

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

COVID-19 PANDEMİSİNİN AKCİĞER KANSERİ TANI SÜRECİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Güliz Acar
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Müge Meltem Tor

ZONGULDAK
2024

ÖNSÖZ

Tüm asistanlık sürecimde bana yol gösteren ve her aşamada destek olan, onlar kadar bilgili olmayı umduğum değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. M. Meltem TOR'a, bilgi birikimi ve sabrı ile bana rehberlik ettiği ve bu süreçteki desteği için minnettarlığımı ifade etmek isterim.

Doç. Dr. Bülent ALTINSOY ve Dr. Öğretim Üyesi Ayşegül TOMRUK ERDEM hocalarıma bilgi ve tecrübeleriyle bana kattıkları her şey için şükranlarımı sunarım.

İyi bir hekim olmak adına çıktığım bu yolda her zaman yanımda olan ve kahrımı çeken, sevgileriyle bana güç veren canım aileme en derin teşekkürlerimi sunmak istiyorum.

Asistanlık sürecimin ilk günlerinden beri tanıdığım için çok mutlu olduğum ve hayatımda hep olmalarını istediğim dostlarıma, asistan arkadaşlarıma ve tez sürecimde desteklerinden ötürü Füzan KÖKTÜRK hocama da gönülden teşekkür ederim.

Zonguldak, 2024

Dr Güliz ACAR

ÖZET

Güliz Acar, COVID-19 Pandemisinin Akciğer Kanseri Tanı Sürecine Etkisinin Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2024

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı, COVID-19 pandemisinin akciğer kanseri tanı süreçlerine olan etkilerini değerlendirmek, tanı yöntemlerindeki değişiklikleri incelemek ve tanıya kadar geçen sürelerdeki farklılıkları analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Göğüs Hastalıkları polikliniği ve kliniğinde, 2017 - 2023 yılları arasında akciğer kanseri tanısı alarak takip ve tedavisi Göğüs Hastalıkları Torasik Onkoloji Ünitesinde yapılan 385 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar pandemi öncesi üç yıl (11 Mart 2017 - 10 Mart 2020) (n=132) ve pandemi dönemi (11 Mart 2020 - 11 Mart 2023) (n=253) olarak iki gruba ayrılarak hastaların demografik bilgileri, tanı yöntemleri ve tanı süreçleri retrospektif olarak e-dosyalardan incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 385 olgunun %34,3'ü pandemi öncesi, %65,7'si pandemi döneminde tanı almıştır. Olguların %89,6'sı erkek (n=345), %10,4'ü (n=40) kadındı ve pandemi dönemindeki hastaların yaş ortancası, pandemi öncesine göre anlamlı düzeyde yüksekti (63 vs. 66, p=0,014). Sigara içme oranları iki grup arasında benzer bulundu. Pandemi öncesinde en sık bronkoskopik mukoza biyopsisi (%60,6, n=80) ile tanı konmuştu. Bu oran pandemide %45,5 (n=115) idi. Pandemi döneminde ise en sık transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı konmuştu (%43,9, n=111). Bu oran pandemi öncesinde %18,2 idi (n=24). İki dönem arasında tanı yöntemleri arasında anlamlı fark bulundu (p<0,001). Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri oranları ile kanser evre dağılımları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Semptom başlangıcından tedaviye başlama süresi iki dönemde de benzerdi. Ancak biyopsiden patolojik tanıya kadar geçen süre pandemi döneminde kısalmıştı (13 gün vs. 10 gün, p=0,007).

Sonuç: Tüm dünyada olduğu gibi merkezimizde de COVID-19 pandemi döneminde akciğer kanseri tanı süreçlerinde bulaşı engellemek için aerosol oluşturma riskinin daha az olduğu bronkoskopi dışı tanısal işlemlere yönelim olmuştur. Pandemi öncesine kıyasla pandemide akciğer kanser hastalarının tanı, evre, histolojik tip, başvurudan tanıya ve tanıdan tedaviye geçen süreleri anlamlı bir değişiklik gstermemiş ve tedavi gecikmeleri yaşanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: *COVID-19, Akciğer Kanseri, Tanı Sreci, Pandemi, Tanı*



SUMMARY

Güliz Acar, Effect of the COVID-19 Pandemic on the Lung Cancer Diagnostic Process, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pulmonology, Medical Specialty Thesis, 2024

Objective: The aim of this retrospective study is to evaluate the effects of the COVID-19 pandemic on lung cancer diagnostic processes, examine changes in diagnostic methods, and analyze differences in the time taken for diagnosis.

Materials and Methods: A total of 385 patients diagnosed with lung cancer at the clinics of Zonguldak Bülent Ecevit University Pulmonary Department and followed up for treatment at the Thoracic Oncology Unit of the same department between 2017 and 2023 were included in the study. Patients were divided into two groups: those diagnosed during the three years prior to the pandemic (March 11, 2017 - March 10, 2020) (n=132) and those diagnosed during the pandemic (March 11, 2020 - March 11, 2023) (n=253). Patients' demographic data, diagnostic methods, and diagnostic processes were retrospectively reviewed from electronic records.

Results: Of the 385 cases included in the study, 34,3% were diagnosed before the pandemic, and 65,7% were diagnosed during the pandemic period. Of the patients, 89,6% were males (n=345) and 10,4% females (n=40), with the median age of the pandemic period group significantly higher than that of the pre-pandemic group (63 vs. 66, p=0,014). The smoking rates were similar between the two groups. The most frequently used diagnostic method before the pandemic was endobronchial biopsy (60,6%, n=80), whereas, during the pandemic, this rate was 45,5% (n=115). Conversely, transthoracic needle aspiration biopsy became the most frequently used method during the pandemic (43,9%, n=111), compared to 18,2% (n=24) before the pandemic. A significant difference was found in diagnostic methods between the two periods (p<0,001). There was no significant difference in the rates of small cell and non-small cell lung cancer types or cancer stage distributions between the

two groups. The time from symptom onset to treatment initiation was similar in both periods. However, the time from biopsy to pathological diagnosis was significantly shorter during the pandemic (13 days vs. 10 days, $p=0,007$).

Conclusion: During the COVID-19 pandemic, there was a shift toward diagnostic procedures with a lower risk of aerosol generation to reduce transmission in our center as well. Compared to the pre-pandemic period, the diagnosis, stage, histological type, and times from initial visit to diagnosis and from diagnosis to treatment initiation showed no significant change in lung cancer patients during the pandemic, and no treatment delays were observed.

Keywords: COVID-19, Lung Cancer, Diagnostic Process, Pandemic, Diagnosis



İçindekiler dizini

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ/TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akciğer Kanseri	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.2.1. Sigara	3
2.1.2.2. Yaş	4
2.1.2.3. Cinsiyet	5
2.1.2.4. Beslenme	6
2.1.2.5. Asbest	7
2.1.2.6. Mesleki Maruziyet	7
2.1.2.7. Aile Öyküsü	8
2.1.2.8. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları	9
2.1.3. Semptom ve Bulgular	9
2.1.3.1. Primer Tümöre Bağlı Semptom ve Bulgular	10
2.1.3.2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Bulgular	10
2.1.3.3. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Bulgular	11
2.1.4. Histolojik Sınıflama	12
2.1.4.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)	15
2.1.4.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)	16
2.1.4.2.1. Adenokarsinom	16

2.1.4.2.2. Skuamöz Hücreli Karsinom	17
2.1.4.2.3. Büyük Hücreli Karsinom	17
2.1.5. Görüntüleme Yöntemleri	18
2.1.5.1. Akciğer Grafisi	18
2.1.5.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT)	19
2.1.5.3. Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET/ BT)	19
2.1.6. Tanı Yöntemleri	20
2.1.6.1. Balgam Sitolojisi	20
2.1.6.2. Bronkoscopi	20
2.1.6.3. Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİAB)	21
2.1.6.4. Endobronşial Ultrasonografi (EBUS)	21
2.1.6.5. Mediastinoskopi	22
2.1.6.6. Metastatik Alanlardan Biyopsi	22
2.1.6.7. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi/ Plevra Biyopsisi	23
2.1.6.8. Moleküler Testler	23
2.1.6.9. Likit Biyopsi	24
2.1.7. Evreleme	24
2.1.8. Tedavi	29
2.1.9. İzlem ve Sağkalım	31
2.2. COVID-19	31
2.2.1. COVID-19 Yapısal Özellikleri	31
2.2.2. Epidemiyoloji	33
2.2.3. Klinik Seyir	33
2.2.4. Tanı	35
2.2.5. Tedavi	36
2.2.6. Türkiye'de COVID-19	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. İstatiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	63

5.1. Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastalarda COVID-19 Pandemisinin Yaş ve Cinsiyetle İlişkisi	65
5.2. Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastalarda COVID-19 Pandemisinin Meslek, Sigara Öyküsü ve Hastaların Yaşadıkları Yerler İle İlişkisi	66
5.3. Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastalarda COVID-19 Pandemisinin Hastaların Başvuru Semptomları ve Süreleri İle İlişkisi	68
5.4. Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastalarda COVID-19 Pandemisinin Hastaların Komorbiditeleri İle İlişkisi	69
5.5. COVID-19 Pandemisinin Hastaların Akciğer Kanseri Türleri ve Evreleri İle İlişkisi	70
5.6. COVID-19 Pandemisinin Hastaların ECOG Performans Skorları İle İlişkisi	73
5.7. COVID-19 Pandemisinin Akciğer Kanseri Tanı Yöntemleri İle İlişkisi	73
5.8. COVID-19 Pandemisinin Akciğer Kanseri Tanı Süreçleri İle İlişkisi	74
6. SONUÇ	78
7. KAYNAKLAR	81
8. EKLER	106
EK 1. Etik Kurul Onay Formu	106

Simgeler ve kısaltmalar dizini

Simge/Kısaltma	Açıklamalar
ACE2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EBUS	Endobronşiyal Ultrasonografi
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FDG	Fluorodeoksiglukoz
FGF	Fibroblast growth factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)
HT	Hipertansiyon
IASLC	The International Association for the Study of Lung Cancer (Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği)
IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin 6
JAK	Janus Kinaz
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Onkogen
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü)
M	Membran
N	Nükleokapsid
PDGF	Platelet-derived growth factor (Trombosit Büyüme Faktörü)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
RBD	Receptor Binding Domain (Reseptör Bağlama Bölgesi)
RNA	Ribonükleik Asit
ROSE	Rapid On-Site Evaluation (Hızlı Yerinde Değerlendirme)

RT-PCR	Real-Time Polymerase Chain Reaction (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
S	Spike (Sivri Protein)
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2)
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy (Stereotaktik Vücut Radyoterapisi)
SUV	Standartlaştırılmış Uptake Değeri
TBİAB	Transbronşiyal İğne Aspirasyon Biyopsisi
TKI	Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
TTİAB	Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
VATS	Video Destekli Torakoskopik Cerrahi
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
E	Virüsün Zarf Proteini

Tablolar dizini

Tablonun numarası	Tablonun başlığı	Sayfa No
1	2021 Dünya Sağlık Örgütü Torasik Malign Epitelyal Tümörler ve Prekürsörlerinin Sınıflandırması	12
2	8.TNM sınıflamasına göre T faktörü	25
3	TNM sınıflamasında N faktörü	27
4	TNM sınıflamasında M faktörü	28
5	TNM sınıflamasında evreleme	29
6	ECOG Performans Skoru	40
7	Araştırmaya dahil edilen grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması	43
8	Araştırmaya dahil edilen grupların meslek açısından karşılaştırılması	44
9	Araştırmaya dahil edilen grupların sigara içme durumlarının karşılaştırılması	44
10	Araştırmaya dahil edilen grupların yaşadıkları illerin karşılaştırılması	45
11	Araştırmaya dahil edilen grupların kronik hastalıklar bakımından farklılıklarının karşılaştırılması	46
12	Araştırmaya dahil edilen hasta gruplarının ECOG performans skorları açısından karşılaştırılması	49
13	Araştırmaya dahil edilen grupların esas başvuru semptomları	50
14	COVID-19 pandemisi sırasında tanı alan akciğer kanseri hastalarının SARS-CoV-2 enfeksiyonu, aşı durumu	51
15	Araştırmaya dahil edilen grupların akciğer kanseri türlerinin küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak karşılaştırılması	52
16	Araştırmaya dahil edilen grupların akciğer kanseri türleri açısından karşılaştırılması	53

17	Araştırmaya dahil edilen hastaların akciğer kanseri evreleri açısından karşılaştırılması	54
18	Araştırmaya dahil edilen hastaların akciğer kanseri evrelerinin lokal evre, lokal ileri evre ve metastatik evre olarak karşılaştırılması	55
19	Araştırmaya dahil edilen hastaların akciğer kanseri evrelerinin metastaz olmayan ve metastatik evre olarak karşılaştırılması	55
20	Araştırmaya dahil edilen hasta gruplarının tanı yöntemleri açısından karşılaştırılması	56
21	Araştırmaya dahil edilen grupların semptom başlangıcından tedavi başlangıcına kadar geçen süreler açısından karşılaştırılması	57
22	Araştırmaya dahil edilen grupların semptom süreleri açısından karşılaştırılması	58
23	Araştırmaya dahil edilen grupların başvurudan biyopsiye, biyopsiden patolojik tanı almalarına, patolojik tanı almalarından tedavi başlangıçlarına kadar geçen gün sayılarının karşılaştırılması	59
24	Araştırmaya dahil edilen grupların pandemi dönemi üçe ayrılarak incelendiğinde; semptom sürelerinin karşılaştırılması	60
25	Araştırmaya dahil edilen grupların pandemi dönemi üçe ayrılarak incelendiğinde; başvurudan biyopsiye, biyopsiden patolojik tanı almalarına, patolojik tanı almalarından tedavi başlangıçlarına kadar geçen gün sayılarının karşılaştırılması	61

Şekiller dizini

Şekil Numarası	Şeklin Başlığı	Sayfa No
1	SARS-CoV-2 Yapısı	32
2	Pandemi Öncesi ve Pandemi Dönemi Akciğer Kanseri Tanı Süreçleri	62



1. GİRİŞ

COVID-19 pandemisi; tüm dünyada sağlık sistemlerinde önemli değişiklikler yaşanmasına neden olmuş, özellikle kronik hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerini derinden etkilemiştir. Kanser hastaları pandemiden en çok etkilenen hasta gruplarından olmuştur. Bu süreçte kanser hastalarının %20-50'sinin sağlık hizmetlerine erişimde zorluklar yaşadıkları saptanmış ve bu süreç kanser hastalarında mortalite oranlarında artış riskini doğurmuştur (1–3).

Akciğer kanseri, mortalitesi ve insidansı yüksek bir hastalıktır. 2020 yılında, dünya genelinde 2,2 milyon kişide akciğer kanseri teşhis edilmiş, 1,8 milyon kişi akciğer kanserinden kaybedilmiştir. Pandemi sırasında, solunum yolu semptomlarının COVID-19 ile benzerliği, akciğer kanserinin erken tanısında gecikmelere neden olmuş, bu nedenle birçok hasta ileri evrede tanı almıştır (1).

Pandemi sürecinde sağlık sistemlerindeki yapılandırmalar da akciğer kanseri tanı süreçlerini etkilemiştir. Pandemi sürecinde elektif cerrahi müdahaleler ve invaziv tanı yöntemleri COVID-19'un yayılımını kontrol altına almak amacıyla sınırlandırılmış, bu da hızlı ve invaziv olmayan tanı yöntemlerine yönelimi artırmış; böylece tanı süreçlerinde kullanılan yöntemlerin çeşitliliği azalmıştır. Ayrıca, artan hasta yoğunluğu nedeniyle, kanser tanısında yaşanan gecikmeler ve tedaviye erişimde yaşanan zorluklar belirginleşmiştir (2).

Bu çalışmada, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Göğüs Hastalıkları poliklinik ve kliniklerinde pandemi öncesi ve pandemi sırasında akciğer kanseri tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmanın amacı, pandeminin akciğer kanseri tanı süreçlerine olan etkilerini değerlendirmek, tanı yöntemlerindeki değişiklikleri ve tanıya kadar geçen sürelerdeki farklılıkları analiz etmektir. Bu veriler, pandeminin sağlık sistemleri üzerindeki etkilerini daha iyi anlamaya ve gelecekte benzer kriz durumlarına karşı sağlık politikalarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir (1).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, dünya çapında erkeklerde en sık görülen kanser türüken, kadınlarda en sık görülen ikinci kanser türüdür. 2022'deki verilere göre tüm dünyada 2.480.675 yeni akciğer kanseri vakası saptanmış ve aynı yıl dünya genelinde yaklaşık 1,8 milyon kişi akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu ölümler kansere bağlı ölümlerinin yaklaşık %18,7'sini oluşturmaktadır. Akciğer kanseri, dünya genelinde kanser kaynaklı ölümler arasında ilk sıralarda yer almaktadır ve Türkiye'de de benzer bir eğilim görülmektedir (4,5).

Türkiye’de 2020 yılı verilerine göre, akciğer kanseri insidansı erkeklerde 100.000’de 61,6 olarak kaydedilmiştir. Kadınlarda bu oran daha düşük olmasına rağmen, kadınlardaki sigara kullanımının artmasıyla birlikte akciğer kanseri vakaları da artış göstermektedir (4,6).

2.1.2 Etiyoloji

Akciğer kanserinin etiolojisinde en önemli risk faktörü sigara kullanımıdır. Sigara dışında; cinsiyet, genetik faktörler, meslek, hava kirliliği, radyasyon, beslenme alışkanlıkları, geçirilmiş akciğer enfeksiyonları gibi birçok faktör akciğer kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Sigara ve çevresel faktörlerin akciğer kanseri gelişimindeki önemli rolleri göz önünde bulundurulduğunda, bu risk faktörlerinden kaçınmak, akciğer kanseri riskini önemli ölçüde azaltarak hastalığın önlenabilir olmasını sağlamaktadır (7,8).

2.1.2.1.Sigara

Tütün, sigara sarma makinelerinin geliştirilmesinden sonra 1800'lerin ortalarında sigara formunda yaygın olarak kullanılmaya başlandı. 1900'lü yıllarda bir yetişkin ortalama 100'den az sigara içiyordu (9). Elli yıl sonra, bu sayı kişi başına yılda yaklaşık 3500 sigaraya yükseldi ve 1960'ların ortalarında kişi başına yılda yaklaşık 4400 sigaraya ulaştı (10). 1964'te ABD Halk Sağlığı Servisi, sigaranın sağlık üzerindeki etkileri hakkında önemli bir rapor yayınladı. Bu çığır açan rapora göre sigara içmenin akciğer kanseri gelişiminde en önemli etken olduğu, sigara içme süresinin ve günlük içilen sigara sayısının akciğer kanseri riskini arttırdığı, erkeklerde sigara içenlerin akciğer kanseri için yaklaşık 9 kat ila 10 kat risk taşıdığını, ağır sigara içenlerin ise en az 20 kat risk taşıdığını saptandı. Raporda ek olarak sigara içmenin Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik bronşitin en önemli nedeni olduğu, sigara içen erkeklerde içmeyen erkeklerle göre koroner arter hastalığına bağlı ölüm oranlarının daha fazla olduğu tespit edildi (11).

Tütün ve tütün ürünleri kullanımı halen akciğer kanseri etiyolojisinde rol oynayan en önemli risk faktörüdür. Tütün dumanında en az altmış dokuzunun kansorejen olduğu bilinen, yedi bine yakın kimyasal madde mevcuttur (12). Nikotin akciğer, mide, kolon kanserleri başta olmak üzere tümör hücrelerinin progresyonunda temel fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor-FGF), trombosit büyüme faktörü (Platelet-derived growth factor-PDGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular endothelial growth factor-VEGF) aktivasyonu ile proanjyogenik bir etkisi olduğu bilinmektedir (13–15).

Sigara içen bireylerde akciğer kanseri gelişim riskinin, hayatı boyunca hiç sigara içmemiş bireylere göre yaklaşık 20 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Sigara içenlerin yaklaşık %15’inde akciğer kanseri geliştiği bilinse de akciğer kanseri tanısı alan kişilerde akciğer kanseri etiyolojisinde %80 ile %90 arasında tütün sorumlu tutulmaktadır. Akciğer kanseri gelişme riski sigara içmenin yoğunluğuyla ilişkilidir. (16–18)

2.1.2.2.Yaş

Akciğer kanseri günümüzde, 40 yaş üstü erkeklerde ve 60 yaş üstü kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi haline gelmiştir. Akciğer kanseri, 70 yaş ve üzeri kişilerde daha sık görülmektedir. Akciğer kanseri tanısı alan hastaların ortalama yaşı 70, akciğer kanserine bağlı ortalama ölüm yaşı 72’dir. 80-85 yaşlarına kadar yaşla birlikte akciğer kanserine bağlı ölüm oranlarında artış gözlenmekte, bu yaşlardan sonra kalp hastalıkları hem kadın hem erkeklerde en sık ölüm sebebi olarak gözlenmektedir (16).

50 yaşından genç kişilerde akciğer kanserleri incelendiğinde adenokanser tanısının arttığı ve aile öykülerinin olduğu gözlenmiştir (19).

2.1.2.3.Cinsiyet

Akciğer kanseri ve tiplerinin görülme oranları cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Sigara içen kişilerde yapılan araştırmalarda aynı yoğunlukta sigara içme öyküsüne sahip kadınlar ve erkekler karşılaştırıldığında, kadınların erkeklere oranla akciğer kanserine yakalanma riski daha yüksek saptanmıştır. Bir araştırmada, akciğer kanseri tanısı alan hastalardan kadınlarda erkeklere oranla skuamöz hücreli karsinom riski %70, adenokarsinom riski ise %50 oranında daha yüksek saptanmıştır (20). Kadınlarda adenokarsinom, erkeklerde skuamöz hücreli karsinoma daha sık rastlanılmaktadır (21–24). Adenokarsinom; sigara içmeyenlerde, gençlerde küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin en sık görülen histolojik alt tipidir ve kadınlarda görülen primer akciğer kanserlerinin dörtte üçünü oluşturmaktadır (25).

Araştırmalarda, kadınlarda akciğer kanseri gelişme riski erkeklerden neredeyse üç kat daha fazla saptanmış, yine kadınlarda tümör süpresör p53 geni ve proto-onkogen K-RAS mutasyonları erkeklerden daha yüksek oranda gözlenmiştir. Bu risk farklılığının bütün kanserojenleri ile endojen ve eksojen seks steroidleri arasındaki etkileşimden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (26). Östrojen tedavisi alan kişilerde adenokarsinom riskinin arttığı, erken menapoza giren kadınlarda ve menstrüasyon döngüleri daha kısa süren kadınlarda ise adenokarsinom riskinin azaldığı bazı çalışmalarda saptanmıştır (27).

