

T.C.  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**AKCİĞER KANSERİNDE BRONKOSKOPİK  
BİYOBELİRTEÇ OLARAK ADEZYON  
MOLEKÜLLERİNİN (VCAM VE ICAM)  
ARAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. Burcu Nur GÜLBAHAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Alperen AKSAKAL

ERZURUM-2025



## ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Burcu Nur GÜLBAHAR	Sınav tarihi: 11 /03 / 2025
Anabilim Dalı : Göğüs Hastalıkları	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç. Dr. Alperen AKSAKAL 05.01.2024	
Tezin Konusu ve Başlığı : Akciğer Kanseriinde Bronkoskopik Biyobelirteç Olarak Adezyon Moleküllerinin (VCAM ve ICAM) Araştırılması Belirlenme Tarihi :05.01.2024	
Tezin Niteliği : <input checked="" type="checkbox"/> Tıpta Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Klinik Çalışmalar (x) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel <input type="checkbox"/> Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: <input checked="" type="checkbox"/> Yüz yüze katılım sağlanarak <input type="checkbox"/> Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR	
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tez, jüri üyelerince “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak; <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
1. Tez Sınavı <input type="checkbox"/> Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)	
2. Tez Sınavı <input type="checkbox"/> Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

III. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Leyla SAĞLAM	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Mehmet MERAL	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Alperen AKSAKAL	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi	

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ix</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>x</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Tanım .....	3
2.2. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi .....	3
2.3. Akciğer Kanseri Patofizyolojisi .....	4
2.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri .....	5
2.4.1. Tütün Ürünleri Kullanımı.....	5
2.4.2. Çevresel ve Mesleksel Maruziyet.....	6
2.4.3. Beslenme ve Diyet.....	7
2.4.4. Genetik .....	8
2.4.5. Onkojenik Virüsler .....	8
2.5. Semptom ve Bulgular .....	9
2.5.1. İntratorasik Klinik Belirtiler .....	9
2.5.1.1. Öksürük .....	9
2.5.1.2. Dispne .....	9
2.5.1.3. Ses Kısıklığı.....	10
2.5.1.4. Plevral Tutulum .....	10
2.5.1.5. Vena Cava Süperior Sendromu .....	10
2.5.1.6. Pancoast Sendromu.....	10
2.5.2. Extratorasik Metastazların Klinik Belirtileri .....	11
2.5.3. Paraneoplastik Sendromlar .....	11
2.6. Tanı Yöntemleri .....	12
2.6.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri.....	12

2.6.1.1. Anamnez .....	12
2.6.1.2. Fizik Muayene .....	12
2.6.1.3. Biyokimyasal Tetkikler .....	13
2.6.1.4. Radyolojik İncelemeler.....	14
2.6.1.4.1. Direkt Grafi.....	14
2.6.1.4.2. Floroskopi .....	14
2.6.1.4.3. Ultrasonografi .....	15
2.6.1.4.4. Bilgisayarlı Tomografi.....	15
2.6.1.4.5. Magnetik Rezonans Görüntüleme .....	15
2.6.1.4.6. Nükleer tıp yöntemleri: (Talyum 201, Galyum 67, Teknesyum 99 sintigrafileri, pozitron emisyon tomografisi (PET)) .....	15
2.6.1.5. Balgam Sitolojisi .....	16
2.6.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri.....	16
2.6.2.1. Bronkoskopi.....	16
2.6.2.2. EBUS .....	16
2.6.2.3. Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu ve Biyopsisi .....	17
2.6.2.4. Plevral Sıvı Aspirasyonu ve Plevra Biyopsisi .....	17
2.6.2.5. Mediastinoskopi, Mediastinotomi .....	17
2.6.2.6. Torakoskopi, Torakotomi .....	17
2.6.2.7. Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi (Video Assisted Thoracic Surgery, VATS) .....	18
2.6.2.8. Lenf Nodu Biyopsisi.....	18
2.6.2.9. Biyobelirteçler .....	18
2.7. Akciğer Kanserinde Histolojik Sınıflama .....	23
2.7.1. Adenokarsinom .....	26
2.7.2. Skuamöz Hücreli Karsinom .....	26
2.7.3. Küçük Hücreli Karsinom.....	26
2.7.4. Büyük Hücreli Karsinom.....	27
2.8. Akciğer Kanseri Evreleme .....	27
2.9. Akciğer Kanserinde Tedavi.....	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>32</b>
3.1. Hasta Grupları .....	32

3.1.1. Hasta Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	32
3.1.1.1. Malign Hasta Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	32
3.1.1.2. Benign Hasta Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	33
3.1.1.3. Kontrol Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	33
3.1.2. Hasta Grubu Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri .....	33
3.1.2.1. Malign-Benign Hasta Grubu Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri ....	33
3.1.2.2. Kontrol Grubu Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri .....	34
3.2. Fiberoptik Fleksible Bronkoskopi .....	34
3.3. Biyokimya Analizleri .....	36
3.4. İstatistik Analizleri .....	37
3.5. Örneklem Büyüklüğü .....	37
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>39</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>55</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>63</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>64</b>

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için ilişkili biyobelirteçlere genel bakış.....	19
<b>Tablo 2.</b> 8.TNM Sınıflaması.....	27
<b>Tablo 3.</b> 9. TNM sınıflaması .....	29
<b>Tablo 4.</b> Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı değerleri .....	39
<b>Tablo 5.</b> Serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 değişkenlerinin tanımlayıcı istatistik değerleri.....	40
<b>Tablo 6.</b> Malign, benign hastalar ve kontrol grubu ile yaş karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo 7.</b> Malign, benign hastalar ve kontrol grubunda serum ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 8.</b> Malign ve benign hastalarda bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 9.</b> Malign ve benign hastalarda serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeylerinin Roc Analizi .....	45
<b>Tablo 10.</b> Malign ve benign hastaların 1 yıllık takip süresince mortalite sayı ve yüzdeleri.....	47
<b>Tablo 11.</b> Histolojik Tip ile serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri karşılaştırılması .....	49
<b>Tablo 12.</b> Histolojik alt grup ile serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 13.</b> Tümör çapı ile serum ve bronkoskopik lavajda ölçülen ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri arasındaki korelasyon karşılaştırılması	51
<b>Tablo 14.</b> Tümör evresi ile serum ve bronkoskopik lavajda ölçülen ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri arasındaki korelasyon karşılaştırılması	52
<b>Tablo 15.</b> Metastaz yeri ile serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri karşılaştırılması .....	53

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Akciğer kanseri hücrelerinde VCAM-1'in akciğer ve kemik metastazındaki rolü. ....	22
<b>Şekil 2.</b> Tümör yüzeyindeki VCAM-1 izoformları ile makrofajlardaki VLA-4 izoformları arasındaki etkileşim .....	23
<b>Şekil 3.</b> Merkezimizde bulunan fleksibl bronkoskopi seti.....	35
<b>Şekil 4.</b> Merkezimizde bulunan Olympus marka Video Prosesör .....	35
<b>Şekil 5.</b> Merkezimizde kullanılan mukus toplama kabı.....	36
<b>Şekil 6.</b> Roc eğrisi .....	47
<b>Şekil 7.</b> Malign ve benign hastaların sağkalım eğrisi .....	48

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>ADH</b>	: Antidiüretik Hormon
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>ALK</b>	: Anaplastic Lymphoma Kinase
<b>BF</b>	: Bronş Fırçalama
<b>BL</b>	: Bronş Lavaj
<b>BMB</b>	: Bronş Mukoza Biyopsisi
<b>BRAF/MEK</b>	: B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Protein/ Mitogen-Activated Protein Kinase
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CAF</b>	: Cancer-Associated Fibroblast
<b>CAF-CM</b>	: Cancer Associated Fibroblast Conditioned Medium
<b>CD 54</b>	: Cluster of Differentiation 54
<b>COX 2</b>	: Cyclooxygenase-2
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>CYFRA 21-1</b>	: Cytokeratin Fraction 21-1
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>EBUS</b>	: Endobronşiyal Ultrasonografi
<b>EBV</b>	: Epstein-Barr Virüsü
<b>ECM</b>	: Extracellular Matrix
<b>EGFR</b>	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
<b>EMT</b>	: Epithelial-Mesenchymal Transition
<b>EP1</b>	: Prostaglandin E 2 Receptor 1
<b>ERM</b>	: Ezrin/Radixin/Moesin
<b>FOB</b>	: Fiberoptik Bronkoskopi
<b>GLOBOCAN</b>	: Global Cancer Observatory (Global Kanser Gözlemevi)
<b>GTPAZ</b>	: Guanozin Trifosfataz
<b>HE-4</b>	: Human Epididimis-4
<b>HER2</b>	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

<b>HIF</b>	: Hypoxia-Inducible Factor
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
<b>HPV</b>	: Human Papilloma Virüs
<b>IARC</b>	: International Agency for Research on Cancer
<b>IASLC</b>	: The International Association for the Study of Lung
<b>ICAM-1</b>	: Intercellular Adhesion Molecule-1
<b>IL-6</b>	: Interleukin-6
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon gama
<b>KHAK</b>	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
<b>KHDAK</b>	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>KRAS</b>	: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue
<b>LFA-1</b>	: Lymphocyte Function-Associated Antigen 1
<b>MAPK</b>	: Mitojenle Aktive Edilmiş Protein Kinazlar
<b>MET</b>	: Mesenchymal-Epithelial Transition
<b>MMP</b>	: Matrix Metaloproteinaz
<b>MPGES-1</b>	: Mikrozomal Prostaglandin E Sentaz-1
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>mRNA</b>	: Messenger Ribonucleic Acid
<b>NACL</b>	: Sodyum Klorür
<b>NF-CM</b>	: Normal Fibroblast Conditioned Medium
<b>NNK</b>	: Metilnitrosamino-Piridil-Bütanon
<b>NOS</b>	: Başka Türü Belirtilmemiş
<b>NTRK</b>	: Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
<b>NUT</b>	: Testisteki Nükleer Protein
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PTGS</b>	: Post-Transcriptional Gene Silencing
<b>RB1</b>	: Retinoblastoma Protein 1
<b>RET</b>	: Rearranged During Transfection
<b>ROS 1</b>	: Repressor of Silencing 1
<b>TBNA</b>	: Transbronşiyal İğne Aspirasyon Biyopsisi

<b>TGF-B</b>	: Transforming Growth Factor
<b>TKI</b>	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor Alpha
<b>TNM</b>	: Tümör-Nodül-Metastaz
<b>TP53</b>	: Tumor Protein 53
<b>UICC</b>	: Union for International Cancer Control
<b>VATS</b>	: Video Assisted Thoracic Surgery
<b>VCAM-1</b>	: Vascular Cell Adhesion Molecule-1
<b>VEGF</b>	: Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VKSS</b>	: Vena Kava Süperior Sendromu
<b>VLA-4</b>	: Very Late Antigen-4

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, hem akademik hem de kişisel gelişimime büyük katkı sağlayan başta sayın Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Leyla SAĞLAM olmak üzere bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet MERAL, Prof. Dr. Elif Yılmazel UÇAR, Prof. Dr. Ömer ARAZ, Doç. Dr. Buğra KERGET, Doç. Dr. Alperen AKSAKAL' a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle bilgileri, fikirleri ile bana yol gösteren, akademi dışı konularda dahi desteklerini esirgemeyen, tez çalışmam süresince sabırla yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. Alperen AKSAKAL' a derin şükranlarımı sunarım.

Tezime dahil edilen hastaların seçimi ve numune toplama süreçlerindeki katkısı için sorumlu hemşiremiz Ayşe KABUL' e, biyokimya teknisyeni Ahmet MASAT'a, numunelerin analiz süreçlerinde gösterdiği özen için Prof. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e ve desteğini esirgemeyen Kamber KAŞALI'ye özel teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz ve sekreterlerimize teşekkürlerimi sunarım.

Yürüdüğüm her yolda, verdiğim her kararda yanımda olan; her tür başarımda en büyük paya sahip olan; sevgi, güven ve desteğini her an hissettiğim ve ömrüm boyunca en özel insan kalacak olan çok çok değerli sevgili annem Serap TOPAL' a, hayatım boyunca bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli babam Muhsin TOPAL'a, her daim iyi ki varlar dediğim kardeşlerim İbrahim Can ve Gökçe Naz TOPAL'a, sırdaşım, dert ortağım, biricik meslektaşım, ablam Dr. Şeyma TOPAL'a, hayat yolunda yanımda olan, zorlu asistanlık ve tez sürecinde desteğini esirgemeyen, yol arkadaşım, biricik eşim ve meslektaşım Dr. Kenan GÜLBAHAR' a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla Dr. Burcu Nur GÜLBAHAR

## ÖZET

### **Akciğer Kanserinde Bronkoskopik Biyobelirteç Olarak Adezyon Moleküllerinin (VCAM ve ICAM) Araştırılması**

**Amaç:** Akciğer kanseri, dünyada yüksek mortalite oranına sahip malignitelerden biridir. Hastalığın erken teşhisi ve prognozun belirlenmesi için biyobelirteçlerin önemi giderek artmaktadır. Bu çalışmada, bronkoskopik ve serum biyobelirteçleri olarak adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1 ve ICAM-2) düzeylerinin akciğer kanseri tanı ve takibindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız prospektif olup çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde 01.11.2023-01.12.2024 tarihleri arasında bronkoskopi yapılan 84 hasta ve 24 sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Bronkoskopi yapılan hastalar patolojik sonuçlarına göre malign ve benign olarak iki gruba ayrıldı ve bu hastalardan hem bronkoskopik lavaj hem de serum örnekleri alındı. Kontrol grubundan ise yalnızca serum örnekleri alındı. Fiberoptik bronkoskopi işlemi sırasında alınan bronş lavajları ve tüm katılımcılardan elde edilen serum örneklerinden ELISA yöntemi ile VCAM-1, ICAM-1 ve ICAM-2 düzeyleri çalışıldı. Sonuçlar SPSS 27 istatistik paket programı ile analiz edildi.

**Bulgular:** Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda hem bronkoskopik lavajda hem de serumda VCAM-1, ICAM-1 ve ICAM-2 seviyelerinin benign grup ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Ayrıca bu moleküllerden özellikle ICAM-2'nin hem serum hem de bronkoskopik lavajda maligniteyi göstermede güçlü bir ilişkisi olduğu tespit edildi. Histolojik alt grupları değerlendirdiğimizde ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri grubunda bronkoskopik lavaj ICAM-1 düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü.

**Sonuç:** Bronkoskopik lavajda ve serumda ölçülen ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 seviyeleri akciğer kanseri tanılı hastalarda anlamlı yüksek bulundu. Özellikle hem serum hem de bronkoskopik lavajda tespit edilen ICAM-2 düzeyi, maligniteyi ayırt etmede güçlü bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Bronkoskopik lavaj, akciğer kanseri tanı ve takibinde değerli bir araç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, Bronkoskopik lavaj, VCAM-1, ICAM-1, ICAM-2, adezyon molekülleri

## ABSTRACT

### **Investigation of Adhesion Molecules (VCAM and ICAM) As Bronchoscopic Biomarkers in Lung Cancer**

**Objective:** Objective: Lung cancer is one of the malignancies with a high mortality rate worldwide. The importance of biomarkers for early diagnosis of the disease and determination of prognosis is increasing. In this study, we aimed to investigate the role of adhesion molecules (VCAM-1, ICAM-1 and ICAM-2) levels as bronchoscopic and serum biomarkers in the diagnosis and follow-up of lung cancer.

**Materials and Methods:** Our study was prospective and included 84 patients who underwent bronchoscopy between 01.11.2023-01.12.2024 in the Chest Diseases Clinic of Atatürk University Medical Faculty Research Hospital and a control group of 24 healthy volunteers. Patients who underwent bronchoscopy were divided into two groups as malignant and benign according to their pathological results and both bronchoscopic lavage and serum samples were taken from these patients. Only serum samples were obtained from the control group. Bronchial lavages obtained during fibreoptic bronchoscopy and serum samples obtained from all participants were analysed for VCAM-1, ICAM-1 and ICAM-2 levels by ELISA. The results were analysed with SPSS 27 statistical package programme.

**Results:** VCAM-1, ICAM-1 and ICAM-2 levels in both bronchoscopic lavage and serum were found to be significantly higher in patients diagnosed with lung cancer compared to benign group and healthy control group ( $p < 0.05$ ). In addition, ICAM-2 was found to have a strong association with malignancy in both serum and bronchoscopic lavage. When we evaluated the histological subgroups, it was seen that the bronchoscopic lavage ICAM-1 level was higher in the non-small cell lung cancer group.

**Conclusion:** ICAM-1, ICAM-2 and VCAM-1 levels measured in bronchoscopic lavage and serum were significantly higher in patients with lung cancer. Especially ICAM-2 level detected in both serum and bronchoscopic lavage is a strong biomarker for differentiating malignancy. Bronchoscopic lavage may be a valuable tool in the diagnosis and follow-up of lung cancer.

**Keywords:** Lung cancer, Bronchoscopic lavage, VCAM-1, ICAM-1, ICAM-2, adhesion molecules

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, akciğer parankimi veya bronş epitel hücrelerinden kaynaklanan kontrolsüz hücre çoğalması şeklinde ilerleyen malign bir hastalıktır (1). Akciğer kanserinin tanı ve tedavisindeki zorluklar, akciğer kanserinin mortalite oranının oldukça yüksek olmasına neden olur. Erken tanı, hastalığın yönetimi ve tedavi başarısı için oldukça önemlidir. Ancak, erken evrelerde akciğer kanserinin belirgin semptomları olmayabilir, bu da tanının gecikmesine yol açar. Bu nedenle, biyobelirteçlerin tanı ve prognozda kullanımı, erken tanı ve etkili tedavi sağlanması açısından önemli olabilir.

Adhezyon molekülleri, VCAM (Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü) ve ICAM (Hücreler Arası Adhezyon Molekülü) hücrelerin birbirine ve çevreleyen matrikse bağlanmasını sağlayan proteinlerdir. Bu moleküller; hücrel sinyalizasyon, hücre göçü, inflamasyon ve tümör metastazı gibi çeşitli biyolojik süreçlerde önemli roller oynamaktadır (2).

VCAM, vasküler endotel hücreleri tarafından sentezlenen ve özellikle inflamasyon ve tümör hücrelerinin endotelyal hücrelere yapışmasında etkili olan bir moleküldür. ICAM ise, birçok hücre tipi tarafından sentezlenen ve hücreler arası etkileşimlerde önemli olan başka bir adezyon molekülüdür. Özellikle akciğer kanserinde bu moleküllerin düzeyleri ve aktiviteleri, hastalığın progresyonu ve metastazları ile ilgili önemli bilgiler sağlayabilir (3). Dolayısıyla, VCAM ve ICAM'ın kanser biyolojisindeki rollerini anlamak, bu moleküllerin potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmede önemli bir adım olabilir. Bronkoskopik lavaj akciğer kanseri tanısında kullanılan önemli bir yöntem olabilir (4). Benzer şekilde, kandaki biyomoleküllerin analizi de hastalığın tanısında ve takibinde kullanılır (5). VCAM ve ICAM gibi adezyon moleküllerinin bronkoskopik lavaj sıvısında ve serum düzeylerinin incelenmesi, bu moleküllerin akciğer kanseri tanısı ve takibindeki potansiyel rolünü aydınlatmaya yardımcı olabilir. Bu yaklaşım, noninvaziv ve minimal invaziv biyobelirteçlerin kullanımına yönelik artan ilgiyle uyumlu olup hastalar için daha invaziv olmayan tanı yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmamızın temel amacı, akciğer kanserinin tanısında VCAM ve ICAM 1-2'nin rolünü araştırmaktır. Bronkoskopik lavaj sıvıları ve serumdaki bu moleküllerin düzeylerinin akciğer kanseri tanısı alan hastalarda histopatolojik tip, prognoz, tanı anındaki evreleme ve 1 yıllık sağkalımı göstermedeki rolünü belirlemeyi amaçlıyoruz.

Çalışmamızın bu moleküllerin akciğer kanseri patofizyolojisindeki rolünü daha iyi anlamamıza ve potansiyel olarak yeni biyobelirteçler olarak kullanımını değerlendirmemize yardımcı olmasını hedefliyoruz. Akciğer kanserinin patofizyolojisinde önemli rol oynayan adezyon molekülleri olan VCAM ve ICAM 1-2 düzeylerini hem serumda hem de bronkoskopik lavaj sıvısında ölçerek, bunların akciğer kanserinin histopatolojik tipi, prognozu, başlangıç evresi ve bir yıllık sağkalım oranları ile olan ilişkisini araştırmayı hedefliyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Akciğer kanseri, akciğer hücrelerindeki genetik farklılaşma sonrasında fonksiyonların kaybolduğu, kontrolsüz hücre çoğalması şeklinde ilerleyen malign bir hastalıktır (6). Akciğer kanseri bronş epitelinden köken alan, dünya genelinde sık görülen ve en yüksek ölüm oranına sahip kanser türlerinden biridir (7). Küçük hücreli dışı ve küçük hücreli akciğer kanseri olmak üzere iki ana subtip ve diğer alt tiplere sahiptir. Akciğer kanseri genellikle agresif seyirli olması ve ileri evrede ortaya çıkmasıyla karakterizedir (8). Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'i sigara ile ilişkili iken son yıllarda sigara içmeyenlerdeki akciğer kanseri oranında artış gözlenmektedir (8). Akciğer kanseri ayrıca birçok çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu gelişmektedir. Akciğer kanserinin tanı ve tedavisine yönelik birçok moleküler ve biyokimyasal çalışma gerçekleştirilmesine rağmen akciğer kanseri nedeniyle yaşanan ölümler artmaya devam etmektedir (9).

