

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE DOLAŞIMDAKİ TÜMÖR DNA'SI
VE FDG PET/BT İLE SAPTANAN METABOLİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ

Dr. RECEP HALİT TOKAÇ

DANIŞMAN

Prof. Dr. AZİZ MURAT ARGON

İZMİR

2025

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE DOLAŞIMDAKİ TÜMÖR DNA'SI
VE FDG PET/BT İLE SAPTANAN METABOLİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ

Dr. RECEP HALİT TOKAÇ

DANIŞMAN

Prof. Dr. AZİZ MURAT ARGON

İZMİR

2025

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda deneyimi ve bilgisi ile yol gösteren, desteğini sürekli hissettiğim değerli danışmanım ve tez hocam olan Prof. Dr. Aziz Murat Argon'a

Yine bu süreçte; mesleki ve akademik eğitim başta olmak üzere her konuda desteklerini ve tecrübelerinin sunmaktan çekinmeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Zeynep Burak'a, Prof. Dr. Zehra Özcan'a, Prof. Dr. Ayşegül Akgün'e, Prof. Dr. Ülkem Yararbaş'a, Prof. Dr. Özgür Şanlı'ya, Doç. Dr. Bülent Yazıcı'ya ve Doç. Dr. Aylin Oral'a

Asistanlık eğitim süresi boyunca dostluklarını hissettiğim, pek çok değerli anı biriktirdiğimiz, her konuda yardımlarını ve desteklerini gösteren değerli asistan hekim arkadaşlarıma,

Çalıştığım süre boyunca Ege Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda huzurlu bir çalışma ortamını sağlayan, iş ve hayat tecrübeleriyle her zaman destek olan başta baş tekniker Zihni Demirkaya olmak üzere birlikte çalıştığımız tüm teknisyen, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hem tezimde hem de diğer çalışmalarda istatistik ile ilgili katkıları olan Doç. Dr. Timur Köse'ye,

Maddi ve manevi olarak her zaman koşulsuz olarak desteklerini gösteren anneme, babama ve kardeşime,

Varlığıyla hayatıma anlam katan, beni geliştiren, zor zamanlarda en büyük desteğim olan, iyi zamanlarıma anlam katan biricik ve değerli eşim Dr. Ekin Cemre Bayram Tokaç'a

Asistanlık sürecinde kaybettiğimiz, çok değerli ve biricik kedimiz Gypsy'ye,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Recep Halit Tokaç

İzmir

2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Akciğerin Morfolojisi ve Fizyolojisi.....	3
2.1.1 Akciğerin Anatomisi.....	3
2.1.2 Akciğerin Histolojisi.....	5
2.1.3 Akciğerin Fizyolojisi.....	6
2.2 Akciğer Kanseri.....	8
2.2.1 Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji.....	8
2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	9
2.2.2.1 Tütün Ürünleri Kullanımı ile Akciğer Kanseri İlişkisi.....	9
2.2.2.2 Diğer Faktörler.....	10
2.2.3 Akciğer Kanserinde Tanı, Takip ve Görüntüleme.....	11
2.2.3.1 Semptom ve Bulgular.....	11
2.2.3.2 Akciğer Kanseri Taraması.....	13
2.2.3.3 Tanı ve Takipte Görüntüleme Modaliteleri.....	15
2.2.3.3.1 Radyolojik Görüntülemeler.....	15
2.2.3.3.2 FDG PET/BT Görüntüleme.....	18
2.2.3.3.3 FDG Dışı Moleküler Görüntüleme Yöntemleri.....	22

2.2.3.4 Doku Tanısı.....	24
2.2.3.5 Tanı ve Takipte Likit Biyopsi.....	25
2.2.4 Akciğer Kanserinde Evreleme.....	27
2.2.5 Histopatolojik Sınıflama.....	30
2.2.6 Moleküler Profillemeye.....	31
2.2.7 Akciğer Kanseri Tedavisi.....	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1 Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı.....	35
3.2 Likit Biyopsi Toplanması ve Hücre-Dışı DNA (cfDNA) Ekstraksiyonu.....	36
3.3 Plazmadan İzole Edilen cfDNA'nın Kalite Kontrolü	36
3.4 Sekanslama Kütüphanelerinin Hazırlanması ve Hedef Zenginleştirme.....	36
3.5 Sekanslama ve Veri Analizi.....	37
3.6 FDG PET/BT Görüntüleme ve Görüntü Analizi.....	38
3.7 İstatistiksel Analiz.....	40
4.BULGULAR.....	41
4.1 Hastaların Karakteristiği.....	41
4.2 ctDNA Analiz Sonuçları ve Metabolik Parametrelerle İlişkisi.....	42
4.3 ctDNA Değişim Sayısı ile Metabolik Parametreler İlişkisi.....	45
4.4 VAF değerleri ve ile Metabolik Parametrelerin İlişkisi.....	46
4.5 En Sık Saptanan ctDNA Varyantları ile Metabolik Parametrelerin İlişkisi.....	49
5.TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7.KAYNAKLAR.....	58
8.EKLER.....	70

ÖZET

Amaç: Likit biyopsi, lokal ileri ve ileri küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) hastalarında prognoza katkısı ve non-invaziv bir tetkik olma avantajları nedeniyle klinisyenler tarafından tercih edilmektedir. FDG PET/BT ile ölçülen metabolik tümör yükünün meme kanserinde prognostik faktörlerle olan ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışma, lokal ileri ve ileri KHDAK hastalarında dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) parametreleri ile FDG PET/BT'den elde edilen metabolik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Eylül 2021 – Mayıs 2024 tarihleri arasında likit biyopsi tetkiki yapılan lokal ileri ve ileri evre KHAK hastalarından, yakın zamanlı FDG PET/BT çekimi gerçekleştirilen ve bu aralıkta tedavi uygulanmayan 45 hasta dahil edildi. Tüm vücut FDG PET/BT görüntüleme vücut ağırlığına uygun FDG verilmesini takiben düşük doz BT çekimi gerçekleştirildi. Görüntüler Siemens syngo.via yazılımı ile değerlendirildi. Hastaların periferik kan örnekleri, AVENIO cf-DNA Isolation Kit kullanılarak yeni nesil dizileme (NGS) yöntemiyle incelendi. Bu yöntemle ctDNA analizi gerçekleştirildi. Daha sonra sonuçlar retrospektif olarak karşılaştırılıp istatistiksel analiz için IBM SPSS 25 programı kullanıldı.

Bulgular: Dahil edilen hastaların 31'i erkek (%68,9), 14'ü kadını (%31,1). Olguların 17'sini (%37,8), tedavi almamış yeni tanı almış hastalar oluşturmakta olup 28 hasta (%62,2) takipte progresyon nedeniyle tetkik edilen hastalardan oluşmaktadır. Hastaların tanı yaşı ortalaması 61.94 ± 8.41 olup likit biyopsi ve FDG PET/BT tetkiki arası ortalama süre 26.29 ± 20.20 gündü. Yeni tanı durumunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ctDNA pozitifliği gözlemlendi ($p: 0.048$). Patoloji sonuçları ile ctDNA varlığı ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p: 0.720$). ctDNA pozitif grupta, ctDNA negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde TV-MTV ve TV-TLG değerlerinde yükseklik mevcuttu (sırasıyla $p: 0.004$, $p: 0.018$). Buna karşın, SUVmax ve SUVmean değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. ctDNA değişim sayısı, TV-MTV ve TV-TLG ile orta düzeyde korelasyon göstermiştir (sırasıyla $r = 0.416$, $p: 0.004$; $r = 0.337$, $p = 0.024$). Progresyon nedeniyle tetkik edilen hastalarda ctDNA değişim sayısı ile TV-MTV ve TV-TLG arasındaki korelasyon anlamlı kalmıştır (sırasıyla: $r = 0.490$, $p = 0.008$, $r: 0.379$, $p: 0.047$). Tedavi almamış hastalarda ctDNA değişim sayısı ile olan korelasyon kaybolmuştur. Tüm hastalar dahil edildiğinde varyant allel frekansı (VAF) değerleri ile TV-MTV ve TV-TLG arasında orta düzeyde korelasyon gözlemlenmiş olup maksimum VAF ile TV-MTV ve TV-TLG arasında (sırasıyla: $r = 0.375$, $p = 0.011$; $r = 0.317$, $p = 0.024$), ortalama VAF ile TV-MTV, TV-TLG arasında (sırasıyla: $r = 0.375$, $p = 0.010$; $r =$

0.325, $p = 0.030$), toplam VAF ile TV-MTV, TV-TLG arasında (sırasıyla: $r = 0.391$, $p = 0.008$; $r = 0.320$, $p = 0.032$) korelasyon izlenmiştir. Progresyon nedeniyle tetkik edilen hastalarda maksimum VAF, ortalama VAF ve toplam VAF ile TV-MTV arasında orta dereceli anlamlı korelasyon (sırasıyla: $r: 0.416$, $p: 0.028$; $r: 0.405$, $p: 0.032$; $r: 0.411$, $p: 0.030$) korunmuş olup bu ilişki tedavi almamış hastalarda bozulmuştur.

Sonuç: Bu bulgular, metabolik tümör yükünün ctDNA varlığı ve özellikleri ile ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin hastalık takibi, tedavi seçimi ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde tamamlayıcı bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir. Bu parametrelerin birlikte kullanılması, prognostik değerlendirmeyi iyileştirebilir ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri, Likit biyopsi, FDG PET/BT, Tümör Yükü, Genetik Varyasyon

ABSTRACT

Aim: Liquid biopsy is preferred by clinicians in patients with locally advanced and advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) due to its prognostic value and non-invasive nature. The relationship between metabolic tumor burden measured by FDG PET/CT and prognostic factors has been demonstrated in breast cancer. This study aimed to investigate the relationship between circulating tumor DNA (ctDNA) parameters and metabolic parameters obtained from FDG PET/CT in patients with locally advanced and advanced NSCLC.

Materials and Methods: This study included 45 patients with locally advanced or advanced stage NSCLC who underwent liquid biopsy between September 2021 and May 2024 and had a recent FDG PET/CT scan performed without receiving treatment in the interim. Whole-body FDG PET/CT imaging was performed following intravenous administration of FDG appropriate to body weight, followed by low-dose CT. Images were evaluated using Siemens syngo.via software. Peripheral blood samples from the patients were analyzed using the AVENIO cf-DNA Isolation Kit and next-generation sequencing (NGS) method to detect ctDNA. The results were retrospectively compared, and statistical analysis was performed using IBM SPSS version 25.

Findings: Of the included patients, 31 were male (68.9%) and 14 were female (31.1%). 17 patients (37.8%) were newly diagnosed and treatment-naive, while 28 patients (62.2%) were evaluated due to disease progression. The mean age at diagnosis was 61.94 ± 8.41 years, and the mean time between liquid biopsy and FDG PET/CT was 26.29 ± 20.20 days. A significantly higher rate of ctDNA positivity was observed in newly diagnosed patients ($p = 0.048$). The association between histopathological diagnosis and ctDNA presence was not statistically significant ($p = 0.720$). In the ctDNA-positive group, whole-body metabolic tumor volume (WB-MTV) and total lesion glycolysis (WB-TLG) were significantly higher compared to the ctDNA-negative group ($p = 0.004$ and $p = 0.018$, respectively). However, there was no significant difference in SUV_{max} and SUV_{mean}. The number of ctDNA alterations showed a moderate correlation with WB-MTV and WB-TLG ($r = 0.416$, $p = 0.004$; $r = 0.337$, $p = 0.024$, respectively). Among patients evaluated due to progression, the correlation between ctDNA alteration count and both WB-MTV and WB-TLG remained significant ($r = 0.490$, $p = 0.008$; $r = 0.379$, $p = 0.047$, respectively), whereas this correlation disappeared in treatment-naive patients. When all patients were included, variant allele frequency (VAF) values showed a moderate correlation with WB-MTV and WB-TLG.

Specifically, maximum VAF correlated with WB-MTV and WB-TLG ($r = 0.375$, $p = 0.011$; $r = 0.317$, $p = 0.024$), mean VAF correlated with WB-MTV and WB-TLG ($r = 0.375$, $p = 0.010$; $r = 0.325$, $p = 0.030$), and total VAF correlated with WB-MTV and WB-TLG ($r = 0.391$, $p = 0.008$; $r = 0.320$, $p = 0.032$). In patients evaluated due to progression, a moderate correlation between maximum, mean, and total VAF and WB-MTV was preserved ($r = 0.416$, $p = 0.028$; $r = 0.405$, $p = 0.032$; $r = 0.411$, $p = 0.030$, respectively), but this relationship disappeared in treatment-naive patients.

Conclusion: These findings suggest that metabolic tumor burden is associated with ctDNA presence and characteristics, and this relationship may provide complementary information for disease monitoring, treatment selection, and response assessment. The combined use of these parameters may enhance prognostic evaluation and support the development of personalized treatment strategies.

Keywords: Non-Small Cell Lung Cancer, Liquid Biopsy, FDG PET/CT, Tumor Burden, Genetic Variation

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. 2022 Yılı global kanser istatistiklerine göre en sık görülen 10 kanser türünün insidansı ve bu kanserler bağlı ölüm sayıları.

Tablo 2. PLCOm2012 modeli

Tablo 3. PERCIST ve EORTC tedaviye yanıt değerlendirme kriterleri

Tablo 4. TNM evrelemesi 9. baskısı T, N ve M kategorileri

Tablo 5. TNM evrelemesi 9. baskısı T, N ve M kategorilerine göre evreleme

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların hipermetabolik metastaz sahaları

Tablo 7. Panelin hedeflediği genomik bölgeler

Tablo 8. Patoloji Sonuçları ile ctDNA varlığı ilişkisi

Tablo 9. ctDNA değişim sayısı ile metabolik parametrelerin Spearman korelasyon analizi sonuçları

Tablo 10. Tüm hastalar dahil edildiğinde yapılan, VAF değerleri ile metabolik parametreler arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları

Tablo 11. En sık görülen genomik varyantlar ile metabolik parametrelerin ilişkisi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 79 yaşında erkek hastanın göğüs radyografisinde sağ akciğer üst lob anterior segmentte izlenen yaklaşık 4 cm boyutlu düzensiz sınırlı primer maligniteyle uyumlu kitle lezyonu (Kırmızı ok).

Şekil 2. 62 yaşında erkek hastanın çekilen kontrastlı toraks BT tetkikinde subkarinal bölgede izlenen kısa aksa 36.9 mm boyutunda ölçülen metastatik lenf bezi (Sarı ok)

Şekil 3. 66 yaşında erkek hastaya soliter pulmoner nodül nedeniyle çekilen FDG PET/BT'de sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte izlenen, 3.5 cm boyutlu hipermetabolik kitle lezyonu saptandı (sarı ok).

Şekil 4. Akciğer nöroendokrin tümör tanılı olguda sol akciğer anteromediobazal segmentte izlenen artmış Ga-68 DOTATATE tutulumu gösteren kitlesel lezyon (sarı ok)

Şekil 5. Çalışmaya eklenen olgulardan birinin metabolik parametrelerin semikantitatif ölçümü

Şekil 6. Çalışmaya dahil edilen hastalardaki lezyonların çevresine çizilen VOI hacmi ile yarı otomatik metabolik parametrelerin ölçüm örneği

Şekil 7. TV-MTV (A) ve TV-TLG (B) ile ctDNA pozitifliği arasındaki ilişkiyi gösteren kutu grafiği (sırasıyla p: 0.004, p: 0.018)

Şekil 8. VAFmax (A ve B), ortalama VAF (C ve D), toplam VAF (E ve F) değerleri ile TV-MTV ve TV-TLG arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafikleri

KISALTMALAR LİSTESİ

AIS	Adenokarsinoma in-situ
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cfDNA	Cell-Free DNA (Hücre-Dışı DNA)
CNV	Copy Number Variations (Kopya Numarası Varyasyonu)
ctDNA	Circulating Tumor DNA (Dolaşımdaki Tümör DNA'sı)
CTC	Circulating Tumor Cell (Dolaşımdaki tümör Hücreleri)
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DOTATATE	Dodecanettraacetic acid Tyr3-octreotate
DOTATOC	Dodecanettraacetic acid Tyr3- ocreotid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERV	Ekspiratuar Rezerv Volüm
ESCAT	ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets
FDA	Food and Drug Administration
FDG	F-18 florodeoksiglukoz
FLT	F-18 Fluorothymidine
FMISO	F-18 Fluoromisonidazole
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
imPERCIST5	immunotherapy-modified PERCIST5
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
iPERCIST	immune PERCIST
IRV	İnspiratuar Rezerv Volüm

KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LLP	Liverpool Lung Project
MIA	Müsinöz Adenokarsinom
MIP	Maximum Intensity Projection (Maksimum Yoğunluk Projeksiyonu)
MR	Manyetik Rezonans
MRH	Minimal Rezidüel Hastalık
MTV	Metabolik Tümör Hacmi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next Generation Sequencing
NLST	National Lung Screening Trial
PECRIT	PET/CT Criteria for Early Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy
PERCIMT	PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy
PERCIST 1.0	PET Response Criteria in Solid Tumors
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PLCO	The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RV	Rezidüel Volüm
SABR	Stereotactic Ablative Radiotherapy
SNV	Single Nucleotide Variations (Tek Nükleotid Varyasyonu)
SPN	Soliter Pulmoner Nodül
SSTR	Somatostatin Reseptörü
SUV_{max}	Standart Uptake Value Maximum
SUV_{mean}	Standart Uptake Value Mean

TLG	Toplam Lezyon Glikolizi
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
TTF-1	Tiroid Transkripsiyon Faktörü 1
TV	Tidal Volüm
TV-SUVmean	Tüm Vücut SUVmean
TV-MTV	Tüm Vücut MTV
TV-TLG	Tüm Vücut TLG
VAF	Varyant Allel Frekansı
VAFmax	Maximum Varyant Allel Frekansı
VUS	Variant of Unknown Significance (Önemi Bilinmeyen Varyant)
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
wsPERCIST	wait-and-see PERCIST

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2022 yılında yapılan dünya kanser epidemiyoloji çalışmasına göre primer akciğer kanseri dünyada en sık tanısı konulan kanser olmakla birlikte aynı zamanda kanserden dolayı en sık ölüm sebebidir (1). Akciğer kanseri histolojik olarak iki ana kategoride incelenmektedir. Bunlar küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK). KHDAK primer akciğer kanserlerinin yaklaşık %80-85'ini oluşturmaktadır (2). KHDAK'da hayatta kalma oranı oldukça heterojen bir dağılım göstermektedir. Hayatta kalma oranı; hastalığın tanı anındaki evresine, hastanın performans durumuna, sigara alışkanlığına, histolojik alt tipine ve moleküler karakterizasyonuna bağlıdır (3,4). Histolojik karakterizasyon dışında moleküler karakterizasyon; hedefe yönelik yaklaşımda, hasta yönetiminde ve prognoz tayininde oldukça önemli yere sahiptir (5).

Mevcut KHDAK sınıflandırması, tümör evrelemesi ve moleküler profilemeye dayanır (6). Moleküler profileme, daha kişiselleştirilmiş tedaviler yoluyla genel sağkalımda önemli iyileşmelere neden olmuştur (7). Görüntüleme ve moleküler parametrelere dayalı ek tümör özelliklerinin daha fazla dahil edilmesi, akciğer kanseri prognozu hakkında daha kesin bilgi sağlayabilir ve bu da iyileştirilmiş tedavi seçenekleri ve uygun takip planlarına olanak tanıyabilir. Moleküler profileme yöntemlerinden biri olan likit biyopsi; materyal elde etmenin kolaylığı, metastatik hastalıkta bütünsel bilgi sunması, anlık bilgi sağlama ve prognoz tayini yapılabilmesi gibi avantajlarıyla son yılların gözde konularından biridir (8). Likit biyopsi ile elde edilen dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) akciğer kanserinde tekrarlanabilir olması, anlık bilgi sunması gibi sebeplerle prognoz ve tedavi yanıtını belirlemede kullanılan bir analizat olarak öne çıkmaktadır (9). ctDNA için moleküler hedefleme için uygun olan spesifik mutasyonların yanı sıra, prognostik özelliklere sahip bazı genel parametreler de tanınmıştır. Bunlardan biri varyant allel frekansdır (VAF). VAF ctDNA'da genomun belirli bir lokusundaki toplam mutasyonun; normal dokudaki aynı lokusun oranını gösterir. VAF değerinin yüksekliği ile, çeşitli kanserlerde kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (10). Ayrıca, ctDNA'daki yüksek somatik varyant sayısı, bir tümörün artan heterojenitesinin göstermekte olup kötü prognoz ile ilişkisin gösteren yayınlar mevcuttur (11).

KHDAK'ın tanısında ve takibinde rutin görüntüleme yöntemi, yüksek glukoz metabolizmasına sahip dokularda tutulum gösteren radyoışaretili bir glukoz analogu olan FDG ile yapılan PET/BT çekimidir (12). Rutin uygulamada FDG alım derecesi, SUVmax ile değerlendirilir. Ayrıca metabolik aktiviteyi gösteren bir başka parametre olarak SUVmean,

metabolik tümör hacmi (MTV), ve bu iki kantitatif parametreler ile oluşturulan toplam lezyon glikolizi (TLG) gibi diğer niceliksel parametreler, akciğer kanserinde sağkalımın prognostik belirteci olarak kullanılabileceği yapılan çalışmalarla gösterildi (13–15). TLG ve MTV gibi hacimsel parametreler, hastalığın metabolik aktivitesini de dikkate aldıkları için yalnızca BT veya MR taramalarıyla değerlendirilen tümör yükünden daha doğru bir şekilde tümör yükünü temsil etmektedir.

Literatürde KHDAK’da dahil olmak üzere pek çok kanser türünde; hastalarda saptanabilir ctDNA varlığı ve ctDNA’nın normal hücrelerdeki lokuslara oranını gösteren parametrelerin FDG PET/BT ile saptanan metabolik parametrelerle olan ilişkisini gösteren yayınlar mevcuttur (16–18). Ancak lokal ileri ve ileri evre KHDAK hastalarında metabolik parametreler ile farklı VAF değerleri (maksimum VAF, ortalama VAF ve toplam VAF) ve ctDNA değişim sayısı gibi parametrelerle olan bağlantısı net olarak aydınlatılmamıştır.

Lokal ileri ve ileri evre KHDAK hastalarında, likit biyopsi ile ctDNA varlığı ve parametreleri (maksimum VAF, ortalama VAF, toplam VAF, ctDNA değişim sayısı) belirlenen hastalarda; yakın zamanlı FDG PET/BT çekimi yapılan ve tüm vücuttan elde edilen metabolik parametreler (SUV_{max}, SUV_{mean}, MTV, TLG) arasındaki ilişki retrospektif ve analitik kesitsel olarak incelenecek. Bu inceleme ile ileri evre KHDAK hastalarında prognoz tayini ve test araçlarının kullanımının iyileştirilmesi için literatüre katkı sağlamak çalışmamızın amacını oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akciğerin Morfolojisi ve Fizyolojisi

2.1.1 Akciğerin Anatomisi

Akciğerler, insan vücudunun en temel organlarından biri olup solunum sisteminin merkezinde yer alırlar. Akciğerler göğüs boşluğunda, kalbin her iki yanında sağ ve sol akciğer olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. İki akciğeri birbirinden mediasten ayırmaktadır. Mediasten, kalp, büyük damarlar ve özofagus gibi yapıları içermektedir (19). Sağlıklı akciğerler yumuşak ve hafiftir. Akciğer stroması akciğerlerin ekspirasyonda pasif olarak eski haline gelebilmesini sağlamak amacıyla fibröz elastik dokudan oluşmaktadır (20).

Her iki akciğerin dış yüzeyini plevra adı verilen bir zar örter. Plevra, visseral ve paryetal olmak üzere iki katmandan oluşmaktadır. Visseral plevra, akciğerlerin dış yüzeyini örtmekte olup paryetal plevra göğüs boşluğunun iç yüzeyini kaplar. Bu iki katman arasında yer alan plevra boşluğu, ince bir sıvı tabakası içerir. Bu sıvı, akciğerlerin nefes alma sırasında sürtünmesiz hareket etmesine yardımcı olur. Ayrıca, plevra zarı akciğerlerin göğüs kafesi içerisinde sabit durmasına ve dış etkilere karşı korunmasına olanak tanır.

Akciğer konik şekilli organdır ve dar olan üst kısmına apex adı verilir. Apex, klavikulanın ortasından yaklaşık 2,5 cm yukarıda yer almaktadır. Geniş alt kısmı ise diyaframa oturur ve buraya bazal denir. Sağ akciğer, kalbin daha çok sola kaymış olması nedeniyle sol akciğere göre daha büyüktür. Her iki akciğer de loblara ayrılmıştır ve bu loblar, fissürlerle birbirinden ayrılır. Sağ akciğerde yatay ve oblik olmak üzere iki fissür bulunmakta olup sağ akciğeri akciğer üç loba ayırır. Bunlar üst, orta ve alt loblardır. Sol akciğer ise sadece oblik fissürle üst ve alt lob olmak üzere ikiye ayrılır. Akciğerlerin kaburgaya yaslanan yüzeyine kostal yüzey denir ve bu yüzey kostal plevra ile ilişkilidir. Diyafragma yüzeyi akciğerin tabanını oluşturur ve sağ akciğerin diyafragma yüzeyi, karaciğerin varlığı nedeniyle sol akciğere göre daha derindir. Mediastinal yüzey ise akciğerin orta mediasten ile ilişkili olan kısmıdır ve akciğerin kök yapılarının girdiği hilumu içerir. Kök yapıları önden arkaya doğru pulmoner venler, pulmoner arter ve bronşlardır. Sağ akciğerde mediastinal yüzeyde; superior vena kava, azygos veni arkı, inferior vena kava, kalp ve yemek borusu izleri bulunur. Sol akciğerde ise inen aorta, aort arkı ve kalp izi gibi yapılar vardır. (19).

Trakea, larinksin alt ucundan başlayarak servikal 6. vertebra seviyesine kadar uzanan fibro-kıkırdaklı bir borudur. Trakeanın ana görevi ağızdan veya burundan alınan havanın

iletimini sağlamaktır. 4. torasik vertebra seviyesinde, sternal açığı hizasında trakea, sağ ve sol ana bronşlara ayrılır. Her ana bronş, akciğerin hilusundan içeri girer. Sağ ana bronş, sol ana bronşa kıyasla daha kısa, geniş ve dikey bir yapıya sahiptir. Bu nedenle yabancı cisim aspirasyonları en sık sağ ana bronşa olmaktadır (21). Ana bronşlar, akciğer içinde her lobu beslemek üzere lobar bronşlara (sekonder bronşlar) ayrılır. Lobar bronşlar ise, segmental bronşlara (tersiyer bronşlar) bölünür ve bu bronşlar, bronkopulmoner segmentleri havalandırır. Bronkopulmoner segmentler, apexleri hiluma doğru bakan ve tabanları akciğer yüzeyine oturan piramidal yapılardır. Her segment, bağ dokusundan oluşan septalarla birbirinden ayrılır. Bu segmentlerin her birinin bağımsız bir arteriyel beslenmesi olup, intersegmental pulmoner venler aracılığıyla drene edilir. Sağ akciğerde 10, sol akciğerde ise 8 segment yer alır. Enfeksiyonlar ve neoplastik hastalıklar genellikle bir veya birden fazla segmentte sınırlı kalır. Bu nedenle, bronkopulmoner segmentler cerrahi olarak çıkarılabilir ve hastalıklı segmentin alınması ile akciğer dokusunun geri kalanı korunabilir. Segmental bronşlar, terminal bronşiolle sonlanan birçok iletili bronşiol dalına ayrılır. Terminal bronşiolle daha sonra solunum bronşiolle adı verilen mikroskobik dallara ayrılır ve bu dallar, alveolar keselere ulaşan alveolar kanallara açılır. Bu keseler, gaz değişiminin gerçekleştiği alveollerin kümeleriyle çevrilidir.