2.1.2.4. Beslenme

Beslenme alışkanlıklarının akciğer kanseri gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Kırmızı et, süt ürünleri, doymuş yağlar ve lipitler gibi belirli diyet öğelerinin akciğer kanseri riskini artırdığı öne sürülmüştür. Sigara içmeyen kişilerde yapılan bir meta-analizde artmış kırmızı et tüketiminin akciğer kanseri riskini önemli ölçüde (%24) artırdığı bulunmuştur (28). Ayrıca, doymuş yağ tüketiminin artmış akciğer kanseri riski ile, çoklu doymamış yağların ise azalmış riskle ilişkili olduğu bulunmuştur. Diyetle doymuş yağların çoklu doymamış yağlarla değiştirilmesiyle, küçük hücreli ve skuamöz hücreli karsinom riskinin sırasıyla %16 ve %17 oranında düştüğü gözlenmiştir (29).

Tuzlanmış ve tütsülenmiş et ürünleri gibi işlenmiş gıdaların da akciğer kanseri riskini artırdığı bilinmektedir. Bunun yanında, meyve ve sebze tüketiminin kanserden koruyucu etkilerine dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Sağlık otoriteleri, meyve ve sebze açısından zengin bir diyetin akciğer kanseri riskini azaltmada etkili olduğunu vurgulamaktadır. Özellikle karotenoidler, C ve E vitaminlerinin akciğer kanserine karşı koruyucu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar bulunsun da, yüksek doz A vitamini ve beta-karoten takviyeleri bazı çalışmalarda beklenenin aksine yüksek ölüm oranlarına neden olmuştur. Bu nedenle, takviye yerine doğal besin kaynaklarına yönelmek önerilmektedir (30–38).

Meyve ve sebze tüketimi, günlük her 100 gram artışta akciğer kanseri riskini anlamlı derecede azaltmaktadır; ancak tüketim 400 gramın üzerine çıktığında ek bir fayda görülmemiştir. Flavonoid içeren meyve, çay, bitter çikolata ve kırmızı şarap gibi gıdaların tüketimi, özellikle sigara içen bireylerde akciğer kanseri riskini düşürebilir (32,39).

Alkol tüketimi üzerine yapılan araştırmalarda ise şarap ve likör tüketimi ile akciğer kanseri arasında ters bir ilişki saptanmış, fakat bira ile böyle bir ilişki gözlemlenmemiştir (40).

Beslenmenin akciğer kanseri üzerindeki etkileri netleşmeye devam etmekle birlikte, sağlıklı ve dengeli bir diyet, bu hastalığın önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

2.1.2.5. Asbest

Akciğer kanserine bağlı ölümler; erkeklerin %10'unda ve kadınların %5'inde mesleki kanserojenler yüzünden gerçekleşmektedir. Asbest, arsenik, berilyum, kadmiyum, krom, nikel, silika ve dizel dumanı gibi mesleki kanserojenler bilinmektedir (41).

Asbest serpantin ve amfibol olarak iki tipten oluşan lifli bir mineraldir. Isı ve kimyasal maddelere dayanıklı olması sebebiyle yüzyıllardır inşaat ve yalıtım malzemelerinde, gemi, uçak sanayilerinde kullanılmaktadır. Asbestin tek başına veya asbestoza (asbest maruziyetine bağlı fibrozis) yol açarak akciğer kanseri riskini arttırdığını belirten çalışmalar vardır (42,43).

Çevresel asbest maruziyetine bağlı akciğer kanseri gelişme riski son derece düşüktür. Mesleki asbest maruziyetinde özellikle ambifol lif maruziyetine bağlı akciğer kanseri riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. Maruziyette doz arttıkça riskin arttığı saptanmıştır. Asbest maruziyeti ile sigara kullanım öyküsü olan kişilerde akciğer kanseri riski beklenene göre çok daha fazla artmaktadır. Çalışmalarda sadece asbeste maruz kalmanın akciğer kanseri riskini 6 kat, sadece sigara içmenin ise 11 kat artırdığı, ancak hem asbeste hem de sigara dumanına maruz kalmanın bu riski 59 kata kadar çıkarabildiği saptanmıştır (44–46).

2.1.2.6. Mesleki Maruziyet

Mesleki maruziyet akciğer kanseri gelişmesinde önemli bir rol oynar. En önemli mesleki akciğer kanserojenler başta asbest olmak üzere, silika, radon, ağır metaller ve polisiklik aromatik hidrokarbonlardır (47). 2000 yılında, dünya çapında erkekler arasında

akciğer kanseri ölümlerinin %10'unun (88.000 ölüm) ve kadınlar arasında %5'inin (14.300 ölüm) asbest, arsenik, berilyum, kadmiyum, krom, nikel, silika ve dizel dumanları olmak üzere 8 mesleki akciğer kanserojenine maruziyetten olduğu saptanmıştır (48,49).

2.1.2.7. Aile Öyküsü

Akciğer kanseri gelişiminde aile öyküsü önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri öyküsü olan bireylerin, akciğer kanseri gelişme riskinin arttığı gözlenmiştir. 2023'teki güncel çalışmalar, ailede akciğer kanseri öyküsü olan kişilerde bu riskin %50-80 oranında arttığını göstermektedir. Özellikle genç yaşta (55 yaş altı) akciğer kanseri tanısı alanlarda aile öyküsünün daha çok görüldüğü saptanmıştır. Sigara kullanımı ile aile öyküsü arasındaki sinerjik etkileşimin riski daha da artırdığı görülmüştür (50–52).

Aile öyküsünün akciğer kanseri gelişimindeki rolü, genetik faktörlerle yakından ilişkilidir. Bir çalışmada, EGFR germline mutasyonlarının ailede akciğer kanseri geçmişi olan bireylerde daha yaygın olduğu ve bu mutasyonların bazı hastalarda erken yaşta akciğer kanseri gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Özellikle EGFR gibi mutasyonlar, bu tür genetik yatkınlıkların belirlenmesinde önem taşımaktadır. Ayrıca, CHRNA5, TERT, ve TP53 gibi genlerdeki mutasyonlar da akciğer kanseri riskini artıran genetik faktörler arasında sayılmaktadır (50,53).

2.1.2.8. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları

Kronik bronşit, tüberküloz, pulmoner fibrozis, KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) gibi solunum yolu hastalıkları, akciğer dokusunda kalıcı hasara yol açarak kanser gelişimine zemin hazırlayabilir. Bu hastalıklar, akciğer dokusunda inflamasyon ve skar dokusu (fibrozis) oluşturarak, hücresel düzeyde değişikliklere; skar dokusu da zamanla kansere dönüşme riski taşıyan hücresel mutasyonlara yol açabilir. Tüberküloz gibi geçirilmiş enfeksiyonların, akciğer kanseri riskini yaklaşık 1,5- 2 kat artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu tür kronik hastalıkların neden olduğu inflamasyon ve akciğer dokusundaki hasarlar, hücresel tamir süreçlerini bozar ve kansere dönüşme riskini artırır. KOAH ve pulmoner fibrozis gibi durumlar da, uzun vadede akciğer kanseri gelişimine zemin hazırlayabilir, bu da özellikle sigara içen hastalarda daha yüksek risk taşır (54,55).

2.1.3. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %10'u asemptomatiktir. Diğer hastalar yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlarla başvurur. Solunum yolu semptomları akciğer kanseri dışında diğer solunum sistemi hastalıklarında da görülebildiği için hastaların erken tanı almaları zor olmakta, bu nedenle çoğu hasta kanserin ileri evrelerinde primer tümörün intratorasik veya ekstratorasik yayılımına bağlı doğrudan belirti ve semptomlarla başvurmaktadır. Hastaların bir kısmı da paraneoplastik sendromlarla başvurur (56).

2.1.3.1. Primer Tümöre Bağlı Semptom ve Bulgular

Öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, göğüs ağrısı primer tümöre bağlı en sık karşılaşılan semptomlardır. Hastaların %75'inde öksürük, %60'ında nefes darlığı, %50'sinde göğüs ağrısı, %20-25'inde hemoptizi endobronşiyal tümörün kendisine veya hava yolunu tıkamasına bağlı görülür. Öksürükle başvuran hastalarda var olan öksürüğün karakterinin değişmesi (şiddeti ve sıklığının) malignite açısından şüphe uyandırmalıdır. Akut bronşit kliniği ile başvuran ve hastalığın doğal seyrinde hemoptizi beklenen bir semptom olsa da özellikle 40 yaş üzerindeki hemoptizili hastalarda akciğer malignitesinden şüphe etmek gerekmektedir (57–60).

2.1.3.2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Bulgular

Hastaların yaklaşık %40'ı intratorasik yayılıma (tümörün doğrudan yayılımı veya lenfanjitik yayılımı) bağlı semptomlarla başvurur (56).

Ses kısıklığı rekurren larengeal sinir tutulumu nedeniyle hastalarda yaklaşık %2-18'inde görülmektedir. Larengeal sinirin tutulumu mediastinal yayılıma ya da lenfadenopatiye bağlı görülebilir. Akciğer grafisinde sol hemidiyafram yüksekliği görülen hastalarda frenik sinir paralizisi saptanabilir (56).

Superior sulkus tümörü (Pancoast tümörü) anhidrozis, myozis, enoftalmus ve pitozisle karakterize Horner sendromu ile ortaya çıkabilir. Pancoast tümörü brakiyel pleksopati ve buna bağlı ağrı şikayeti oluşturabilir (57).

Hastalarda göğüs duvarı invazyonu nedenli plöretik vasıfta göğüs ağrısı, plevral efüzyon nedenli nefes darlığı, özefagus etkilenmesine bağlı yutma güçlüğü görülebilir (61).

Vena cava superior sendromuna bağlı yüzde ve üst gövdede şişlik ve nefes darlığı ile başvuran hastalar da mevcuttur. Nadiren semptomatik perikardiyal efüzyon veya tamponad ile de hastalar başvurulabilir (62).

2.1.3.3. Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Bulgular

Ekstratorasik yayılımı olan hastalar çeşitli sistematik semptomlarla başvururlar ve genel durumları bu yayılımlar nedenli belirgin derece kötü olabilir. Akciğer kanserinin ekstratorasik yayılımı sıklıkla kemik, beyin, karaciğer, adrenal bezler ve diğer organları etkiler.

Kemik metastazlarına bağlı genellikle sırt, kalça , omuz ve kaburgalarda şiddetli ve sürekli kemik ağrıları; beyin metastazlarına bağlı özellikle sabahları ve yatarken artış gösteren baş ağrıları, hemiparezi, afazi, görme kaybı gibi nörolojik defisitler, bilişsel fonksiyonlarda değişiklikler, intrakraniyal basınç artışında bağlı bulantı kusma görülenebilir. Karaciğer metastazları genelde sağ üst kadranda ağrısı, kilo kaybı ve halsizlik, hepatomegali ile; adrenal bez metastazları karın ağrısı, hassasiyet, düşük kan basıncı ve hiponatremi ile ortaya çıkan adrenal yetmezlik ile görülebilir. Hastalarda nadiren metastatik cilt lezyonları görülebilir (58,60,63).

2.1.4. Histolojik Sınıflama

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması klinik tanı, tedavi ve prognozun belirlenmesinde kritik rol oynar. Dünya Sağlık Örgütü 2021 yılında; 2015 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği ile birlikte hazırlanan histolojik sınıflandırmaya moleküler inceleme tekniklerinin ön plana çıkarıldığı bir güncelleme getirmiştir (64).

Tablo 1 . 2021 Dünya Sağlık Örgütü Torasik Malign Epitelyal Tümörler ve Prekürsörlerinin Sınıflandırması (64)

Prekürsör glandüler lezyonlar	Sarkomatoid karsinomlar
Atipik adenomatöz hiperplazi	Pleomorfik karsinom
Adenokarsinoma in situ	-Dev hücreli karsinom
-Adenokarsinoma in situ, non-müsinöz	-İğsi hücreli karsinom
-Adenokarsinoma in situ, müsinöz	Karsinosarkom
	Pulmoner blastoma

Adenokarsinomlar	Diğer epitelyal tümörler
Minimal invaziv adenokarsinom -Minimal invaziv adenokarsinom, non-müsinöz - Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom -Lepidik adenokarsinom -Asiner adenokarsinom -Solid adenokarsinom -Papiller adenokarsinom -Mikropapiller adenokarsinom İnvaziv müsinöz adenokarsinom -Miks invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom -Fetal adenokarsinom -Kolloid adenokarsinom -Adenokarsinom, enterik tip -Adenokarsinom, NOS	NUT karsinom Torasik SMARCA4 eksikliği olan indiferansiye tümör

Skuamoz prekürsör lezyonlar	Tükürük bezi-tipi tümörler
Skuamoz hücreli karsinoma in situ Hafif skuamoz displazi Orta skuamoz displazi Şiddetli skuamoz displazi	Adenoid kistik karsinom Epitelyal-miyoepitelyal karsinom Mukoepidermoid karsinom Miyoepitelyal karsinom Hyalanize Geçerli hücreli karsinom
Skuamoz hücreli karsinomlar	Akciğer nöroendokrin neoplazmlar
Skuamoz hücreli karsinom, NOS -Skuamoz hücreli karsinoma, keratinize -Skuamoz hücreli karsinoma, non-keratinize -Bazaloid skuamoz hücreli karsinom Lenfoepitelyal karsinom	Prekürsör lezyon -Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi
Büyük hücreli karsinomlar	Nöroendokrin tümörler
Büyük hücreli karsinom	Karsinoid tümör, NOS/nöroendokrin tümör, NOS -Tipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 1 -Atipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 2

Adenoskuamoz karsinomlar	Nöroendokrin karsinomlar
Adenoskuamoz karsinom	Küçük hücreli karsinom -Kombine küçük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom -Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
NUT: nuclear protein in testis, NOS: not otherwise specified.	

Akciğer kanserlerinin %95 gibi büyük bir oranı küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tarafından oluşmaktadır. Bunların da yaklaşık %80-85'i KHDAK, %15'i ise KHAK olarak görülmektedir (59).

2.1.4.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), akciğer kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturan, son derece agresif bir tümör tipidir. Sigara kullanımı ile sıkı bir bağlantısı olan bu kanser türü, hızlı büyüme ve yayılma eğilimindedir. Histolojik olarak küçük, yuvarlak veya

oval şekilli hücrelerden oluşur ve bu hücreler az miktarda sitoplazma içerir. Yüksek mitotik aktivite gösteren bu hücreler nöroendokrin özelliklere sahip olup, immünohistokimyasal olarak CD56, sinaptofizin ve kromogranin gibi nöroendokrin belirteçlerle pozitifdir. Genetik olarak p53 mutasyonları ve RB1 gen kaybı bu kanser türünde sıkça rastlanan değişikliklerdir. KHAK genellikle ileri evrede tanı alır. Sınırlı evrede tanı alan hastalara (bir hemitoraks ile sınırlı hastalık) radyoterapi ile birlikte kemoterapi önerilirken, yaygın evrede (hemitoraks dışında yayılmış hastalık) tek başına kemoterapi standart tedavidir. Cerrahi müdahale ise nadiren uygulanır, çünkü hastalık erken evrede yakalansa bile hızlı metastaz potansiyeline sahiptir (4,64–66).

2.1.4.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80-85'ini oluşturan bu grup esas olarak üç gruba ayrılır: adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom.

2.1.4.2.1. Adenokarsinom

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluşturan akciğer adenokarsinomu, sigara içmeyen bireylerde en sık görülen histolojik tiptir (67). Bu tümörler genelde akciğerin periferinde yerleşir ve histolojik olarak glandüler (bez) ve papiller yapılar gösterirler (68). Moleküler olarak EGFR, ALK, ROS, KRAS gibi genetik mutasyonlara sıklıkla

adenokarsinom türünde rastlanır ve bu nedenle hedefe yönelik tedavilerin (örn. tirozin kinaz inhibitörleri) kullanılma şansı adenokarsinomda daha fazladır (69). Erken evrelerde cerrahi tedavi ön planda iken, ileri evrelerde kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri daha yaygın olarak uygulanır (70).

2.1.4.2.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Sigara içenlerde daha fazla görülen skuamöz hücreli karsinom KHDAK'nin %25-30'unu oluşturmaktadır (67). Bu tümörler akciğerde daha merkezi alanlarda yerleşmeye eğilimlidirler (68). Histolojik olarak skuamöz epitel kökenlidirler ve keratinize olabilirler. FGFR1 amplifikasyonu, PIK3CA mutasyonları gibi moleküler değişikliklere skuamöz hücreli karsinomda sık rastlanılır (71). Tedavi evreye bağlı olmakla birlikte cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşmaktadır. İleri evrelerde immünoterapi uygulanabilir (72).

2.1.4.2.3. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom akciğerde hem periferik hem merkezi lokalizasyonda bulunabilir ve KHDAK'nin %10'unu oluşturur (64). Histolojik olarak büyük, atipik hücrelerden oluşur. Hücrelerin belirgin çekirdek ve sitoplazmaları vardır (73). PDL-1 ekspresyonu bulunabilir. Tedavi yaklaşımı, genellikle cerrahi müdahaleyi içerirken, ileri evrelerde kemoterapi ve immünoterapi birlikte kullanılabilir (70).

2.1.5. Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer kanseri şüphesi olan kişilerde öncelikle radyolojik görüntüleme yapmak ardından histopatolojik olarak doku örnekleme ile tanı konulmalıdır. Akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi (PET/BT) sıklıkla görüntüleme yöntemi olarak kullanılır (74).

2.1.5.1. Akciğer Grafisi

Rutin kontrollerde veya spesifik şikayetlerle başvuran, akciğer kanseri şüphesi olan kişilerde tanı için akciğer grafisi ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılmalıdır. Akciğer grafisinde nodül, kitle, düzensiz opasiteler, mediastinal genişleme, hiler dolgunluk, atelektazi, plevral efüzyon gibi patolojik bulgular görülebilir. Yine de akciğer grafisi tümörlerin tespitinde özellikle küçük ve merkezi yerleşimli tümörler için düşük duyarlılıkta olduğu için akciğer grafisinde şüpheli bir bulgu gözleendiğinde ileri görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır (75–77).

2.1.5.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT)

Bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer kanserinin hem tanısında hem evrenmesinde standart görüntüleme aracıdır. BT aynı zamanda biyopsi veya cerrahi gibi ileri tanısal işlemlerde kılavuzluk sağlar. Akciğer grafisinde göre daha yüksek çözünürlüklü olması, tümörün yerini, boyutunu, yayılımını ve lenf nodu tutulumunu göstermesi nedeni üstündür. Özellikle düşük doz ile tarama amacıyla uygulandığında akciğer kanseri erken tanısında kullanılabilmekte ve bu şekilde mortalitede azalma görülebilmektedir (78–82).

2.1.5.3. Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET/ BT)

Akciğer kanseri teşhisinde, evrelemesinde ve metastatik hastalığın belirlenmesinde kullanılan pozitron emisyon tomografi (PET-BT) ileri bir görüntüleme aracıdır. PET-BT ile FDG (florodeoksiglukoz) gibi radyoaktif maddeler kullanılarak metabolik olarak aktif dokularda tutulum gerçekleşir ve tümör dokusu saptanır. FDG glukozun radyoaktif olarak işaretlenmiş halidir ve hücrelerde glikolize uğrayarak fluoro-2-deoksi-glikoz-6-fosfata (FDG-6) dönüşür. FDG-6 PET kamerasında görülür ve ‘standartlaştırılmış uptake değeri’ (SUV) ile dokulardaki radyoaktivite konsantrasyonuna göre PET-BT’de hem primer tümör tespit edilir hem de lenf nodu, uzak organ metastazları saptanır. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve tedavi sonrası rezidüel tümör dokularının saptanmasında da PET-BT kullanılır. Yine de PET-BT’de bakteriyel pnömoni, abse, aspergilloz, tüberküloz, sarkoidoz, histoplasmoz, kömür işçisi pnömokonyozu gibi FDG tutulumunun arttığı granümatöz hastalıklarda da yanlış pozitiflik saptanabileceğinden hastaların kliniği ile görüntüleme yöntemini birlikte değerlendirilmesi daha doğru olacaktır (66,83–85).

2.1.6. Tanı Yöntemleri

Anamnez, fizik muayene ve uygun görüntüleme yöntemleri ile akciğer kanseri şüphesi taşıyan hastalarda histopatolojik tanı elde edebilmek için bazı girişimsel veya girişimsel olmayan yöntemlere başvurulmalıdır.

2.1.6.1. Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi ile tanı özellikle merkezi yerleşimli tümörlerin tanısında kullanılabilen kolay bir yöntem olmakla birlikte sensitivitesi oldukça düşüktür. Bu yöntemle hastadan alınan balgamda malign hücrelerin varlığı saptanmaya çalışılır (86).

2.1.6.2. Bronkoscopi

Bronkoscopi özellikle merkezi yerleşimli tümörlerin tanısında biyopsi amacı ile oldukça yaygın olarak kullanılan invaziv bir yöntemdir. Periferik lezyonlarda veya submukozal tümörlerde tanısal duyarlılığı daha düşük olup bronkoscopi ile periferik lezyonlara tanı koymak zordur. Tanısal olarak kullanılmasının yanı sıra terapötik amaçlarla da kullanılabilir. Bronkoskopide bronş içi lezyonlar direk görülüp biyopsi alınabilir, bunun yanı sıra

bronkoskopi sırasında fırçalama, bronş yıkama, transbronşiyal biyopsi gibi işlemler de uygulanabilmektedir (79,86–90).

2.1.6.3. Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİAB)

Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB) ile bronkoskopi ile erişilemeyen periferik ve plevral yerleşimli lezyonlardan BT veya ultrason eşliğinde biyopsi alınabilir. Yaklaşık %10-15 oranda pnömotoraks gelişme riski mevcuttur. Altta yatan büllöz akciğer gibi pnömotoraksa yatkınlık yaratan hastalıklarında bu risk artmaktadır. TTİAB %74-90 oranlarında tanısal duyarlılığa sahiptir (89–91).

2.1.6.4. Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS)

Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) mediastinal ve hiler lenf bezlerine ulaşp ve bu lenf bezlerinden biyopsi alınmasına imkan veren oldukça etkili, minimal invaziv bir tanı yöntemidir. EBUS daha güvenilir, daha az invaziv olması, yüksek tanısal doğruluk oranına sahip olması gibi nedenlerle tanısal yaklaşımda mediaskinoskopinin yerine tercih edilmektedir. EBUS, BT ile santral hava yollarına komşu yerleşimli akciğer tümörü olduğu gösterilen olgularda tanısal olmayan konvansiyonel bronkoskopiden sonra uygulanması gereken tanı yöntemi olarak önerilmektedir. Lenf bezlerinden alınan biyopsi ile akciğer kanseri evrelemesinde önemli bir rol oynar. PET-BT ile birlikte kullanıldığı zaman

mediastinal evreleme açısından altın standarttır. Orta dereceli sedasyon altında, ayaktan hastalara da uygulanabilmesi ve maliyetinin uygun olması avantajlarındandır (92,93).