### 2.2. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın ortalarından bu yana toplum sağlığını tehdit eden ve yüksek mortalite ile morbiditeye yol açan bir hastalık haline gelmiştir (10). Akciğer kanseri, dünya genelinde kanser kaynaklı ölümlerin en yaygın sebeplerinden birisidir. Kanser kaynaklı ölümlerde erkeklerde birinci, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (8). Küresel Kanser Gözlemevi'nin (GLOBOCAN) istatistiklerine göre, 2018 yılında dünya genelinde 2,2 milyon yeni akciğer kanseri vakası kaydedilmiştir. Akciğer kanseri dünya genelinde erkeklerde prostat kanserinden sonra, kadınlarda ise meme kanserinden sonra en yaygın ikinci kanser türüdür. Akciğer kanserine yakalanma riski erkeklerde %3,8 kadınlarda ise %1,77 olarak belirlenmiştir (6). Akciğer kanserinin görülme sıklığı ve ölüm oranları dünya genelinde erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık iki kat daha fazladır. Türkiye dahil bazı bölgelerde ise bu oranlar çok daha yüksektir. 2018 yılında akciğer kanseri, dünya genelindeki tüm kanser ölümlerinin %18,4'üne sebep olmuş ve yaklaşık 1.761.000 ölüm gerçekleşmiştir (6). Ülkemizde, akciğer kanserinden kaynaklanan ölümler erkeklerde

1.185.000, kadınlarda 576.000 olarak bildirilmiştir. Kansere verilerine göre, akciğer kanseri erkeklerde en yüksek görülme sıklığına sahipken, kadınlarda dördüncü sıradadır. Akciğer kanseri nedeniyle yılda 29.314 yeni vaka rapor edilmiştir (6). Akciğer kanseri insidansında ülkeler arasında ve cinsiyetler arasında önemli farklılıklar gözlemlenmektedir. Bu farklılıkların büyük ölçüde tütün kullanımındaki çeşitliliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (11).

### **2.3. Akciğer Kanseri Patofizyolojisi**

Akciğerdeki karsinogenez çok aşamalı bir süreçle ilerler (12). İnvaziv tümörler çoğunlukla karsinomda bulunan mutasyonların bazılarını barındıran nispeten normal bir epitel alanıyla çevrilidir ve bu da çok aşamalı karsinogenez hipotezini destekler (13). Normal bir hücrenin malign akciğer kanseri fenotipine dönüşümü, genetik ve epigenetik değişiklikler ile klonal ekspansiyon gibi aşamaları içeren çok basamaklı bir süreçtir. Karsinojenler genotoksik ve non-genotoksik olmak üzere iki temel şekilde etki gösterir. Genotoksik karsinojenler, genellikle metabolik aktivasyon sonrası hedef hücrenin genetik materyalini değiştirme yeteneğine sahiptir. Non-genotoksik karsinojenler ise DNA değişikliği yapmadan, hücre-hücre iletişimi, reseptör aktivasyonu, DNA metilasyonu ve DNA onarım mekanizmalarını etkiler (14).

Akciğer kanserlerinde, hem tütün dumanında bulunan ekzojen karsinojenler hem de endojen DNA hasarı tarafından yönlendirilen bir dizi mutasyon süreci mevcuttur (15). Sigara içen bireyler, hava yollarında tütün dumanındaki karmaşık karsinojen karışıma doğrudan maruz kalırlar. Bu maruziyet, çok sayıda premalign klonal lezyon oluşumuna neden olabilir (16).

Farklı yaşta ve sigara içme geçmişine sahip kişilerden alınan tek bronşiyal epitel hücrelerinden kaynaklanan klonların tüm genom dizilimi, tütün içmenin bu hücrelerin mutasyon yükü üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu, mevcut sigara içicilerinde hücre başına 1000 ila 10.000 mutasyon olduğunu ortaya koymuştur (15).

Matrix metaloproteinazlar (MMP'ler), akciğer kanserinin progresyonu ve metastazında önemli bir rol oynayan transformatör büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) ve

vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını tetikler. VEGF, vasküler yeniden şekillenmede ve anjiyogenezde önemli bir faktördür. Tümörün boyutu arttıkça, hipoksi HIF'leri aktive eder ve tümör ilerlemesini ve metastazını destekleyen MMP'leri ve VEGF'yi tetikler. Sigara içmenin akciğer kanseri progresyonunu artırmasının bir diğer nedeni de nikotinin KHDAK (Küçük hücreli dışı akciğer kanser)'inde HIF-1'i artırmasıdır. Hipoksi altında, insan akciğer fibroblastlarında prostasiklin sentaz (PTGS) ekspresyonu artar. Bu da, tümör tarafından üretilen VEGF'nin daha da artmasına yol açar. Bu arada, sigara içenlerin balgamında COX-2 ve MMP-2 düzeyleri artar ve bu, hava akımı kısıtlamasının şiddetiyle ilişkili olabilir. VEGF, anjiyogenezi COX-2 yoluyla indükler ve COX-2, mikrozomal prostaglandin E sentaz-1 (MPGES-1) ve prostaglandin 2 reseptörü EP1 yoluyla inflamatuvar ortamlarda kanser büyümesini teşvik eder. Bazı klinik öncesi ve klinik araştırmalar, COX-2 inhibitörlerinin KHDAK tedavisinde etkili olduğunu kanıtlamıştır (17). Akciğer kanseri riskinin artmasının belirleyicileri olarak birden fazla duyarlılık lokusu belirlenmiştir ve ana varyasyonlar 15q25, 5p15 ve 6p21 lokuslarında bildirilmiştir (18). KHDAK'lerde 3p, 9p ve 17p, +7, i(5)(p10) ve i(8)(q10) delesyonları sıklıkla rapor edilmiştir (19).

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), her iki tümör baskılayıcı gen RB1 ve TP53'ün biallelik inaktivasyonu ile karakterizedir (20).

RB1 ve TP53 genlerindeki değişiklikler ilk olarak KHAK hücrelerinde tanımlanmıştır (21). RB geni, delesyonlar ve çeşitli mutasyon tiplerinden etkilenir (22). p53 inaktive edici mutasyonların çoğu DNA bağlanma alanındaki mutasyonlar olup ayrıca p53 mutasyonları sigara içimi ile de ilişkilidir (23).

## **2.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

### **2.4.1. Tütün Ürünleri Kullanımı**

Tütün ürünleri, özellikle sigara kullanımı, akciğer kanseri gelişiminin en önemli risk faktörlerinden biridir. Sigara ve benzeri tütün ürünlerinin dumanı, yaklaşık 850°C'de gerçekleşen yanma süreçleri sonucunda, toplamda yaklaşık 4000 farklı

bileşen içermektedir. Bu bileşenlerden yaklaşık 400'ü zehirleyici özellik taşıırken, 43'ü kansere yol açma potansiyeline sahiptir. Bu bileşenlerin varlığı, tütün kullanımının kanser gelişimindeki etkilerini anlamada kritik bir rol oynamaktadır (24).

Sigara dumanının karsinojenik etkileri, karsinojenlerin DNA'ya ulaşması ve bunun sonucunda DNA'da hatalı kodlama ve mutasyonların meydana gelmesi ile ilişkilidir. Sigara dumanında bulunan başlıca karsinojenik bileşenler arasında polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaloidler ve radyoaktif maddeler yer almaktadır. Bu bileşenler arasında, özellikle 4-(metilnitrozamin)-1-(3-piridil)-1-butanon (NNK), en güçlü ve mutajenik karsinojen olarak öne çıkmaktadır. NNK, nikotinin nitrozasyonu ile oluşur ve akciğer kanseri gibi kanser türlerinin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (25).

Akciğer kanseri, çeşitli etmenlere bağlı olarak gelişebilir, ancak hastaların yaklaşık %85-90'ında sigara içimi belirgin bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (11).

Ayrıca 20 paket/yıl sigara içmenin akciğer kanseri riskini belirgin şekilde artırdığı gözlemlenmiştir. Pasif sigara içimi ile ilişkili risk %3,5 olarak belirlenmiştir. Sigara içimi kadınlarda %90, erkeklerde ise %79 oranında akciğer kanseri ile doğrudan ilişkilidir. Sigaranın bırakılması kanser riskini tamamen ortadan kaldırmasa da, riskin önemli ölçüde azaltılmasına katkı sağlamaktadır (26).

#### **2.4.2. Çevresel ve Mesleksi Maruziyet**

Mesleksi kanserler arasında en sık rastlanan tür akciğer kanseridir. Mesleksi kanserler, yüksek riskli işlerde çalışan bireylerde daha yaygın olup bu işlerde çalışanların büyük çoğunluğunu erkekler oluşturmaktadır. Bu nedenle, mesleksi kanserlerin prevalansı erkeklerde daha yüksektir. Diğer kanser türlerinden daha genç yaşlarda görülür. Birden fazla karsinojenle maruziyet yaşayan bireylerde akciğer kanseri riski artmaktadır (27).

Sigara dışında, akciğer kanseri riskini artıran diğer etmenler arasında iyonizan radyasyon (X-ışınları, alfa partikülleri, gamma ışınları), çeşitli metaller ve organik maddelerin yanması sonucu oluşan toksik gazlar, başta poliaromatik hidrokarbonlar olmak üzere, dizel egzozu, arsenik, berilyum, kadmiyum ve nikel gibi elementler bulunmaktadır. Ayrıca asbest ve silika gibi inorganik tozlara maruziyet de akciğer kanseri riskini artırmaktadır (27).

1988 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Örgütü (International Agency for Research on Cancer, IARC) tarafından radon ve onun yıkım ürünleri, insanlarda kanserojen olarak sınıflandırılmıştır. Uzun süreli ve yüksek konsantrasyonda radon gazı ve ürünlerine maruz kalmak akciğer kanserine neden olabilir (28).

Kanserojen olup olmadığı şüphe götürülen ajanlara karşı temkinli bir yaklaşım sergilenmelidir. Bu tür ajanların, gelecekte yapılacak epidemiyolojik araştırmalar sonucunda kanserojen olarak sınıflandırılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (29).

### **2.4.3. Beslenme ve Diyet**

Son yıllarda yapılan araştırmalar, obezite ve bazı besinlerin eksikliğinin akciğer kanseri gelişimiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. C vitamini, beta karoten ve alfa-tokoferol gibi antioksidan vitaminlerin serum seviyelerindeki düşük düzeylerinin akciğer kanseri riskinin artışıyla bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Bu besin maddelerinin düşük seviyeleri, oksidatif stresin ve hücre hasarının artmasına neden olabilir ve bu durum, kanser gelişimi için bir risk faktörü olarak değerlendirilir (8).

Ayrıca sebzeler, meyveler ve ayçiçek yağı gibi bazı besinlerin akciğer kanserine karşı koruyucu özelliklere sahip olabileceği vurgulanmıştır. Bu gıdalar, antioksidan içerikleri ve diğer besin bileşenleri sayesinde, akciğer kanseri riskini azaltabilir ve koruyucu etki sağlayabilir. Dolayısıyla, dengeli ve besleyici bir diyetin, akciğer kanserinin önlenmesi ve riskinin azaltılmasında önemli bir rol oynayabileceği ifade edilmektedir (8).

#### **2.4.4. Genetik**

Akciğer kanseri, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda gelişen bir hastalıktır. Çeşitli araştırmalar, akciğer kanseri tanısı almış bireylerin birinci dereceden akrabalarının, akciğer kanseri olmayan kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek risk taşıdığını ortaya koymuştur. Bu bulgular hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalığın oluşumunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (30).

Siyahi bireyler, özellikle erkekler, beyaz bireylerle karşılaştırıldığında daha az sıklıkla ve daha kısa süreli sigara içmelerine rağmen akciğer kanseri vakalarına daha yatkındırlar (31). Birçok çalışma, sigara içmeyen bireylerde görülen akciğer kanseri ile ailede akciğer kanseri öyküsü olanlar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir ve bu da akciğer kanseri gelişiminde genetik faktörlerin bir rolü olduğunu düşündürmektedir (32).

#### **2.4.5. Onkojenik Virüsler**

Akciğer kanseri, çeşitli risk faktörlerinin etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir malignitedir. Bu hastalığın etiolojisinde viral enfeksiyonlar da yer almaktadır. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), Human Papilloma Virüs (HPV) ve Epstein-Barr Virüsü (EBV) gibi viral etkenlerin akciğer kanseri üzerindeki etkileri, son yıllarda yapılan çalışmalarla anlaşılmaya başlanmıştır (8).

Özellikle HIV enfeksiyonunun akciğer kanseri riskini sigaranın etkilerinden bağımsız olarak 2,5 kat arttırdığı gösterilmiştir. HIV ile enfekte bireylerde akciğer kanseri, genel popülasyona kıyasla daha genç yaşlarda görülmektedir (8). HPV pozitif akciğer kanserinin ortalama insidansının %25 olduğunu bulmuştur. EBV'nin akciğer skuamöz hücreli karsinomu ve akciğer adenokarsinomu gibi daha yaygın küçük hücreli olmayan akciğer kanseri alt tiplerinin tümör hücrelerinde de tespit edilebildiğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır (33).

Ayrıca KOAH, astım, pnömoni ve tüberküloz öyküsü de akciğer kanserinin risk faktörleri arasında yer almaktadır (34).

## **2.5. Semptom ve Bulgular**

### **2.5.1. İntratorasik Klinik Belirtiler**

#### **2.5.1.1. Öksürük**

Yeni başlayan öksürük sigara içen veya geçmişte sigara içmiş bireylerde, akciğer kanserinin erken teşhisinde önemli bir belirti olarak değerlendirilir. Araştırmalar, akciğer kanseri hastalarının yaklaşık yarısında öksürüğün bir semptom olarak ortaya çıktığını göstermektedir (35, 36).

Akciğer kanserinde öksürük, çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Santral bölgede bulunan bir tümör, mekanoreseptörlerin doğrudan ya da obstrüksiyon ve balgam birikimi yoluyla dolaylı uyarımına neden olarak öksürüğü tetikleyebilir. Ayrıca tümörün distal bölgelerdeki enfeksiyonlara bağlı olarak inflamatuvar mediatörlerin salınımı, periferik sinirlerin duyarlılığını artırarak öksürüğün oluşumuna yol açabilir (37). Öksürük reseptörlerinin özellikle büyük hava yollarında yoğun bir şekilde bulunması nedeniyle, santral tümörler ve endobronşiyal invazyon yapan tümörler, periferik tümörlere kıyasla daha sık öksürüğe yol açmaktadır (37). Santral hava yollarını tutma eğilimleri nedeniyle öksürük en sık skuamöz hücreli ve küçük hücreli akciğer karsinomlu olan hastalarda görülür (35).

#### **2.5.1.2. Dispne**

Dispne zor nefes alma hissi ve solunum sıkıntısı olarak tanımlanır. Amerikan Toraks Derneği, dispneyi rahatsız edici bir nefes alma farkındalığı olarak tanımlamıştır (38). Dispne, akciğer kanseri hastalarının yaklaşık üçte biri ile yarısında gözlemlenen önemli bir semptomdur. Dispne, genellikle malign hava yolu obstrüksiyonu, parankimal infiltrasyon veya plevral tutulumla bağlı olarak ortaya çıkar (39). Tanı anında nefes darlığı görülme sıklığı %19-64 arasında değişmektedir. Hastalığın ileri

evrelerinde bu oran ortalama %32'ye çıkmakta, yaşamın son dönemlerinde ise %90'a ulaşmaktadır (40).

### **2.5.1.3. Ses Kısıklığı**

Vokal kord paralizileri intra ve ekstralarengeal patolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilen bir klinik bulgudur. İntratorasik patolojiler ekstralarengeal nedenler arasında yer alır. Özellikle toraks içindeki malign lezyonlar ve bunlara bağlı sol mediastinal lenfadenopatiler, vokal kord paralizisinin sık görülen nedenleri arasında yer alır. Sol nervus rekürrens basısı yapan tümörler ses kısıklığı yapabilir (41).

### **2.5.1.4. Plevral Tutulum**

Malign plevral efüzyonun en sık nedeni akciğer kanseridir. Tüm kanserlerin yaklaşık %60'ında, akciğer kanserlerinin yaklaşık %50'sinde plevral efüzyonun malign yapısı sitolojik olarak doğrulanabilir (42).

### **2.5.1.5. Vena Cava Süperior Sendromu**

Akciğerlerin yüksek kanlanma kapasitesinden dolayı kan yoluyla metastaz sıklığı ve bu metastazlar vücudun çeşitli bölgelerini etkileyebilir. Akciğer kanseri, direkt veya lenfatik yayılım yoluyla büyük damarlar ve sinirler üzerinde invazyon yaparak klinik belirtiler verebilir. Bunlar arasında Vena Cava Süperior Sendromu (VKSS) önemli bir yer tutar. VKSS, baş ve boyun bölgesi ile üst ekstremiteleri etkileyen bir venöz dönüş anomalisi olup baş ağrısı, konjonktivalarda hiperemi, supraklaviküler şişlik ve göğüs ön duvarında belirginleşen venöz yapılar gibi bulgulara yol açabilir (26).

### **2.5.1.6. Pancoast Sendromu**

Pancoast tümörü, akciğerin apeksinde yer alan ve apikal göğüs duvarı ve torasik giriş yapılarını etkileyen bir neoplazmdir. Pancoast tümörlerinin çoğu küçük hücreli olmayan akciğer kanseridir (43).

Akciğerin apeks bölgesinde yerleşen "Pancoast tümörü" genellikle çevresindeki yumuşak doku ve sinirlere invazyon gösterir. Sempatik pleksus tutulumu sonucunda ipsilateral terleme kusuru, enoftalmi, pitozis ve miyozis gibi Horner sendromu belirtileri ortaya çıkabilir (26).

### **2.5.2. Extratorasik Metastazların Klinik Belirtileri**

Hasta, her zaman primer kansere özgü semptomlarla başvurmayabilir, bazen uzak organ metastazlarına ait belirtilerle de başvurabilir. Akciğer kanserinde en sık metastaz görülen bölgeler kemikler, santral sinir sistemi, karaciğer, sürrenal bezler ve karşı akciğerdir (26). Akciğer kanserinde kemiğe metastaz sıklıkla semptomatiktir. Kemik metastazı olan hastalarda sırt, göğüs veya ekstremitelerde ağrı ve yüksek serum alkalin fosfataz seviyeleri görülebilir (44).

Adrenal metastazlar sık görülen metastaz bölgesi olmasına rağmen nadiren semptomatiktir. Tümör büyükse, hızlı büyüyorsa veya retroperitoneal kanamaya neden olduysa lokalize semptomlar görülebilir (45).

Beyin metastazları, çeşitli kanser türlerinde sıkça görülen bir komplikasyondur. Özellikle akciğer kanseri hastalarında bu durum daha yaygın olarak ortaya çıkmaktadır (46). Beyin metastazı olan hastalarda en sık rastlanan semptom baş ağrısıdır. Bunu takiben fokal duyu kaybı, motor kayıplar, konuşma bozuklukları ve epileptik nöbetler görülebilir (47). Karaciğer metastazları ise genellikle sessiz seyirlidir. Hasta nadiren karın ağrısı, bulantı ve hazımsızlık şikayetleri ile başvurabilir (26). Ayrıca akciğer kanserinde ileri evre hastalığın varlığını düşündüren spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Bu semptomlar arasında iştahsızlık, güçsüzlük, kilo kaybı, ve yorgunluk yer alır (48).

### **2.5.3. Paraneoplastik Sendromlar**

Paraneoplastik sendromlar, malign hastalıkların seyrine bağlı olarak ortaya çıkan, ancak primer veya metastatik tümörlerin doğrudan etkileriyle ilişkili olmayan belirti ve bulgulardır (49). ADH salgılanmasına bağlı olarak gelişen Uygunsuz ADH

Sendromu, ektojik ACTH salgılanması sonucunda gelişen "Cushing Sendromu", jinekomasti ve metastazsız hiperkalsemi bu sendromlara örnek teşkil eder. Ayrıca hematolojik bulgular (lökoid reaksiyon, trombositopeni) ve cilt lezyonları (akantozis, hipertrikozis) da görülebilir (26).

