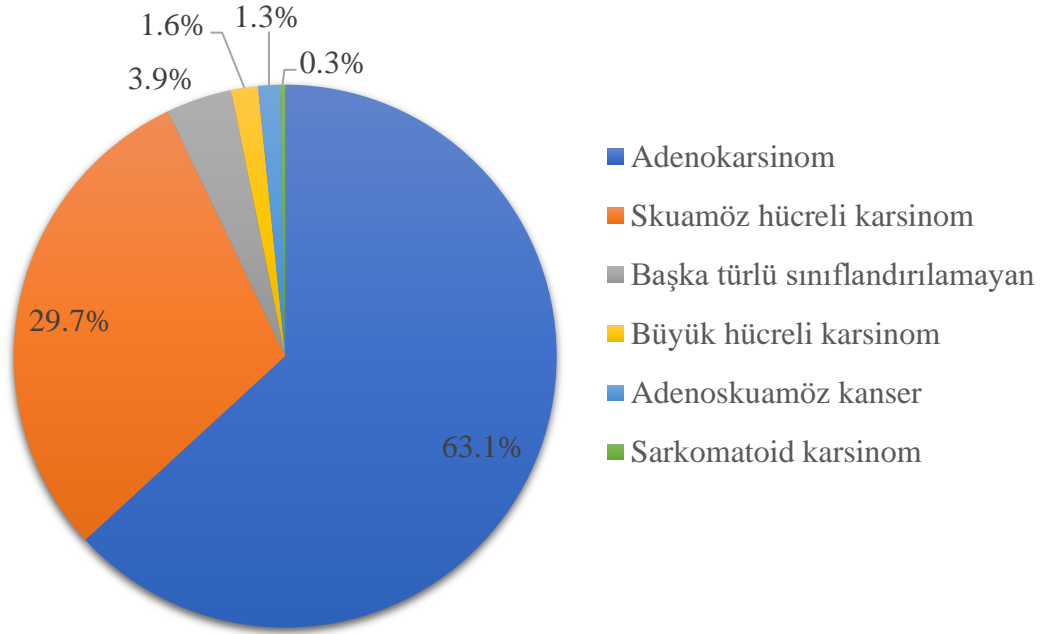
**Tablo 13.** Akciğer kanserine ait radyolojik özellikler ve evre.

Özellikler	Sıklık (%), n=306	
Görüntüleme yöntemi		
PAAG	306 (100)	
Toraks BT	256 (83,7)	
<sup>18</sup> F-FDG PET/BT	285 (93,1)	
Beyin MRG	123 (40,2)	
Primer tümör lokalizasyonu	Sol akciğer	146 (47,7)
	Sağ akciğer	160 (52,3)
	Üst lob	180 (58,8)
	Orta lob	41 (13,4)
	Alt lob	105 (34,3)
	Periferik	66 (21,6)
	Santral	240 (78,4)
Klinik T evresi		
T1	76 (24,8)	
T2	105 (34,3)	
T3	64 (20,9)	
T4	61 (19,9)	
Klinik N evresi		
N0	107 (35)	
N1	26 (8,5)	
N2	91 (29,7)	
N3	82 (26,8)	
Klinik M evresi		
M0	193 (63,1)	
M1	113 (36,9)	
Klinik evre		
Evre 1	61 (19,9)	
Evre 2	34 (11,1)	
Evre 3	98 (32)	
Evre 4	113 (36,9)	
Metastaz bölgesi		
Kemik metastazı, n=306	57 (18,6)	
Beyin metastazı, n=306	28 (9,1)	
Adrenal metastaz, n=306	21 (6,9)	
Plevral/perikardiyal efüzyon/karşı akciğerde metastatic nodül, n=306	20 (6,5)	
Karaciğer metastazı, n=306	13 (4,2)	
Diğer, n=306	18 (5,8)	

BT: bilgisayarlı tomografi, <sup>18</sup>F-FDG PET/BT: Flor-18 işaretli florodeoksiglukoz ile pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, PAAG: posterior-anterior akciğer grafisi.

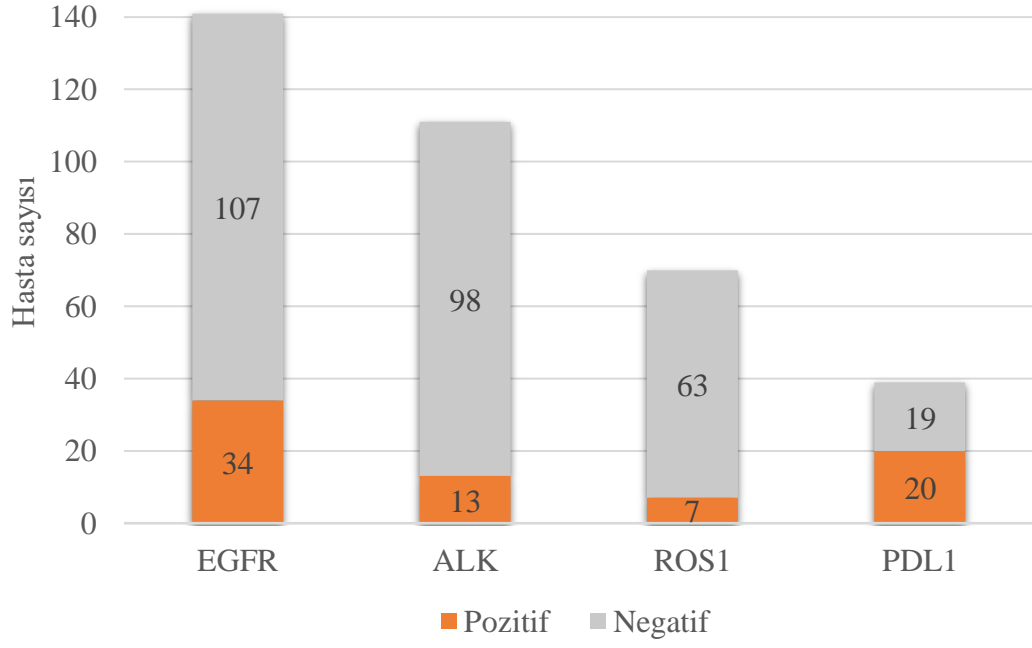
Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık rastlanan KHDAK alt tipleri adenokarsinom (%63,1) ve skuamöz hücreli karsinom (%29,7) idi. Bunlar haricinde 12 (%3,9) hastada başka türlü sınıflandırılmayan KHDAK-NOS, 5 (%1,6) hastada büyük hücreli karsinom, 4 (%1,3) hastada adenoskuamöz kanser, 1 (%0,3) hastada ise sarkomatoid karsinom vardı (Şekil 9). Adenokarsinom alt tipinde erkek cinsiyet oranı %64,2 iken, skuamöz hücreli karsinom alt

tipinde %84,6 idi ( $p<0,001$ ). Kadın cinsiyette adenokarsinom tanı oranı %83,1 iken erkek cinsiyette %61,7 idi ( $p<0,001$ ). Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom gruplarının ortalama tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,154$ ).



**Şekil 9.** Akciğer kanseri histolojik alt tipleri.

Patolojik evrelemesine ulaşılan 120 hasta arasından; 42 (%35) hastada T1, 46 (%38,3) hastada T2, 21 (%17,5) hastada T3, 11 (%9,2) hastada T4 tümör saptandı. Patolojik N evrelemesi 77 (%64,2) hastada N0, 24 (%20) hastada N1, 19 (%15,8) hastada ise N2 idi. Değerlendirilen 120 hastadan toplamda 53 (%44,2) hastada patolojik evre 1, 35 (%29,2) hastada evre 2, 32 (%26,7) hastada ise evre 3 hastalık mevcuttu. Moleküler genetik testlerden; EGFR %24,1 (34/141), ALK %11,7 (13/111), ROS1 %10 (7/70), PDL1 ise %51,3 (20/39) oranında pozitif saptandı (Şekil 10, Tablo 14).



**Şekil 10.** Akciğer kanseri moleküler-genetik özellikleri.



**Tablo 14.** Akciğer kanserine ait histopatolojik ve genetik özellikler.

Özellikler	Sıklık (%), n=306
Histolojik alt tip	
Adenokarsinom	193 (63,1)
Skvamöz hücreli karsinom	91 (29,7)
Başka türlü sınıflandırılmayan	12 (3,9)
Büyük hücreli karsinom	5 (1,6)
Adenoskuamöz kanser	4 (1,3)
Sarkomatoid karsinom	1 (0,3)
Patolojik T evresi, n=120	
T1	42 (35)
T2	46 (38,3)
T3	21 (17,5)
T4	11 (9,2)
Patolojik N evresi, n=120	
N0	77 (64,2)
N1	24 (20)
N2	19 (15,8)
Patolojik evre, n=120	
Evre 1	53 (44,2)
Evre 2	35 (29,2)
Evre 3	32 (26,7)
Moleküler-genetik testler	
EGFR, n=141	
Pozitif	34 (24,1)
Negatif	107 (75,9)
ALK, n=111	
Pozitif	13 (11,7)
Negatif	98 (88,3)
ROS1, n=70	
Pozitif	7 (10)
Negatif	63 (90)
PDL1, n=39	
>50%, Güçlü pozitif	7 (17,9)
1-49%, Zayıf pozitif	13 (33,3)
<1%, Negatif	19 (48,7)

ALK: anaplastik lenfoma kinaz, EGFR: epidermal büyüme faktörü, PDL1: programlı ölüm ligandı-1, ROS1: proto-onkogen tirozin protein kinaz.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 53'üne (%17,3) sadece cerrahi uygulanmışken, 56 (%18,3) hastaya cerrahi sonrası adjuvan tedavi, 84 (%27,5) hastaya definitif tedavi, 111 (%36,3) hastaya sistemik-metastatik hastalık tedavisi, 2 (%0,7) hastaya ise palyatif amaçlı tedavi uygulanmıştı. Radyoterapi uygulanan hasta sayısı 116 (%37,9) idi. Toplam 56 hastaya hedefe yönelik tedavi verilmiş olup, bunlardan 43'üne (%76,8) tirozin kinaz inhibitörleri (30 hasta EGFR inhibitörü, 13 hasta ALK inhibitörü), 13 (%23,2) hastaya ise immunoterapi uygulanmıştı (13 hasta anti PD-1/PDL-1) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Akciğer kanserine yönelik uygulanan tedaviler.

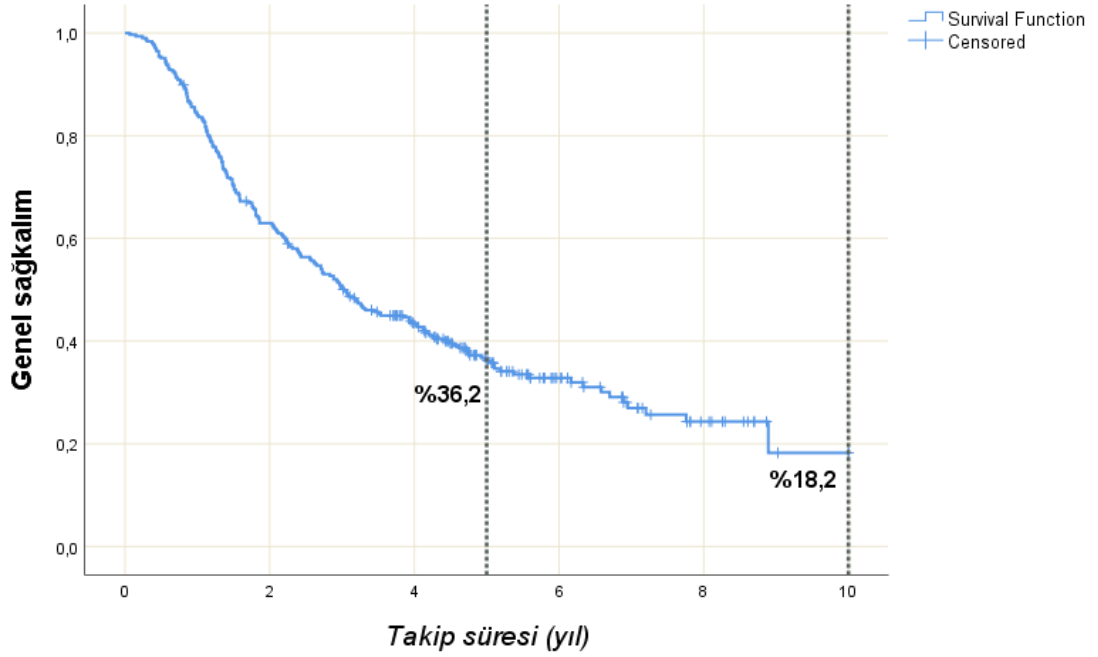
Tedaviler	Sıklık (%), n=306
Tedavi modalitesi	
Cerrahi	53 (17,3)
Adjuvan tedavi	56 (18,3)
Definitif tedavi	84 (27,5)
Sistemik tedavi	111 (36,3)
Palyatif tedavi	2 (0,7)
Radyoterapi	116 (37,9)
Moleüler tedavi, n=56	
Tirozin kinaz inhibitörleri	43 (76,8)
<i>EGFR inhibitörü</i>	30 (53,6)
<i>ALK inhibitörü</i>	13 (23,2)
İmmunoterapi	13 (23,2)
<i>Anti PD-1/PD L-1</i>	13 (23,2)

Birinci basamak tedavi sonrasında 120 (%39,2) hastada tam yanıt, 116 (%37,9) hastada ise kısmi yanıt elde edilmişti. Toplam 53 (%17,3) hastada birinci basamak tedavi sonrasında progresif hastalık gözlenirken, 17 (%5,6) hastada stabil hastalık mevcuttu. İzlemde 237 (%77,5) hastada nüks veya progresyon gelişmiş, 203 (%66,3) hasta ise vefat etmişti (Tablo 16).

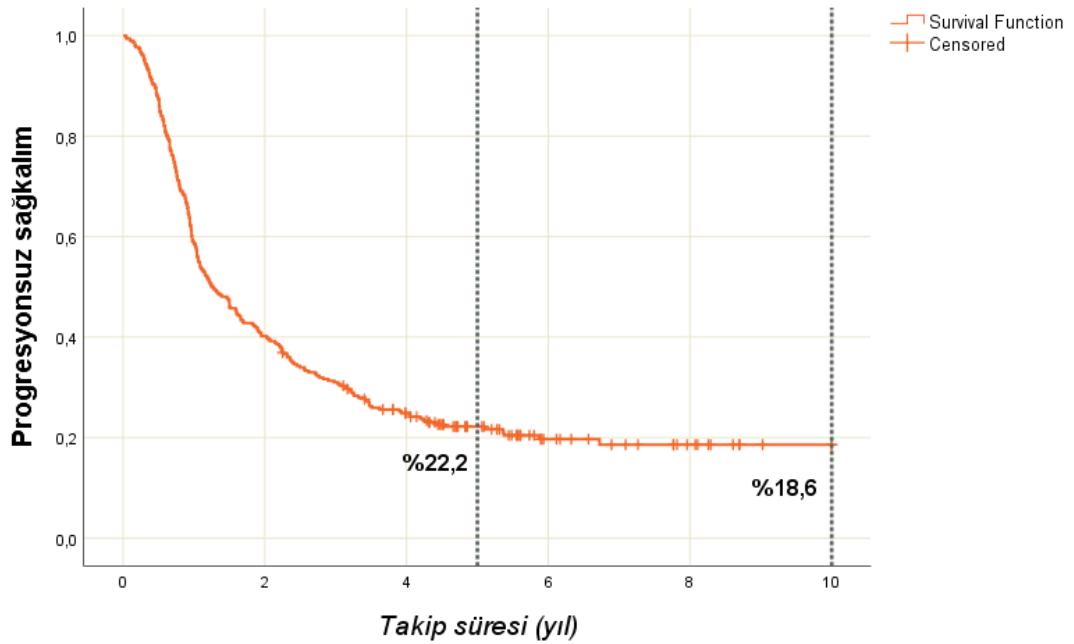
**Tablo 16.** Tedavi yanıtı ve sağ kalım parametreleri.