Akciğerler bronşiyal ve pulmoner dolaşım olmak üzere iki ayrı damarsal sistem üzerinden kanlanır. Bronşiyal dolaşım, akciğerin yapısal elemanlarına kan sağlamakta olup aortun torasik bölümünden köken alır. Sağ akciğer bir, sol akciğerde iki bronşiyal arter ile beslenmektedir. Sağ akciğeri besleyen bronşiyal arter 3. interkostal arter veya aorttan çıkar. Sol akciğer aorttan doğrudan çıkan iki bronşiyal arter ile beslenir. Bronşiyal arterler, bronş duvarlarına ve bronşiyollere kadar dallanarak akciğer dokusunu besler. Bronşiyal venler kanı, bir kısmını sistemik venlere, bir kısmını da pulmoner venlere aktarır. Bronşiyal venler genellikle büyük hava yollarına yakın yerleşim gösterir ve sağda azigos ven, solda ise hemiazigos ven ile birleşir. Küçük bronşiyal venler ise pulmoner venlere katılarak oksijenlenmiş kan ile karışır. Pulmoner dolaşımında, kalbin sağ ventrikülünden çıkan pulmoner arter, iki ana dala ayrılarak sağ ve sol akciğerlere ilerler. Her iki arter, akciğer lobları içinde dallanarak bronşlarla birlikte ilerleyen daha küçük arteriyollere ayrılır. Bu arteriyoller, alveoller etrafında yoğun kapiller ağlar oluşturarak gaz değişimi için geniş bir yüzey sağlar. Kapillerlerden gelen oksijenlenmiş kan, pulmoner venler aracılığıyla sol atriyuma döner. Akciğerin lenfatik drenajı ise iki ana sistem üzerinden gerçekleşir: yüzeysel ve derin lenf damarları. Yüzeysel lenfatikler, plevra altı bölgeden başlar ve daha büyük damarlarla birleşerek hilus bölgesindeki lenf düğümlerine akar. Derin lenfatik damarlar ise bronşiyal damarlar ve

bronşların etrafında yer alır, daha büyük lenf düğümlerine katılarak akciğerlerin lenfatik drenajını sağlar (20).

2.1.2 Akciğerin Histolojisi

Akciğerler, gaz değişimini sağlayan solunum kısmı ve havanın taşındığı iletilici kısımdan oluşur. İletici kısım, trakeadan terminal bronşiollelere kadar uzanır ve burun boşlukları, nazofarenks, larenks ve trakea gibi ekstrapulmoner yapılar aracılığıyla başlar. Akciğerin iletilici kısmının başlangıcı olan trakea; larinksin alt ucundan başlayarak servikal 6. vertebra seviyesine kadar uzanıp bu noktadan sonra iki ana bronşa ayrılır ve her bronş daha sonra lobar ve segmental bronşlara dallanır. Tersiyer bronşlar, histolojik bir değişimin yaşandığı bronşiollelere kadar küçülerek devam eder (22).

Trakeanın mukoza tabakası yalancı çok katlı prizmatik silli epitel ile döşelidir ve mukus salgılayan goblet hücrelerini de içerir. Bu epitel, çok kalın bir bazal membran üzerine oturmuştur. Bazal membranın altında lamina propria adı verilen elastik liflerden oluşan gevşek bir tabaka mevcuttur. Submukoza birçok seröz ve müköz trakeal bez içerir; bu bezlerin salgıları trakea lümenine boşalır. Trakeal kıvrımlar, "C" şeklinde hyalin kıvrımdan oluşur ve bu yapı fibroelastik doku ile düz kaslardan oluşan trakealis kasıyla kaplıdır. Adventisya ise kıvrımdak halkaların dışını çevreleyip ve kan damarları, lenfatikler ve sinirleri içerir. Bu yapılar trakea duvarını besler. Ekstrapulmoner bronşun mikroskopik özellikleri, trakea ile aynıdır (23).

Akciğerin intrapulmoner bronşları, trakea ile benzer mikroskopik özelliklere sahiptir. Epitel, yalancı çok katlı prizmatik silli epitel olup, goblet hücreleri içerir. Lamina propria incedir ve düz kaslarla çevrelenmiştir. Bu kasların kasılması, mukozanın kıvrılmasına neden olur. Submukoza ise seröz ve müköz bezlerden oluşur, ancak bronşlar küçüldükçe bu bezler hem sayı hem de boyut olarak azalır. Düzensiz kıvrımdak plakalar bronşlar boyunca dağılmıştır ve bronşlar küçüldükçe kaybolur. Adventisya, yoğun bağ dokusundan oluşur ve bronşları çevreler. Bronşiollelerin çapı genellikle 1 mm veya daha küçüktür ve en küçük bronşiolleler yaklaşık 0.5 mm çapındadır. Epitel basit prizmatik silli epiteldir ve goblet hücreleri, bronşiolleler küçüldükçe giderek azalır ve en sonunda kaybolur. Goblet hücreleri azaldıkça kulüp hücreleri (Clara hücreleri) ile yer değiştirir. Muscularis mucosae bronşiollelerde daha kalındır ve elastik liflerle karışık halde bulunur. Bu tüplerin çevresindeki elastik doku, bronşiollelerin ve daha küçük hava yollarının çökmesini önler (24).

Solunum bölümü, solunum bronşiolleleri, alveoler kanallar, alveoler keseler ve alveollerden oluşur. Solunum bronşiollelerinin çapı 0.5 mm'den küçüktür. Epitel, basit

prizmatik hücrelerden basit kübik hücrelere kadar değişir. Goblet hücreleri, kıkırdak ve bezler bu bölümde yer almaz. Destekleyici duvar, düz kaslar ve elastik liflerden oluşan bir spiral ağdan oluşur. Alveoler kanallar, düz kasların spiral şekilli bir yapısı ve ince bir bağ dokusu içerir. Alveoler keseler bu kanalların içine açılır. Atrium, alveoler kanal ile birkaç hava kesesinin birleştiği odacık olarak tanımlanır. Alveoler keseler, değişken sayıda alveolden oluşur ve basit yassı epitel ile döşelidir. Bu yapıların kas, kıkırdak veya bez içermezler. Her bir atriuma 2 ila 5 tekli veya bileşik alveoler kese açılır (24).

Alveoller, akciğerin gaz değişiminin gerçekleştiği en uç yapılar olup, yaklaşık 500 milyon alveol bulunur. Alveol duvarında iki tip hücre yer alır: Tip I ve Tip II pnömositler. Tip I pnömositler, ince yassı hücreler olup alveol iç yüzeyinin %70'ini kaplar ve gaz değişimi için idealdir. Tip II pnömositler ise alveol yüzey gerilimini azaltan sürfaktan üretir. Ayrıca, alveollerde ve alveol arası septumlarda alveoler makrofajlar bulunur; bu hücreler, mikroorganizmaları fagosite ederek akciğerin savunma sistemine katkıda bulunur. Hava-kan bariyeri, alveol epitelini oluşturan Tip I hücreler, sürfaktan tabakası ve kapiller endotelyumdan oluşur (25).

2.1.3 Akciğerin Fizyolojisi

Akciğerler, vücudun gaz alışverişini sağlayan ve oksijenin kana taşınarak karbondioksitin dışarı atılmasına olanak sağlayan solunumun temel organlardır. Solunumun temel amacı, vücut hücrelerine gerekli oksijenin sağlanması ve metabolik işlemler sonucu oluşan karbondioksitin uzaklaştırılmasıdır. Bu süreç, akciğerlerdeki alveoller aracılığıyla gerçekleşir. Alveoller, akciğerlerin en küçük fonksiyonel birimleridir ve mikroskobik yapıları sayesinde geniş bir yüzey alanı sunarak gaz değişiminin gerçekleşmesine olanak tanır. İnsanda yaklaşık 500 milyon alveol bulunur ve bu alveoller, akciğerin toplam yüzey alanını 70 metrekareye kadar çıkararak etkin gaz değişimi sağlar (26).

Alveollerdeki gaz değişimi, difüzyon ile gerçekleşir ve oksijen ile karbondioksit arasındaki parsiyel basınç farkı temel alınır. Alveollerdeki hava ile kapiller kanda bulunan gazlar arasındaki basınç farkı, oksijenin alveoller içindeki yüksek konsantrasyondan kana geçmesini ve karbondioksitin kandan alveol içine taşınmasını sağlar. Fick'in difüzyon yasası, gaz değişim hızının, gazın difüzyon alanına, solunum membranının kalınlığına ve gazın difüzyon katsayısına bağlı olduğunu belirtir. Alveol kapiller bariyeri, yalnızca 0.5 mikrometre kalınlığında olup, geniş yüzey alanıyla birlikte gazların hızlı difüzyonuna olanak sağlar (27).

Ventilasyon, diyafram ve interkostal kasların kasılması ve gevşemesi yoluyla kontrol edilir. Diyafram, inspirasyon sırasında kasılarak akciğer hacmini artırır, böylece hava

atmosferden akciğerlere doğru çekilir. Ekspirasyon sırasında ise diyafram gevşer, akciğer hacmi küçülür ve hava dışarı atılır. Bu süreç, akciğerlerin elastik yapısı ve alveoller arasındaki yüzey gerilimi tarafından desteklenir. Tip II pnömositler tarafından salgılanan sürfaktan, alveol yüzeyindeki gerilimi azaltarak alveollerin çökmesini engeller ve solunumun daha kolay gerçekleşmesini sağlar. Sürfaktanın yetersiz olduğu durumlar, özellikle prematüre bebeklerde yenidoğan respiratuar distres sendromuna neden olabilir (28).

Akciğerlerin fonksiyonel kapasitesi gösteren hacimler, akciğerlerin ne kadar hava alabildiğini ve ne kadar hava verebildiğini gösterir. Tidal volüm (TV), normal bir nefes alıp verme sırasında akciğerlere giren ve çıkan hava miktarını temsil eder ve yaklaşık olarak 500 mL'dir. İnspiratuar rezerv volüm (IRV), normal bir inspirasyondan sonra akciğerlere alınabilecek ek hava miktarını ifade eder ve yaklaşık 3000 mL'dir. Ekspiratuar rezerv volüm (ERV) ise normal bir ekspirasyondan sonra dışarı verilebilecek ek hava miktarıdır ve yaklaşık 1100 mL'dir. Rezidüel volüm (RV), tam bir ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava miktarıdır ve yaklaşık 1200 mL'dir. Bu hacimlerin toplamı, akciğerlerin total kapasitesini oluşturur (26).

Akciğerlerin solunum dışında bir başka fonksiyonu da vücudun asit-baz dengesinin korunmasında rol almasıdır. Karbondioksit, kandaki bikarbonat tampon sistemi yoluyla karbonik aside dönüşür ve bu süreç, kanın pH'sını düzenler. Akciğerler, karbondioksiti elimine ederek asidik bileşiklerin birikimini engeller. Akciğerlerin böbreklerle birlikte üstlendiği bu rol, vücutta homeostazın korunması açısından önemlidir.

Solunan havada mevcut olan çeşitli partiküller ve mikroorganizmalar akciğerin savunma mekanizmalarından biri olan mukosilyer asansör ile solunan partikülleri mukus içinde hapseder. Silli hücrelerin hareketiyle bu partiküller üst solunum yollarına taşınır. Bu sayede yabancı maddeler, öksürme ya da yutma yoluyla vücuttan atılır (29). Alveoler düzeyde, alveoler makrofajlar, akciğerlere ulaşan mikroorganizmaları fagosite ederek enfeksiyonlara karşı koruma sağlar.

Akciğerlerin kanlanması, iki ana dolaşım sistemi aracılığıyla gerçekleşir: pulmoner dolaşım ve bronşiyal dolaşım. Pulmoner dolaşım, akciğerlerin gaz değişim işlevini yerine getiren ana sistemdir. Kalbin sağ ventrikülünden çıkan oksijenlenmemiş kan, pulmoner arterler aracılığıyla akciğerlere taşınır. Pulmoner arterler, alveoller etrafında geniş bir kapiller ağ oluşturur ve burada oksijen ile karbondioksit değişimi gerçekleşir. Oksijenlenmiş kan, pulmoner venler yoluyla sol atriya geri döner ve sistemik dolaşıma katılır (27).

Bronşiyal dolaşım, akciğer dokularının beslenmesi için gerekli olan oksijenlenmiş kanı sağlar. Bronşiyal arterler, doğrudan aorttan köken alır ve akciğerin bronşları, bronşioelleri ve plevral dokularına oksijenlenmiş kan sağlar. Bu dolaşım, akciğerin yapısal bütünlüğünün korunması ve akciğer dokusunun metabolik ihtiyaçlarının karşılanması açısından önemlidir. Pulmoner ve bronşiyal dolaşım, birbirinden bağımsız fakat uyumlu çalışarak akciğer fonksiyonlarının sorunsuz devam etmesini sağlar.

2.2 Akciğer Kanseri

2.2.1 Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji

2022 yılında yapılan global kanser istatistiğine göre dünya genelinde yaklaşık 2,5 milyon yeni vaka ve 1,8 milyondan fazla ölümlerle akciğer kanseri, kanser morbidite ve mortalite oranlarında ilk sırada yer almaktadır. Küresel olarak teşhis edilen kanserlerin neredeyse sekizde birinden (%12,4) ve kanser ölümlerinin beşte birinden (%18,7) sorumludur. Bu hastalık, erkekler arasında birinci, kadınlar arasında ise hem insidans hem de mortalite açısından ikinci sıradadır (1). Akciğer kanserinin alt tiplerinin insidansı araştırıldığında Adenokarsinom, 2020 itibarıyla dünya genelinde en yaygın akciğer kanseri alt tipi haline gelmiştir. Erkeklerde çoğu ülkede skuamöz hücreli karsinom insidansını aşarken, kadınlarda ise tüm ülkelerde en yaygın alt tip olarak öne çıkmaktadır (30). Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünün yayınladığı 2018 yılı Türkiye kanser istatistiği raporuna göre erkeklerde en sık görülen kanser tipi akciğer kanseri olurken kadınlarda en sık beşinci kanser yine akciğer kanseridir. Türkiye’de de dünya genelinde olduğu gibi en sık görülen Adenokarsinom alt tipidir (31).

Akciğer kanserinde beş yıllık sağkalım oranı, çoğu ülkede %20’yi geçmemekte olup bu oran, ülkelerin insani gelişim düzeyine göre belirgin bir farklılık göstermemektedir (32,33). Çoğu akciğer kanseri vakasının ileri evrede teşhis edilmesi ve küratif tedavinin mümkün olmaması nedeniyle, yüksek riskli bireylerin (sigara içenler ve eski içiciler) taranmasına uzun süredir odaklanılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar (örneğin, ABD Ulusal Akciğer Taraması Denemesi ve NELSON çalışması) düşük doz bilgisayarlı tomografinin akciğer kanserinden kaynaklanan ölümleri önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (34,35). Ancak, bu mortalite yararlarının genel popülasyona aktarılması zorlu olmuştur. Yanlış pozitif sonuçlar, aşırı tanı ve komplikasyon oranları gibi belgelenmiş sorunlar ve yüksek maliyetler ile altyapı gereksinimleri, tarama programlarının uygulanmasını zorlaştırmaktadır (36).

Tablo 1. 2022 Yılı global kanser istatistiklerine göre en sık görülen 10 kanser türünün insidansı ve bu kanserler bağlı ölüm sayıları.

Kanser Alanı	İnsidans			Mortalite		
	Sıralama	Yeni Vakalar	Yüzde	Sıralama	Ölüm	Yüzde
Akciğer	1	2,480,301	12.4	1	1,817,172	18.7
Meme	2	2,308,897	11.6	4	665,684	6.9
Kolorektal	3	1,926,118	9.6	2	903,859	9.3
Prostat	4	1,466,680	7.3	8	396,792	4.1
Mide	5	968,350	4.9	5	659,853	6.8
Karaciğer	6	865,269	4.3	3	757,948	7.8
Tiroid	7	821,173	4.1	24	47,485	0.5
Serviks	8	661,021	3.3	9	348,189	3.6
Mesane	9	613,791	3.1	13	220,349	2.3
Non-Hodgkin Lenfoma	10	553,010	2.8	11	250,475	2.6

2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.2.1 Tütün Ürünleri Kullanımı ile Akciğer Kanseri İlişkisi

Tütün ürünlerinin kullanımı, akciğer kanserinin başlıca nedenidir. Tütün dumanının akciğere karsinojenik etkisi, 1950'lerden itibaren yapılan epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiş ve 1960'lı yıllarda halk sağlığı ve düzenleyici otoriteler tarafından tanınmıştır (37). Düzenli sigara içenlerde, hiç sigara içmeyenlere kıyasla akciğer kanseri riski 20 ila 50 kat daha fazladır. Sigara içme süresi, sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin en güçlü belirleyicisi olarak kabul edilmelidir (38). Ayrıca sigarayı bırakanlarda da göreceli olarak risk azalmakla birlikte yaşam boyu akciğer kanseri açısından artmış bir risk devam eder (39). Tütün kullanımı, akciğer kanserine neden olma konusundaki önemi nedeniyle diğer nedenlerin araştırılmasını karmaşıktırmaktadır, çünkü tütün kullanımı güçlü bir kafa karıştırıcı veya modifiye edici olarak hareket edebilir. Batı ülkelerinde sigara, temel tütün ürünü olmasına rağmen, sigara, puro ve pipolar ile akciğer kanseri riski arasında bir doz-yanıt ilişkisi de gösterilmiştir; bu da bu ürünlerin karsinojenik etkisini göstermektedir (39).

Düşük sağkalım oranları ve belirgin coğrafi ve zamansal paternler, sigara kullanımının yaygın olduğu ülkelerdeki tütün salgınının aşamalarını yansıtmaktadır (40). Bu durum, sigara içme yoğunluğu ve süresi, sigara türü ve soluma derecesi gibi tütün maruziyetine dair geçmiş eğilimlerdeki farklılıklarla ilişkilidir. Erkeklerde sigara içme oranlarının azalması ve ardından akciğer kanseri oranlarının aynı jenerasyonlarda zirve yapıp düşmesi, ilk olarak Birleşik Krallık ve ABD gibi yüksek gelirli ülkelerde raporlanmıştır. Sigara içme prevalansındaki artış ve azalma, akciğer kanseri oranlarına 20-25 yıllık bir gecikme ile yansımaktadır (41).

Kadınlar arasında tütün salgını, erkeklere kıyasla daha az ilerlemiş durumdadır ve sigara içme eğilimlerinin erkeklerdeki önceki paternleri ne ölçüde takip ettiği bölgesel farklılıklar göstermektedir. Çoğu gelişmiş ülkede kadınlarda akciğer kanseri oranları artmaya devam etmekte, yalnızca birkaç ülkede (örneğin ABD) durağanlık veya düşüş görülmektedir (42). Sonuç olarak, bazı ülkelerde kadınlardaki insidans oranları, genç veya orta yaş gruplarında ve Avrupa ile Kuzey Amerika'daki son nesillerde erkeklerle eşitlenmekte veya onları aşmaktadır (42). Bu durum, gelecekte kadınlar arasında daha yüksek bir akciğer kanseri yüküne işaret etmektedir.

Geçiş sürecindeki ülkelerde ise erkeklerde sigara içimi ya yakın zamanda zirve yapmış ya da artmaya devam etmektedir (43). Sigara bırakma veya başlama oranlarını azaltmaya yönelik müdahaleler yapılmadıkça, akciğer kanseri oranlarının önümüzdeki birkaç on yıl boyunca artmaya devam etmesi beklenmektedir Endonezya (%54,4) ve Çin (%41,5) gibi erkeklerde günlük sigara içme oranlarının en yüksek olduğu nüfusça kalabalık ülkelerde bu durum, küresel akciğer kanseri ölümlerindeki hızlı artış potansiyelini endişe verici hale getirmektedir (1).

2.2.2.2 Diğer Faktörler

Kaya ve toprakta doğal olarak bulunan radon gazı, akciğer kanserinin tütün ürünlerinin tüketiminden sonra ikinci en yaygın sebebi olarak kabul edilir ve sigara içenlerde risk daha yüksektir (44). Pasif içicilik ise üçüncü en yaygın nedendir. Kısa süreli maruziyet bile zararlı olup, evde, iş yerinde veya bar gibi ortamlarda uzun süreli maruziyeti daha ciddi sonuçlar doğurabilir (45). Genetik faktörler de akciğer kanseri ile ilişkilidir. Uluslararası Akciğer Kanseri Konsorsiyumu, birinci derece akrabasında akciğer kanseri olan bireylerde hastalık riskinin %50 oranında arttığını, özellikle tanı konmuş bir kardeşi olanlarda bu oranın %82'ye ulaştığını bildirmiştir (46). Li-Fraumeni sendromu, EGFR ve BRCA2 mutasyonları gibi genetik durumlar, özellikle kadınlarda, akciğer kanseri riskini artırmaktadır.

Akciğer hastalığı öyküsü de artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilidir. Sigara içmeyenlerde astım ve pnömoni, sigara içenlerde amfizem hastalıkları riski yükseltmektedir. Ayrıca sigara içme durumundan bağımsız olarak pulmoner fibrozis, kronik pulmoner akciğer hastalığı (KOA) ve tüberküloz gibi hastalıklar risk faktörleri arasında yer alır (47). Bu hastalıkların, akciğer dokusundaki kronik enflamasyon yoluyla kanser riskini artırdığı düşünülmektedir (48). Risk artışı, astımı olanlarda %16; KOA öyküsü olanlarda ise 2,5 kat olarak tahmin edilmektedir (47). Mediastene uygulanan radyoterapi de kanser riskini artırır.

Mesleki maruziyetlerin akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Kurum, kömür katranı, asbest, nikel ve krom gibi maddelerle temas, kaynakçılık, kömür madenciliği, metal işleme, cam üretimi ve boya sanayi gibi işlerde çalışanlar için risk taşımaktadır (49,50). Yoğun asbest maruziyeti, akciğer kanseri riskini %70 oranında artırmaktadır. Daha uzun ve ince asbest lifleri daha güçlü bir risk ile ilişkilendirilmiştir (51).

2.2.3 Akciğer Kanseri Tanı, Takip ve Görüntüleme

2.2.3.1 Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserinde semptom ve bulgular hastalığın primer tümörünün yerleşimine, intratorasik ve ekstratorasik yayılmasına bağlı olarak veya paraneoplastik sendromlara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu semptomları iyi irdelemek önemlidir zira hastalığın intratorasik yayılım veya uzak metastaz açısından daha yüksek risk taşıyıp taşımadığını belirlemeye yardımcı olur. Bu ayırım, tanısal değerlendirmeyi yönlendirir. Akciğer kanseri tespit edilen hastaların yaklaşık dörtte biri asemptomatiktir ve bu hastaların ileri evre hastalığa sahip olma olasılığı daha düşüktür. Ne yazık ki, hastaların çoğu kanserle ilişkili semptomlar nedeniyle başvurur ve bunda dolayı hastalıkları daha ileri evrede tanı alır (52).

Küçük pulmoner nodüller genellikle asemptomatik olup daha büyük pulmoner lezyonlar, merkezi yerleşimli tümörler veya endobronşiyal bileşeni olan tümörler ise; öksürük, dispne, göğüs ağrısı ve hemoptizi gibi pulmoner semptomlara yol açabilir. En yaygın semptom öksürüktür ve endobronşiyal irritasyon, parankimal infiltrasyon veya postobstrüktif pnömoni nedeniyle ortaya çıkabilir. Aynı anatomik bölgede tekrarlayan pnömoni veya KOA'nın tekrarlayan akut alevlenmeleri, bir neoplazm şüphesini uyandırmalıdır. Dispne bu senaryolara eşlik edebilir. Lokalize veya tek taraflı hırıltı, endobronşiyal obstrüksiyonu düşündürülebilir (53). Akciğer kanserine eşlik eden hemoptizi nadiren büyük miktardadır. Hastalar, balgamda az miktarda kan çizgilerini sıklıkla bronşite ve öksürüğe bağlayarak önemsemeyebilir. Özellikle sigara içenlerde ve KOA öyküsü olan hastalarda, küçük miktarlarda bile olsa sürekli hemoptizi, endobronşiyal tümör olasılığını akla getirmelidir (54).

Intratorasik yayılımın en sık olduğu bölgeler, hiler ve mediastinal lenf nodlarıdır. Nodal metastazlar genellikle semptomlara neden olmazken, hiler bölgedeki büyük lenf düğümleri, hava yoluna bası yaparak hava yolu semptomlarına subkarinal bölgedeki lenf düğümleri ise yemek borusuna bası yaparak disfajiye neden olabilir. Semptomlar genellikle diğer yapıların invazyonu veya basısına bağlıdır. Bunlar arasında plevra, sinirler, arter ve venler ile göğüs duvarı yer alır. Primer tümörün plevraya veya göğüs duvarına invazyonu, lokalize ve şiddetli ağrıya neden olabilir. Göğüs duvarı invazyonu, ağrılı yumuşak doku kitleleri veya kosta destrüksiyonuna yol açabilir. Plevral efüzyon, primer tümörün doğrudan yayılımına, metastatik tümör implantasyonuna veya mediastinal lenfatik tıkanıklığa bağlı olabilir ve genellikle nefes darlığı veya göğüs ağrısı ile kendini gösterir (53).

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı bu bölgede mevcut sinirleri etkileyebilir. Sol rekürren laringeal sinir, toraksta aortik arkın altından geçer ve bu bölgedeki tümör veya malign lenf nodlarının basısına duyarlıdır. Sonuç olarak, vokal kord parezisi gelişir ve hastada ses kısıklığı, öksürme ve aspirasyon eğilimi olabilir. Frenik sinir disfonksiyonu, mediastene yayılan tümör nedeniyle gelişebilir ve diyafragmanın yükselmesiyle kendini gösterebilir.

Superior sulkus tümörleri (Pancoast tümörleri), brakial pleksus invazyonu nedeniyle omuz ve kol ağrısına yol açabilir. Ağrı genellikle omuzdan ele doğru yayılır ve hareketle kötüleşebilir. Sempatik sinir tutulumuna bağlı olarak Horner sendromu gelişebilir. Tutulum ilerledikçe kas güçsüzlüğü ve duyu kaybı da ortaya çıkabilir (55). Akciğer kanseri, superior vena cava sendromunun en yaygın nedenidir (56). Bu sendrom tümör tarafından superior vena cavanın basıya uğraması sonucu yüz ve boyun şişliği, venöz konjesyon ve bazen baş ağrısı ile karakterizedir. Hastalar özellikle sabahları belirginleşen yüz ödeminden şikâyet edebilir. Baş dönmesi, nefes darlığı ve bilinç değişiklikleri gibi semptomlar da basının şiddetine göre gelişebilir. Mediastendeki diğer damar yapılarının metastatik etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Akciğer kanserinin kardiyak tutulum açısından en yaygın bölgesi perikarddır. Bu tutulum doğrudan yayılım veya lenfatik metastaz yoluyla gerçekleşebilir. Perikardiyal efüzyon, bazen perikardiyal tamponad ve aritmilerle sonuçlanabilir.

Uzak metastazı olan hastalar sıklıkla iştahsızlık, kilo kaybı veya yorgunluk gibi spesifik olmayan sistemik semptomlar gösterirler (57). Akciğer kanseri herhangi bir organa metastaz yapabilmekte olup en yaygın uzak metastaz bölgeleri; karaciğer, adrenal bezler, kemikler, beyin ve plevradır. Karaciğer metastazlarının prezantasyonu genellikle halsizlik ve kilo kaybı ile birlikte olur. Ancak karaciğer fonksiyon testleri genellikle ileri derecede karaciğer harabiyeti olana kadar anormal değildir. Adrenal metastazlar ise çoğunlukla asemptomatiktir ve nadiren adrenal yetmezliğe neden olurlar. Adrenal metastazların yaygın

olarak rastlanan benign adrenal adenomlardan ayırt edilmesi önemlidir. Kemik ağrısı, metastatik akciğer kanserinin yaygın semptomlarından biri olup hastaların %6-%25'inde başlangıç semptomlarından biri olabilir. Kemik metastazlarında en sık tutulan bölge vertebra korpusu olsa da herhangi bir kemiğe de metastaz olabilir. Ağrı, kemik hassasiyeti ve serum kalsiyum veya alkalen fosfataz düzeylerinde yükselme, kemik metastazı açısından şüphe uyandırmalıdır. Akciğer kanserinin sinir sistemine yayılımı en sık intrakraniyal metastazlar olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, nörolojik semptomlar paraneoplastik sendromlarla da ilişkili olabilir. Beyin metastazı ile başvuran kanserlerin yaklaşık %70'inin primer kaynağı akciğer kanseridir (58). Beyin metastazlarının belirtileri arasında baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbetler veya mental durum değişiklikleri bulunur, ancak bazı hastalar asemptomatik olabilir.