## **2.6. Tanı Yöntemleri**

Akciğer kanserinin tanı ve evrelemesi için çeşitli invaziv ve noninvaziv tanı yöntemleri mevcuttur. Bu yöntemler aşağıda sıralanmıştır.

### **2.6.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri**

#### **2.6.1.1. Anamnez**

Etkili anamnez alma akciğer kanserinde tanı ve tedavi sürecinin ilk ve önemli bir aşamasıdır. İyi bir anamnez gereksiz tetkiklerin yapılmasını ve vakit kaybını önler (50). Hastanın şikayeti, yaş, cinsiyet, çevresel ve mesleki maruziyet, aile öyküsü, özgeçmiş-soygeçmiş, sigara öyküsü akciğer kanseri tanısında değerlendirilmesi gereken önemli kavramlardır (51).

#### **2.6.1.2. Fizik Muayene**

Fizik muayene bulguları, akciğer kanserinin yayılma ve invazyonu ile ilişkili çeşitli klinik belirtileri içerebilir (26). Fizik muayene inspeksiyonla başlayıp palpasyon, perküsyon, oskültasyonla devam eder. İnspeksiyonda takipne, siyanoz, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, juguler venöz dolgunluk, çomak parmak görülebilir (52).

Palpasyonda kitle varlığında trakea karşı tarafa itilebilir, vokal fremitus azalır, ekspansiyonda o hemitoraks solunuma daha az katılabilir, perküsyonda mat ses duyulabilir (52). Oskültasyonda solunum sesi azalmış veya hastanın kliniğine göre de patolojik sesler duyulabilir (52).

Horner sendromu, plevral efüzyon, lokalize hışıltı, supraklaviküler lenfadenopati, hepatomegali, kaşeksi, lokalize kemik hassasiyeti ve periferik motor veya sensöriyal nöropati diğer bulgular arasında yer alır (26).

### **2.6.1.3. Biyokimyasal Tetkikler**

Akciğer kanserinde tümörüne özgü moleküler bilgilere dayalı tedaviyi kullanma kararı çeşitli biyobelirteçlerle değerlendirilebilir. Tedavi planlama ayrıca biyobelirteç test sonuçlarının tümör histolojisi, evresi ve hastanın performans durumu, eşlik eden tıbbi durumlar ve tedavi alma isteği ile birleştirilmesine dayanır. Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde biyobelirteç testlerinin sonuçları, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (53). Son yıllarda bireyselleştirilmiş tıba doğru geçiş ve immünoterapinin ortaya çıkışı, KHDAK'nin evreleri arasında tedavide en dönüştürücü değişiklikleri temsil etmektedir (53). Son on yılda, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisi, özellikle adenokarsinom alt tipi için moleküler hedeflenmiş tedavilerle önemli gelişme gerçekleşmiştir (54).

Günümüzde, adenokarsinomlu hastalarda epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları, tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Anti-EGFR inhibitörleri (örneğin; erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib) ile tedaviye başlanmadan önce, EGFR'de duyarlı mutasyonlar açısından moleküler test yapılması gerekmektedir. Ayrıca anaplazik lenfoma kinaz (ALK) ve ROS1 genlerinde meydana gelen yeniden düzenlenmeler, bu genetik değişikliklere yanıt veren tedavilerin (örneğin; krizotinib, seritinib, alectinib, brigatinib) uygulanabilirliğini belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. ALK gen yeniden düzenlemelerinin varlığı, bu tedavilere yönelik uygunluk için önceden test edilmesi gereken bir parametre olarak kabul edilmektedir (54). Serum biyobelirteçleri de doku örneği sağlanamayan hastalarda tanısal ayırıcı süreçte ve prognoz belirlemede değerli bir rol oynamaktadır. Bu biyobelirteçler arasında nöron spesifik enolaz, progastrin salgılatan peptit, karsinoembriyonik antijen, CYFRA 21-1 ve skuamöz hücreli karsinom antijeni gibi parametreler yer almaktadır (54). Serum biyobelirteçlerinin, yalnızca tanısal süreçte değil, aynı zamanda tedavi yanıtı izleme ve prognoz

belirlemede de kullanımı giderek artmaktadır., Biyobelirteç odaklı tedaviler KHDAK'nin aksine şu anda KHAK hastaları için mevcut değildir (54).

Ayrıca tam kan sayımı ile birlikte çeşitli biyokimyasal testler tanıda yardımcıdır (55). Örneğin C-reaktif protein (CRP) gibi bağışıklık ve inflamatuvar yanıtın aktivasyonunun biyobelirteçlerinin konsantrasyonunun artmasının, akciğer kanseri dahil olmak üzere tüm birincil tümörler boyunca kanser hastalarında daha kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (56). Kanser hastalarında lenfopeni kötü sonuçlarla ilişkili bir diğer parametredir (57).

Son yıllarda lenfositler, periferik kan lökosit sayısı belirlemesinin bir parçası olarak kanser hastalarında kapsamlı bir şekilde belirlenmiştir (58).

#### **2.6.1.4. Radyolojik İncelemeler**

##### **2.6.1.4.1. Direkt Grafi**

Akciğer kanseri tanısında en sık kullanılan ilk basamak görüntüleme yöntemi direkt akciğer grafisidir. Genel olarak, akciğer grafilerinin yorumlanmasında hastanın önceki görüntüleri ile karşılaştırma yapmak büyük önem taşır. Uygulama maliyetinin düşük olması ve her sağlık merkezinde erişilebilir olması nedeniyle sıkça tercih edilen bu yöntem, küçük çaplı nodüller ve kitlelerin tanı anında gözden kaçmasına neden olabilmektedir (59). Ayrıca anatomik olarak kör noktalarda yerleşim gösteren lezyonlar da gözden kaçabilir. Bu nedenle, direkt akciğer grafilerinin doğru tekniklerle değerlendirilmesi ve şüpheli bulgular durumunda toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) istenmelidir (59).

##### **2.6.1.4.2. Floroskopi**

Floroskopi genellikle vücuttaki hareketli yapıları veya süreçleri gözlemlemek için kullanılır. Endobronşiyal lezyonlarda stentleme, bronkoskopi ve floroskopi eşliğinde tek başına veya diğer yöntemlerle kombine olarak kullanılabilir (60).

#### **2.6.1.4.3. Ultrasonografi**

Toraks ultrasonografisi mediastinal, plevral, pulmoner ve göğüs duvarı hastalıklarının tanısında önemli bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Periferik pulmoner lezyonların varlığı ya da plevral sıvının bulunması durumunda ultrasonografi ile hastalığın saptanması mümkün olmaktadır (61). Ultrasonografi eşliğinde gerçekleştirilen torasentez ve bu yöntemle elde edilen paryetal plevral biyopsi örnekleri, tanısal açıdan değerlidir (61).

#### **2.6.1.4.4. Bilgisayarlı Tomografi**

Akciğer BT'si, direkt grafide tespit edilen şüpheli bulguların ayrıntılı bir şekilde incelenmesini sağlar ve bu bulgular hakkında kesin bir değerlendirme yaparak primer kitlenin detayları hakkında bilgi sunar. Ayrıca akciğer BT'si tedavi öncesi evreleme için önemli bir yere sahiptir (62).

#### **2.6.1.4.5. Magnetik Rezonans Görüntüleme**

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG); göğüs duvarı, diyafragma ve mediasten gibi yapılar üzerindeki invazyonların tespitinde, BT'ye kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Bununla birlikte, toraksın genel değerlendirilmesinde BT'nin etkinliği MRG'ye göre daha yüksektir (6).

#### **2.6.1.4.6. Nükleer tıp yöntemleri: (Talyum 201, Galyum 67, Teknesyum 99 sintigrafileri, pozitron emisyon tomografisi (PET))**

PET, özellikle son yıllarda kullanımı artan bir görüntüleme tekniğidir. Bu yöntem, soliter pulmoner nodüllerin benign veya malign karakterinin ayırımında, KHDAK'de mediastinal tutulumun değerlendirilmesinde, nüks ve metastazların tespitinde, akciğer kanserinin evrelemesinde ve tedavi sonuçlarının analizinde güvenilir bir seçenek olarak kabul edilmektedir (63).

### **2.6.1.5. Balgam Sitolojisi**

Balgam sitolojisi, özellikle santral yerleşimli tümörü olan hastalarda faydalı bir tanı yöntemidir. Bronkoskopinin yaygınlaşmasıyla balgam sitolojisi kullanımı azalmış olsa da bronkoskopinin kontrendike olduğu veya yüksek cerrahi risk nedeniyle operasyon yapılamayan hastalarda histolojik tanı için balgam analizi, invaziv olmayan, kolay ve yüksek tanı değeri olan bir yöntemdir (64).

### **2.6.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri**

#### **2.6.2.1. Bronkoskopi**

Bronkoskopi, optik aletler yardımıyla trakea-bronş ağacının incelenmesi yöntemidir. Günümüzde fiberoptik ve rijit olmak üzere iki çeşit bronkoskop kullanılmaktadır (65). Akciğer kanseri tanısı, evrelemesi ve tedavisinde bronkoskopi önemli bir rol oynamaktadır ve tanı sürecinde tercih edilen ilk minimal invaziv yöntemdir. Bronkoskopinin tanı etkinliği, tümörün boyutu ve lokalizasyonu ile doğrudan ilişkilidir (66).

Fiberoptik bronkoskopi (FOB), trakeobronşiyal sistemdeki değişikliklerin doğrudan gözlemlenmesine ve tanı amacıyla örneklerin alınmasına olanak tanır. Endobronşiyal lezyonların teşhisinde çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bronş mukoza biyopsisi, bronş lavajı (BL), bronş fırçalama (BF) ve transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi (TBNA) bu yöntemlerden birkaçıdır. Bu yöntemler, lezyonların histopatolojik analizi ve doğru tanı konulması için gereklidir (66).

#### **2.6.2.2. EBUS**

Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), hava yollarına komşu veya hava yolu duvarındaki yapıları detaylı bir şekilde görüntüleyerek tanı sürecinde büyük bir avantaj sağlar. Bu yöntem, periferik pulmoner lezyonlar ve mediastinal lenfadenopatiler gibi durumlarda bronkoskopinin sınırlamalarını aşmak için geliştirilmiştir (67).

### **2.6.2.3. Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu ve Biyopsisi**

Periferik tümörlerin değerlendirilmesinde, BT veya ultrasonografi rehberliğinde gerçekleştirilen ince iğne aspirasyon biyopsisi önemli bir tanısal yöntem olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bu prosedürün uygulanması sırasında kanama ve pnömotoraks gibi komplikasyonların göz önünde bulundurulması gerektiği unutulmamalıdır (26).

### **2.6.2.4. Plevral Sıvı Aspirasyonu ve Plevra Biyopsisi**

Akciğer kanseri plevrayı en sık tutan ve malign, paramalign efüzyon oluşturan kanser türüdür. Akciğer kanser tanılı hastaların %7-15'inde malign plevral efüzyon görülür (68). Malign plevral efüzyonlarda plevral sıvı torasentez işlemiyle alınır ve tanısal değeri %50-75 arasındadır. Plevra biyopsileri ise tanıda %6-10 civarında bir katkı sağlar (69).

### **2.6.2.5. Mediastinoskopi, Mediastinotomi**

Mediastinoskopi endoskopik olarak mediastinal lenf nodlarının görüntülenmesi ve biyopsi alınması işlemidir (70). Mediastinoskopi, akciğer kanserli hastalarda mediastinal lenf nodlarının evrelemesinde kritik bir rol oynar (71). Mediastinotomi, akciğer kanserinin evrelemesinde, tanısında ve mediastinal kitlelerin tanısal biyopsisinde kullanılan minimal invaziv bir cerrahi girişimdir (72).

### **2.6.2.6. Torakoskopi, Torakotomi**

Torakotomi toraksın açılarak intratorasik patolojilerin tanı ve tedavisinde kullanılan açık cerrahi yöntemdir (73). Torakoskopi, viseral ve paryetal plevrayı direk görüntüleme ve istenildiğinde biyopsi alma imkanı sunan, hem tanı hem de tedavi amacıyla kullanılabilen girişimsel bir işlemdir (74).

### **2.6.2.7. Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi (Video Assisted Thoracic Surgery, VATS)**

Bu cerrahi işlem, video yardımıyla gerçekleştirilen ve minimal invaziv özellikler taşıyan bir prosedürdür. Akciğer, mediasten, kardiyak, diyafragmatik ve özofageal operasyonların yapılmasına olanak tanır. Akciğer kanserinin ameliyat öncesi evrelemesinde ve diffüz akciğer hastalıklarının tanısında önemli bir rol oynar. Ayrıca plevral patolojiler, mediastinal kitleler ve toraks travmalarının tanı ve tedavisinde de etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır (73).

### **2.6.2.8. Lenf Nodu Biyopsisi**

Akciğer hastalıklarında ve toraks patolojilerinde lenf bezlerinin fizik muayene veya alınan materyalin histopatolojik olarak değerlendirilmesi hastalığın yaygınlığının saptanmasında önemli bir parametredir (75).

### **2.6.2.9. Biyobelirteçler**

Biyobelirteçler hücre, doku, kan veya diğer vücut sıvılarında bulunan ve gelişmiş kantitatif proteomik yaklaşımlar aracılığıyla kanser araştırmalarında tanı, tedavi ve izlem için kullanılabilen ölçülebilir biyolojik göstergelerdir (76).

Birçok akciğer kanseri biyobelirteci, tümör büyümesini yönlendiren genetik değişikliklerin mevcut ilaç tedavileriyle (EGFR, ALK, ROS1, HER2, BRAF/MEK, MET ve RET mutasyonu ve sapmaları) hedeflenebildiği durumlarda olduğu gibi, tedaviyi yönlendirmek, tümör agresifliğini veya tedaviye yanıtı değerlendirmek, bağışıklık kontrol noktası inhibisyonuna yanıtı tahmin etmek için kullanılmıştır (77). KHDAK olgularının yaklaşık %5'inde, tümörlerde ALK geninde translokasyonlar saptanırken, hastaların %1-2'sinde ise ROS1 gen translokasyonları tespit edilmektedir (78). EGFR hedefli tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), birinci nesil erlotinib ve gefitinib, ikinci nesil afatinib ve dakomitinib, üçüncü nesil ise osimertinib olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılmaktadır (78). Osimertinib, ileri evre EGFR mutasyonu taşıyan

KHDAK hastalarında, kemoterapiye kıyasla daha iyi bir yan etki profili sunmakta ve 3 yıldan fazla ortalama sağkalım süresi sağlamaktadır (53).

**Tablo 1.** Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için ilişkili biyobelirteçlere genel bakış (53).

<b>Biomarkers with FDA-Approved Therapies</b>	
<b>Oncogenic Driver Mutations</b>	<b>Predictive Markers for Immunotherapy</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• EGFR ex 19/18585R deletion and L858R mutations</li><li>• EGFR exon 20 insertion</li><li>• ALK rearrangements</li><li>• ROS1 rearrangements</li><li>• BRAF V600E</li><li>• MET exon 14 skipping mutation</li><li>• MET amplification</li><li>• RET rearrangements</li><li>• KRAS G12C</li><li>• HER2 mutations</li><li>• NTRK fusions</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• PD-L1 expression</li><li>• EGFR and ALK oncogenic driver mutations predict a poor response to immunotherapy</li></ul>

Akciğer kanseri epitel kökenli bir malignitedir ve epitel mezenkimal transformasyon (EMT), akciğer kanseri ile ilişkilidir (17). Epitel hücreleri göç ve invazyon için yüksek bir potansiyele sahiptir ve hücre dışı matris bileşenleri üretir. Ayrıca epitel hücreleri tarafından salgılanan proteolitik enzimler de (MMP-7 ve MMP-9 gibi) hücre göçüne katkıda bulunurlar (17). Hücre dışı matris (ECM) ; hücre aktivitesini, işlevini ve stabilitesini düzenlemede etkilidir.

Akciğerlerdeki hücrelere yapısal destek sağlar, görünümünü ve biyomekanik özelliklerini korur ve hücrelerin farklılaşması ve çoğalması için gerekli olan farklı sitokinlerin temel kaynağıdır. Fibroblastlar çeşitli büyüme faktörleri, çok sayıda matris bileşeni ve inflamatuvar mediatörler sentezler (17). Aktive edilmiş kanserle ilişkili fibroblastlar (CAF), tümör ECM'sini yeniden oluşturarak, bağışıklık tepkisini inhibe ederek ve büyümeyi teşvik eden faktörleri serbest bırakarak tümör

ilerlemede rol oynar. Tümör ECM'si tümör hücrelerinin çoğalmasını ve metastazını kolaylaştıran, tümör hücrelerinin apoptozunu engelleyen ve tümör parankimasını sararak kemoterapiye karşı direncini artıran özel bir mikroçevre sağlar (17).

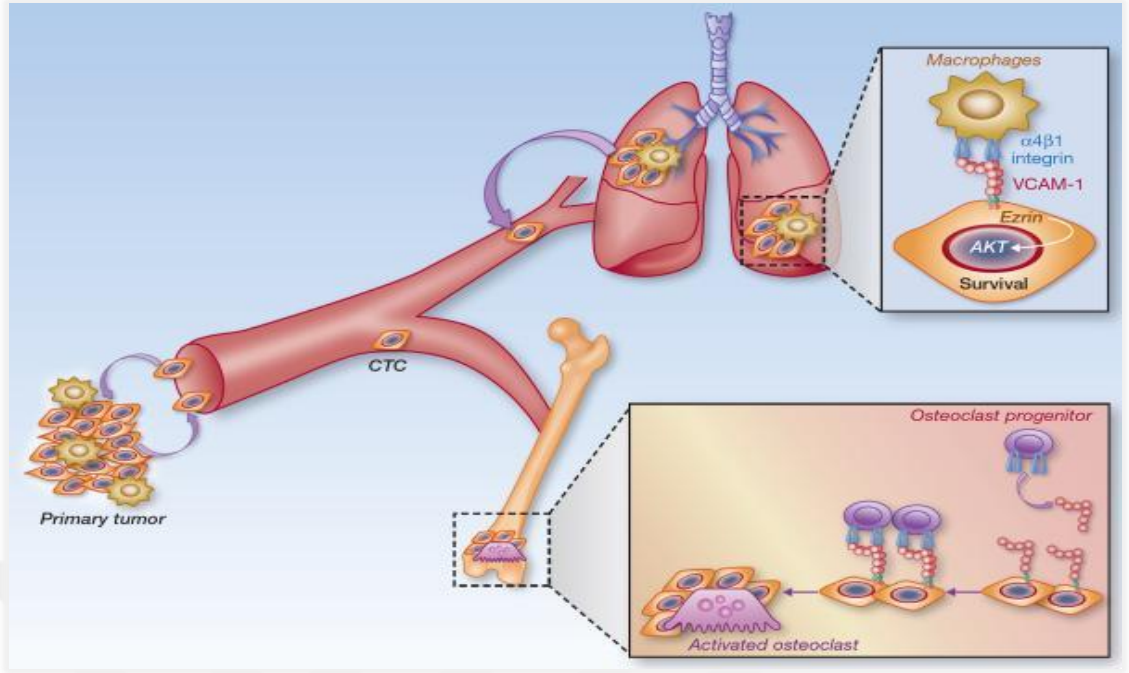
Sigara içenlerde bronşiyal epitel hücrelerindeki gen ifadesindeki değişikliklerin tümör tespiti için biyobelirteç olduğu ve gen dizilerinin belirlenmesinin akciğer kanserinin erken teşhisine katkıda bulunduğu bilinmektedir. MikroRNA'lar kanserle ilişkili genlerin ifade farklılıklarını düzenlemekten sorumludur, bu nedenle mRNA ifadesinin genom çapında analizinin akciğer kanserinin patogenezi için de güçlü bir destek sağlayacağı varsayılabilir (17). MikroRNA'lar ayrıca kanser teşhisi ve tedavisi için yararlı tanı ve prognoz belirteçleri oluşturabilir ve potansiyel terapötik hedefler veya araçlar olarak hizmet edebilir (79).

Hücrel adezyon molekülleri de bazı malign tümör türlerinde etkili biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Bu moleküller, kanserin tanı ve prognozunda faydalı bilgiler sağlayabilir (80). Hücrel adezyon moleküllerinden olan hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1), hücrel adezyon moleküllerinden olan hücreler arası yapışma molekülü-2 (ICAM-2) ve vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1) adezyon moleküllerinin immünoglobulin süper ailesinin üyeleridir. Bu moleküller hücreler arasındaki adezyon süreçlerine katılmaktadır (81). ICAM-1; endotel hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, lökositler ve birçok kanser hücresi gibi oldukça geniş bir dağılım gösterir (79). ICAM-1, aynı zamanda CD54 olarak da bilinir. ICAM-1'in tümör ilerlemesi üzerindeki etkisi, özellikle epitel-mezenkimal geçiş ve transendotelial göç mekanizmalarıyla ilişkilidir. Bu molekül, tümör bağışıklığını düzenleme ve metastazı engelleme potansiyeli açısından önemli bir hedef olarak öne çıkmaktadır (82).