Parametreler	Sıklık (%), n=306
Birinci basamak tedavi yanıtı	
Tam yanıt	120 (39,2)
Kısmi yanıt	116 (37,9)
Progresyon	53 (17,3)
Stabil hastalık	17 (5,6)
Nüks veya progresyon	237 (77,5)
Ölüm	203 (66,3)

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama takip süresi 2,98 (0,1-10) yıl idi. Takip süresinde ortalama genel sağ kalım 3,02 (2,5-3,5) yıl, ortalama progresyonsuz sağ kalım ise 1,25 (0,96-1,54) yıl olmuştu. Hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %36,2 (%95 GA: 30,5-41,9), 10 yıllık genel sağ kalım oranı %18,2 (%95 GA: 6,7-29,7); 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %22,2 (%95 GA: 17,5-26,9), 10 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı ise %18,6 (%95 GA: 13,5-23,7) idi (Şekil 11 ve 12).

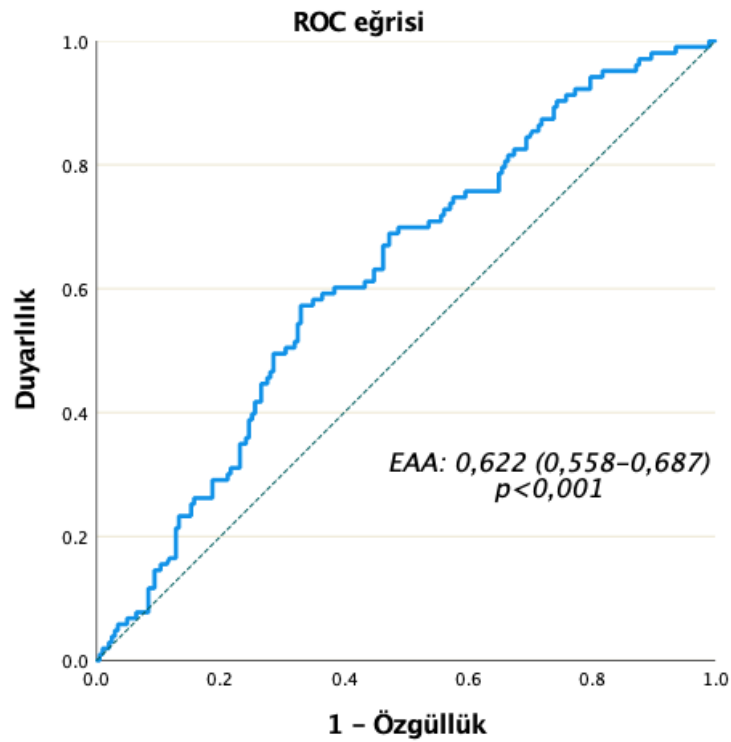


Şekil 11. Genel sağ kalım oranı - Kaplan Meier eğrisi.



**Şekil 12.** Progresyonsuz sağ kalım oranı - Kaplan Meier eğrisi.

Çalışmamızda AAPR nin genel sağ kalımı öngördürücü prognostik özelliği Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi ile incelendi. Yapılan analizde eğri altı alan 0,622 (0,558-0,687) saptandı ( $p < 0,001$ ). AAPR için “cut-off” değeri  $\leq 0,44$  alındığında testin mortaliteyi öngörmeye duyarlılığı %60,6; özgüllüğü %60,2; pozitif prediktif değeri %75; negatif prediktif değeri ise %43,7 bulundu (Şekil 8, Tablo 17 ve 18). Çalışmamıza dahil edilen hastalardan toplam 164'ünde (%53,6) AAPR oranı belirlenen "cut-off" a göre düşüktü.



**Şekil 8.** AAPR genel sağ kalımı öngördürücü özelliği.

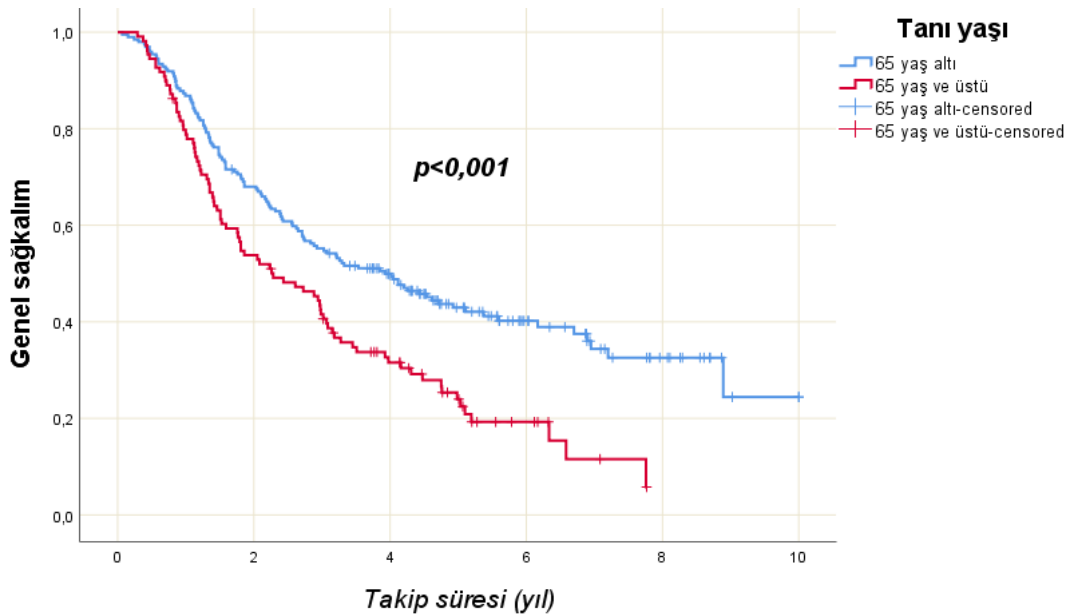
**Tablo 17.** Eğri altında kalan alan ROC analiz sonuçları

Eğri altında kalan alan				
Alan	Standart hata	<i>p</i> değeri	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
0,622	0,033	0,000	0,558	0,687

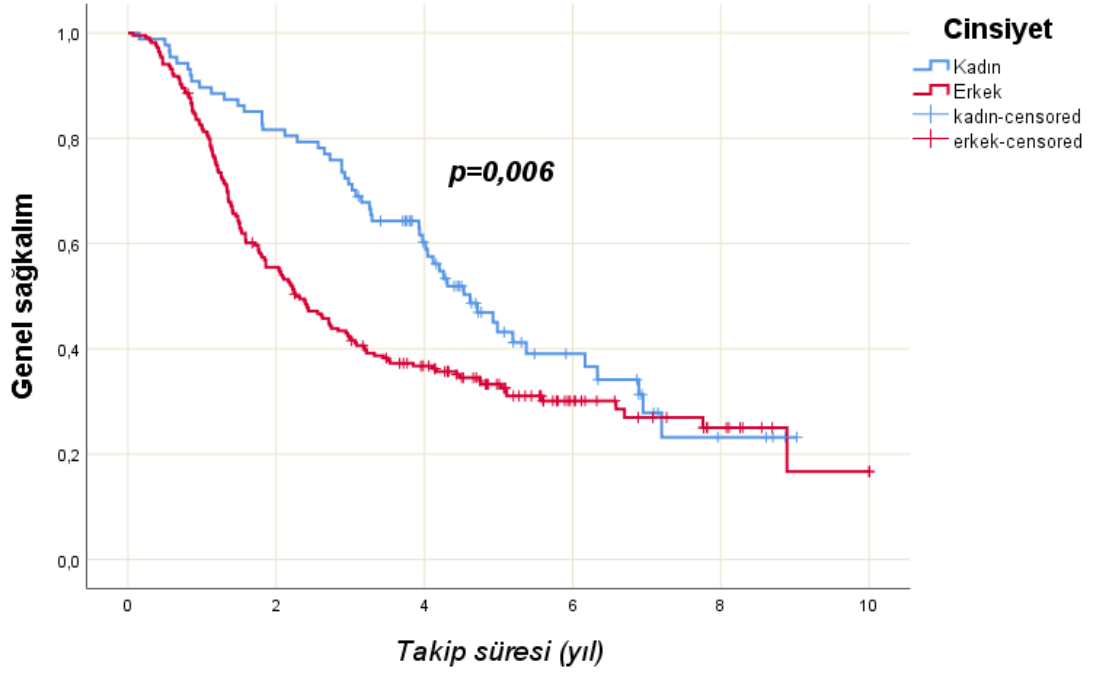
**Tablo 18.** Cut-off  $\leq 0,44$  alındığında testin ölümü öngördürücü tanısal özellikleri.

Parametreler	Değer, %
Duyarlılık	60,6
Özgüllük	60,2
Pozitif prediktif değer	75
Negatif prediktif değer	43,7

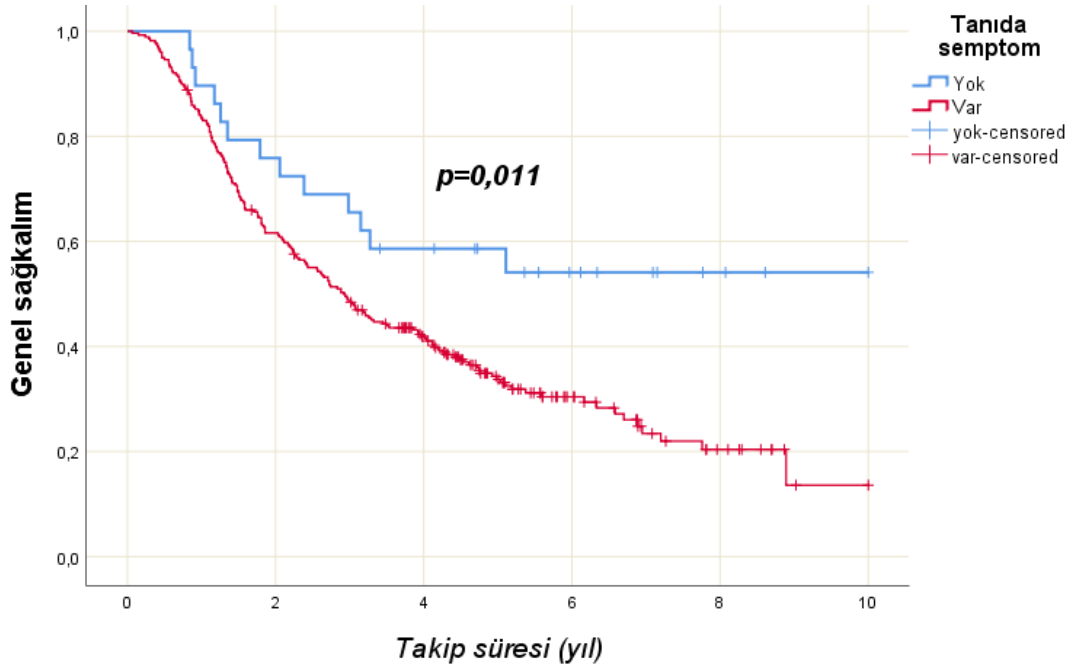
Çalışmamızda genel ve progresyonsuz sağ kalımla ilişkili faktörler *logrank* testi ile incelendi. Yapılan analizlerde yaş ( $<65$  ve  $\geq 65$  yaş,  $p=0,051$ ), sigara kullanımı ( $p=0,247$ ), komorbid hastalık varlığı ( $p=0,527$ ), LDH yüksekliği ( $p=0,054$ ), adenokarsinom histolojisi (SHK'ye göre,  $p=0,385$ ), EGFR ( $p=0,230$ ), ROS1 ( $p=0,893$ ) veya PDL1 ( $p=0,257$ ) pozitifliği ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte tanı yaşının  $\geq 65$  olması ( $p<0,001$ , Şekil 13), erkek cinsiyet ( $p=0,006$ , Şekil 14), tanıda semptomatik hastalık ( $p=0,011$ , Şekil 15), yüksek ECOG skoru ( $p<0,001$ , Şekil 16), düşük ( $\leq 0,44$ ) AAPR ( $p<0,001$ , Şekil 17), santral yerleşim (periferik yerleşime göre,  $p=0,002$ , Şekil 18), klinik ileri evre hastalık ( $p<0,001$ , Şekil 19), ALK negatifliği ( $p=0,018$ , Şekil 20) ve birinci basamak tedaviye yanıtızsızlık ( $p<0,001$ , Şekil 21) düşük genel sağ kalım oranları ile ilişkili bulundu.



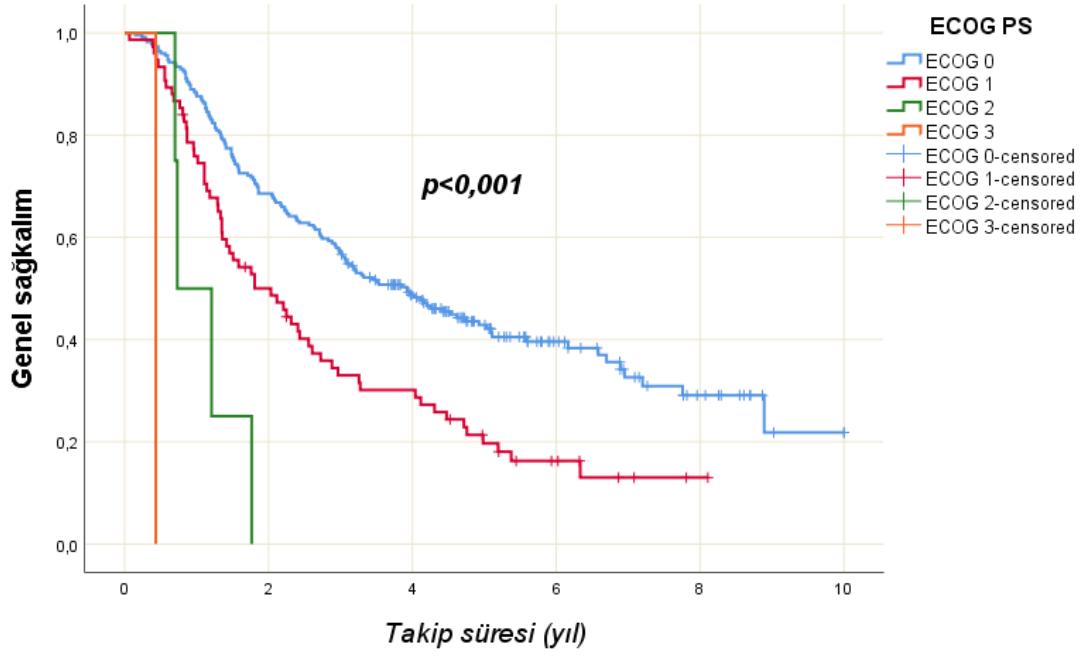
Şekil 13. Genel sağ kalım ve tanı yaşı ilişkisi.