2.1.6.5. Mediastinoskopi

Mediastinoskopi, EBUS ile tanı alamayan veya cerrahi gerektiren hastalarda mediastinal lenf bezlerinden biyopsi alınan cerrahi bir yöntemdir. PET-BT'de şüpheli bulguların gözlendiği olgularda histolojik değerlendirmenin yapılmasına olanak verir (79,94).

2.1.6.6. Metastatik Alanlardan Biyopsi

İleri evrede tanı alan hastalarda metastatik alanlardan biyopsi alınması gerekli olabilir. Karaciğer, beyin, kemik gibi organ metastazlarından alınan biyopsiler tanının doğrulanması, tümörün yayılımının değerlendirilmesi ve moleküler test için örnek sağlamaları nedeniyle önem taşır (95,96).

2.1.6.7. Plevral Sıvının Değerlendirilmesi/ Plevra Biyopsisi

Plevral sıvı veya plevrada malign hücrelerin varlığı metastaz anlamına geldiği için plevral sıvısı bulunan hastalardan plevral sıvı örnekleme yapılması önerilmektedir. Plevra biyopsisinin özellikle tekrarlayan plevral sıvılarda yapılması önerilir ve tanıda yüksek hassasiyete sahiptir (97).

2.1.6.8. Moleküler Testler

Akciğer kanseri tedavisinde son zamanlarda hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle moleküler testlerin çalışılması hayati öneme sahip olmaktadır. Bu amaçla biyopsi materyallerinden EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü), ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz), ROS1 (c-ros onkogen) gibi genetik mutasyonlar çalışılmaktadır. Bu testlerle hastaların tümör dokularında belirli mutasyonların olup olmadığını saptanıp kişiselleştirilmiş tedaviler planlanabilir. Örneğin, EGFR mutasyonları saptanan hastalarda, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) gibi ilaçların kullanılmasıyla, hastalığın progresyonunu önemli ölçüde yavaşlatılabilir. Moleküler testler tedaviye yanıtın izlenmesinde ve kanserin progresyon durumunda tedavi rejimlerinin yeniden değerlendirilip düzenlenebilmesi için de önem taşımaktadır (96,98).

2.1.6.9. Likit Biyopsi

Likit biyopsi, dolaşımdaki tümör DNA'sının non-invaziv yöntemle saptanıp kanserli hücrelerde mevcut olan genetik mutasyonların tespitini sağlayan bir yöntemdir. Geleneksel biyopsi yöntemlerine göre daha az invaziv ve tekrarlanması daha kolay bir yöntemdir. Tedavi yanıtının izlenmesinin yanı sıra minimal rezidüel hastalığın saptanması ve moleküler değişimlerin izlenmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca nüksün erken evrede saptanmasına ve böylece tedavilerin erken uygulanmasına da imkan verir (99,100).

2.1.7. Evreleme

Akciğer kanseri tümörün boyutuna ve yayılımına bağlı olarak evrelenir. Güncel akciğer kanseri evrelemesi, TNM sistemi (Tümör, Nod, Metastaz) kullanılarak yapılır. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (IASLC) tarafından hazırlanan 8. TNM sınıflaması, 2017'de yayımlanmış ve 2024'te de kullanılmaya devam etmektedir. TNM evrelemesi kanserin yayılımını ve tedavi seçeneklerini belirlemek için küresel standart haline gelmiştir (101).

TNM sisteminde; T (Tümör), tümörün boyutunu ve büyümesini, N (Nod) kanserin lenf nodlarına yayılımını, M (Metastaz) kanserin diğer organlara yayılıp yayılmadığını gösterir. T, N ve M faktörleri sırayla Tablo 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.

TNM sisteminde sınıflama sonrası akciğer kanseri dört evreye ayrılır. Evre I'de tümör sadece akciğerle sınırlıdır ve lenf nodlarına yayılmamıştır (T1 veya T2, N0, M0). Evre II'de tümör, yakındaki lenf nodlarına yayılmış olabilir (T1-T2, N1, M0). Evre III'te tümör daha

büyük olabilir ve daha uzak lenf nodlarına yayılmıştır, ancak metastaz yoktur (T1-T4, N2-N3, M0). Evre IV'te ise kanser uzak organlara metastaz yapmıştır (herhangi bir T, herhangi bir N, M1). Bu evrede, tedavi daha çok hastalığın kontrol altına alınmasına ve yaşam kalitesinin artırılmasına yöneliktir (101,102) (Tablo 5).

Tablo 2 . 8.TNM sınıflamasına göre T faktörü (101,102)

PRİMER TÜMÖR		TANIM
Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısındagösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar.
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronшта olmayan) ^a
	T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom ^b
	T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ^b
	T1b	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm

T2		Tümörün en geniş çapı $> 3 \text{ cm}$, $\leq 5 \text{ cm}$; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör ^c - Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör - Visseral plevra invazyonu - Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (akciğerin bir bölümünüveya tümünü kapsayabilir.)
	T2a	Tümörün en geniş çapı $> 3 \text{ cm}$, $\leq 4 \text{ cm}$
	T2b	Tümörün en geniş çapı $> 4 \text{ cm}$, $\leq 5 \text{ cm}$
T3		Tümörün en geniş çapı $> 5 \text{ cm}$, $\leq 7 \text{ cm}$ veya aşağıdakiyapılardan birine direkt invazyon; - Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), freniksinir, parietal perikard - Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı $> 7 \text{ cm}$ veya aşağıdakiyapılardan birine invazyon; - Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea,rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra gövdesi, karina - Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
^a Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeyel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır. ^b 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		

Tablo 3. TNM sınıflamasında N faktörü (101,102)

LENF NODU	TANIM
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral 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, hiler, İpsilateral/ kontralateral skalen ve/veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

Tablo 4. TNM sınıflamasında M faktörü (101,102)

UZAK METASTAZ		TANIM
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 ^a
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz ^b
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz
^a 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.		
^b Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.		

Tablo 5. TNM sınıflamasında evreleme (102)

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

2.1.8. Tedavi

Akciğer kanserinde tedavi hastalığın evresine, hastanın genel sağlık durumuna ve tümörün moleküler özelliklerine göre düzenlenir. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler uygulanır.

Erken evre (Evre I ve II) KHDAK hastalarında cerrahi müdahale akciğer kanseri tedavisinde en önemli seçeneklerden biridir. Lobektomi, pnömonektomi veya segmentektomi gibi prosedürlerle tümörün tamamen çıkarılması hedeflenir. Cerrahi tedavi, evre I ve II hastalarda küratif olabilir (103).

Kemoterapi, özellikle evre II ve III hastalarda cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak kullanılır. Adjuvan kemoterapi, özellikle tümör boyutu 4 cm'den büyük olan veya lenf nodu

tutulumu bulunan hastalarda sağkalımı artırmıştır. Evre IV hastalarda ise kemoterapi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve semptomları hafifletmek için uygulanır.

KHDAK tedavisinde sıklıkla platin bazlı ajanlar olan sisplatin veya karboplatin ile diğer sitotoksik ilaçların kombinasyonu kullanılır. Pemetreksed ve gemesitabin, özellikle KHDAK tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Pemetreksed, adenokarsinom hastalarında etkili olup, skuamöz hücreli karsinomda tercih edilmez. KHAK tedavisinde ise platin bazlı tedavilerde etoposid ve irinotekan sıklıkla kullanılır. Son yıllarda, kemoterapi ve immünoterapi kombinasyonları (örneğin pembrolizumab ile platin bazlı tedavi) tedavi etkinliğini artırmıştır, özellikle progresyonsuz sağkalım ve yanıt oranlarında iyileşmeler sağlanmıştır. En yaygın kullanılan kemoterapi ilaçları sisplatin ve pemetreksed gibi platin bazlı ilaçlardır (104–108).

Radyoterapi hem erken evre tümörlerde cerrahiye alternatif bir tedavi olarak hem de ileri evre hastalarda palyatif amaçlı kullanılabilir. Stereotaktik radyoterapi (SBRT) gibi modern teknikler, tümöre yüksek dozda radyasyon verirken çevre dokulara verilen zararın daha az olmasını sağlar. Radyoterapi, özellikle cerrahiye uygun olmayan hastalarda önemli bir seçenektir (109,110).

İmmünoterapi, akciğer kanseri tedavisinde önemli bir yenilik olarak kabul edilmektedir. Programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1) ve Programlanmış hücre ölüm ligandı 1 (PD-L1) inhibitörleri, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı daha etkili olmasını sağlayarak tümörle mücadelede devrim niteliğinde bir gelişmeye neden olmuştur. Pembrolizumab ve nivolumab, bu tedavi grubunda öne çıkan ajanlardır. Bu ilaçlar, özellikle ileri evre hastalarda uzun vadeli sağkalım avantajı sağlayarak tedavi sonuçlarını iyileştirmiştir. Ayrıca, kemoterapi ile kombine edildiğinde etkinlikleri daha da artmaktadır (111).

Belirli genetik mutasyonlara sahip hastalarda hedefe yönelik tedaviler etkili olabilir. EGFR, ALK ve ROS1 mutasyonu gibi genetik değişikliklere sahip hastalarda bu tedaviler oldukça etkilidir. EGFR mutasyonu olan hastalarda erlotinib, afatinib ve osimertinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri kullanılır. ALK ve ROS1 translokasyonları olan hastalarda alectinib ve crizotinib gibi ajanlar etkilidir (112,113).

2.1.9. İzlem ve Sağkalım

Akciğer kanserinde sağkalım tümörün histolojik tipine, hastalığın evresine, hastaların genel durumlarına, uygulanan tedaviye bağlı farklılıklar gösterir. KHDAK için beş yıllık sağkalım oranları, evre I'de %68 iken, evre IV'te %5-10'a düşer. Küçük hücreli akciğer kanserinde ise genel sağkalım oranları çok daha düşüktür; lokalize hastalıkta beş yıllık sağkalım %25 iken, metastatik hastalıkta bu oran %2 civarındadır (114–116).

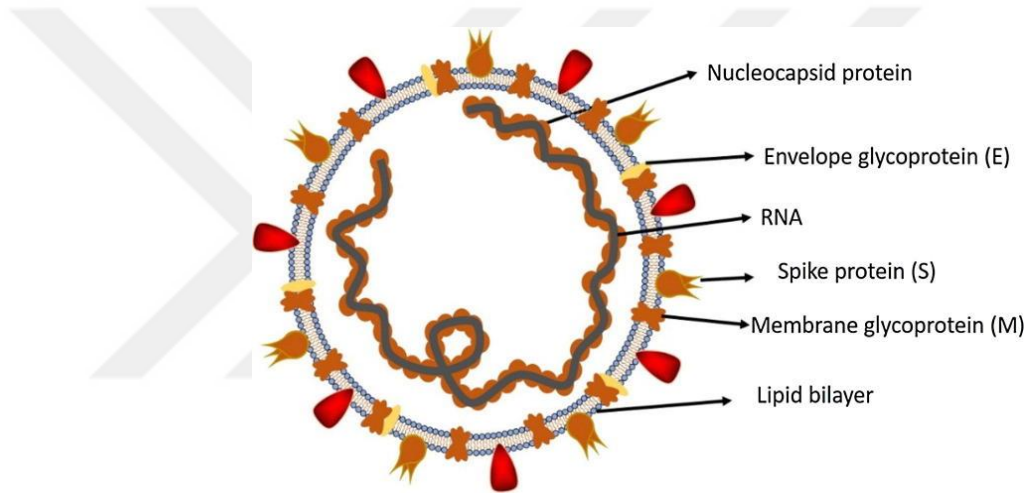
Erken evre KHDAK hastalarında cerrahi tedavi sonrası izlem, kanserin tekrarlama riskini azaltmak için hayati önem taşır. İlk iki yıl boyunca her 6 ayda bir, daha sonra yıllık aralıklarla kontrol önerilmektedir. Bu süreçte özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak yapılan taramalar, rezidüel ya da yeni tümörlerin erken evrede tespit edilmesine yardımcı olur. Tedavi sonrası genetik mutasyonlar ve tümör dinamikleri göz önüne alındığında, sıkı takip, uzun dönem sağkalım üzerinde belirleyici bir etkidir (114,115).

2.2. COVID-19

2.2.1. COVID-19 Yapısal Özellikleri

COVID-19 diğer adıyla SARS-CoV-2 koronavirüsler (CoV) ailesine ait zarflı bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. Diğer koronavirüslerle genetik ve evrimsel açılarından benzerlik gösterir. Daha önce keşfedilmiş SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome

Coronavirü ve MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) gibi ağır solunum yolu hastalıklarına neden olan virüslerle aynı koronavirüs ailesinin bir üyesidir. Her üç virüs de zoonotik kaynaklıdır, bu nedenle hayvanlardan insanlara bulaşma potansiyeli vardır. COVID-19 yapısal olarak Spike (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) proteinleri olmak üzere dört ana protein içerir. Virüs Spike proteinleri sayesinde insan hücrelerine girmeyi başarır. Spike proteinleri virüsün yüzeyinde taç şeklinde düzenlenmiştir, bu da 'korona' teriminin kökenidir (117).



Şekil 1: SARS-CoV-2 Yapısı (118)

Spike proteini S1 ve S2 olarak iki alt birimden oluşur. S1 alt biriminde reseptör bağlama bölgesi (RBD) vardır ve virüsün hücre yüzeylerinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanmasını sağlar. S2 alt biriminde ise hücre zarı ile birleşmeyi sağlayan füzyon peptidleri bulunur (119). Spike proteinleri aracılığıyla hücreye bağlanan virüs, bazı konformasyonel değişikliklerle hücre içine RNA'sını serbest bırakır (120).

SARS-CoV-2 büyük RNA genomuna sahip tek iplikli RNA'dan oluşur ve bu genom virüsün çoğalması ve protein sentezlenmesini sağlayan çok sayıda protein kodlar. Koronavirüsler yüksek mutasyon oranları ve genetik çeşitlilikleri nedeniyle yeni koşullara hızla uyum sağlar ve yeni konakçılara geçiş yapabilir (121,122).

2.2.2. Epidemiyoloji

İnsanlarda SARS-CoV-2 virüsü, 2019'un Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde ilk kez tespit edilmiştir. Bu ilk vakalar Wuhan'daki Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı'nda gözlenmiş ve burası çeşitli vahşi hayvanların satıldığı bir pazar olarak bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu yeni hastalığı resmi olarak COVID-19 olarak tanımlamıştır. COVID-19, geniş bir coğrafyada hızla yayılıp ciddi etkileri olan bir pandemiye neden olmuştur. Virüsün bulaşıcı özellikleri tüm dünyada hızla yayılmasına yol açmış ve kısa sürede global bir sağlık krizi meydana gelmiştir (123,124).

Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür ve Türkiye için pandeminin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Bu ilk vaka, yurtdışından dönen bir kişide saptanmıştır (125).

2.2.3. Klinik Seyir

COVID-19 klinik olarak genellikle hafif başlangıç semptomları, ilerleyen solunum sıkıntısı ve potansiyel olarak ağır sistemik inflamasyon olmak üzere üç evrede seyreder. Her

evre, hastaların yaşı, sağlık durumu ve bağışıklık sistemi gibi bireysel faktörlerine bağlı farklılık gösterebilir.

COVID-19 enfeksiyonunun ilk evresinde, çoğu hastada hafif semptomlar görülür. Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, yorgunluk ve koku/tat alma kaybı bulunabilir. Bu evrede viral yükün yüksekliği hastalığın bulaşıcılığını artırabilir. Hastalar bu dönemde genellikle evde kendilerini izole ederek ve destekleyici tedavilerle iyileşebilir (126).

Bazı hastalarda ciddi solunum sıkıntıları gözlenir, bu evrede oksijen ihtiyacı artışı, pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Hastane yatışı, oksijen tedavileri gerekebilir (127).

En ilerlemiş COVID-19 vakalarında sistemik inflamasyon gelişir. Sistemik inflamasyon çoklu organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilir. Sistemik inflamasyondan sitokin fırtınası olarak adlandırılan aşırı bağışıklık tepkisi sorumlu tutulmaktadır. Bu evredeki hastalar yoğun bakım ünitelerinde izlenir ve deksametazon veya tocilizumab gibi anti-inflamatuar ilaçlar tedavilerinde kullanılır (128).

Hastalığın akut evrelerini atlatan bazı hastalar haftalar, aylar sürebilen baş ağrıları, yorgunluk, solunum güçlüğü, hafıza ve konsantrasyon güçlükleri (beyin sisi), uyku problemleri, koku ve tat alma değişiklikleri, anksiyete, depresyon gibi bazı etkilenmeler yaşayabilir. Uzamış COVID-19 olarak isimlendirilen bu vakalarda rehabilitasyon, semptomatik tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri ve bazen de daha spesifik tıbbi müdahaleler gerekli olabilir (129,130).

2.2.4. Tanı

COVID-19 tanısında viral RNA tespit etmeyi sağlayan moleküler testler, virüsün antijenlerini saptayan antijen testleri veya vücutta üretilen antikorları saptayan seroloji testleri olmak üzere üç ana test kullanılır.

COVID-19 tanısında altın standart moleküler testlerdir (RT-PCR). RT-PCR ile hastalardan genellikle nazofarengeal sürüntü ile alınan örnekler incelenerek SARS-CoV-2'nin genetik yapısı doğrudan saptanır. RT-PCR ile hastalığın erken aşamasında bile yüksek duyarlılık ve spesifiteye sahip olması sebebiyle tanı konabilir. Test sonuçları genelde birkaç saat içinde elde edilir (131).

COVID-19 tanısında 15 dakika gibi kısa sürede sonuçlanan ve hızlı tanı testi olarak da bilinen antijen testleri kullanılabilir. Ancak antijen testlerinin duyarlılıkları PCR testlerine göre daha düşüktür. Antijen testleri ile virüsün protein yapıdaki antijenleri belirlenir. Bu test virüs yükünün fazla olduğu hastalık evrelerinde tanı koymada daha etkilidir (132).

Vücutta COVID-19'a karşı gelişen antikorlar serolojik testler ile saptanabilir. Bu testler ile kişilerin geçmişte COVID-19 geçirip geçirmediği saptanır, bu yüzden aktif enfeksiyondan ziyade kişilerde enfeksiyon geçmişi ve aşı yanıtı değerlendirilmesinde bu testlere başvurulur (133).

2.2.5. Tedavi

COVID-19 bireysel farklılıklar nedeniyle her hastada farklı bir seyir izlemektedir. Bu nedenle tedaviler hastalarda hastalığın ağırlığına, ek hastalıkların varlığına göre değişmektedir. Pandemi sürecinde de hastalıkla ilgili veriler arttıkça tedavi yöntemleri geliştirilip güncellenmiştir. Tedavide başlıca antiviral ilaçlar, immünmodülatör ilaçlar, steroidler, monoklonal antikorlar ve destek tedaviler kullanılmıştır.

Antiviral ilaçlar COVID-19 tedavisinde virüsün çoğalmasını engellemeye çalışır. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde etkili olurlar. COVID-19 için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk ilaç, hastanede yatan ve oksijen desteği gereken hastalarda kullanılması önerilen remdesivir olmuştur. Remdesivir virüsün RNA polimerazını hedef alarak viral replikasyonu baskılar. Molnupravir viral RNA'ya etki ederek virüsün mutasyonuna ve hatalı replikasyonuna yol açan ve özellikle hastalığın erken aşamalarında virüs yükünü azaltan bir diğer oral antiviral ilaçtır. Geniş spektrumlu bir antiviral ilaç olan favipravir özellikle standart tedavilere yanıt vermeyen durumlarda alternatif olarak kullanılabilen, RNA polimeraz üzerinden inhibisyon gösteren antiviral bir ilaçtır. Bunların dışında pandemi sürecinde ritonavir, azvudine gibi antiviral ilaçlar da kullanılmıştır (134–136).

Sitokin fırtınası olarak adlandırılan aşırı bağışıklık tepkisi gözlenen ağır COVID-19 vakalarında tocilizumab, baricitinib gibi ilaçlar immün yanıtın düzenlenmesinde, inflamasyonun azalılmasında faydalı bulundu. Tocilizumab interlökin-6 (IL-6) reseptörünü inhibe eden bir monoklonal antikordur. Hipoksik, yüksek inflamatuvar belirteçleri olan ağır COVID-19 vakalarında kullanılmış, mortalitenin azalmasına katkı sağlamıştır. Baricitinib ağır COVID-19 vakalarında kullanılabilen bir janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. Anakinra interlökin-1'i (IL-1) hedef alan ağır COVID-19 vakalarında kullanılan rekombinant bir immünmodülatördür (137–139).

Kortikosteroidler ağır COVID-19 vakalarında antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinden dolayı sitokin fırtınasını engellemek, bağışıklık sistemini kontrol altına almak

için özellikle hastanede yatan hastalarda oldukça sık kullanıldı. Deksametazon en sık kullanılan kortikosteroidlerden oldu. Deksamatazon, özellikle mekanik ventilasyon ihtiyaı olan veya oksijen ihtiyaı gelişen hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilen ilk ilaç olmuştur. Hidrokortizon ve metilprednizolon da deksamatazona alternatif olarak kullanılabilen, COVID-19 semptomlarını azalttığı gösterilen, ağır inflamatuvar yanıtın kontrol altına alınmasında faydalı olan diğer kortikosteroidlerdir (140–142).

2.2.6. Türkiye'de COVID-19

COVID-19, Türkiye’de ilk kez 11 Mart 2020 tarihinde yurt dışından dönen bir kişide saptanmış ve ardından tüm ülkede hızlı bir yayılım göstermiştir. Türkiye’de COVID-19’a bağlı ilk lm 15 Mart 2020’de grlmştir. 2021 ve 2022 yılları boyunca, Türkiye’de COVID-19 vakaları ve ölümleri dalgalanmalar göstermiş, bazı dönemlerde vaka sayıları düşse de çeşitli piklerle tekrar artışlar yaşanmıştır. Mart 2023 itibariyle toplam vaka sayısı 17.232.066, toplam ölüm sayısı 102.174 olarak saptanmıştır (143,144).

COVID-19 pandemisi, Türkiye’deki sağlık sistemine önemli etkilerde bulunmuştur. Pandemi, özellikle kamu hastanelerindeki iş yükünü artırırken, mevcut sağlık kaynaklarını ciddi şekilde sınaama altına almıştır. Hastanelerdeki yatak kapasitesinin yönetimi, sağlık personelinin yetersizliği ve medikal ekipman ihtiyaı gibi konular, pandemi süresince ne çıkan başlıca sorunlar olmuştur.