ICAM-2 (CD102) endotel hücrelerinde dağılım gösterebildiği gibi nötrofillerin in-vivo endotel boyunca tutunması ve ardından ekstrasvazasyonunu düzenler (83). VCAM-1, CD106 olarak da bilinir ve birçok insan dokusunda ifade edilmektedir. VCAM-1, bağışıklık bozuklukları ve kanser gibi çeşitli patofizyolojik durumlarla ilişkilidir. VCAM-1 ekspresyonu azalmış apoptozla sonuçlanır. Göç, anjiyogenez ve

tümör hücresi invazyonunu kolaylaştırır. Ayrıca VCAM-1'in aşırı ekspresyonu akciğer kanseri hastalarında kötü sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilmektedir (84).

VCAM-1 aktive edilmiş endotel hücrelerinde bulunur. Bunlar, tümör nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$  ), interlekin 1 (IL-1) ve interferon-  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$  ) gibi çeşitli sitokinler tarafından aktive edilmiş endotel hücrelerinde indüklenen vasküler yapışma molekülleridir (79). VCAM-1 çeşitli inflamatuvar sitokinler tarafından güçlü bir şekilde indüklenir. VCAM-1, integrinler  $\alpha 4\beta 1$ 'e (çok geç antijen, VLA-4 olarak da bilinir) ve  $\alpha 4\beta 7$ 'ye yüksek afiniteyle bağlanır. Özellikle  $\alpha 4\beta 1$ , lenfositler, monosit/makrofajlar ve eozinofiller dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinin yüzeyinde ifade edilen bir reseptördür. VCAM-1, lökositleri akut ve kronik inflamatuvar bölgelere çekerek inflamatuvar yanıtta kritik bir rol oynar. Endotel hücrelerinde lökosit yapışmasını sağlamanın yanı sıra, VCAM-1 lökositlerin kandan dokuya geçişini kolaylaştırmak için sinyal yollarını aktive edebilir. VCAM-1'in kısa hücre içi kuyruğu, ERM (Ezrin/Radixin/Moesin) protein ailesinin bir üyesi olan Ezrin (sitovilin veya villin-2 olarak da bilinir) ile etkileşime girer (79). ERM, çeşitli transmembran proteinlerini aktin hücre iskeletine bağlayan sitoplazmik adaptör proteinlerdir. Endotel hücrelerinde, antikor çapraz bağlama veya integrin bağlama yoluyla VCAM-1 kümelenmesi, Rho benzeri bir GTPaz olan Rac1'in aktivasyonunu tetikler. Rac1'in aktivasyonu, vasküler endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları yeniden şekillendirdiği ve sonuç olarak transendotelial göçü kolaylaştırdığı düşünülmektedir.  $\alpha 4$  integrin ifade eden dolaşan melanom hücrelerinin, endotel hücrelerindeki VCAM-1 ile etkileşime girerek distal organlarda ekstravazasyonu ve metastazı kolaylaştırdığı gösterilmiştir (79).



Şekil 1. Akciğer kanseri hücrelerinde VCAM-1'in akciğer ve kemik metastazındaki rolü (79).

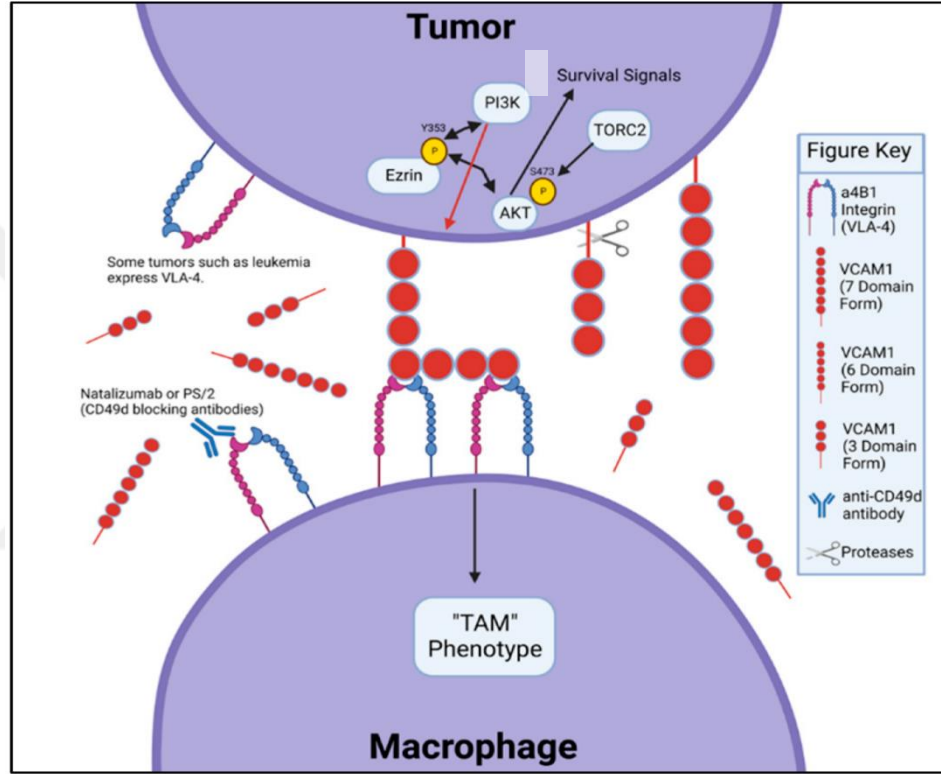
Makrofajların, tümör anjiyogenezisini, tümör invazyonunu, tümör hücrelerinin kan dolaşımına intravazasyonunu ve akciğer kolonizasyonunu teşvik etmek de dahil olmak üzere akciğer metastatik sürecinin farklı adımlarında primer tümör büyümesinde ve akciğer metastazında önemli roller oynadığı gösterilmiştir (85). Akciğer parankimine giren tümör hücreleri, muhtemelen doğuştan gelen bir bağışıklık tepkisinin bir sonucu olarak, hemen makrofajlarla çevrilidir. Makrofaj ve tümör hücrelerinin yakınlığı daha sonra  $\alpha 4$  integrinleri ve VCAM-1 arasındaki teması kolaylaştırır (86).

Bu doğrudan temas, pro-sağkalım AKT sinyallemesini aktive etmek için VCAM-1'i tümör hücreleri üzerinde kümeleyerek juxtakrin uyarımını başlatır.  $\alpha 4$  integrinleri tarafından VCAM-1 etkileşimi, ezrini VCAM-1 sitoplazmik kuyruğuna alır ve bu da ezrinin tirozin üzerinde fosforilasyonuna yol açar. Ezrin aktive edildikten sonra hem PI3K'ya hem de onun alt akış aracı AKT'ye bağlanan bir adaptör görevi görür ve AKT aracılı hücre sağkalım sinyalinin aktivasyonuna yol açar (86).

Şekil 2'de VLA-4 ayrıca metastaz ve tedavi direncini kolaylaştırmak için belirli tümörlerde ifade edilmiştir (87). Hücre yüzey proteinlerinin bir alt kümesi olan hücre yapışma molekülleri (CAM), hücreleri diğer hücrelere veya hücre dışı matrise bağlar.

Dolayısıyla bu proteinler hücrelerin birbirlerine ve çevrelerine yapışmasına yardımcı olurlar (88).

Yapışma molekülleri olarak hareket etmelerinin yanı sıra büyüme, temas inhibisyonu ve apoptozda önemli bir rol oynarlar. Bu moleküllerin anormal ekspresyonu kanser de dahil olmak üzere birçok hastalığa yol açar (88).



Şekil 2. Tümör yüzeyindeki VCAM-1 izoformları ile makrofajlardaki VLA-4 izoformları arasındaki etkileşim (87).

## 2.7. Akciğer Kanseri Histolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü'nün akciğer kanseri sınıflandırması (89).

### 1. Öncül Glandüler Lezyonlar

- Atipik adenomatöz hiperplazi
- İn situ adenokarsinom
  - Adenokarsinom in situ, mukussuz
  - Adenokarsinom in situ, musinöz

## 2. Sarkomatoid Karsinomlar

- Pleomorfik karsinom
  - Dev hücreli karsinom
  - İğsi hücreli karsinom
- Akciğer blastomu
- Karsinosarkom

## 3. Adenokarsinomlar

- Minimal invaziv adenokarsinom
  - Minimal invaziv adenokarsinom, mukussuz
  - Minimal invaziv adenokarsinom, mukuslu
- İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom
  - Lepidik adenokarsinom
  - Asiner adenokarsinom
  - Papiller adenokarsinom
  - Mikropapiller adenokarsinom
  - Katı adenokarsinom
- İnvaziv müsinöz adenokarsinom
  - Karma invaziv mukuslu ve mukussuz adenokarsinom
- Kolloid adenokarsinom
- Fetal adenokarsinom
- Adenokarsinom, enterik tip
- Adenokarsinom, NOS

## 4. Skuamöz Öncü Lezyonlar

- Skuamöz hücreli karsinom in situ
- Hafif skuamöz displazi
- Orta dereceli skuamöz displazi
- Şiddetli skuamöz displazi

## 5. Skuamöz Hücreli Karsinomlar

- Skuamöz hücreli karsinom, NOS
  - Skuamöz hücreli karsinom, keratinize edici
  - Skuamöz hücreli karsinom, keratinize olmayan
  - Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
- Lenfoepitelyal karsinom

## 6. Büyük Hücreli Karsinomlar

- Büyük hücreli karsinom

## 7. Adenoskuamöz Karsinomlar

- Adenoskuamöz karsinom

## 8. Diğer Epitel Tümörler

- NUT karsinomu
- Torasik SMARCA4 eksikliği olan farklılaşmamış tümör

## 9. Tükürük Bezi Tipi Tümörler

- Adenoid kistik karsinom
- Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Hyalinize edici berrak hücreli karsinom
- Miyoepitelyal karsinom

## 10. Akciğer Nöroendokrin Neoplazmaları

- Öncül lezyon
  - Yaygın idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi

## 11. Nöroendokrin Tümörler

- Karsinoid tümör, NOS/nöroendokrin tümör, NOS
  - Tipik karsinoid/nöroendokrin tümör, derece 1
  - Atipik karsinoid/nöroendokrin tümör, derece 2

## 12. Nöroendokrin Karsinomlar

- Küçük hücreli karsinom
  - Kombine küçük hücreli karsinom
- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
  - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom

(NOS: başka türlü belirtilmemiş; NUT: testisteki nükleer protein)

### 2.7.1. Adenokarsinom

Akciğer kanserinin en yaygın görülen histolojik alt tipi adenokarsinomdur (90). Sigara ile ilişkisi diğer alt tiplere göre belirgin şekilde daha düşüktür. Adenokarsinomun, özellikle genç yaş grubundaki bireylerde, kadınlarda, sigara içmeyen ya da sigarayı bırakmış kişilerde daha yüksek prevalansa sahip olduğu gözlemlenmiştir (91).

### 2.7.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli akciğer kanseri, genç yaş grubunda daha seyrek görülmektedir. Sigara kullanımına bağlı olarak gelişen skuamöz hücreli kanserlerin genç yaş grubunda daha az sıklıkta rastlanmasının bir nedeni, genç bireylerin sigara içme süresinin genellikle daha kısa olmasıdır. Sigara içmenin uzun vadeli etkileri ve kümülatif zararları, skuamöz hücreli akciğer kanserinin gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu nedenle sigara içme süresi ve yoğunluğu ile kanserin insidansı arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Genç yaş grubunda sigara kullanımı süresinin kısıtlı olması, bu popülasyonda yassı epitel hücreli kanser vakalarının daha düşük sıklıkta gözlemlenmesine katkıda bulunur (92).

### 2.7.3. Küçük Hücreli Karsinom

Tüm akciğer kanseri olgularının %14 kadarını oluşturan, hemen tüm olgularda sigara ile ilişkili, tanı anında çoğu olgunun ileri evre olduğu akciğer kanseri türüdür (93). KHAK erken evrelerde metastaz yapma eğilimi, hızlı büyümesi ve kemoterapiye genellikle iyi yanıt verme özellikleri nedeniyle KHDAK'ndan ayrı bir antite olarak

kabul edilmektedir. KHAK'nin prognozu diğer akciğer kanseri türlerine kıyasla genellikle daha kötüdür ve sağkalım oranları daha düşüktür (94).

#### 2.7.4. Büyük Hücreli Karsinom

Adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinoma göre daha kötü prognozlu olup erken metastaz yapan büyük hücreli karsinom genellikle tütün kullanımıyla ilişkilidir (6).

#### 2.8. Akciğer Kanseri Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonraki aşama, uygun evrelemedir. Evrelemede standart olarak TNM (tümör-nodül-metastaz) sistemi kullanılmaktadır (69).

8. TNM sınıflaması Tablo 2' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** 8.TNM Sınıflaması

<b>T(Primer Tümör)</b>	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	İn situ karsinom (skuamoz ya da adenokarsinom)
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı $\leq 3$ cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan)(1)
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom (2)
T1a	Tümörün en geniş çapı $\leq 1$ cm (2)
T1b	Tümörün en geniş çapı $>1$ cm, $\leq 2$ cm
T1c	Tümörün en geniş çapı $>2$ cm, $\leq 3$ cm
T2	Tümörün en geniş çapı $>3$ cm, $\leq 5$ cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör (3) * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör

**Tablo 2. (Devamı)**

	* Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
T2a	Tümörün en geniş çapı>3 cm, ≤ 4 cm
T2b	Tümörün en geniş çapı>4 cm, ≤ 5 cm
T3	Tümörün en geniş çapı>5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4	Tümörün en geniş çapı>7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
(1) Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.	
(2) Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyuttaolmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan	
(3) Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer>4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.	
N-Bölgesel lenf bezleri	
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	psilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz
M-Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon (4)
M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz (5)
M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz
(4) Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.	
(5) Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.	

8. TNM Tanımlayıcılarına İlişkin Tanımlar (95).

9. TNM sınıflaması Tablo 3’ de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** 9. TNM sınıflaması

Önerilen 9. Evreleme TNM Kategorileri						
T/M	Tanımlar	N0	N1	N2		N3
				N2a Tek istasyon	N2b Multipl istasyon	
T1	T1a: ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b: >1 to ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c: >2 to ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a: Visseral plevra / santral invasyon	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a: >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b: >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3: >5 to ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3: İnvazyon	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3: Aynı lobda tümör nodülü	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4: >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4: İnvazyon	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4: Ipsilateral tümör nodülü	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a: Plevral / perikardiyal yayılım	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a: Kontralateral tümör nodülü	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b: Tek ekstratorasik metastaz	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1: Bir organ sisteminde multipl metastaz	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2: Birden çok organ sisteminde multipl metastaz	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

Akciğer kanseri 9. TNM Evrelemesine yönelik The International Association for the Study of Lung (IASLC) yürüttüğü “Lung Cancer Staging Project” kapsamında veri toplama ve analiz süreci sonuçlanmıştır. Önerilen Akciğer Kanserinde TNM Sınıflamasının 9.Baskısı yayınlanan makalelerle uluslararası bilim dünyasının görüşlerine sunulmuştur. “T” faktörünün 8.Evrelemede olduğu şekilde devamı önerilmiştir (96).

Buna göre 9.Evrelemede tek N2 istasyonunda metastaz varsa “N2a”, multipl N2 istasyonunda metastaz varsa “N2b” olarak tanımlanması önerildi. Uzak organ metastaz tanımlamasını tarif eden “M” faktöründe M1a ve M1b de bir değişiklik önerilmedi. M1c, tek organ sisteminde multipl ekstratorasik metastaz (M1c1) ve birden fazla organda multipl ekstratorasik metastaz (M1c2) olarak ikiye ayrıldı. Burada dikkat edilmesi gereken bir nokta vücudun çok farklı alanlarında yer alan

kemiklerin tek sistem sayılmasıdır. Yani birden farklı kemikte metastaz olsa da başka bir organda metastaz yoksa M1c1 sayılması önerilmiştir (96).

Tartışmaya açılan 9.Evrelleme önerisi Union for International Cancer Control (UICC) ve the American Joint Committee on Cancer (AJCC) onayından sonra kullanılmaya başlanacaktır. 7-10 Eylül 2024'de ABD'nin San Diego kentinde düzenlenecek olan "IASLC 2024 World Conference on Lung Cancer" Kongresi sırasında son hâlinin sunulması ve kullanım onayının ilan edilmesi beklenmektedir (96).

## **2.9. Akciğer Kanserinde Tedavi**

Akciğer kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı, evre ve bölgesel farklılıklara bağlı olarak %4-17 arasında değişmektedir (97). Akciğer kanseri tedavisinde cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel yaklaşımlar, 5 yıllık sağkalım oranlarını iyileştirmekte sınırlı başarı sağladığı için tedavi planlaması son yıllarda önemli değişiklikler geçirmiştir. Özellikle moleküler hedefli tedaviler, akciğer kanserinin tedavisinde önemli bir ilerleme olarak kabul edilmektedir (97). Erken evre (Evre I-II), KHDAK hastalarında önerilen tedavi cerrahidir. Cerrahi tedaviyi reddeden veya cerrahi rezeksiyon kontrendike olan hastalar için yüksek doz stereotaktik vücut radyasyon tedavisi tümör kontrolü ve düşük toksisite ile sonuçlanmıştır (98).

Evre I hastalık KHAK'de nadir görülse de bu tür vakalarda cerrahi tedavi seçenektir ve bunu adjuvan kemo/radyasyon tedavisi izler. Yaygın evre hastalıkta sistemik tedavi ana tedavi yöntemi olarak tercih edilirken, radyoterapi palyatif amaçlarla kullanılabilir (99). Evre III'teki KHDAK hastalarında tedavide kemoterapi ve immünoterapi kullanılır (100). KHAK yüksek büyüme hızı, erken metastaz, düşük sağkalım oranı özelliklerine sahip olan agresif bir kanserdir. 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %6,4'tür (99).

Son dönemde, EGFR ve ALK, akciğer kanserinde hedefe yönelik tedavi için en etkili moleküller olarak belirlenmiştir. EGFR mutasyonları ve ALK gen yeniden

düzenlemeleri, erlotinib, gefitinib ve krizotinib gibi spesifik tirozin kinaz inhibitörleri ile başarılı bir şekilde hedeflenmektedir (101). Ayrıca VEGF antikoru olan bevacizumab, akciğer kanserinin tedavisinde klinik uygulamalarda kullanılmaktadır (102). Ancak mevcut terapötik rejimlere rağmen, akciğer kanseri tedavisinde en büyük zorluk akciğer kanseri hücrelerinin invazyonu ve metastazıdır. Bu süreçte, kötü huylu tümör hücreleri öncelikle kan damarlarına yönelir ve ardından yeni dokulara geçerek burada çoğalabilir ve metastatik bir sekonder tümör oluşturabilirler (103).

Bu nedenle akciğer kanseri hücre invazyonunda yeni hedeflerin belirlenmesi, akciğer kanseri hastaları için daha etkili tedavi seçenekleri geliştirmek açısından kritik bir öneme sahiptir. Akciğer kanseri tedavisinde kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen, kanser hücrelerinin invazyonu ve metastaz yapabilme yeteneği, hastaların sağkalım oranlarını iyileştirmekte karşılaşılan en büyük zorluklardan biri olmaya devam etmektedir. Bu nedenle akciğer kanseri hücrelerinin invazyonunda rol oynayan veya bu süreçlerde farklı şekillerde ifade edilen yeni moleküllerin tanımlanması, giderek artan bir öneme sahiptir (101).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif bir çalışmadır. Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21/02/2024 tarihli ve B.30.2.ATA.0.01.00/44 protokol numaralı onayı ile yürütülmüştür. TTU-2024-13968 proje kodlu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir. Hastalara çalışma ve uygulanacak işlemler hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alınmıştır.

#### 3.1. Hasta Grupları

Çalışmaya 18 yaş üstü, dışlama kriterlerini içermeyen, kadın ve erkek cinsiyetinde flexible bronkoskopi yapılmış olan toplam 84 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya 01.11.2023-01.12.2024 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve akciğer kanseri ön tanısıyla flexible bronkoskopi yapılan 56 malign hasta, 28 benign akciğer hastalığı grubu (sarkoidoz, hemoptizi, kronik öksürük, atelektazi) ve 24 sağlıklı gönüllü dahil edilerek yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastalar flexible bronkoskopide alınan biyopsilerin patoloji sonucuna göre akciğer kanseri tanılı hastalar ve benign akciğer hastalığı olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca herhangi bir ek hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet olarak benzer özelliklerde olan sağlıklı gönüllüler de kontrol grubunu oluşturmuştur.

