



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

1. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE
TANISAL YÖNTEMLERİN MOLEKÜLER ANALİZLERDEKİ
PERFORMANSI

Dr. Öznur HUN
(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

1. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE
TANISAL YÖNTEMLERİN MOLEKÜLER ANALİZLERDEKİ
PERFORMANSI**

Dr. Öznur HUN

Tez Danışmanı: Eğitim Görevlisi Dr. Murat KIYIK

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKCİĞER KANSERİ.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.1.2.1. Sigara.....	3
2.1.2.2. Diyet.....	5
2.1.2.3. Mesleki ve Çevresel Maruziyet.....	5
2.1.2.4. Radyasyon.....	6
2.1.2.5. Sosyoekonomik Durum.....	6
2.1.2.6. Genetik ve Geçirilmiş Kanser Öyküsü.....	6
2.1.2.7. Benign Akciğer Hastalıkları.....	7
2.1.3. Semptom ve Bulgular.....	7
2.1.4. Histopatolojik Sınıflama.....	11
2.1.4.1. Adenokarsinom.....	11
2.1.4.2. Skuamöz Hücreli Karsinom.....	12
2.1.4.3. Büyük Hücreli Karsinom.....	12
2.1.4.4. Akciğerin Nöroendokrin Tümörleri.....	13
2.1.5. Tanısal Yöntemler.....	14
2.1.5.1. Görüntüleme Teknikleri.....	14
2.1.5.2. Doku Tanısı.....	15
2.1.5.2.1. Fiberoptik Bronkoskopi.....	16
2.1.5.2.2. EBUS-TBİA, EUS.....	17

2.1.5.2.3. Balgam Sitolojisi.....	20
2.1.5.2.4. TTİA ve Tru-cut Biyopsi.....	20
2.1.5.2.5. Cerrahi.....	21
2.1.5.2.6. Torasentez ve Plevral Biyopsi.....	21
2.1.6. Akciğer Kanseri Evreleme.....	22
2.1.7. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavi.....	25
2.1.8. Moleküler Biyobelirteçler ve Hedefe Yönelik Tedavi.....	31
2.1.8.1. EGFR Mutasyonu.....	32
2.1.8.2. ALK Mutasyonu.....	33
2.1.8.3. ROS1 Mutasyonu.....	33
2.1.8.4. KRAS Mutasyonu.....	33
2.1.8.5. RET Mutasyon.....	34
2.1.8.6. MET Mutasyonu.....	34
2.1.8.7. BRAF Mutasyonu.....	34
2.1.8.8. NTRK 1/2/3 Gen Füzyonları.....	35
2.1.8.9. ERBB2/HER2 Gen Füzyonları.....	35
2.1.8.10. PD-L1.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Çalışmanın Tasarımı.....	38
3.2. Çalışmanın Popülasyonu.....	39
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri.....	39
3.2.2. Dışlama Kriterleri.....	39
3.3. Sonlanım Ölçütlerinin Tanımlanması.....	40
3.4. İstatistiksel Analiz.....	40
3.5. Çıkar Çatışması.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Hastaların Genel Özellikleri.....	42
4.2. Tümör Özellikleri.....	43
4.3. Tanısal Yöntemler, Örnek Yeterliliği, Mutasyon Oranları ve Çeşitli Değişkenlerin İncelenmesi.....	44
4.4. İncelenen Değişkenlere Göre Örnek Yeterliliklerinin Dağılımları.....	50
5. TARTIŞMA.....	57

6.KISITLILIKLAR.....	62
7. SONUÇ.....	62
8. KAYNAKLAR.....	63
9.EKLER.....	77



TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca üstün bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, desteğini her daim yürekten hissettiren, sakin ve saygılı mizacını meslek etiğiyle birleştiren, mesleki gelişimin yanı sıra iyi bir hekim, çalışma arkadaşı ve eğitimcinin nasıl olması gerektiği konusunda yolumu aydınlatan, her zaman örnek aldığım ve kendisiyle çalışmaktan büyük onur duyduğum, çok kıymetli hocam Sn. Şef. Dr. Murat Kıyık'a;

Beraber çalışma fırsatım olmasa da izlerini bıraktığı klinikte çalışmaktan onur duyduğum, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sn. Şef. Dr. Sadettin Çıkrıkçıoğlu'na;

Dürüstlüğü, duruşunu, titiz çalışmasını örnek aldığım ve eğitim aşkıyla yolumu her daim aydınlatacağına inandığım Sn. Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaç Koşar'a;

Uzmanlık tezimin hazırlık sürecinde üstün bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, benden desteğini esirgemeyen kıymetli hocam Sn. Prof. Dr. Halide Nur Ürer'e;

Kliniğimizde birlikte çalıştığım, tecrübelerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan ve her konuda desteğini hissettiren Sn. Dr. Hüseyin Cem Tigin'e, Sn. Dr. Naciye Mutlu'ya, Sn. Doç. Dr. Burcu Arpınar Yiğitbaş'a, Sn. Doç. Dr. Celal Satıcı'ya, Sn. Dr. Ayşegül Erinç'e;