Türkiye’de pandemi sürecinde birçok nlem alınmıştır. Salgının başında sınır kapıları kapatılıp, pandemi hastaneleri oluşturulmuş, kamu misafirhaneleri sağlık personelinin kullanılmasına ayrılmıştır. Vakaların bildirimi sonrası kaynağın ve etkenin belirlenmesine yönelik yapılan saha çalışması anlamına gelen filyasyon etkili bir biçimde uygulanmıştır. Bilimsel danışma kurullarınca hazırlanan, sürekli güncellenen kılavuzlar eşliğinde hastane yatışı gereken veya gerekmeyen vakalara gerekli tedaviler düzenlenmiştir. Pandemi

sürecinde etkili aşılama kampanyaları uyguladı. Seyahat kısıtlamaları, sosyal mesafe kuralları, maske zorunluluğu, sokağa çıkma kısıtlamaları gibi salgının yayılmasını önlemek için düzenlemeler getirildi. Türkiye'nin COVID-19 ile mücadelesi, hızlı ve etkin politikalarıyla öne çıktı. Devletin altyapı ve sağlık hizmetlerini hızla mobilize etmesi, salgının etkilerini azaltmada önemli bir rol oynadı.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26/06/2024 tarih ve 2024/12 numaralı karar ile alınan onayına dayanarak gerçekleştirildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü.

Çalışmada Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde Göğüs Hastalıkları poliklinik ve kliniklerinde akciğer kanseri tanısı almış pandemi öncesi 132 hasta (11 Mart 2017- 10 Mart 2020), pandemi dönemindeki 253 hasta (11 Mart 2020- 11 Mart 2023) olmak üzere tedavi süreçleri Göğüs Hastalıkları Torasik Onkoloji Ünitesinde devam etmiş toplam 385 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta kayıtlarından hastaların doğum tarihi, cinsiyeti, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi göğüs hastalıkları poliklinik ve kliniklerine başvuru tarihi, başvuru tarihindeki şikayetleri, şikayetlerinin süresi, başvuru anındaki ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru, malignite tanısının saptandığı biyopsi yöntemi, biyopsi tarihi, patolojik tanı tarihi, akciğer kanseri tümör tipi, tanı anındaki tümörün TNM 8 evrelemesine göre evresi, ek hastalıkları, COVID-19 geçirme ve COVID-19 aşı öyküsü, hastaların yaşadığı yer, tedavi başlangıç tarihi, sigara ve meslek öyküleri incelenmiş, başvuru tarihlerine göre karşılaştırılmıştır. Hasta kayıtları hastanenin elektronik dosya sisteminden incelenerek hasta bilgilerinin kaydedildiği forma kayıt edilmiştir.

Dışlama kriterleri: 18 yaşın altındaki hastalar, eş zamanlı akciğer dışı kanser tanısı almış olan hastalar.

Hastaların başvuru şikayetlerinde nefes darlığı, öksürük, balgam, kanlı balgam, iştahsızlık, kilo kaybı, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, yaygın vücut ağrısı, ateş, gece terlemesi, ses kısıklığı, halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, yüzde şişlik varlığı retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların başvuruda şikayetlerinin süresi başvuru esnasındaki öyküsünden kaydedilmiştir.

Malignite tanısının saptandığı yöntemler bronkoskopik mukoza biyopsisi, bronkoskopik fırça, bronkoskopik ince iğne aspirasyonu, endobronşiyal ultrasonografi ile transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi, transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi, plevral sıvı sitolojisi, kapalı plevra biyopsisi, lenf bezi ince iğne aspirasyonu, lenf bezi eksizyonel biyopsisi, metastazlardan uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsisi, torakoskopi, video destekli torakoskopik cerrahi (VATS) olarak kategorilendirilmiştir.

Akciğer kanseri türleri küçük hücreli akciğer kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom) olarak gruplandırılmış; TNM 8 evrelemesi ile tümörün(T) , lenf düğümlerinin (N), metastazın (M) derecesi belirtilmiştir.

Bu çalışmada, akciğer kanseri tanısı almış hastaların genel sağlık durumları ve hastalığa bağlı fonksiyonel kapasitelerini değerlendirmek amacıyla Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru kullanılmıştır. ECOG skoru, hastaların günlük yaşam aktivitelerini ne ölçüde sürdürebildiklerine ve bakım ihtiyacına göre 0 ile 5 arasında sınıflandırılmıştır.

Tablo 6. ECOG Performans Skoru (145)

ECOG 0	Hasta tam aktif olup, kısıtlama olmaksızın tüm günlük aktivitelerini sürdürebilir.
ECOG 1	Hafif semptomlar mevcuttur, ancak hasta hafif işlerde çalışabilir ve günlük aktivitelerini sürdürebilir.
ECOG 2	Hasta kendi bakımını yapabilir ancak ağır iş yapamaz, günün yarısını yatakta geçirmez.
ECOG 3	Hasta kendi kişisel bakımını yapamaz ve günün büyük bir kısmını yatakta geçirir
ECOG 4	Hasta tamamen bakıma muhtaç olup, günün tamamını yatakta geçirir.

ECOG 5	Hasta hayatını kaybetmiştir.
---------------	------------------------------

Bu skorlama sistemi, hastaların fonksiyonel durumunu değerlendirerek tedavi seçimlerini yönlendirmede ve prognozu belirlemede önemli bir araç olarak kullanılmıştır. Skorun yüksek olması, tedaviye yanıtın düşüklüğü ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (145).

Hastaların ek hastalıkları, hastaneye başvuru tarihindeki öykülerinden ve elektronik sistem hasta raporlarından kayıt edilmiştir. Hastaların sigara içme öyküleri hiç içmemiş, bırakmış ve içiyor olarak , meslekleri madenci ve diğer olarak kategorilendirilmiştir. COVID-19 geçirme ve COVID-19 aşı öyküsü başvuru öykülerinden kayıt edilmiştir.

Hasta dosyalarından elde edilen biyopsi, patolojik tanı ve tedavi başlangıç tarihleri gün olarak kayıt edilmiştir.

Çalışma dizaynı; retrospektiftir.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS v27.0.2 programı kullanılmıştır. Farklı parametreler arasındaki ilişki (Hastaların doğum tarihi, cinsiyeti, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları poliklinik ve kliniklerine başvuru tarihi, başvuru tarihindeki şikayetleri, şikayetlerinin süresi, başvuru anındaki ECOG performans skoru, malignite tanısının saptandığı biyopsi yöntemi, biyopsi tarihi, patolojik tanı tarihi, tümör tipi, tanı anındaki tümörün TNM 8 evrelemesi, ek hastalıkları, COVID-19 geçirme ve COVID-19 aşı öyküsü, hastaların yaşadığı yer, tedavi başlangıç tarihi, sigara ve meslek öyküleri incelenmiş) lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Değişkenler arasındaki farklılıklar Ki-kare istatistiği kullanılarak test edilmiştir. p değeri <0.05 olan sonuçlar istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir. Matematiksel veri yüzdelik oran veya ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde Göğüs Hastalıkları poliklinik ve kliniklerinde akciğer kanseri tanısı almış pandemi öncesi 132 hasta (11 Mart 2017- 10 Mart 2020), pandemi dönemindeki 253 hasta (11 Mart 2020- 11 Mart 2023) olmak üzere toplam 385 hasta dahil edildi. Pandemi sürecindeki hastalar pandeminin 1. yılında tanı alan hastalar (11.03.2020-10.03.2021), pandeminin 2. yılında tanı alan hastalar (11.03.2021-10.03.2022) ve pandeminin 3. yılında tanı alan hastalar (11.03.2022-11.03.2023) olmak üzere 3 grupta ayrıca incelendi.

Olguların %34,3'ü (n=132) pandemi öncesinde, %14,5'i pandeminin 1.yılında (n=56), %22,9'u pandeminin 2. yılında (n=88), %28,3'ü pandeminin 3. yılında (n=109) tanı almıştı. Pandemi döneminde tanı alan hastalar tüm hastaların %65,7'sini oluşturmaktaydı (n=253).

Olgular 44-89 yaş aralığında olup ortalanca yaş tüm hastalarda 65, pandemi öncesinde 63, pandemi döneminde 66 olarak bulundu. Yaş bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,014$). Pandemi dönemindeki grubun yaş ortalaması diğer gruptan anlamlı derecede yüksekti. Tüm olguların %89,6'sı (n=345) erkek, % 10,4'ü (n=40) kadın idi. Erkek/Kadın oranı 8,6 idi. Bu oran pandemi öncesi grupta 8,4; pandemi dönemindeki grupta 8,7 olarak bulundu. Cinsiyet bakımından pandemi öncesi ve pandemi dönemdeki hastalar benzer bulundu ($p=0,920$).

Olguların yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Araştırmaya dahil edilen grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması

	Pandemi öncesi tanı alan hastalar (n=132)	Pandemide tanı alan hastalar (n=253)	Tüm hastalar (n=385)	p değeri
Yaş	63 [44-89]	66 [44-86]	65 [44-89]	0,014
Medyan [Min-Maks]				
Cinsiyet				0,920
Erkek n (%)	118 (89,4)	227 (89,7)	354 (89,6)	
Kadın n (%)	14 (10,6)	26 (10,3)	40 (10,4)	

Hastaların meslekleri incelendiğinde madenciler tüm hastalarda %30,5 (n=116), diğer meslekler %69,5 (n=264) olarak izlendi. Pandemi öncesi tanı alan hastalar arasında madencilerin oranı %36,7 iken, pandemi sırasında bu oran %27,4'e düşmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,062). Araştırmaya dahil edilen grupların meslek açısından karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Araştırmaya dahil edilen grupların meslek açısından karşılaştırılması

Meslek	Pandemi öncesi tanı alan hastalar n (%)	Pandemide tanı alan hastalar n (%)	Tüm hastalar n (%)	p değeri
Madenci	47 (36,7)	69 (27,4)	116 (30,5)	0.062
Diğer	81 (63,3)	183 (72,6)	264 (69,5)	

Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki hastalarda sigara içme durumları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,095$). Tüm hastaların %61'i ($n=235$) halen sigara içmekteydi. Hastaların %30,9'u ($n=119$) sigarayı bırakmış, %8,1'i ($n=31$) ise hiç sigara içmemişti. Araştırmaya dahil edilen grupların sigara içme durumlarının karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Araştırmaya dahil edilen grupların sigara içme durumlarının karşılaştırılması

Sigara	Pandemi öncesi tanı alan hastalar n (%)	Pandemide tanı alan hastalar n (%)	Tüm Hastalar n (%)	p değeri
Hiç içmemiş	16 (12,1)	15 (5,9)	31 (8,1)	0,095
İçiyor	79 (59,8)	156 (61,7)	235 (61)	
Bırakmış	37 (28)	82 (32,4)	119 (30,9)	

Pandemi öncesi tanı alan hastaların %90,2'si (n=119) Zonguldak ilinde, %9,8'i (n=13) Zonguldak dışı illerde yaşamaktaydı. Pandemi sırasında tanı alan hastaların %83'ü (n=210) Zonguldak ilinde, %17'si (n=43) Zonguldak dışı illerde yaşamaktaydı. Hastalar Zonguldak ve diğer illerde yaşamaları bakımından karşılaştırıldıklarında anlamlı fark izlenmedi (p=0,059) (Tablo 10).

Tablo 10. Araştırmaya dahil edilen grupların yaşadıkları illerin karşılaştırılması

Yaşanan il	Pandemi öncesi tanı alan hastalar n (%)	Pandemide tanı alan hastalar n (%)	Tüm Hastalar n (%)	p değeri
Zonguldak	119 (90,2)	210 (83)	329 (85,5)	0,059
Diğer	13 (9,8)	43 (17)	56 (14,5)	

Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki hastalar kronik hastalıklar bakımından karşılaştırılmıştır. KOAH, akciğer kanseri tanısı alan hastalar arasında en sık görülen ek hastalıklardan biri olarak izlenmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH) bakımından pandemi öncesi ve pandemi dönemi incelendiğinde KOAH'lı hastaların oranı pandemi öncesinde %25 (n=33) iken, pandemide bu oran %13,4'e (n=34) düşmüştür (p=0,005). Bu da iki grup arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir.

Diyabet ve hipertansiyon da akciğer kanseri tanısı alan hastalar arasında en yaygın kronik hastalıklar olarak saptanmıştır. Diyabetes mellitus bakımından pandemi öncesi ve pandemi dönemi incelendiğinde diyabetes mellituslu hastaların oranı pandemi öncesinde %21,2 (n=28) iken, pandemide bu oran %24,9'a (n=63) yükselmiştir (p=0,419).

Hipertansiyon oranı da pandemi öncesinde %29,5 (n=39), pandemide %34,4 (n=87) olarak saptanmıştır (p=0,337). Diğer kronik hastalıklarda da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Araştırmaya dahil edilen grupların kronik hastalıklar bakımından farklılıklarının karşılaştırılması

Hastalık	Pandemi öncesi tanı alan hastalar n (%)	Pandemide tanı alan hastalar n (%)	Toplam n (%)	p değeri
KOAH	33 (25)	34 (13,4)	67 (17,4)	0,005
Astım	2 (1,5)	6 (2,4)	8 (2,1)	0,720
Pulmoner Emboli	2 (1,5)	3 (1,2)	5 (1,3)	1,000
OSAS	2 (1,5)	2 (0,8)	4 (1)	0,609
Diyabetes Mellitus	28 (21,2)	63 (24,9)	91 (23,6)	0,419
Hipertansiyon	39 (29,5)	87 (34,4)	126 (32,7)	0,337
Koroner Arter Hastalığı	19 (14,4)	36 (14,2)	55 (14,3)	1,000
Kalp Yetmezliği	4 (3)	4 (1,6)	8 (2,1)	0,454
Atriyal Fibrilasyon	2 (1,5)	3 (1,2)	5 (1,3)	1,000

Disritmi	3 (2,3)	6 (2,4)	9 (2,3)	1,000
Kronik İskemik Kalp Hastalığı	8 (6,1)	11 (4,3)	19 (4,9)	0,625
Aort Kapak Yetmezliği	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,3)	0,343
Aort Stenozu	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,3)	1,000
Serebrovasküler Olay	4 (3)	10 (4)	14 (3,6)	0,779
Bipolar Bozukluk	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,5)	0,548
Obsesif Kompulsif Bozukluk	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,5)	0,548
Alzheimer	5 (3,8)	2 (0,8)	7 (1,8)	0,049
Epilepsi	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,5)	1,000
Depresyon	1 (0,8)	2 (0,8)	3 (0,8)	1,000
Anksiyete	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,3)	0,343
Panik Atak	2 (1,5)	0 (0)	2 (0,5)	0,117
Şizofreni	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,3)	1,000
Kronik Böbrek Yetmezliği	1 (0,8)	4 (1,6)	5 (1,3)	0,664
Romatoid Artrit	2 (1,5)	2 (0,8)	4 (1)	0,609

Sistemik Lupus Eritematozus	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,3)	0,343
Bening Prostat Hiperplazisi	8 (6,1)	21 (8,3)	29 (7,5)	0,557
Hiperlipidemi	1 (0,8)	8 (3,2)	9 (2,3)	0,174
Karotis Arter Tıkanıklığı	1 (0,8)	3 (1,2)	4 (1)	1,000
Mide Ülseri	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,5)	1,000
Venöz Yetmezlik	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,3)	0,343
Periferik Venöz Hastalık	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,5)	0,548
Parkinson	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,5)	1,000
Multinodüler Guatr	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,3)	0,343
Hipotiroidi	0 (0)	3 (1,2)	3 (0,8)	0,554
Mental Retardasyon	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,5)	0,548
Polio Sekeli	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,5)	0,548
Hepatit B taşıyıcılığı	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,3)	1,000
Behçet	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,3)	1,000

Olguların ECOG performans skorları karşılaştırıldı. ECOG 0 ve 1 ilk grup, ECOG 2 ikinci grup, ECOG 3 ve 4 üçüncü grup olarak performans skorları gruplandırıldı. ECOG performans skoru bakımından gruplarda anlamlı fark izlenmedi ($p=0,281$) (Tablo 12).

Tablo 12. Araştırmaya dahil edilen hasta gruplarının ECOG performans skorları açısından karşılaştırılması

ECOG Performans Skoru	Pandemi öncesi tanı alan hastalar n (%)	Pandemide tanı alan hastalar n (%)	Tüm hastalar n (%)	p değeri
ECOG 0-1	89 (67,4)	178 (70,4)	267 (69,4)	0,281
ECOG 2	31 (23,5)	44 (17,4)	75 (19,5)	
ECOG 3-4	12 (9,1)	31 (12,3)	43 (11,2)	

Hastaların esas başvuru semptomları incelendiğinde %28,2 ($n=107$) ile nefes darlığı, ardından %23,7 ile öksürük ($n=90$) ve %12,4 ile kanlı balgam ($n=47$) şikayetlerinin en sık başvuru semptomları olduğu gözlemlendi. Semptom olmadan nodül takibi nedenli hastaneye başvuran hastalar tüm hastaların %3,2'sini ($n=12$) oluşturmaktaydı (Tablo 13).

Tablo 13. Araştırmaya dahil edilen grupların esas başvuru semptomları

Semptom	Pandemi öncesi tanı alan hastalar n (%)	Pandemide tanı alan hastalar n (%)	Tüm hastalar n (%)
Nefes darlığı	41 (31,1)	66 (26,6)	107 (28,2)
Öksürük	32 (24,2)	58 (23,4)	90 (23,7)
Balgam	1 (0,8)	4 (1,6)	5 (1,3)
Kanlı balgam	15 (11,4)	32 (12,9)	47 (12,4)
İştahsızlık	1 (0,8)	2 (0,8)	3 (0,8)
Kilo kaybı	7 (5,3)	17 (6,9)	24 (6,3)
Sırt ağrısı	4 (3)	6 (2,4)	10 (2,6)
Göğüs ağrısı	6 (4,5)	16 (6,5)	22 (5,8)
Yaygın ağrı	8 (6,1)	9 (3,6)	17 (4,5)
Ateş	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,5)
Gece terlemesi	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,3)
Ses kısıklığı	7 (5,3)	3 (1,2)	10 (2,6)
Halsizlik	1 (0,8)	9 (3,6)	10 (2,6)
Baş ağrısı	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,5)
Yüzde şişlik	0 (0)	3 (1,2)	3 (0,8)
Bayılma	2 (1,5)	6 (2,4)	8 (2,1)

Hıçkırık	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,5)
Boğaz ağrısı	1 (0,8)	4 (1,6)	5 (1,3)
Semptom olmadan nodül takibi	5 (3,8)	7 (2,8)	12 (3,2)

Pandemi döneminde tanı alan hastaların %7,9'u (n=20) SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmişti. Bu dönemde tanı alan hastaların %86,6'sı (n=219) COVID-19 aşısı yaptırmıştı (Tablo 14).

Tablo 14. COVID-19 pandemisi sırasında tanı alan akciğer kanseri hastalarının SARS-CoV-2 enfeksiyonu, aşı durumu

	SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmiş bireyler n (%)	SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmemiş bireyler n (%)	COVID-19 aşı bireyler n (%)	COVID-19 aşı sız bireyler n (%)
Pandemide tanı alan hastalar n (%)	20 (7,9)	233 (92,1)	219 (86,6)	34 (13,4)

Olguların akciğer kanseri patolojik tipleri küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücre dışı akciğer kanseri olarak incelendiğinde pandemi öncesi ve pandemi dönemi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,306$). Tüm olguların %82,1'inin ($n=316$) küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı, %17,9'unun ($n=69$) küçük hücreli akciğer kanseri tanısı aldığı gözlemlendi (Tablo 15).

Akciğer kanseri patolojik tipleri ayrı ayrı incelendiğinde pandemi öncesinde en sık saptanan tipi %44,7 ($n=59$) ile skuamöz hücreli ardından %35,6 ($n=47$) ile adenokanser ve %15,2 ($n=20$) ile küçük hücreli kanser olarak saptandı. Pandemi döneminde de benzer şekilde %41,9 ($n=106$) ile skuamöz hücreli kanser ardından %32,4 ($n=82$) ile adenokanser ve %19,4 ($n=49$) ile küçük hücreli karsinom en sık tanı alan akciğer kanseri türü oldu. Tüm hastaların %42,9'u ($n=165$) skuamöz hücreli karsinom, %33,5'u ($n=129$) adenokanser, %17,9'u ($n=69$) küçük hücreli karsinom tanısı almıştı. Tanı bakımından patolojik tiplerin dağılımı pandemi öncesi ve pandemide benzer bulundu ($p=0,649$) (Tablo 16).

Tablo 15. Araştırmaya dahil edilen grupların akciğer kanseri türlerinin küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak karşılaştırılması

Akciğer kanseri türü	Pandemi öncesi tanı alan hastalar n (%)	Pandemide tanı alan hastalar n (%)	Tüm hastalar n (%)	p değeri
Küçük hücreli	20 (15,2)	49 (19,4)	69 (17,9)	0,306
Küçük hücreli dışı	112 (84,8)	204 (80,6)	316 (82,1)	

Tablo 16. Araştırmaya dahil edilen grupların akciğer kanseri türleri açısından karşılaştırılması

Akciğer kanseri türü	Pandemi öncesi tanı alan hastalar n (%)	Pandemide tanı alan hastalar n (%)	Tüm hastalar n (%)	p değeri
Küçük hücreli	20 (15,2)	49 (19,4)	69 (17,9)	0,649
Adenokanser	47 (35,6)	82 (32,4)	129 (33,5)	
Skumöz hücreli	59 (44,7)	106 (41,9)	165 (42,9)	
Büyük hücreli	0 (0)	3 (1,2)	3 (0,8)	
Adenoskuamöz	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,3)	
Malign epitelyal hücreli tümör	3 (2,3)	2 (0,8)	5 (1,3)	
Karsinoid tümör	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,3)	
Az diferansiye karsinom	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,5)	
Kötü diferansiye karsinom	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,3)	
Kombine(Skumöz ve küçük hücreli)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,3)	
Sınıflandırılmayan	2 (1,5)	6 (2,4)	8 (2,1)	

Olguların akciğer kanseri evreleri karşılaştırıldığında pandemi öncesi ve pandemi döneminde tanı alan hastaların evreleri benzer bulundu ($p=0,991$). Tüm olguların %5,2'si ($n=20$) evre 1, %4,2'si ($n=16$) evre 2, %37,7'si ($n=145$) evre 3, %53'ü ise ($n=204$) evre 4 olarak izlendi. Evre 4 hem pandemi öncesi hem de pandemi döneminde sırayla %53,8 ve %52,6 oranlarıyla en sık rastlanan evreydi (Tablo 17). Akciğer kanseri evreleri lokal-ileri evre ve metastaz izlemeyen-metastatik evre olarak ayrıca incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi; bu gruplar için p değerleri sırasıyla 0,991 ve 0,994 olarak saptandı (Tablo 17 ve Tablo 18).