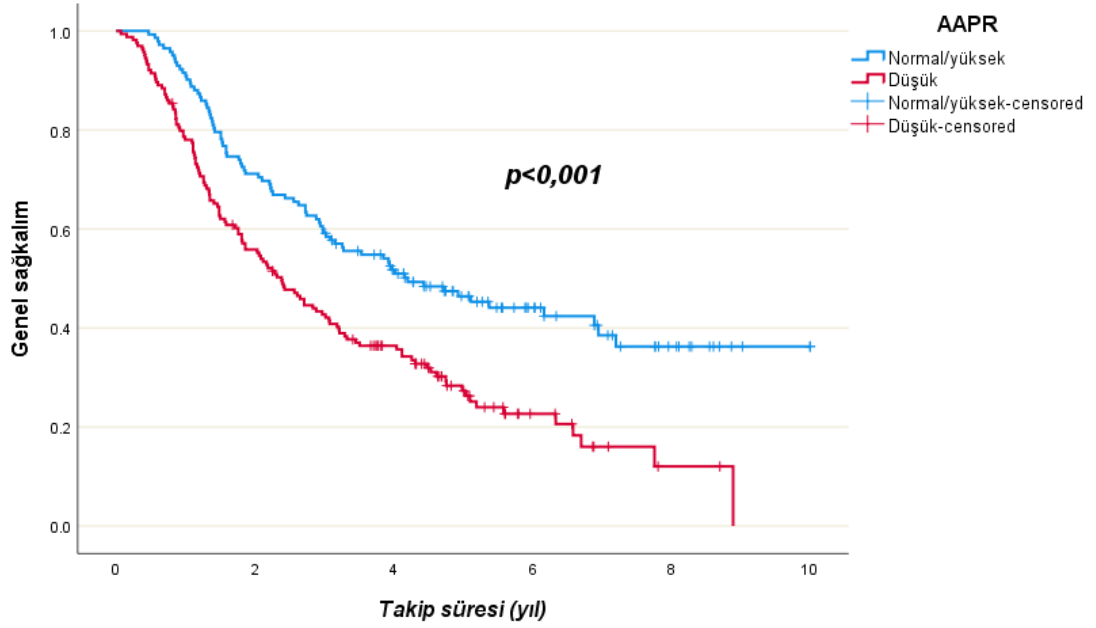
Şekil 14. Genel sağ kalım ve cinsiyet ilişkisi.



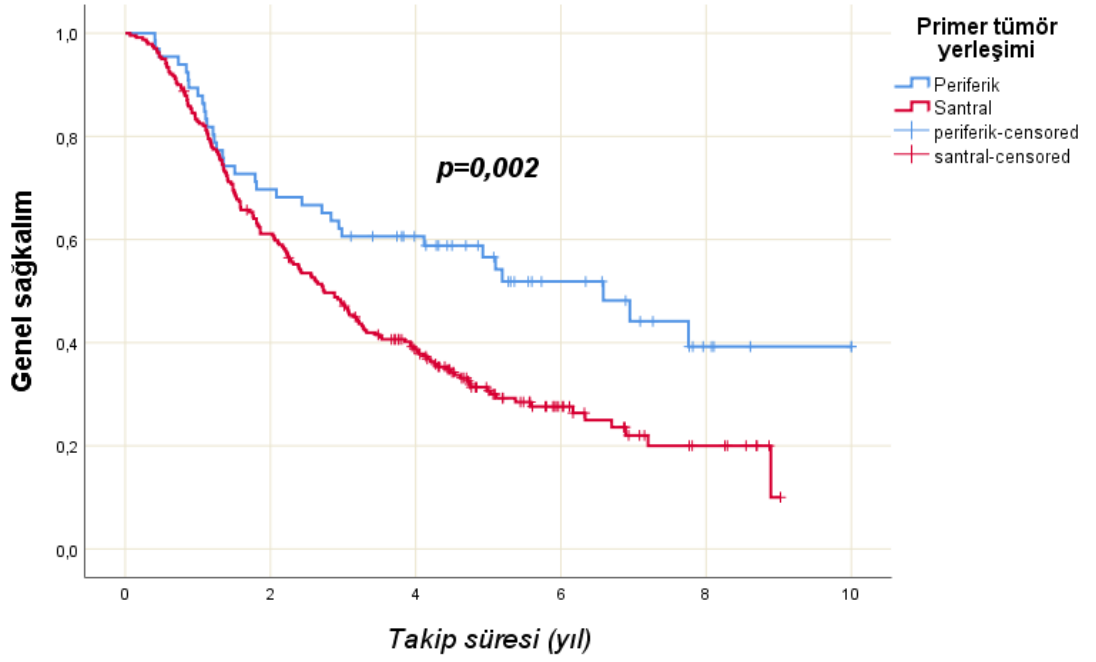
Şekil 15. Genel sağ kalım ve tanıda semptom varlığı ilişkisi.



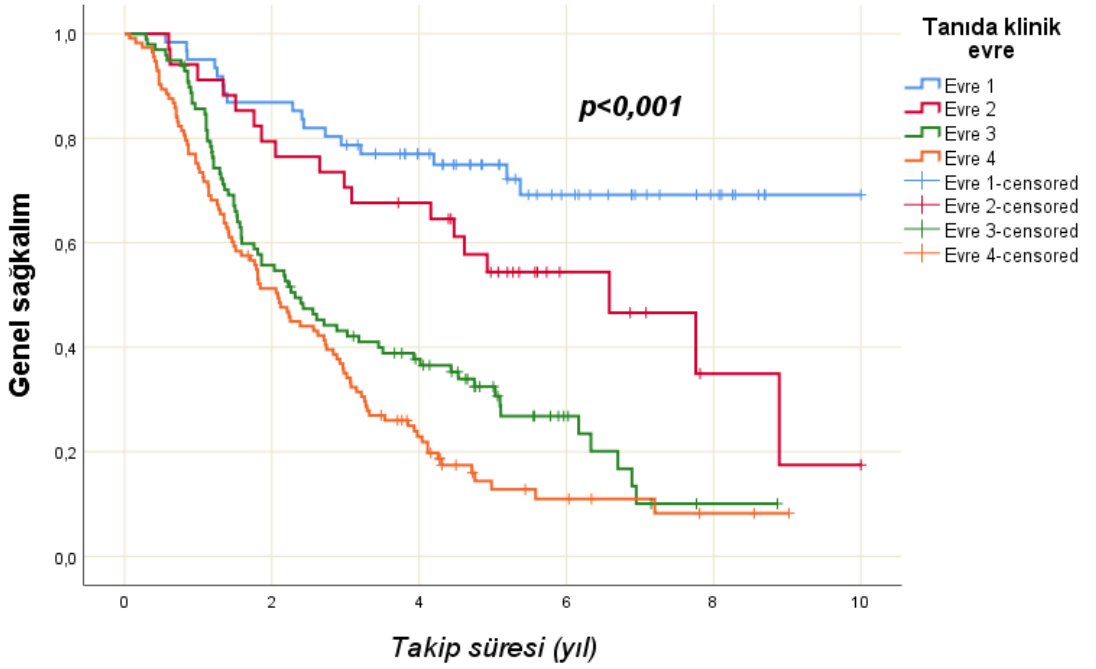
Şekil 16. Genel sağ kalım ve tanıda ECOG performans skoru ilişkisi.



Şekil 17. Genel sağ kalım ve tanıda albumin-ALP oranı ilişkisi.

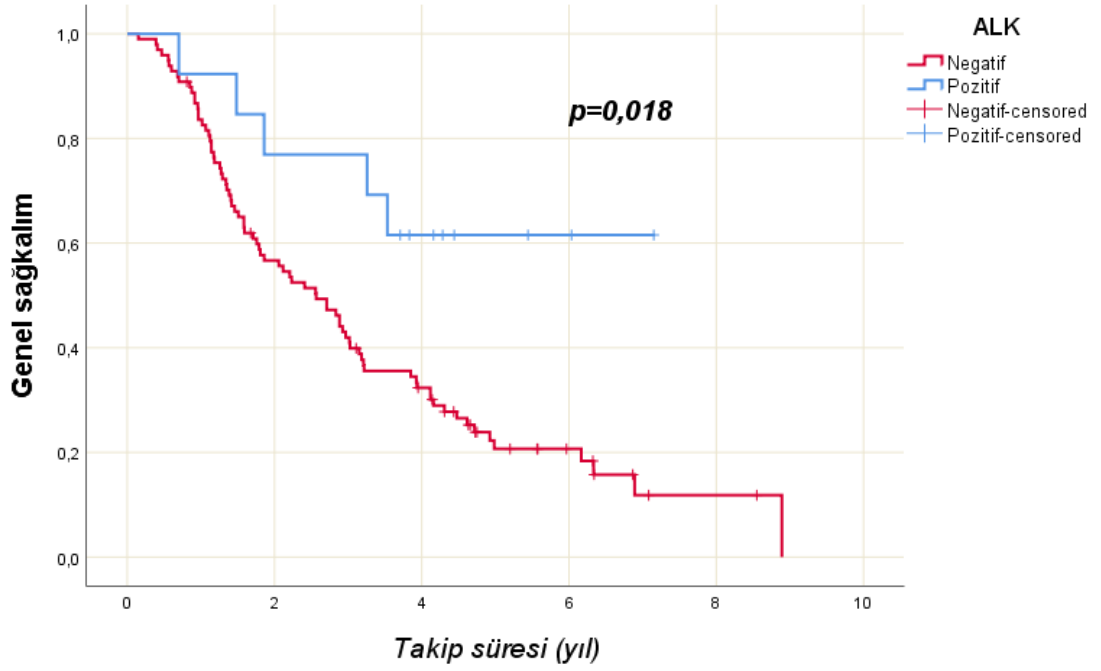


Şekil 18. Genel sağ kalım ve primer tümör yerleşim yeri ilişkisi.

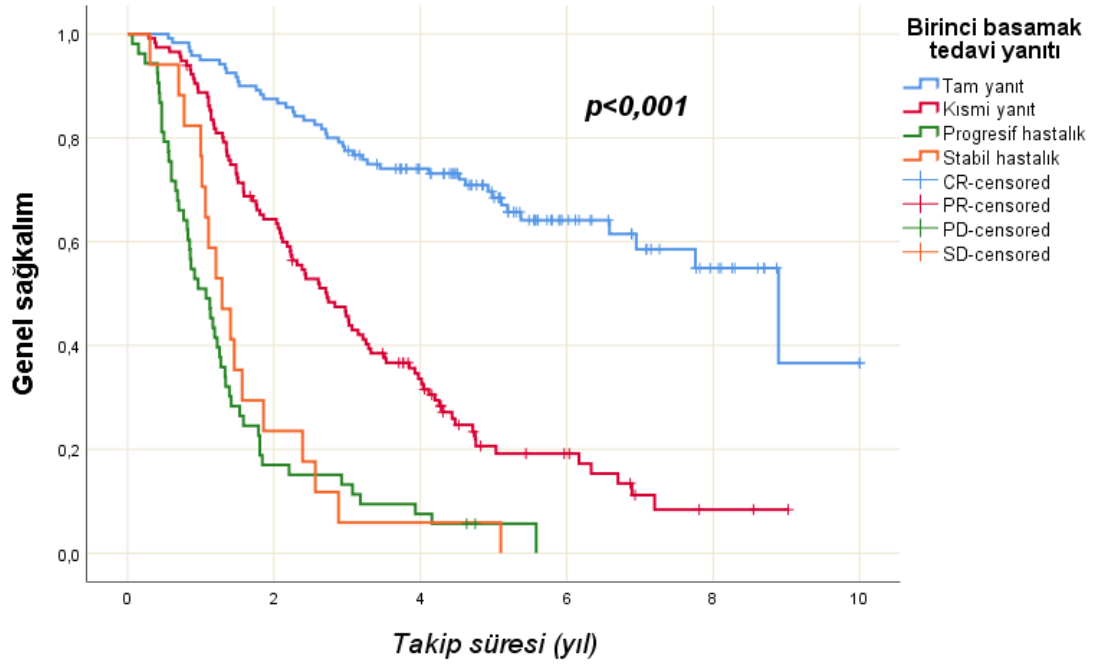


Şekil 19. Genel sağ kalım ve tanıdaki klinik evre ilişkisi.



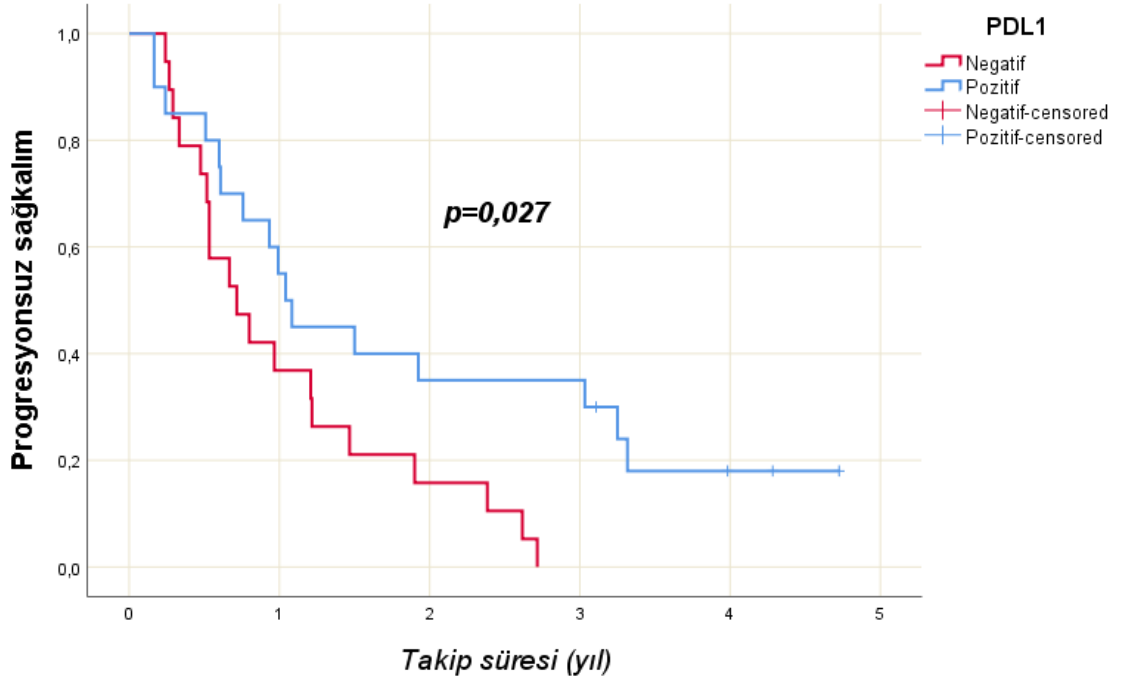


Şekil 20. Genel sağ kalım ve ALK pozitifliği ilişkisi.



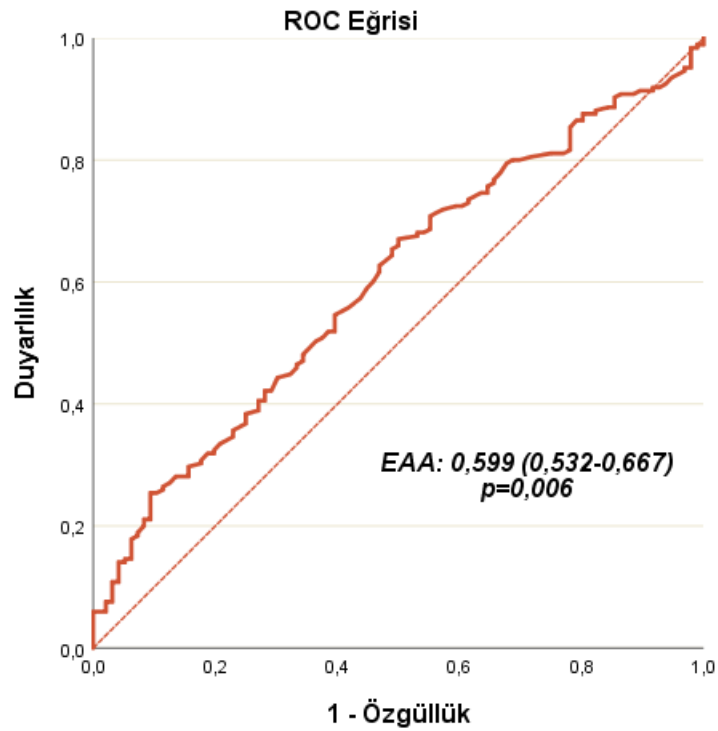
Şekil 21. Genel sağ kalım ve birinci basamak tedavi yanıtı ilişkisi.

Progresyonsuz sağ kalımla ilişkili faktörler PDL-1 pozitifliği haricinde genel sağ kalımla benzer izlendi. Genel sağ kalımdan farklı olarak PDL-1 pozitifliği yüksek progresyonsuz sağ kalım oranları ile ilişkili görüldü ( $p=0,027$ , Şekil 22).



Şekil 22. Progressyonsuz sağ kalım ve PDL-1 ilişkisi.