#### 3.1.1. Hasta Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

##### 3.1.1.1. Malign Hasta Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Yaş Aralığı: 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.
2. Patoloji Sonucu: Flexible bronkoskopi ile alınan patoloji sonucuna göre akciğer kanseri tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.
3. Onam Verme: Çalışmaya katılmak için gerekli olan bilgilendirilmiş onayı veren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

### **3.1.1.2. Benign Hasta Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1. Yaş Aralığı: 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.
2. Patoloji Sonucu: Flexible bronkoskopi ile alınan patoloji sonucuna göre akciğer kanseri tanısı almayan ve takiplerinde de malignite ekarte edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.
3. Onam Verme: Çalışmaya katılmak için gerekli olan bilgilendirilmiş onayı veren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir

### **3.1.1.3. Kontrol Grubu Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1. Yaş Aralığı: 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.
2. Dışlama Kriterlerinin Olmaması: Katılımcıların, çalışmanın dışlama kriterlerini karşılamaması gerekmektedir.
3. Onam veren sağlıklı gönüllüler

### **3.1.2. Hasta Grubu Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri**

#### **3.1.2.1. Malign-Benign Hasta Grubu Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri**

1. Yaş Kriteri: 18 yaşın altındaki bireyler çalışmaya dahil edilmeyecektir.
2. Onay Vermeme: Çalışmaya katılmak için gerekli olan bilgilendirilmiş onayı vermeyen veya onay verdikten sonra vazgeçen hastalar araştırmaya dahil edilmeyecektir.
3. Akciğer kanseri dışı tanı konulmuş malignitesi olan ve/veya kemoterapi veya radyoterapi alan hastalar
4. Romatolojik hastalığı olan hastalar
5. Aktif enfeksiyonu olan hastalar
6. %100 oksijen uygulamasına rağmen  $PaO_2 < 60$  mmHg ise veya hiperkarbi ile birlikte hipoventilasyon olması ( $PaO_2 > 50$  mmHg)
7. Ciddi ajitasyon, aktif konvülsiyon, artmış kafa içi basıncı bulunması
8. Ağır bronkospazm olması

9. Ciddi aritmiler bulunması veya son 6 ay içerisinde geçirilmiş MI öyküsü olması
10. Ağır pulmoner hipertansiyon olması

### **3.1.2.2. Kontrol Grubu Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri**

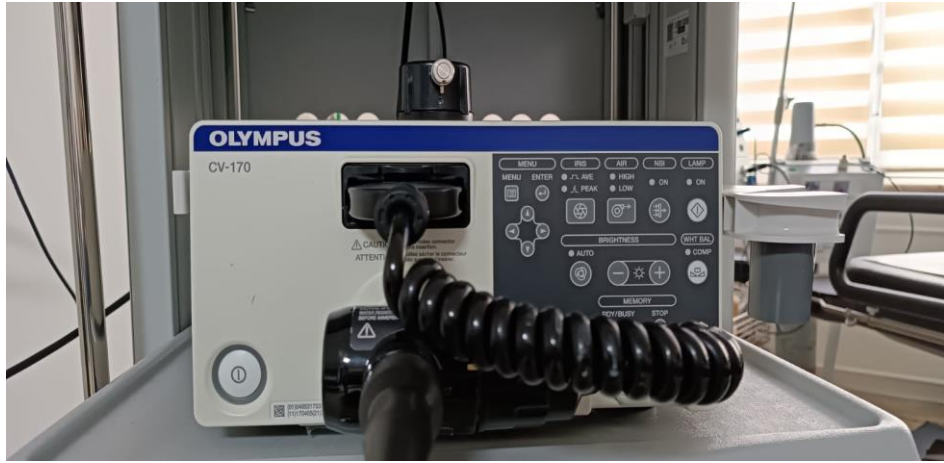
1. Yaş Kriteri: 18 yaşın altındaki bireyler çalışmaya dahil edilmeyecektir.
2. Onay Vermeme: Çalışmaya katılmak için gerekli olan bilgilendirilmiş onayı vermeyen veya onay verdikten sonra vazgeçen hastalar araştırmaya dahil edilmeyecektir.

## **3.2. Fiberoptik Fleksible Bronkoskopi**

Tanısal veya terapötik endikasyonlar nedeniyle kullanılabilen fiberoptik fleksible bronkoskopi çalışmamızda bronş ağacının ulaşılabilen noktalarının görüntülenebilmesi ve örnek alınabilmesi amacıyla kullanılmıştır. Fiberoptik fleksible bronkoskop 76, 84 ve 89 cm uzunluklarda, distal ucu farklı açılarda bükülebilen, fleksible optik fiberler ile görüntü sağlayan, aspirasyon, fırça ve forseps kullanımına uygun çalışma kanalı olan bir cihazdır. İşlem video aracılığı ile kaydedilebilir ve daha sonra bulgular tekrar değerlendirilebilir. Ünitemiz bronkoskopide gerekli tüm aletlerin saklanacağı yeri, hastanın işlem öncesi hazırlanacağı alanı, işlemin yapılacağı yeri ve işlem sonrası hastanın izleneceği uygun bir alanı kapsamaktadır. Merkezimizde Olympus marka BF-TYPE-1T150 model 2541539 seri numaralı bronkoskop kullanıldı. İşlemden en az 6-8 saat öncesinde katı, sıvı gıda alımı olmayan hastalara lidokain ile lokal anestezi yapıldı. Öksürüğü ve işlem sırasındaki ek sedasyon ihtiyacını azaltmak amacıyla da bronkoskopi esnasında lidokain kullanıldı. Anksiyolitik ajan olarak 0,05-0,1 mg/kg (ileri yaş hastalarda 0,025-0,05 mg/kg) midazolam tercih edildi. Girişimsel işlem (bronş mukoza biyopsisi, bronş fırçalama, transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi vs.) yapılmadan önce lezyonun bulunduğu bölgeye bronkoskopun aspirasyon kanalından yaklaşık 10 ml %0,9 NaCl çözeltisi verilip geri alınarak Medbar marka mukus toplama kabı ile bronkoskopik lavajlar toplandı (Şekil 5). Daha sonra bronkoskopi raporları hazırlanarak patoloji sonuç takibi yapıldı ve sonuçlara göre hastalar gruplandırıldı.



Şekil 3. Merkezimizde bulunan fleksibl bronkoskopi seti



Şekil 4. Merkezimizde bulunan Olympus marka Video Prosesör



Şekil 5. Merkezimizde kullanılan mukus toplama kabı

### 3.3. Biyokimya Analizleri

Bronkoskopi işlemi öncesi alınan kan örnekleri, sağlıklı kontroller ve akciğer kanseri hastalarından oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak biyokimya tüplerine kanları alındı. Numuneler 30 dk oda sıcaklığında pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. -80°C derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Çalışmamıza dahil edilen hastalardan lezyonun bulunduğu bölgeye bronkoskopun aspirasyon kanalından yaklaşık 10 ml %0,9 NaCl çözeltisi verilip geri alındı. Bronkoskopik lavaj laboratuvara hızlıca transfer edilerek santrifüj edildi. Alikotlanarak -80°C derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Analiz işlemleri için serum örnekleri ve bronş lavaj sıvı örnekleri uygun koşullarda çözülmeleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Serum örneklerinde ICAM-1 düzeyleri ticari olarak satın alınan Reed Biotech marka (Kat No: RE2831H, Reed Biotech, Wuhan, China), Serum ICAM-2 düzeylerini Reed Biotech marka (Kat No: RE3387H, Reed Biotech, Wuhan, China), Serum VCAM-1 düzeylerini Reed Biotech marka (Kat No: RE2675H, Reed Biotech, Wuhan,

China) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Kitlerin ve çalışmamızın tekrarlanabilirliği <%10 idi.

### **3.4. İstatistik Analizleri**

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı kullanıldı. Veriler; ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak kaydedildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi, Kolmogorov Simirnov testi, Q-Q plot, skewness ve kurtosis ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı.

İkiden fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı.

ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis 1-way ANOVA (k samples) testi kullanılarak yapıldı. İki nicel değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson korelasyonu ile sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenin tanımlanıp kullanılmayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Ayrıca cut-of belirlemek için Youden-İndex kullanıldı. ROC analizi sonuçları duyarlılık ve özgüllük ile sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

### **3.5. Örneklem Büyüklüğü**

Bar-Shai ve arkadaşlarının makalesi referans alınarak ICAM değerleri kontrol grubunda  $129,296 \pm 185,185$ , kanser grubunda  $1430,428 \pm 133,735$  olduğu durumda %80 güçte %95 güven düzeyinde her bir grupta en az 24, toplamda 72 hastanın alınması gerektiği G\*Power programı ile hesaplanmıştır (104). Çalışmamıza 24

kontrol grubu, 28 benign akciğer hastalığı grubu, 56 akciğer kanseri hastası dahil edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $64.71 \pm 10.78$  idi (Tablo 6). Hastaların 56'sı akciğer kanseri, 28'i benign akciğer hastalığı tanısı almıştır. Hastaların %87'sini erkekler oluşturmaktadır. Tablo 4'te kategorik değişkenlerin tanımlayıcı değerleri verilmiştir.

**Tablo 4.** Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı değerleri

	N	%
<b>Grup</b>	Malign Hastalar	56 51.90%
	Benign Hastalar	28 25.90%
	Kontrol Grubu	24 22.20%
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	14 13.00%
	Erkek	94 87.00%
<b>Histolojik Tip</b>	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	15 26.80%
	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	41 73.20%
<b>Histolojik Alt Grup</b>	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	14 25.50%
	Adenokanser	14 25.50%
	Yassı Epitel Hücreli Akciğer Kanseri	27 49.10%
<b>Lokalizasyon</b>	Sağ Akciğer Üst Lob	20 35.70%
	Sağ Akciğer Orta Lob	1 1.80%
	Sağ Akciğer Alt Lob	7 12.50%
	Sol Akciğer Üst Lob	18 32.10%
	Sol Akciğer Alt Lob	10 17.90%
<b>Santral-periferik yerleşim</b>	Santral Yerleşimli	50 89.30%
	Periferik Yerleşimli	6 10.70%
<b>Tanı Yöntemi</b>	EBUS	27 32.10%
	Bronkoscopi	57 67.90%
<b>1 Yıllık Sağkalım</b>	Mortalite Gelişmeyen	83 90.20%
	Mortalite Gelişen	9 9.80%
<b>Metastaz</b>	Metastaz Yok	1 1.80%
	Metastaz Var	55 98.20%

Tabloya göre, hastaların %51.90'ı (N=56) malign grupta yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilenlerin %87'sini (N=94) erkekler oluşturmaktadır. Histolojik tiplere bakıldığında, küçük hücreli dışı akciğer kanseri %73.20 oranı ile en sık görülen grup olmuştur. Histolojik alt gruplar arasında en yaygın olanı %49.10 oranı ile yassı epitel hücreli akciğer kanseridir. Tümörlerin lokalizasyonunda sağ akciğer üst lob (%35.70) ve sol akciğer üst lob (%32.10) en sık görülen bölgeler olmuştur. Tümörlerin %89.32'si santral yerleşimlidir. Tanı yöntemleri açısından bronkoskopi %67.90 oranı ile en sık kullanılan yöntem olarak tercih edilmiştir. Sağkalım oranları umut verici olsa da (%90.20 hayatta) metastaz oranı oldukça yüksektir. Hastaların %98.20'sinde metastaz saptanmıştır.

**Tablo 5.** Serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 değişkenlerinin tanımlayıcı istatistik değerleri

	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Serum ICAM-1 düzeyi (ng/mL)	39.46	23.97	32.68	7.84	96.41
Serum ICAM-2 düzeyi (ng/mL)	48.22	18.71	47.49	16.58	86.83
Serum VCAM-1 düzeyi (ng/mL)	43.17	16.56	40.06	14.78	77.48
Bronkoskopik Lavaj ICAM-1 düzeyi (ng/mL)	1.67	1.76	1.14	0.18	8.78
Bronkoskopik Lavaj ICAM-2 düzeyi (ng/mL)	5.84	4.55	6.16	0.16	17.76
Bronkoskopik Lavaj VCAM-1 düzeyi (ng/mL)	28.01	8.74	26.85	14.6	49.6

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-2: Intercellular Adhesion Molecule-2, VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

Serumda ölçülen biyobelirteçlerden ICAM-1 düzeyi geniş bir dağılım göstermiş, ortalama değer  $39.46 \pm 23.97$  ng/mL olarak ölçülmüştür. Bu parametrede minimum değer 7.84 ng/mL, maksimum değer ise 96.41 ng/mL olup medyan değer 32.68 ng/mL'dir. ICAM-2 düzeyi ortalama  $48.22 \pm 18.71$  ng/mL olarak bulunmuş, değerler 16.58 ile 86.83 ng/mL arasında değişiklik göstermiştir. Bu parametrenin

medyan değeri ise 47.49 ng/mL'dir. VCAM-1 düzeyinde ise ortalama değer 43.17±16.56 ng/mL olup minimum ve maksimum değerler sırasıyla 14.78 ng/mL ve 77.48 ng/mL'dir; medyan değer 40.06 ng/mL olarak belirlenmiştir. Bronkoskopik lavaj sıvısında ölçülen biyobelirteç düzeylerine bakıldığında, ICAM-1 düzeyi bronkoskopik lavajda düşük değerler göstermiş, ortalama 1.67±1.76 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Bu parametrede minimum değer 0.18 ng/mL, maksimum değer ise 8.78 ng/mL olup medyan değer 1.14 ng/mL'dir. ICAM-2 düzeyi ortalama 5.84±4.55 ng/mL olarak tespit edilmiş, minimum değer 0.16 ng/mL ve maksimum değer 17.76 ng/mL arasında değişmiştir. Medyan değeri ise 6.16 ng/mL'dir. VCAM-1 düzeyinde ortalama değer 28.01±8.74 ng/mL olarak ölçülmüş, minimum ve maksimum değerler sırasıyla 14.60 ng/mL ve 49.60 ng/mL olarak belirlenmiştir; medyan değer ise 26.85 ng/mL'dir.

**Tablo 6.** Malign, benign hastalar ve kontrol grubu ile yaş karşılaştırılması

	Malign Hastalar		Benign Hastalar		Kontrol Grubu		ANOVA	p
	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	Ort.±ss	Ortanca (min-maxs)	Ort.±ss	Ortanca (min-maxs)		
Yaş	64.71±10.78	65 (36-85)	61.46±9.08	59.5 (47-87)	67.29±12.53	72 (43-85)	1.92	0.152

Ort: Ortalama, Ss:Standart Sapma, Min:Minimum,Maks: Maksimum

Tablo 6'da malign hastaların yaş ortalaması 64.71±10.78 yıl olup medyan yaşı 65 (36-85) olarak belirlenmiştir. Benign hastaların yaş ortalaması ise 61.46±9.08 yıl olarak bulunmuş ve medyan yaşı 59.5 (47-87) olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması 67.29±12.53 yıl olup medyan yaşı 72 (43-85) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (F=1.92, p=0.152).

**Tablo 7.** Malign, benign hastalar ve kontrol grubunda serum ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri karşılaştırılması

	Malign Hastalar		Benign Hastalar		Kontrol Grubu		ANOVA	p	post-hoc
	Ort±ss	Ortanca (min-maks)	Ort±ss	Ortanca (min-maks)	Ort±ss	Ortanca (min-maks)			
<b>Serum ICAM-1 düzeyi (ng/mL)</b>	57.25±19.76	55.92 (23.92-96.41)	24.5±8.45	23.75 (10.48-39.02)	15.4±2.79	15.9 (7.84-19.62)	84.27	<0.001	hepsi
<b>Serum ICAM-2 düzeyi (ng/mL)</b>	63.42±10.9	64.36 (37.7-86.83)	37.09±8.84	36.72 (16.58-53.51)	25.73±3.5	24.53 (21.36-33.65)	167.75	<0.001	hepsi
<b>Serum VCAM-1 düzeyi (ng/mL)</b>	54.97±12.6	55.19 (24.99-77.48)	33.83±10.76	33.52 (16.36-56.69)	26.53±5.18	25.42 (14.78-35.86)	71.07	<0.001	hepsi

Ort:Ortalama, Ss:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks: Maksimum, ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-2: Intercellular Adhesion Molecule-2, VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

Tablo 7’de, malign hastalar, benign hastalar ve kontrol grubunda serum ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Serum ICAM-1 düzeyi açısından, malign hastaların düzeyi  $57.25 \pm 19.76$  ng/mL olup medyan değeri 55.92 (23.92-96.41) olarak belirlenmiştir. Benign hastaların düzeyi  $24.5 \pm 8.45$  ng/mL, medyan değeri 23.75 (10.48-39.02) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun düzeyi  $15.4 \pm 2.79$  ng/mL, medyan değeri ise 15.9 (7.84-19.62) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında ICAM-1 düzeyi açısından yapılan ANOVA testi sonucunda anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $F=84.268$ ,  $p<0.001$ ). Post-hoc analizde, gruplar arasındaki farkın tamamının anlamlı olduğu bulunmuştur. Serum ICAM-2 düzeyi açısından, malign hastaların düzeyi  $63.42 \pm 10.9$  ng/mL olup medyan değeri 64.36 (37.7-86.83) olarak belirlenmiştir. Benign hastaların düzeyi  $37.09 \pm 8.84$  ng/mL, medyan değeri ise 36.72 (16.58-53.51) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun düzeyi  $25.73 \pm 3.5$  ng/mL olup medyan değeri 24.53 (21.36-33.65) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında ICAM-2 düzeyi açısından yapılan ANOVA testi sonucu anlamlı bir fark göstermiştir ( $F=167.747$ ,  $p<0.001$ ). Post-hoc analizde, tüm gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Serum VCAM-1 düzeyi için, malign hastaların düzeyi  $54.97 \pm 12.6$  ng/mL, medyan değeri ise 55.19 (24.99-77.48) olarak belirlenmiştir. Benign hastaların düzeyi  $33.83 \pm 10.76$  ng/mL, medyan değeri ise 33.52 (16.36-56.69) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun düzeyi  $26.53 \pm 5.18$  ng/mL, medyan değeri ise 25.42 (14.78-35.86) olarak saptanmıştır. ANOVA testi, VCAM-1 düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir ( $F=71.069$ ,  $p<0.001$ ). Post-hoc analiz sonucunda, tüm gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 8.** Malign ve benign hastalarda bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri karşılaştırılması

	Malign Hastalar		Benign Hastalar		t, Z	p
	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)		
<b>Bronkoskopik Lavaj ICAM-1 Düzeyi (ng/mL)</b>	2.28±1.84	1.88 (0.18-8.78)	0.46±0.56	0.25 (0.18-2.59)	-5.822	<0.001
<b>Bronkoskopik Lavaj ICAM-2 Düzeyi (ng/mL)</b>	8.29±3.54	8.26 (1.91-17.76)	0.94±0.96	0.35 (0.16-2.92)	-7.287	<0.001
<b>Bronkoskopik Lavaj VCAM-1 Düzeyi (ng/mL)</b>	30.34±9.25	28.12 (15-49.6)	23.36±5.15	23.81 (14.6-33.51)	-3.321	0.001

Ort:Ortalama, Ss:Standart Sapma, Min:Minimum,Maks: Maksimum, ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-2: Intercellular Adhesion Molecule-2, VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

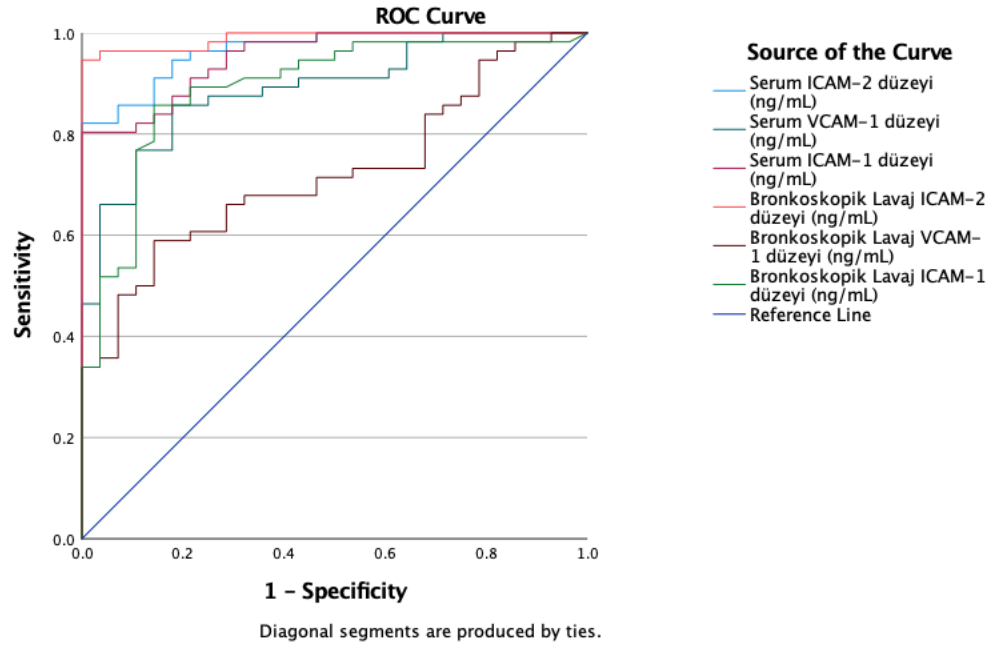
Tablo 8’de, malign ve benign hastaların bronkoskopik lavaj sıvısındaki ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bronkoskopik lavaj ICAM-1 düzeyi açısından, malign hastalarda ortalama değer  $2.28 \pm 1.84$  ng/mL, medyan değeri ise 1.88 (0.18-8.78) olarak belirlenmiştir. Benign hastalarda ise ortalama değer  $0.46 \pm 0.56$  ng/mL, medyan değeri 0.25 (0.18-2.59) olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $t=-5.822$ ,  $p<0.001$ ). Bronkoskopik lavaj ICAM-2 düzeyi açısından, malign hastalarda ortalama değer  $8.29 \pm 3.54$  ng/mL olup medyan değeri 8.26 (1.91-17.76) olarak saptanmıştır. Benign hastalarda ise ortalama değer  $0.94 \pm 0.96$  ng/mL, medyan değeri ise 0.35 (0.16-2.92) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $t=-7.287$ ,  $p<0.001$ ). Bronkoskopik lavaj VCAM-1 düzeyi için, malign hastalarda ortalama değer  $30.34 \pm 9.25$  ng/mL olup medyan değeri 28.12 (15-49.6) olarak belirlenmiştir. Benign hastalarda ise ortalama değer  $23.36 \pm 5.15$  ng/mL, medyan değeri 23.81 (14.6-33.51) olarak saptanmıştır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $t=-3.321$ ,  $p=0.001$ ).