Tablo 17. Araştırmaya dahil edilen hastaların akciğer kanseri evreleri açısından karşılaştırılması

Akciğer kanseri evresi	Pandemi öncesi tanı alan hastalar n (%)	Pandemide tanı alan hastalar n (%)	Tüm hastalar n (%)	p değeri
Evre 1	7 (5,3)	13 (5,1)	20 (5,2)	0,991
Evre 2	5 (3,8)	11 (4,3)	16 (4,2)	
Evre 3	49 (37,1)	96 (37,9)	145 (37,7)	
Evre 4	71 (53,8)	133 (52,6)	204 (53)	

Tablo 18. Araştırmaya dahil edilen hastaların akciğer kanseri evrelerinin lokal evre, lokal ileri evre ve metastatik evre olarak karşılaştırılması

Akciğer kanseri evresi	Pandemi öncesi tanı alan hastalar n (%)	Pandemide tanı alan hastalar n (%)	Tüm hastalar n (%)	p değeri
Lokal evre	23 (17,4)	44 (17,4)	67 (17,4)	0,994
Lokal ileri evre	38 (28,8)	76 (30)	114 (29,6)	
Metastatik evre	71 (53,8)	133 (52,6)	204 (53)	

Tablo 19. Araştırmaya dahil edilen hastaların akciğer kanseri evrelerinin metastaz olmayan ve metastatik evre olarak karşılaştırılması

Akciğer kanseri evresi	Pandemi öncesi tanı alan hastalar n (%)	Pandemide tanı alan hastalar n (%)	Tüm hastalar n (%)	p değeri
Metastaz izlenmeyen	61 (46,2)	120 (47,4)	181 (47)	0,820
Metastatik	71 (53,8)	133 (52,6)	204 (53)	

Hastalar tanı yöntemleri açısından incelendiğinde hem pandemi öncesi hem pandemi döneminde kullanılan en sık biyopsi yöntemi bronkoskopik mukoza biyopsisi olarak saptandı. Pandemi öncesinde bu tanı yönteminin %60,6 oranında, pandemide %45,5 oranında kullanılmış olduğu gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi pandemi öncesinde %18,2 oranında kullanılırken, pandemide bu oran %43,9 olarak saptanmıştır. Bu yöntemde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Diğer tanı yöntemleri arasında belirgin anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Araştırmaya dahil edilen hasta gruplarının tanı yöntemleri açısından karşılaştırılması

Tanı yöntemi	Pandemi öncesi tanı alan hastalar n (%)	Pandemide tanı alan hastalar n (%)	Toplam n	p değeri
Bronkoskopik mukoza biyopsisi	80 (60,6)	115 (45,5)	195 (50,6)	<0,001
Bronkoskopik ince iğne aspirasyonu	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,5)	
EBUS TBİAB	12 (9,1)	4 (1,6)	16 (4,2)	
Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi	24 (18,2)	111 (43,9)	135 (35,1)	
Kapalı plevra biyopsisi	0 (0)	3 (1,2)	3 (0,8)	

Lenf bezi eksizyonel biyopsisi	0 (0)	2 (0,8)	2 (0,5)
Metastazdan ince iğne aspirasyon biyopsisi	3 (2,3)	2 (0,8)	5 (1,3)
VATS	10 (7,6)	12 (4,7)	22 (5,7)
Beyin, metastazektomi	2 (1,5)	3 (1,2)	5 (1,3)

Olguların semptom başlangıcından tedavi başlangıcına kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında pandemi öncesi ve pandemi dönemi benzer bulundu ($p=0,383$).

Tablo 21. Araştırmaya dahil edilen grupların semptom başlangıcından tedavi başlangıcına kadar geçen süreler açısından karşılaştırılması

Gün	Pandemi öncesi tanı alan hastalar	Pandemide tanı alan hastalar	Tüm hastalar	p değeri
Medyan [Min-Maks]	95 [21-710]	96 [37-1173]	96 [21-1173]	0,383

Olguların semptom başlangıcından hastaneye başvurularına kadar geçen süreler 2 ve 1095 gün arasında değişmekteydi. Pandemi öncesinde, pandemide ve tüm hastalarda hastaların semptom süre ortancası 30 gün olarak bulundu (Tablo 22). Semptom süresi bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,673$).

Tablo 22. Araştırmaya dahil edilen grupların semptom süreleri açısından karşılaştırılması

Gün	Pandemi öncesi tanı alan hastalar	Pandemide tanı alan hastalar	Tüm hastalar	p değeri
Medyan [Min-Maks]	30 [4-365]	30 [2-1095]	30 [2-1095]	0,673

Olguların hastaneye başvurudan biyopsi yapılmasına kadar geçen gün sayısı, biyopsiden patolojik tanı aldıkları tarihe kadar geçen gün sayısı ve patolojik tanı almalarından tedavi başlangıçlarına kadar geçen süreler ayrı ayrı incelendi. Hastaneye başvuru tarihinden biyopsi yapılana kadar geçen gün sayıları her iki grupta benzer bulundu ($p=0,302$). Pandemi öncesinde ve pandemide, başvurudan biyopsiye kadar geçen median süre 13 gün olarak hesaplanmıştır. Min-max değerlerine bakıldığında ise pandemi öncesi 1-354 gün, pandemide 1-337 gün aralığında değiştiği gözlenmiştir.

Pandemi öncesinde biyopsiden patolojik tanıya kadar geçen median süre 13 gün iken, pandemide bu süre 10 gün olarak tespit edilmiştir. Biyopsiden patolojik tanıya geçen bu sürelerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$). Pandemi öncesi grubun ortalaması diğer gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Bunun yanı sıra patolojik tanıdan tedavi başlangıcına geçen süreler karşılaştırıldığında süreler benzer saptandı ($p=0,969$), her iki dönemde de median süre 21 gün olarak bulunmuştur (Tablo 23).

Tablo 23. Araştırmaya dahil edilen grupların başvurudan biyopsiye, biyopsiden patolojik tanı almalarına, patolojik tanı almalarından tedavi başlangıçlarına kadar geçen gün sayılarının karşılaştırılması

Gün	Pandemi öncesi tanı alan hastalar Medyan [Min-Maks]	Pandemide tanı alan hastalar Medyan [Min-Maks]	Tüm hastalar Medyan [Min-Maks]	p değeri
Başvurudan biyopsiye kadar geçen süre	13 [1-354]	13 [1-337]	13 [1-354]	0,302
Biyopsiden patolojik tanıya kadar geçen süre	13 [2-41]	10 [1-42]	12 [1-42]	0,007
Patolojiden tedavi başlangıcına kadar geçen süre	21 [2-283]	21 [2-239]	21 [2-283]	0,969

Pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki hastalar semptom süresi, hastaneye başvurudan biyopsiye kadar geçen süre, biyopsiden patolojik tanıya kadar geçen süre, patolojik tanıdan tedaviye kadar geçen süreler açısından pandemi sürecindeki hastalar üç gruba ayrılarak tekrar incelendi (Tablo 24 ve Tablo 25). Pandemi sürecindeki hastalar pandeminin 1. yılında tanı alan hastalar (11.03.2020-10.03.2021), pandeminin 2. yılında tanı alan hastalar (11.03.2021-10.03.2022) ve pandeminin 3. yılında tanı alan hastalar (11.03.2022-11.03.2023) olmak üzere üçe ayrıldı.

Semptom süresi bakımından pandemi öncesi ve pandemi dönemindeki tüm gruplar benzer bulundu ($p=0,590$). Pandemi öncesi dönemdeki hastalarda başvurudan biyopsiye kadar geçen median süre 13 gün olarak belirlenmiştir. Pandeminin 1. yılında bu süre 19 güne çıkarken, 2. yılında 8 güne düşmüş, 3. yılında ise tekrar 13 gün olmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$)

Pandemi öncesinde biyopsiden patolojik tanıya kadar geçen median süre 13 gün iken, pandeminin 1. ve 2. yıllarında bu süre 9 güne düşmüştür. 3. yılda ise tekrar 13 güne yükselmiştir. Gruplar arasında biyopsiden patolojik tanıya kadar geçen süreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Pandemi öncesinde patolojik tanıdan tedaviye kadar geçen median süre 21 gün olarak belirlenmiştir. Pandeminin 1. yılında bu süre 22 gün, 2. yılında 24,5 gün ve 3. yılında ise 18 gün olmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,211$).

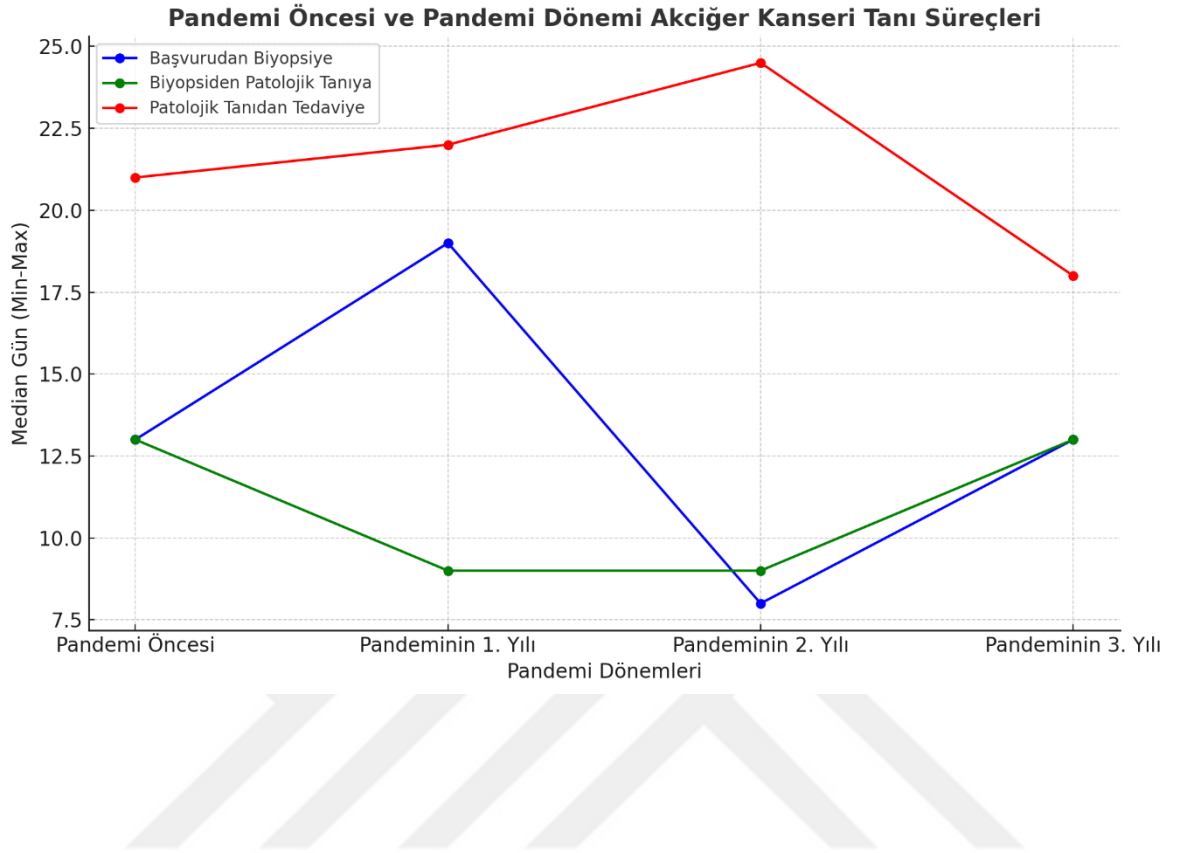
Tablo 24. Araştırmaya dahil edilen grupların pandemi dönemi üçe ayrılarak incelendiğinde; semptom sürelerinin karşılaştırılması

	Medyan [Min-Max]	p değeri
Pandemi öncesi tanı alan hastalar	30 [4-365]	0,590
Pandeminin 1. yılında tanı alan hastalar	30 [2-365]	
Pandeminin 2. yılında tanı alan hastalar	30 [3-365]	
Pandeminin 3. yılında tanı alan hastalar	30 [5-1095]	

Tablo 25. Araştırmaya dahil edilen grupların pandemi dönemi üçe ayrılarak incelendiğinde; başvurudan biyopsiye, biyopsiden patolojik tanı almalarına, patolojik tanı almalarından tedavi başlangıçlarına kadar geçen gün sayılarının karşılaştırılması

	Başvurudan biyopsiye kadar geçen süre	Biyopsiden patolojik taniya kadar geçen süre	Patolojik tanıdan tedaviye kadar geçen süre
	Medyan [Min-Maks]	Medyan [Min-Maks]	Medyan [Min-Maks]
Pandemi öncesi tanı alan hastalar	13 [1-354]	13 [2-41]	21 [2-283]
Pandeminin 1. yılında tanı alan hastalar	19 [2-160]	9 [1-32]	22 [6-155]
Pandeminin 2. yılında tanı alan hastalar	8 [1-139]	9 [2-40]	24,5 [2-115]
Pandeminin 3. yılında tanı alan hastalar	13 [337]	13 [4-42]	18 [2-239]
Tüm hastalar	13 [1-354]	12 [1-42]	21 [2-283]
p değeri	0,002	<0,001	0,211

Şekil 2. Pandemi Öncesi ve Pandemi Dönemi Akciğer Kanseri Tanı Süreçleri



5.TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi, sağlık hizmetlerini tüm dünyada ciddi şekilde etkileyerek, birçok hastalığın, özellikle de kanser gibi kronik hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde aksamalara neden olmuştur. Pandemide sağlık hizmetlerine erişimdeki kısıtlamalar, yoğun bakım ünitelerindeki doluluk oranları kanser hastalarının tanı ve tedavi süreçlerini önemli ölçüde etkilemiştir. Pandemi sırasında Bavyera, Almanya'da yapılan bir çalışmada, akciğer kanseri hastalarının %13-19'unun randevularının iptal edildiği veya ertelendiği tespit edilmiştir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada ise kanser hastalarının %12-16'sının tedavilerinin ertelendiği rapor edilmiştir. Küresel bir çalışmada ise 54 ülkeden toplanan verilere göre onkoloji merkezlerinin %46,3', hastalarının en az %10'unun kemoterapi tedavisinde bir döngü kaçırdığını bildirmiştir (146).

Bu süreçte ülkeler, pandeminin olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla sağlık politikalarını güncelleyerek sağlık sistemlerini adapte etmeye çalışmışlardır. Akciğer kanseri gibi erken tanı ve tedavinin kritik olduğu hastalıklarda pandeminin etkisi daha da belirgin olmuştur. Erken tanı ve tedavi, akciğer kanseri prognozunda hayati önem taşımakta olup, pandeminin bu süreçleri nasıl etkilediği birçok çalışmada tartışılmaktadır. Bu çalışmada, pandeminin akciğer kanseri tanısı alan hastalar üzerindeki etkileri, özellikle tanı gecikmeleri ve bunların sonuçları açısından incelenmiştir (147,148).

Çalışmada toplam 385 hasta incelenmiş olup, hastaların %34,3' pandemi öncesinde, %65,7'si ise pandemi döneminde akciğer kanseri tanısı almıştır. Buna karşılık, Reyes ve arkadaşlarının Ocak-Haziran 2019 ile Ocak-Haziran 2020 tarihlerini kapsayan çalışmasında, pandemi döneminde akciğer kanseri tanılarının pandemi öncesine göre %38 oranında azaldığı tespit edilmiştir (149). Bu fark, çalışmamızdaki hasta popülasyonunun farklı bölgelerden ve farklı bir zaman diliminden toplanmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmada, pandeminin ikinci ve üçüncü yıllarında akciğer kanseri tanısı alan hasta oranlarında belirgin bir artış görülmüştür. Pandeminin ilk yılında tanı alan hastaların oranı %14,5 iken, ikinci yılda bu oran %22,9'a ve üçüncü yılda %28,3'e yükselmiştir. Bu bulgu, pandeminin ilerleyen yıllarında hastaların sağlık hizmetlerine başvurma oranlarının arttığını ve tanı süreçlerinin giderek hızlandığını göstermektedir. Pandeminin ilk yılında tanı oranının düşük olmasının başlıca nedenlerinden biri, pandeminin başlangıcındaki sağlık hizmetlerinin COVID-19'a öncelik vermesi ve kanser gibi kronik hastalıkların tanı ve tedavisinde aksaklıklar yaşanması olabilir. Bir sistematik derlemede, COVID-19 pandemisinin sağlık hizmeti kullanımında önemli azalmalar yaşandığı belirtilmiştir. Bu derlemede, sağlık hizmeti başvurularının genel olarak %37 oranında azaldığı, özellikle ciddi hastalığı olmayan kişilerde başvuru oranlarının daha da düştüğü rapor edilmiştir (150).

Pandeminin ikinci ve üçüncü yıllarında akciğer kanseri tanısı alan hasta oranlarındaki artış, sağlık sistemlerinin COVID-19 yönetiminde daha deneyimli hale gelmesiyle birlikte diğer kronik hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde normalleşmenin sağlandığını göstermektedir. Örneğin, pandeminin ilk dönemlerinde dünya genelinde kanser tedavilerinde aksaklıklar yaşanmış, ancak ikinci yıldan itibaren kanser hastalarının tedaviye erişimi kademeli olarak artmaya başlamıştır. Yapılan bir çalışmada, kemoterapi tedavisinde bir döngüyü kaçıran hastaların oranı ilk yıl %46 iken, pandeminin ilerleyen yıllarında bu oran giderek azaldığı bildirilmiştir. Bu, sağlık sistemlerinin kanser tedavisini önceliklendirdiğini ve yeniden yapılandığını göstermektedir (151).

Benzer şekilde, tarama programlarında yaşanan aksaklıklar da zamanla azalmıştır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde meme, rahim ağzı ve kolorektal kanser taramalarında yaşanan sırasıyla %40, %36 ve %45 oranındaki azalmalar 2020'nin son çeyreğine kadar normal seviyelerine yaklaşmıştır (152). Başka bir çalışmada ise, Ocak-Ekim 2020 döneminde yeni kanser tanılarında ortalama %27 oranında bir azalma tespit edilmiş; en büyük düşüş ise Nisan 2020'de %61 oranında gerçekleşmiştir. Ancak Mayıs ayından itibaren bu düşüşler önemli ölçüde toparlanma göstermiştir (153).

Bu bulgular, pandeminin ilerleyen dönemlerinde sağlık sistemlerinin uyum sağladığını ve özellikle kanser gibi hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerinde bir normalleşme olduğunu göstermektedir. Ayrıca, COVID-19 ile örtüşen semptomlar (örneğin öksürük, nefes darlığı)

nedeniyle hastaların akciğer kanseri tanısı alma ihtimalleri de artmış olabilir, bu da tanı oranlarının yükselmesine katkı sağlamıştır.

5.1. Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastalarda COVID-19 Pandemisinin Yaş ve Cinsiyetle İlişkisi

Bu çalışma, COVID-19 pandemisinin akciğer kanseri tanı sürecinde, pandemide tanı alan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı açısından önemli farklılıklar sunduğunu göstermektedir.

Çalışmada, pandeminin ilerleyen yıllarında hastaların daha ileri yaşta tanı aldıkları görülmüştür (pandemi öncesi ortalama yaş 63 iken, pandemi döneminde 66 olarak bulunmuştur, $p=0,014$). Bu bulgu, pandeminin erken dönemlerinde yaşlı hastaların hastanelere başvuruda tereddüt etmeleri, sağlık hizmetlerine erişimdeki zorluklar, COVID-19'un bu yaş grubunda daha ölümcül seyretmesi ve bu nedenlerden dolayı kanser tanısında gecikmelerin yaşanması, bunların sonucunda da hastaların daha ileri yaşta tanı almaları ile açıklanabilir. Decker ve arkadaşlarının (2023) yaptığı bir çalışmada COVID-19 pandemisinin erken dönemlerinde özellikle 75 yaş ve üzeri bireylerde akciğer kanseri insidansında belirgin bir düşüş yaşandığı vurgulanmıştır (154).

Bu bulgu, pandemi sürecinde yaşlı bireylerin sağlık hizmetlerine erişimlerinin olumsuz yönde etkilendiğini düşündürmektedir. Pandemide yaşlı hastaların hastanelere başvurmakta tereddüt etmelerinin çeşitli nedenleri olabilir. COVID-19'un ileri yaşta daha ağır seyretmesi, yaşlı hastaların enfeksiyon kapma korkusu ile hastaneye başvurularını geciktirmiş olabilir. Pandeminin başında uygulanan sıkı karantina önlemleri, toplu taşıma kullanımındaki kısıtlamalar, birçok ülkede yaşlılar için belirli dönemlerde sokağa çıkma yasakları uygulanması da rutin sağlık kontrollerinin aksamasına ve hastaların daha ileri yaşta tanı almalarında neden olmuş olabilir (1,147,148,155).

Bu çalışmada cinsiyet açısından fark saptanmamış olması ($p=0,920$), pandemi döneminde erkek ve kadın hastaların benzer oranlarda tanı aldığını göstermektedir. Bu bulgu, COVID-19 pandemisinin akciğer kanseri hastalarında cinsiyet bazlı bir farklılığa yol açmadığını göstermekte, ancak genel olarak erkeklerin akciğer kanserinde daha yüksek risk altında olduğuna dair literatürdeki genel görüşü desteklemektedir (156).

5.2. Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastalarda COVID-19 Pandemisinin Meslek, Sigara Öyküsü ve Hastaların Yaşadıkları Yerler İle İlişkisi

Pandemi öncesi ve pandemi döneminde tanı alan hastaların meslek dağılımı incelendiğinde, madencilerin oranında pandemi sırasında bir azalma görülmüştür. Pandemi öncesinde madenciler akciğer kanseri hastalarının %36,7'sini oluştururken, bu oran pandemide %27,4'e düşmüştür ($p=0,062$). Pandemi dönemindeki madencilerin oranındaki azalma, genel olarak bölgedeki kömür madenlerinde çalışan madenci popülasyonundaki düşüşle ilişkilendirilebilir.

Genel olarak, pandeminin iş ortamlarını, sağlık hizmetlerine erişimi ve meslek gruplarının sağlık risklerini etkileyerek, belirli meslek gruplarının hastalık tanısı alma olasılıklarını değiştirdiği söylenebilir. Bulgular, pandemi sırasında mesleki faktörlerin halk sağlığı ve hastalık prevalansı üzerindeki etkisinin göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır (157,158).

Sigara akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan en önemli etiyolojik faktörlerdendir. Pandemi sürecinde sigara içme alışkanlıkları hastalarda değişiklik göstermiştir, ancak çalışmada bu farklar anlamlı bulunmamıştır. Sigara içenlerin oranı her iki dönemde de yüksek saptanmış (pandemi öncesi %59,8, pandemide %61,7), ancak hiç sigara içmemiş hastaların oranının pandemi döneminde azaldığı görülmüştür (%12,1'den %5,9'a). Bu azalma, özellikle sigara içmeyen bireylerin pandemide sağlık hizmetlerine başvurmadan

çekinmeleriyle ilişkili olabilir. Pandemi sırasında sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan zorluklar ve COVID-19 kapma korkusu, genel olarak daha sağlıklı oldukları varsayılan sigara içmeyen bireylerde hastaneye başvuru oranlarının düşmesine neden olmuş olabilir. Sigara içmeyen bireylerin, sigara içenlere göre tıbbi acil durumlarla daha az karşılaşması ve bu nedenle hastane başvurularını ertelemesi de bir diğer olası neden olarak düşünülebilir (159).