Çalışmamızda ayrıca LDH'nin genel sağ kalımı öngördürücü prognostik özelliği Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi ile incelendi. Yapılan analizde eğri altı alan 0,599 (0,532-0,667) saptandı ( $p=0,006$ ). LDH için "cut-off" değeri  $\geq 210$  alındığında testin mortaliteyi öngörmeye duyarlılığı %57,3; özgüllüğü %56,3; pozitif prediktif değeri %71,6; negatif prediktif değeri ise %40,6 bulundu (Şekil 23, Tablo 19 ve 20).



**Şekil 23.** LDH genel sağ kalımı öngördürücü özelliği.

**Tablo 19.** Eğri altında kalan alan ROC analiz sonuçları

Eğri altında kalan alan				
Alan	Standart hata	<i>p</i> değeri	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
0,599	0,035	0,006	0,532	0,667

**Tablo 20.** Cut-off  $\geq 210$  alındığında testin mortaliteyi öngördürücü tanısal özellikleri.

Parametreler	Değer, %
Duyarlılık	57,3
Özgüllük	56,3
Pozitif prediktif değer	71,6
Negatif prediktif değer	40,6

Çalışmamızda genel ve progresyonsuz sağ kalımı etkileyen faktörler Cox regresyon analizi ile araştırıldı. Tekdeğişkenli analizlerde  $p < 0,2$  düzeyinde anlamlı saptanan ve tüm hastalarda eksiksiz veriye sahip olan parametrelerin bağımsız etkileri çokdeğişkenli analizle incelendi (Tablo 21 ve 22). Tanıda semptom varlığı ve santral tümör yerleşiminin (periferik yerleşime göre) de dahil edildiği modelde  $\geq 65$  tanı yaşı (HR: 1,409, %95GA: 1,047-1,895,  $p=0,024$ ), erkek cinsiyet (HR: 1,405, %95 GA: 1,013-1,950,  $p=0,042$ ), ECOG 2-3 (0-1'e göre, HR: 3,955, %95 GA: 1,565-9,994,  $p=0,004$ ), AAPR  $\leq 0.44$  (HR: 1,374, %95GA: 1,023-1,847,  $p=0,035$ ), klinik evre 3-4 hastalık (HR: 2,771, %95 GA: 1,844-4,164,  $p < 0,001$ ) ve birinci basamak tedaviye yanıtızsızlık (HR: 3,614, %95 GA: 2,630-4,966,  $p < 0,001$ ) genel sağ kalım için bağımsız risk faktörü olarak görüldü. Diğer yandan  $\geq 65$  tanı yaşı, erkek cinsiyet, tanıda semptom varlığı ve AAPR  $\leq 0.44$  parametrelerinin de dahil edildiği modelde, ECOG 2-3 (0-1'e göre, HR: 2,697, %95 GA: 1,068-6,811,  $p=0,036$ ), klinik evre 3-4 hastalık (HR: 2,584, %95 GA: 1,813-3,682,  $p < 0,001$ ) ve birinci basamak tedaviye yanıtızsızlığın (HR: 5,181, %95 GA: 3,694-7,264,  $p < 0,001$ ) progresyonsuz sağ kalım için bağımsız prediktörler olduğu ortaya konuldu.

**Tablo 21.** Genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalımı etkileyen faktörler - Tekdeğişkenli Cox regresyon analizi.

Risk faktörleri	Genel sağ kalım			Progresyonsuz sağ kalım		
	HR	95% GA	P değeri	HR	95% GA	P değeri
Yaş $\geq$ 65	0,760	0,575-1,003	0,052	0,789	0,612-1,018	0,068
Tanı yaşı $\geq$ 65	1,698	1,281-2,251	<b>&lt;0,001</b>	1,457	1124-1,889	<b>0,004</b>
Erkek cinsiyet	1,554	1,133-2,132	<b>0,006</b>	1,382	1,040-1,835	<b>0,026</b>
Sigara kullanımı	1,222	0,869-1,717	0,248	1,149	0,845-1,563	0,374
Komorbidite varlığı	0,908	0,674-1,224	0,527	0,903	0,688-1,187	0,465
Tanıda semptom varlığı	2,050	1,166-3,601	<b>0,011</b>	1,782	1,087-2,921	<b>0,022</b>
ECOG 2-3 (0-1'e göre)	5,975	2,422-14,744	<b>&lt;0,001</b>	5,917	2,385-14,68	<b>&lt;0,001</b>
AAPR $\leq$ 0.44	1,821	1,371-2,418	<b>&lt;0,001</b>	1,505	1,164-1,945	<b>0,002</b>
LDH $\geq$ 210 U/l	1,614	0,989-2,634	0,056	0,297	0,078-1,128	0,075
Santral tümör (periferik yerleşime göre)	1,804	1,240-2,626	<b>0,002</b>	1,910	1,353-2,695	<b>&lt;0,001</b>
Klinik Evre 3-4 (evre 1-2'ye göre)	3,791	2,619-5,489	<b>&lt;0,001</b>	3,704	2,687-5,123	<b>&lt;0,001</b>
Adenokarsinom (SHK'a göre)	0,874	0,644-1,185	0,386	1,166	0,876-1,552	0,292
EGFR pozitifliği	0,760	0,485-1,192	0,232	0,883	0,596-1,308	0,535
ALK pozitifliği	0,353	0,143-0,873	<b>0,024</b>	0,516	0,268-0,993	<b>0,048</b>
ROS1 pozitifliği	0,943	0,399-2,228	0,893	0,625	0,268-1,457	0,277
PDL1 pozitifliği	0,638	0,291-1,397	0,261	0,454	0,221-0,932	<b>0,031</b>

1. basamak tedaviye yanıtızsızlık	5,021	3,688-6,835	<0,001	7,275	5,309-9,969	<0,001
-----------------------------------	-------	-------------	--------	-------	-------------	--------

ALK: anaplastik lenfoma kinaz, ECOG: "Eastern Cooperative Oncology Group", EGFR: epidermal büyüümü faktörü, GA: güven aralığı, HR: "Hazard ratio" - tehlike oranı, PDL1: programlı ölüm ligandı-1, ROS1: proto-onkojen tirozin protein kinaz, SHK: skuamöz hücreli karsinom.

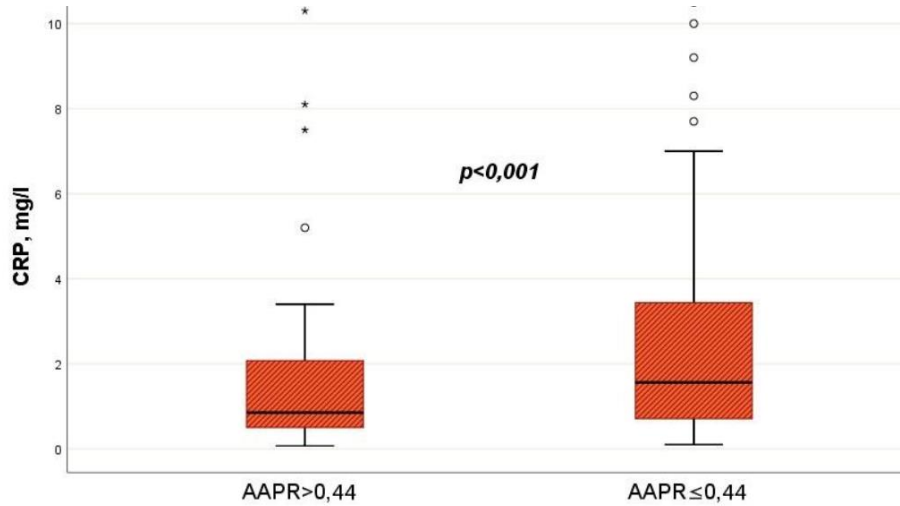
**Tablo 22.** Genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalımı etkileyen faktörler - Çokdeğişkenli Cox regresyon analizi.

Risk faktörleri	Genel sağ kalım			Progresyonsuz sağ kalım		
	HR	95% GA	P değeri	HR	95% GA	P değeri
Tanı yaşı $\geq 65$	1,409	1,047-1,895	<b>0,024</b>	1,201	0,914-1,578	0,189
Erkek cinsiyet	1,405	1,013-1,950	<b>0,042</b>	1,146	0,853-1,539	0,365
Tanıda semptom varlığı	1,404	0,778-2,534	0,261	1,130	0,671-1,902	0,647
ECOG 2-3 (0-1'e göre)	3,955	1,565-9,994	<b>0,004</b>	2,697	1,068-6,811	<b>0,036</b>
AAPR $\leq 0.44$	1,374	1,023-1,847	<b>0,035</b>	1,068	0,815-1,401	0,633
Santral tümör (periferik yerleşime göre)	1,131	0,754-1,697	0,551	1,468	1,011-2,130	0,064
Klinik Evre 3-4 (evre 1-2'ye göre)	2,771	1,844-4,164	<0,001	2,584	1,813-3,682	<0,001
1. basamak tedaviye yanıtızsızlık	3,614	2,630-4,966	<0,001	5,181	3,694-7,264	<0,001

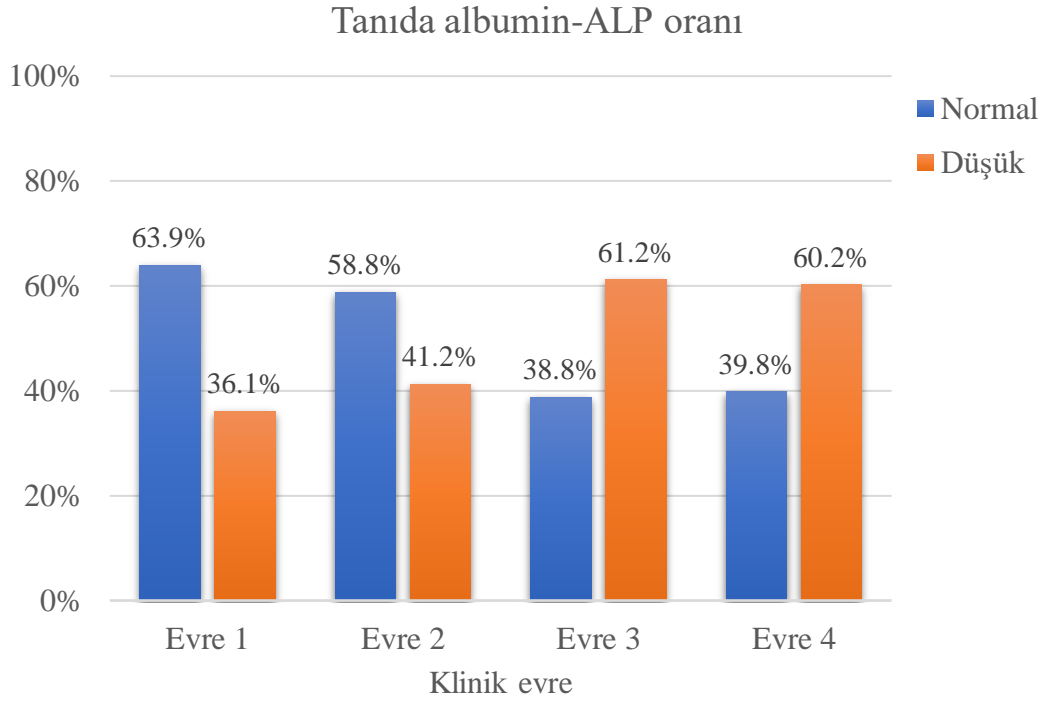
ALK: anaplastik lenfoma kinaz, ECOG: "Eastern Cooperative Oncology Group", GA: güven aralığı, HR: "Hazard ratio" - tehlike oranı, PDL1: programlı ölüm ligandı-1.

Çalışmamızda EGFR pozitif alt grupta AAPR düşüklüğü ( $\leq 0,44$ ) ile genel ve progresyonsuz sağkalım ilişkisi *logrank* testi ile incelendi. Yapılan analizlerde EGFR pozitif alt grupta genel çalışma grubundan farklı olarak düşük ( $\leq 0,44$ ) AAPR ile OS ( $p=0,947$ ) veya PFS ( $p=0,746$ ) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Çalışma hastalarının düşük ( $\leq 0,44$ ) AAPR'ye sahip olma oranları ile demografik ve klinik parametreler karşılaştırıldı. Yapılan analizlerde tanı yaşı ( $p=0,079$ ), cinsiyet ( $p=0,357$ ), sigara kullanımı ( $p=0,963$ ) ve tanıdaki ECOG performans skorunda ( $p=0,377$ ) AAPR düşüklüğü olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 23). Tanıda normal AAPR'ye sahip hastalarda komorbid hastalık sıklığı düşük olanlara göre ılımlı yüksek saptansa da (%73,9 ve %66,5,  $p=0,155$ ), hipertansiyon ( $p=0,652$ ), KOAH ( $p=0,076$ ), diyabet ( $p=0,947$ ), koroner arter hastalığı ( $p=0,09$ ), sekonder malignite ( $p=0,412$ ), bağ doku hastalıkları ( $p=0,398$ ) ve diğer komorbid hastalıklar ( $p=0,069$ ) açısından iki grup arasında farklılık yoktu (Tablo 23). Düşük AAPR değerlerine sahip grupta ortanca serum CRP düzeyi 1,56 (0,1-17,2) mg/l, yüksek AAPR değerlerine sahip grupta ise 0,85 (0,07-21,4) mg/l idi ( $p<0,001$ , Şekil 24). Klinik evre 1 KHDAK tanılı hastalarda %36,1, evre 2 hastalarda %41,2, evre 3 hastalarda %61,2, evre 4 hastalığa sahip grupta ise %60,2 oranında AAPR düşüklüğü olduğu gösterildi ( $p=0,003$ , Şekil 25). Kemik ( $p=0,114$ ) veya karaciğer ( $p=0,273$ ) metastazı varlığı açısından ise düşük AAPR ile normal AAPR değerleri olan iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 23).



**Şekil 24.** Normal ve düşük AAPR gruplarının serum CRP düzeylerine göre karşılaştırılması.



**Şekil 25.** Tanı sırasında klinik evrelerde normal ve düşük AAPR dağılımı.



**Tablo 23.** Düşük ve normal AAPR grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Parametreler, n (%)	Tanıda albumin-ALP oranı		<i>p değeri</i>
	Düşük, n=164	Normal, n=142	
Tanı yaşı, ortalama±SS, yıl	63,7±10,3	65,8±9,9	0,079
Erkek cinsiyet	121 (73,8)	98 (69)	0,357
Sigara kullanımı	129 (78,7)	112 (78,9)	0,963
Komorbidite varlığı	109 (66,5)	105 (73,9)	0,155
Hipertansiyon	56 (34,1)	52 (36,6)	0,652
KOAİ	29 (17,7)	37 (26,1)	0,076
Diyabet	34 (20,7)	29 (20,4)	0,947
Koroner arter hastalığı	34 (20,7)	19 (13,4)	0,09
Sekonder malignite	9 (5,5)	5 (3,5)	0,412
Bağ doku hastalıkları	5 (3)	7 (4,9)	0,398
Diğer	41 (25)	49 (34,5)	0,069
CRP, ortanca (min-maks), mg/l	1,56 (0,1-17,2)	0,85 (0,07-21,4)	<b>&lt;0,001</b>
Tanıda ECOG skoru			
0-1	160 (97,6)	141 (99,3)	0,377
2-3	4 (2,4)	1 (0,7)	
Tanıda klinik evre			
Evre 1	22 (13,4)	39 (27,5)	<b>0,003</b>
Evre 2	14 (8,5)	20 (14,1)	
Evre 3	60 (36,6)	38 (26,8)	
Evre 4	68 (41,5)	45 (31,7)	
Tanıda kemik metastazı	36 (23,1)	21 (15,7)	0,114
Tanıda karaciğer metastazı	9 (5,5)	4 (2,8)	0,273

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 306 hastanın yarısından fazlası 65 yaş ve üzerinde tanı almış olup tanı yaşı ortalaması  $61 \pm 10,3$  yıl olarak dünya genelindeki ortalama tanı yaşından (71 yaş) daha düşük bulunmuştur [3]. Tanı alan hastaların cinsiyetleri karşılaştırıldığında hastaların yaklaşık %72'si erkek, %28'i kadındı. Dünya geneline göre erkek hastaların (%65) oranı daha fazlaydı, bu ülkemizde cinsiyetler arasında sigara içme oranlarının dünya geneline göre farklı olmasından kaynaklanabilir. Tanı anında hastalarımızın çoğunluğunu literatürle uyumlu olarak metastatik evre (%36,9) ve evre III (%32) hastalık oluşturmaktaydı [11]. KHDAK'in 3 ana histolojik alt tipinin görülme oranları adenokarsinom %40, skuamöz hücreli karsinom %25-30 ve büyük hücreli karsinom %5-10 olup diğer nadir görülen alt tipler arasında alt tipi sınıflandırılmayan "not otherwise specified" (NOS) ve adenoskuamöz karsinom yer almaktadır [79]. Bizim hastalarımızda adenokarsinom görülme oranı literatürden farklı olarak daha yüksek saptandı (%63,1). Bunun sebebinin immünohistokimyasal testlerle patolojik tanı doğruluğunun artması ve NOS insidansının azalırken adenokarsinom insidansının artması olabileceği düşünüldü [78]. Hastalarımızın 5 yıllık genel sağ kalım oranı (%36,2) dünya geneline göre (%7-25) daha yüksekti [269].