**Tablo 9.** Malign ve benign hastalarda serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeylerinin Roc Analizi

Test Değişkenleri	Eğri Altında Kalan Alan							
	Alan	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı		P	Kestirim Değeri	Sensitivite	Specificite
			Alt Sınır	Üst Sınır				
Serum ICAM-1 düzeyi (ng/mL)	0.953	0.02	0.914	0.992	<0.001	37.4384	0.821	0.893
Serum ICAM-2 düzeyi (ng/mL)	0.966	0.016	0.935	0.998	<0.001	50.2376	0.857	0.929
Serum VCAM-1 düzeyi (ng/mL)	0.889	0.035	0.82	0.958	<0.001	40.3885	0.857	0.821
Bronkoskopik Lavaj ICAM-1 düzeyi (ng/mL)	0.891	0.038	0.817	0.966	<0.001	0.5184	0.857	0.857
Bronkoskopik Lavaj ICAM-2 düzeyi (ng/mL)	0.99	0.008	0.975	1	<0.001	2.5336	0.964	0.964
Bronkoskopik Lavaj VCAM-1 düzeyi (ng/mL)	0.723	0.055	0.616	0.83	0.001	27.4825	0.589	0.857

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-2: Intercellular Adhesion Molecule-2, VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

Tablo 9 ve Şekil 6'da çalışmamızda kullanılan belirteçlerin tanısal performansını değerlendirmek amacıyla ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, bronkoskopik lavaj ICAM-2 düzeyi en yüksek tanısal doğruluğa sahip belirteç olarak öne çıkmaktadır (AUC=0.990,  $p<0.001$ ). Bu belirtecin duyarlılık (0.964) ve özgüllük (0.964) değerleri, hastalığı olan ve olmayan bireyleri ayırt etmede mükemmel bir performans sergilediğini göstermektedir. Benzer şekilde serum ICAM-2 düzeyi de yüksek tanısal doğruluk (AUC=0.966,  $p<0.001$ ) ile dikkat çekmekte olup duyarlılık (0.857) ve özgüllük (0.929) değerleri açısından güçlü bir performans sergilemiştir. Serum ICAM-1 düzeyi de benzer şekilde yüksek bir AUC değeri (0.953,  $p<0.001$ ) ile tanısal açıdan güvenilir bir belirteç olarak değerlendirilmiştir. Diğer yandan bronkoskopik lavaj VCAM-1 düzeyi (AUC=0.723,  $p=0.001$ ) diğer belirteçlere kıyasla daha düşük bir tanısal doğruluğa sahip olup özellikle duyarlılık değerinin (0.589) düşük olması, bu belirtecin malign hastaları tespit etmede sınırlı bir performans sergilediğini göstermektedir. Bronkoskopik lavaj ICAM-1 düzeyi (AUC=0.891,  $p<0.001$ ) ve serum VCAM-1 düzeyi (AUC=0.889,  $p<0.001$ ) ise orta düzeyde tanısal doğruluğa sahip olmakla birlikte, duyarlılık ve özgüllük değerleri açısından kabul edilebilir bir performans göstermiştir. Sonuç olarak özellikle ICAM-2 belirtecinin hem serum hem de bronkoskopik lavaj örneklerinde yüksek tanısal doğruluk ve güvenilirlik sergilemesi, bu belirtecin klinik kullanım açısından önemli bir potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir. VCAM-1 belirteci ise özellikle bronkoskopik lavaj örneklerinde sınırlı performans göstermiştir. Bu bulgular, ICAM-2'nin hastalık tanısında öncelikli olarak değerlendirilmesi gereken bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 9) (Şekil 6).



Şekil 6. Roc eğrisi

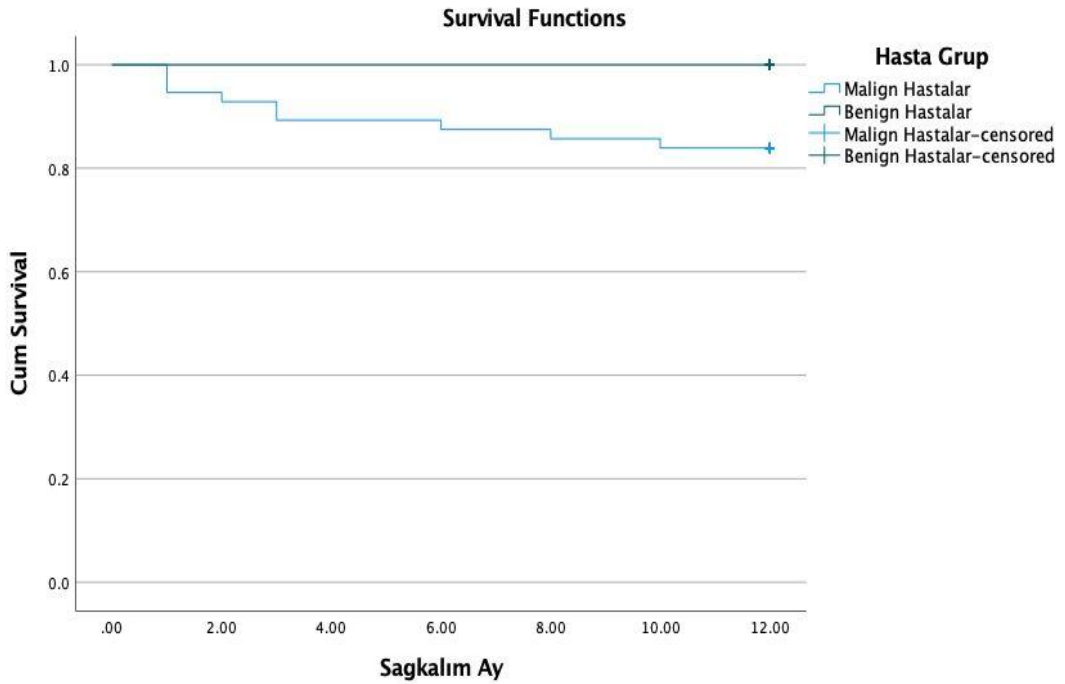
**Tablo 10.** Malign ve benign hastaların 1 yıllık takip süresince mortalite sayı ve yüzdeleri

	Hasta Takiplerinde Mortalite Düzeyi		
	Toplam Hasta Sayısı	Mortalite Gelişen Hasta Sayısı	Sağ Kalanlar N %
<b>Malignite (+) Hastalar</b>	56	9	47 83.90%
<b>Malignite (-) Hastalar</b>	28	0	28 100.00%
<b>Toplam</b>	84	9	75 89.30%

Tablo 10' a göre, malign hastalar grubunda toplam 56 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların 9'unda takip süresi içinde mortalite gözlenmiş, geri kalan 47 hasta ise hayatta kalmıştır. Bu durum, malign hastalar için mortalite oranının %16.1 olduğunu göstermektedir. Öte yandan, benign hastalar grubunda toplam 28 hasta yer almakta olup bu hastaların tamamı 1 yıllık takip süresi boyunca hayatta kalmış ve hiçbirinde mortalite durumu gözlenmemiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmaya dahil edilen 84 hastanın 9'unda mortalite gözlenirken, 75 hasta (%89.3) takip süresi boyunca hayatta kalmıştır.

Tablo 10'a göre malign hastalar grubunda, ilk 9 ayda 9 hastada mortalite görülmüş, kümülatif sağkalım oranı zamanla azalmıştır. Başlangıçta sağkalım oranı % 100 iken, 3. Ay da %94.6'ya, 6. Ay da %89.3'e ve 9. Ay da %83.9'a düşmüştür. 10. Ay dan itibaren mortalite gözlenmemiş ve kalan 47 hasta takip süresi boyunca hayatta kalmıştır. Bu, malign hastalarda ilk dönemlerde ölüm riskinin bulunduğunu ancak belirli bir noktadan sonra hayatta kalanların stabil kaldığını göstermektedir. Benign hastalar grubunda hiçbir hastada mortalite gözlenmemiştir. İlk zaman noktasından itibaren tüm hastalar hayatta kalmış ve sağkalım oranı %100 olarak korunmuştur. Bu, benign hastaların malign hastalara kıyasla çok daha iyi bir sağkalım oranına sahip olduğunu ve takip süresi boyunca mortalite durumunun yaşanmadığını göstermektedir.

Log Rank (Mantel-Cox) testi sonuçlarına göre, malign ve benign hastaların sağkalım eğrileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $\chi^2=4.87$ ,  $df=1$ ,  $p=0.027$ ). Bu sonuç, malign hastaların sağkalım oranının benign hastalara kıyasla belirgin şekilde daha düşük olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle malign tanısı alan hastaların hayatta kalma süresi, benign hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa bulunmuştur (Şekil 7).



Şekil 7. Malign ve benign hastaların sağkalım eğrisi

**Tablo 11.** Histolojik Tip ile serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri karşılaştırılması

	Histolojik Tip				t,Z	p
	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri		Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri			
	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	Ort±ss	Ortanca (min-maks)		
Serum ICAM-1 düzeyi (ng/mL)	60.13±20.11	64.54 (32.76-96.3)	56.19±19.78	54.67 (23.92-96.41)	0.657	0.514
Serum ICAM-2 düzeyi (ng/mL)	65.5±9.61	65.36 (41.65-80.65)	62.65±11.35	63.69 (37.7-86.83)	0.864	0.391
Serum VCAM-1 düzeyi (ng/mL)	51.84±14.76	50.99 (24.99-77.48)	56.11±11.7	55.83 (29.59-74.67)	-1.378	0.168
Bronkoskopik Lavaj ICAM-1 düzeyi (ng/mL)	1.4±1	1.2 (0.27-3.65)	2.6±1.97	2.22 (0.18-8.78)	-2.100	0.036
Bronkoskopik Lavaj ICAM-2 düzeyi (ng/mL)	7.79±3.99	7.84 (1.91-17.75)	8.47±3.39	8.32 (2.18-17.76)	-0.637	0.527
Bronkoskopik Lavaj VCAM-1 düzeyi (ng/mL)	29.9±7.92	27.91 (17.63-45.54)	30.5±9.78	28.26 (15-49.6)	-0.212	0.833

Ort:Ortalama, Ss:Standart Sapma, Min:Minimum,Maks: Maksimum, ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-2: Intercellular Adhesion Molecule-2, VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

Tablo 11, küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeylerini karşılaştırmaktadır. Serum ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Benzer şekilde, bronkoskopik lavajda ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri için de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Ancak bronkoskopik lavaj ICAM-1 düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.036$ ). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri grubunda bronkoskopik lavaj ICAM-1 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (küçük hücreli dışı akciğer kanseri:  $2.6\pm 1.97$  ng/mL, küçük hücreli akciğer kanseri:  $1.4\pm 1$  ng/mL).

**Tablo 12.** Histolojik alt grup ile serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri karşılaştırılması

	Histolojik Alt Grup						ANOVA	p
	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri		Adenokanser		Yassı Epitel Hücreli Akciğer Kanseri			
	Ort±ss	Ortanca (min-maks)	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)		
<b>Serum ICAM-1 düzeyi (ng/mL)</b>	57.54±18.1	60.42 (32.76-84.13)	58.81±19.54	64.91 (27.43-85.69)	55.42±21.12	53.65 (23.92-96.41)	0.144	.866
<b>Serum ICAM-2 düzeyi (ng/mL)</b>	64.59±9.28	65.24 (41.65-80.65)	64.88±9.46	65.93 (47.25-78.87)	62.81±12.05	63.06 (37.7-86.83)	0.221	.803
<b>Serum VCAM-1 düzeyi (ng/mL)</b>	51.09±15.03	50.11 (24.99-77.48)	59.38±12.67	63.38 (30.47-74.67)	55.63±9.94	55 (30.74-71.85)	1.652	.202
<b>Bronkoskopik Lavaj ICAM-1 düzeyi (ng/mL)</b>	1.34±1	1.11 (0.27-3.65)	2.46±1.54	2.44 (0.23-5.47)	2.64±2.19	2.12 (0.18-8.78)	2.518	.090
<b>Bronkoskopik Lavaj ICAM-2 düzeyi (ng/mL)</b>	7.61±4.08	7.05 (1.91-17.75)	9.72±4.31	9.35 (2.18-17.76)	7.96±2.7	8 (2.63-13.66)	1.527	.227
<b>Bronkoskopik Lavaj VCAM-1 düzeyi (ng/mL)</b>	30.07±8.19	28.81 (17.63-45.54)	30.83±11.48	27.86 (17.06-49.6)	30.17±9.02	27.97 (15-47.84)	0.029	.972

Ort:Ortalama, Ss:Standart Sapma, Min:Minimum,Maks: Maksimum, ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-2: Intercellular Adhesion Molecule-2, VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

Tablo 12’de, küçük hücreli akciğer kanseri, adenokarsinom ve yassı epitel hücreli akciğer kanseri alt gruplarında serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeylerinin karşılaştırılmasını göstermektedir. Sonuçlara göre, serum ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri açısından histolojik alt gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Aynı şekilde, bronkoskopik lavaj ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri için de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 13.** Tümör çapı ile serum ve bronkoskopik lavajda ölçülen ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri arasındaki korelasyon karşılaştırılması

		Korelasyonlar					
		Serum ICAM-1 düzeyi (ng/mL)	Serum ICAM-2 düzeyi (ng/mL)	Serum VCAM-1 düzeyi (ng/mL)	Bronkoskopik Lavaj ICAM-1 düzeyi (ng/mL)	Bronkoskopik Lavaj ICAM-2 düzeyi (ng/mL)	Bronkoskopik Lavaj VCAM-1 düzeyi (ng/mL)
<b>Tümör En Geniş Çap</b>	r	-0.002	0.194	0.103	0.14	-0.052	-0.157
	p	0.988	0.151	0.448	0.303	0.704	0.246
	N	56	56	56	56	56	56

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-2: Intercellular Adhesion Molecule-2, VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

Tablo 13’te, tümörün en geniş çapı ile serum ve bronkoskopik lavajda ölçülen ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. Tümör çapı ile serum ICAM-2 düzeyi ( $r=0.194$ ,  $p=0.151$ ), serum VCAM-1 düzeyi ( $r=0.103$ ,  $p=0.448$ ), serum ICAM-1 düzeyi ( $r=-0.002$ ,  $p=0.988$ ), bronkoskopik lavaj ICAM-2 düzeyi ( $r=-0.052$ ,  $p=0.704$ ), bronkoskopik lavaj VCAM-1 düzeyi ( $r=-0.157$ ,  $p=0.246$ ), ve bronkoskopik lavaj ICAM-1 düzeyi ( $r=0.140$ ,  $p=0.303$ ) arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 14.** Tümör evresi ile serum ve bronkoskopik lavajda ölçülen ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri arasındaki korelasyon karşılaştırılması

Korelasyonlar						
	Serum ICAM-1 düzeyi (ng/mL)	Serum ICAM-2 düzeyi (ng/mL)	Serum VCAM-1 düzeyi (ng/mL)	Bronkoskopik Lavaj ICAM-1 düzeyi (ng/mL)	Bronkoskopik Lavaj ICAM-2 düzeyi (ng/mL)	Bronkoskopik Lavaj VCAM-1 düzeyi (ng/mL)
r	0.078	0.029	0.194	-0.06	0.114	-0.076
Tumor Evre p	0.567	0.834	0.151	0.659	0.403	0.578
N	56	56	56	56	56	56

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-2: Intercellular Adhesion Molecule-2, VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

Tablo 14’te, tümörün evresi ile serum ve bronkoskopik lavajda ölçülen ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. Sonuçlara göre; tümör evresi ile serum ICAM-2 düzeyi ( $R=0.029$ ,  $p=0.834$ ), serum VCAM-1 düzeyi ( $R=0.194$ ,  $p=0.151$ ), serum ICAM-1 düzeyi ( $R=0.078$ ,  $p=0.567$ ), bronkoskopik lavaj ICAM-2 düzeyi ( $R=0.114$ ,  $p=0.403$ ), bronkoskopik lavaj VCAM-1 düzeyi ( $R=-0.076$ ,  $p=0.578$ ), ve bronkoskopik lavaj ICAM-1 düzeyi ( $R=-0.060$ ,  $p=0.659$ ) arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 15.** Metastaz yeri ile serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri karşılaştırılması

	Metastaz Yeri					
	Akciğer Dışı Organ Metastazı Olmayan Hastalar		Akciğer Dışı Organ Metastazı Olan Hastalar		t,Z	p
	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)		
<b>Serum ICAM-1 düzeyi (ng/mL)</b>	54±18.97	47.33 (27.43-96.41)	62.07±20.32	65.16 (23.92-96.3)	-1.416	0.157
<b>Serum ICAM-2 düzeyi (ng/mL)</b>	63.71±10.58	63.47 (41.65-86.83)	62.77±12.03	65.32 (37.7-79.96)	0.301	0.765
<b>Serum VCAM-1 düzeyi (ng/mL)</b>	54.3±11.01	53.65 (29.59-74.67)	57.8±13.78	62.24 (27.41-77.48)	-1.027	0.309
<b>Bronkoskopik Lavaj ICAM-1 düzeyi (ng/mL)</b>	2.58±2.06	2.19 (0.18-8.78)	1.8±1.2	1.39 (0.24-4.24)	-1.142	0.254
<b>Bronkoskopik Lavaj ICAM-2 düzeyi (ng/mL)</b>	7.71±3.16	8.09 (1.91-17.76)	8.88±3.58	8.7 (3.33-16.83)	-1.248	0.217
<b>Bronkoskopik Lavaj VCAM-1 düzeyi (ng/mL)</b>	29.86±8.98	28.84 (17.06-47.84)	30.43±9.56	27.91 (15-49.6)	-0.218	0.828

Ort:Ortalama, Ss:Standart Sapma, Min:Minimum,Maks: Maksimum, ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-2: Intercellular Adhesion Molecule-2, VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

Tablo 15'e göre, akciğer dışı organ metastazı olmayan hastalar ve akciğer dışı organ metastazı olan hastalar arasında serum ve bronkoskopik lavaj ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Serum ICAM-2 düzeyleri, akciğer dışı organ metastazı olmayanlar için  $63.71\pm 10.58$  ng/mL, akciğer dışı organ metastazı olan için  $62.77\pm 12.03$  ng/mL olarak ölçülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.765$ ). Benzer şekilde, serum VCAM-1 düzeyleri akciğer dışı organ metastazı olanlarda ( $57.8\pm 13.78$  ng/mL), akciğer dışı organ metastazı olmayanlara ( $54.3\pm 11.01$  ng/mL) kıyasla biraz daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.309$ ). Serum ICAM-1 düzeyleri de akciğer dışı organ metastazı olanlarda ( $62.07\pm 20.32$  ng/mL), akciğer dışı organ metastazı olmayanlara ( $54\pm 18.97$  ng/mL) kıyasla daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.157$ ).