2.2.3.2 Akciğer Kanseri Taraması

Akciğer kanseri için yüksek riskli bireyleri belirlemek için çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. NLST ve NELSON çalışmaları, yüksek riski tanımlamak için nispeten basit, kategorik kriterler kullanmıştır. NLST (National Lung Screening Trial), 55–74 yaş aralığında, en az 30 paket yıl sigara içme geçmişi olan ve eğer sigarayı bırakmışlarsa bunu son 15 yıl içinde yapmış bireyleri içermektedir (59). NELSON çalışması ise 50–74 yaş arasındaki bireyleri kapsıyordu ve günlük 15'ten fazla sigara içenlerin en az 25 yıl veya günlük 10'dan fazla sigara içenlerin en az 30 yıl sigara tüketmiş olmasını şart koşuyordu. Eğer sigarayı bırakmışlarsa, bunu son 10 yıl içinde yapmış olmaları gerekiyordu (60). NLST seçim kriterleri, bazı değişikliklerle çeşitli ülkelerin tarama kılavuzlarına da dahil edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü uygunluk kriterlerini genişleterek 50–80 yaş aralığını ve 20 paket-yıl sigara geçmişi olan bireyleri de kapsayacak şekilde tekrar düzenlemiştir (61).

Bu yaklaşımlara alternatif bir yaklaşım ise, akciğer kanseri riskini tahmin etmek için çok değişkenli risk faktörlerini hesaba katan matematiksel modeller geliştirmektir (62). Bu amaçla iki risk modeli, tarama çalışmalarında özellikle iyi değerlendirilmiş ve kullanılmış olup bunlar PLCO (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) modeli ve LLP (Liverpool Lung Project) modelidir (63,64). Bu modeller sigara kullanım öyküsü dışındaki değişkenleri de hesaplama dahil ederek daha bütünlükçü birer yaklaşım sunmaktadır. Çeşitli çalışmalar, akciğer kanseri riskini en iyi tahmin eden modelleri karşılaştırmıştır. PLCO modelinin güncellenmiş versiyonu olan PLCOm2012 modeli en iyi ayırt edici güce sahip model olarak bulunmuştur (65) (Tablo 2).

Tablo 2. PLCOm2012 modeli

Değişken	Odds Ratio (95% CI)	P Değeri	Beta Katsayısı
Yaş, her 1 yıl artış için	1.081 (1.057–1.105)	<0.001	0.0778868
İrk (Referans: Beyaz)			
Siyah	1.474 (1.085–2.003)	0.01	0.3874778
Hispanik	0.475 (0.195–1.160)	0.10	0.743744
Asyalı	0.627 (0.332–1.183)	0.15	-0.466555
Amerikan Yerlisi veya Alaska Yerlisi	1 (Referans grup)		0
Hawaii Yerlisi veya Pasifik Adalı	2.708 (0.927–7.852)	0.05	1.027152
Eğitim seviyesi, her 1 seviye artış için	0.922 (0.874–0.972)	0.003	-0.0812744
Beden kitle indeksi (BMI), her 1 birim artış için	0.078 (0.255–0.924)	0.006	-0.0171076
KOAH (Var vs. Yok)	1.427 (1.162–1.751)	<0.001	0.3553063
Kişisel kanser öyküsü (Var vs. Yok)	1.582 (1.172–2.132)	0.002	0.459871
Ailede akciğer kanseri öyküsü (Var vs. Yok)	1.799 (1.471–2.200)	<0.001	0.587185
Sigara içme durumu (Mevcut vs. Eski içici)	1.297 (1.047–1.363)	0.02	0.259951
Sigara içme yoğunluğu			-1.822606
Sigara içme süresi, her 1 yıl artış için	1.062 (1.017–1.051)	0.001	0.0617421
Sigara bırakma süresi, her 1 yıl artış için	0.970 (0.950–0.990)	0.003	-0.0308572
Model sabiti			-5.53936

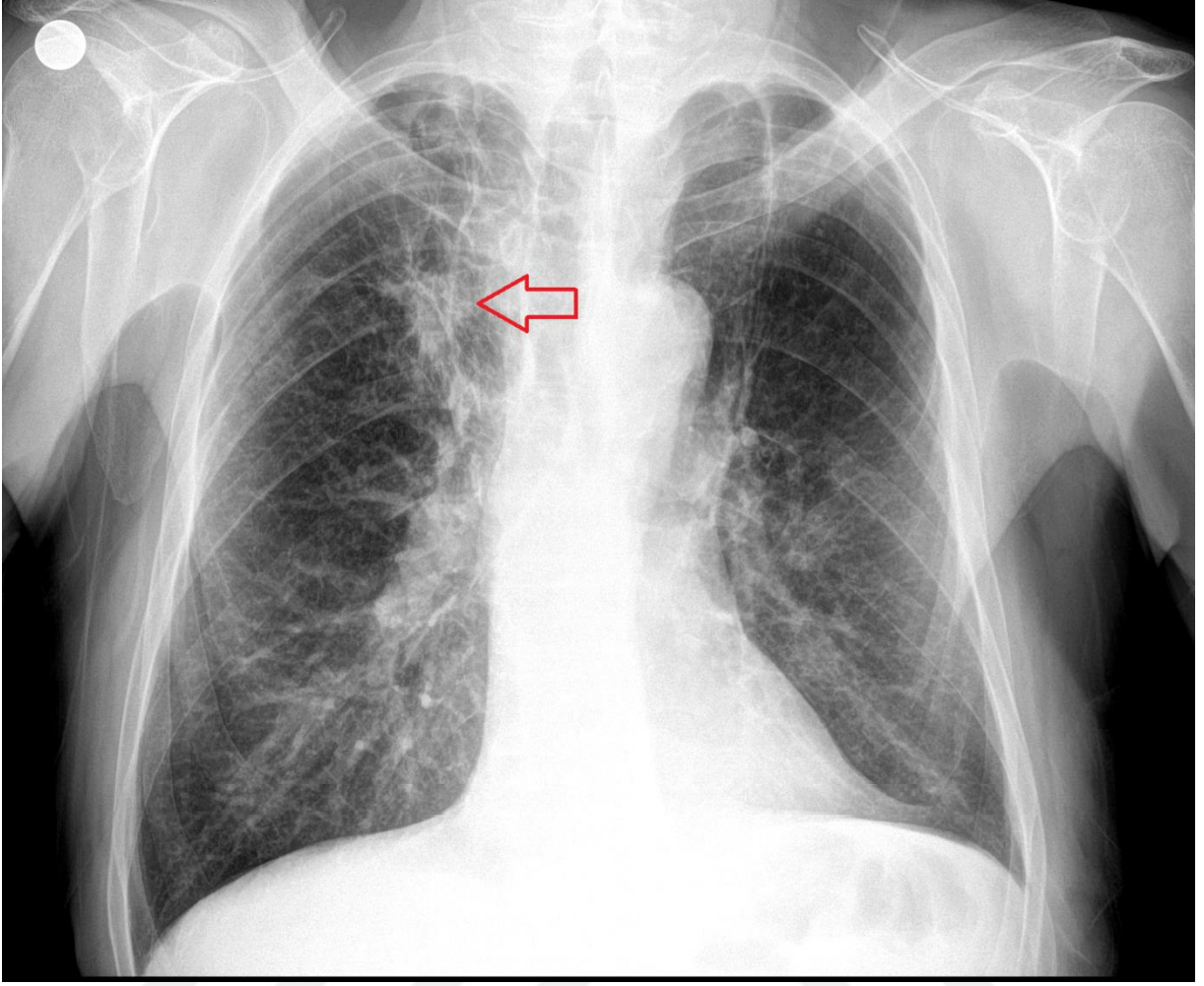
Japonya'da yapılan bir çalışmada, yüksek riskli hastalarda yıllık göğüs röntgeni taramasının akciğer kanseri ölümlerini %25 azalttığı, Osaka'daki başka bir çalışmada ise düşük dozlu spiral BT'nin standart radyografiye kıyasla ölüm oranlarını %20 düşürdüğü bildirilmiştir. (66,67). Göğüs radyografisi tümörleri ancak 1 cm çapında tespit edebilirken, BT özellikle periferik lezyonları daha hassas olarak belirler. Spiral BT ile 1 ila 5 mm'lik nodüller tespit edilebilir (68).

Akciğer kanseri taramaları genellikle BT ile yapılırken, maliyet ve erişim önemli engellerdir. Düşük doz radyasyonun kanser riskini artırabileceği ve düşük doz spiral BT'nin yüksek yalancı pozitif oranları nedeniyle gereksiz invaziv işlemlere yol açabileceği unutulmamalıdır. NLST çalışmasına göre, taranan bireylerin %40'ında en az bir pozitif sonuç bulunmuş, bunların %96'sı yalancı pozitif çıkmıştır (59). Bu nedenle, daha ucuz ve non-invaziv tanı yöntemlerinin geliştirilmesi önceliklidir.

2.2.3.3 Tanı ve Takipte Görüntüleme Modaliteleri

2.2.3.3.1 Radyolojik Görüntülemeler

Göğüs radyografisi, akciğer kanseri şüphesiyle başvuru alan hastalarda yapılan ilk tetkiktir. Geçmişte yaygın olarak kullanılmış olup geniş erişilebilirliği, kolay uygulanabilirliği, düşük maliyeti ve düşük risk taşıması nedeniyle tercih edilmiştir (69). Göğüs radyografisi yöntemi ile şüpheli bir lezyon tespit edildiğinde, daha ayrıntılı morfolojik incelemelere ihtiyaç duyulur. Akciğer tümörleri merkezi veya periferik kitleler şeklinde kendini gösterebilir (**Şekil 2**). Ancak insitu adenokarsinomlar zaman zaman kronik hava yolu hastalığı gibi görünebilir (70). Merkezi tümörlerde hiler lenf nodu metastazı, mediastinal invazyon veya bronşiyal obstrüksiyon nedeniyle kısmi ya da tam akciğer kollapsı meydana gelebilir (71). Ayrıca parankimal konsolidasyon alanları ve bu zeminde süperenfeksiyon da gelişebilir. Bu durum tümörü gizleyebilir veya altta yatan bir neoplazinin ilk belirtisi olabilir. Bu tür bulguların uygun tedavilerle gerilememesi ve zamanla devam etmesi, klinisyenleri uymalıdır. Merkezi tümörlerde mediastinal tutulumla ilgili olarak göğüs radyografisinde mediastinal profil genişlemesi gözlemlenebilir. Ancak frenik sinir veya vena kava superior invazyonu gibi daha ileri invazyon bulguları göğüs radyografisi ile değerlendirilemez. Çoğu asemptomatik akciğer tümörü tek veya periferik nodül olarak ortaya çıkar ve bu nodüller düzgün sınırlı veya spiküle kontura sahip olabilir. Nodüllerde bazen heterojeniteler ve hava hilalleri de görülebilir.



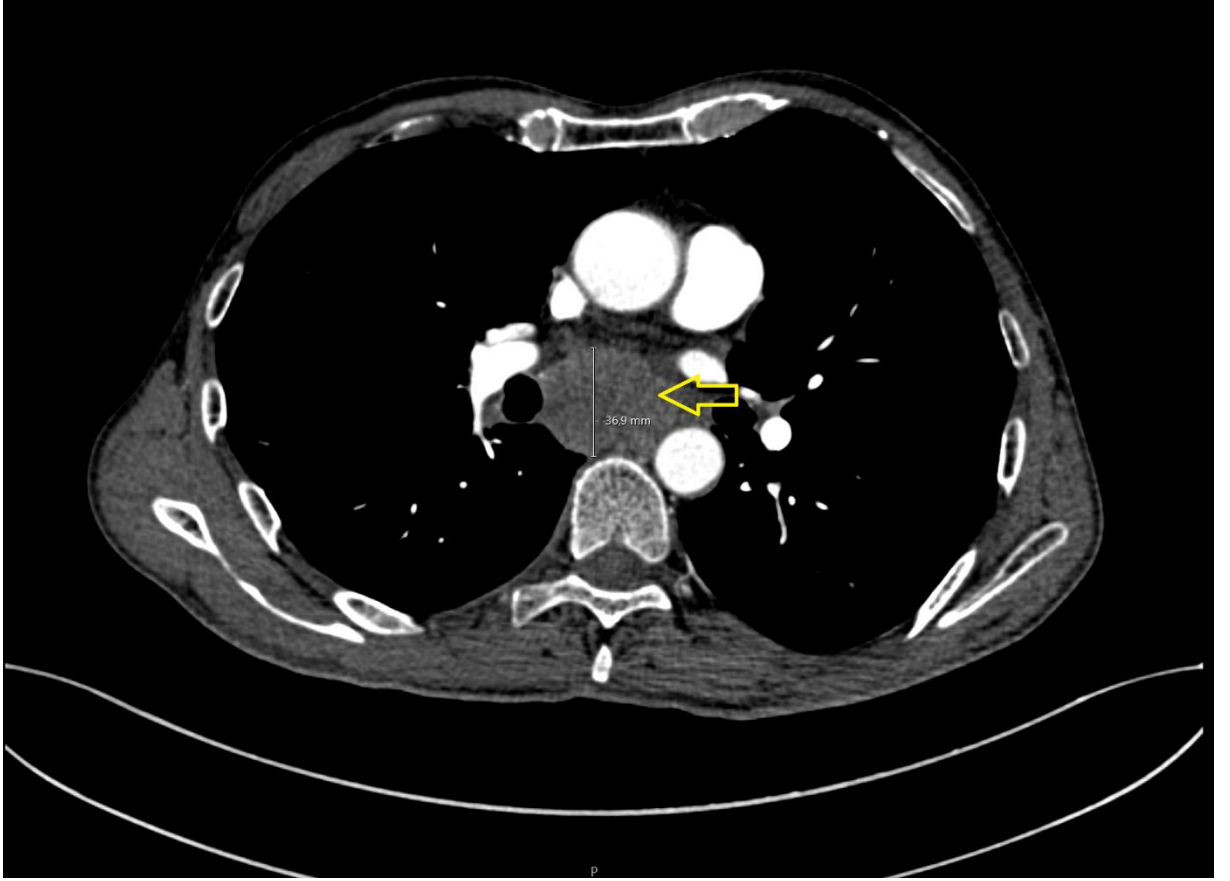
Şekil 1. 79 yaşında erkek hastanın göğüs radyografisinde sağ akciğer üst lob anterior segmentte izlenen yaklaşık 4 cm boyutlu düzensiz sınırlı primer maligniteyle uyumlu kitle lezyonu (Kırmızı ok).

Kaburga erozyonu yoksa göğüs radyografisiyle benign veya malign kitlelerin ayrımı net olarak yapılamayabilir. Plevral efüzyon varlığı tespit edilebilir, ancak bu da lezyonun benign ya da malign olduğunu belirlemeye yeterli değildir.

Göğüs radyografisinde malignite şüphesi uyandığında, evreleme için kontrastlı BT çekilmelidir. BT, akciğerlerde anormallikleri saptamak, öksürük, göğüs ağrısı ve ateş gibi semptomlarla ilişkili hastalık belirtilerini belirlemek, tedaviye yanıtı izlemek ve radyoterapi planlamasında rehberlik etmek için kullanılır. Son yıllarda, riskli hasta gruplarında düşük doz BT tarama aracı olarak da önerilmektedir. BT, lokal invazyonu değerlendirmede önemli bir role sahiptir (duyarlılık: %62-93, göğüs radyografisinde: %1-2,7) (69). Ancak, mediastinal ve torasik pleval invazyon değerlendirilmesinde bazı sınırlamaları bulunmaktadır (72). Zaman

içinde kısa çapın artışının, lezyonun malignitesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Lezyon çapındaki %26'lık bir artış, hacmin iki katına çıktığını gösterirken, çapın iki katına çıkması hacimde sekiz katlık bir artış anlamına gelir. Nodül hacminin 7 günden kısa sürede iki katına çıkması, genellikle inflamasyon veya enfeksiyon kaynaklı benign bir lezyonu işaret eder.

BT'de lenf nodu tutulumu, boyutsal kriterlere göre değerlendirilir. Kısa eksenini 10 mm'den büyük olan lenf nodları genellikle metastatik olarak kabul edilir (Şekil 3). Ancak 10 mm'den küçük lenf nodlarının varlığı, BT'nin duyarlılığını sınırlar (%57) (73). Yapılan bir metaanalize göre, BT ile mediastinal lenf nodu tutulumunun evrenlenmesine yönelik duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %33-75, %66-90, %65-79, %46-55 ve %68-85 olarak belirlenmiştir (74).

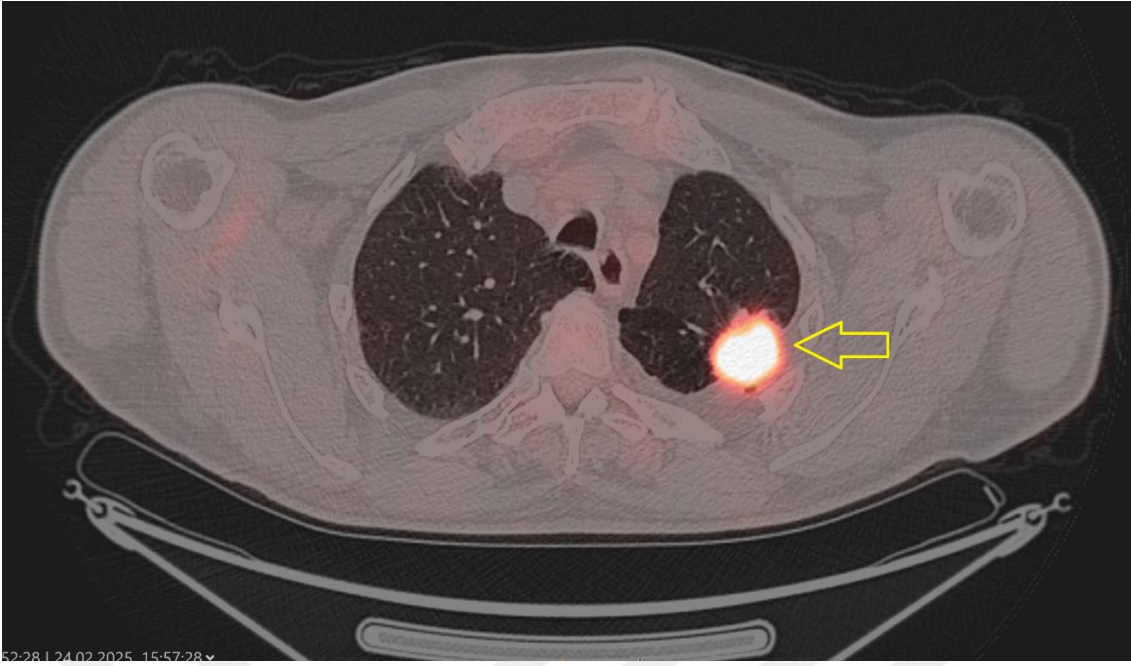


Şekil 2. 62 yaşında erkek hastanın çekilen kontrastlı toraks BT tetkikinde subkarinal bölgede izlenen kısa aksta 36.9 mm boyutunda ölçülen metastatik lenf bezi (Sarı ok)

Akciğer kanserinde uzak metastazları değerlendirmek amacıyla (özellikle karaciğer ve adrenal bez metastazlarını saptamak için) üst abdomen BT taramaya dahil edilir. BT ile evreleme, lezyonun rezektabilitesini belirlemeye yardımcı olur. Evre IIIB ve üzeri tümörler genellikle rezektabl kabul edilmez. Radyolojik incelemeler, akciğer kanseri hastalarının yönetiminde kritik bir rol oynar. Hastalığın yayılımını doğru bir şekilde belirleyerek tedavi planlamasına önemli ölçüde katkıda bulunur.

2.2.3.3.2 FDG PET/BT Görüntüleme

Akciğer kanserinde en sık kullanılan moleküler görüntüleme yöntemlerinden olan FDG PET/BT, yeni tanı alan akciğer kanseri değerlendirmesinde şu amaçlarla kullanılmaktadır: Soliter pulmoner nodülün (SPN) metabolik karakterizasyonu ile en agresif FDG'yi yoğun olarak tutan bölgeye biyopsi yönlendirilmesi ve hastalığın yayılımının değerlendirilmesi (75). SPN için ayırıcı tanı geniştir ve enfeksiyon, inflamasyon, akciğer kanseri gibi hem benign hem de malign nedenleri içerebilir. FDG PET/BT; 8 mm'den büyük nodüllerde maligniteyi belirleme konusunda yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olup maligniteyi dışlamak için yüksek negatif prediktif değere sahiptir (76) (Şekil 4). Ancak, FDG tutan bir nodülün her zaman malign olduğunu söylemek doğru değildir. SUV, nodülün benign veya malign olduğunu belirlemek için tek başına yeterli bir kriter değildir. İnsitu adenokarsinom, karsinoid tümörler ve nadiren iyi diferansiye adenokarsinom gibi bazı primer akciğer kanserleri FDG-PET/BT'de düşük metabolik aktivite gösterebilir. Öte yandan, pnömoni, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar ve sarkoidoz gibi bazı benign süreçler yüksek FDG tutulumu gösterebilir.



Şekil 3. 66 yaşında erkek hastaya soliter pulmoner nodül nedeniyle çekilen FDG PET/BT’de sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte izlenen, 3.5 cm boyutlu hipermetabolik kitle lezyonu saptandı (sarı ok).

FDG PET/BT ile akciğer kanseri evrelemesi, özellikle küratif tedavi planlanan hastalarda FDG PET/BT büyük önem taşır. Hastalığın yaygınlığının doğru değerlendirilmesi, uygun tedavinin belirlenmesi ve hastaların prognozunun tahmin edilmesi için kritiktir. Lokalize hastalık, cerrahi rezeksiyon için uygun olabilir. Tümör sınırlarının belirlenmesi, etkili radyoterapi planlamasında gereklidir. BT, lezyonun boyutunu, yerini ve komşu yapılara invazyonunu değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. PET ise tamamlayıcı metabolik bilgi sağlar. FDG PET/BT, BT’ye kıyasla hastaların %20’sinde N evresini değiştirebilir (77). PET/BT’nin en güçlü yönlerinden biri, uzak metastazları tespit etme yeteneğidir. Adenokarsinom metastazlarının %60’ından fazlası BT’de saptanamaz. Evre I hastalarda %8, evre III hastalarda %24 oranında diğer görüntüleme modaliteleriyle saptanmayan metastaz saptayabilir. PET/BT’nin sistemik metastazları saptamada duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu %90’ın üzerindedir (78).

Tedavi türüne bağlı olarak, KHDAK hastalarında FDG PET/BT görüntülemesi ile tedavi yanıtını değerlendirmek için çeşitli kalitatif ve kantitatif/yarı-kantitatif yöntemler bulunmaktadır. FDG PET/BT ile tedavi yanıt değerlendirmesi, radyasyon veya kemo-radyoterapi sonrasında tercihen 12. haftada ve kemoterapi veya cerrahi sonrasında en erken 4.

haftada yapılmalıdır. Bunun nedeni, tedavi sonrası inflamatuvar tutulumun zamanla azalmasıdır (79).

2000 yılında tanıtilan ve 2009'da güncellenen ‘‘Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1), yıllar içinde tümör yanıtını değerlendirmek için standart hale gelmiştir. (80). Ancak bu yöntem, sadece anatomik görüntülemeye dayandığı için önemli sınırlamalara sahiptir. Bu kısıtlamaların çoğu, FDG PET/BT görüntülemesi kullanılarak geliştirilen değerlendirme kriterleri ile aşılmıştır. 1999 yılında tanıtilan EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) PET kriterleri, FDG PET ile standart yanıt değerlendirme kriteri olarak ilk kabul edilen yöntemdir. Daha sonra, bu kriterler 2009 yılında ‘‘PET response criteria in solid tumors’’ (PERCIST 1.0) ile daha da geliştirildi. PERCIST 1.0, RECIST 1.1’e kıyasla birçok avantaj sunmaktadır; özellikle tedavi yanıtını daha erken tahmin edebilmesi, tümör boyutundaki değişimlerden daha önce ortaya çıkmaktadır (81). Günümüzde birçok solid tümörde tedavi yanıtı ve klinik sonuçları öngörmek için kullanılmaktadır.

Tablo 3. PERCIST ve EORTC tedaviye yanıt değerlendirme kriterleri

Yanıt Sınıflaması	EORTC (SUVmean, vücut yüzey alanına normalize)	PERCIST (SUVpeak, yağsız vücut kütlesine normalize- SUL)
Progresif Metabolik Hastalık	SUV > %25 artış veya Uzun çapın %20 artması veya FDG tutan yeni lezyon/ lezyonlar	SUL’da en az %30 artış, hedef lezyonda en az 0,8 ünite artış veya Yeni gelişen en az bir lezyon veya Hedef lezyon boyutunda %30 artış veya Hedef olmayan lezyonlarda progresyon
Stabil Metabolik Hastalık	SUV <%25 artış veya <%15’ten azalma ve FDG tümör tutulumu yaygınlığında belirgin artış olmaması (uzun çapta <%20 artış)	SUL’da %30’dan fazla artma ve azalma olmamalı PMH, PMY ve TMY kategorilerine uymayan
Parsiyel Metabolik Yanıt	Bir siklus KT sonrası SUV’da %15-25 azalma, birden fazla KT sonrası SUV’da <%25 azalma	SUL’da \geq %30 azalma hedef lezyonda en az 0,8 ünite fark ve Yeni FDG tutan lezyon yok ve Hedef lezyonda <%30 boyut artışı ve Hedef olmayan lezyonlarda SUL veya

		boyut artışı olmaması ve Yeni lezyon oluşmaması
Tam Metabolik Yanıt	FDG tutulumun kaybolması (çevre normal dokudan ayırt edilememesi)	FDG tutulumu çevre zemin aktiviteden ayırt edilememesi ve SUL <karaciğer ve Yeni lezyon oluşmaması

Radyoterapi sonrası akut veya kronik radyasyon etkileri nedeniyle FDG PET/BT değerlendirmesi genellikle 12 haftaya kadar ertelenir. Özellikle stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) sonrası yanlış pozitif sonuç riski yüksek olup, bu etki 12 ay ve sonrasında kadar devam edebilir (82). MacManus ve arkadaşları, FDG PET/BT nin, CT'ye kıyasla daha iyi bir sağkalım öngörücüsü olduğunu bulmuştur. Turgeon ve arkadaşları ise 90 gün sonra yapılan PET değerlendirmesinin sağkalımla güçlü şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.

İmmünoterapi, akciğer kanseri tedavisinde önemli bir paradigma değişikliği yaratmıştır (83). Bu tedavinin benzersizliği, tümör büyümesini engelleyen mekanizmaları ortadan kaldırırken, hastanın bağışıklık sistemini kansere karşı mücadele etmek üzere güçlendirmesidir. Geleneksel tedavilere kıyasla farklı mekanizmalara sahip olmaları nedeniyle, immünoterapiler, konvansiyonel tedavilerde gözlenmeyen atipik yanıtlarla ilişkilendirilmiştir.

Mevcut yanıt kriterleri (RECIST 1.1, EORTC ve PERCIST), immünoterapinin tümör üzerindeki etkilerini değerlendirmekte yetersiz kalmaktadır. İmmünoterapide sık görülen yanıt paternleri şu şekildedir: Psödoprogresyon; Tümör yükünde başlangıçta bir artış gözlemlenmesine rağmen, sonrasında objektif bir yanıtın ortaya çıkması. Hiperprogresyon: Tümör büyüme kinetiğinde paradoksal bir hızlanma; yani immünoterapi başladıktan sonra hastalığın daha hızlı ilerlemesi. Dissosiyasyon yanıtı: Bazı tümör bölgelerinde azalma veya stabilizasyon varken, diğer bölgelerde progresyon görülmesi (konvansiyonel kemoterapilerde görülen karışık yanıtlar gibi). Uzun süreli yanıt: Tedavi sonlandıktan sonra bile yıllarca devam edebilen kalıcı tümör yanıtı (84).