Akciğer kanserinde genel olarak en sık görülen semptomlar öksürük ve nefes darlığı olup sırası ve sıklığı değişebilmekle beraber bunu kilo kaybı, göğüs ağrısı ve hemoptizi takip edebilir [47, 49]. Çalışmamıza dahil edilen hastaların en sık öksürük şikayeti olup başvuru semptomları literatür ile uyumluydu. Sigara, akciğer kanseri vakalarının %85 ile %90'ından sorumlu olup vakaların yaklaşık %10-15'i ise hiç sigara içmeyenlerden oluşmaktadır [34]. Çalışmamızda hastaların sigara içme oranları literatürle benzer saptanmıştır. Sigara ve yaş ile ilişkili komorbiditeler olan hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOA) akciğer kanserine en sık eşlik eden komorbiditelerdir. Geniş serili yapılan iki farklı çalışmanın bir tanesinde KOA %43 oranı ile ilk sırada yer alırken diğer çalışmada ilk sırada hipertansiyon (%73) ve KOA (%53) ikinci sırada yer aldığı saptanmıştır [270, 271]. Bizim çalışmamızda en sık görülen komorbidite hipertansiyon olup bunu KOA ve diabet takip etmekteydi. Hastanemiz veri sisteminde spirometri test sonuçlarına ait bilgi kayıtlarının olmaması ve bundan kaynaklanan veri eksikliğine bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda hastaların %73'nün ECOG performans skoru (PS) 0, %24'nün PS1 ve geriye kalan az bir kısmı PS2-3 olarak saptandı. Literatüre bakıldığında klinik araştırmalarda

çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunun performans skorunun iyi olduğu ancak gerçek yaşam verilerine bakıldığında performans skorunun daha kötü olduğu bilinmektedir [272].

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Programı (SEER) veritabanı kullanılarak 160 bin KHDAK tanılı katılımcıdan oluşan ve KHDAK'de ekstratorasik metastaz paternlerini inceleyen retrospektif bir kohort çalışmasında en sık görülen ekstratorasik metastazın kemik metastazı olup yaklaşık %20 oranında olduğu saptanmış. Kemik metastazını beyin (%13,3), karaciğer (%12,2) ve ekstratorasik lenf nodu (%6,5) metastazının takip ettiği görülmüş. Histolojik alt tiplere göre ise kemik metastazı en fazla adenokarsinomda (%21,5) ve sonra KHDAK-NOS (%21,3), BHK (%18) ve SHK'da (%11,2) görülmüş. Beyin metastazı ise alt tiplerde görülme sıklık sırasına göre BHK (%17,3), KHDAK-NOS (%16,7), adenokarsinom (%15) ve SHK (%5) şeklinde görülmüş [273]. Akciğer kanserinde ekstratorasik metastazı olan hastalarda tutulan organ ve sağ kalım arasında anlamlı ilişki olup olmadığını araştıran ileri evre KHDAK olan 729 katılımcının katıldığı çalışmada yine en sık metastaz bölgesinin kemik (%34,3) olduğu sonrasında karşı akciğer (%32,1), beyin (%28,4), adrenal bez (%16,7), karaciğer (%13,4) ve uzak lenf nodu (%9,5) tutulumunun olduğu gösterilmiştir [274]. Bu çalışmalarla benzer olacak şekilde bizim çalışmamızda da en sık görülen metastaz kemik metastazı (%18,6) olup bunu beyin (%9,1), adrenal bez (%6,9) ve karaciğer metastazı (%6,2) takip etmektedir. Bizim çalışmamızda farklı olarak adrenal bez metastazı hastalarda üçüncü sıklıkta görüldü.

Çalışmamızda düşük AAPR değerinin daha kötü genel sağ kalımı öngörmede bağımsız prognostik faktör olduğunu gösterdik. Düşük AAPR değeri tek başına daha kötü PFS ile ilişkili bulunmasına rağmen PFS'yi öngörmede bağımsız faktör olmadığını saptadık. Bunun yanında tanı yaşının  $\geq 65$  olması, erkek cinsiyet, tanı anında semptomatik olmak, ECOG performans skorunun yüksek olması (2-3), birinci basamak tedaviye yanıtızlık, lokal ileri/ileri evre (III-IV) hastalık ve tümörün santral yerleşimli olması değişkenleri de tek başına daha kötü OS değerleri ile ilişkili bulundu. Ancak bu parametreleri çok değişkenli cox regresyon analizindeki modelde değerlendirdiğimizde tanı yaşının  $\geq 65$  olması ve erkek cinsiyet değişkenlerinin sadece daha kötü OS'yi öngörmede, ECOG performans skorunun yüksek olması (2-3), birinci basamak tedaviye yanıtız ve klinik evre III-IV hastalığa sahip olmanın ise hem daha kötü OS hem de daha kötü PFS ile ilişkili bağımsız faktör olduğunu saptadık.

KHDAK'de primer prognostik faktörün hastalığın evresi olduğu ve sonrasında hastanın performans durumunun prognozu belirlemede önemli temel faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Hastanın evresi ve ECOG performans skoru arttıkça OS'nin azaldığını gösteren

birçok çalışma mevcuttur [11, 193-196, 199]. Cinsiyet ve yaşın da prognoz üzerinde etkisi olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olup erkek cinsiyet ve 70 yaşın üzerinde olmak kötü prognoz ve sağ kalım oranlarıyla ilişkilidir [196]. Çalışmamızda da erkek cinsiyet, ileri yaş, yüksek ECOG performans skoru ve ileri evre hastalık daha kısa sağ kalım ile ilişkiliydi.

Serum albümin düzeyi inflamasyon, organ yetmezlikleri ve malnütriyon durumunda azalabilir [249]. ALP özellikle karaciğer ve kemik olmak üzere tüm organlardan salgılanabilir. Karaciğer hastalıklarında ve karaciğer ve kemik metastazlarında düzeyi artabilir [254]. İnflamatuar belirteçler olan albümin ve ALP'nin tek başına kıyasla ikisinin birlikte kullanıldığı albümin-alkalen fosfataz oranının (AAPR) prognozu belirlemede daha değerli olduğu gösterilmiştir [25, 259]. AAPR kanser türlerinde, özellikle hepatoselüler karsinomada olmak üzere önemli prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir [257, 258]. AAPR yukarıda bahsedilen albümin düşüklüğü ve/veya ALP yüksekliğine neden olan karaciğer ve kemik metastazları, malnütriyon veya karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak düşebilir. Çalışmamızda kemik veya karaciğer metastazı varlığı açısından AAPR düşük ve normal olan grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kemik ve karaciğer metastazı varlığında ALP artışına bağlı düşük AAPR oranının metastaz olmayanlara göre daha fazla olması beklenmektedir. Bu farklı sonuç çalışmamızda karaciğer (n=28) ve kemik (n=57) metastazı olan hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda KHDAK'de tanı anında bakılan AAPR'nin prognozu öngörmede anlamlı bir belirteç olduğunu ve AAPR düşüklüğünün kötü prognozla ilişkili olduğunu saptadık. AAPR "cut-off" değeri (0,44) olarak belirlediğinde mortaliteyi öngörme duyarlılığı %60,6 ve özgüllüğü %60,2 bulundu. AAPR  $\leq 0,44$  olması düşük ve  $>0,44$  olması normal kabul edildi. AAPR düşüklüğünün genel sağ kalım (OS) ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) analizinde daha kötü OS ve PFS ile ilişkili ve daha kötü OS'yi öngörmede bağımsız belirteç olduğu gösterildi.

Önceki çalışmalarda tedaviden önce bakılan inflamatuvar belirteçlerin KHDAK'de sağ kalımı öngörmede ve hedefe yönelik tedavi ve immünoterapilere yanıtı belirlemede kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır ve araştırılmaya devam etmektedir. AAPR ile ilgili birçok kanser türünde çalışma yapılmıştır. Düşük AAPR'nin kötü prognoz ve sağ kalımla ilişkili bağımsız faktör olduğu gösterilmiştir. Sadece akciğer kanserine ait sınırlı sayıda çalışma mevcut olup veriler kısıtlıdır ve diğer kanser türleri de dahil olmak üzere prognozu öngörmede standart bir cut-off değer bulunamamıştır. Her çalışma kendi cut-off'unu belirlemiştir [26, 259, 262, 263, 278]

Çalışmamızda hastaların düşük ( $\leq 0,44$ ) AAPR'ye sahip olma oranları ile demografik ve klinik parametreler karşılaştırılarak yapılan analizlerde tam yaşı, cinsiyet, sigara kullanımı, tanıdaki ECOG performans skorunda AAPR düşüklüğü olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Evre III-IV, sürücü mutasyonu olmayan ve henüz tedavi almamış 167 KHDAK vakasının dahil edildiği bir çalışmada AAPR ortanca değeri 58 kişilik sağlıklı kontrol grubuna ait albümin ve ALP verileri de kullanılarak 0,238 olarak belirlenmiş. AAPR değeri ile hastaların klinikopatolojik özellikleri, yaş, cinsiyet, histopatolojik alt tip (ADK, SHK) ve metastaz varlığı, karşılaştırılmış ve aralarında korelasyon olmadığı gösterilmiş, ancak inoperabl (evre III-IV) hastalarda AAPR düşüklüğü sağ kalımı öngörmeye bağımsız faktör olarak saptanmış [259]. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada KHDAK vakalarının AAPR değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve ona göre AAPR cut-off'u belirlenmiştir. Çalışmamızda ise AAPR cut-off değerini ROC analizi ile hesaplanarak belirlendi. Bizim çalışmamızla, Liu ve ark., çalışması AAPR değeri ile hastaların klinikopatolojik özellikleri arasında anlamlı fark saptanmaması yönüyle benzerlik gösterse de çalışma popülasyonunun evre III-IV KHDAK vakaları ile sınırlı olmasıyla çalışma popülasyonlarımız açısından farklılıklar görülmektedir.

567 KHDAK'nin dahil edildiği evre I-II-III hastalığa sahip ve cerrahiye (pnömonektomi, lobektomi) uygun hastalarda cerrahi öncesi bakılan AAPR'nin cerrahi sonrası prognoza etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada AAPR optimal cut-off'u ROC analiziyle 0,64 olarak belirlenmiş ve AAPR düşük ( $< 0,64$ ) ve normal ( $\geq 0,64$ ) olan hastaların klinikopatolojik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, histopatolojik alt tip (ADK/SHK) uygulanan cerrahi yöntemi) karşılaştırıldığında sadece TNM evrelemesinin ayrı ayrı T, N ve M tanımlayıcıları ile arasında anlamlı fark saptanmıştır (263). AAPR düşük olan grupta T, N, M evresi daha yüksek çoklu değişken analizinde AAPR ve TNM evresinin OS ve PFS'yi öngörmeye bağımsız faktör olduğu gösterilmiştir. Düşük AAPR ve ileri TNM klinik evresi (I-II-III) daha kötü PFS ve OS ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Prognozu öngörmeye tek başına TNM evresine göre AAPR ve TNM evresinin birlikte kullanımının anlamlı olarak daha üstün olduğu gösterilmiştir [263].

Bir başka geniş kohort çalışmasında 7077 akciğer kanseri vakası dahil edilen ve 5978'i KHDAK tanılı olan çalışmada KHDAK'li hastaların çoğunluğunu erkek (%52), adenokarsinom (%53), evre III-IV (%65), performans skoru 0-1 olan (%65) ve sigara içen veya sigara içme öyküsü olanlar (%74) oluşturmakta ve bu yönleriyle bizim çalışmamıza benzerlikler göstermektedir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak AAPR düşük ( $< 0,3485$ ), orta (0,3485–0,5067) ve yüksek olmak ( $> 0,5067$ ) üzere 3 farklı gruba ayrılmış [26]. AAPR düşük grup daha kötü prognoza sahip olup, orta ve yüksek olan gruba göre tekdeğişkenli ve çok

değişkenli analizde (yaş, cinsiyet, evre, histoloji, ECOG, sigara öyküsü) PFS ve OS'ı öngörmede bağımsız ve anlamlı prognostik faktör olarak saptanmıştır [26]. Bizim çalışmamızda da düşük AAPR kötü prognoz ve sağ kalımla ilişkili saptanmış ancak çok değişkenli analizde sadece OS'ı tahmin etmede bağımsız bir faktör olarak gösterilmiştir. Bu farklılık çalışmamızdaki hasta sayısının daha az olması ile açıklanabilir.

İleri evre (IIIB-IV) KHDAK tanısı olan, EGFR mutasyonu saptanan ve birinci basamak tedavide EGFR-TKI alan 598 hastada AAPR'nin prognozu öngörmedeki gücü araştırıldığı başka bir çalışmanın hasta popülasyonuna bakıldığında çoğu adenokarsinom (%97) dolayısıyla kadın (%56,9) ve sigara içmeyen veya içmeyi bırakmış (%26,7) ve evre IV (%95) hastaların oluşturduğu ve çoğunda bir veya birden fazla ekstratorasik organ metastazı (%44'ünü kemik metastazı ve %9,8'ini karaciğer metastazı) mevcuttu (278). Bu çalışmada AAPR cut-off değeri ROC analiziyle 0,47 olarak belirlenmiş ve düşük AAPR'nin kötü OS ve PFS için bağımsız kötü prognostik faktör olduğu gösterilmişti. Bunun yanında yaş, histopatolojik alt tip (ADK, SHK) ve uzak organ metastaz sayısı (<2 veya ≥2) PFS'yi öngörmede bağımsız faktör olarak saptanırken OS'yi belirlemede bağımsız faktör olarak gösterilemedi. Ayrıca kemik ve karaciğer metastazı olan hastalar tek değişkenli denklemde anlamlı olarak daha kötü sağ kalıma sahipken çok değişkenli analizde bağımsız faktör olarak saptanmadı [278]. Bizim çalışmamızda ise toplamda 34 EGFR mutasyonuna sahip olan hastalarda AAPR düşük ve normal olan gruplar karşılaştırıldığında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gösterildi.

Çalışmamızda AAPR düşük olan grupta normal olanlara göre ortanca serum CRP düzeyi daha yüksekti. Nonspesifik bir akut faz reaktanı olan CRP kanser inflamasyon ilişkisini araştıran çalışmalarda en sık incelenen parametrelerden biridir. CRP yüksekliği hem kanser riski artışıyla en sık anlamlı ilişkiye sahip olduğu gösterilen hem de kötü genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalımla ilişkili inflamatuvar belirteçtir [14, 246]. Nonspesifik inflamatuvar belirteç olan ve doku hasarını gösteren LDH'nin normalden yüksek olması solid organ ve hematolojik kanserlerde kötü sağ kalımla ilişkili olduğu bilinmektedir [14, 279]. Bizim çalışmamızda LDH yüksekliğinin mortaliteyi öngördürücü tanısal özelliği olduğu gösterilmesine rağmen belirlenen cut-off değerinin (≥210 U/l) üstünde LDH düzeyine sahip olmanın sağ kalım üzerinde anlamlı etkisi saptanmadı.