Bronkoskopik lavaj ICAM-2 düzeyleri, akciğer dışı organ metastazı olanlarda ( $8.88\pm 3.58$  ng/mL) akciğer dışı organ metastazı olmayanlara ( $7.71\pm 3.16$  ng/mL) kıyasla daha yüksek ölçülmüş, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.217$ ). VCAM-1 düzeyleri de benzer şekilde metastaz bölgeleri arasında farklılık göstermemiştir. Akciğer dışı organ metastazı olanlarda ( $30.43\pm 9.56$  ng/mL), akciğer dışı organ metastazı olmayanlara ( $29.86\pm 8.98$  ng/mL) göre daha yüksek olarak saptanmıştır ( $p=0.828$ ). Bronkoskopik lavaj ICAM-1 düzeyleri, akciğer dışı organ metastazı olanlarda ( $1.8\pm 1.2$  ng/mL), olmayanlara ( $2.58\pm 2.06$  ng/mL) kıyasla daha düşük ölçülmüş, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.254$ ).

## 5. TARTIŞMA

Bronkoskopi yapılan hastalarda serum ve bronkoskopik lavaj örneklerinde adezyon moleküllerinden ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1'in düzeylerini incelediğimiz çalışmamızda; malign hastalarda benign hastalara ve kontrol grubuna göre serumda ölçülen ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri yüksek olarak saptandı. Ayrıca malign hastalarda benign hastalara göre bronkoskopik lavajda ölçülen ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 düzeyleri de anlamlı olarak yüksekti. Çalışmamıza göre bu moleküllerden özellikle ICAM-2'nin hem serum hem de bronkoskopik lavajda malignite ile güçlü bir ilişkisi olduğu tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda histolojik alt grupları değerlendirdiğimizde, küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri arasında serumda bu adezyon molekülleri arasında anlamlı fark saptanmamışken bronkoskopik lavajda ICAM-1 düzeyinin küçük hücreli dışı akciğer kanserinde belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü. Yaptığımız bir yıllık sağkalım analizinde ise malign hastaların ilk 9 ayda akciğer kanserine bağlı mortalite oranının %16,1 olduğu, ancak bu süreden sonra sağkalım oranının stabil hale geldiğini belirledik.

Akciğer kanseri, dünyada kanserle ilişkili ölümlerin en sık görülen nedenlerinden biri olup hem insidansı hem de mortalitesi oldukça yüksektir (105). Akciğer kanserinin etiyojisi büyük ölçüde çevresel faktörlere bağlı olmakla birlikte, özellikle inhalasyon yoluyla maruz kalınan karsinojenlerin yanı sıra bireysel genetik yatkınlık da önemli bir rol oynamaktadır (106). Sigara dumanı başta olmak üzere asbest, radon gazı, hava kirliliği ve endüstriyel toksinler gibi çevresel karsinojenler; akciğer kanseri gelişiminde en yaygın tetikleyici faktörler arasında yer almaktadır. Ancak aynı çevresel faktörlere maruz kalan bireyler arasında hastalık gelişiminde farklılıklar gözlemlenmesi, genetik yatkınlığın da belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir (106). Akciğer kanseri, çoğu hastada tanı anında ileri evrelere ulaşmış olup erken dönemde belirgin ve spesifik semptomlar göstermemesi nedeniyle genellikle geç teşhis edilmektedir. Hastalığın erken evrede teşhis edilme oranı oldukça düşüktür ve vakaların büyük çoğunluğu semptomların ortaya çıkmasıyla ancak ileri evrelerde tespit edilmektedir (107). Bu durum, akciğer kanserinde erken tanıda

yardımcı olacak biyobelirteçlerin ve tarama yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Akciğer kanserinin tanı ve evrelemesi için çeşitli invaziv ve noninvaziv yöntemler mevcuttur. Anamnez, fizik muayene, radyolojik incelemeler tanıda yardımcı olup histopatolojik incelemeler akciğer kanserinin kesin tanısında kullanılan yöntemlerdir. Son yıllarda yapılan minimal invaziv yöntemlerle kanserin erken tanısına yönelik çalışmalar biyobelirteçlerin önemini ortaya koymaktadır. Biyobelirteçler, akciğer kanserinin erken teşhis edilmesi, prognozun belirlenmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemli potansiyel taşımaktadır. Akciğer kanserinde, tümör spesifik moleküler biyobelirteçlerin belirlenmesi, hastalığın erken teşhisi ve tedavi sürecinin yönlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde, biyobelirteçlerin analiz edilmesi, hedefe yönelik ve immünoterapötik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde temel bir parametre olarak değerlendirilmektedir (53).

Hücrel adezyon molekülleri arasında yer alan ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 immüoglobulin süper ailesinin üyeleridir ve hücrelerin birbirine tutunmasını sağlayan adezyon süreçlerinde rol oynarlar (81). ICAM-1 geniş bir dağılıma sahip olup endotel hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, lökositler ve birçok kanser hücresinde bulunur (79). Aynı zamanda CD54 olarak da bilinen ICAM-1, tümör gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Bu molekül, epitel-mezenkimal geçiş ve transendotelial göç gibi mekanizmalar aracılığıyla kanser hücrelerinin yayılmasını sağlar. Ayrıca bağışıklık sistemiyle etkileşerek tümör bağışıklığının düzenlenmesinde ve metastazın engellenmesinde hedef molekül olabilir (82). ICAM-2 ise özellikle bağışıklık sistemi hücrelerinin etkileşiminde, hücre migrasyonunda ve inflamasyon süreçlerinde önemli bir rol oynar. Özellikle, ICAM-2'nin düşük ekspresyonunun, tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına ve agresif bir fenotip kazanmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (108). Diğer bir adezyon molekülü olan VCAM 1, endotel hücreleri tarafından VEGF varlığında üretilir ve lökositlerin damar endoteline yapışmasını sağlar. VCAM-1'in yüksek düzeyde eksprese edilmesi, tümör hücrelerinin metastaz yapma sürecini hızlandırabileceği

düşünülen mekanizmalardandır (109). Bütün bu özellikleri göz önüne alındığında ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 gibi adezyon molekülleri hem tümör biyolojisini anlamada hem de kanser tanı, prognoz ve tedavisinde potansiyel hedefler olarak önem taşımaktadır.

Mide kanseri ve kolon kanseri vakalarının ve kontrol gruplarının serumunda ICAM-1 ve VCAM-1 konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada kanser vakaları ve kontrollerin serum ICAM-1 konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş. Ancak hem kolon hem de mide kanserinde VCAM-1 konsantrasyonunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış (81). Serumda ölçülen VCAM-1 düzeylerinin malign hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olması çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olup bu durum, VCAM-1'in endotel hücrelerine lökositlerin yapışmasını sağlaması ve çözünür formunun (sVCAM-1) tümör kaynaklı sitokinlerin anjiyogenik etkilerini güçlendirmesi özelliğine bağlanmıştır. Bu mekanizma, tümör ilişkili anjiyogenezi artırarak tümör progresyonuna katkıda bulunmaktadır (81).

Yapılan başka bir çalışmada ise akciğer kanseri ve KOAH tanısı olan hastalar ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylere spirometri ve balgam indüksiyonu uygulanmış. Sağlıklı kontrollerin, KOAH ve akciğer kanseri hastalarının indüklenen balgamındaki potansiyel biyobelirteçler değerlendirilmiş ve akciğer kanseri hastalarının indüklenen balgamında ICAM ekspresyonunun arttığı tespit edilmiş. Bu çalışmanın sonuçları bronkoskopik lavajda ICAM-1 ve 2'nin malign hastalarda daha yüksek olduğunu tespit ettiğimiz çalışmamız ile uyumlu olup ICAM artışı bu çalışmada ön planda akciğer kanserinin inflamatuvar özelliğine bağlanmıştır (104).

Ayrıca aynı çalışmada çalışmamız ile uyumlu olarak indüklenen balgamdaki ICAM seviyesi ile akciğer kanserinin histolojik tipi ve evresi arasında fark bulunmamıştır (104).

KHDAK tanısı olan hastalar ve sağlıklı bireylerin serum ICAM-1 düzeylerinin analiz edildiği bir çalışmada KHDAK'li olan hastalar metastaz durumuna göre gruplandırılmış. KHDAK'li hastaların serum ICAM-1 düzeyleri çalışmamız ile

uyumlu olarak sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuş. Ayrıca metastazı olan hastaların serum ICAM-1 düzeyi lokalize tümörü olan hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuş. Histolojik tümör tipleri arasında çalışmamız ile uyumlu olarak ICAM-1 ekspresyonu açısından hiçbir fark gözlenmediği tespit edilmiştir. Ayrıca yine çalışmamız ile uyumlu olarak ICAM-1 düzeyleri ile prognoz arasında herhangi korelasyon gözlenmemiş. Bu çalışmada KHDAK'inde ve metastazı olan hastalarda serumdaki yüksek ICAM-1 seviyeleri; ICAM-1'in tümör hücrelerinden proteolitik yıkımla salınmasına, malignite gibi enflamasyonun arttığı durumlarda salınan IFN- $\gamma$  gibi sitokinlerin ICAM-1 ekspresyonunu artırmasına ve hipoksiye bağlı HIF-1 $\alpha$  aktivasyonunun ICAM-1 ekspresyonunu artırmasına bağlanmıştır (110).

Akciğer kanserinde metastaz mekanizmalarının incelendiği bir çalışmada ise CAF'ler tarafından salgılanan VCAM-1'in, AKT ve MAPK sinyal yolları aracılığıyla akciğer kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve invazyonunu artırdığı gösterilmiştir (111). Bu çalışmada, CAF'lerden salgılanan koşullandırılmış ortam sıvısının (CAF-CM); akciğer kanseri hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve invazyonunu artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca CAF-CM'deki VCAM-1 seviyesinin normal fibroblastlardan elde edilen sıvıya (NF-CM) göre daha yüksek olduğu ve VCAM-1 blokajının kanser hücrelerinin çoğalma ve invazyon kapasitesini azalttığı gösterilmiştir. Bulgular, CAF kaynaklı VCAM-1'in,  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 integrin (VLA-4) aracılığıyla AKT ve MAPK sinyal yollarını aktive ederek akciğer kanseri hücrelerinin büyümesini ve invazyonunu desteklediğini ortaya koymaktadır (111). Bu çalışmanın sonuçları serum ve bronkoskopik lavajda malign hastalarda VCAM düzeyinin daha yüksek olduğunu tespit ettiğimiz çalışmamız ile benzerdir. Ancak çalışmamızda bu çalışma ile uyumsuz olarak VCAM düzeyleri ile metastaz arasında bir ilişki tespit edemedik.

Yapılan bir çalışmada akciğer kanseri tanısı olan hastalarda serum ICAM-1 düzeyi incelenmiş olup ICAM-1'in akciğer kanseri tanısı ve evrelemesinin tahmininde potansiyel bir biyobelirteç olarak görev yapabileceği ve akciğer kanserinin prognozu ile negatif korelasyon gösterebileceği sonucuna varılmış (112). Çalışmanın sonuçları çalışmamız ile uyumlu olup malign hastalarda serum ICAM-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada ise serum VCAM-1 düzeylerinin

erken evre meme kanserlerinde çalışmamız ile uyumlu olarak yüksek olduğu tespit edilmiş. Bu durum ön planda serum VCAM-1 düzeylerinin tümör anjiyogenezisi ile ilişkisine bağlanmıştır (113). Nakata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise mide kanseri hastalarının serum ICAM-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede farklı olmadığını, ancak ileri evre ve tekrarlayan hastalığı olan hastalarda hematojen metastazlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu durum ICAM-1'in T lenfositleri üzerindeki LFA-1 (lenfosit fonksiyon antijeni 1)' i bloke ederek bir immünoşüpresif ajan olarak işlev görmesine bağlanmıştır. Çalışmada malign hastalarda ICAM-1 düzeyinin yüksekliği çalışmamız ile uyumlu olup bu hastalarda ICAM-1 düzeylerinin malignite progresyonu ve metastazı yansıtabileceği, ancak erken evre maligniteyi yansıtmadığı sonucuna varılmış (114).

Akciğer kanserinin ayırıcı tanısında olası bir biyobelirteç olarak bronkoalveoler lavaj sıvısında VEGF-C'nin potansiyelini araştıran başka bir çalışmada VEGF-C düzeyinin akciğer kanseri olan hastalarda benign akciğer hastalıkları olan hastalara göre daha yüksek olduğu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiş. Mevcut durum ön planda VEGF-C'nin tümör büyümesi ve metastaz sürecinde anjiyogenezin önemli bir düzenleyici olmasına bağlanmış olup çalışmamızda da malign hastalarda bronkoskopik lavajda adezyon molekülleri düzeyleri yüksek saptanmıştır (115). ICAM-1'in insan tümör büyümesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise fareler kullanarak ICAM-1'in insan tümör hücreleriyle birlikte deri altına enjekte edildiğinde, tümör progresyonunu önemli ölçüde uyardığı gözlenmiş. Bu durum ICAM-1'in anjiyojenik aktiviteye sahip olmasına bağlanmıştır (116). Çalışmanın sonuçları indirekt olarak çalışmamız ile uyumlu olup çalışmamızda da malign hastalarda serumda ve bronkoskopik lavajda ICAM-1 düzeyini yüksek olarak tespit ettik. Bu yükseklik malign hastalarda tümör progresyonunu öngörebilir. Diğer bir çalışmada ise meme kanseri olan hastalar ve benign meme hastalığı olan hastalarda VCAM-1 ve ICAM-1'in serumda ölçülen seviyeleri malign hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmış. Bu durum, serum VCAM-1'in erken meme kanserinde tümör mikro damar yoğunluğu ile ilişkili olmasına, ICAM-1 ekspresyonunun ise tümör hücrelerinin dolaşımdaki lökositlere tutunmasına ve daha sonra vasküler endotele yapışmasına izin vermesine

bağlanmış (117). Çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak mevcut adezyon moleküllerinin malign hastalarda daha yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmamıza benzer yöntem ile bronkoskopik lavaj ve serumda HE-4 düzeylerinin akciğer maligniteleri ile ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise serum HE-4 düzeyinin akciğer kanseri hastalarında benign akciğer hastalığı ve sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu, aynı zamanda akciğer kanseri hastalarının TNM evresi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak tümör histoloji tipleri, tümör lokalizasyonu ve serum HE-4 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (118).

Son yıllarda biyobelirteçler, akciğer kanserinin erken tanısı, hastalığın prognoz takibi ve kişiye özel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde hızlı ve kolay uygulanabilir olduğu için giderek daha önemli hale gelmeye başlamıştır. Akciğer kanseri, çoğu hastada ileri evrede teşhis edildiğinden, invaziv olmayan veya minimal invaziv yöntemlerle tümör biyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar büyük önem kazanmıştır (119). Serum, bronkoskopik lavaj, balgam ve diğer biyolojik sıvılarda tespit edilebilen biyobelirteçler; hastalığın tanısını kolaylaştırmanın yanı sıra tedavi yanıtını değerlendirmede, hastalığın gidişatını öngörmeye umut vadeden ve kolaylıkla uygulanabilen yöntemler arasında yer almaya başlamıştır (119). Hücrel adezyon molekülleri; tümör hücrelerinin yayılımı, metastatik sürecin takibi ve tümör mikroçevresindeki immün yanıtın düzenlenmesi açısından kritik roller üstlenmektedir (120). Çalışmamızda, serum ve bronkoskopik lavajda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeylerinin malign hastalarda belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgular, akciğer kanseri patogeneğinde hücrel adezyon moleküllerinin kritik roller üstlendiğini ve tümör mikroçevresindeki inflamatuvar yanıtın bu moleküllerin ekspresyonunu artırarak hastalık progresyonuna da katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. ICAM-1; normal fizyolojik şartlarda endotel hücreleri, epitel hücreleri ve bağışıklık sisteminde eksprese edilmekle birlikte tümör hücreleri tarafından da yüksek oranda salgılanmaktadır. ICAM-1'in EMT sürecini destekleyerek kanser hücrelerinin invazyonunu kolaylaştırdığı, aynı zamanda transendotelial göçü artırarak metastatik yayılımı teşvik ettiği gösterilmiştir (82). Çalışmamızda malign hastalarda bronkoskopik lavajda ve serumda tespit ettiğimiz yüksek ICAM-1

seviyeleri ön planda tümör mikroçevresinde gelişebilecek hipoksiye bağlı meydana gelen HIF-1 $\alpha$  aktivasyonunun ICAM-1 ekspresyonunu artırmasına bağlı olabilir. ICAM-2 ise özellikle immün yanıtta rol oynayan hücreler ile tümör hücreleri arasındaki etkileşimde önemli bir rol oynamaktadır ve bağışıklık sisteminin tümöre verdiği yanıtı düzenlemektedir (108). ICAM-2'nin salınımının azalmasının tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına neden olduğu düşünülmektedir (108). Ancak çalışmamızda ICAM-2 düzeylerinin malign hastalarda belirgin şekilde yüksek olması, tümör mikroçevresinde artan inflamatuvar süreçlerin ve tümör hücrelerinden salınan sitokinlerin bu molekülün salınımını arttırabileceğini düşündürmektedir. VCAM-1, temel olarak endotel hücreleri tarafından üretilen bir adezyon molekülü olup tümör hücrelerinin vasküler yapılara tutunarak dolaşıma geçmesini kolaylaştıran mekanizmalarda rol oynamaktadır. Ayrıca VEGF aracılığıyla anjiyogenezi destekleyerek tümör büyümesini teşvik ettiği bilinmektedir (121). Çalışmamızda VCAM-1 düzeylerinin malign hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmış olup bu durum tümör mikroçevresindeki inflamatuvar yanıtın ve tümör ilişkili anjiyogenezin VCAM-1 ekspresyonunu arttırmasına bağlanabilir. Ancak çalışmamızda VCAM-1 düzeyleri ile metastaz arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durum, VCAM-1'in metastatik sürecin belirli aşamalarında daha etkili olabileceği veya tümör mikroçevresindeki stromal hücrelerin (örneğin, kanserle ilişkili fibroblastlar – CAF'ler) bu molekülün biyolojik etkisini modüle edebileceği ihtimalini düşündürmektedir. Histolojik alt gruplar değerlendirildiğinde KHAK ve KHDAK arasında serumda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak bronkoskopik lavaj örneklerinde ICAM-1'in KHDAK hastalarında belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu, ICAM-1'in özellikle KHDAK tümör mikroçevresinde daha fazla ekspresyon gösterdiğini düşündürmektedir. Mevcut literatürde ICAM-1'in epitel-mezenkimal geçiş süreçlerinde rol aldığı ve adenokarsinom gibi KHDAK alt tiplerinde yüksek ekspresyon gösterdiği bildirilmiştir (82). Ayrıca çalışmamızda ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri ile sağkalım arasında doğrudan bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum sağkalımı etkileyen birçok çevresel, biyolojik ve genetik faktör bulunmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda, malign hastalarda bronkoskopik lavaj örneklerinde ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeylerinin benign hastalıklara göre belirgin bir şekilde yüksek olması bronkoskopik lavajın biyobelirteç temelli tanıda kullanılabilir bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir. Bronkoskopik lavajın akciğer kanseri tanısında yalnızca sitolojik değerlendirme ile sınırlı kalmayıp, tümör mikroçevresi ile ilgili biyokimyasal ve moleküler veriler sağlayarak tanısız sürece önemli katkılar sağlayabilir. Özellikle erken evrede asemptomatik veya radyolojik olarak net tanımlanamayan lezyonlarda, bronkoskopik lavaj ile yapılacak olan biyobelirteç analiziyle erken tanıya yönelik önemli ipuçları sağlanabilir. Gelecekte yapılacak geniş kapsamlı çalışmalarla akciğer kanserinin takibinde ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde bronkoskopik lavaj minimal invaziv ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak daha etkin bir rol üstlenebilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasıdır. Bu durum, sonuçlarımızın genellenebilirliğini önemli ölçüde etkilemektedir. Ayrıca hastaların takip süresi görece kısa tutulduğu için incelenen biyobelirteçlerin uzun dönem sağkalım üzerindeki etkilerini değerlendirme imkanımız sınırlı kalmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda bronkoskopik lavajda ve serumda ölçülen ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeylerinin akciğer kanseri ile ilişkili olabileceğini gözlemledik. Elde edilen bulgular, bu moleküllerin tümör mikroçevresi ile etkileşimi açısından dikkate değer olabileceğini ve bronkoskopik lavajın biyobelirteç analizi için kullanılabilir değerli bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle ICAM-2'nin hem serumda hem de bronkoskopik lavajda malignite ile ilişkisinin diğer adezyon moleküllerinden daha fazla olması bu molekülün üzerine odaklanması gerektiğini düşündürmektedir. Bronkoskopik lavajın biyobelirteç analizinde kullanımı, akciğer kanserinin tanı ve takibine katkı sağlayabilir. Ancak bu moleküllerin ve bronkoskopik lavajın biyobelirteç temelli tanı süreçlerinde klinik uygulamalardaki yerini belirlemek için daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

- Malign hastalarda; benign hastalara ve kontrol grubuna kıyasla serum ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
- Malign hastalarda; benign hastalara kıyasla bronkoskopik lavajda ölçülen ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 düzeyleri de anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
- ICAM-2'nin hem serumda hem de bronkoskopik lavajda malignite ile güçlü bir ilişkisi olduğu tespit edildi.
- Bronkoskopik lavajda ICAM-1 düzeyi, KHDAK hastalarında KHAK'a göre belirgin olarak daha yüksek bulundu.
- Malign hastaların 1 yıllık takip süresi içerisinde mortalite oranı %16.1 olarak hesaplandı.
- Malign hastaların büyük çoğunluğunun tanı anında ileri evrede başvurduğu tespit edildi.