Sigarayı bırakmış hasta oranının pandemi döneminde artması (%28'den %32,4'e), pandemi döneminde sigarayı bırakma kampanyalarının etkinliği ile açıklanabilir. Birçok ülkede, pandeminin ilk aylarında sigara içenlerin COVID-19'a karşı daha savunmasız olduğu bilgisi halk sağlığı kampanyaları ile yayılmış, bu da sigara bırakma oranlarını artırmış olabilir. Örneğin, İngiltere'de yapılan bir çalışmada, sigara bırakma girişimlerinin pandeminin ilk altı ayında %22 oranında arttığı rapor edilmiştir (160). Literatürde pandeminin akciğer kanseri tanısı üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar, sigara içenlerin daha yüksek risk altında olduğunu ve pandeminin bu gruba olan etkisinin daha belirgin olduğunu ortaya koymaktadır (3,147). Zhao ve ark. (2020) çalışmasında, sigara içenlerin COVID-19 geçirme riskinin içmeyenlere göre iki kat daha fazla olduğu saptandı (161).

Çalışmada hastaların yaşadıkları yerler incelendiğinde, Zonguldak'tan başvuran hastaların tanı oranlarının pandemi öncesi %90,2'den pandemide %83'e düştüğü ($p=0,059$), Zonguldak dışındaki illerde yaşayan hastaların oranında ise artış olduğu gözlenmiştir (%9,8'den %17'ye). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ($p=0,059$), pandeminin etkileri göz önüne alındığında bu değişim anlamlı bir eğilim gösterebilir. COVID-19 pandemisi sırasında büyük şehirlerde sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan zorluklar ve şehir dışından gelen hastaların farklı bölgelere yönelmesi bu artışı açıklayabilir. Pandemi sürecinde uygulanan seyahat kısıtlamaları ve şehirlerarası ulaşımında yaşanan aksaklıklar, hastaların ikamet ettikleri illere daha yakın sağlık hizmetlerine yönelmelerine neden olmuş olabilir (162,163). Bu bulgu, küçük şehirlerde de onkoloji hizmetlerin sağlanmasının, özellikle kriz dönemlerinde hastaların tanı ve tedaviye zamanında erişimini kolaylaştırdığını ve sağlık sisteminin esnekliğini artırdığını göstermektedir. Böylece, yerel onkoloji merkezlerinin pandemi gibi olağanüstü koşullarda sağlık hizmetlerinin devamlılığı açısından kritik bir rol oynadığı anlaşılmaktadır.

5.3. Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastalarda COVID-19 Pandemisinin Hastaların Başvuru Semptomları ve Süreleri İle İlişkisi

Çalışmada hem pandemi öncesinde hem pandemide en sık görülen semptomlar nefes darlığı, öksürük, kanlı balgam olarak izlendi. Pandemi öncesi dönemde hastaların %31,1'inde nefes darlığı izlenirken, pandemide bu oran %26,6'ya düşmüştür. Ancak, nefes darlığı ve diğer solunum semptomlarının pandemide de en yaygın başvuru sebepleri arasında yer alması, bu semptomların hem COVID-19'da hem de akciğer kanserinde ön planda olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Başvuru süresi açısından incelendiğinde, pandemi öncesi ve pandemide semptomların başlangıcından itibaren hastaneye başvuruya kadar geçen medyan sürenin her iki dönemde de 30 gün olarak kalması, hastaların COVID-19 pandemisine rağmen başvuru davranışlarında belirgin bir değişiklik olmadığını ortaya koymaktadır ($p=0,673$). Pandemi dönemi yıllara göre incelendiğinde de median süreler benzer şekilde 30 gün olarak bulunmuştur ($p=0,590$). Bu durum, pandeminin ilk aylarında görülen korku ve sağlık hizmetlerine erişimle ilgili çekincelerin, akciğer kanseri semptomları gibi ciddi durumlarda hastaların başvurusunu ertelememesine neden olmuş olabilir. Literatürde, COVID-19 geçiren akciğer kanseri hastalarında nefes darlığının beklenenden daha erken ortaya çıktığı saptanmıştır. Böylece hastalar bu ciddi semptomlar nedeniyle hastane başvurularını ertelememiş olabilirler (164).

5.4. Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastalarda COVID-19 Pandemisinin Hastaların Komorbiditeleri İle İlişkisi

Çalışmada kronik obstruktif akciğer hastalıkları (KOAH), diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) hem pandemi öncesi hem pandemide hastalarda en çok bulunan komorbiditeler olarak izlendi.

KOAH, akciğer kanseri için majör risk faktörlerinden biridir ve akciğer fonksiyonlarında bozulmalara yol açarak hem tanı hem de tedavi süreçlerini zorlaştırır. Çalışmada; KOAH pandemi öncesi akciğer kanseri tanısı alan hasta grubunun %25'inde (n=33), pandemide tanı alan hastaların %13,4'ünde (n=34) mevcuttu. KOAH oranındaki bu düşüş, özellikle KOAH'lı bireylerin COVID-19 enfeksiyonuna karşı daha savunmasız olmaları ve bu nedenle pandemi sırasında hastaneye başvurmaktan çekinmeleriyle açıklanabilir. Literatürde, KOAH hastalarının COVID-19'a yakalanma ve hastalığı ağır geçirme risklerinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir, bu durum hastaların pandemide sağlık hizmetlerine başvurmada daha temkinli davranmalarına neden olmuş olabilir (165–167). Alqahtani ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında, KOAH'lı COVID-19 hastalarında mortalitenin genel popülasyona göre belirgin şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, KOAH tanılı hastaların pandemi sırasında hastaneye başvuru oranlarının düşmesinde, bu hastaların enfeksiyon kaynaklı yüksek mortalite oranlarının da etkili olabileceğini göstermektedir (168).

DM, genel popülasyonda olduğu gibi akciğer kanseri hastalarında da yaygın görülen bir komorbid durumdur. Çalışmada DM; pandemi öncesi tanı alan hastaların %21,2'sinde (n=28), pandemide tanı alan hastaların %24,9'unda (n=63), tüm hastaların %23,6'sında (n=91) bulunmaktaydı. Çalışmalarda diyabetli hastalarda COVID-19'un özellikle kötü glisemik kontrolü olan bireylerde daha fazla hastaneye yatış ve mortalite ile sonuçlandığı bildirilmiştir (2,169–171).

HT, akciğer kanseri hastalarında sık görülen bir komorbiditedir. Hastalarda hipertansiyon tanısı pandemi öncesi %29,5 (n=39), pandemide %34,4 (n=87) oranlarıyla toplamda %32,7 (n=126) olarak bulunmaktaydı. Pandemi sürecinde hipertansiyon hastalarının oranının yükselmesi, COVID-19 pandemisinin stres ve anksiyete ile birlikte kardiyovasküler hastalıkları kötüleştirdiğini düşündürülebilir. Hipertansiyon, akciğer kanseri prognozunu olumsuz etkileyen faktörlerden biri olarak tanımlanmaktadır. Pandemide, COVID-19'un solunum yollarını hedef alması ve ACE2 reseptörleri aracılığıyla kardiyovasküler sistemi de etkilemesi, hipertansiyonun olumsuz sonuçlarını artırmıştır (172–175).

5.5. COVID-19 Pandemisinin Hastaların Akciğer Kanseri Türleri ve Evreleri İle İlişkisi

Pandemi öncesi ve pandemi döneminde akciğer kanseri türleri tanı oranları benzer bulundu. Her iki dönemde en sık görülen üç akciğer kanseri türü skuamöz hücreli, adenokarsinom ve küçük hücreli akciğer kanseri olmuştur. Bu çalışmada küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanı oranları arasında pandemi öncesi ve döneminde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,306$). Literatürde bu iki tür arasındaki tanı oranlarının pandemi sürecinde de büyük oranda sabit kaldığı, ancak tanı evresi açısından bazı değişiklikler yaşandığı belirtilmekle birlikte, Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada, pandemi döneminde akciğer kanseri tanılarında önemli bir düşüş gözlenmiş (tanı oranlarında %46 azalma) ve hastaların pandemide daha çok adenokarsinom tanısı aldığı saptanmıştır. Bu bulgu pandemide tanı konulan kanser türlerinde bir değişim olabileceğini göstermektedir (176,177).

Skuamöz hücreli akciğer kanseri, pandemi öncesi %44,7 oranında (n=59) tespit edilirken, pandemi döneminde %41,9 oranında (n=106) görülmüş ve toplamda %42,9

(n=165) olarak kaydedilmiştir. Skuamöz hücreli akciğer kanseri; özellikle sigara içenlerde daha yaygın olup, akciğerin büyük hava yollarında gelişme eğilimindedir. Pandemi süresince bu kanser türünün tanı oranlarında çok fazla değişiklik olmaması, hastaların genellikle semptomlar nedeniyle daha erken sağlık hizmetine başvurma eğiliminde olmalarıyla ilişkili olabilir. Öksürük, kanlı balgam ve nefes darlığı gibi belirgin semptomlar, bu hastalarının tıbbi yardım aramasına neden olan başlıca faktörlerdir (3,178).

Adenokarsinom, hiç sigara içmeyenlerde de sıkça rastlanan ve akciğerin perifer kısımlarında yerleşen bir kanser türüdür. Adenokarsinom, pandemi öncesinde %35,6 (n=47) oranında görülmüş olup, pandemi döneminde bu oran %32,4'e (n=82) düşmüştür. Toplamda %33,5 (n=129) oranında teşhis edilmiştir. Adenokarsinom tanı oranların pandemi dönemindeki düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,649).

Küçük hücreli akciğer kanseri ise pandemi öncesinde %15,2 (n=20) iken, pandemi döneminde %19,4'e (n=49) yükselmiş ve toplamda %17,9 (n=69) oranında kaydedilmiştir. Pandemi dönemindeki artış, öksürük, nefes darlığı gibi semptomlara sahip hastaların COVID-19 şüphesiyle hastaneye başvurup tesadüfen küçük hücreli akciğer kanseri tanısı almış olabilecekleriyle açıklanabilir (1,179).

Çalışmada; büyük hücreli akciğer kanseri, pandemi öncesinde hiç görülmezken, pandemide %1,2 oranında tespit edilmiştir. Bu tür nadir olsa da, hızlı ilerleyen ve tedaviye dirençli bir kanser türüdür. Ayrıca, adenoskuamöz (%0,4), malign epitelyal hücreli tümör (%0,8) ve diğer nadir kanser türleri de pandemide tanı almıştır. Pandemi boyunca hastanelerde solunum semptomları olan hastalar üzerinde daha fazla inceleme yapılması, nadir kanser türlerinin de daha fazla tanı almasına yol açmış olabilir (2).

Akciğer kanseri evreleri açısından incelendiğinde, pandemi öncesi ve pandemi sırasında tanı alan hastalar arasında evre dağılımı açısından anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,991). Hem pandemi öncesi hem de pandemi döneminde en sık görülen evre, pandemi öncesinde %53,8 ve pandemide %52,6 oranlarıyla evre 4 olarak izlendi.

Akciğer kanseri, lokal, lokal ileri ve metastatik evre olarak gruplandırıldığında da pandemi öncesi ve pandemi döneminde tanı alan hastalar arasında anlamlı bir fark

izlenmemiştir ($p=0,994$). Aynı şekilde, metastaz izlenmeyen ve metastatik hastalık açısından da farklılık bulunmamıştır ($p=0,820$).

Bu sonuçlar, pandeminin akciğer kanseri tanısında evre dağılımını etkilemediğini göstermektedir. Pandemi döneminde sağlık hizmetlerine erişimdeki zorluklar ve hastaların hastaneye gitme konusundaki çekincelerine rağmen, akciğer kanseri tanı evrelerinde belirgin bir değişiklik olmaması dikkat çekicidir. Bu durum, birkaç olası faktörle açıklanabilir: İlk olarak, pandeminin başlangıcında sağlık sistemlerinin COVID-19 yönetimine odaklanmış olmasına rağmen, akciğer kanseri gibi ciddi semptomları olan hastaların hastaneye başvuru davranışlarını sürdürebilmeleri (örneğin nefes darlığı ve kanlı balgam gibi belirtiler nedeniyle) tanının geç evrede olmasını önlemiş olabilir.

Literatürde bu konuda farklı bulgular mevcuttur. Örneğin, bazı çalışmalarda pandeminin kanser tanısında gecikmelere neden olduğu ve ileri evre tanı oranlarının arttığı rapor edilmiştir (180). Ancak başka çalışmalarda, özellikle görüntüleme ve tarama yöntemlerinin sık kullanılması nedeniyle erken evre kanser tanı oranlarında artış görüldüğü de belirtilmiştir (181). Bu çalışmada bu tür bir artış veya azalış izlenmemiştir, bu da pandemi sırasında tanı konulmuş olan hastaların, klinik semptomları nedeniyle tanıya ulaşmalarında herhangi bir gecikme yaşamadıklarını düşündürmektedir.

Pandemi boyunca artan COVID-19 tarama ve görüntüleme oranları, daha fazla kanser vakasının tespit edilmesine ve belki de daha erken evrede tanı konulmasına yol açabilirdi, ancak bu çalışmada böyle bir etkilenme gözlenmemiştir. Bu durum, bölgesel sağlık politikaları ve hastaların tıbbi yardım arama davranışları gibi faktörlere bağlı olabilir. Ayrıca literatürde, COVID-19 sırasında kanser tanısında evre dağılımında benzer bir değişiklik olmamasının Türkiye dahil çeşitli ülkelerde de rapor edildiği çalışmalara rastlanmaktadır (3,182).

Sonuç olarak, pandeminin akciğer kanseri tanısının evresel dağılımı üzerindeki etkileri karmaşık bir yapı arz etmektedir ve bölgesel sağlık hizmetlerine erişim, hastaların sosyoekonomik durumları ve mevcut sağlık hizmeti altyapısı gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

5.6. COVID-19 Pandemisinin Hastaların ECOG Performans Skorları İle İlişkisi

ECOG performans skoru, kanser hastalarının günlük aktivitelerini ne kadar bağımsız yapabildiklerini gösteren önemli bir ölçüttür (145). Çalışmada pandemi öncesi ve pandemide tanı alan hastaların ECOG performans skorları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,281$). Türkiye’de yapılan Kızılırmak ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde hastaların performans skorlarında pandemiden etkilenme izlenmemiştir (3).

Her iki dönemde de ECOG 0-1, yani tamamen bağımsız veya hafif kısıtlı aktiviteye sahip hastaların oranları yüksek bulunmuştur (%67,4 pandemi öncesi, %70,4 pandemide). ECOG 3-4 seviyesindeki hastaların oranındaki hafif artış ise (%9,1’den %12,3’e), daha ileri evrede tanı alan ve bu nedenle daha kötü performans sergileyen bazı hastaların varlığını düşündürmektedir. Pandemide hastaneye erişimle ilgili yaşanan zorluklar, bazı hastaların semptomlarının ilerlemesine neden olmuş olabilir, bu da daha yüksek ECOG skorlarıyla başvuru yapmalarına yol açmış olabilir (2,183,184).

5.7. COVID-19 Pandemisinin Akciğer Kanseri Tanı Yöntemleri İle İlişkisi

Pandemide akciğer kanseri tanısında kullanılan yöntemler arasında belirgin değişiklikler gözlemlenmiştir. Pandemi öncesinde en sık kullanılan tanı yöntemi olan bronkopik mukoza biyopsisi, pandemi öncesi hastaların %60,6’sında uygulanırken, pandemide bu oran %45,5’e düşmüştür. Pandemide en büyük artış, transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi yönteminde gözlemlenmiştir. Pandemi öncesinde %18,2 oranında kullanılan bu yöntem, pandemide %43,9’a yükselmiştir. Pandemi öncesinde %9,1 oranında

kullanılan EBUS (endobronşiyal ultrasonografi) ile yapılan TBİAB (transbronşiyal iğne aspirasyonu), pandemi sırasında %1,6'ya düşmüştür. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu durum, pandemi döneminde bronkoskopi gibi invaziv işlemlerden kaçınıldığını ve akciğer kanseri tanısında daha az invaziv, daha hızlı yöntemlere geçiş yapıldığını göstermektedir (185,186).

Stella ve arkadaşlarının bir çalışmasında pandemi döneminde benzer şekilde bronkoskopik tanısal işlemlerin azaldığı, transtorasik iğne aspirasyon biyopsi oranlarının belirgin değişmediği saptanmış, her iki tanısal yöntem arasında tanısal veya komplikasyon gelişmesi açısından fark izlenmemiştir (187).

Pandemi süresince sağlık otoritelerinin öncelikleri, COVID-19 hastalarına yönelik bakım kapasitesini artırmak ve aerosol oluşturan işlemlerle ilişkili bulaş riskini minimize etmek şeklinde şekillenmiştir. Bu durum, bronkoskopi gibi aerosol saçılımına neden olan işlemlerin genellikle tercih edilmemesine ve bunun yerine, transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi gibi daha az invaziv yöntemlerin tanısal amaçla yaygın olarak uygulanmasına yol açmıştır (188). Ancak araştırmalarda, uygun önlemler alındığında, bronkoskopi işlemlerin aerosol riski taşımasına rağmen güvenli bir şekilde ve COVID-19 bulaşına neden olmadan gerçekleştirilebileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, pandeminin sağlık hizmetlerinin organizasyonu ve akciğer kanseri tanısında kullanılan yaklaşımlar üzerindeki etkisini açıkça ortaya koymaktadır (2,186,189).

5.8. COVID-19 Pandemisinin Akciğer Kanseri Tanı Süreçleri İle İlişkisi

Pandemi öncesi (11 Mart 2017-10 Mart 2020) ve pandemi dönemi (11 Mart 2020-11 Mart 2023) olmak üzere toplam 385 hastanın (132 pandemi öncesi, 253 pandemi dönemi) incelendiği bu çalışmanın verileri, akciğer kanseri tanı süreçlerinde belirli zaman farklılıkları

olup olmadığını araştırmaktadır. Semptom başlangıcından tedavi başlangıcına kadar geçen toplam süre açısından pandemi öncesi ve pandemi dönemi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (medyan süreler sırasıyla 95 gün ve 96 gün, $p=0,383$). Bununla birlikte, tanı sürecindeki aşamalar ayrı ayrı incelendiğinde farklılıklar gözlemlenmiştir.

Hastaların semptom başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen medyan sürenin pandemi öncesi ve pandemi döneminde değişmediği ve her iki dönemde de 30 gün olarak kaldığı saptanmıştır ($p=0,673$). Benzer şekilde başvurudan biyopsiye kadar geçen sürelerde de anlamlı bir fark bulunmamış hem pandemi öncesi hem de pandemi döneminde medyan süre 13 gün olarak belirlenmiştir ($p=0,302$). Bu, pandeminin ilk evrelerinde sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan zorlukların hastaların hastaneye başvuru süreçlerini ciddi anlamda etkilemediğini, her ne kadar bazı kısıtlamalar ve hastanelerin COVID-19 hastalarıyla dolması, sağlık hizmetlerine erişimde sorun yaratmış olsa da biyopsiye kadar geçen sürede önemli bir gecikme yaşanmamış olduğunu göstermektedir (190).

Biyopsiden patolojik tanıya kadar geçen medyan süre pandemi öncesinde 13 gün iken, pandemide bu süre 10 gün olarak izlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$). Bu sonuç, pandemi döneminde daha hızlı patolojik tanı konulmasına yönelik bir eğilim olduğunu gösteriyor olabilir. Pandemi sırasında sağlık sistemleri hızla adapte olmuş ve özellikle tanı süreçlerini hızlandırarak kanser hastalarının tedaviye erişimini mümkün olduğunca hızlı hale getirmiş olabilir. Bunun yanında pandemi döneminde hastaneler, COVID-19 öncelikleri nedeniyle elektif cerrahi işlemleri ertelemiştir. Bu durum, patoloji departmanlarının iş yükünü azaltmış olabilir ve böylece kanser gibi acil tanı gerektiren durumlara daha fazla zaman ayırabilmelerine ve biyopsiden patolojik tanıya kadar geçen sürenin kısılmasına neden olmuş olabilir (2,191,192).

Patolojik tanıdan tedavi başlangıcına kadar geçen sürede pandemi öncesi ve pandemi dönemi arasında önemli bir fark gözlenmemiştir ($p=0,969$). Ortalama olarak 21 gün süren bu süre, pandeminin sağlık hizmetleri üzerindeki ciddi baskısına rağmen sabit kalmıştır. Bu bulgu, kanser gibi kritik hastalıklarda tedaviye başlama süreçlerinin pandemiye rağmen aksatılmadığını ve sağlık sistemlerinin bu konuda uyum sağladığını göstermektedir. Hastaneler, COVID-19 vakalarına tedavi verirken kanser hastaları gibi acil tanı ve tedavi gerektiren vakaların süreçlerini hızlandırma yönünde stratejiler geliştirmiştir. Bununla

birlikte, bazı araştırmalar, COVID-19 pandemisinin başlangıcında yaşanan belirsizliklerin tedavi sũreçlerinde gecikmelere yol açaabileceğini, ancak sonraki dönemlerde sağlık sistemlerinin hızla uyum sağladığını ortaya koymaktadır (2,193).

Çalışmada pandemi dönemindeki hastalar pandeminin 1. yılında tanı alan hastalar (11.03.2020-10.03.2021), pandeminin 2. yılında tanı alan hastalar (11.03.2021-10.03.2022) ve pandeminin 3. yılında tanı alan hastalar (11.03.2022-11.03.2023) olmak üzere üçe ayrılarak pandemi döneminin farklı yıllarında sağlık hizmetlerinin COVID-19'un getirdiği kısıtlamalar ve yeniden yapılandırmalar nedeniyle tanı sũreçlerinde farklılık olup olmadığı yönünden ayrıca incelenmiştir.

Pandemi öncesinde başvurudan biyopsiye kadar geçen medyan sũre 13 gün olarak belirlenmiştir. Pandeminin 1. yılında bu sũre 19 gün ile uzamış, ancak pandeminin 2. yılında tekrar 8 güne inmiştir. Pandeminin 3. yılında ise tekrar 13 gün seviyelerine dönmüştür. Bu dalgalanma, pandeminin ilk dönemlerinde sağlık hizmetlerinde yaşanan belirsizlik ve aksaklıklarla ilişkili olabilir. Ancak, pandeminin ilerleyen yıllarında sağlık sistemlerinin adaptasyonu ile bu sũrelerin normale döndüğü gözlemlenmiştir ($p=0,002$). Bu durum, hastanelerin COVID-19'a yanıt verme sũreçlerini düzenlemeleri ve kanser gibi kritik hastalıkların tanısına yönelik hizmetlerini iyileştirmeleri ile ačíklanabilir (2,183,194).