Yukarıda da belirtildiği üzere çok değişkenli analizde OS ve PFS'yi öngörmede yüksek ECOG performans skoru (2-3)evre III-IV ve birinci basamak tedaviye yanıtız olmak bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Ayrıca tanı yaşının ≥65 olması ve erkek cinsiyete sahip olmanın çok değişkenli OS analizinde bağımsız prediktörler olduğunu saptadık.

Erkek cinsiyetin akciğer kanserinde kötü prognostik faktör olduğu ve akciğer kanserinde daha düşük sağ kalımla ilişkili olduğu bilinmektedir [196]. Benzer şekilde 70 yaşın üzerinde olan hastaların 70 yaşın altında olanlara göre daha kötü sağ kalıma sahip oldukları gösterilmiştir [196]. Akciğer kanseri erkeklerde en sık teşhis edilen kanser olup kansere bağlı ölümün en sık sebebidir. Kadınlara göre erkeklerde insidansı ve mortalitesi 2 kat fazladır [2]. Çalışmamıza dahil edilen erkek hastaların sigara kullanım oranı oldukça yüksek olup %94,1 hesaplanmıştır. Sigara, dünya çapında akciğer kanserine bağlı ölümün erkeklerde %80 ve kadınlarda %50'sinden sorumludur. Tütün kullanımı akciğer kanseri dışında tüm nedenlere bağlı ölüm, hastalık nüksü ve ikinci primer kanser gelişim riskini arttırıp sigara kullanmayanlara göre daha kötü OS ve PFS ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir [280, 281]. Ancak bu durumun kadınların daha az sigara kullanımı, daha az kardiyovasküler hastalık insidansı veya daha iyi pulmoner fonksiyona sahip olmalarından bağımsız olarak erkeklere göre daha iyi sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunun nedeninin kadınlarda erkeklere göre erken tanı oranının daha yüksek olması, adenokarsinom alt tipinin daha sık görülmesi ve daha düşük cerrahi komplikasyon riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genetik, metabolik ve hormonal faktörlerin kadınlarda kanserojen cevabında ve KHDAK gelişiminde farklılığa yol açabileceği düşünülmektedir [282]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyette sigara içme oranı kadınlara göre daha yüksekti, kadınlarda adenokarsinomun tanı oranı yüksekti (%83,1) ve erkek cinsiyet kötü genel sağ kalımla ilişkili bağımsız prognostik faktördü.

Akciğer kanserinde tüm gelişmelere ve ilerlemelere rağmen hastanın prognozunu belirleyen primer faktör hastalığın evresidir. Hastanın evresi arttıkça OS'nin azaldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur [11, 193-196, 199]. Hastalığın evresi arttıkça sağ kalım oranları düşmektedir. Örneğin lokal/erken evrede 5-yıllık sağ kalım oranı %56,3, lokal ileri evrede %29,7 iken ileri evrede %4,7'ye kadar düşmektedir [73]. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda klinik evrenin OS ve PFS'yi belirlemede bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

KHDAK tedavisi kemoterapötik ajanlara karşı gelişen yan etkiler, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaca karşı direnç gelişmesi veya nonspesifik tedaviler nedeniyle genellikle etkisizlikle sonuçlanır. Akciğer kanseri patolojisi ve moleküler biyolojisinin anlaşılmasıyla tedavi başarısını artırabilmek için hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler geliştirilmiş ve moleküler tedaviler akciğer kanserinde çığır açmıştır. Ancak moleküler tedavilere karşı da zaman içerisinde direnç gelişmektedir. Tedaviye yanıt vermeyen KHDAK'de hastalık kontrolü sağlanamayıp kanserin progresyonuna neden olabilir. Akciğer kanseri patobiyojisi ve moleküler tedavilere rağmen sağ kalımda belirgin iyileşme sağlanamaması tedavi

direnciyle ilişkili olabilir [283]. Literatürle uyumlu olacak şekilde çalışmamızda tedaviye yanıtız KHDAK vakaları daha kötü PFS ve OS'ye sahipti.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakıldığında retrospektif olması ve hasta popülasyonunun histopatolojik alt tip ve klinik evreleme açısından heterojen dağılımda olması sayılabilir. Güçlü yönlerine bakıldığında ise multidisipliner bir çalışma olması ve hasta klinikopatolojik ve radyolojik verilerinin eksiksiz olarak gösterilmesidir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tanı yaşı  $\geq 65$  ve erkek cinsiyet değişkenlerinin KHDAK'de OS'yi öngörmede bağımsız prediktörler olduğu saptandı.

ECOG performans skorunun yüksek olması (2-3), ileri klinik evre (III-IV) ve tedaviye yanıtız olmanın hem OS hem de PFS için bağımsız kötü prognostik faktör olduğu gösterildi. Hasta yönetiminde doğru evrelemenin önemi bir kez daha gösterilmiş olup tanı anında hastaların detaylı sorgulanıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra gerekli radyolojik görüntülemelerin yapılması ve patolojik/invaziv evrelemeyle tümörün yaygınlığı belirlenmelidir. Histopatolojik alt tip ve moleküler biyobelirteçlerin varlığına göre uygun tedavi seçimi yapılmalıdır.

Çalışmamızda AAPR'nin OS'yi öngörmede bağımsız faktör olduğu saptandı. Ayrıca KHDAK tanılı hastalarda AAPR'nin genel ve progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili olduğu ve tek değişkenli analizde PFS'yi öngörmede anlamlı faktör olduğu gösterildi. Yapılan çalışmalar sonucunda AAPR için standart bir cut-off belirlenememiş olup bu konuda yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Parkin, D.M., et al., *Global Cancer Statistics, 2002*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2005. **55**(2): p. 74-108.
2. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
3. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2022*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2022. **72**(1): p. 7-33.
4. Dalmartello, M., et al., *European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer*. Ann Oncol, 2022. **33**(3): p. 330-339.
5. Ganti, A.K., et al., *Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US*. JAMA Oncol, 2021. **7**(12): p. 1824-1832.
6. de Groot, P.M., et al., *The epidemiology of lung cancer*. Transl Lung Cancer Res, 2018. **7**(3): p. 220-233.
7. Alberg, A.J. and J.M. Samet, *Epidemiology of lung cancer*. Chest, 2003. **123**(1 Suppl): p. 21s-49s.
8. Lorigan, P., et al., *Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review*. Lancet Oncol, 2005. **6**(10): p. 773-9.
9. Huang, Y.J., et al., *Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis*. J Thorac Oncol, 2017. **12**(5): p. 782-790.
10. Schabath, M.B. and M.L. Cote, *Cancer progress and priorities: lung cancer*. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention, 2019. **28**(10): p. 1563-1579.
11. Goldstraw, P., et al., *The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2016. **11**(1): p. 39-51.
12. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
13. Ying, H.Q., et al., *Cancer-elicited inflammation attenuates response and outcome in tyrosine kinase inhibitor naive patients with advanced NSCLC*. Pharmacol Res, 2021. **170**: p. 105734.
14. Svaton, M., et al., *Laboratory Parameters are Possible Prognostic Markers in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Bevacizumab plus Chemotherapy*. J Cancer, 2021. **12**(19): p. 5753-5759.
15. Svaton, M., et al., *Laboratory parameters are possible prognostic markers in patients with advanced-stage NSCLC treated with bevacizumab plus chemotherapy*. Journal of Cancer, 2021. **12**(19): p. 5753.
16. Don, B.R. and G. Kaysen, *Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition*. Semin Dial, 2004. **17**(6): p. 432-7.
17. Soeters, P.B., R.R. Wolfe, and A. Shenkin, *Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2019. **43**(2): p. 181-193.
18. Gupta, D. and C.G. Lis, *Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature*. Nutr J, 2010. **9**: p. 69.

19. Hung, H.-Y., et al., *Preoperative alkaline phosphatase elevation was associated with poor survival in colorectal cancer patients*. International journal of colorectal disease, 2017. **32**: p. 1775-1778.
20. Xiao, Y., et al., *Dynamic serum alkaline phosphatase is an indicator of overall survival in pancreatic cancer*. BMC cancer, 2019. **19**: p. 1-8.
21. Siller, A.F. and M.P. Whyte, *Alkaline phosphatase: discovery and naming of our favorite enzyme*. Journal of Bone and Mineral Research, 2018. **33**(2): p. 362-364.
22. An, L., W.-t. Yin, and D.-w. Sun, *Albumin-to-alkaline phosphatase ratio as a promising indicator of prognosis in human cancers: is it possible?* BMC cancer, 2021. **21**(1): p. 1-18.
23. Tian, G., et al., *Pretreatment albumin-to-alkaline phosphatase ratio as a prognostic indicator in solid cancers: a meta-analysis with trial sequential analysis*. International Journal of Surgery, 2020. **81**: p. 66-73.
24. Sandfeld-Paulsen, B., N. Aggerholm-Pedersen, and A. Winther-Larsen, *Pretreatment albumin-to-alkaline phosphatase ratio is a prognostic marker in lung cancer patients: A registry-based study of 7077 lung cancer patients*. Cancers, 2021. **13**(23): p. 6133.
25. Chan, A.W., et al., *Albumin-to-alkaline phosphatase ratio: a novel prognostic index for hepatocellular carcinoma*. Dis Markers, 2015. **2015**: p. 564057.
26. Sandfeld-Paulsen, B., N. Aggerholm-Pedersen, and A. Winther-Larsen, *Pretreatment Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio Is a Prognostic Marker in Lung Cancer Patients: A Registry-Based Study of 7077 Lung Cancer Patients*. Cancers (Basel), 2021. **13**(23).
27. Cancer, I.A.f.R.o., *World Health Organization Cancer Tomorrow (2020)*. 2021.
28. Torre, L.A., R.L. Siegel, and A. Jemal, *Lung Cancer Statistics*. Adv Exp Med Biol, 2016. **893**: p. 1-19.
29. Özçelik, N., et al., *Regional distribution of genetic mutation in lung cancer in Turkey (REDIGMA)*. Tuberk Toraks, 2019. **67**(3): p. 197-204.
30. Hall, W., *The 1964 US Surgeon General's report on smoking and health*. Addiction, 2022. **117**(12): p. 3170-3175.
31. Blot, W.J., *Cancers of the lung and pleura*. Cancer epidemiology and prevention, 1996.
32. Boffetta, P., et al., *Current Perspectives on Occupational Cancer Risks*. International Journal of Occupational and Environmental Health, 1995. **1**(4): p. 315-325.
33. SPITZ, M.R., et al., *638Cancer of the Lung*, in *Cancer Epidemiology and Prevention*, D. Schottenfeld and J.F. Fraumeni, Editors. 2006, Oxford University Press. p. 0.
34. Health, U.D.o. and H. Services, *The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General*. 2004, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and ....
35. Alberg, A.J., et al., *Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e1S-e29S.
36. Office on, S. and Health, *Publications and Reports of the Surgeon General*, in *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General*. 2006, Centers for Disease Control and Prevention (US): Atlanta (GA).
37. Goodman, M., et al., *Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis*. Cancer Causes Control, 1999. **10**(5): p. 453-65.
38. *Tobacco smoke and involuntary smoking*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2004. **83**: p. 1-1438.

39. Office of the Surgeon, G., S. Office on, and Health, *Reports of the Surgeon General*, in *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. 2004, Centers for Disease Control and Prevention (US): Atlanta (GA).
40. Hubbard, R., et al., *Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **161**(1): p. 5-8.
41. Kirk, G.D., et al., *HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking*. *Clin Infect Dis*, 2007. **45**(1): p. 103-10.
42. Bade, B.C. and C.S. Dela Cruz, *Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention*. *Clin Chest Med*, 2020. **41**(1): p. 1-24.
43. Jemal, A., et al., *Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(21): p. 1999-2009.
44. Bossé, Y. and C.I. Amos, *A Decade of GWAS Results in Lung Cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018. **27**(4): p. 363-379.
45. Jackman, D.M. and B.E. Johnson, *Small-cell lung cancer*. *Lancet*, 2005. **366**(9494): p. 1385-96.
46. Beckles, M.A., et al., *Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes*. *Chest*, 2003. **123**(1 Suppl): p. 97s-104s.
47. Kocher, F., et al., *Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry*. *Lung Cancer*, 2015. **87**(2): p. 193-200.
48. Murray, N. and A.T. Turrisi, 3rd, *A review of first-line treatment for small-cell lung cancer*. *J Thorac Oncol*, 2006. **1**(3): p. 270-8.
49. Kim, J., H. Lee, and B.W. Huang, *Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening*. *Am Fam Physician*, 2022. **105**(5): p. 487-494.
50. Mujoomdar, A., et al., *Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases*. *Radiology*, 2007. **242**(3): p. 882-8.
51. Hiraki, A., et al., *Parathyroid hormone-related protein measured at the time of first visit is an indicator of bone metastases and survival in lung carcinoma patients with hypercalcemia*. *Cancer*, 2002. **95**(8): p. 1706-13.
52. Hansen, O., P. Sørensen, and K.H. Hansen, *The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period*. *Lung Cancer*, 2010. **68**(1): p. 111-4.
53. Hill, C.L., et al., *Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study*. *Lancet*, 2001. **357**(9250): p. 96-100.
54. Samet, J.M., *Smoking kills: experimental proof from the Lung Health Study*. *Ann Intern Med*, 2005. **142**(4): p. 299-301.
55. Zienolddiny, S., et al., *Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer*. *Carcinogenesis*, 2006. **27**(3): p. 560-7.
56. Subedi, N., et al., *The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer*. *Lung Cancer*, 2009. **64**(3): p. 301-7.
57. Tan, B.B., et al., *The solitary pulmonary nodule*. *Chest*, 2003. **123**(1 Suppl): p. 89s-96s.
58. Fong, K.M., et al., *Lung cancer. 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications*. *Thorax*, 2003. **58**(10): p. 892-900.
59. Lynch, T.J., et al., *Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(21): p. 2129-39.
60. Paez, J.G., et al., *EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy*. *Science*, 2004. **304**(5676): p. 1497-500.