## KAYNAKLAR

1. Larsen JE, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Clinics in chest medicine*. 2011;32(4):703.
2. Habas K, Shang L. Alterations in intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in human endothelial cells. *Tissue and Cell*. 2018;54:139-43.
3. Gogali A, Charalabopoulos K, Zampira I, Konstantinidis AK, Tachmazoglou F, Daskalopoulos G, et al. Soluble adhesion molecules E-cadherin, intercellular adhesion molecule-1, and E-selectin as lung cancer biomarkers. *Chest*. 2010;138(5):1173-9.
4. Bezel P, Tischler V, Robinson C, Baumüller S, Bode-Lesniewska B, Kohler M, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage for diagnosis of suspected peripheral lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2016;17(5):e151-e6.
5. Mamdani H, Ahmed S, Armstrong S, Mok T, Jalal SI. Blood-based tumor biomarkers in lung cancer for detection and treatment. *Translational Lung Cancer Research*. 2017;6(6):648.
6. Oduncu H, Büyükben A. Akciğer Kanseri Ve Benzo (A) Piren. *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar XX*. 2024:81.
7. Evkan Öztürk A, Komurcuoglu B, Karakurt G, Öztürk Ö. İleri evre akciğer kanserinde; Yaygın Kanser İnflamasyon İndeksi (ALI), serum nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranının (PLR) prognostik değeri. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2021;35(3):134-9.
8. Erbaycu AE. Akciğer Kanseri Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri Pulmonary Medicine-Special Topics*. 2020;13(2):1-5.
9. Sayan H. Akciğer Kanseri Hastalarda Asprosin Ve Klotho Seviyelerinin İncelenmesi 2023.
10. Özsu S, Özlü T. Türkiye’de akciğer kanseri epidemiyolojisi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2013;1(3):7-11.
11. Akın M. Güney Marmara Bölgesinde Yaşayan İleri Yaş Hastalarda Sigara ve Akciğer Kanseri: Epidemiyolojik Çalışma. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2022;9(2):310-3.
12. Wistuba, II, Gazdar AF. Lung cancer preneoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:331-48.
13. Jakubek Y, Lang W, Vattathil S, Garcia M, Xu L, Huang L, et al. Genomic Landscape Established by Allelic Imbalance in the Cancerization Field of a Normal Appearing Airway. *Cancer Res*. 2016;76(13):3676-83.
14. Kirkil G. Akciğer Kanseri Karsinogenez. *Türkiye Klinikleri Thoracic Surgery-Special Topics*. 2017;8(1):7-13.
15. Yoshida K, Gowers KHC, Lee-Six H, Chandrasekharan DP, Coorens T, Maughan EF, et al. Tobacco smoking and somatic mutations in human bronchial epithelium. *Nature*. 2020;578(7794):266-72.
16. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter’s concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003;63(8):1727-30.

17. Qi C, Sun S-W, Xiong X-Z. From COPD to lung cancer: mechanisms linking, diagnosis, treatment, and prognosis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2022;2603-21.
18. Amos CI, Wu X, Broderick P, Gorlov IP, Gu J, Eisen T, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25. 1. *Nature genetics*. 2008;40(5):616-22.
19. Testa JR, Liu Z, Feder M, Bell DW, Balsara B, Jin Quan C, et al. Advances in the analysis of chromosome alterations in human lung carcinomas. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 1997;95(1):20-32.
20. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*. 2015;524(7563):47-53.
21. Wistuba, II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol*. 2001;28(2 Suppl 4):3-13.
22. Dick FA, Rubin SM. Molecular mechanisms underlying RB protein function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14(5):297-306.
23. Hainaut P, Pfeifer GP. Patterns of p53 G-->T transversions in lung cancers reflect the primary mutagenic signature of DNA-damage by tobacco smoke. *Carcinogenesis*. 2001;22(3):367-74.
24. Yerlikaya Z. Sigara Dumanındaki Radyasyon ve İnsan Sağlığına Etkileri. *Online Science Education Journal*. 2016;1(1):60-7.
25. Köktürk N, Öztürk C, KIRIŞOĞLU CE. Sigara ve akciğer kanseri. 2003.
26. Alar T, Şahin EM. Akciğer kanseri: birinci basamakta tanı, tedavi ve korunma Lung cancer: Diagnosis, treatment and prevention in primary care. *Smyrna Tıp Derg*. 2012:68-74.
27. Olsson AC, Vermeulen R, Schüz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, et al. Exposure–response analyses of asbestos and lung cancer subtypes in a pooled analysis of case–control studies. *Epidemiology*. 2017;28(2):288-99.
28. Bayram İ, Tetik YÖ, Kale ÖA, Baradan S. Binalarda Radon Maruziyeti.
29. BAYRAM M. Akciğer Kanserinin Mesleki ve Çevresel Nedenleri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2019;7(2):28-37.
30. Topu Z, Ülger F, Numanoğlu N. Ailesel kanser hikayesi ve akciğer kanseri. *Tüberküloz ve toraks dergisi*. 2004;52(2):130-6.
31. Raman V, Yong V, Erkmen CP, Tong BC. Social Disparities in Lung Cancer Risk and Screening. *Thorac Surg Clin*. 2022;32(1):23-31.
32. Brenner DR, Hung RJ, Tsao MS, Shepherd FA, Johnston MR, Narod S, et al. Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors. *BMC Cancer*. 2010;10:285.
33. Chen Y, Liu T, Xu Z, Dong M. Association of Epstein-Barr virus (EBV) with lung cancer: meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1177521.
34. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(10):1563-79.
35. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015;87(2):193-200.
36. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in new hampshire and vermont. *Cancer*. 1985;56(8):2107-11.

37. Kömürçüoğlu BE. Akciğer Kanserinde Öksürük. Akciğer Kanserinde Destek Tedavisi İstanbul, Türkiye: Tüsad Eğitim Kitapları Serisi. 2016:94-101.
38. Bitek DE, Tokem Y. Kanser Dispne Ölçeği' nin Türk Kanser Hastalarında Geçerlik ve Güvenirliğinin İncelenmesi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2021;6(1):155-62.
39. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. Med Clin North Am. 2019;103(3):463-73.
40. Biber Ç. Akciğer Kanserinde Nefes Darlığı. Akciğer Kanserinde Destek Tedavisi. 2016:81-93.
41. Altınkaya N, Demir Ş, Erbay G, Alkan Ö, Özer C. Sol Vokal Kord Paralizisinin Nadir Bir Nedeni: Spontan Duktus Arteriozus Anevrizmasına Bağlı Ortner Sendromu. Fırat Tıp Dergisi. 2010;15(4):215-6.
42. Jany B, Welte T. Pleural Effusion in Adults-Etiology, Diagnosis, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(21):377-86.
43. Munir M, Jamil SB, Rehmani S, Borz-Baba C. Pancoast-Tobias Syndrome: a unique presentation of lung cancer. Cureus. 2021;13(2).
44. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest. 2003;123(1 Suppl):137s-46s.
45. Stenbygaard LE, Sørensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung--a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. Acta Oncol. 1997;36(3):301-6.
46. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol. 2004;22(14):2865-72.
47. Olak J. Surgical management of second primary and metastatic lung cancer. Lung Cancer: Principles and Practice. 2000:730-6.
48. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149s-60s.
49. Demiray AG. Akciğer Kanseri ve Paraneoplastik Sendromlar. Türkiye Klinikleri Medical Oncology-Special Topics. 2021;14(2):91-7.
50. Guliyev Udek, Başyigit İ. Solunum Sistemi Hastalıklarında Semptomlar. Akciğer Hastalıklarında Anamnez. 2023:39.
51. PEHLİVAN AZ. Anamnez Alma. Akciğer Hastalıklarında Anamnez. 2023:33.
52. Aydemir Y. Göğüs Hastalıklarında Fizik Muayene. GÖĞÜS HASTALIKLARI.21.
53. Fox AH, Alexander M, Forcucci JA, Silvestri GA. Biomarker Testing for Guiding Precision Medicine for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. Chest. 2024;166(5):1239-49.
54. Duffy MJ, O'Byrne K. Tissue and Blood Biomarkers in Lung Cancer: A Review. Adv Clin Chem. 2018;86:1-21.
55. Özyiğit Ö. Akciğer kanserli hastalarda toraks perfüzyon bilgisayarlı tomografi görüntüleme.

56. Prommegger R, Widner B, Murr C, Unger A, Fuchs D, Salzer GM. Neopterin: a prognostic variable in operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6):1861-4.
57. Melichar B, Tousková M, Solichová D, Králícková P, Kopecký G. CD4+ T-lymphocytopenia and systemic immune activation in patients with primary and secondary liver tumours. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61(5):363-70.
58. Melichar B, Študentová H, Vitásková D, Šrámek V, Kujovská Krčmová L, Pešková E, et al. Association of urinary neopterin, neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratios with long-term survival of patients with breast cancer. *Pteridines.* 2016;27(3-4):59-65.
59. Ağababaoğlu İ. Akciğer kanserinde erken tanıda proteomiklerin yeri: Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey); 2014.
60. Yıldız I. Malign havayolu darlıklarında floroskopi eşliğinde trakeal stent yerleştirilmesi. *Pamukkale Medical Journal.* 2018;11(1):43.
61. ŞEN Y, BUMİN A. Toraks Ultrasonografisi. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Surgery-Special Topics.* 2022;8(2):28-32.
62. Akkoçoğlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U. Akciğer Kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Akciğer ve plevra maligniteleri tedavisi, Poyraz yayıncılık, Ankara.* 2008;15.
63. Şengün B. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesinde pozitron emisyon tomografisi'nin (PET) konvansiyonel evreleme yöntemlerine katkısı: Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey); 2006.
64. Bozkurt KK, Bozkurt K, Başpınar Ş, Ciriş İM, Bircan S, Karahan N, et al. *Medical Journal of Süleyman Demirel University.* 2009;15(1):12-6.
65. Guliyev E, Ilgazlı AH. Fiberoptik Bronkoskopi. *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar XV.* 2023:23.
66. Doruk S, Köseoğlu DR, Pazarlı AC, Yılmaz A, İnönü H, Etikan İ. Akciğer kanserli olgularda bronkoskopi örneklerinin tanısal değeri. *Solunum.* 2010;12(2):66-70.
67. Demir N, Çiledağ A, Savaş İ. Akciğer Kanseri Tanı ve Evrelemesindeki Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung.* 2012;13.
68. Atalay F, Ernam D, Atıkcın Ş. Akciğer kanseri ve plevral efüzyon (bir retrospektif çalışma). *Solunum Hastalıkları* 2001; 12: 274.8.
69. Savaş İ. AKCİĞER KANSERİ.
70. Altan Kır DS, Baran R, Akso F, Pandül İ, Atasalihi A. Tanısal Mediastinoskopi.
71. Doğusoy I, Demirbağ HC, İlter H, Yıldırım M, Yaşaroğlu M, İmamoğlu O, et al. Akciğer kanseri evrelemesinde mediastinoskopinin rolü. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg.* 2008;16:29-32.
72. Ahmad US, Blum MG. Invasive diagnostic procedures. Shields TW, Locicero JL, Reed CE and Feins RH, *General thoracic surgery, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.* 2009:301-12.
73. Ulutaş H. Göğüs Cerrahisi Kliniğinde Kullanılan Tıbbi Cihaz ve Malzemeler. 2019.
74. Günay Ş, Eser İ, Koçarlan A, Özbey M, Ağar M, Kürkçüoğlu İC. Plevral Sıvı Yönetiminde Lokal ve Genel Anestezi ile Torakoskopi Deneyimlerimiz. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2015;12(1):53-7.
75. Kiliç İ, Güler ZM, Dursun AB, Alkan K. Akciğer Hastalıklarında Skalen ve Supraklavikuler Lenf Bezlerinin Ultrasonografik İncelenmesi.

76. Cheung CHY, Juan HF. Quantitative proteomics in lung cancer. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):37.
77. Burotto M, Thomas A, Subramaniam D, Giaccone G, Rajan A. Biomarkers in early-stage non-small-cell lung cancer: current concepts and future directions. *Journal of Thoracic Oncology.* 2014;9(11):1609-17.
78. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623-40.
79. Chen Q, Massagué J. Molecular pathways: VCAM-1 as a potential therapeutic target in metastasis. *Clin Cancer Res.* 2012;18(20):5520-5.
80. Tas F, Karabulut S, Bilgin E, Duranyildiz D. Serum levels of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) may have diagnostic, predictive, and prognostic roles in patients with lung cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Tumour Biol.* 2014;35(8):7871-5.
81. Kamezaki S, Kurozawa Y, Iwai N, Hosoda T, Okamoto M, Nose T. Serum levels of soluble ICAM-1 and VCAM-1 predict pre-clinical cancer. *European Journal of Cancer.* 2005;41(15):2355-9.
82. Qian WJ, Yan JS, Gang XY, Xu L, Shi S, Li X, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1): From molecular functions to clinical applications in cancer investigation. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2024;1879(6):189187.
83. Chong DL, Rebeyrol C, José RJ, Williams AE, Brown JS, Scotton CJ, et al. ICAM-1 and ICAM-2 are differentially expressed and up-regulated on inflamed pulmonary epithelium, but neither ICAM-2 nor LFA-1: ICAM-1 are required for neutrophil migration into the airways in vivo. *Frontiers in Immunology.* 2021;12:691957.
84. Ghasemi A, Vaseghi G, Hojjatallah A, Haghjooy Javanmard S. The effects of morphine on vascular cell adhesion molecule 1(VCAM-1) concentration in lung cancer cells. *Arch Physiol Biochem.* 2023;129(2):484-8.
85. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(4):239-52.
86. Chen Q, Zhang XH, Massagué J. Macrophage binding to receptor VCAM-1 transmits survival signals in breast cancer cells that invade the lungs. *Cancer Cell.* 2011;20(4):538-49.
87. VanHeyst KA, Choi SH, Kingsley DT, Huang AY. Ectopic tumor VCAM-1 expression in cancer metastasis and therapy resistance. *Cells.* 2022;11(23):3922.
88. Nabatchian F, Amiri M. -An overview of ICAM-1 and VCAM-1 receptors. *Laboratory and Diagnosis.* 2024;15(62):24-42.
89. 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. *J Thorac Oncol.* 2022;17(3):362-87.
90. Özmen S, Demirağ F, Şipal S. Akciğer Adenokarsinomlarında Patern Analizi ve Derecelendirme. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi.* 2022;1(3):105-17.
91. Seymen PN, Gümüşlü E. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde ALK Geninin Yeniden Düzenlenmesinin FISH Yöntemi ile Belirlenmesi. *Journal of Academic Research in Medicine.* 2019;9(2).

92. Ediger D, Atabey M, Karadağ M, Gözü RO, Özyardimci N. Yirmi Yaşında Hiperkalsemi ile Seyreden Yassı Epitel Hücreli Brons Ca Olgusu. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung*. 2000;1(3):21-5.
93. Yener NA, DD A. Akciğer kanserinde morfolojik tanı ve sınıflama. *Trd Sem*. 2014;2:281-9.
94. Torun E, Fidan A, Çağlayan B, Salepçi T, Mayadağlı A, Salepçi B. Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2008;56(1):22-9.
95. Saribaş E. Bölüm III. Tıp ve Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar-2024. 2024:29.
96. GÖKSEL T. Akciğer Kanseri Evrelemesi Değişiyor. *lung cancer*. 2023;1556.
97. Li Y, Yan B, He S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;169:115891.
98. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Jr., Wu YL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet*. 2017;389(10066):299-311.
99. Lee JH, Saxena A, Giaccone G. Advancements in small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2023;93:123-8.
100. Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(8):e32899.
101. Kim MR, Jang JH, Park CS, Kim TK, Kim YJ, Chung J, et al. A Human Antibody That Binds to the Sixth Ig-Like Domain of VCAM-1 Blocks Lung Cancer Cell Migration In Vitro. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3).
102. Chu BF, Otterson GA. Incorporation of Antiangiogenic Therapy Into the Non-Small-Cell Lung Cancer Paradigm. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(6):493-506.
103. Alizadeh AM, Shiri S, Farsinejad S. Metastasis review: from bench to bedside. *Tumour Biol*. 2014;35(9):8483-523.
104. Bar-Shai A, Shenhar-Tsarfaty S, Ahimor A, Ophir N, Rotem M, Alcalay Y, et al. A novel combined score of biomarkers in sputum may be an indicator for lung cancer: A pilot study. *Clinica Chimica Acta*. 2018;487:139-44.
105. Hirsch FR, Suda K, Wiens J, Bunn PA. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *The Lancet*. 2016;388(10048):1012-24.
106. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132(3):29S-55S.
107. Abdalla BA, Ali RM, Kakamad FH, Ahmed HK, Ali RM, Abdullah AM, et al. Role of dasatinib in the management of lung cancer: A meta-analysis of clinical trials. *Biomedical Reports*. 2025;22(3):51.
108. Hiraoka N, Yamazaki-Itoh R, Ino Y, Mizuguchi Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. CXCL17 and ICAM2 are associated with a potential anti-tumor immune response in early intraepithelial stages of human pancreatic carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2011;140(1):310-21.
109. Külahcı Ö. İnvaziv duktal meme karsinomlarında immünohistokimyasal İnterselüler adezyon molekülü-1, Vasküler adezyon molekülü-1, Siklin D1 ve Katepsin D ekspresyonunun aksiller lenf nodu metastazları ve prognostik faktörlerle ilişkisi. 2010.
110. Grothey A, Heistermann P, Philippou S, Voigtmann R. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1, CD54) in patients with non-small-

- cell lung cancer: correlation with histological expression of ICAM-1 and tumour stage. *British Journal of Cancer*. 1998;77(5):801-7.
111. Zhou Z, Zhou Q, Wu X, Xu S, Hu X, Tao X, et al. VCAM-1 secreted from cancer-associated fibroblasts enhances the growth and invasion of lung cancer cells through AKT and MAPK signaling. *Cancer Lett*. 2020;473:62-73.
  112. Wu M, Tong X, Wang D, Wang L, Fan H. Soluble intercellular cell adhesion molecule-1 in lung cancer: A meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2020;216(10):153029.
  113. Byrne GJ, Ghellal A, Iddon J, Blann AD, Venizelos V, Kumar S, et al. Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1: role as a surrogate marker of angiogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(16):1329-36.
  114. Nakata B, Hori T, Sunami T, Ogawa Y, Yashiro M, Maeda K, et al. Clinical significance of serum soluble intercellular adhesion molecule 1 in gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2000;6(3):1175-9.
  115. Cao C, Chen Z-B, Sun S-F, Yu Y-M, Ding Q-L, Deng Z-C. Evaluation of VEGF-C and tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid for lung cancer diagnosis. *Scientific Reports*. 2013;3(1):3473.
  116. Gho YS, Kim PN, Li H-C, Elkin M, Kleinman HK. Stimulation of tumor growth by human soluble intercellular adhesion molecule-1. *Cancer research*. 2001;61(10):4253-7.
  117. O'hanlon D, Fitzsimons H, Lynch J, Tormey S, Malone C, Given H. Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma. *European Journal of Cancer*. 2002;38(17):2252-7.
  118. Ucar EY, Ozkaya AL, Araz O, Akgun M, Meral M, Kaynar H, et al. Serum and bronchial aspiration fluid HE-4 levels in lung cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(9):8795-9.
  119. Vargas AJ, Harris CC. Biomarker development in the precision medicine era: lung cancer as a case study. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(8):525-37.
  120. Francavilla C, Maddaluno L, Cavallaro U. The functional role of cell adhesion molecules in tumor angiogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2009;19(5):298-309.
  121. Tempia-Caliera AA, Horvath LZ, Zimmermann A, Tihanyi TT, Korc M, Friess H, et al. Adhesion molecules in human pancreatic cancer. *Journal of surgical oncology*. 2002;79(2):93-100.