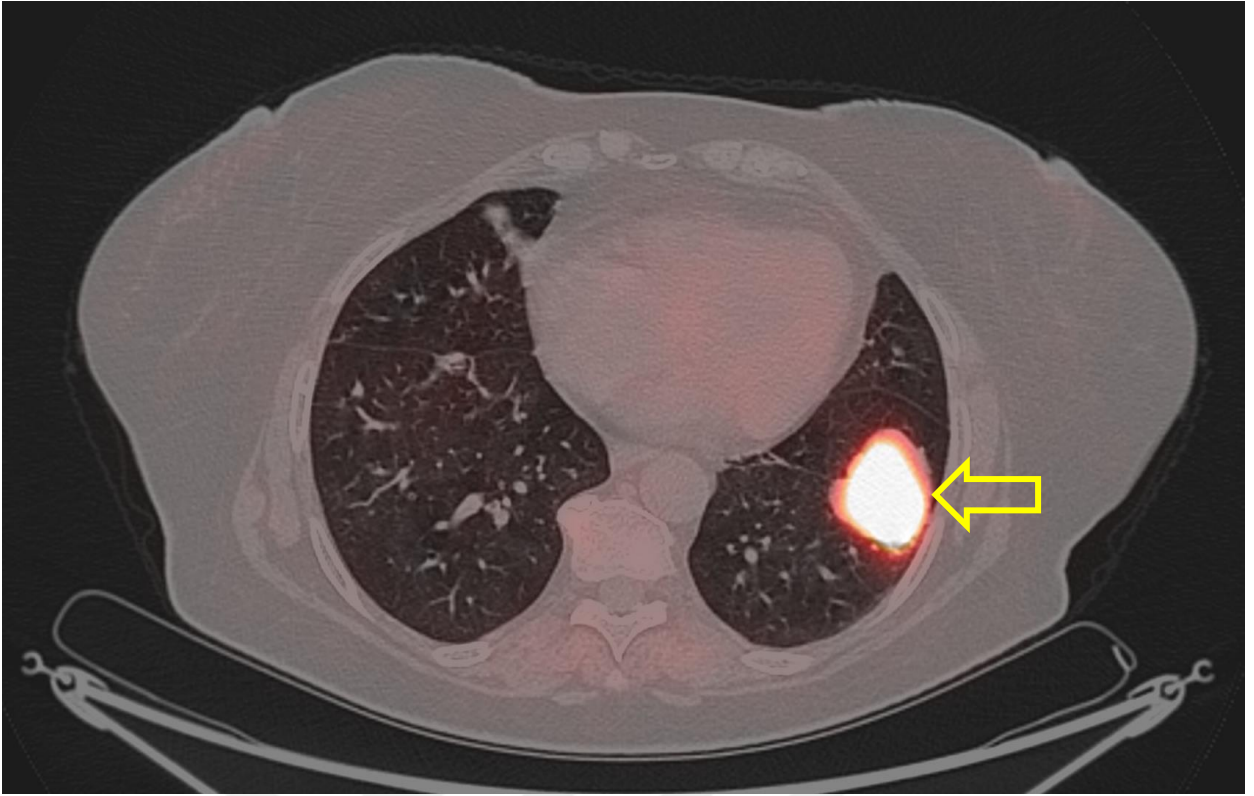
PET/CT ile yapılan immünoterapiye yanıt değerlendirmeleri için çeşitli metabolik yanıt kriterleri geliştirilmiş olup bunlar: [1] PECRIT (PET/CT Criteria for Early Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy): Erken dönem tümör yanıtını %95 doğrulukla öngörebildiği gösterilmiştir. [2] PERCINT (PET Response Evaluation Criteria for

Immunotherapy): EORTC kriterleriyle kıyaslandığında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranlarının sırasıyla %94, %70 ve %88 olduğu bulunmuştur. [3] imPERCIST5 (immunotherapy-modified PERCIST5): Progresif metabolik hastalık tanımını değiştirerek FDG PET/BT'nin prognostik değerini artırmıştır. [4] iPERCIST (immune PERCIST): KHKDAK hastalarında tanımlanmış olup, PERCIST'e dayalı bir sistemdir ve progresif metabolik hastalığın doğrulanmasını gerektirir (85).

Bu kriterler immünoterapi yanıtını değerlendirmede umut vaat etse de farklı zaman noktalarındaki en iyi yaklaşım konusunda hala bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bunun nedeni, uzun vadeli klinik sonuçları doğrulayan geniş ölçekli prospektif çalışmaların eksikliğidir. Bu bağlamda, immünoterapi sonrası hastaların erken dönemde progresif hastalık olarak tanımlanmasının önlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bu amaçla, takip görüntülemelerinin 4 ila 8 hafta içinde yapılması önerilmektedir. Yeni bir öneri olarak sunulan wsPERCIST (wait-and-see PERCIST) yaklaşımı, bu "bekle ve gör" stratejisini desteklemektedir (86).

2.2.3.3.3 FDG Dışı Moleküler Görüntüleme Yöntemleri

FDG tutuluşunun az olduğu bilinen iyi diferansiye pulmoner nöroendokrin tümörlerde moleküler görüntüleme yöntemi olarak Ga68-DOTA-Peptitler kullanılarak somatostatin reseptör görüntüleme yapılabilir. Ga68-DOTATATE ve diğer somatostatin bazlı PET radyofarmasötiklerinin (68Ga-DOTATOC ve 68Ga-DOTANOC) geliştirilmesi, pulmoner karsinoid de dahil olmak üzere nöroendokrin tümörlerin tanısında önemli bir ilerleme sağlamıştır. Bu üç PET ajanları, somatostatin reseptör (SSTR) alt tipi 2'ye özgü olarak bağlanır ve geleneksel SSTR sintigrafisine (111In-pentetretotid) kıyasla pek çok avantaj sunar. Bunlar: 1. SSTR'ye çok daha yüksek bağlanma afinitesi, 2. Daha yüksek çözünürlük ve kontrast, 3. Daha kısa tarama süresi, 4. Pulmoner ve gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin tanısında üstünlük (87).



Şekil 4. Akciğer nöroendokrin tümör tanılı olguda sol akciğer anteromediobazal segmentte izlenen artmış Ga-68 DOTATATE tutulumu gösteren kitlesel lezyon (sarı ok)

¹⁸F-florotimidin (FLT) hücresel proliferasyon aktivitesini doğrudan hedefleyen bir PET radyofarmasötüğüdür. FLT, bir timidinin analogudur ve S fazında bölünen hücrelerde hapsolür. FLT tutulumunun Ki-67 ekspresyonu ile korele olduğu, kanser tipi veya doku örneğinden bağımsız olarak bu ilişkinin geçerli olduğu gösterilmiştir. FLT tutulumu ayrıca tümör anjiyogenezi ile korele bulunmuş, ancak FDG aktivitesi ile korele bulunmamıştır. FLT PET, akciğer kanserlerinin saptanmasında yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen, N evrelemesi açısından FDG PET'e göre daha az doğruluk göstermektedir. Tedaviye yanıt değerlendirme açısından ise yapılan çalışmalar FLT aktivitesindeki azalmanın, FDG aktivitesindeki değişimlerden daha hassas bir erken tedavi yanıt göstergesi olduğunu ortaya koymuştur (88).

KHDAK, doku hipoksisi ve metabolik aktivite açısından hasta bazında ve tümör içi belirgin heterojenlik gösterir. Hipoksi, radyoterapi ve kemoterapiye direnç ile ilişkilidir ve aynı terapötik etkiyi elde etmek için 2,5 ila 3 kat daha yüksek radyoterapi dozuna ihtiyaç duyulmaktadır (89). Bu nedenle, tümör kitlesi içindeki hipoksik bölgelerin doğru şekilde tespit edilmesi için PET görüntüleme faydalıdır. Ayrıca, tümör hipoksisi, KHDAK dahil

olmak üzere birçok kanser türünde tedavi sonuçlarının prognostik bir faktördür. Hipoksiye ve tümör oksijenasyonundaki heterojenliğe yönelik non-invaziv PET görüntülemesi, hasta sınıflandırması ve tedavi düzenlemesi açısından değerlidir. Doku hipoksisini tespit etmek için kullanılan ve en çok araştırılan hipoksi belirteci 18F-fluoromisonidazol (FMISO)'dur. FMISO hücrelere pasif difüzyonla girer. Doku oksijen seviyesinin düşük olması durumunda, FMISO indirgenir, hücre içi makromoleküllere bağlanır ve hücre içinde hapsolür (90). FMISO PET görüntülemesinden elde edilen hipoksi bilgisinin tedavi planlamasına dahil edilmesi, tedavi sonuçlarını iyileştirebilir ve çevredeki normal dokulara verilen radyasyon yan etkilerini azaltabilir. Ayrıca, doz artırımı veya diğer hipoksi karşıtı önlemlerden fayda görebilecek vakaların erken tespit edilmesini sağlayabilir. FMISO tutulumu düşük olduğunda, hastaların kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Aksine, FMISO birikiminin yüksek olması intratümöral hipoksiye işaret eder (91).

2.2.3.4 Doku Tanısı

Akciğer kanserinde kullanılacak tanısal yöntemlerde biri balgam incelemesidir. Bu yöntem, büyük bronşlardan kaynaklanan santral tümörlerin (örneğin skuamöz hücreli ve küçük hücreli karsinomlar) saptanmasında yardımcı olur. Genel olarak, balgam örnekleri küçük bronşlar, bronşioller ve alveoller gibi hava yolu dallanmalarından köken alan çapı ≤ 2 cm olan küçük adenokarsinomları saptamada başarısız kalır. Bu durum günümüzde daha da önemli hale gelmiştir zira sigara filtreleri ve nikotin içeriğinin azaltılması gibi değişiklikler adenokarsinomların artmasına ve skuamöz karsinomların azalmasına neden olmuştur. Balgam sitolojisinin erken evre akciğer kanseri için duyarlılığı tarama çalışmalarına göre yalnızca %20–30 civarındadır. Erken dönem çalışmalarda, pre-malign durumların saptanabilirliğinin, hücre tipi ve sayısı gibi faktörlere bağlı olduğu gösterilmiştir (92). Çalışmalar, balgam sitolojisinin akciğer kanserinden şüphelenilen hastaların rutin değerlendirmesinde yeterince duyarlı ve doğru olmadığını göstermiştir (93). Bununla birlikte bazı çalışmalar, immün boyamanın balgam sitolojisine kıyasla daha iyi sonuçlar verebileceğini göstermiştir. Örneğin, Johns Hopkins Hastanesi'nde yapılan 8 yıllık bir çalışmada, bilinen klinik sonuçlara sahip bireylerden yıllık balgam örnekleri toplanmış ve bu örnekler erken veya pre-invaziv akciğer tümörlerini gösterebilecek biyobelirteçler açısından taranmış olup belirli antikörlerin ifade kalıpları, hastalığın klinik olarak tanınmasından yaklaşık iki yıl önce akciğer kanserini öngörebilmiştir (94).

Beyaz ışık bronkoskopi, akciğer kanserinde kesin histolojik tanı koymak için en yaygın kullanılan tanı aracıdır. Ancak bronkoskopinin, pre-malign lezyonların tanısında önemli sınırlamaları vardır. Pre-malign lezyonlar genellikle birkaç hücre katmanından oluşur

ve çapları birkaç milimetredir, bu nedenle görsel olarak tespit edilmeleri zordur. Bu küçük skuamöz lezyonların tespiti yüksek düzeyde eğitim gerektirir; deneyimli bir operatör tarafından bile yalnızca %29 oranında saptanabilmektedir. Bu sınırlamaları aşmak için floresan bronkoskopi geliştirilmiştir. Bu yöntem, erken invaziv ve in situ kanserleri lokalize edebilse de displazilerin saptanmasında zorluklar yaşanmıştır. Ayrıca, fotodinamik tanı sistemlerinin geliştirilmesi, doku otofloresansı ve duyarlılık sorunları nedeniyle engellenmiştir. Bu sorunun üstesinden gelmek için tümör spesifik ilaç floresansını 630 nm dalga boyunda kullanan yeni bir lazer fotodinamik tanı sistemi geliştirilmiştir. Bu dalga boyu, dokuların tipik otofloresans aralığından (500–580 nm) oldukça ayrıdır. Yüksek kaliteli bir CCD kamera ve özel algoritma kullanılarak LIFE-akciğer Floresan Endoskopisi sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem, displastik ve malign dokuların, normal dokulara göre otofloresans sinyalinin azalttığı ilkesine dayanmaktadır (95).

Kanserin kesin tanısı için altın standart yöntem doku biyopsisidir. Akciğer doku biyopsileri, histopatolojik inceleme ile kanserin alt tipini belirlemek için yeterli doku materyali içermelidir. İlk biyopsi, erken tanının doğrulanması açısından kritik öneme sahiptir; böylece komplikasyon riski artmadan ve tedavi gecikmeden tekrar biyopsi alınmasına gerek kalmaz. Akciğer kanseri tanısında yaygın olarak kullanılan prosedürler arasında fiberoptik bronkoskopi (transbronşial iğne aspirasyonu ile veya olmadan), endobronşial ultrasonografi, görüntüleme eşliğinde transtorasik iğne aspirasyonu, mediastinoskopi, plevral sıvı analizi (torasentez), torakoskopi ve cerrahi yöntemler yer alır (96).

2.2.3.5 Tanı ve Takipte Likit Biyopsi

Patolojik doku testi teşhis için hala altın standart olarak kabul edilse de bu yaklaşımın invaziv olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Akciğer kanserinin oluşumu ile semptomların ortaya çıkması arasında yıllar süren önemli bir zaman farkı olduğundan, likit biyopsi erken tarama için kritik bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntem, tedavi sonuçlarını değerlendirmede ve akciğer kanseri hastalarının sağkalım oranlarını artırma konusunda önemli bir fırsat sunmaktadır (97). Dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC) akciğer kanserinin tüm evrelerinde mevcut olabilir. Ancak, kan dolaşımındaki durumlarını belirlemek ileri evrelerde daha kolaydır, çünkü CTC'lerin uzak metastazda oynadığı kritik rol nedeniyle bu aşamalarda daha fazla bulunurlar (98). Erken evre tümör oluşumu sırasında dolaşımdaki tümör hücrelerinin sınırlı varlığı, akciğer kanserinin hızlı teşhisi için önemli bir zorluk teşkil etmektedir. CTC'lerin Kansersiz olmayan bireylerin kanında son derece nadir bulunması, onları akciğer kanserinin erken teşhisi için oldukça özgül biyobelirteçler haline getirmektedir. Ancak, CTC tespitinin hassasiyetini artırmak için ek tekniklerin geliştirilmesi ve optimize

edilmesi gerekmektedir. ctDNA, apoptotik veya nekrotik tümör hücrelerinden köken aldığı için erken evre akciğer kanseri teşhisinde güçlü bir potansiyele sahiptir. Akciğer kanseri hastalarında plazma ctDNA seviyelerinin solunum yolu enfeksiyonu olan hastalara kıyasla belirgin şekilde yüksek olması, onun tanısız önemini ortaya koymaktadır. ctDNA'nın %90 duyarlılık ve %80,5 özgüllük ile akciğer kanseri hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt etmede etkili olduğu gösterilmiştir (99). Yapılan bir çalışmada, evre I KHDAK hastalarının plazma örneklerinin %50'sinde ctDNA tespit edilirken, hastalık evre II-IV'e ilerlediğinde bu oran %100'e ulaşmıştır (100).

Her ne kadar etkili olsa da kemoterapiye direnç hala önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve kişiselleştirilmiş tedavi rejimleri geliştirmek amacıyla likit biyopsi gibi stratejiler araştırılmaktadır (101). Çeşitli yeni nesil dizileme teknolojileri artık CTC'lerin moleküler özelliklerini karakterize etmeyi mümkün kılmakta ve bu sayede hastaların tedavi yanıtı ve kemoterapi direncini ortaya koymada önemli bilgiler sunmaktadır. Kemoterapi direnci ve radyoterapi bağlamında sağkalım sonuçlarına bakıldığında, tedavi sırasında CTC'lerin varlığının devam etmesi, kötü prognoz ve kemoterapi direncini gösterebilir (102). ctDNA'nın kapsamlı analizi, hastalığın seyrinin dinamik takibini mümkün kılarak tedaviye verilen yanıt ve mikroskobik rezidüel lezyonların ortaya çıkışı hakkında bilgi sunar. Bu yönüyle ctDNA, akciğer kanseri progresyonunun izlenmesinde değerli bir biyobelirteç olup ayrıca ctDNA, kemoterapi direncinin mekanizmalarını saptayarak tedavi stratejilerinin yeniden düzenlenmesine olanak tanır (103–105). Özellikle, ctDNA'nın minimal rezidüel hastalığı klinik muayene yöntemlerinden daha erken tespit edebileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar ctDNA testlerinin, minimal rezidüel hastalığı (MRH) ortalama 5 ay daha erken saptayabildiğini göstermiştir (106). Bir çalışmada, perioperatif dönemde ctDNA ile MRH belirteçlerinin tespitinin, evre I-III KHDAK hastalarında nüksüz sağkalım açısından TNM evresinden daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (107). ctDNA takibi halen gelişmekte olan bir alan olsa da bu çalışmalar ctDNA'nın hastalık takibinde ve MRH izleminde potansiyel bir biyobelirteç olduğunu vurgulamaktadır.

Akciğer kanserinin tanı ve prognostik değerlendirmesi için belirteçlerin seçimi, çeşitli klinik ihtiyaçları ve hedefleri karşılayacak şekilde yüksek duyarlılık ile özgüllük arasında bir denge kurmayı amaçlamalıdır (108). CTC'ler ve ctDNA, akciğer kanseri hastalarında metastatik nüksün takibi ve prognostik değerlendirme açısından önemli potansiyele sahiptir. Bu biyobelirteçler, hastaların sağkalım öngörülerini ve metastatik nüks eğilimlerini belirlemede yardımcı olarak kişiselleştirilmiş klinik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlar (109). CTC tespiti ve plazma metabolit profillemesi, erken evre akciğer kanserinin tanısında

ve nüks riski taşıyan hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilir (110). Tümör nüksü ve metastaz, kandaki CTC sayısının artmasına neden olabilir; bu durum, tümör hücrelerinin çoğalmasını ve invazyonunu destekleyen metastatik odaklardan sürekli CTC salınımlarıyla ilişkili olabilir. Bu nedenle, CTC'lerin karakterizasyonu ve analizi, hastaların prognozunu anlamada ve nüks takibinde fayda sağlayabilir. ctDNA araştırmaları, EGFR, ALK ve KRAS gibi birçok mutasyonun analizine odaklanmakta ve bu sayede akciğer kanseri hastalarının prognozunu ve hastalık nüksünün değerlendirilmesine katkıda bulunmaktadır (111). Perioperatif ctDNA analizi, konvansiyonel radyolojik görüntülemeyle daha önce rezeke edilebilir KHDAK'da MRH tespiti sağlayabilir; bu da tümör nüksü ve metastaz takibinde faydalı olur (112). ctDNA düzeylerinin yükselmesi, akciğer kanserinde tümör metastazını öngörebilir. Ayrıca, ctDNA'nın analizi ve karakterizasyonu, tümör mutasyon yükü, genotip ve genotipe özgü farklılıkların incelenmesiyle KHDAK'da nüks ve metastaz riskinin izlenmesine katkı sağlar (113,114). Dahası, ctDNA yalnızca nüks ve metastaz takibine hizmet etmez, aynı zamanda akciğer kanserinin gelişim sürecini karakterize ederek yeni tedavi yaklaşımlarına olanak tanır (115). Bu bulgular doğrultusunda,

Çeşitli kanserlerde, ctDNA adjuvan ve neoadjuvan tedavi sürecinde tedaviye yanıtı ve prognozu öngörmek için kullanılmıştır (10). ctDNA analizinde ilgi çeken belirteçlerden biri de VAF olup, belirli bir genom bölgesinde mutant moleküllerin toplam wild-type moleküllere oranını ifade eder. Pairawan ve arkadaşları, VAF'ın tümör yükünü yansıtan bir belirteç olduğunu ve maksimum VAF'ın (VAFmax) metastatik kanserde prognoz ve sağkalımla ters orantılı olduğunu göstermiştir (116).

2.2.4 Akciğer Kanseri Evreleme

TNM evreleme sistemi, kanser evrelemesinde temel bir araç olup, hastalığın anatomik yayılımını evrensel bir adlandırma sistemiyle tanımlar. İlk olarak 1987 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından tanımlanan TNM sınıflandırma sistemi, üç ana bileşenden oluşur: 1. T: Primer tümörün yayılımını ifade eder. 2. N: Lenf nodu tutulumu ile ilgilidir. M: Uzak metastaz varlığını belirtir. Bu bileşenlerin her biri kendi içinde çeşitli kategorilere ve alt kategorilere ayrılır. T, N ve M sınıflamalarının kombinasyonları, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) tarafından tanımlanan farklı evre kategorilerine gruplanır. 1 Ocak 2025 tarihi itibarıyla akciğer kanserine yönelik TNM sınıflandırma sisteminin 9. baskısı yürürlüğe girdi (117–119). Akciğer kanseri TNM evrelemesi 9. baskısı Tablo 4 ve Tablo 5 ile gösterilmiştir.

Tablo 4. TNM evrelemesi 9. baskısı T, N ve M kategorileri

Kategori	Alt Sınıflama	Tanım
T: Primer Tümör	Tx	Balgam veya bronş yıkamalarında tümör var, ancak görüntüleme veya endoskopide değerlendirilememiş
	T0	Primer tümör belirtisi yok
	Tis	Karsinoma in situ
	T1	≤ 3 cm akciğer parankimi/ visseral plevra ile çevrelenmiş tümör, ana bronş dahil olmamalı
	-T1mi	Minimal invaziv karsinoma
	-T1a	≤ 1 cm
	-T1b	>1 cm ile ≤ 2 cm
	-T1c	>2 cm ile ≤ 3 cm
	T2	>3 cm ile ≤ 5 cm tümör veya ana bronş invazyonu, visseral plevraya invazyon, atelektazi veya hiluma kadar ilerleyen obstrüktif pnömoni
	-T2a	>3 cm ile ≤ 4 cm
	-T2b	>4 cm ile ≤ 5 cm
	T3	>5 cm ile ≤ 7 cm veya pariyetal plevra, göğüs duvarı, frenik sinir, perikard, özefagus, diyafram, sinir kökleri (T1, T2), stellat ganglion invazyonu; aynı lobda ayrı nodüller
T4	>7 cm veya mediasten, trake, karina, rekürren sinir, kalp, büyük damarlar, vertebra, brakial pleksus invazyonu; farklı lobda nodüller	
N: Lenf Nodları	Nx	Lenf nodları değerlendirilememiş
	N0	Lenf nodu metastazı yok
	N1	Aynı taraftaki peribronşial/hiler/intrapulmoner lenf nodlarında metastaz
	N2	Aynı taraftaki mediastinal/subkarinal nodlarda metastaz
	-N2a	Tek N2 istasyonu tutulumu
	-N2b	Çoklu N2 istasyonu tutulumu
	N3	Karşı mediastinal/hiler, aynı/karşı taraf skalen veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
M: Metastaz	M0	Uzak metastaz yok
	M1a	Plevral/perikardiyal nodüller veya malign efüzyonlar, Karşı lobda ayrı tümör nodülü veya nodülleri
	M1b	Tek organ sisteminde tek ekstratorasik metastaz
	M1c1	Tek organ sisteminde çoklu ekstratorasik metastaz
	M1c2	Birden fazla organ sisteminde ekstratorasik metastaz

Tablo 5. TNM evrelemesi 9. baskısı T, N ve M kategorilerine göre evreleme

	N0	N1	N2a	N2b	N3
T1a	IA	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T1c	IA	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

TNM evrelemesinin 8. ve 9. baskısı arasındaki farklara bakıldığı zaman T evrelemesinde herhangi bir fark olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte lenf nodu evrelemesinde N2 kategorisinin N2a ve N2b Alt Kategorilerine ayrıldı. N2 kategorisi, aynı taraftaki mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz varlığını belirtmekteydi. 9. TNM’de ise N2 kategorisi, tek istasyon tutulumu (N2a) ve çoklu istasyon tutulumu (N2b) olarak iki alt kategoriye ayrılmıştır. Bu güncelleme, yaş, cinsiyet, histolojik tip, önceki malignite, coğrafi bölge ve rezeksiyonun tamlığı gibi değişkenler dikkate alındığında bile bu iki grup arasında belirgin ve anlamlı prognostik farklılıklar gözlemlenmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Önemli bir yenilik olarak, 9. TNM’de nodal hastalık, tutulan istasyon sayısına göre tanımlanmakta, tutulan lenf nodu sayısı yerine bu kriter esas alınmaktadır. Görüntüleme teknikleri, biyopsi yöntemleri ve kapsamlarına dair ayrıntılı veri eksikliği bulunmasına rağmen, geniş çaplı küresel bir veri tabanında anlamlı sağkalım farklılıkları gözlenmiş ve bu değişikliklerin pratikteki önemini ortaya koymuştur.

N evresinde tanımlanan değişiklik dışında TNM 9. baskısında M1c kategorisi, M1c1 ve M1c2 olarak iki alt kategoriye ayrıldı. 8. baskıda M1c kategorisi, birden fazla ekstratorasik metastaz varlığını ifade etmekteydi. 9. TNM’de ise M1c, tek bir organ sisteminde çoklu metastazlar (M1c1) ve birden fazla organ sisteminde metastazlar (M1c2) olarak ikiye ayrılmıştır. M1a ve M1b kategorileri önceki baskı ile aynı şekilde korunmuştur. Ancak, lezyon sayısı ve metastatik organların yer aldığı kombinasyonların analizi, M1c kategorisinin, tek

organ (M1c1) ya da çoklu organ sistemleri (M1c2) tutulumu esas alınarak alt kategorilere ayrılmasının en etkili sınıflandırma olduğunu göstermiştir. İlginçtir ki, metastatik yükün büyüklüğe, lezyon sayısına veya tutulan alanlara göre değerlendirilmesi tutarsızlık göstermiştir; tek tutarlı kriter, tutulan organ sistemlerinin sayısı olmuştur. Bu nedenle, M1c1 tanımı, organ sistemi temelinde yapılmalıdır; organın tekil, çift ya da vücuda dağılmış (iskelet sistemi gibi) olması fark etmez. Ancak, 9. TNM’de M1c1 tanımında, tek bir organ sisteminde kaç metastaza izin verileceği belirtilmemiştir.

Yukarıda tanımlanan bu değişiklikler doğrudan evre sınıflandırmasını etkilemiş, IIA, IIB, IIIA ve IIIB evrelerinin yeniden düzenlenmesine neden olmuştur [8, 9]. Daha spesifik olarak: 1) T1 N1, artık IIA evresi olarak sınıflandırılmaktadır (önceki TNM’de IIB idi). 2) T1 N2a, artık IIB evresinde yer almaktadır. 3) T1 N2b, halen IIIA evresinde kalmaktadır (8. TNM ile aynı). 4) T2 N2a, artık IIIA evresinde yer almaktadır. 5) T2 N2b, artık IIIB evresinde sınıflandırılmaktadır (önceki TNM’de IIIA idi). 6) T3 N2a, halen IIIA evresindedir. 7) T3 N2b, IIIB evresinde kalmıştır (8. TNM ile aynı). 8) T4 N2a ve T4 N2b, IIIB evresinde kalmıştır; bu da önceki versiyonla aynıdır. Ayrıca, M1c1 ve M1c2 alt kategorilerinin tanıtılması, evreyi değiştirmemiştir; bu durum, halen IVB evresi olarak sınıflandırılmaktadır. Bu evre değişiklikleri, daha yüksek evre gruplarının, artan T veya N kategorilerine sahip tümörlerden oluştuğunu ve M kategorisinin şu anda evre ilerlemesini etkilemediğini göstermektedir. Özellikle, N2 kategorisinde daha fazla alt kategori eklenmesi, bazı lezyonların aşağı evrelere düşmesine (downstaging) yol açmış ve böylece tedavi seçeneklerini genişletmiştir.