61. Pao, W., et al., *EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(36): p. 13306-11.
62. Soda, M., et al., *Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer*. Nature, 2007. **448**(7153): p. 561-6.
63. Gould, M.K. and G.A. Lillington, *Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules*. Thorax, 1998. **53 Suppl 2**(Suppl 2): p. S32-7.
64. Takeuchi, K., et al., *KIF5B-ALK, a novel fusion oncokininase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(9): p. 3143-9.
65. Salehi-Rad, R., et al., *The Biology of Lung Cancer: Development of More Effective Methods for Prevention, Diagnosis, and Treatment*. Clin Chest Med, 2020. **41**(1): p. 25-38.
66. AN, H., *Robbins Temel Patoloji, Akciğer Tümörleri*. 2014, İstanbul: Elsevier.
67. Nicholson, A.G., et al., *The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015*. J Thorac Oncol, 2022. **17**(3): p. 362-387.
68. Travis, W.D., et al., *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(9): p. 1243-1260.
69. Tsao, M.S., et al., *Introduction to 2021 WHO Classification of Thoracic Tumors*. J Thorac Oncol, 2022. **17**(1): p. e1-e4.
70. Kasper, D., et al., *Harrison's principles of internal medicine, 19e*. Vol. 1. 2015: Mcgraw-hill New York, NY, USA:.
71. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA: a cancer journal for clinicians, 2019. **69**(1): p. 7-34.
72. Viale, P.H., *The American Cancer Society's facts & figures: 2020 edition*. Journal of the Advanced Practitioner in Oncology, 2020. **11**(2): p. 135.
73. Schabath, M.B. and M.L. Cote, *Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019. **28**(10): p. 1563-1579.
74. Horn, L., *Pulmonary adenocarcinoma: approaches to treatment*. 2018: Elsevier Health Sciences.
75. Travis, W.D., et al., *The IASLC lung cancer staging project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer*. Journal of Thoracic Oncology, 2016. **11**(8): p. 1204-1223.
76. Jarvik, M.E., *Research on smoking behavior*. Vol. 17. 1977: National Institute on Drug Abuse, Division of Research.
77. Vincent, R.G., et al., *The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases*. Cancer, 1977. **39**(4): p. 1647-55.
78. Cangir, A.K., et al., *Lung Cancer in Turkey*. J Thorac Oncol, 2022. **17**(10): p. 1158-1170.
79. Duma, N., R. Santana-Davila, and J.R. Molina, *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment*. Mayo Clin Proc, 2019. **94**(8): p. 1623-1640.
80. Gazdar, A.F., et al., *Peripheral airway cell differentiation in human lung cancer cell lines*. Cancer research, 1990. **50**(17): p. 5481-5487.
81. Siddiqui, F., S. Vaqar, and A.H. Siddiqui, *Lung Cancer*, in StatPearls. 2023, StatPearls Publishing

82. Saito, R., et al., *Novel Histologic Classification of Small Tumor Cell Nests for Lung Adenocarcinoma With Prognostic and Etiological Significance: Small Solid Nests and Pure Micropapillary Nests*. Am J Surg Pathol, 2021. **45**(5): p. 604-615.
83. ÖZMEN, S., F. DEMİRAĞ, and S. ŞİPAL, *Akciğer Adenokarsinomlarında Patern Analizi ve Derecelendirme*. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi, 2022. **1**(3): p. 105-117.
84. Kadota, K., et al., *The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype*. Mod Pathol, 2014. **27**(5): p. 690-700.
85. Merrick, D.T., et al., *Persistence of Bronchial Dysplasia Is Associated with Development of Invasive Squamous Cell Carcinoma*. Cancer Prev Res (Phila), 2016. **9**(1): p. 96-104.
86. Laville, D., et al., *Immune Escape Is an Early Event in Pre-Invasive Lesions of Lung Squamous Cell Carcinoma*. Diagnostics (Basel), 2020. **10**(7).
87. Health, U.D.o. and H. Services, *The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General*. 2014, Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease ....
88. Herbst, R.S., D. Morgensztern, and C. Boshoff, *The biology and management of non-small cell lung cancer*. Nature, 2018. **553**(7689): p. 446-454.
89. Bera, K., et al., *Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology*. Nat Rev Clin Oncol, 2019. **16**(11): p. 703-715.
90. Yuan, G., et al., *Clinical characteristics and prognosis of basaloid squamous cell carcinoma of the lung: a population-based analysis*. PeerJ, 2019. **7**: p. e6724.
91. Hsu, W.-H., et al., *Spatial Proximity of Tumor Infiltrating Immune Cells Uncovers a Novel Insight in Pulmonary Lymphoepithelial Carcinoma*. 2022.
92. Takamori, S., et al., *Clinicopathologic characteristics of adenosquamous carcinoma of the lung*. Cancer, 1991. **67**(3): p. 649-54.
93. Filosso, P.L., et al., *Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis*. Lung Cancer, 2011. **74**(1): p. 25-9.
94. Shimizu, J., et al., *A clinicopathologic study of resected cases of adenosquamous carcinoma of the lung*. Chest, 1996. **109**(4): p. 989-94.
95. Roh, M.S., *Molecular pathology of lung cancer: current status and future directions*. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2014. **77**(2): p. 49-54.
96. Cooper, W.A., et al., *Molecular biology of lung cancer*. J Thorac Dis, 2013. **5 Suppl 5**(Suppl 5): p. S479-90.
97. Lawrence, M.S., et al., *Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes*. Nature, 2013. **499**(7457): p. 214-218.
98. Chu, Q.S., *Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion*. Therapeutic advances in medical oncology, 2020. **12**: p. 1758835919895756.
99. Thai, A.A., et al., *Lung cancer*. Lancet, 2021. **398**(10299): p. 535-554.
100. Planchard, D., et al., *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2018. **29**(Suppl 4): p. iv192-iv237.
101. Leukam, M.J. and V.M. Villaflor, *Advances in molecular and immunologic targeted therapies for squamous cell carcinoma of the lung*. Translational Cancer Research, 2015. **4**(4): p. 403-414.

102. Carrot-Zhang, J., et al., *Genetic Ancestry Contributes to Somatic Mutations in Lung Cancers from Admixed Latin American Populations*. *Cancer Discov*, 2021. **11**(3): p. 591-598.
103. Leonetti, A., et al., *Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer*. *British journal of cancer*, 2019. **121**(9): p. 725-737.
104. Lim, S.M., et al., *Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies*. *Cancer treatment reviews*, 2018. **65**: p. 1-10.
105. Yu, H.A., et al., *Germline EGFR T790M mutation found in multiple members of a familial cohort*. *J Thorac Oncol*, 2014. **9**(4): p. 554-8.
106. Morris, S.W., et al., *ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t(2;5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK)*. *Oncogene*, 1997. **14**(18): p. 2175-2188.
107. Katayama, R., C.M. Lovly, and A.T. Shaw, *Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine*. *Clinical Cancer Research*, 2015. **21**(10): p. 2227-2235.
108. Addeo, A., et al., *Precision medicine in ALK rearranged NSCLC: A rapidly evolving scenario*. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2018. **122**: p. 150-156.
109. Rodig, S.J., et al., *Unique Clinicopathologic Features Characterize ALK-Rearranged Lung Adenocarcinoma in the Western Population*. *Lung Adenocarcinoma with ALK Rearrangements*. *Clinical cancer research*, 2009. **15**(16): p. 5216-5223.
110. Iwahara, T., et al., *Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system*. *Oncogene*, 1997. **14**(4): p. 439-49.
111. Liu, M., et al., *An updated patent review of small-molecule ROS1 kinase inhibitors (2015–2021)*. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2022. **32**(6): p. 713-729.
112. Drilon, A., et al., *ROS1-dependent cancers — biology, diagnostics and therapeutics*. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2021. **18**(1): p. 35-55.
113. Bergethon, K., et al., *ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(8): p. 863-870.
114. Parikh, D.A., et al., *Characteristics of patients with ROS1+ cancers: results from the first patient-designed, global, pan-cancer ROS1 data repository*. *Journal of Oncology Practice*, 2020. **16**(2): p. e183-e189.
115. Zhu, Q., et al., *Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis*. *Translational lung cancer research*, 2015. **4**(3): p. 300.
116. Alexander, M., et al., *A multicenter study of thromboembolic events among patients diagnosed with ROS1-rearranged non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer*, 2020. **142**: p. 34-40.
117. Rekhtman, N., et al., *KRAS mutations are associated with solid growth pattern and tumor-infiltrating leukocytes in lung adenocarcinoma*. *Mod Pathol*, 2013. **26**(10): p. 1307-19.
118. Huang, L., et al., *KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021. **6**(1): p. 386.
119. Finn, S.P., et al., *Prognostic Impact of KRAS G12C Mutation in Patients With NSCLC: Results From the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project*. *J Thorac Oncol*, 2021. **16**(6): p. 990-1002.
120. Wood, K., et al., *Prognostic and Predictive Value in KRAS in Non–Small-Cell Lung Cancer: A Review*. *JAMA Oncology*, 2016. **2**(6): p. 805-812.
121. Arbour, K.C., et al., *Treatment Outcomes and Clinical Characteristics of Patients with KRAS-G12C–Mutant Non–Small Cell Lung Cancer*. *Outcomes of Patients with*

- KRAS-G12C–Mutant Lung Cancer*. *Clinical Cancer Research*, 2021. **27**(8): p. 2209-2215.
122. Langer, C.J., *Roles of EGFR and KRAS Mutations in the Treatment Of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer*. P t, 2011. **36**(5): p. 263-79.
  123. Alvarez, J.G.B. and G.A. Otterson, *Agents to treat BRAF-mutant lung cancer*. *Drugs Context*, 2019. **8**: p. 212566.
  124. Leonetti, A., et al., *BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): pickaxing another brick in the wall*. *Cancer treatment reviews*, 2018. **66**: p. 82-94.
  125. Marchetti, A., et al., *Clinical features and outcome of patients with non–small-cell lung cancer harboring BRAF mutations*. *Journal of clinical oncology*, 2011. **29**(26): p. 3574-3579.
  126. Lin, Q., et al., *The association between BRAF mutation class and clinical features in BRAF-mutant Chinese non-small cell lung cancer patients*. *Journal of translational medicine*, 2019. **17**: p. 1-10.
  127. Litvak, A.M., et al., *Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers*. *Journal of thoracic oncology*, 2014. **9**(11): p. 1669-1674.
  128. Paik, P.K., et al., *Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(10): p. 931-943.
  129. Schrock, A.B., et al., *Characterization of 298 patients with lung cancer harboring MET exon 14 skipping alterations*. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016. **11**(9): p. 1493-1502.
  130. Drilon, A., et al., *Targeting MET in lung cancer: will expectations finally be MET?* *Journal of Thoracic Oncology*, 2017. **12**(1): p. 15-26.
  131. Tong, J.H., et al., *MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non–Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis MET DNA Alterations in NSCLC*. *Clinical Cancer Research*, 2016. **22**(12): p. 3048-3056.
  132. Ramalingam, S., et al., *Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study*. *Annals of Oncology*, 2018. **29**: p. viii740.
  133. Wu, Y.-L., et al., *Does c-Met remain a rational target for therapy in patients with EGFR TKI-resistant non-small cell lung cancer?* *Cancer treatment reviews*, 2017. **61**: p. 70-81.
  134. Papadimitrakopoulou, V., et al., *Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study*. *Annals of Oncology*, 2018. **29**: p. viii741.
  135. Doll, R. and A.B. Hill, *Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. 1950*. *Bulletin of the World Health Organization*, 1999. **77**(1): p. 84.
  136. Hecht, S., *Tobacco smoke carcinogens and lung cancer J Natl Cancer Inst 91: 1194–1210*. Find this article online, 1999.
  137. Doll, R., et al., *Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors*. *BMJ*, 2004. **328**(7455): p. 1519.
  138. Schabath, M.B., *Risk models to select high risk candidates for lung cancer screening*. *Annals of Translational Medicine*, 2018. **6**(3).
  139. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2018*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(1): p. 7-30.
  140. Manser, R.L., et al., *Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials*. *Thorax*, 2003. **58**(9): p. 784-9.
  141. Oken, M.M., et al., *Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial*. *Jama*, 2011. **306**(17): p. 1865-73.



142. Team, N.L.S.T.R., *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(5): p. 395-409.
143. McGraw, M., *NELSON Lung Screening Protocol More Sensitive Than NLST in Detecting Cancer*. Oncology Times, 2022. **44**(18): p. 15.
144. de Koning, H.J., et al., *Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial*. N Engl J Med, 2020. **382**(6): p. 503-513.
145. EREN, O.Ö., *Kanser taramaları ve kanserden korunma*. Klinik Tıp Aile Hekimliği, 2017. **9**(2): p. 7-14.
146. İnce, Ö.G.Ö. and A.G.F. Yılmaz, *DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE KANSERLE İLGİLİ SAĞLIK POLİTİKALARINA BAKIŞ*. Onkolojik Sosyal Hizmet, 2022: p. 30.
147. Ettinger, D.S., et al., *Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2022. **20**(5): p. 497-530.
148. Mohammed, N., et al., *Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(2): p. 466-72.
149. Rivera, M.P., A.C. Mehta, and M.M. Wahidi, *Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5): p. e142S-e165S.
150. Ost, D.E., et al., *Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e121S-e141S.
151. Riba, M.B., et al., *Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2019. **17**(10): p. 1229-1249.
152. Silvestri, G.A., et al., *Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2013. **143**(5 Suppl): p. e211S-e250S.
153. *Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(1): p. 320-32.
154. Silvestri, G.A., B. Littenberg, and G.L. Colice, *The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(1): p. 225-30.
155. Stapley, S., D. Sharp, and W. Hamilton, *Negative chest X-rays in primary care patients with lung cancer*. Br J Gen Pract, 2006. **56**(529): p. 570-3.
156. Riihimäki, M., et al., *Metastatic sites and survival in lung cancer*. Lung Cancer, 2014. **86**(1): p. 78-84.
157. Gould, M.K., et al., *Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis*. Ann Intern Med, 2003. **139**(11): p. 879-92.
158. Fischer, B., et al., *Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT*. N Engl J Med, 2009. **361**(1): p. 32-9.
159. De Wever, W., *Role of integrated PET/CT in the staging of non-small cell lung cancer*. Jbr-btr, 2009. **92**(2): p. 124-6.
160. Paesmans, M., et al., *Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data*. Eur Respir J, 2015. **46**(6): p. 1751-61.
161. Gupta, N.C., G.M. Graeber, and H.A. Bishop, *Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm),*

- intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions.* Chest, 2000. **117**(3): p. 773-8.
162. Gupta, N.C., J. Maloof, and E. Gunel, *Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET.* J Nucl Med, 1996. **37**(6): p. 943-8.
  163. Higashi, K., et al., *Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma.* J Nucl Med, 1998. **39**(6): p. 1016-20.
  164. Yamamoto, Y., et al., *Comparison of (18)F-FLT PET and (18)F-FDG PET for preoperative staging in non-small cell lung cancer.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(2): p. 236-45.
  165. Lee, H.Y., et al., *Comparison of FDG-PET findings of brain metastasis from non-small-cell lung cancer and small-cell lung cancer.* Ann Nucl Med, 2008. **22**(4): p. 281-6.
  166. Kagohashi, K., et al., *Liver metastasis at the time of initial diagnosis of lung cancer.* Medical Oncology, 2003. **20**: p. 25-28.
  167. Bovio, S., et al., *Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series.* Journal of endocrinological investigation, 2006. **29**: p. 298-302.
  168. Stroobants, S.G., et al., *Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small-cell lung cancer.* Clinical lung cancer, 2003. **4**(4): p. 242-247.
  169. Arcasoy, S.M. and J.R. Jett, *Superior pulmonary sulcus tumors and Pancoast's syndrome.* New England Journal of Medicine, 1997. **337**(19): p. 1370-1376.
  170. Marom, E.M., et al., *Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET.* Radiology, 1999. **212**(3): p. 803-809.
  171. Maconachie, R., et al., *Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance.* Bmj, 2019. **364**: p. l1049.
  172. Travis, W.D., et al., *Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification.* Arch Pathol Lab Med, 2013. **137**(5): p. 668-84.
  173. Thway, K., et al., *Primary pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion: a new tumor entity.* Am J Surg Pathol, 2011. **35**(11): p. 1722-32.
  174. Travis, W.D., et al., *International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma.* J Thorac Oncol, 2011. **6**(2): p. 244-85.
  175. van der Drift, M.A., et al., *A prospective study of the timing and cost-effectiveness of bronchial washing during bronchoscopy for pulmonary malignant tumors.* Chest, 2005. **128**(1): p. 394-400.
  176. Ost, D.E., et al., *Diagnostic yield and complications of bronchoscopy for peripheral lung lesions. Results of the AQUIRE registry.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2016. **193**(1): p. 68-77.
  177. Dietel, M., et al., *Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group.* Thorax, 2016. **71**(2): p. 177-84.
  178. van der Heijden, E.H., et al., *Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer.* Respiration, 2014. **88**(6): p. 500-17.
  179. Adams, K., et al., *Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis.* Thorax, 2009. **64**(9): p. 757-62.