Biyopsiden patolojik tanıya kadar geçen sũrede dikkat çekici bir hızlanma gözlemlenmiştir. Pandemi öncesinde bu sũre 13 gün iken, pandeminin 1. ve 2. yıllarında sırasıyla 9 gün ve 9 gün olarak kısalımıştır. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Pandemiye elektif cerrahi işlemlerin azaltılması ve patoloji bölümlerinin daha acil vakalara odaklanması, bu sürecin hızlanmasına neden olmuş olabilir. Bu hızlı tanı sũreçleri, hastaların tedaviye daha hızlı ulaşmasına imkan sağlamış olabilir (2).

Pandemi öncesi ve pandemi yılları arasında patolojik tanıdan tedavi başlangıcına kadar geçen sũrede önemli bir fark bulunmamaktadır. Hem pandemi öncesi hem de pandemi yıllarında bu sũre ortalama 21 gün civarındadır ($p= 0,211$) ve anlamlı bir fark göstermemektedir. Bu durum, tedavi sũreçlerinde sağlık sistemlerinin esnekliğini ve pandemiye rağmen tedaviye başlama sũrelerinin sabit kalmasını göstermektedir (183).

Tüm bu sonuçlar pandemi süresince, başvurudan biyopsiye ve biyopsiden patolojik tanıya kadar geçen sürelerde dalgalanmalar yaşanmış olduğunu, ancak genel olarak tanı ve tedavi süreçlerinin hızlandırıldığını göstermektedir. Sağlık hizmetleri, pandeminin yarattığı zorluklara rağmen, kanser gibi ciddi hastalıkların tanı ve tedavi süreçlerini aksatmamaya özen göstermiştir.



6. SONUÇ

Bu çalışma, COVID-19 pandemisinin kliniğimizdeki akciğer kanseri tanı süreçlerine olan etkilerini kapsamlı bir şekilde ele almıştır.

Pandemi öncesinde bronkoskopi, akciğer kanseri tanısında yaygın bir tanı aracı olarak kullanılırken, COVID-19 pandemisi sırasında bu yöntemin kullanımında belirgin bir azalma gözlenmiştir. Bu durum, bronkoskopi gibi aerosol oluşturan işlemlerden kaçınılarak COVID-19 bulaşını minimize etmeye yönelik bir çabanın sonucu olarak değerlendirilmiştir. Sağlık çalışanları ve hastalar arasındaki bulaş riskini en aza indirme çabası, daha invaziv tanı prosedürlerinden kaçınılmasına neden olmuştur.

Bu süreçte, minimal invaziv bir tanı yöntemi olan transtorasik iğne aspirasyon biyopsisine olan talep artmıştır. Bu yöntem, pandemi sırasında daha az risk taşıması nedeniyle ön plana çıkmıştır. Bu değişiklik, pandemide sağlık hizmetlerinin güvenli sunumunu sağlamak adına tanı yöntemlerinin yeniden şekillendiğini göstermektedir.

Semptom başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen süreler açısından, pandemi öncesi ve pandemi dönemi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ve her iki dönemde de medyan süre 30 gün olarak hesaplanmıştır. Bu, pandeminin başlangıcındaki belirsizlik ve zorluklara rağmen, akciğer kanseri semptomları olan hastaların tıbbi yardım almakta gecikmediğini ve semptomlarını fark ettikten sonra benzer sürede başvuru yaptığını göstermektedir.

Başvurudan biyopsiye kadar geçen süre de pandemi öncesi ve pandemi döneminde benzer kalmıştır. Bu sürenin her iki dönemde de 13 gün olarak kaydedilmesi, COVID-19'un sağlık hizmetlerine erişimde oluşturduğu zorluklara rağmen tanı süreçlerinde büyük bir gecikme yaşanmadığını göstermektedir.

Ancak, biyopsiden patolojik tanıya kadar geçen sürenin pandemi döneminde belirgin şekilde kısalarak 13 günden 10 güne düşmesi, sağlık sistemlerinin pandemi koşullarına

uyum sağlayarak tanı süreçlerini hızlandırmak için gösterdiği çabaların bir göstergesidir. Bu adaptasyon, hastaların zamanında tedaviye erişimini sağlama konusunda önemli bir adım olarak değerlendirilmiştir.

Tedaviye başlama süresi açısından, pandemi sürecinde önemli bir değişiklik gözlenmemiş ve ortalama süre her iki dönemde de 21 gün olarak korunmuştur. Bu durum, sağlık sistemlerinin COVID-19 gibi olağanüstü bir krizle karşı karşıya kaldığı dönemde bile kritik hastalıkların tedavisini aksatmadığını ortaya koymaktadır.

Pandemi döneminde sağlık otoriteleri, kanser gibi acil tedavi gerektiren durumların önceliklendirilmesi ve bu hastaların tedaviye gecikmeden erişimini sağlamak için stratejiler geliştirmiştir. COVID-19 vakalarındaki artış nedeniyle birçok elektif cerrahi işlem ertelenmiş olsa da, kanser hastalarının tanı ve tedavi süreçlerinin hızlandırıldığı gözlemlenmiştir. Bu da, pandemi döneminde kanser hastalarına yönelik özel bir çabanın sarf edildiğini göstermektedir.

Pandemi sürecini yıllara ayırarak değerlendirdiğimizde, başvurudan biyopsiye kadar geçen sürenin pandeminin ilk yılında uzaması (19 gün) dikkat çekmektedir. Bu uzama, pandeminin ilk dönemlerinde yaşanan belirsizlik, hastanelerin COVID-19 vakalarına öncelik vermesi ve sağlık hizmetlerine yönelik talebin artması ile açıklanabilir.

Ancak, pandeminin ilerleyen yıllarında sağlık sistemlerinin adaptasyonu sayesinde bu sürelerde önemli bir iyileşme gözlenmiş ve ikinci yıl itibarıyla süre 8 güne kadar düşmüştür. Üçüncü yılda ise süreler normal seyrine dönerek 13 gün olarak kaydedilmiştir. Bu durum, sağlık sistemlerinin krize karşı geliştirdiği stratejik adaptasyonların ve sürecin etkin yönetilmesinin bir göstergesidir.

Pandemi süresince gözlemlenen bu değişiklikler, sağlık sistemlerinin kriz dönemlerinde esneklik ve adaptasyon kabiliyetinin önemini açıkça ortaya koymaktadır. Tanı ve tedavi süreçlerinin hızlandırılması, sağlık otoritelerinin bu süreçte öncelikli hastalara yönelik stratejik yaklaşımlar geliştirdiğini ve kaynakları bu yönde kullandığını göstermektedir.

Ayrıca, invaziv tanı yöntemlerinden kaçınılarak minimal invaziv yöntemlerin tercih edilmesi, sağlık hizmetlerinin güvenli bir şekilde sunulmasına yönelik çabaların bir parçası olarak değerlendirilebilir. Uygun önlemler alındığında bronkoskopi gibi aerosol oluşturan işlemlerin bile güvenli bir şekilde yapılabileceği literatürde belirtilmiş olsa da, pandemi koşullarında minimal invaziv yöntemlerin öncelik kazanması, bu dönemde sağlık hizmetlerinin güvenliğini artırmaya yönelik etkili bir strateji olarak ortaya çıkmıştır.

Çalışmada, pandemi döneminde pandemi öncesi döneme göre Zonguldak dışındaki illerde yaşayan hastaların oranında artış olduğu gözlenmiştir (%9,8'den %17'ye). Pandemi sürecinde Zonguldak gibi nüfusu 1 milyonun altında olup bölgesel kanser tanı ve tedavi merkezi olma misyonu taşıyan merkezlerin bulunduğu şehirlerde onkoloji hizmetlerinin sunulması sağlık sisteminin bölgesel olarak güçlendirilmesinin önemini vurgulamakta ve gelecekte benzer krizlerde hasta bakımının sürekliliği açısından stratejik bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Bu bulgular, kriz dönemlerinde sağlık sistemlerinin esnekliğinin ve adaptasyon kabiliyetinin hastaların zamanında tanı ve tedavi almalarını sağlamak açısından kritik olduğunu göstermektedir. Sağlık otoritelerinin kriz anında bu tür stratejiler geliştirerek kanser hastalarının bakım süreçlerini sürdürebilmesi, gelecekte benzer krizlerle başa çıkmak için de önemli bir örnek teşkil etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Tarawneh TS, Mack EKM, Faoro C, Neubauer A, Middeke M, Kirschbaum A, et al. Diagnostic and therapeutic delays in lung cancer during the COVID-19 pandemic: a single center experience at a German Cancer center. BMC Pulm Med [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Sep 15];24(1):1–6. Available from: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-024-03082-x>
2. Claveau S, Mahmood F, Amir B, Kwan JJW, White C, Claveau S, et al. COVID-19 and Cancer Care: A Review and Practical Guide to Caring for Cancer Patients in the Era of COVID-19. Current Oncology 2024, Vol 31, Pages 5330-5343 [Internet]. 2024 Sep 10 [cited 2024 Sep 14];31(9):5330–43. Available from: <https://www.mdpi.com/1718-7729/31/9/393/htm>
3. Kızılırmak D, Yılmaz Z, Havlucu Y, Çelik P. Impact of the COVID-19 Pandemic on Diagnosis of Lung Cancer. SN Compr Clin Med [Internet]. 2023 Dec 16 [cited 2024 Sep 11];5(1):23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40111111/>
4. Lung cancer statistics | World Cancer Research Fund International [Internet]. [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/lung-cancer-statistics/>
5. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2024 May [cited 2024 Sep 15];74(3):229–63. Available from: <https://www.cancer.org/research/acs-research-news/lung-cancer-kills-more-people-worldwide-than-other-cancers.html>
6. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2018 [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 15]. 34–35 p. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf
7. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. Lung Cancer. 2003 Sep 1;41(3):245–58.

8. Schottenfeld D SJ. The Etiology and Epidemiology of Lung Cancer. In: In: Pass HI CDJDMJTA eds., editor. Lung Cancer Principles and Practice Lippincott Williams&Wilkins. 3rd ed. 2005. p. 3–24.
9. Wynder EL GEA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. J Am Med Assoc. 1950;143(4):329–36.
10. Warner KE MD. Tobacco control policy in developed countries: yesterday, today, and tomorrow. Nicotine Tob Res. 2010;12(9):876–87.
11. The Health Consequences of Smoking - National Clearinghouse for Smoking and Health - Google Books [Internet]. [cited 2024 Sep 2]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=en&lr=&id=jJXgAAAAMAAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=The+health+consequences+of+smoking.+National+Clearinghouse+for+S+smoking+Health.+1972&ots=zjeMW5JYpo&sig=WDLmdP_ErCiQXoGmtB_3q3ISmA&redir_esc=y#v=onepage&q=The%20health%20consequences%20of%20smoking.%20National%20Clearinghouse%20for%20Smoking%20Health.%201972&f=false
12. Hiscock R, Bauld L, Amos A, Fidler JA, Munafò M. Socioeconomic status and smoking: a review. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2012 [cited 2024 Sep 17];1248(1):107–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22092035/>
13. Helland A BO. Lung cancer in smokers and never-smokers. Tidsskr Nor Laegeforen. 2009;129(18):52–62.
14. Lee J, Cooke JP. Nicotine and Pathological Angiogenesis. Life Sci [Internet]. 2012 Nov 11 [cited 2024 Sep 17];91(0):1058. Available from: </pmc/articles/PMC3695741/>
15. de Groot P, Munden RF. Lung Cancer Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. Radiol Clin North Am. 2012 Sep 1;50(5):863–76.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin [Internet]. 2019 Jan [cited 2024 Sep 17];69(1):7–34. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html>
17. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;(3).

18. Peto J. That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions 4. *Br J Cancer* [Internet]. 2012 Jul 7 [cited 2024 Sep 17];107(3):406. Available from: [/pmc/articles/PMC3405232/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22711111/)
19. Jemal A, Schafer EJ, Sung H, Bandi P, Kratzer T, Islami F, et al. The Burden of Lung Cancer in Women Compared with Men in the US. *JAMA Oncol* [Internet]. 2023 Dec 21 [cited 2024 Sep 17];9(12):1727–8. Available from: <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20231012/lung-cancer-incidence-steadily-increasing-among-young-middleaged-us-women>
20. Harris RE, Zang EA, Wynder EL, Harris RE, Anderson JI. Race and Sex Differences in Lung Cancer Risk Associated with Cigarette Smoking. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1993 Aug 1 [cited 2024 Sep 17];22(4):592–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ije/22.4.592>
21. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung Cancer Rates in Men and Women With Comparable Histories of Smoking. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2004 Jun 2 [cited 2024 Sep 17];96(11):826–34. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djh143>
22. Lubin JH, Blot WJ. Assessment of Lung Cancer Risk Factors by Histologic Category. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 1984 Aug 1 [cited 2024 Sep 17];73(2):383–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/73.2.383>
23. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: Male:Female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2024 Sep 17];117(2):294–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.21183>
24. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung Cancer in US Women: A Contemporary Epidemic. *JAMA* [Internet]. 2004 Apr 14 [cited 2024 Sep 17];291(14):1763–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/198543>
25. Marquez-Garban DC, Mah V, Alavi M, Maresh EL, Chen HW, Bagryanova L, et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids* [Internet]. 2011 Aug [cited 2024 Sep 17];76(9):910. Available from: [/pmc/articles/PMC3129425/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21711111/)

26. Stapelfeld C, Dammann C, Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. *Int J Cancer* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Sep 17];146(9):2376–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.32716>
27. Kishi S, Yokohira M, Yamakawa K, Sao K, Imaida K. Significance of the progesterone receptor and epidermal growth factor receptor, but not the estrogen receptor, in chemically induced lung carcinogenesis in female A/J mice. *Oncol Lett* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Sep 17];8(6):2379. Available from: </pmc/articles/PMC4214454/>
28. Gnagnarella P, Caini S, Maisonneuve P, Gandini S. Carcinogenicity of High Consumption of Meat and Lung Cancer Risk Among Non-Smokers: A Comprehensive Meta-Analysis. *Nutr Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 17];70(1):1–13. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635581.2017.1374420>
29. Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, Gapstur SM. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer Res* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2024 Sep 17];71(5):1763–71. Available from: </cancerres/article/71/5/1763/569918/Long-term-Use-of-Cholesterol-Lowering-Drugs-and>
30. Hecht SS. Approaches to cancer prevention based on an understanding of N-nitrosamine carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* [Internet]. 1997 [cited 2024 Sep 17];216(2):181–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9349687/>
31. Helzlsouer KJ, Kensler TW. Cancer Chemoprotection by Oltipraz: Experimental and Clinical Considerations. *Prev Med (Baltim)*. 1993;22(5):783–95.
32. Wright ME, Park Y, Subar AF, Freedman ND, Albanes D, Hollenbeck A, et al. Intakes of Fruit, Vegetables, and Specific Botanical Groups in Relation to Lung Cancer Risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2008 Nov 11 [cited 2024 Sep 17];168(9):1024. Available from: </pmc/articles/PMC2631557/>
33. Buring JE, Hennekens CH. beta-carotene and cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl* [Internet]. 1995 [cited 2024 Sep 17];22(22 S):226–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8538202/>

34. Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Dresser CM, Slesinski MJ, Cox CS, et al. Intake of vitamins E, C, and A and risk of lung cancer. The NHANES I epidemiologic followup study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1997 Aug 1 [cited 2024 Sep 17];146(3):231–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9247007/>
35. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meykens FL, Omenn GS, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: Incidence of Lung Cancer and Cardiovascular Disease Mortality During 6-Year Follow-up After Stopping β -Carotene and Retinol Supplements. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2024 Sep 17];96(23):1743–50. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djh320>
36. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 May 2 [cited 2024 Sep 17];334(18):1150–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8602180/>
37. Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, Beaver SH, Etzel C, Forman MR. Dietary zinc, copper and selenium, and risk of lung cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2024 Sep 17];120(5):1108–15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.22451>
38. Mahabir S, Forman MR, Dong YQ, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Mineral intake and lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2010 Aug [cited 2024 Sep 17];19(8):1976. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2021219/>
39. Wang M, Qin S, Zhang T, Song X, Zhang S. The effect of fruit and vegetable intake on the development of lung cancer: a meta-analysis of 32 publications and 20 414 cases. *European Journal of Clinical Nutrition* 2015 69:11 [Internet]. 2015 Apr 29 [cited 2024 Sep 17];69(11):1184–92. Available from: <https://www.nature.com/articles/ejcn201564>
40. Fehring G, Brenner DR, Zhang ZF, Lee YCA, Matsuo K, Ito H, et al. Alcohol and Lung Cancer Risk Among Never Smokers: A Pooled Analysis from the International Lung Cancer Consortium and the SYNERGY Study. *Int J Cancer*

- [Internet]. 2017 May 5 [cited 2024 Sep 17];140(9):1976. Available from: [/pmc/articles/PMC5356930/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17017364/)
41. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, et al. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav* [Internet]. 2006 Mar [cited 2024 Sep 17];97(2):313–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17017364/>
 42. Jones RN, Hughes JM, Weill H, Wilkinson P, Hansell DM, Janssens J, et al. Asbestos exposure, asbestosis, and asbestos-attributable lung cancer. *Thorax* [Internet]. 1996 [cited 2024 Sep 17];51(Suppl 2):S9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1090700/>
 43. Abraham JL. Asbestos inhalation, not asbestosis, causes lung cancer. *Am J Ind Med*. 1994;26(6):839–42.
 44. Asbestos and Cancer Risk | American Cancer Society [Internet]. [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/chemicals/asbestos.html>
 45. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol 17, Page 258 [Internet]. 2019 Dec 30 [cited 2024 Sep 17];17(1):258. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/1/258/htm>
 46. Bröske-Hohlfeld I. Environmental and Occupational Risk Factors for Lung Cancer. *Methods in Molecular Biology* [Internet]. 2009 [cited 2024 Sep 17];472:3–23. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-60327-492-0_1
 47. Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Special Report: Policy A review of human carcinogens-Part F: Chemical agents and related occupations. [cited 2024 Aug 24]; Available from: www.thelancet.com/oncology
 48. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* [Internet]. 2005 Dec [cited 2024 Aug 24];48(6):419–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16299703/>
 49. Nelson DI, Concha-Barrientos M, Driscoll T, Steenland K, Fingerhut M, Punnett L, et al. The global burden of selected occupational diseases and injury risks: Methodology and summary. *Am J Ind Med*. 2005 Dec;48(6):400–18.

50. Citarella F, Takada K, Cascetta P, Crucitti P, Petti R, Vincenzi B, et al. Clinical implications of the family history in patients with lung cancer: a systematic review of the literature and a new cross-sectional/prospective study design (FAHIC: lung). *J Transl Med* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Sep 17];22(1):1–32. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-024-05538-4>
51. Ni CH, Wang MT, Lu YQ, Zheng W, Chen C, Zheng B. Association between a family history of cancer and multiple primary lung cancer risks: a population-based analysis from China. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Sep 17];23(1):1–9. Available from: <https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-023-02676-1>
52. Rina A, Maffeo D, Minnai F, Esposito M, Palmieri M, Serio VB, et al. The Genetic Analysis and Clinical Therapy in Lung Cancer: Current Advances and Future Directions. *Cancers* 2024, Vol 16, Page 2882 [Internet]. 2024 Aug 19 [cited 2024 Sep 17];16(16):2882. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/16/2882/htm>
53. Lin X, Peng M, Chen Q, Yuan M, Chen R, Deng H, et al. Identification of the Unique Clinical and Genetic Features of Chinese Lung Cancer Patients With EGFR Germline Mutations in a Large-Scale Retrospective Study. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Nov 16 [cited 2024 Sep 17];11:774156. Available from: www.frontiersin.org
54. Hwang SY, Kim JY, Lee HS, Lee S, Kim D, Kim S, et al. Pulmonary Tuberculosis and Risk of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Sep 18];11(3):765. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/3/765/htm>
55. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2011 [cited 2024 Sep 18];6(3):e17479. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0017479>
56. COLLINS LG, HAINES C, PERKEL R, ENCK RE. Lung Cancer: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2024 Aug 31];75(1):56–63. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2007/0101/p56.html>

57. Paulson DL. Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:1095-104. [Internet]. [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Paulson+DL.+Carcinomas+in+the+superior+pulmonary+sulcus.+J+Thorac+Cardiovasc+Surg.+1975%3B70%3A1095-104.&ie=UTF-8&oe=UTF-8>
58. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024 Jan [cited 2024 Aug 31];74(1):12–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38230766/>
59. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2008 [cited 2024 Aug 31];83(5):584–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18452692/>
60. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 SUPPL).
61. Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series - PubMed [Internet]. [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2786818/>
62. Press OW, Livingston R. Management of Malignant Pericardial Effusion and Tamponade. *JAMA* [Internet]. 1987 Feb 27 [cited 2024 Aug 31];257(8):1088–92. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/364705>
63. Cancer Today [Internet]. [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en>
64. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Aug 31];17(3):362–87. Available from: <http://www.jto.org/article/S1556086421033165/fulltext>
65. World Health Organization (WHO) [Internet]. [cited 2024 Sep 1]. Available from: <https://www.who.int/>
66. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, Loft A, Berthelsen AK, Petersen BL, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison

- with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 2007 [cited 2024 Sep 1];18(2):338–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060487/>
67. Tsao MS, Nicholson AG, Maleszewski JJ, Marx A, Travis WD. Reprint of “Introduction to 2021 WHO Classification of Thoracic Tumors.” *Journal of Thoracic Oncology*. 2022 Mar 1;17(3):337–40.
 68. Girard N, Deshpande C, Lau C, Finley D, Rusch V, Pao W, et al. COMPREHENSIVE HISTOLOGIC ASSESSMENT HELPS TO DIFFERENTIATE MULTIPLE LUNG PRIMARY NON-SMALL CELL CARCINOMAS FROM METASTASES. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2024 Sep 1];33(12):1752. Available from: [/pmc/articles/PMC5661977/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/195661977/)
 69. Passaro A, Guerini-Rocco E, Pochesci A, Vacirca D, Spitaleri G, Catania CM, et al. Targeting EGFR T790M mutation in NSCLC: From biology to evaluation and treatment. *Pharmacol Res*. 2017 Mar 1;117:406–15.
 70. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines® Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Sep 1];21(4):340–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37015337/>
 71. Hammerman PS, Voet D, Lawrence MS, Voet D, Jing R, Cibulskis K, et al. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012 489:7417 [Internet]. 2012 Sep 9 [cited 2024 Sep 1];489(7417):519–25. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature11404>
 72. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 1];38(14):1608–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31990617/>
 73. Pelosi G, Barbareschi M, Cavazza A, Graziano P, Rossi G, Papotti M. Large cell carcinoma of the lung: a tumor in search of an author. A clinically oriented critical reappraisal. *Lung Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Sep 1];87(3):226–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25620799/>
 74. Ost DE, Yeung SCJ, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and Organizational Factors in the Initial Evaluation of Patients With Lung Cancer: Diagnosis and Management of

- Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2013 [cited 2024 Sep 1];143(5 Suppl):e121S. Available from: [/pmc/articles/PMC4694609/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649440/)
75. Mettler FA, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology* [Internet]. 2008 Jul [cited 2024 Sep 1];248(1):254–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18566177/>
 76. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGinness G, McCauley D, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Sep 1];178(5):1053–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11959700/>
 77. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jun 19 [cited 2024 Sep 1];348(25):2535–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815140/>
 78. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Sep 1];284(1):228–43. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017161659>
 79. Silvestri GA, Gonzalez A V., Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2013 [cited 2024 Sep 1];143(5 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649440/>
 80. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 Aug 4 [cited 2024 Sep 1];365(5):395–409. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1102873>
 81. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Feb 6 [cited 2024 Sep 1];382(6):503–13. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911793>

82. Prosper AE, Kammer MN, Maldonado F, Aberle DR, Hsu W. Expanding Role of Advanced Image Analysis in CT-detected Indeterminate Pulmonary Nodules and Early Lung Cancer Characterization. *Radiology* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Sep 1];309(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37815447/>
83. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2013 [cited 2024 Sep 1];143(5 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649456/>
84. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jun 19 [cited 2024 Sep 1];348(25):2500–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815135/>
85. Schrevels L, Lorent N, Doooms C, Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer. *Oncologist* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2024 Sep 1];9(6):633–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561807/>
86. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2024 Sep 1];132(3):131S-148S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215355161/fulltext>
87. Schreiber G, McCrory DC. Performance Characteristics of Different Modalities for Diagnosis of Suspected Lung Cancer*: Summary of Published Evidence. *Chest* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2024 Sep 1];123(1):115S-128S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215329895/fulltext>
88. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central Airway Obstruction. <https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1181SO> [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2024 Sep 1];169(12):1278–97. Available from: www.atsjournals.org
89. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest

- Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013 May 1;143(5):e78S-e92S.
90. Takeshita J, Masago K, Kato R, Hata A, Kaji R, Fujita S, et al. CT-guided fine-needle aspiration and core needle biopsies of pulmonary lesions: A single-center experience with 750 biopsies in Japan. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Sep 1];204(1):29–34. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.14.13151>
 91. Butnor KJ, Beasley MB, Cagle PT, Grunberg SM, Kong FM, Marchevsky A, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Non–Small Cell Carcinoma, Small Cell Carcinoma, or Carcinoid Tumor of the Lung. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2024 Sep 1];133(10):1552–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.5858/133.10.1552>
 92. Kuijvenhoven JC, Leoncini F, Crombag LC, Spijker R, Bonta PI, Korevaar DA, et al. Endobronchial Ultrasound for the Diagnosis of Centrally Located Lung Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration* [Internet]. 2020 May 26 [cited 2024 Sep 1];99(5):441–50. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000500363>
 93. Zhang Z, Li S, Bao Y. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Mediastinal Cryobiopsy versus Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Mediastinal Disorders: A Meta-Analysis. *Respiration* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2024 Sep 1];103(7):359–67. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000538609>
 94. Hammoud ZT, Anderson RC, Meyers BF, Guthrie TJ, Roper CL, Cooper JD, et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Nov 1;118(5):894–9.
 95. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2011 [cited 2024 Sep 1];6(2):244. Available from: [/pmc/articles/PMC4513953/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21414533/)
 96. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for

- Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Sep 1];142(3):321–46. Available from: <https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2017-0388-CP>
97. Rodriguez Panadero F. Lung cancer and ipsilateral pleural effusion. First Andorran Non-Small-Cell Lung Cancer Congress, February 22-24, 1995 - Andorra. 1995;6:S25–7.
 98. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salvatore S, Chella A, et al. EGFR Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Large Series of Cases and Development of a Rapid and Sensitive Method for Diagnostic Screening With Potential Implications on Pharmacologic Treatment. <https://doi.org/10.1200/JCO200508043> [Internet]. 2016 Sep 21 [cited 2024 Sep 2];23(4):857–65. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.08.043>
 99. Spratt DE, Zumsteg ZS, Feng FY, Tomlins SA. Translational and clinical implications of the genetic landscape of prostate cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2016 13:10 [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Sep 2];13(10):597–610. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2016.76>
 100. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti G V., Baas P, Barlesi F, Bivona TG, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Sep 2];13(9):1248–68. Available from: <http://www.jto.org/article/S1556086418306804/fulltext>
 101. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 18];155:356–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.08.138>
 102. Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi.
 103. Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for T1 NO Non-Small Cell Lung Cancer. 1995;
 104. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G V., Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE

- Collaborative Group. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030> [Internet]. 2016 Sep 21 [cited 2024 Sep 18];26(21):3552–9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.13.9030>
105. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2002 Jan 10 [cited 2024 Sep 18];346(2):92–8. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011954>
 106. Lara PN, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2009 May 5 [cited 2024 Sep 18];27(15):2530. Available from: [/pmc/articles/PMC2684855/](https://pmc/articles/PMC2684855/)
 107. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 May 31 [cited 2024 Sep 18];378(22):2078–92. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801005>
 108. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2024 Sep 18];375(19):1823–33. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606774>
 109. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA* [Internet]. 2010 Mar 17 [cited 2024 Sep 18];303(11):1070–6. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185547>
 110. Yang WC, Hsu FM, Yang PC. Precision radiotherapy for non-small cell lung cancer. *J Biomed Sci* [Internet]. 2020 Jul 22 [cited 2024 Sep 18];27(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7374898/](https://pmc/articles/PMC7374898/)
 111. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New*

- England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Oct 22 [cited 2024 Sep 18];373(17):1627–39. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1507643>
112. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer . New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 Jan 11 [cited 2024 Sep 18];378(2):113–25. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1713137>
 113. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer . New England Journal of Medicine [Internet]. 2017 Aug 31 [cited 2024 Sep 18];377(9):829–38. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1704795>
 114. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest [Internet]. 2013 [cited 2024 Sep 18];143(5 Suppl). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649443/>
 115. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Sep 18];11(1):39–51. Available from:
<http://www.jto.org/article/S1556086415000179/fulltext>
 116. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Sep 18];151(1):193–203. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369216607808/fulltext>
 117. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology 2020 5:4 [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2024 Sep 7];5(4):536–44. Available from:
<https://www.nature.com/articles/s41564-020-0695-z>

118. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Sep 7];24:91. Available from: [/pmc/articles/PMC7113610/](#)
119. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2024 Sep 7];181(2):281. Available from: [/pmc/articles/PMC7102599/](#)
120. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 4 [cited 2024 Sep 7];181(2):271. Available from: [/pmc/articles/PMC7102627/](#)
121. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020 579:7798 [Internet]. 2020 Feb 3 [cited 2024 Sep 7];579(7798):265–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3>
122. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Sep 7];24(6):490. Available from: [/pmc/articles/PMC7125511/](#)
123. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. Brief Report: A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 2 [cited 2024 Sep 7];382(8):727. Available from: [/pmc/articles/PMC7092803/](#)
124. Archived: WHO Timeline - COVID-19 [Internet]. [cited 2024 Sep 7]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
125. Bilgiler G, Tani VE, Danışma B, Çalışması K. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU).
126. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2024 Sep 7];395(10223):497–506. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620301835/fulltext>

127. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2024 Sep 7];395(10229):1054–62. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620305663/fulltext>
128. Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2024 Sep 7];384(8):693–704. Available from: [/pmc/articles/PMC7383595/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383595/)
129. Long COVID: Lasting effects of COVID-19 - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2024 Sep 7]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>
130. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* 2020 26:7 [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2024 Sep 7];26(7):1017–32. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
131. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *The Lancet* [Internet]. 2022 Feb 19 [cited 2024 Sep 7];399(10326):757–68. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621023461/fulltext>
132. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 2021 Jan 15;172:112752.
133. Jarrom D, Elston L, Washington J, Prettyjohns M, Cann K, Myles S, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evid Based Med* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Sep 7];27(1):33–45. Available from: <https://ebm.bmj.com/content/27/1/33>
134. Schilling WHK, Jittamala P, Watson JA, Boyd S, Luvira V, Siripoon T, et al. Antiviral efficacy of molnupiravir versus ritonavir-boosted nirmatrelvir in patients with early symptomatic COVID-19 (PLATCOV): an open-label, phase 2, randomised, controlled, adaptive trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Sep 7];24(1):36–45. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309923004930/fulltext>

135. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Jan 1;102:501–8.
136. Reza Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. A review on remdesivir: A possible promising agent for the treatment of COVID-19. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 7];14:3215–22. Available from: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S261154>
137. Mariette X, Hermine O, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Steg PG, Porcher R, et al. Effectiveness of Tocilizumab in Patients Hospitalized With COVID-19: A Follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Sep 8];181(9):1241–3. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2780021>
138. Favalli EG, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Sep 8];20(9):1012–3. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309920302620/fulltext>
139. Dahms K, Mikolajewska A, Ansems K, Metzendorf MI, Benstoem C, Stegemann M. Anakinra for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Sep 8];28(1):1–12. Available from: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-023-01072-z>
140. Ji Rhou YJ, Hor A, Wang M, Wu YF, Jose S, Chipps DR, et al. Dexamethasone-induced hyperglycaemia in COVID-19: Glycaemic profile in patients without diabetes and factors associated with hyperglycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 8];194:110151. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110151>
141. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. *JAMA* [Internet]. 2020 Oct 6 [cited 2024 Sep 8];324(13):1292–5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770275>
142. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician’s perspective.

- Diabetes Metab Syndr [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Sep 8];14(5):971.
Available from: /pmc/articles/PMC7320713/
143. Genel Koronavirüs Tablosu [Internet]. [cited 2024 Sep 8]. Available from:
<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>
 144. Covid19 [Internet]. [cited 2024 Sep 8]. Available from:
<https://covid19.saglik.gov.tr/>
 145. MM O, RH C, DC T, J H, TE D, ET M, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol [Internet]. 1982 [cited 2024 Sep 19];5(6):649–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165009/>
 146. Walter J, Sellmer L, Kahnert K, Kiefl R, Syunyaeva Z, Kauffmann-Guerrero D, et al. Consequences of the COVID-19 pandemic on lung cancer care and patient health in a German lung cancer center: results from a cross-sectional questionnaire. Respir Res [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Sep 26];23(1):1–10. Available from:
<https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-022-01931-z>
 147. Marty S, Lamé G, Guével E, Priou S, Chatellier G, Tournigand C, et al. Impact of the Sars-Cov-2 outbreak on the initial clinical presentation of new solid cancer diagnoses: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Sep 10];24(1):1–13. Available from:
<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-023-11795-1>
 148. Lai AG, Pasea L, Banerjee A, Hall G, Denaxas S, Chang WH, et al. Estimated impact of the COVID-19 pandemic on cancer services and excess 1-year mortality in people with cancer and multimorbidity: near real-time data on cancer care, cancer deaths and a population-based cohort study. BMJ Open [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Sep 10];10(11):e043828. Available from:
<https://bmjopen.bmj.com/content/10/11/e043828>
 149. Reyes R, López-Castro R, Auclin E, García T, Chourio MJ, Rodriguez A, et al. MA03.08 Impact of COVID-19 Pandemic in the Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology [Internet]. 2021 Mar [cited 2024 Sep 26];16(3):S141. Available from: /pmc/articles/PMC7976936/
 150. Moynihan R, Sanders S, Michaleff ZA, Scott AM, Clark J, To EJ, et al. Impact of COVID-19 pandemic on utilisation of healthcare services: a systematic review. BMJ

- Open [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Sep 26];11(3):e045343. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/3/e045343>
151. Mullangi S, Aviki EM, Chen Y, Robson M, Hershman DL. Factors Associated With Cancer Treatment Delay Among Patients Diagnosed With COVID-19. JAMA Netw Open [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Sep 26];5(7):e2224296–e2224296. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2794732>
 152. Oakes AH, Boyce K, Patton C, Jain S. Rates of Routine Cancer Screening and Diagnosis Before vs After the COVID-19 Pandemic. JAMA Oncol [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Sep 26];9(1):145–6. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2798851>
 153. Angelini M, Teglia F, Astolfi L, Casolari G, Boffetta P. Decrease of cancer diagnosis during COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Sep 26];38(1):31–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-022-00946-6>
 154. Decker KM, Feely A, Bucher O, Czaykowski P, Hebbard P, Kim JO, et al. New Cancer Diagnoses Before and During the COVID-19 Pandemic. JAMA Netw Open [Internet]. 2023 Sep 5 [cited 2024 Sep 26];6(9):e2332363–e2332363. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2808904>
 155. Okuyama A, Watabe M, Makoshi R, Takahashi H, Tsukada Y, Higashi T. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of cancer in Japan: analysis of hospital-based cancer registries. Jpn J Clin Oncol [Internet]. 2022 Oct 6 [cited 2024 Sep 27];52(10):1215–24. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyac129>
 156. O’Keeffe LM, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SAE. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Sep 10];8(10):e021611. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/10/e021611>
 157. Mitchell H, Alford BS, O’Hare S, O’Callaghan E, Fox C, Gavin AT. Impact of the COVID-19 pandemic on emergency hospital cancer admissions in a UK region. BMC Cancer [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Sep 11];22(1):1–8. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-022-09932-3>

158. Elek P, Csanádi M, Fadgyas-Freyler P, Gervai N, Oross-Bécsi R, Szécsényi-Nagy B, et al. Heterogeneous impact of the COVID-19 pandemic on lung, colorectal and breast cancer incidence in Hungary: results from time series and panel data models. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Sep 11];12(8):e061941. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/12/8/e061941>
159. Hartnett KP, Kite-Powell A, DeVies J, Coletta MA, Boehmer TK, Adjemian J, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Emergency Department Visits — United States, January 1, 2019–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 Jun 12 [cited 2024 Sep 28];69(23):699–704. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6923e1.htm>
160. Jackson SE, Beard E, Angus C, Field M, Brown J. Moderators of changes in smoking, drinking and quitting behaviour associated with the first COVID-19 lockdown in England. *Addiction (Abingdon, England)* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Sep 28];117(3):772. Available from: [/pmc/articles/PMC8652848/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3652848/)
161. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Sep 28];92(10):1915. Available from: [/pmc/articles/PMC7262275/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3262275/)
162. How Health Disparities Are Shaping the Impact of COVID-19 | Johns Hopkins | Bloomberg School of Public Health [Internet]. [cited 2024 Sep 28]. Available from: <https://publichealth.jhu.edu/2020/how-health-disparities-are-shaping-the-impact-of-covid-19>
163. Ponce SA, Wilkerson M, Le R, Nápoles AM, Strassle PD. Inability to get needed health care during the COVID-19 pandemic among a nationally representative, diverse population of U.S. adults with and without chronic conditions. *BMC Public Health* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Sep 28];23(1):1–14. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-023-16746-w>
164. Bayram Z, Temiz G, Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Dahili Tıp Bilimleri-Medikal Onkoloji İ. COVID-19 PANDEMİSİNDE KANSER HASTALARINDA TEDAVİ VE BAKIM YÖNETİMİ: SİSTEMATİK DERLEME
TREATMENT AND CARE MANAGEMENT IN CANCER PATIENTS DURING THE COVID-19 PANDEMIC: A SYSTEMATIC REVIEW. *SAUHSD* [Internet].

- 2021 [cited 2024 Sep 29];4(2):92–103. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-0681-0595>
165. Diagnosis and Containment of Patients With Suspected Lung Cancer in the COVID-19 Pandemic | COVID in Focus - American College of Chest Physicians [Internet]. [cited 2024 Sep 13]. Available from: <https://www.chestnet.org/guidelines-and-topic-collections/topic-collections/covid-19/covid-in-focus/diagnosis-and-containment-of-patients-with-suspected-lung-cancer-in-the-covid-19-pandemic>
 166. Hartman HE, Sun Y, Devasia TP, Chase EC, Jairath NK, Dess RT, et al. Integrated Survival Estimates for Cancer Treatment Delay Among Adults With Cancer During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Sep 29];6(12):1881–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2772175>
 167. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Sep 29];203(1):24–36. Available from: [/pmc/articles/PMC7781116/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3371116/)
 168. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Sep 29];15(5). Available from: [/pmc/articles/PMC7213702/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3213702/)
 169. Vasbinder A, Anderson E, Shadid H, Berlin H, Pan M, Azam TU, et al. Inflammation, Hyperglycemia, and Adverse Outcomes in Individuals With Diabetes Mellitus Hospitalized for COVID-19. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Sep 13];45(3):692–700. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc21-2102>
 170. Wang QQ, Berger NA, Xu R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Sep 13];7(2):220–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2773500>
 171. Singh AK, Khunti K. COVID-19 and Diabetes. 2024 [cited 2024 Sep 29];57:14. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220->

172. Mohammed T, Singh M, Tiu JG, Kim AS. Etiology and management of hypertension in patients with cancer. *Cardio-Oncology* 2021 7:1 [Internet]. 2021 Apr 6 [cited 2024 Sep 13];7(1):1–13. Available from: <https://cardiooncologyjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40959-021-00101-2>
173. Dai L song, Zhu M pei, Li Y min, Zhou H mei, Liao H li, Cheng P pan, et al. Hypertension Exacerbates Severity and Outcomes of COVID-19 in Elderly Patients: A Retrospective Observational Study. *Curr Med Sci* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Sep 13];42(3):561–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11596-022-2539-y>
174. Wu M, Liu S, Wang C, Wu Y, Liu J. Risk factors for mortality among lung cancer patients with covid-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Sep 13];18(9):e0291178. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0291178>
175. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Sep 29];29(2):115. Available from: [/pmc/articles/PMC8858218/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38858218/)
176. Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Sep 29];7(12):1824–32. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2784988>
177. Fredericks I, Irusen EM, Allwood BW, Koegelenberg CFN. The impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer presentation at a high-volume tertiary referral centre in South Africa. *African Journal of Thoracic and Critical Care Medicine* [Internet]. 2024 Jul 4 [cited 2024 Sep 29];30(2):55–7. Available from: [/pmc/articles/PMC11334890/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38858218/)
178. Lung Cancer and COVID-19 Update | American Lung Association [Internet]. [cited 2024 Sep 13]. Available from: <https://www.lung.org/blog/lung-cancer-covid-19>
179. Limb M. Covid-19: Early stage cancer diagnoses fell by third in first lockdown. *BMJ* [Internet]. 2021 May 7 [cited 2024 Sep 13];373:n1179. Available from: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1179>

180. Park JY, Lee YJ, Kim T, Lee CY, Kim H Il, Kim JH, et al. Collateral effects of the coronavirus disease 2019 pandemic on lung cancer diagnosis in Korea. *BMC Cancer* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Sep 29];20(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7594984/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3504984/)
181. Bakouny Z, Paciotti M, Schmidt AL, Lipsitz SR, Choueiri TK, Trinh QD. Cancer Screening Tests and Cancer Diagnoses During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Sep 29];7(3):458–60. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2774867>
182. Olesen TB, Rasmussen TR, Jakobsen E, Engberg H, Hilberg O, Møller H, et al. Diagnosis and treatment of lung cancer in Denmark during the COVID-19 pandemic. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Sep 29];85:102373. Available from: [/pmc/articles/PMC10123358/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37412358/)
183. Calabrò L, Rossi G, Covre A, Morra A, Maio M. COVID and Lung Cancer. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Sep 13];23(11):1–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-021-01125-8>
184. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Sep 29];21(7):893. Available from: [/pmc/articles/PMC7259911/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3259911/)
185. Juncker-Jensen A, Lau CK, Shah M, Weiss LM, Shinbrot E. Impact of COVID-19 on delay in cancer diagnostic testing. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18786 [Internet]. 2021 May 28 [cited 2024 Sep 13];39(15_suppl):e18786–e18786. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18786
186. Concepcion J, Yeager M, Alfaro S, Newsome K, Ibrahim J, Bilski T, et al. Trends of Cancer Screenings, Diagnoses, and Mortalities During the COVID-19 Pandemic: Implications and Future Recommendations. *Am Surg* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Sep 13];89(6):2276. Available from: [/pmc/articles/PMC9014329/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39014329/)
187. Stella GM, Chino V, Putignano P, Bertuccio F, Agustoni F, Saracino L, et al. CT Scan-Guided Fine Needle Aspiration Cytology for Lung Cancer Diagnosis through

- the COVID-19 Pandemic: What We Have Learned. *Tomography* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Oct 1];9(2):759. Available from: [/pmc/articles/PMC10143076/](#)
188. Adams C, Thiboutot J, Yarmus L, Illei P. The Effects of the COVID-19 Pandemic on FNA and Lung Cytology Utilization. *J Am Soc Cytopathol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Oct 1];10(5):S66–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8495476/?tool=EBI>
 189. Wang A, Chang SH, Kim EJ, Bessich JL, Sabari JK, Cooper B, et al. Dynamic Management of Lung Cancer Care During Surging COVID-19. *Front Surg* [Internet]. 2021 Apr 7 [cited 2024 Oct 1];8:663364. Available from: www.frontiersin.org
 190. Mitjà PS, Àvila M, García-Olivé I. Impact of the COVID-19 pandemic on lung cancer diagnosis and treatment. *Med Clin (Engl Ed)* [Internet]. 2022 Feb 2 [cited 2024 Oct 2];158(3):138. Available from: [/pmc/articles/PMC8767967/](#)
 191. Cigarini F, Daolio J, Caviola G, Pellegrini C, Cavuto S, Guberti M, et al. Impact of COVID-19 on cancer care pathways in a comprehensive cancer center in northern Italy. *Front Public Health* [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 13];11. Available from: [/pmc/articles/PMC10275360/](#)
 192. Garrido-Cantero G, Longo F, Hernández-González J, Pueyo Á, Fernández-Aparicio T, Dorado JF, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Diagnosis in Madrid (Spain) Based on the RTMAD Tumor Registry (2019–2021). *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Oct 2];15(6). Available from: [/pmc/articles/PMC10046347/](#)
 193. Chen KY, Stanford O, Wenzel JA, Joyner RL, Dobs AS. Patient perspectives on cancer care during COVID-19: A qualitative study. *PLoS One* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2024 Sep 14];19(7):e0306035. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0306035>
 194. Richards M, Anderson M, Carter P, Ebert BL, Mossialos E. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. *Nat Cancer* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Oct 2];1(6):565–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35121972/>

EKLER

EK 1. Etik kurul onay formu

 **T.C.**
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 26/06/2024
TOPLANTI NO : 2024/12

KARARLAR :

12- Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. M. Meltem TOR'un sorumluluğunda yürütülecek olan "COVID-19 Pandemisinin Akciğer Kanseri Tanı Sürecine Etkisinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.


ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Zonguldak BEÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 67600 KOZLU/ ZONGULDAK,
Tel:0 372 261 32 60 Fax: 0 372 261 02 65