2.2.5 Histopatolojik Sınıflama

Akciğer kanseri, elde edilen biyopsi materyalinin sitolojik veya histolojik analiziyle patolojik olarak tanı alır. 2021 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) akciğer tümörleri sınıflaması, akciğer kanserinin klinik, radyolojik, histolojik ve genetik yönlerindeki son gelişmeleri içermektedir. Geleneksel olarak akciğer kanseri, ışık mikroskobu altında yapılan morfolojik incelemeye dayanarak KHDAK ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olarak ikiye ayrılmıştır. Ancak günümüzde immünohistokimya ve biyopsi örneklerinin moleküler analizi, tanıyı kesinleştirmede ve hedefe yönelik tedaviyi yönlendirmede giderek daha önemli hale gelmektedir (120).

Adenokarsinom, Amerika Birleşik Devletleri’ndeki tüm akciğer kanserlerinin %50–55’ini oluşturur (121). Bu malign tümörler genellikle distal bronşioler ve alveolleri döşeyen hücrelerden köken alır ve makroskopik olarak akciğerle çevrili, iyi sınırlı lobüle veya spiküle

solid nodüller olarak görülür. Tümörlerin boyutu 1 cm çapından küçük boyutlardan tüm akciğeri kaplayacak büyüklüğe kadar değişebilir. Akciğer adenokarsinomu bir prekürsör ya da invaziv olmayan lezyon olabilir (örneğin adenokarsinoma in situ - AIS), bu lezyonlar saf lepidik büyüme paterni gösterir. Bunlar, minimal invaziv non-müsinöz veya müsinöz adenokarsinom (MIA) ya da invaziv adenokarsinom olabilir (122). Akciğer adenokarsinomlarında yapılan immünohistokimyasal analizlerde tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1) pozitifliği görülür; bu, primer akciğer adenokarsinomunu meme veya gastrointestinal sistem kökenli metastatik adenokarsinomlardan ayırt etmeye yardımcı olur.

Skuamöz hücreli karsinom, akciğer kanserlerinin yaklaşık %25'ini oluşturur ve genellikle keratinizasyon ve hücreler arası köprüler gösteren malign hücre kümeleriyle karakterizedir. Bu tümörlerin çoğu segmental veya subsegmental bronşlarda solid kitleler olarak ortaya çıkar.

Nöroendokrin akciğer kanserleri; tipik ve atipik karsinoid tümörler, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomları içerir. KHAK, en yaygın nöroendokrin tümördür ve tüm akciğer kanserlerinin %15–20'sini oluşturur. Işık mikroskopunda, büyük nükleuslu, granüler "tuz-biber" görünümünde küçük yuvarlak hücreler ve az sitoplazma ile ayırt edilir. Nekroz yaygındır ve mitoz oranı yüksektir (>2 mm²'de 10'dan fazla mitoz) (123). Bu tümörler sıklıkla santral yerleşimli kitleler şeklinde ortaya çıkar ve peribronşial dokulara infiltrasyon gösterir. Tanı anında genellikle bölgesel lenf nodu metastazı mevcuttur.

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, akciğer kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur ve klinik olarak agresif davranış gösterir (124). Bu lezyonlar, immünohistokimyasal boyamada nöroendokrin belirteçlere pozitiflik gösterir.

2.2.6 Moleküler Profilleme

Son yıllarda akciğer kanserine yönelik gerçekleştirilen hücresel ve moleküler düzeydeki çalışmalar, hastalığın epidemiyolojisi, prognozu, tanısı ve tedavisinde önemli ilerlemelere olanak sağlamıştır. Bu çalışmalar, akciğer kanserinin farklı evreleri ve histopatolojik alt tiplerinde rol oynayan genetik değişikliklerin çeşitlilik gösterdiğini ortaya koymuştur. Hastalığın gelişiminde onkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu temel genetik mekanizmalar olarak kabul edilmektedir. Bu genlerdeki mutasyonlar, hastalığın prognozu ve progresyonunda etkili olan farklı genetik değişimlerin birikimini yansıtmaktadır.

Akciğer kanserlerinin en sık karşılaşılan histopatolojik alt tipi olan akciğer adenokarsinomunun patogenezi ve progresyonuna yol açan ayrıca tedavisinde

hedeflenebilecek birçok moleküler değişiklik tanımlanmıştır. Özellikle hastalığa özgü onkogenik sürücü mutasyonlara (örneğin EGFR ekzon 19 delesyonları, ekzon 21 nokta mutasyonu ve EML4-ALK translokasyonları) karşı geliştirilen hedefe yönelik ajanlar klinik kullanıma girmiştir. Günümüzde, KHDAK'lı hastalarda saptanabilen ve onaylı ajanlarla hedeflenebilir değişiklikler arasında EGFR, ALK, BRAF, RET, NTRK1/2/3, ROS1, MET, ERBB2 ve KRAS gibi genlerdeki nokta mutasyonlar, in-frame delesyonlar, splice varyantları ve translokasyonlar yer almaktadır (125–129). Bunların yanı sıra, TP53, STK11 ve KEAP1 genlerindeki değişiklikler de akciğer adenokarsinomlarında gözlenebilmektedir. Her ne kadar bu genleri doğrudan hedefleyen ajanlar henüz geliştirilmemiş olsa da STK11 mutasyonunun tümör progresyonu ve immün kontrol noktası inhibitörlerine karşı dirençle ilişkili olabileceği bildirilmektedir (130).

Metastatik KHDAK'lı uygun hastalarda National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzları kapsamlı moleküler testlerin yapılmasını önermektedir. Halihazırda akciğer kanserine yönelik Food and Drug Administration (FDA) onaylı birçok hedefe yönelik ajan ve biyobelirteç bulunmaktadır. Metastatik adenokarsinom ve büyük hücreli KHDAK hastalarında moleküler testlerin uygulanması önerilirken, metastatik skuamöz hücreli karsinom olgularında da bu testlerin düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır (131,132). Ayrıca, metastatik KHDAK'lı tüm hastalarda, immünoterapiye uygunluk açısından PD-L1 ekspresyon düzeyinin immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmesi önerilmektedir (133). Prediktif biyobelirteçler, tedaviye verilen yanıtın öngörüsünde kullanılırken; prognostik biyobelirteçler hastanın genel sağkalım süresi hakkında tedaviden bağımsız bilgi sunar. NCCN, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler ile geleneksel kemoterapilere kıyasla sağkalımda belirgin artışlar gözlemlendiğini bildirmekte ve uygun hastalarda bu biyobelirteçlerin analiz edilmesini önermektedir. KHDAK'ta prediktif biyobelirteçler arasında ALK yeniden düzenlenmeleri, BRAF p.V600E mutasyonu, EGFR, ERBB2, KRAS ve MET ekzon 14 skipping mutasyonları; RET ve ROS1 yeniden düzenlenmeleri ile NTRK gen füzyonları yer almaktadır. Ayrıca, PD-L1 ekspresyonu immün tedaviye yanıtı öngören prediktif bir immün biyobelirteçtir. EGFR ekzon 19 delesyonları ve ekzon 21 L858R mutasyonları, osimertinib gibi EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine verilen tedavi yanıtının prediktörüdür. Bu nedenle, metastatik KHDAK'lı hastalarda EGFR S768I, L861Q ve G719X gibi daha nadir mutasyonların da test edilmesi önerilmektedir (134). Ayrıca, EGFR ekzon 20 insersiyon mutasyonlarının tespiti de ikinci basamak tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önem arz etmektedir. Ancak bu mutasyonların saptanmasında klasik PCR yöntemleri yetersiz kalabileceğinden, yeni nesil dizileme (NGS) tabanlı testler tercih edilmelidir (135,136). ALK

yeniden düzenlenmeleri, alectinib, brigatinib ve lorlatinib gibi hedefe yönelik ajanlardan fayda sağlanabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, metastatik skuamöz olmayan KHDAK veya KHDAK-NOS hastalarında ALK ve EGFR mutasyonları başta olmak üzere diğer sürücü mutasyonlar da test edilmelidir. Böylece bu hastalar BRAF, ERBB2, KRAS, MET, NTRK, RET ve ROS1 hedefli tedavilere yönlendirilebilir. KRAS mutasyonları prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilmekte olup kötü prognozla ilişkilidir (137).

Likit biyopsi ile saptanan ctDNA, takip, tedavi durumu ve prognoz değerlendirmede biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ancak NCCN, tanı aşamasında ctDNA analizinin kullanılmasını önermemektedir. Bu testin %30'a kadar yanlış negatiflik oranı bulunmakta ve tümörle ilişkili olmayan varyantları saptama riski taşımaktadır. Bu nedenle tanı aşamasında altın standart tümör doku örneklerinin analizidir. Bununla birlikte, ctDNA testi; hasta invaziv biyopsi için uygun değilse, yeterli doku elde edilememişse ve tümör dokusunda onkogenik sürücü mutasyon saptanamamışsa kullanılabilir. Ancak hastanın takibi mümkün olduğunca doku temelli moleküler analizlerle yapılmalıdır. Mevcut veriler, ctDNA analizinin metastatik KHDAK hastalarında EGFR, ALK ve diğer onkogenik biyobelirteçlerin saptanmasında yararlı olabileceğini göstermektedir (138).

2.2.7 Akciğer Kanseri Tedavisi

Erken evre (Evre 1) ve lokal ileri (Evre 2 ve 3) akciğer kanserleri için tedavi yaklaşımı cerrahi, radyoterapi ve kemoradyoterapiyi içerir. Cerrahi, Evre 1, 2 ve 3 (Evre 3B'ye kadar) için standart bir birincil tedavi yöntemidir (139). Eğer cerrahi bir seçenek değilse, radyoterapi veya kemoradyoterapi birincil tedavi olarak kullanılabilir. Küratif amaçlı radyoterapi, Evre 2B'ye kadar birincil tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Ancak asıl olarak, Evre 2B'den itibaren N1 hastalığı veya nodal olmayan invaziv büyüme gösteren T3 tümörlerinde definitif kemoradyoterapi uygun bir seçenek haline gelir. Cerrahi yaklaşımlar genellikle şu prosedürleri içerir: wedge rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi, sleeve lobektomi veya pnömonektomi. Rezektabl KHDAK vakalarında, tedavi genellikle multimodal bir yaklaşımı içerir. Bu durumda sistemik tedavi genellikle cerrahi ile kullanılır. Perioperatif tedavi seçenekleri arasında platin bazlı çiftli kemoterapi, immün kontrol noktası inhibitörleri, hedefe yönelik tedaviler, kemoterapi ile immünoterapi kombinasyonu, kemoradyoterapi ve bazen radyoterapi yer alır. Radyoterapi, birincil tedavi olarak kullanılmasının yanı sıra, eşzamanlı veya ardışık kemoradyoterapinin bir parçası ya da adjuvan tedavi olarak uygulanabilir. En yaygın radyoterapi modalitesi EBRT'dir. Erken evre hastalarda stereotaktik ablasyon radyoterapisi (SABR) tercih edilirken, lokal ileri evrelerde yoğunluk ayarlı radyoterapi

(IMRT) daha yaygın kullanılır (139). Definitif ardışık kemoradyoterapi sonrası immünoterapi veya hedefe yönelik tedavi ile konsolidasyon tedavisi uygulanarak kür şansı artırılabilir.

İleri evre veya metastatik KHDAK tedavisinde, tespit edilen mutasyonlara bağlı olarak hedefe yönelik tedaviler kullanılır. Bu tedaviler genellikle kinaz inhibitörleri, monoklonal antikolar ve antikor-ilaç konjugatlarını içerir. Hedeflenen genler arasında EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF V600E, NTRK, MET, RET ve HER2 bulunur. İmmün kontrol noktası inhibitörleri (checkpoint inhibitors) immünoterapinin önemli bir parçasıdır ve hastanın PD-L1 seviyesine ve KHDAK alt tipine (skuamöz hücreli karsinom veya adenokarsinom gibi) bağlı olarak seçilir. Yüksek PD-L1 ekspresyonuna sahip bazı ileri evre KHDAK vakaları yalnızca immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilebilir. Düşük PD-L1 seviyelerinde ise bu immünoterapiler kemoterapi ile kombine edilebilir. Kombinasyon tedavisinden sonra, birinci basamak immünoterapi ile idame tedavisi uygulanarak remisyon süresi uzatılabilir (140). Tedaviye uygun biyobelirteçleri bulunmayan metastatik KHDAK hastalarında, tedavi kararı genellikle hastanın ECOG performans durumuna göre verilir: ECOG 0-2 olan hastalar: Sistemik tedavi uygulanır. ECOG 3-4 olan hastalar: Genellikle destekleyici tedavi tercih edilir. Sürücü mutasyonlar olmadan bile, immün kontrol noktası inhibitörleri hem birinci hem de ikinci basamak tedavi olarak progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı uzatmada etkili bulunmuştur (141). Bu nedenle uluslararası klinik uygulama kılavuzlarında önerilmektedir (142).

İleri evre KHDAK hastaları için genel birinci basamak tedavi seçenekleri şunlardır: [1] Kemoimmünoterapi, [2] Yalnızca kemoterapi veya Kemoterapi + Bevacizumab (monoklonal antikor bazlı hedefe yönelik tedavi). Kemoterapi genellikle "platin bazlı çiftli" tedavi olur, ancak tek ajanlı kemoterapi seçenekleri de mevcuttur. Tedavi tamamlandıktan sonra idame tedavisi uygulanabilir. Devam ettirilen idame tedavisi ilk basamakta kullanılan ilaçlardan biriyle devam edilir. Değiştirilen idame tedavisi ise ilk basamak tedavide bulunmayan yeni bir ajan ile devam edilir. Relaps durumunda ikinci basamak tedavi olarak immün kontrol noktası inhibitörleri tercih edilir (eğer birinci basamakta kullanılmadıysa). Diğer seçenekler arasında Docetaxel + VEGF antikoru veya tek ajanlı kemoterapi yer alır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Eylül 2021 – Mayıs 2024 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tek merkezli olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya; küçük doku örneği (transbronşiyal biyopsi, iğne aspirasyon biyopsisi vb.), operasyon sonrası (wedge rezeksiyon, lobektomi vb.) patolojileri ve görüntülemeler sonucu lokal ileri ve ileri evre KHDAK tanısı alan olgulardan hastalık progresyonu nedeniyle tedavi değişikliği veya doku biyopsisi ile moleküler profillemeye uygun örnek toplamayan yeni tanı alan hastalarda tedavi seçeneklerini araştırmak ve hastalık yaygınlığını gözlemlemek amacıyla likit biyopsi ve FDG PET/BT tetkiki uygulanan hastalar eklendi. Bu hastalar içerisinde;

- 18 Yaşından büyük olan,
- FDG PET/BT ile ölçülebilir hipermetabolik lezyonlara sahip olan,
- FDG PET/BT ve Likit biyopsi tetkiki yakın zamanlı olan (0-60 gün),
- Her iki tetkik arasında kemoterapi veya radyoterapi uygulanmamış olan,
- Hasta arşivinde eksiklik olmayan
- Bilgilendirmiş onam verebilen hastalar dahil edilmiştir.

Dışlatma kriterleri şu şekildedir;

- 18 Yaşından küçük olan,
- Sekonder primer malignitesi olan,
- FDG PET/BT ile ölçülebilir hipermetabolik lezyonları olmayan,
- FDG PET/BT ve Likit biyopsi tetkiki uzun zaman olan (>60 gün),
- Her iki tetkik arasında kemoterapi ve/ veya radyoterapi uygulanmış olan,
- Arşiv verilerinde eksiklik olan,
- Bilgilendirmiş onam veremeyen hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

Bu çalışmada kullanılacak hasta verileri, Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu’ndan alınan onay (Karar No: 24-8T/103) sonrasında, Helsinki Bildirgesi’nin etik ilkeleri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

3.2 Likit Biyopsi Toplanması ve Hücre-Dışı DNA (cfDNA) Ekstraksiyonu

Likit biyopsi değerlendirmesi için kan örnekleri Roche Cell-Free DNA (cfDNA) Collection tüplerine alındı ve alımdan itibaren 2 saat içinde işlendi. Plazma izolasyonu için, tam kan örnekleri 500 g'de 10 dakika santrifüj edildi ve hemoliz açısından görsel olarak incelendi. Ciddi derecede hemolize olmuş örnekler, lökosit DNA'sı kontaminasyonunu önlemek amacıyla çalışma dışı bırakıldı. İşlenen plazmalar -80°C'de saklandı. DNA ekstraksiyonundan önce, plazma örnekleri çözüldü ve hücre kalıntılarının uzaklaştırılması amacıyla 1800 g'de 5 dakika santrifüj edildi. Temizlenmiş plazmadan 4 mililitre alınarak temiz bir tüpe aktarıldı. Hücre dışı DNA, üretici firmanın protokolüne uygun olarak AVENIO cfDNA Isolation Kit (Roche Diagnostics) ile izole edildi ve 65 µL elüsyon tamponunda sonlandırıldı

3.3 Plazmadan İzole Edilen cfDNA'nın Kalite Kontrolü

Plazmadan elde edilen cfDNA, Qubit dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific) kullanılarak florometrik olarak ölçüldü. Örnek kalitesi ve DNA bütünlüğü, Agilent High Sensitivity DNA Kit kullanılarak 2100 Bioanalyzer cihazı ile kapiler elektroforez yöntemiyle değerlendirildi. Genomik DNA kontaminasyonunu değerlendirmek için kısa ve uzun DNA fragmentlerinin oranı hesaplandı. Tüm cfDNA örnekleri kalite kriterlerini karşılıyordu. 160–180 bp'de belirgin bir pik ve 320–480 bp civarında küçük pikler gözlemlendi. 1000 bp üzeri büyük fragmentlerin olmaması, genomik DNA kontaminasyonunun minimal olduğunu gösterdi ve bu durum örneklerin sekanslama gibi ileri analizler için uygunluğunu sağladı. İzole edilen toplam DNA kütlesi aşağıdaki formül ile hesaplandı:

İzole DNA Miktarı (ng) = cfDNA Konsantrasyonu (ng/µL) × 65 µL

3.4 Sekanslama Kütüphanelerinin Hazırlanması ve Hedef Zenginleştirme

Kütüphane hazırlığı, AVENIO ctDNA Library Prep Kit V2 (Roche Diagnostics) kullanılarak üretici talimatlarına göre gerçekleştirildi. Her bir örnek için 50 ng cfDNA giriş materyali olarak kullanıldı; sınırlı miktarlarda ise minimum 10 ng kullanıldı. Adapter ligasyonu, 10 µL'lik örneğe özgü adapter eklenmesiyle gerçekleştirildi. Hedef zenginleştirme, AVENIO ctDNA Enrichment Kit V2 kullanılarak gece boyunca (16–18 saat) yapılan hibridizasyonla gerçekleştirildi. Hibridizasyon sonrası temizlik, zenginleştirilmiş ctDNA'nın PCR ile çoğaltılması ve PCR sonrası ürün temizliği adımları üretici talimatlarına uygun şekilde tamamlandı. Bu iş akışı, hedeflenen bölgelerdeki tek nükleotid varyasyonlarını (SNV), gen füzyonlarını ve kopya sayısı varyasyonlarını (CNV) saptamayı sağladı.

3.5 Sekanslama ve Veri Analizi

Sekanslama, Illumina NextSeq 550 platformunda (Illumina, San Diego, CA, USA) 300 döngülük NextSeq 500/550 Mid Output v2 kiti kullanılarak çift yönlü (paired-end) modda (2×151 döngü) gerçekleştirildi. Sekanslar hg38 referans genomuna hizalandı. Veri analizi çok aşamalı bir süreç izledi: İlk veri işleme, AVENIO Oncology Analysis Software (v2.0.0, Roche Diagnostics) yazılımı ile genişletilmiş panel için varsayılan parametrelerle yapıldı. Bu süreç kalite kontrol değerlendirmesi, "ilgi bölgeleri"ne göre varyant çağırma ve COSMIC, TCGA, ExAC, dbSNP ve 1000 Genomes veri tabanlarını kullanarak ön varyant filtrelemesini içeriyordu (Şekil 2). Bu analiz hattı, %0.1'e kadar düşük frekansta varyantları tespit etmeyi mümkün kıldı. Yazılım, her örnek için 3 adet varsayılan PDF formatında rapor üretti: örnek metrikleri raporu, filtrelenmemiş tüm varyantların listelendiği kapsamlı varyant raporu ve Roche'un varsayılan filtreleme kriterlerinin uygulandığı filtrelenmiş varyant raporu.

Hedefe yönelik klinik bulguların önceliklendirilmesi için, filtrelenmemiş varyantlar hastalıkla ilişkili veri tabanları (COSMIC, VARSOME, OncoKB vb.) ile karşılaştırıldı ve AMP/ASCO/CAP rehberlerine göre sınıflandırıldı. Germline varyantlar dışlandı ve patojenik veya muhtemel patojenik olarak sınıflanan varyantlar ileri analizler için önceliklendirildi. Klinik önemi belirsiz varyantlar (VUS) ise anotlanarak alt analizlerde öncelik dışı bırakıldı. Varyantların klinik yorumlaması, CE-IVD sertifikalı NAVIFY® Mutation Profiler yazılımı (versiyonlar: 2.1.0 - 2.3.2.c090e09) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu yazılım, COSMIC, TCGA, ClinVar, dbNSFP, CIViC, gnomAD, Mitelman, dbVar gibi birçok veri tabanını kullanarak varyantların klinik önemini değerlendirdi ve ASCO, AMP ve AACR kılavuzlarına göre ESCAT derecelerine ayırdı (ESMO Klinik Hedeflerin Eyleme Dönüştürülebilirliği Ölçeği):

Tier I-A: Profesyonel kılavuzlarda onaylı tedavilerle ilişkili varyantlar

Tier I-B: Uzman görüş birliği ile desteklenen güçlü çalışmalara dayalı varyantlar

Tier II-C: Diğer tümör tiplerinde onaylı tedavilerle ilişkili varyantlar

Tier II-D: Sınırlı klinik/ön klinik çalışmalarla desteklenen varyantlar

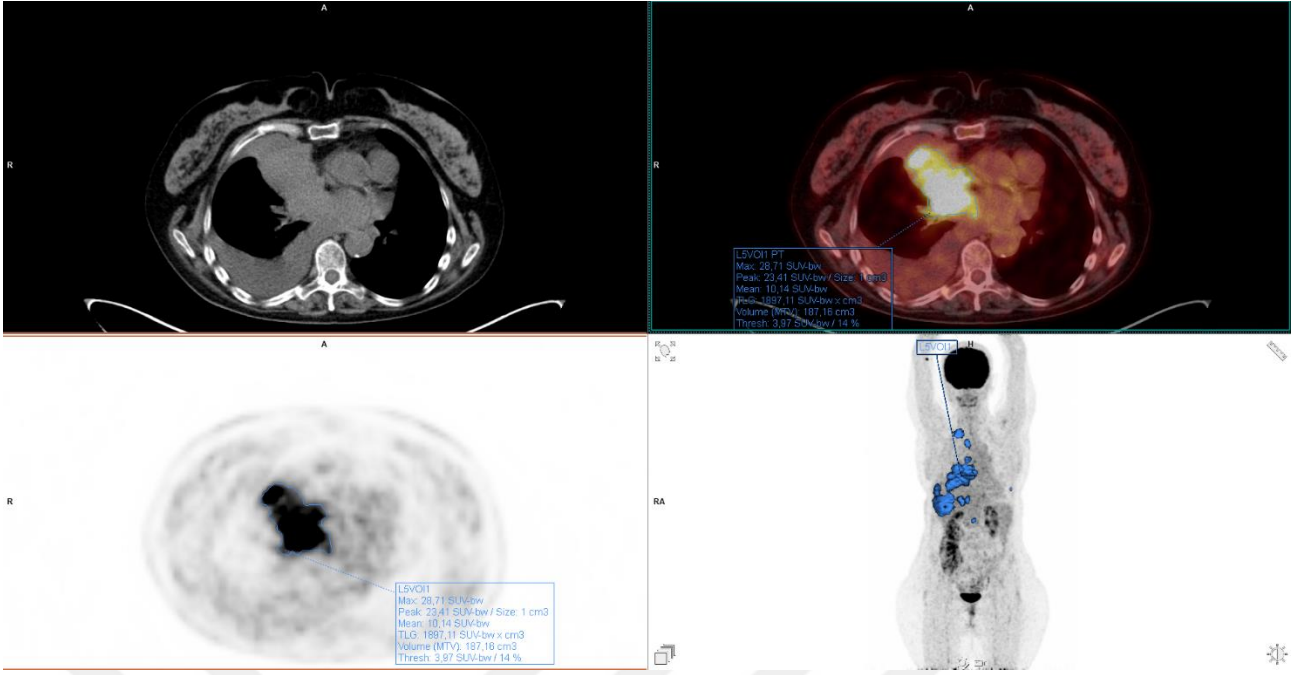
Tier III: Klinik önemi belirsiz varyantlar (analize dahil edilmedi)

Tier IV: Benign/muhtemel benign varyantlar (analize dahil edilmedi)

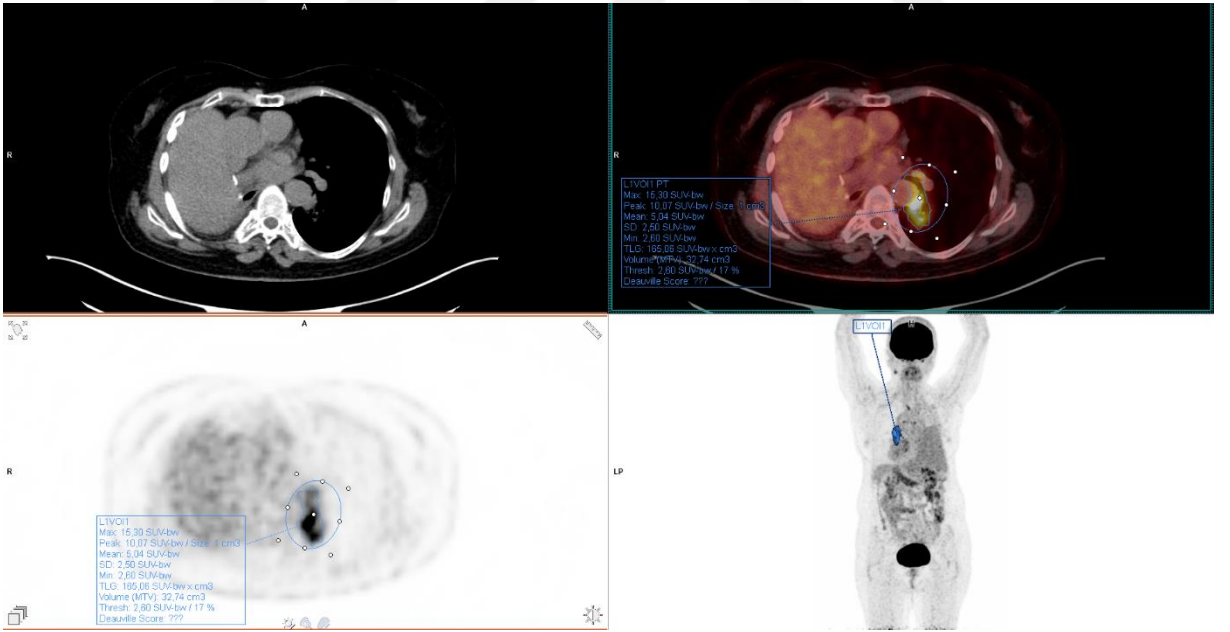
3.6 FDG PET/BT Görüntüleme ve Görüntü Analizi

FDG PET/BT taramaları, hastaların en az 6 saat aç kaldıktan ve çekim öncesinde kan şekeri düzeyleri 200 mg/dl altında olduktan sonra gerçekleştirildi. Uluslararası kılavuzlara uygun olarak hastalara intravenöz yolla yaklaşık 3.7 MBq/kg FDG uygulandı. Enjeksiyon sonrası, hastalar fiziksel aktiviteden kaçınarak 60 dakika dinlendi. Bu süreçte hastaların en az 1 litre su içmeleri teşvik edildi. Görüntüler, vertex'ten uyluk ortasına kadar olan bölgeyi kapsayacak şekilde, sırtüstü pozisyonda Siemens Biograph Truepoint 16 (Siemens Medical, Erlangen, Germany) cihazı ile elde edildi. Atenuasyon düzeltmesi ve anatomik korelasyon amacıyla oral veya IV kontrast madde kullanılmadan düşük doz BT çekimi gerçekleştirildi. BT parametreleri: 120 mA, 130 kV, 5 mm kesit kalınlığı, 0,6 saniye rotasyon süresi, 1 mm/sn masa hızı ve 512 x 512 matris boyutundaydı. PET görüntüleme, yatak pozisyonu başına 2 dakikalık çekim süresiyle gerçekleştirildi. Elde edilen görüntüler, PET, BT ve füzyon PET/BT modlarında koronal, sagittal ve aksiyel düzlemlerde; ayrıca tüm vücudu kapsayan maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) ile değerlendirildi.