180. Yasufuku, K., et al., *Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer*. Chest, 2006. **130**(3): p. 710-8.
181. Roemen, G., A. zur Hausen, and E.J.M. Speel, *Adequate tissue for adequate diagnosis: what do we really need*. Lung Cancer (ERS Monographs, Vol. 68). Sheffield: European Respiratory Society, 2015: p. 119-35.
182. Labarca, G., et al., *[Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration]*. Rev Med Chil, 2017. **145**(9): p. 1165-1171.
183. Takeshita, J., et al. *CT-guided fine-needle aspiration and core needle biopsies of pulmonary lesions: a single-center experience with 750 biopsies in Japan*. in *15th World Conference on Lung Cancer*. 2014.
184. Fréchet, B., et al., *Diagnostic Accuracy of Mediastinal Lymph Node Staging Techniques in the Preoperative Assessment of Nonsmall Cell Lung Cancer Patients*. J Bronchology Interv Pulmonol, 2018. **25**(1): p. 17-24.
185. Heineman, D.J., et al., *The dutch national clinical audit for lung cancer: A tool to improve clinical practice? An analysis of unforeseen ipsilateral mediastinal lymph node involvement in the Dutch Lung Surgery Audit (DLSA)*. Eur J Surg Oncol, 2018. **44**(6): p. 830-834.
186. Swiderek, J., et al., *Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy*. Chest, 2010. **137**(1): p. 68-73.
187. Hooper, C., Y.G. Lee, and N. Maskell, *Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010*. Thorax, 2010. **65**(Suppl 2): p. ii4-ii17.
188. Suh, S.Y., et al., *Longitudinal patient-reported performance status assessment in the cancer clinic is feasible and prognostic*. J Oncol Pract, 2011. **7**(6): p. 374-81.
189. Andre, F., et al., *Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications*. Journal of clinical oncology, 2000. **18**(16): p. 2981-2989.
190. Asamura, H., et al., *Where is the boundary between N1 and N2 stations in lung cancer? The Annals of thoracic surgery*, 2000. **70**(6): p. 1839-1846.
191. Saji, H., et al., *A proposal for combination of total number and anatomical location of involved lymph nodes for nodal classification in non-small cell lung cancer*. Chest, 2013. **143**(6): p. 1618-1625.
192. Zhou, B., et al., *A new N descriptor for non-small cell lung cancer: the classification based on anatomic location, number and ratio of metastatic lymph nodes*. Transl Lung Cancer Res, 2022. **11**(8): p. 1540-1554.
193. Jeremić, B., *Advances in radiation oncology in lung cancer*. 2011: Springer.
194. Kawaguchi, T., et al., *Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC*. Journal of Thoracic Oncology, 2010. **5**(5): p. 620-630.
195. Hoang, T., et al., *Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on Eastern Cooperative Oncology Group data*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(1): p. 175-183.
196. Paesmans, M., *Prognostic and predictive factors for lung cancer*. Breathe, 2012. **9**(2): p. 112-121.
197. Aoe, K., et al., *Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer*. Respiration, 2004. **71**(2): p. 170-173.

198. Yin, Y., et al., *Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis*. Clinics, 2015. **70**: p. 524-530.
199. Kerr, K. and M. Nicolson, *Prognostic factors in resected lung carcinomas*. EJC Suppl. 2013; **11** (2): 137-49.
200. Brambilla, E., et al., *Prognostic effect of tumor lymphocytic infiltration in resectable non-small-cell lung cancer*. Journal of clinical oncology, 2016. **34**(11): p. 1223.
201. Schwartz, L.H., et al., *RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee*. Eur J Cancer, 2016. **62**: p. 132-7.
202. Baser, S., et al., *Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status*. Chest, 2006. **130**(6): p. 1784-1790.
203. Hughes, A.N., et al., *Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers*. Journal of clinical oncology, 2009. **27**(8): p. 1220.
204. Pignon, J.P., et al., *Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3552-9.
205. Yan, T.D., et al., *Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(15): p. 2553-62.
206. Ginsberg, R.J. and L.V. Rubinstein, *Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer*. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(3): p. 615-22; discussion 622-3.
207. Strauss, G.M., et al., *Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups*. J Clin Oncol, 2008. **26**(31): p. 5043-51.
208. Strauss, G.M., *Adjuvant chemotherapy of lung cancer: methodologic issues and therapeutic advances*. Hematol Oncol Clin North Am, 2005. **19**(2): p. 263-81, vi.
209. Fry, W.A., J.L. Phillips, and H.R. Menck, *Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States: a national cancer data base report*. Cancer, 1999. **86**(9): p. 1867-76.
210. Ettinger, D.S., et al., *NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018*. J Natl Compr Canc Netw, 2018. **16**(7): p. 807-821.
211. Ettinger, D.S., et al., *Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2022. **20**(5): p. 497-530.
212. Pisters, K.M., et al., *Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline*. J Clin Oncol, 2007. **25**(34): p. 5506-18.
213. Ettinger, D.S., et al., *Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2017. **15**(4): p. 504-535.
214. Videtic, G.M., et al., *Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline*. Practical radiation oncology, 2017. **7**(5): p. 295-301.
215. Wang, E.H., et al., *Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non-Small Cell Lung Cancer*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2015. **93**(3): p. E388-E389.

216. Rosenzweig, K., *Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Surgery in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer*. *Oncology (Williston Park)*, 2017. **31**(6): p. 492-8.
217. Nyman, J., et al., *SPACE—a randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC*. *Radiotherapy and Oncology*, 2016. **121**(1): p. 1-8.
218. Lim, W., et al., *The 8(th) lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications*. *Quant Imaging Med Surg*, 2018. **8**(7): p. 709-718.
219. Mithoowani, H. and M. Febbraro, *Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology*. *Current Oncology*, 2022. **29**(3): p. 1828-1839.
220. Albain, K.S., et al., *Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial*. *The Lancet*, 2009. **374**(9687): p. 379-386.
221. Bradley, J.D., et al., *Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard-Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer*. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(7): p. 706-714.
222. Vokes, E.E., et al., *Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(13): p. 1698-704.
223. Faivre-Finn, C., et al., *Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial*. *J Thorac Oncol*, 2021. **16**(5): p. 860-867.
224. Aupérin, A., et al., *Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer*. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*, 2010.
225. Martini, N. and B.J. Flehinger, *The role of surgery in N2 lung cancer*. *The Surgical clinics of North America*, 1987. **67**(5): p. 1037-1049.
226. Johnson, D.H., et al., *Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer*. *Annals of internal medicine*, 1990. **113**(1): p. 33-38.
227. Daly, B.D., R.J. Cerfolio, and M.J. Krasna, *Role of surgery following induction therapy for stage III non-small cell lung cancer*. *Surgical Oncology Clinics*, 2011. **20**(4): p. 721-732.
228. Farrar, D., N. Mirkovic, and K.S. Albain, *Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(14): p. 3257-69.
229. Bezjak, A., et al., *Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(18): p. 2100-5.
230. Ganti, A.K., et al., *Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US*. *JAMA Oncology*, 2021. **7**(12): p. 1824-1832.
231. Temel, J.S., et al., *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2010. **363**(8): p. 733-742.
232. Stefanou, D., et al., *Bevacizumab, pemetrexed and carboplatin in first-line treatment of non-small cell lung cancer patients: Focus on patients with brain metastases*. *Oncol Lett*, 2016. **12**(6): p. 4635-4642.

233. Lindeman, N.I., et al., *Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology*. Arch Pathol Lab Med, 2018. **142**(3): p. 321-346.
234. Kerr, K.M., et al., *Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer*. Ann Oncol, 2014. **25**(9): p. 1681-1690.
235. Lindeman, N.I., et al., *Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology*. J Mol Diagn, 2013. **15**(4): p. 415-53.
236. Thunnissen, E., K. van der Oord, and M. den Bakker, *Prognostic and predictive biomarkers in lung cancer. A review*. Virchows Archiv, 2014. **464**(3): p. 347-358.
237. Ashworth, A.B., et al., *An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer*. Clin Lung Cancer, 2014. **15**(5): p. 346-55.
238. Hellman, S. and R.R. Weichselbaum, *Oligometastases*. J Clin Oncol, 1995. **13**(1): p. 8-10.
239. Ashworth, A.B., et al., *An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer*. Clinical lung cancer, 2014. **15**(5): p. 346-355.
240. Gomez, D.R., et al., *Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study*. The lancet oncology, 2016. **17**(12): p. 1672-1682.
241. Gomez, D.R., et al., *Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study*. J Clin Oncol, 2019. **37**(18): p. 1558-1565.
242. Theelen, W., et al., *Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials*. Lancet Respir Med, 2021. **9**(5): p. 467-475.
243. Franceschi, C. and J. Campisi, *Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases*. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 2014. **69**(Suppl\_1): p. S4-S9.
244. Fouad, Y.A. and C. Aanei, *Revisiting the hallmarks of cancer*. American journal of cancer research, 2017. **7**(5): p. 1016.
245. Sethi, G., et al., *Multifaceted link between cancer and inflammation*. Bioscience reports, 2012. **32**(1): p. 1-15.
246. Michels, N., et al., *Chronic inflammation towards cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2021. **157**: p. 103177.
247. Ying, H.-Q., et al., *Cancer-elicited inflammation attenuates response and outcome in tyrosine kinase inhibitor naive patients with advanced NSCLC*. Pharmacological Research, 2021. **170**: p. 105734.
248. Zhao, T., *Prognostic assessment of C-reactive protein and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer*. Wien Klin Wochenschr, 2022. **134**(19-20): p. 705-711.

249. Levitt, D.G. and M.D. Levitt, *Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements*. Int J Gen Med, 2016. **9**: p. 229-55.
250. Cabrerizo, S., et al., *Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis*. Maturitas, 2015. **81**(1): p. 17-27.
251. Brock, F., et al., *Prevalence of hypoalbuminemia and nutritional issues in hospitalized elders*. Rev Lat Am Enfermagem, 2016. **24**: p. e2736.
252. von Meyenfeldt, M., *Cancer-associated malnutrition: an introduction*. European Journal of Oncology Nursing, 2005. **9**: p. S35-S38.
253. Ballmer, P.E., A.F. Ochsenbein, and S. Schütz-Hofmann, *Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease*. Metabolism, 1994. **43**(6): p. 697-705.
254. Xiao, Y., et al., *Dynamic serum alkaline phosphatase is an indicator of overall survival in pancreatic cancer*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 785.
255. Schoppet, M. and C. Shanahan, *Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure?* Kidney international, 2008. **73**(9): p. 989-991.
256. Li, X., et al., *Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase and alkaline phosphatase during experimental liver metastases. Detection of tumour-specific isoforms and factors affecting their serum levels*. European Journal of Cancer, 1998. **34**(12): p. 1935-1940.
257. Tian, G., et al., *Pretreatment albumin-to-alkaline phosphatase ratio as a prognostic indicator in solid cancers: A meta-analysis with trial sequential analysis*. Int J Surg, 2020. **81**: p. 66-73.
258. An, L., W.T. Yin, and D.W. Sun, *Albumin-to-alkaline phosphatase ratio as a promising indicator of prognosis in human cancers: is it possible?* BMC Cancer, 2021. **21**(1): p. 247.
259. Liu, X., et al., *Albumin-to-alkaline phosphatase ratio: A novel prognostic index for patients with driver mutation-negative advanced non-small cell lung cancer*. Clin Respir J, 2021. **15**(5): p. 540-549.
260. Rakaee, M., et al., *Prognostic value of macrophage phenotypes in resectable non-small cell lung cancer assessed by multiplex immunohistochemistry*. Neoplasia, 2019. **21**(3): p. 282-293.
261. Zhou, S., et al., *Prognostic value of pretreatment albumin-to-alkaline phosphatase ratio in extensive-disease small-cell lung cancer: a retrospective cohort study*. Cancer Management and Research, 2020. **12**: p. 2015.
262. Zhou, S., et al., *Predictive value of pretreatment albumin-to-alkaline phosphatase ratio for overall survival for patients with advanced non-small cell lung cancer*. Cancer Medicine, 2020. **9**(17): p. 6268-6280.
263. Zhang, L., et al., *The prognostic value of the preoperative albumin to alkaline phosphatase ratio in patients with non-small cell lung cancer after surgery*. Thoracic Cancer, 2019. **10**(7): p. 1581-1589.
264. Li, X., et al., *Prognostic value of dynamic albumin-to-alkaline phosphatase ratio in limited stage small-cell lung cancer*. Future Oncology, 2019. **15**(9): p. 995-1006.
265. Li, S.-J., et al., *Albumin-to-alkaline phosphatase ratio as a novel prognostic indicator for patients undergoing minimally invasive lung cancer surgery: propensity score matching analysis using a prospective database*. International Journal of Surgery, 2019. **69**: p. 32-42.
266. Li, D., H. Yu, and W. Li, *Albumin-to-alkaline phosphatase ratio at diagnosis predicts survival in patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. OncoTargets and therapy, 2019. **12**: p. 5241.

267. Li, B., et al., *Prognostic value of a nomogram based on the dynamic albumin-to-alkaline phosphatase ratio for patients with extensive-stage small-cell lung cancer*. *OncoTargets and therapy*, 2020. **13**: p. 9043.
268. Liu, X., et al., *Albumin-to-alkaline phosphatase ratio: A novel prognostic index for patients with driver mutation-negative advanced non-small cell lung cancer*. *The Clinical Respiratory Journal*, 2021. **15**(5): p. 540-549.
269. Huang, J., et al., *Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis*. *Chest*, 2022. **161**(4): p. 1101-1111.
270. Hsu, C.-L., et al., *Advanced non-small cell lung cancer in the elderly: the impact of age and comorbidities on treatment modalities and patient prognosis*. *Journal of Geriatric Oncology*, 2015. **6**(1): p. 38-45.
271. Grose, D., et al., *The impact of comorbidity upon determinants of outcome in patients with lung cancer*. *Lung Cancer*, 2015. **87**(2): p. 186-192.
272. Gridelli, C., et al., *Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel*. *Ann Oncol*, 2004. **15**(3): p. 419-26.
273. Wang, X., et al., *Patterns of Extrathoracic Metastases in Different Histological Types of Lung Cancer*. *Front Oncol*, 2020. **10**: p. 715.
274. Tamura, T., et al., *Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer*. *Mol Clin Oncol*, 2015. **3**(1): p. 217-221.
275. Teixeira, V.H., et al., *Deciphering the genomic, epigenomic, and transcriptomic landscapes of pre-invasive lung cancer lesions*. *Nature medicine*, 2019. **25**(3): p. 517-525.
276. Wu, S., et al., *Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development*. *Nature*, 2016. **529**(7584): p. 43-47.
277. Angelova, M., et al., *Evolution of metastases in space and time under immune selection*. *Cell*, 2018. **175**(3): p. 751-765. e16.
278. Gan, Y., et al., *Prognostic Value of Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio for EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with First-Line EGFR-TKIs: A Large Population-Based Study and Literature Review*. *Int J Gen Med*, 2022. **15**: p. 3405-3416.
279. Peng, L., et al., *Peripheral blood markers predictive of outcome and immune-related adverse events in advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors*. *Cancer Immunol Immunother*, 2020. **69**(9): p. 1813-1822.
280. Warren, G.W., et al., *Smoking at diagnosis and survival in cancer patients*. *International journal of cancer*, 2013. **132**(2): p. 401-410.
281. Parsons, A., et al., *Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis*. *Bmj*, 2010. **340**.
282. Birim, Ö., et al., *Prognostic factors in non-small cell lung cancer surgery*. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2006. **32**(1): p. 12-23.
283. ORUÇ, A.F., S.K. GUL, and H. Tepetam, *Küçük hücreli akciğer kanserinde tedavi sonuçları ve etki eden prognostik faktörler*. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. **9**(2): p. 251-255.
284. Sharma, P. and J.P. Allison, *The future of immune checkpoint therapy*. *Science*, 2015. **348**(6230): p. 56-61.
285. Garon, E.B., et al., *Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(21): p. 2018-2028.



286. Hellmann, M.D., 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): p. 31-41.
287. Kerr, K.M., et al., *Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry in lung cancer: in what state is this art?* *Journal of thoracic oncology*, 2015. **10**(7): p. 985-989.
288. Song, P., et al., *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): p. 23.

## **8. EKLER**

**Ek 1. Araştırma için Alınan Etik Kurul Onay Formu**

**Ek 2. Veri Toplama Formu**