Analize dahil edilecek tüm ölçülebilir tümör lezyonları seçildi. Her bir tümör lezyonu için SUVmax, tüm vücut SUVmean (TV-SUVmean), tüm vücut MTV (TV-MTV) ve tüm vücut TLG (TV-TLG) değerleri Siemens Syngo.via yazılımı ile ölçüldü. Hastaya ait SUVmax değeri, hastadaki tüm lezyonlar arasında en yüksek SUVmax değeri olarak tanımlandı. MTV değeri, %41 SUVmax eşğine göre hesaplandı ve TLG değeri her bir lezyon için 'SUVmean X MTV' formülüyle yarı otomatik olarak belirlendi; gerektiğinde manuel düzeltmeler yapıldı (Şekil 5). Tüm lezyonların MTV ve TLG değerleri toplanarak TV-MTV ve TV-TLG elde edildi. TV-SUVmean değeri dolaylı olarak TV-TLG / TV-MTV formülü ile hesaplandı.



Şekil 5. Çalışmaya eklenen olgulardan birinin metabolik parametrelerin semikantitatif ölçümü



Şekil 6. Çalışmaya dahil edilen hastalardaki lezyonların çevresine çizilen VOI hacmi ile yarı otomatik metabolik parametrelerin ölçüm örneği

3.7 İstatistiksel Analiz

Kesikli ve nümerik değişkenler için ortalama ve standart sapmaların tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Likit biyopsi testinde en az bir SNV, CNV veya gen füzyonu saptanan hastalar ctDNA pozitif gruba dahil edildi. ctDNA pozitif-negatif hastalar ve en sık karşılaşılan ctDNA değişimleri ile TV-MTV, TV-TLG, SUVmax, TV-SUVmean arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için bu değerlerin nonparametrik olması nedeniyle Mann-Whitney U testi kullanıldı. ctDNA pozitifliği ile yeni tanı durumu ilişkisini değerlendirmek için Pearson ki-kare testi uygulandı. ctDNA pozitifliği ve patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi için ise adenokarsinom dışındaki örneklem grubunun küçüklüğü sebebiyle bu patolojiye sahip hastalar non-adenokarsinoma ismiyle birleştirilerek değerlendirmeye alındı. Değerlendirme için Pearson ki-kare testi uygulandı. ctDNA saptanan hastalarda eğer birden fazla SNV mevcut ise bu SNV'lerden en yüksek VAF değerine sahip değeri VAFmax'ı, VAF değerlerinin toplamı toplam VAF'ı, tüm VAF değerlerinin toplamının ortalaması ise ortalama VAF'ı oluşturmaktadır. ctDNA'daki değişim toplamı olarak bir olguda mevcut tüm SNV, CNV ve gen füzyonu sayılarının toplamı kabul edildi. VAFmax, ortalama VAF, toplam VAF değerleri ve ctDNA'daki değişim toplamı ile MTV, TLG, SUVmax, SUVmean arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi bu değerlerin normal dağılıma uymaması sebebiyle Spearman's Rho korelasyonu ile yapıldı.

Ayrıca olguların tanı durumuyla likit biyopsi ve metabolik parametrelerin ilişkisini araştırmak için yeni tanı ve takipli hasta gruplarına bölündü. Bu gruplarda VAF değerleri, ctDNA değişim sayısı ve metabolik parametreler tekrardan hesaplanarak yine bu sonuçların normal dağılıma uymaması nedeniyle Spearman's Rho korelasyon analizi uygulandı. İstatistiksel analiz ve görsel tabloları hazırlamak için IBM SPSS Statistics for Windows yazılımı v.25 kullanıldı. Testler için güven aralığı %95 istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Hastaların Karakteristiği

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalında likit biyopsi tetkiki yapılan 243 hastanın verisi incelenmiştir. Çalışmaya bu hastalardan, yakın zamanlı FDG PET/BT çekimi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirilen 69'undan dahil edilme kriterlerini karşılayan 45'i eklenmiştir.

Dahil edilen hastaların 31'i erkek (%68,9), 14'ü kadındı (%31,1). Olguların 17'sini (%37,8) yeni tanı almış hastalar oluşturmakta olup 28 hasta (%62,2) takipte progresyon nedeniyle tetkik edilen hastalardan oluşmaktadır. Hastaların tanı yaşı ortalaması 61.94 ± 8.41 (51-78) olup likit biyopsi ve FDG PET/BT tetkiki arası ortalama süre 26.29 ± 20.20 (1-58) gündü. Takipli hastaların tanı alma zamanı ile tetkikler arasında ortalama $27,50 \pm 27.34$ (3-100) ay vardı. Sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde, 23 hasta (%51,1) daha önce hiç sigara içmemiş ya da sigarayı bırakmış bireylerden oluşmaktayken, 22 hasta (%48,9) halen aktif sigara içicisi olarak tanımlanmıştır.

Patoloji sonuçları değerlendirildiğinde; 35 hastanın (%77,8) adenokarsinom, 6 hastanın (%13,3) skuamöz hücreli karsinom, 4 hastanın (%8,9) küçük hücre dışı karsinom olduğu gözlemlendi. Hastaların evrelemesinde tetkik edildikleri zaman baz alınmış olup 2025 yılında yürürlüğe giren Akciğer Kanseri TNM Sınıflamasının 9. baskısına göre yapılmıştır. Buna göre; 1 olgu (%2,2) Evre IIIA, 2 olgu (%4,4) Evre IIIB, 10 olgu (%22,2) Evre IVA ve 32 olgu (%71,1) Evre IVB olarak sınıflandırılmıştır. Tüm hastalar, lokal ileri ya da ileri evre KHDAK tanısı almış bireylerden oluşmaktadır. Hastalarda saptanan hipermetabolik metastatik tutulum alanları, detaylı biçimde Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların hipermetabolik metastaz sahaları

Hipermetabolik Metastaz Sahaları	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Mediastinal Lenf Nodları	25	(%55,5)
Mediasten Dışı Lenf Nodları	9	(%20)
Kontralateral Akciğer	8	(%17,8)
Plevra	4	(%8,9)

Kemik	22	(%48,9)
Sürrenal Bezler	9	(%20)
Beyin	5	(%11,1)
Karaciğer	1	(%2,2)
Rektum	1	(%2,2)

Tüm hastaların metabolik parametreleri birlikte değerlendirildiğinde ortalama SUVmax değeri $15.84 \pm 7,33$ (4.33-39.06), ortalama TV-SUVmean değeri $5,91 \pm 2.36$ (2.20-10.90), ortalama TV-MTV değeri 107.13 ± 111.67 (2.89-508.04), ortalama TV-TLG değeri 606.36 ± 631.12 (14.00-2840.79) idi.

Sadece yeni tanılı hastaların metabolik parametreleri ise ortalama SUVmax değeri $15.26 \pm 4,71$ (7.87-23.78), ortalama TV-SUVmean değeri $6,39 \pm 2.29$ (3.91-10.90), ortalama TV-MTV değeri 134.68 ± 143.85 (17.72-508.04), ortalama TV-TLG değeri 732.31 ± 603.36 (143.58-2028.06) idi.

Takipli olan hastaların metabolik parametreleri ise ortalama SUVmax değeri 16.19 ± 8.61 (4.33-39.06), ortalama TV-SUVmean değeri 5.61 ± 2.39 (2.20-10.62), ortalama TV-MTV değeri 90.40 ± 85.40 (2.89-307.54), ortalama TV-TLG değeri 529.89 ± 664.00 (14.00-2840.79) idi.

4.2 ctDNA Analiz Sonuçları ve Metabolik Parametrelerle İlişkisi

Toplam 45 olgu içerisinde 26'sinin (%57,8) ctDNA pozitif olduğu 19'sinin (%42,2) ctDNA negatif olduğu tespit edildi. ctDNA pozitif grupta 21 hastada (%46,7) sadece SNV, 3 hastada (%6,7) hem SNV hem de CNV, 2 hastada (%4,4) sadece CNV olduğu görüldü. Hiçbir hastada gen füzyonu izlenmedi. ctDNA panelinin hedeflediği genomik bölgeler Tablo 7 ile verilmiş olup ctDNA değişimleri incelendiğinde; 10 hastada (%22,2) TP53 mutasyonu, 10 hastada (%22,2) EGFR mutasyonu veya amplifikasyonu, 7 hastada (%15,6) KRAS mutasyonu, 5 hastada (%11,1) ERBB2 mutasyonu veya amplifikasyonu, 4 hastada (%8,9) MET amplifikasyonu, 3 hastada (%6,7) PIK3CA mutasyonu, 2 hastada (%4,4) STK11 mutasyonları ve 1'er hastada (%2,2) MSH2, PTEN ve NFE2L2 mutasyonları tespit edildi.

Tablo 7. Panelin hedeflediği genomik bölgeler

Kategori	Gen	İşaretler
Tek Nükleotid Varyasyonu (SNV)	ABL1, AKT1, AKT2, ALK, APC, AR, ARAF, BRAF, BRCA1, BRCA2, CCND1, CCND2, CCND3, CD274, CDK4, CDK6, CDKN2A, CSF1R, CTNNB1, DDR2, DPYD, EGFR, ERBB2, ESR1, EZH2, FBXW7, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT1, FLT3, FLT4, GATA3, GNA11, GNAQ, GNAS, IDH1, IDH2, JAK2, JAK3, KDR, KEAP1, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MTOR, NF2, NFE2L2, NRAS, NTRK1, PDCD1LG2, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, PIK3R1, PMS2, PTCH1, PTEN, RAF1, RB1, RET, RNF43, ROS1, SMAD4, SMO, STK11, TP53, TERT promoter, TSC1, TSC2, UGT1A1, VHL	Yıldız işaretiyle (*) işaretlenen genlerin kodlama bölgeleri tam olarak analiz edildi. Diğer genler için, ilgili bölge hedefli dizileme gerçekleştirildi.
Gen Füzyonu	ALK, RET, ROS1, NTRK1, FGFR2, FGFR3	
Kopya Numarası Varyasyonu (CNV)	EGFR, ERBB2 (HER-2), MET	

Likit biyopsi ile ctDNA tespit edilen hastalarda toplam SNV, CNV ve gen füzyonu sayıları ctDNA değişim sayısını oluşturmakta olup 13 hastada (%28,8) 1 değişim, 6 hastada (%13,3) 2 değişim, 5 hastada (%11,1) 3 değişim ve 1'er hastada (%2,2) 4 ve 5 değişim gözlemlendi. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde ctDNA değişim sayısı ortalaması 1.09 ± 1.26 (0-5) idi. Yeni tanı hastalarda ctDNA değişim sayısı ortalaması 1.47 ± 1.28 (0-4) iken takipli hastalarda ctDNA değişim sayısı ortalaması 0.86 ± 1.21 (0-5) olduğu gözlemlendi

En az bir SNV saptanan 26 hastanın VAF parametreleri değerlendirmeye alınmış olup yüksek VAF değerine sahip olan ve kalıtsal mutasyon olasılığı yüksek değerler ile Tier III ve Tier IV sınıflamasındaki mutasyonlar değerlendirme dışında bırakıldı. Tüm hastaların VAFmax değeri ortalaması $2,7 \pm 6,7$ (%0-%42), ortalama VAF değeri ortalaması $2,3 \pm$

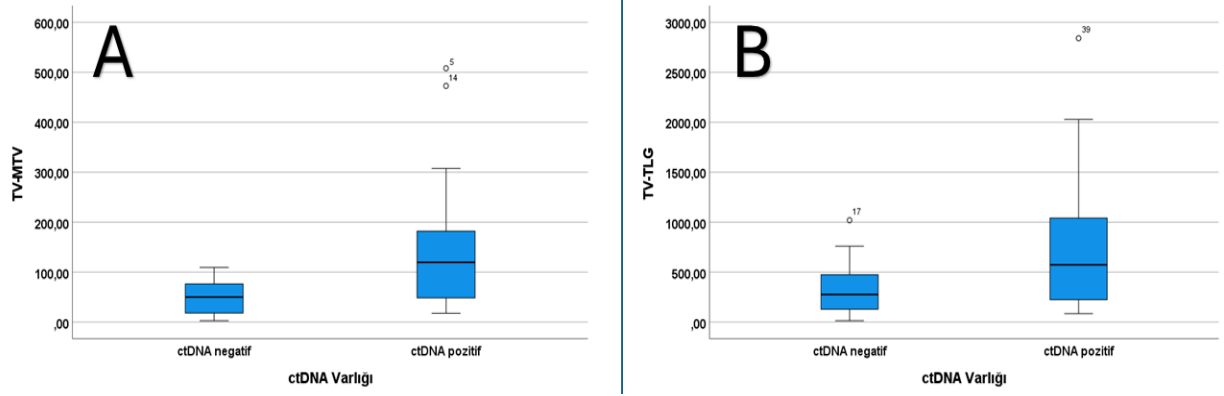
%6,3 (%0-%37,7), toplam VAF değeri ortalaması $4,8 \pm 17,2$ (%0-%113) olduğu gözlemlendi. Yeni tanı hastaların VAFmax değeri ortalaması $2,5 \pm 4,5$ (%0-%18), ortalama VAF değeri ortalaması $2,3 \pm 4,6$ (%0-%18), toplam VAF değeri ortalaması $2,6 \pm 4,5$ (%0-%18) olduğu ve takipli hastaların VAFmax değeri ortalaması $2,9 \pm 8,2$ (%0-%42), ortalama VAF değeri ortalaması $2,3 \pm 7,2$ (%0-%37,7), toplam VAF değeri ortalaması $6,2 \pm 21,5$ (%0-%113) olduğu izlendi.

Yeni tanı alan 17 hastanın 13'ünde (%28,9) ctDNA pozitifliği izlenirken, takipli olan 28 hastanın 13'ünde (%28,9) ctDNA pozitifliği mevcuttu. Yapılan istatistiksel analizde yeni tanı durumunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ctDNA pozitifliği gözlemlendi (p: 0.048). Patoloji sonuçları ile ctDNA varlığı ilişkisi değerlendirildiğinde, adenokarsinom dışındaki grubun azlığı nedeniyle değerlendirme adenokarsinoma ve non-adenokarsinoma olarak iki gruba ayrılarak yapıldığında ctDNA varlığı patoloji alt tipinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermediği gözlemlendi (p: 0.720) (Tablo 8)

Tablo 8. Patoloji Sonuçları ile ctDNA varlığının ilişkisi

		ctDNA Negatif	ctDNA Pozitif	Toplam
Patoloji	Adenokarsinom	14	21	35
	Non-Adenokarsinom (Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri, Skuamöz Hücreli Akciğer Kanseri)	5	5	10
Toplam		19	26	45

ctDNA pozitif grupta, ctDNA negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde TV-MTV ve TV- TLG değerlerinde yükseklik mevcuttu (sırasıyla p: 0.004, p: 0.018) (Şekil 5). SUVmax ve TV-SUVmean ile ctDNA pozitifliği arasında anlamlı ilişki mevcut değildir (sırasıyla p: 0.696, p: 0.581).



Şekil 7. TV-MTV (A) ve TV-TLG (B) ile ctDNA pozitifliği arasındaki ilişkiyi gösteren kutu grafiği (sırasıyla p: 0.004, p: 0.018)

4.3 ctDNA Değişim Sayısı ile Metabolik Parametreler İlişkisi

ctDNA değişim sayısı ile SUVmax, TV-SUVmean, TV-MTV ve TV-TLG değerleri Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Analiz sonucunda ctDNA değişim sayısı ile TV-MTV ve TV-TLG arasında orta dereceli ve anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; r: 0.416, p:0.004, r: 0.337, p:0.024). Bununla birlikte ctDNA değişim sayısı ile SUVmax ve TV-SUVmean arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (sırasıyla; r: -0.069, p:0.651, r: -0.102, p:0.506).

Analize sadece yeni tanıli hastalar alındığında ctDNA değişim sayısı ile TV-MTV ve TV-TLG değerleri arasındaki istatistiksel açıdan anlamlı olan korelasyonun kaybolduğu dikkati çekti (sırasıyla; r: 0.102, p:0.698, r:0.039, p: 0.883). Aynı analiz yalnızca takipte progresyon nedeniyle tetkik edilen hastalara uygulandığında ctDNA değişim sayısı ile TV-MTV ve TV-TLG arasında orta dereceli ve anlamlı pozitif korelasyonun korunduğu izlendi (sırasıyla; r: 0.490, p:0.008, r: 0.379, p:0.047).

Hem yeni tanıli hastalarda hem de takip hastalarında, ctDNA değişim sayısı ile SUVmax ve TV-SUVmean değerlerinin korele olmadığı gözlemlendi (p>0.050) (Tablo 9).

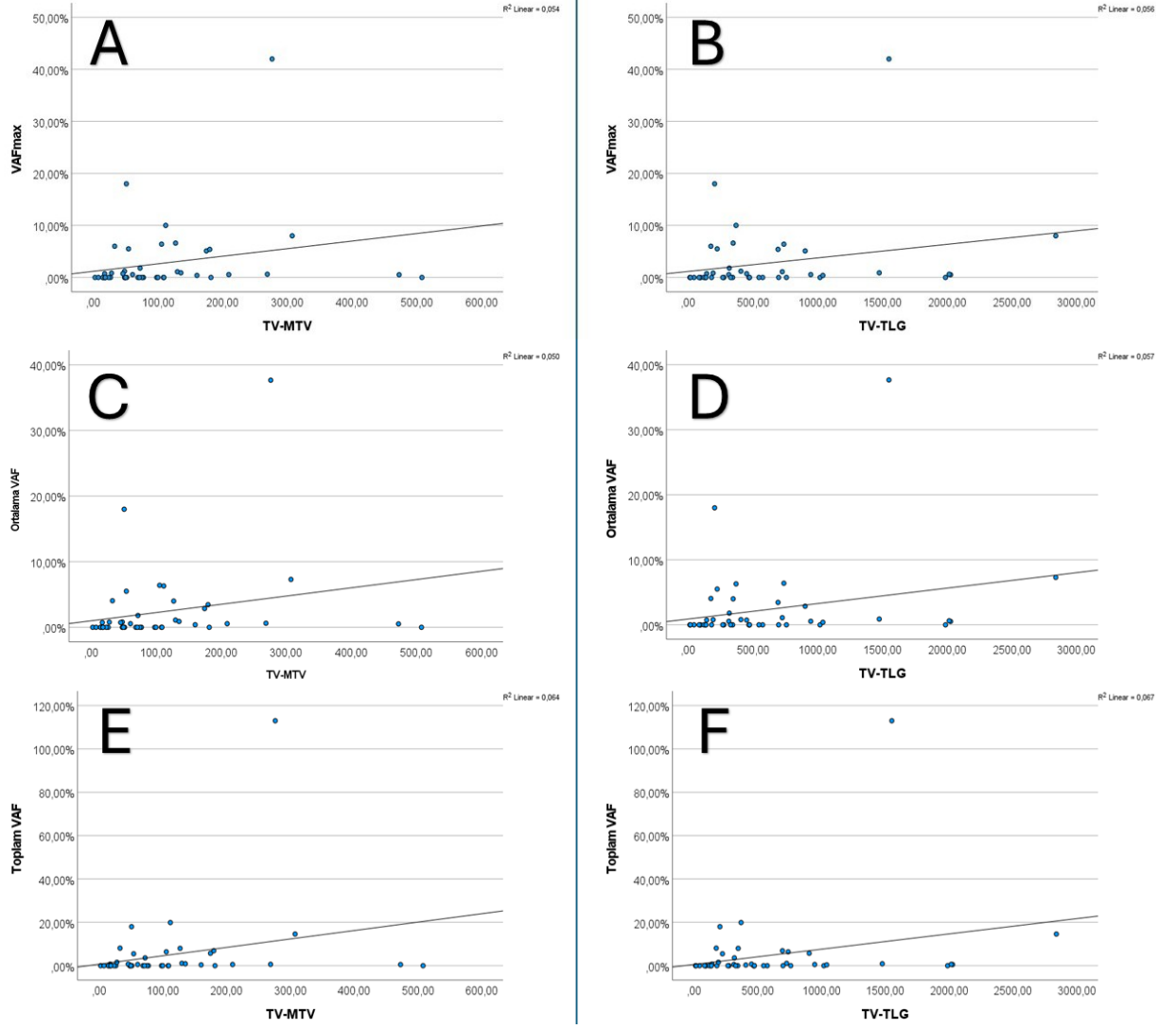
Tablo 9. ctDNA değişim sayısı ile metabolik parametrelerin Spearman korelasyon analizi sonuçları

			SUVmax	TV-SUVmean	TV-MTV	TV-TLG
ctDNA değişim sayısı	Tüm Hastalar	Korelasyon Katsayısı	-0,069	-0,102	,416*	,337*
		p değeri	0,651	0,506	0,004	0,024
		n	45	45	45	45
	Yeni Tanı Hastalar	Korelasyon Katsayısı	-0,133	-0,352	0,102	0,039
		p değeri	0,612	0,166	0,698	0,883
		n	17	17	17	17
	Takipli Hastalar	Korelasyon Katsayısı	-0,027	-0,024	,490*	379*
		p değeri	0,893	0,903	0,008	0,047
		n	28	28	28	28

* $p < 0.05$: istatistiksel olarak anlamlı fark

4.4 VAF değerleri ve ile Metabolik Parametrelerin İlişkisi

Yeni tanı alan ve takipte progresyon gelişen hastalar birlikte değerlendirildiğinde; VAFmax, ortalama VAF ve Toplam VAF ile TV-MTV ve TV-TLG değerleri yapılan korelasyon analizinde arasında orta düzeyde anlamlı ve pozitif ilişki gözlenmiş olmakla birlikte (Şekil 6) VAF değerleri ile SUVmax, TV-SUVmean arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yapılan analizin detayları Tablo 10 ile gösterilmiştir.



Şekil 8. VAFmax (A ve B), ortalama VAF (C ve D), toplam VAF (E ve F) değerleri ile TV-MTV ve TV-TLG arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafikleri

Tablo 10. Tüm hastalar dahil edildiğinde yapılan, VAF değerleri ile metabolik parametreler arasındaki Spearman korelasyon analizi sonuçları

		SUVmax	TV-SUVmean	TV-MTV	TV-TLG
VAFmax	Korelasyon Katsayısı	-,034	-,001	,375*	,317*
	P değeri	,825	,996	,011	,034
	n	45	45	45	45
Ortalama VAF	Korelasyon Katsayısı	-,028	,014	,378*	,325*
	P değeri	,855	,928	,010	,030
	n	45	45	45	45
Toplam VAF	Korelasyon Katsayısı	-,047	-,016	,391*	,320*
	P değeri	,759	,915	,008	,032
	n	45	45	45	45

* $p < 0.05$: istatistiksel olarak anlamlı fark

Korelasyon analizi sadece yeni tanı hastalar alınarak yapıldığında; tüm hastaların birlikte değerlendirildiğinde VAF değerleri ile TV-MTV ve TV-TLG değerleri arasında gözlenen korelasyon kaybolduğu görüldü. VAFmax, ortalama VAF ve Toplam VAF değeri ile SUVmax, TV-SUVmean, TV-MTV ve TV-TLG arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.050$).

Sadece takipte progresyon nedeniyle likit biyopsi tetkik yapılan hastalar değerlendirmeye alındığında VAFmax, ortalama VAF ve toplam VAF değerleri ile TV-MTV arasındaki orta düzeyde olan istatistiksel olarak anlamlı korelasyonun korunduğu gözlenmiştir (sırasıyla: $r: 0.416$, $p: 0.028$; $r: 0.405$, $p: 0.032$; $r: 0.411$, $p: 0.030$). Ancak bu grupta VAF değerleri ile TV-TLG arasında korelasyon ilişkisinin bozulduğu ve SUVmax ve TV-SUVmean ile de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği saptandı.

4.5 En Sık Saptanan ctDNA varyantları ile Metabolik Parametrelerin İlişkisi

TP53 mutasyonu, EGFR mutasyonu ve amplifikasyonu 10'ar hasta ile (%22,2) en sık saptanan ctDNA varyantları oluşturmakta olup bunları 7 hasta (%15,5) ile KRAS mutasyonu takip etmektedir. TP53, EGFR ve KRAS genlerinde mevcut değişimler ile SUVmax, TV-SUVmean, TV-MTV ve TV-TLG ile aralarındaki ilişki Mann Whitney U testi ile incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (Tablo 11). Saptanan diğer genomik değişimler ise alt grupların yetersizliği nedeniyle istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Tablo 11. En sık görülen genomik varyantlar ile metabolik parametrelerin ilişkisi

		SUVmax	TV-SUVmean	TV-MTV	TV-TLG
TP53 Mutasyonu	p değeri	0.836	0.649	0.649	0.629
	n	10	10	10	10
EGFR Mutasyonu ve Amplifikasyonu	p değeri	0.348	0.097	0.181	0.586
	n	10	10	10	10
KRAS mutasyonu	p değeri	0.915	0.818	0.123	0.115
	n	7	7	7	7

5.TARTIŞMA

Hem insidans hem de mortalite açısından en sık görülen ve en ölümcül kanser türü olan akciğer kanserinde, tedavi yaklaşımları giderek daha fazla hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tıp prensiplerine dayalı hale gelmektedir. Bu dönüşüm sürecinde, likit biyopsi gibi minimal invaziv tanı yöntemlerinin, hastalığın tanı, tedaviye yanıt değerlendirmesi ve nüks izlem süreçlerinde önemli bir rol üstlenmesi beklenmektedir (1,143). Özellikle KHDAK'da FDG PET/BT gibi moleküler görüntüleme yöntemleri uzun süredir tanı, evreleme ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılmakta olup, son yıllarda artan bir şekilde likit biyopsi testleri birlikte değerlendirilerek klinik karar süreçlerine katkı sağlamaktadır. FDG PET/BT'nin tümörün metabolik aktivitesine dair sağladığı bilgiler ile likit biyopsi aracılığıyla elde edilen genetik ve moleküler mutasyon profilleri arasındaki ilişkinin araştırılması, KHDAK yönetiminde yeni ve daha bütüncül yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanıyabilir. Bu iki yöntemin bütünleşmiş kullanımı sayesinde prognozun öngörülmesi, tedaviye erken yanıtın belirlenmesi ve hastalığın nüks etme olasılığının değerlendirilmesi gibi klinik hedeflere daha hassas ve etkili bir biçimde ulaşılabileceği düşünülmektedir. Nitekim, KHDAK da dahil olmak üzere birçok kanser türünde, moleküler görüntüleme teknikleri ile likit biyopsi bulgularının birlikte kullanımının potansiyelini ortaya koyan çok sayıda çalışma literatürde yer almaktadır (144–148).

Bu çalışmada, lokal ileri ve ileri evre KHDAK hastalarında, FDG PET/BT ile elde edilen metabolik volümetrik parametreler ile, likit biyopsi aracılığıyla saptanan ctDNA varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu, daha önce KHDAK'da, Hodgkin lenfomada ve baş-boyun kanserlerinde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde gözlemlenmiştir (16–18,149). Örneğin, Ottestad ve arkadaşlarının erken evre KHDAK hastalarıyla gerçekleştirdikleri bir çalışmada, ctDNA saptanan hasta grubunda MTV ($p<0.001$) ve TLG ($p<0.001$) değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir (16).

İleri evre KHDAK hastalarında yapılan bazı önceki çalışmalarda, ctDNA düzeyi, cfDNA fragman uzunluğu, VAF ve benzeri moleküler parametrelerle metabolik görüntüleme bulguları arasında ilişkiler tanımlanmış olsa da çalışmamız FDG PET/BT ile ölçülen MTV ve TLG gibi metabolik volümetrik parametrelerle, doğrudan ctDNA varlığı arasında ileri evre KHDAK hastalarında anlamlı bir ilişki ortaya koyan öncü çalışmalardan biri olma özelliğini taşımaktadır (148,150,151). Bununla birlikte Winter-Larsen ve arkadaşlarının ileri evre

KHDAK'da yaptığı çalışmada metabolik tümör yükü ile ctDNA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı raporlandı (152). Ancak bu çalışmada analizat olarak ctDNA yerine cfDNA kullanılmış olması ve rölatif olarak küçük örneklem boyutu da bu sonuca yol açmış olabilir. Ayrıca dizileme ve analiz teknolojilerinde gelişmeler olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik kullanımını açısından birtakım kısıtlılıkları olmakla birlikte MTV ve TLG'nin akciğer kanserinde gittikçe artan kanıtla klinik uygulamalarda kullanabileceği gösterilmiştir (13–15). Bu ilişkinin KHDAK'da likit biyopsi pozitifliği ile de kurulması FDG PET/BT'de metabolik volümetrik parametreleri yüksek olan hastaların likit biyopsi testine öncelik verilerek daha maliyet-etkin ve verimli bir tanı stratejisinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Böyle bir yaklaşım, özellikle kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda veya NGS teknolojilerine erişimin kısıtlı olduğu sağlık sistemlerinde büyük fayda sağlayabilir.

Tedavi almamış hastalar ile tedavi sonrası hastalık progresyonu olan hastalar arasında ctDNA pozitifliği açısından yapılan karşılaştırmalı analizde, tedavi almamış grupta anlamlı derecede daha yüksek oranda ctDNA saptandığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, sistemik tedavi uygulanmış olmasının, progresyon meydana gelmiş olsa bile, ctDNA saptanabilirliğini etkileyebileceği düşündürmektedir.

Tedaviye bağlı olarak tümör hücrelerinin apoptoza veya nekroza uğramasıyla dolaşıma salınan DNA miktarında azalma olabileceği gibi, tedavi sonrasında tümör hücrelerinin biyolojik davranışlarında meydana gelen değişiklikler de ctDNA'nın dolaşımda saptanabilirliğini etkileyebilir. Benzer şekilde, Chaudhuri ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada da tedavi sonrası dönemde bazı progrese akciğer kanseri hastalarında ctDNA düzeylerinin düşük kaldığı ve bu durumun tümör biyolojisinde tedaviye bağlı değişimlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (153). Ayrıca, Abbosh ve arkadaşları tarafından yapılan TRACERx çalışmasında, ctDNA'nın saptanabilirliğinin tümör yükü, histolojik alt tip, tedavi yanıtı ve klonal heterojenite gibi birçok faktörden etkilenebileceği vurgulanmıştır (154).

Dolayısıyla, ctDNA'nın tanı ve takip süreçlerinde önemli bir biyobelirteç olarak kullanım potansiyeline rağmen, tedavi öyküsünün ve zamanlamasının analizlerde dikkate alınması gerektiği; aksi takdirde yanlış negatiflikler ya da saptanamayan progresyon gibi klinik olarak yanıltıcı sonuçların ortaya çıkabileceği anlaşılmaktadır. Bu bağlamda, PET/BT gibi görüntüleme yöntemleriyle ctDNA'nın birlikte değerlendirilmesi, özellikle tedavi sonrası dönemde biyolojik progresyonun daha doğru biçimde izlenmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda olguların patolojik tanıları ile ctDNA varlığı arasındaki ilişkinin analizi yapıldığında, farklı patoloji alt tiplere göre ctDNA saptanma oranlarının anlamlı düzeyde değişiklik göstermediği gözlemlenmiştir. Bu bulgu, literatürde yer alan bazı çalışmalardaki verilerle kısmen farklılık göstermektedir. Örneğin, kapsamlı prospektif bir kohort çalışması olan TRACERx çalışmasında, adenokarsinom ve adenokarsinom dışı alt tipleri birlikte analiz edildiğinde, adenokarsinom dışı grupta ctDNA pozitifliğinin adenokarsinoma kıyasla daha yüksek oranda olduğu rapor edilmiştir (154). Bu farklılık, histolojik alt tiplerin tümör biyolojisindeki çeşitliliklerine ve buna bağlı olarak ctDNA salınım dinamiklerine bağlı olabilir. Benzer bir eğilimin çalışmamızda gözlemlenmemiş olması, öncelikle hasta sayısının görece sınırlı olması ile açıklanabilir. Düşük örneklem büyüklüğü, alt gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı hale gelmesini engellemiş olabilir. Ayrıca, hasta kohortunun homojenliği, örneklerin zamanlaması ve kullanılan ctDNA analiz yöntemlerinin duyarlılığı gibi faktörler de bu sonucu etkileyen diğer olası etkenler arasında sayılabilir. Daha geniş örneklemler, prospektif çalışmalar ile bu ilişkinin daha net bir şekilde ortaya konması gereklidir.

2020 yılında Vu ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, ctDNA değişim sayısının bazı prognostik faktörlerle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Bu bulgu, ctDNA'nın sadece varlığının değil, aynı zamanda varyant çeşitliliğinin de hastalığın gidişatı hakkında bilgi verebileceğini düşündürmektedir. Ancak ctDNA değişim sayısı, literatürde henüz yeterince derinlemesine incelenmemiş, yeni bir biyobelirteç adayıdır. Şu ana kadar sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilen bu parametre, özellikle ileri evre hastalıkta tümör biyolojisine dair ipuçları sunma potansiyeline sahiptir. Bu bağlamda, çalışmamız ctDNA değişim sayısı ile metabolik parametreler arasındaki ilişkiyi analiz eden öncü çalışmalardan biri olma özelliği taşımaktadır.

Analizlerimiz sonucunda, ctDNA değişim sayısı ile TV-MTV ve TV-TLG değerleri arasında hem tüm hasta grubunda hem de tedavi sonrası izlemde değerlendirilen hasta grubunda orta düzeyde ve oldukça anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgular, artan ctDNA değişim sayısının, hastalığın daha yaygın, metabolik olarak daha aktif ve muhtemelen daha heterojen bir biyolojik profile sahip olduğu durumlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak yalnızca yeni tanı almış hastalar alt grubunda yapılan analizlerde, bu güçlü korelasyonun anlamlılığını yitirdiği gözlemlenmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonucun sebebinin takipte progrese olan hastalarda hastalığın heterojenite gösterebileceğinden ve yeni tanı hastalarda hastalığın daha sınırlı yayılımı olmasıyla ilgili olduğu düşünülebilir

(155,156). Bu durum, ctDNA değişim sayısının hastalık yaygınlığı ve heterojenliği ile oldukça yakın ilişkisi olduğu yorumu yapılabilir.

ctDNA değişim sayısının hem prognoz tahmini hem de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir potansiyel bir biyobelirteç olabileceği öne sürüyoruz. Bu yaklaşım, özellikle ileri evre KHDAK gibi heterojen tümör biyolojisine sahip kanserlerde, tedavi stratejilerinin daha doğru belirlenmesine katkı sağlayabilir. Ancak bu konuda kesin yargılara varabilmek için, daha geniş hasta serileriyle yürütülecek prospektif ve çok merkezli çalışmalara olan ihtiyaç açıktır.

ctDNA analizinde son yıllarda prognostik açıdan en çok öne çıkan parametreyi VAF oluşturmaktadır. VAF ctDNA'da genomun belirli bir lokusundaki toplam mutasyonun; normal dokudaki aynı lokusun oranını gösterir. VAF değerinin yüksekliği ile, çeşitli kanserlerde kötü sağkalım ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (10). Ancak, birden fazla SNV saptanan hastalarda farklı VAF değerlerinin olgunun hastalığını yansıtmada net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bunun için farklı çalışmalarda VAF değerinin daha kullanılabilir ve daha anlamlı hale gelmesi için toplam VAF, ortalama VAF ve VAFmax gibi farklı hesaplama yöntemlerinin kullanıldığı dikkat çekmektedir (18,148,157). Her bir yöntemin tümör biyolojisinin farklı bir yönünü temsil edebileceği düşünülmektedir; örneğin maksimum VAF daha baskın bir klonal popülasyonu yansıtırken, ortalama VAF genel genetik yükü daha bütüncül şekilde gösterebilir.

Çalışmamızda bu yaklaşımlardan yola çıkarak, üç farklı VAF ölçümünü birlikte değerlendirerek metabolik parametrelerle olan ilişkilerini analiz etmeyi amaçladık. Böylece, bu farklı VAF ölçümlerinin tümörün metabolik aktivitesiyle olan olası korelasyonlarını ortaya koyarak, hangi parametrenin klinik açıdan daha anlamlı olabileceğine dair klinisyenlere yol göstermeyi hedefledik.

Tüm hastaların dahil edildiği analizde, toplam VAF, ortalama VAF ve VAFmax değerleri ile metabolik volümetrik parametreler arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar gözlemlendi. Bu güçlü korelasyonun varlığı, ctDNA seviyelerinin tümör yükünü ve hastalığın yaygınlığını yansıtmaya kapasitesine sahip olduğunu gösteren önceki çalışmaları da desteklemektedir (158). Nitekim, ileri evre KHDAK dahil olmak üzere pek çok malignitede, hacimsel görüntüleme parametreleriyle VAF ya da ctDNA konsantrasyonu arasındaki korelasyon daha önce gösterilmiştir (17,18,100,148,152). Öte yandan, bazı çalışmalar SUVmax ile ctDNA düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler olduğunu bildirmiştir. (150,159). Örneğin, Morbelli ve arkadaşlarının 37 ileri evre KHDAK hastasını içeren

prospektif çalışmasında, cfDNA varlığı ve seviyesinin yalnızca SUVmax ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (150). Ancak bizim çalışmamızda SUVmax ile ctDNA parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılığın, ileri evre KHDAK hastalarında görülen moleküler heterojenite ve çeşitli mutasyonel alt tiplerin varlığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte, metabolik volümetrik parametrelerin metabolik tümör yükünü, yalnızca birkaç milimetreküplük bir hacimdeki maksimum radyoaktiviteyi yansıtan SUVmax değerine kıyasla çok daha doğru ve kapsamlı bir şekilde temsil ettiği açıktır.

Tedavi durumuna göre hastalar gruplandırılarak yapılan analizlerde; tüm olguların dahil edildiği genel değerlendirmede, VAF parametreleri ile metabolik hacimsel parametreler arasında yukarıda tartıştığımız korelasyonun takip sürecinde hastalık progresyonu görülen olgularda TV-MTV değeri için aynı şekilde korunmaya devam ettiği; yeni tanı almış ve henüz sistemik tedavi almamış olan hastalarda bu korelasyonun ortadan kalktığı dikkati çekmektedir. Bu bulgu, özellikle tedavi öncesi dönemde ctDNA'nın tümör yükünü yansıtmaya kapasitesinin sınırlı olabileceğini, ya da bu ilişkinin bazı dışsal faktörlerden etkilenebileceğini düşündürmektedir. Nitekim, literatürde bu konudaki bulgular da tutarsızlık göstermektedir. Fiala ve arkadaşlarının ileri evre KHDAK hastalarını içeren çalışmasında, VAF ile MTV ve TLG arasındaki korelasyonun tedavi durumundan bağımsız şekilde varlığını sürdürdüğü ortaya konmuştur (148). Ancak çalışmamızda, bu korelasyonun yalnızca tedavi sonrası progresyon göstermiş hastalarda anlamlı olduğu, tedavi almamış hastalarda ise bu ilişkinin bozulduğu gözlemlenmiştir. Bu farklılığın altında yatan nedenlerden biri, ctDNA saptamada kullanılan analiz yöntemlerinin ve kullanılan kitlerin duyarlılık farkları olabilir.

Winther-Larsen ve arkadaşlarının progresyon nedeniyle yeniden görüntüleme yapılan hastalarda yürüttüğü çalışmada, TLG ile VAF arasında anlamlı bir korelasyon bildirilmiş olup, bu bulgu çalışmamızdaki verilerle uyum göstermektedir (152). Öte yandan, literatürde yer alan bazı prospektif çalışmalarda, cfDNA düzeyi ile metabolik hacimsel parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (150,151). Ancak bu çalışmaların sınırlı hasta sayısına sahip olması ve kullanılan biyobelirteç olarak cfDNA'nın seçilmiş olması nedeniyle, ctDNA temelli ölçümler kadar tümör yükünü yansıtamaması bu sonuçların açıklanmasında etkili olabilir.

Elde ettiğimiz bulgular, ctDNA ile metabolik parametreler arasındaki ilişkinin klinik bağlamdan (tedavi durumu, hastalık evresi, kullanılan teknolojik yöntemler) etkilenebileceğini ve bu nedenle bu korelasyonun daha büyük hasta gruplarıyla, prospektif olarak yapılacak çalışmalarda yeniden değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Ayrıca çalışmamızda dikkat çeken önemli bir bulgu da VAFmax, ortalama VAF ve toplam VAF gibi farklı ölçüm yöntemlerinin, metabolik volümetrik parametrelerle benzer düzeyde anlamlı korelasyon göstermesidir. Bu durum, ileriye dönük çalışmalarda bu VAF parametrelerinden herhangi birinin tercih edilmesinin, korelasyon açısından anlamlı bir farklılık yaratmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu çıkarımı daha güçlü ve genellenebilir hale getirebilmek adına, daha büyük örneklem gruplarıyla ve çok merkezli prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Özellikle tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve prognozun öngörülmesi gibi klinik açıdan kritik alanlarda, hangi VAF parametresinin daha avantajlı olduğunu ortaya koyacak çalışmalara olan ihtiyaç açıktır.

Çalışmamızda en sık saptanan ctDNA varyantları olan TP53, EGFR ve KRAS genlerindeki değişimlerin, PET/BT ile ölçülen metabolik parametreler olan SUVmax, TV-SUVmean, TV-MTV ve TV-TLG ile ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Literatürde, bazı çalışmalarda özellikle EGFR mutasyonunun düşük glukoz metabolizması ile ilişkili olabileceği ve bu hastalarda daha düşük SUVmax değerlerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (160). Bu bulgular, EGFR mutasyonunun gen ekspresyon profili ve hücre metabolizması üzerindeki etkilerine bağlanmaktadır. Ancak bu ilişkinin, histolojik alt tipe, tümör evresine ve tedavi durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir. Benzer şekilde, TP53 ve KRAS mutasyonlarının da daha agresif biyolojik davranışla ve artmış glukoz metabolizmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülse de özellikle KHDAK'da ve KRAS mutasyonu için bu ilişki tüm kohortlarda tutarlılık göstermemiştir (161,162). Çalışmamızda bu mutasyonlara sahip hastaların sayısının nispeten sınırlı olması ve gruplar arası dengesizlik, istatistiksel anlamlılık elde edilememesinde etkili olmuş olabilir. Ayrıca, metabolik parametreler ile mutasyonel yük arasındaki ilişkinin tek bir biyolojik zaman noktasında değil, seri ölçümlerle zaman içinde değerlendirilmesi gerektiği de göz önünde bulundurulmalıdır. Saptanan diğer genomik değişimlerin ise alt grup hasta sayısının yetersizliği nedeniyle analiz edilememiştir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmı 2013 yılına kadar uzanan dönemlerde tanı almış olup, bu hastalara ait bazı arşiv kayıtları eksiktir. Bu nedenle, hastaların daha önce aldığı sistemik veya lokal tedavilere dair detaylı bilgilere ulaşılamamış ve bu bilgiler çalışmada yer almamıştır. Ayrıca, bazı olgularda FDG PET/BT görüntülemesi ile likit biyopsi testleri arasında geçen süre nispeten uzundur. Bununla birlikte, bu süre ortalama olarak 26.29 gibi kabul edilebilecek zaman diliminde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın bir diğer önemli sınırlılığı ise, dahil edilen hastaların metastatik olması nedeniyle, karşılaştırmalı değerlendirme yapılabilecek solid doku biyopsisi

ile moleküler profillemenin gerçekleştirilememiş olmasıdır. Özellikle tümör heterojenitesini daha iyi anlayabilmek ve likit biyopsi bulgularının doğruluğunu saptayabilmek açısından, doku ve likit biyopsilerinin eş zamanlı olarak karşılaştırılabilmesi oldukça değerlidir. Ancak bu çalışmada bu tür bir karşılaştırma mümkün olmamıştır.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız bu çalışmada, lokal ileri ve ileri evre KHDAK hastalarında, FDG PET/BT ile elde edilen metabolik volümetrik parametrelerin, ctDNA pozitif hastalarda daha yüksek olduğunu gözlemledik. Tedavi almamış hastalar ile tedavi sonrası takip sürecinde hastalığı progresyon göstermiş hastalar arasında ctDNA pozitifliği açısından değerlendirildiğinde, tedavi almamış grupta daha yüksek oranda ctDNA saptandığı gözlemlenmiştir. Hastaların patolojik tanıları ile ctDNA pozitifliği arasındaki ilişki ise anlamlı bulunmamıştır. ctDNA değişim sayısı ile TV-MTV ve TV-TLG değerleri arasında hem tüm hasta grubunda hem de tedavi sonrası izlemde değerlendirilen hasta grubunda orta düzeyde ve oldukça anlamlı korelasyonlar saptanmış olup yalnızca tedavi almamış hastalarla yapılan analizlerde, bu korelasyonun kaybolduğu gözlemlenmiştir. Tüm hastaların dahil edildiği analizde; VAF parametreleri ile metabolik volümetrik parametreler arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar gözlemlendi. Bu korelasyonun, takipli hasta grubunda korunmaya devam ettiği izlenirken; yeni tanı almış ve tedavi almamış olan hastalarda bu korelasyonun ortadan kalktığı dikkati çekmektedir. Dikkat çeken önemli bir bulgu ise VAFmax, ortalama VAF ve toplam VAF gibi farklı ölçüm yöntemlerinin, metabolik volümetrik parametrelerle benzer düzeyde anlamlı korelasyon göstermesidir. Çalışmamızda en sık saptanan ctDNA varyantları olan TP53, EGFR ve KRAS genlerindeki değişimlerin, metabolik parametreler ile ilişkisi ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda; FDG PET/BT görüntülemenin, moleküler hedefli tedavilere dahil edilmesi planlanan hastaların seçiminde, likit biyopsi pozitifliği yüksek olan olguların belirlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle metabolik volümetrik parametrelerin bu seçimde yol gösterici olabileceği öngörülebilir. ctDNA parametreleri ile FDG PET/BT'nin birlikte değerlendirilmesi, ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında tanı anı ve tedavi sonrası takip süreçlerinde prognostik ve prediktif değerlendirmeye katkı sağlayabilir. Ancak tedavi durumunun bu iki tetkik arasındaki ilişkiyi etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda ortaya koyduğumuz bir diğer önemli bulgu ise, ctDNA'daki değişim sayısının tanı, tedaviye yanıt değerlendirmesi ve prognoz açısından bağımsız bir parametre olarak kullanılabilirliği. Bu değişkenin, metabolik hacimsel parametrelerle anlamlı bir ilişki göstermesi, hastalığın hacimsel yükünü yansıtmak için bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Ancak bu çıkarımların daha güçlü bir şekilde desteklenebilmesi için ileriye dönük, farklı kanser türlerini ve tedavi öncesi değerlendirme süreçlerini kapsayan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May;74(3):229–63.
2. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul 1;17(7):984–93.
3. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Vol. 94, *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier Ltd; 2019. p. 1623–40.
4. Leal LF, de Paula FE, De Marchi P, de Souza Viana L, Pinto GDJ, Carlos CD, et al. Mutational profile of Brazilian lung adenocarcinoma unveils association of EGFR mutations with high Asian ancestry and independent prognostic role of KRAS mutations. *Sci Rep.* 2019 Dec 1;9(1).
5. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. Vol. 13, *Oncology Letters.* Spandidos Publications; 2017. p. 535–42.
6. Inamura K. Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO classification. *Front Oncol.* 2017 Aug 28;7(AUG).
7. Pakkala S, Ramalingam SS. Personalized therapy for lung cancer: striking a moving target. Vol. 3, *JCI insight.* NLM (Medline); 2018.
8. Lone SN, Nisar S, Masoodi T, Singh M, Rizwan A, Hashem S, et al. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. Vol. 21, *Molecular Cancer.* BioMed Central Ltd; 2022.
9. Li W, Liu J Bin, Hou LK, Yu F, Zhang J, Wu W, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. Vol. 21, *Molecular Cancer.* BioMed Central Ltd; 2022.
10. Luiz P, Uson Junior S, Majeed U, Yin J, Botrus G, Mohamad ;, et al. Cell-Free Tumor DNA Dominant Clone Allele Frequency Is Associated With Poor Outcomes in Advanced Biliary Cancers Treated With Platinum-Based Chemotherapy [Internet]. 2022. Available from: <https://doi.org/10>.
11. Vu P, Khagi Y, Riviere P, Goodman A, Kurzrock R. Total Number of Alterations in Liquid Biopsies Is an Independent Predictor of Survival in Patients With Advanced Cancers. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 2020;4:192–201. Available from: <https://doi>.
12. Volpi S, Ali JM, Tasker A, Peryt A, Aresu G, Coonar AS. The role of positron emission tomography in the diagnosis, staging and response assessment of non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2018 Mar;6(5):95–95.

13. Hicks RJ. The Value of the Standardized Uptake Value (SUV) and Metabolic Tumor Volume (MTV) in Lung Cancer. Vol. 52, *Seminars in Nuclear Medicine*. W.B. Saunders; 2022. p. 734–44.
14. Wen W, Piao Y, Xu D, Li X. Prognostic Value of MTV and TLG of 18F-FDG PET in Patients with Stage I and II Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Vol. 2021, *Contrast Media and Molecular Imaging*. Hindawi Limited; 2021.
15. Infante JR, Cabrera J, Rayo JI, Cruz C, Serrano J, Moreno M, et al. Parámetros cuantitativos de la PET/TC con 18F-FDG como factores pronósticos en el cáncer de pulmón localizado e inoperable. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2020 Nov;39(6):353–9.
16. Ottestad AL, Johansen H, Halvorsen TO, Dai HY, Wahl SGF, Emdal EF, et al. Associations between detectable circulating tumor DNA and tumor glucose uptake measured by 18F-FDG PET/CT in early-stage non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2023 Dec 1;23(1).
17. Decazes P, Camus V, Bohers E, Viailly PJ, Tilly H, Ruminy P, et al. Correlations between baseline 18F-FDG PET tumour parameters and circulating DNA in diffuse large B cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *EJNMMI Res*. 2020;10(1).
18. Silvioniemi A, Laine J, Aro K, Nissi L, Bäck L, Schildt J, et al. Circulating Tumor DNA in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Association with Metabolic Tumor Burden Determined with FDG-PET/CT. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 1;15(15).
19. Aung HH, Sivakumar A, Gholami SK, Venkateswaran SP, Gorain B, Shadab. An Overview of the Anatomy and Physiology of the Lung. In: *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Lung Cancer*. Elsevier; 2019. p. 1–20.
20. Parson SH. Clinically Oriented Anatomy, 6th edn. *J Anat*. 2009 Oct 9;215(4):111–20.
21. Paladin I, Mizdrak I, Gabelica M, Golec Parčina N, Mimica I, Batinović F. Foreign Bodies in Pediatric Otorhinolaryngology: A Review. Vol. 16, *Pediatric Reports*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. p. 504–18.
22. Khan YS, Lynch DT. *Histology, Lung*. 2024.
23. Ross MH, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*. 7th Edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015. 669–676 p.
24. Eroschenko VP. *DiFore's Atlas of Histology: With Functional Correlations*. 11th Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 347 p.
25. Fakoya AO, Naeem A, Pierre L. *Histology, Alveolar Macrophages*. 2024.
26. John E. Hall. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2020. 491–566 p.
27. John B. West. *Respiratory Physiology: The Essentials*. 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 224 p.
28. Jobe AH, Ikegami M. Lung Development and Function in Preterm Infants in the Surfactant Treatment Era. *Annu Rev Physiol*. 2000 Mar;62(1):825–46.

29. Jeffery PK. Morphologic features of airway surface epithelial cells and glands. *Am Rev Respir Dis.* 1983 Aug;128(2 Pt 2):S14-20.
30. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, Li M, Etxeberria J, Chokunonga E, et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2023 Nov 1;24(11):1206–18.
31. Turkyılmaz M, Oruc Hamavioglu EI, Dundar S, Kavak Ergun A, Sevinc A, Tutuncu S. *Kanser_Rapor_2018. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara.* 2022;
32. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet.* 2018 Mar;391(10125):1023–75.
33. Soerjomataram I, Cabasag C, Bardot A, Fidler-Benaoudia MM, Miranda-Filho A, Ferlay J, et al. Cancer survival in Africa, central and south America, and Asia (SURVCAN-3): a population-based benchmarking study in 32 countries. *Lancet Oncol.* 2023 Jan;24(1):22–32.
34. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *Journal of Thoracic Oncology.* 2019 Oct;14(10):1732–42.
35. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine.* 2020 Feb 6;382(6):503–13.
36. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, et al. Overdiagnosis in Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer. *JAMA Intern Med.* 2014 Feb 1;174(2):269.
37. Wynder EL. Tobacco as a Cause of Lung Cancer: Some Reflections. *Am J Epidemiol.* 1997 Nov 1;146(9):687–94.
38. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004 Jun 26;328(7455):1519.
39. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans : tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Press; 2004. 1452 p.
40. Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control.* 2012 Mar 16;21(2):96–101.
41. Alonso R, Piñeros M, Laversanne M, Musetti C, Garau M, Barrios E, et al. Lung cancer incidence trends in Uruguay 1990–2014: An age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol.* 2018 Aug;55:17–22.
42. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, Weiderpass E, Comber H, Baas P, et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. *Eur J Cancer.* 2015 Jun;51(9):1144–63.
43. Jha P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat Rev Cancer.* 2009 Sep 20;9(9):655–64.

44. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005 Jan 29;330(7485):223.
45. Kratzer TB, Bandi P, Freedman ND, Smith RA, Travis WD, Jemal A, et al. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer*. 2024 Apr 15;130(8):1330–48.
46. Côté ML, Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz AG, Christiani DC, et al. Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer*. 2012 Sep;48(13):1957–68.
47. Ang L, Ghosh P, Seow WJ. Association between previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Carcinogenesis*. 2021 Dec 31;42(12):1461–74.
48. Rutgers SR. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax*. 2000 Jan 1;55(1):12–8.
49. Field RW, Withers BL. Occupational and Environmental Causes of Lung Cancer. *Clin Chest Med*. 2012 Dec;33(4):681–703.
50. Behrens T, Ge C, Vermeulen R, Kendzia B, Olsson A, Schüz J, et al. Occupational exposure to nickel and hexavalent chromium and the risk of lung cancer in a pooled analysis of case-control studies (<sc>SYNERGY</sc>). *Int J Cancer*. 2023 Feb 15;152(4):645–60.
51. Järholm B, Åström E. The Risk of Lung Cancer After Cessation of Asbestos Exposure in Construction Workers Using Pleural Malignant Mesothelioma as a Marker of Exposure. *J Occup Environ Med*. 2014 Dec;56(12):1297–301.
52. Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *European Respiratory Journal*. 2004 Dec;24(6):898–904.
53. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer. 2013; Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/>
54. Colice GL. Detecting Lung Cancer as a Cause of Hemoptysis in Patients with a Normal Chest Radiograph. *Chest*. 1997 Apr;111(4):877–84.
55. Tohme S, Parikh K, Lee PC. Pancoast tumors: current management and outcomes—a narrative review. *Current Challenges in Thoracic Surgery*. 2024 Dec;6:34–34.
56. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior Vena Cava Syndrome with Malignant Causes. *New England Journal of Medicine*. 2007 May 3;356(18):1862–9.
57. FEINSTEIN AR, WELLS CK. A Clinical-Severity Staging System for Patients with Lung Cancer. *Medicine*. 1990 Jan;69(1):1–33.
58. Merchut MP. Brain Metastases From Undiagnosed Systemic Neoplasms. *Arch Intern Med*. 1989 May 1;149(5):1076.
59. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine*. 2011 Aug 4;365(5):395–409.

60. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 6;382(6):503–13.
61. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Lung Cancer. *JAMA*. 2021 Mar 9;325(10):962.
62. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegenthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. Vol. 401, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2023. p. 390–408.
63. Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, Kramer BS. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: History, organization, and status. *Control Clin Trials*. 2000 Dec;21(6):251S-272S.
64. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, Page RD, Liloglou T, Duffy SW, et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer*. 2008 Jan 18;98(2):270–6.
65. Tammemägi MC, Ruparel M, Tremblay A, Myers R, Mayo J, Yee J, et al. USPSTF2013 versus PLCOm2012 lung cancer screening eligibility criteria (International Lung Screening Trial): interim analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):138–48.
66. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Helical Computed Tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. *Journal of Clinical Oncology*. 2002 Feb 15;20(4):911–20.
67. Toyoda Y, Nakayama T, Kusunoki Y, Iso H, Suzuki T. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography. *Br J Cancer*. 2008 May 6;98(10):1602–7.
68. Nooreldeen R, Bach H. Current and future development in lung cancer diagnosis. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021.
69. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. *Curr Radiopharm*. 2020 May 23;13(3):238–42.
70. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015 Sep;10(9):1243–60.
71. Onitsuka H, Tsukuda M, Araki A, Murakami J, Torii Y, Masuda K. Differentiation of central lung tumor from postobstructive lobar collapse by rapid sequence computed tomography. *J Thorac Imaging*. 1991 Apr;6(2):28–31.
72. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer. *Chest*. 2007 Sep;132(3):202S-220S.
73. Glazer G, Gross B, Quint L, Francis I, Bookstein F, Orringer M. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *American Journal of Roentgenology*. 1985 Feb 1;144(2):261–5.
74. Kramer H, Groen HJM. Current Concepts in the Mediastinal Lymph Node Staging of Nonsmall Cell Lung Cancer. *Ann Surg*. 2003 Aug;238(2):180–8.

75. Zukotynski KA, Gerbaudo VH. Molecular Imaging and Precision Medicine in Lung Cancer. Vol. 12, PET Clinics. W.B. Saunders; 2017. p. 53–62.
76. Garcia-Velloso MJ, Bastarrika G, de-Torres JP, Lozano MD, Sanchez-Salcedo P, Sancho L, et al. Assessment of indeterminate pulmonary nodules detected in lung cancer screening: Diagnostic accuracy of FDG PET/CT. Lung Cancer. 2016 Jul;97:81–6.
77. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer*. Chest. 2003 Jan;123(1):137S-146S.
78. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM. Metaanalyse zum Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) bei Lungentumoren I - Diskussionsbasis der deutschen Konsensus-Konferenz Onko-PET 2000 -. Pneumologie. 2001 Aug;55(8):367–77.
79. Sheikhabaei S, Mena E, Yanamadala A, Reddy S, Solnes LB, Wachsmann J, et al. The Value of FDG PET/CT in Treatment Response Assessment, Follow-Up, and Surveillance of Lung Cancer. American Journal of Roentgenology. 2017 Feb;208(2):420–33.
80. Nishino M. Tumor Response Assessment for Precision Cancer Therapy: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors and Beyond. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2018 May;(38):1019–29.
81. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. Journal of Nuclear Medicine. 2009 May;50(Suppl 1):122S-150S.
82. Dejanovic D, Specht L, Czyzewska D, Kiil Berthelsen A, Loft A. Response Evaluation Following Radiation Therapy With 18F-FDG PET/CT: Common Variants of Radiation-Induced Changes and Potential Pitfalls. Semin Nucl Med. 2022 Nov;52(6):681–706.
83. Khan M, Maker A V., Jain S. The Evolution of Cancer Immunotherapy. Vaccines (Basel). 2021 Jun 8;9(6):614.
84. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. Annals of Oncology. 2019 Mar;30(3):385–96.
85. Ayeni A, Evbuomwan O, Vangu MDTW. The Role of [18F]FDG PET/CT in Monitoring of Therapy Response in Lung Cancer. Seminars in Nuclear Medicine. W.B. Saunders; 2025.
86. Masse M, Chardin D, Tricarico P, Ferrari V, Martin N, Otto J, et al. [18F]FDG-PET/CT atypical response patterns to immunotherapy in non-small cell lung cancer patients: long term prognosis assessment and clinical management proposal. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2024 Oct 19;51(12):3696–708.
87. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, Shah C, Graham MM, Lee P, et al. ⁶⁸ Ga-DOTATATE Compared with ¹¹¹ In-DTPA-Octreotide and Conventional Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Nuclear Medicine. 2016 Jun;57(6):872–8.

88. Cheng G. Non–Small-Cell Lung Cancer PET Imaging Beyond F18 Fluorodeoxyglucose. *PET Clin.* 2018 Jan;13(1):73–81.
89. Szyszko TA, Yip C, Szlosarek P, Goh V, Cook GJR. The role of new PET tracers for lung cancer. Vol. 94, *Lung Cancer.* Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 7–14.
90. Yip C, Blower PJ, Goh V, Landau DB, Cook GJR. Molecular imaging of hypoxia in non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 May 21;42(6):956–76.
91. Tachibana I, Nishimura Y, Shibata T, Kanamori S, Nakamatsu K, Koike R, et al. A prospective clinical trial of tumor hypoxia imaging with 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography and computed tomography (F-MISO PET/CT) before and during radiation therapy. *J Radiat Res.* 2013 Nov;54(6):1078–84.
92. Risse EK, Vooijs GP, van't Hof MA. Relationship between the Cellular Composition of Sputum and the Cytologic Diagnosis of Lung Cancer. *Acta Cytol.* 1987;31:170–6.
93. MacDougall B, Weinerman B. The value of sputum cytology. *J Gen Intern Med.* 1992 Jan;7(1):11–3.
94. Tockman MS, Gupta PK, Myers JD, Frost JK, Baylin SB, Gold EB, et al. Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells: a new approach to early lung cancer detection. *Journal of Clinical Oncology.* 1988 Nov;6(11):1685–93.
95. Kurie JM, Lee JS, Khuri FR, Broxson A, Yu R, Hong WK, et al. Autofluorescence Bronchoscopy in the Detection of Squamous Metaplasia and Dysplasia in Current and Former Smokers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 1998 Jul 1;90(13):991–5.
96. Kennedy TC, Hirsch FR, Miller YE, Prindiville S, Murphy JR, Dempsey E, et al. A randomized study of fluorescence bronchoscopy versus white-light bronchoscopy for early detection of lung cancer in high risk patients. *Lung Cancer.* 2000 Sep;29(1):244–5.
97. Li P, Liu S, Du L, Mohseni G, Zhang Y, Wang C. Liquid biopsies based on DNA methylation as biomarkers for the detection and prognosis of lung cancer. *Clin Epigenetics.* 2022 Dec 24;14(1):118.
98. Kapeleris J, Kulasinghe A, Warkiani ME, Vela I, Kenny L, O'Byrne K, et al. The Prognostic Role of Circulating Tumor Cells (CTCs) in Lung Cancer. *Front Oncol.* 2018 Aug 14;8.
99. Nicolazzo C, Barault L, Caponnetto S, De Renzi G, Belardinilli F, Bottillo I, et al. True conversions from RAS mutant to RAS wild-type in circulating tumor DNA from metastatic colorectal cancer patients as assessed by methylation and mutational signature. *Cancer Lett.* 2021 Jun;507:89–96.
100. Newman AM, Bratman S V, To J, Wynne JF, Eclow NCW, Modlin LA, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med.* 2014 May 6;20(5):548–54.
101. Kolenčik D, Narayan S, Thiele JA, McKinley D, Gerdtsen AS, Welter L, et al. Circulating Tumor Cell Kinetics and Morphology from the Liquid Biopsy Predict

- Disease Progression in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Following Resection. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 27;14(3):642.
102. Wang Z, Zhang XC, Feng WN, Zhang L, Liu XQ, Guo WB, et al. Circulating tumor cells dynamics during chemotherapy predict survival and response in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ther Adv Med Oncol*. 2023 Jan 22;15.
 103. Dall’Olio FG, Marabelle A, Caramella C, Garcia C, Aldea M, Chaput N, et al. Tumour burden and efficacy of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Feb 12;19(2):75–90.
 104. Thress KS, Paweletz CP, Felip E, Cho BC, Stetson D, Dougherty B, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med*. 2015 Jun 4;21(6):560–2.
 105. Ortiz-Cuaran S, Scheffler M, Plenker D, Dahmen Ilona, Scheel AH, Fernandez-Cuesta L, et al. Heterogeneous Mechanisms of Primary and Acquired Resistance to Third-Generation EGFR Inhibitors. *Clinical Cancer Research*. 2016 Oct 1;22(19):4837–47.
 106. Verzè M, Pluchino M, Leonetti A, Corianò M, Bonatti F, Armillotta MP, et al. Role of ctDNA for the detection of minimal residual disease in resected non-small cell lung cancer: a systematic review. *Transl Lung Cancer Res*. 2022 Dec;11(12):2588–600.
 107. Xia L, Mei J, Kang R, Deng S, Chen Y, Yang Y, et al. Perioperative ctDNA-Based Molecular Residual Disease Detection for Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study (LUNGCA-1). *Clinical Cancer Research*. 2022 Aug 2;28(15):3308–17.
 108. Chen X, Wang L, Su X, Luo S yuan, Tang X, Huang Y. Identification of potential target genes and crucial pathways in small cell lung cancer based on bioinformatic strategy and human samples. *PLoS One*. 2020 Nov 13;15(11):e0242194.
 109. Sawabata N, Nakamura T, Kawaguchi T, Watanabe T, Ouji NS, Ito T, et al. Circulating tumor cells detected only after surgery for non-small cell lung cancer: is it a predictor of recurrence? *J Thorac Dis*. 2020 Sep;12(9):4623–32.
 110. Yang D, Yang X, Li Y, Zhao P, Fu R, Ren T, et al. Clinical significance of circulating tumor cells and metabolic signatures in lung cancer after surgical removal. *J Transl Med*. 2020 Dec 17;18(1):243.
 111. Xie J, Yao W, Chen L, Zhu W, Liu Q, Geng G, et al. Plasma ctDNA increases tissue NGS-based detection of therapeutically targetable mutations in lung cancers. *BMC Cancer*. 2023 Mar 31;23(1):294.
 112. Li N, Wang B, Li J, Shao Y, Li M, Li J, et al. Perioperative circulating tumor DNA as a potential prognostic marker for operable stage I to IIIA non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2022 Feb 15;128(4):708–18.
 113. Lam VK, Zhang J, Wu CC, Tran HT, Li L, Diao L, et al. Genotype-Specific Differences in Circulating Tumor DNA Levels in Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 Apr;16(4):601–9.

114. Tsakonas G, Tadigotla V, Chakraborty SK, Stragliotto G, Chan D, Lewensohn R, et al. Cerebrospinal fluid as a liquid biopsy for molecular characterization of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2023 Aug;182:107292.
115. Ren F, Fei Q, Qiu K, Zhang Y, Zhang H, Sun L. Liquid biopsy techniques and lung cancer: diagnosis, monitoring and evaluation. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2024 Apr 1;43(1):96.
116. Pairawan S, Hess KR, Janku F, Sanchez NS, Mills Shaw KR, Eng C, et al. Cell-free Circulating Tumor DNA Variant Allele Frequency Associates with Survival in Metastatic Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2020 Apr 15;26(8):1924–31.
117. Asamura H, Nishimura KK, Giroux DJ, Chansky K, Hoering A, Rusch V, et al. IASLC Lung Cancer Staging Project: The New Database to Inform Revisions in the Ninth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023 May;18(5):564–75.
118. Detterbeck FC, Woodard GA, Bader AS, Dacic S, Grant MJ, Park HS, et al. The Proposed Ninth Edition TNM Classification of Lung Cancer. *Chest*. 2024 Oct;166(4):882–95.
119. Erasmus LT, Strange CD, Ahuja J, Agrawal R, Shroff GS, Marom EM, et al. Imaging of Lung Cancer Staging: TNM 9 Updates. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2024 Dec;45(6):410–9.
120. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022 Mar;17(3):362–87.
121. Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol*. 2021 Dec 1;7(12):1824.
122. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015 Sep;10(9):1243–60.
123. Travis WD. Pathology and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Thorac Surg Clin*. 2014 Aug;24(3):257–66.
124. Andrini E, Marchese PV, De Biase D, Mosconi C, Siepe G, Panzuto F, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Current Understanding and Challenges. *J Clin Med*. 2022 Mar 7;11(5):1461.
125. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 3;361(10):947–57.
126. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced *ALK* -Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 19;383(21):2018–29.
127. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic

- non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1307–16.
128. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 2012 Mar 12;18(3):378–81.
 129. Paik PK, Drilon A, Fan PD, Yu H, Rekhtman N, Ginsberg MS, et al. Response to MET Inhibitors in Patients with Stage IV Lung Adenocarcinomas Harboring *MET* Mutations Causing Exon 14 Skipping. *Cancer Discov.* 2015 Aug 1;5(8):842–9.
 130. Hu X, Fujimoto J, Ying L, Fukuoka J, Ashizawa K, Sun W, et al. Multi-region exome sequencing reveals genomic evolution from preneoplasia to lung adenocarcinoma. *Nat Commun.* 2019 Jul 5;10(1):2978.
 131. Lam VK, Tran HT, Banks KC, Lanman RB, Rinsurongkawong W, Peled N, et al. Targeted Tissue and Cell-Free Tumor DNA Sequencing of Advanced Lung Squamous-Cell Carcinoma Reveals Clinically Significant Prevalence of Actionable Alterations. *Clin Lung Cancer.* 2019 Jan;20(1):30-36.e3.
 132. Sands JM, Nguyen T, Shivdasani P, Sacher AG, Cheng ML, Alden RS, et al. Next-generation sequencing informs diagnosis and identifies unexpected therapeutic targets in lung squamous cell carcinomas. *Lung Cancer.* 2020 Feb;140:35–41.
 133. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2016 Nov 10;375(19):1823–33.
 134. Sequist L V., Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, et al. First-Line Gefitinib in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring Somatic *EGFR* Mutations. *Journal of Clinical Oncology.* 2008 May 20;26(15):2442–9.
 135. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2021 Oct 20;39(30):3391–402.
 136. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, Kim SW, Yang JCH, Riely GJ, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With *EGFR* Exon 20 Insertion–Positive Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2021 Dec 16;7(12):e214761.
 137. Kim AS, Bartley AN, Bridge JA, Kamel-Reid S, Lazar AJ, Lindeman NI, et al. Comparison of Laboratory-Developed Tests and FDA-Approved Assays for *BRAF*, *EGFR*, and *KRAS* Testing. *JAMA Oncol.* 2018 Jun 1;4(6):838.
 138. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazières J, et al. Trastuzumab Deruxtecan in *HER2* -Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2022 Jan 20;386(3):241–51.
 139. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Annals of Oncology.* 2021 Dec;32(12):1637–42.

140. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non–Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024 May;22(4):249–74.
141. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 May 10;38(14):1608–32.
142. Wagner G, Stollenwerk HK, Klerings I, Pecherstorfer M, Gartlehner G, Singer J. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non–small cell lung cancer (NSCLC): a systematic literature review. *Oncoimmunology*. 2020 Jan 16;9(1).
143. Underwood JJ, Quadri RS, Kalva SP, Shah H, Sanjeeviah AR, Beg MS, et al. Liquid biopsy for cancer: Review and implications for the radiologist. Vol. 294, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2020. p. 5–17.
144. Boers J, Venema CM, de Vries EFJ, Glaudemans AWJM, Kwee TC, Schuurung E, et al. Molecular imaging to identify patients with metastatic breast cancer who benefit from endocrine treatment combined with cyclin-dependent kinase inhibition. *Eur J Cancer*. 2020 Feb 1;126:11–20.
145. Gombos A, Venet D, Ameye L, Vuylsteke P, Neven P, Richard V, et al. FDG positron emission tomography imaging and ctDNA detection as an early dynamic biomarker of everolimus efficacy in advanced luminal breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021 Dec 1;7(1).
146. Camera S, Telli TA, Woff E, Vandeputte C, Kehagias P, Guiot T, et al. Prognostic value of the pace of tumor progression as assessed by serial 18 F-FDG PET/CT scan and liquid biopsy in refractory colorectal cancer: The coriolan trial. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 1;12(10):1–11.
147. Calabretta E, di Trani M, Corrado F, Sollini M, Cristaldi V, Marino F, et al. Baseline circulating tumour DNA and interim PET predict response in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2024 Feb 1;204(2):514–24.
148. Fiala O, Baxa J, Svaton M, Benesova L, Ptackova R, Halkova T, et al. Combination of Circulating Tumour DNA and 18F-FDG PET/CT for Precision Monitoring of Therapy Response in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *Cancer Genomics Proteomics*. 2022 Mar 1;19(2):270–81.
149. Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM, Esfahani MS, Moding EJ, Stehr H, et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection. *Nature*. 2020 Apr 9;580(7802):245–51.
150. Morbelli S, Alama A, Ferrarazzo G, Coco S, Genova C, Rijavec E, et al. Circulating tumor DNA reflects tumor metabolism rather than tumor burden in chemotherapy-naive patients with advanced non–small cell lung cancer: 18F-FDG PET/CT study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017 Nov 1;58(11):1764–9.

151. Nygaard AD, Holdgaard PC, Spindler KLG, Pallisgaard N, Jakobsen A. The correlation between cell-free DNA and tumour burden was estimated by PET/CT in patients with advanced (. Br J Cancer. 2014 Jan 21;110(2):363–8.
152. Winther-Larsen A, Demuth C, Fledelius J, Madsen AT, Hjorthaug K, Meldgaard P, et al. Correlation between circulating mutant DNA and metabolic tumour burden in advanced non-small cell lung cancer patients. Br J Cancer. 2017 Aug 22;117(5):704–9.
153. Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, Newman AM, Stehr H, Azad TD, et al. Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. Cancer Discov. 2017 Dec 1;7(12):1394–403.
154. Abbosh C, Frankell AM, Harrison T, Kisistok J, Garnett A, Johnson L, et al. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. Nature. 2023 Apr 20;616(7957):553–62.
155. Maleki EH, Bahrami AR, Matin MM. Cancer cell cycle heterogeneity as a critical determinant of therapeutic resistance. Genes Dis. 2024 Jan;11(1):189–204.
156. Housman G, Byler S, Heerboth S, Lapinska K, Longacre M, Snyder N, et al. Drug Resistance in Cancer: An Overview. Cancers (Basel). 2014 Sep 5;6(3):1769–92.
157. Pu X, Li Z, Wang X, Jiang H. Ascites and Serial Plasma Circulating Tumor DNA for Predicting the Effectiveness of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Peritoneal Carcinomatosis. Front Oncol. 2022 Jan 25;12.
158. Diehl F, Li M, Dressman D, He Y, Shen D, Szabo S, et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005 Nov 8;102(45):16368–73.
159. Zhou C, Yuan Z, Ma W, Qi L, Mahavongtrakul A, Li Y, et al. Clinical utility of tumor genomic profiling in patients with high plasma circulating tumor DNA burden or metabolically active tumors. J Hematol Oncol. 2018 Nov 6;11(1).
160. Lv Z, Fan J, Xu J, Wu F, Huang Q, Guo M, et al. Value of 18F–FDG PET/CT for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 849 Chinese patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 May 21;45(5):735–50.
161. Zhang R, Shi K, Hohenforst-Schmidt W, Steppert C, Sziklavari Z, Schmidkonz C, et al. Ability of 18F-FDG Positron Emission Tomography Radiomics and Machine Learning in Predicting KRAS Mutation Status in Therapy-Naive Lung Adenocarcinoma. Cancers (Basel). 2023 Jul 19;15(14):3684.
162. Chang GH, Kurzrock R, Tran L, Schwaederle M, Hoh CK. *TP53* mutations and number of alterations correlate with maximum standardized uptake value (SUVmax) determined by positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) [18F] fluorodeoxyglucose (18F-FDG PET). Oncotarget. 2018 Mar 6;9(18):14306–10.

8.EKLER



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: egetaek@gmail.com

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Dolaşımdaki Tümör DNA'sı ve F-18 FDG PET/BT ile Saptanan Metabolik Parametrelerin İlişkisinin İncelenmesi
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Aziz Murat Argon
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Dr. Ekin Cemre Bayram Tokaç Dr. Recep Halit Tokaç Doc. Dr. Ayça Aykut Doc. Dr. Asude Durmaz Prof. Dr. Haluk Akın
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nükleer Tıp ABD, 35100, Bornova/İZMİR
DESTEKLEYİCİ	
ARAŞTIRMA TİPİ	Niceliksel Analitik Kesitsel

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 24-8T/103	Tarih: 22.08.2024
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üyelerince Oy birliği ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu Başkan	Tıbbi Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Yasemin Yıldırım Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Aysun Ekşioğlu Raportör	Ebelik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Aliye Mandıracıoğlu Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Cengiz Çavuşoğlu Üye	Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	Hayır	Evet	Online Katıldı

Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu	e-imza	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05
---	--------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 390 2134 e-mail: egetaek@gmail.com

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Prof. Dr. Mehmet Çağdaş Eker Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Oya Türkoğlu Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Şafak Dağhan Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği A.D.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	Hayır	Hayır	İzinli (Görevli)
Prof. Dr. Yasemin Eraç Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Gülbin Rudarlı Üye	Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD.	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Tahir Atik Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Hayır	Toplantıya Katılmadı
Doc. Dr. Serhad Nalçacı Üye	Göz Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	Hayır	Hayır	İzinli (Görevli)
Doc. Dr. Fatih Oltulu Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Fatma Sert Üye	Radyasyon Onkolojisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Nur Soyer Üye	Hematoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Zümrüt Şahbudak Bal Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı	Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. ALİ TEKİN Üye	Çocuk Cerrahisi/Çocuk Ürolojisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi A.D.	E	Hayır	Evet	Online Katıldı

Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu	e-imza	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05
---	--------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!	
Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.	
Bu çalışmanın adı ne?	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Dolaşımdaki Tümör DNA'sı ve F-18 FDG PET/BT ile Saptanan Metabolik Parametrelerin İlişkisinin İncelenmesi
Bu çalışmanın amacı ne?	İleri evre küçük hücre dışı akciğer kanserinde HDAK hastalarında, likit biyopsi parametreleri ile FDG PET/BT ile belirlenen metabolik parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi. Bu inceleme ile ileri evre KHDAK hastalarında prognoz tayini ve test araçlarının kullanımının iyileştirilmesi için literatüre katkı sağlamak çalışmamızın amacını oluşturmaktadır.
Size nasıl bir uygulama yapılacak?	Araştırma sürecinde size yapılması planlanan herhangi bir uygulama bulunmamaktadır. Çalışmada arşiv dosyalarında mevcut veriler kullanılacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?	Çalışma sürecinde herhangi bir tetkik ya da tedavi planlanmamaktadır.
Ne kadar zamanınızı alacak?	Çalışmada hastanın onay süreci dışında hastanın zamanını alacak herhangi bir süreç bulunmamaktadır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?	50
Sizden alınacak biyolojik materyallere (kan, idrar ve doku örnekleriniz) ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (Analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceği açıklanmalı),	Çalışma retrospektif formatında olduğu için herhangi bir girişim ve tedavi planlanmamaktadır. Arşivden elde edilen veriler üniversitemiz bünyesinde istatistik sürecine tabi tutulacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?	Sizden beklenen çalışma ile ilgili bilgilendirici onam sürecini onaylamanızdır. Bunun dışında herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?	Katılımcı olmanız, küçük hücre dışı akciğer kanseri tanılı olgularda, likit biyopsi sonuçları ile FDG PET/BT görüntüleme bulguları arasındaki ilişkiyi incelememizi sağlayacak olup, çalışma sürecinde size/diğer katılımcılara kişi bazında herhangi bir yararı mevcut değildir.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?	Elde edilen veriler ışığında dahil edilme-çıkarılma kriterleri belirlenmiş olup bu kriterler dışında katılımınıza engel teşkil edecek bir durum söz konusu değildir.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?	Herhangi bir zarar söz konusu değildir.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur?	Çalışmaya katılmak istemezseniz veya çalışmaya katılmanız halinde, çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılmak isterseniz, ceza almayacaksınız, hiçbir hukuki yaptırımla karşılaşmayacaksınız veya çalışmaya başlamadan önce sahip olduğunuz haklarınızı kaybetmeyeceksiniz. Verileriniz kullanılmayacaktır.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?	Yoktur.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?
Herhangi bir ücret ödenmesi söz konusu değildir.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?
Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bu çalışmada size ait hangi kişisel veriler ve kişisel sağlık verileri kullanılacaktır?
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Araştırma kapsamında toplanacak kişisel verilerin, 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na uygun toplanıp işlenecek, toplama/işleme amacından başka bir amaç için kullanılmayacak ve paylaşılmayacak, gönüllünün olurlarını geri çekmesi, araştırmanın sonlanması veya kişisel verilerin işlenmesinin son bulmasıyla veriler imha edilecek ve toplanan kişisel verilerin destekleyici, sözleşmeli araştırma kuruluşları ve iştirakleri ile paylaşılmayacak, söz konusu hizmet, Kişisel Sağlık Verileri Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve yürürlükteki mevzuata uygun yürütülecektir.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri
1- Adı, soyadı: Aziz Murat Argon
2- Ulaşılabilir telefon numarası: 533 659 5508
3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nükleer Tıp ABD, 35100, Bornova/İZMİR

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Klinik araştırma kapsamında elde edilen tüm kişisel verilerim ile tüm kişisel sağlık verilerimin, bilimsel çalışmalarda kullanılmasını kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. "Bilgilerin gizliliği" başlığı altında belirtilen koşulları kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON		
TARİH		

OLGU RAPOR FORMU

Araştırmanın Adı: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Dolaşımdaki Tümör DNA'sı ve F-18 FDG PET/BT ile Saptanan Metabolik Parametrelerin İlişkisinin İncelenmesi

Olgu Rapor Formu Dolduran Araştırmacı/lar:

Araştırmacıya Katılacak Gönüllünün

Çalışma Kayıt No:

Hastane kayıtlarından alınan bilgiler:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Hasta Grubu:

Tanı tarihi:

Patoloji alt tipi:

PET/BT Tarihi:

Likit Biyopsi Tarihi:

Tüm Vücut volümetrik PET/BT parametreleri (MTV, SUVmean, SUVmax, TLG):

Likit Biyopsi sonuçları (VAFmax, VAFmean, toplamVAF, ctDNA varlığı, mutasyonlar, mutasyon sayısı):

Diğer hastalıkları:

Doktor notu:

Formun doldurulduğu tarih:

Araştırmacı/ İmza:

VERİ TOPLAMA FORMU ÖRNEĞİ

Tarih:

Çalışma Adı/Kodu: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Dolaşımdaki Tümör DNA'sı ve F-18 FDG PET/BT ile Saptanan Metabolik Parametrelerin İlişkisinin İncelenmesi

- Hastane Protokolü,

- Yaş

- Cinsiyet

- Tanı Tarihi

- Pet ve Likit Biyopsi Tarihleri

- Patoloji

- FDG PET/BT ile Belirlenen Metabolik Parametreler (SUVmax, SUVmean, SUVpeak, MTV, TLG),

- Likit Biyopsi Sonuçları (ctDNA varlığı, mutasyonlar, VAF değerleri)

Prof. Dr. Aziz Murat Argon

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Nükleer Tıp ABD



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Asistan Bürosu



Sayı :E-71437136-903.05-2411138
Konu :Dr. Recep Halit TOKAÇ

Dağıtım Yerlerine

İlgi : 28.04.2025 tarihli ve 2410126 sayılı yazı.

Anabilim Dalınızda araştırma görevlisi görev yapmakta olan Dr. Recep Halit TOKAÇ'ın "Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Dolaşımdaki Tümör DNA'sı ve FDG PET/BT ile Saptanan Metabolik Parametrelerin İlişkisinin İncelenmesi" konulu tezi, Tez Çalışması Benzerlik Tespit Yazılım Programında incelenmiş olup, tez savunma sınavına girmesi, Dekanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Devrim BOZKURT
Dekan

Dağıtım:
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Sayın Prof. Dr. Aziz Murat ARGON

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSV38V179F0

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/ege-universitesi-ebys>

Adres:Üniversite Cad.No:9 35100 Bornova/İzmir
Telefon:+90 (232) 390 39 55 Faks:+90 (232) 388 11 15
e-Posta:tipasistan@mail.ege.edu.tr Web:www.ege.edu.tr
Kep Adresi:egeuniversitesi@egeuniversitesi.hs03.kep.tr

Bilgi için: M. Mahir TURAN
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni
Tel No: 3903954



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.