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan diğer klinik şefleri Sn. Şef Doç. Dr. Güngör Çamsarı'ya, Sn. Şef Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a, Sn. Şef Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na, Sn. Şef Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya, Sn. Şef Prof. Dr. Pınar Yıldız'a, Sn. Şef Prof. Dr. Halit Çınarka'ya, Sn. Şef Doç. Dr. Mustafa Çörtük'e, Sn. Şef Doç. Dr. Elif Tanrıverdi'ye, Sn. Şef Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Sn. Şef Prof. Dr. Sedat Altın'a, Sn. Şef Prof. Dr. Mehmet Akif Özgül'e, Sn. Şef Doç. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na, Sn. Şef Doç. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye, Sn. Şef Doç. Dr. Seda Tural Önür'e, Sn. Şef Prof. Dr. Sinem Sökücü'ye, Sn. Şef Doç. Dr. Gülfidan Aras'a, Sn. Şef Doç. Dr. Dilek Kanmaz'a, Sn. Şef Prof. Dr. Füsun Şahin'e, Sn. Şef

Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e, Sn. Şef Doç. Dr. Demet Turan'a, Sn. Şef Doç. Dr. Efsun Gonca Chousein'e, Sn. Şef Doç. Dr. Fatma Tokgöz'e ve Sn. Şef Prof. Dr. Muzaffer Metin'e;

Rotasyonlarım boyunca tecrübelerinden yararlandığım diğer tüm hocalarıma;

Asistanlığım boyunca benden dostluklarını ve desteklerini hiç esirgemeyen, hep daha iyisi için teşvik eden, başarılarıyla onurlandığım kıymetli kıdemlilerim Sn. Dr. Ebru Aykan Mavigöz'e, Sn. Dr. Gizem Köybaşı'na, Sn. Dr. Merve Sarı Akyüz'e, Sn. Dr. Arzu Deniz Aksan'a;

Asistanlık hayatına birlikte, aynı klinikte başladığım, ilk günlerden itibaren her anımda hep yanımda olan, desteğiyle, dostluğuyla bana kendimi çok şanslı hissettiren, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım canım dostum sevgili Dr. Nurten Aysan'a;

Aynı klinikte birlikte keyifle ve huzurla çalıştığım ve varlıklarıyla mutluluk duyduğum çok kıymetli dostlarım Sn. Dr. Beyza Yılmaz'a, Sn. Dr. Çağan Asparuk'a, Sn. Dr. Ezgi Altun Acar'a, Sn. Dr. Ali Kırac'a, Sn. Dr. Şeyma Kapçık'a, Sn. Dr. Çağrı Önal'a, Sn. Dr. Aslıhan Aras'a;

Beni büyük emeklerle yetiştirip, bugünlere gelebilmemi sağlayan, desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim, en büyük hazinem; canım babam Atila Hun'a, canım annem Ayşe Hun'a, pek kıymetli ablalarım Elif Talaş'a ve Serap Elgün'e;

Birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
ADH:	Antidiüretik Hormon
AJCC:	American Joint Committee on Cancer, Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ALK:	Anaplastik Lenfoma Kinaz
BHNEK:	Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom
BRAF:	v-Raf murin sarkomu viral onkogen homologu B
BAL:	Bronkoalveoler Lavaj
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CK5/6:	Sitokeratin 5/6
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
EBUS-TBİA:	Endobronşiyal Ultrasonografi- Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
EGFR:	Epidermal Growth Factor Receptor
EUS:	Endoskopik Ultrasonografi
FDA:	Food and Drug Administration
FDG:	Florodeoksi glukoz
FISH:	Floresan In Situ Hibridizasyon
FOB:	Fiberoptik Bronkoskopi
KHAK:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK:	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRAS:	Kirsten rat sarcoma
MET:	Mezenkimal-epitelyal Transisyon Faktörü
MR:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NGS:	Next Generation Sequencing, yeni nesil dizileme
NTRK:	Nörotrofik Tirozin Reseptör Kinaz
PET-BT:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PCR:	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PD-1:	Programmed death-1
PD-L1:	Programmed death-ligand 1
RET:	REarranged during Transfection

ROS1: ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase

ROSE: Rapid on-Site cytopathological Evaluation

SBRT: Stereotaktik Vücut Radyoterapisi

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SUV: Standardized uptake value

TBİA: Transbronşiyal İğne Aspirasyonu

TEMLA: Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy

TTF-1: Thyroid Transcription Factor-1

TTİA: Transtorasik İğne Aspirasyonu

VAMLA: Video yardımlı Mediastinoskopik lenfadenektomi

VATS: Video Torakoskopik Cerrahi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akciğer kanserinde semptom ve bulguların görülme yüzdesi

Tablo 2: Akciğer kanseri 8. Baskı TNM sınıflaması T tanımlaması

Tablo 3: Akciğer kanseri 8. Baskı TNM sınıflaması N tanımlaması

Tablo 4: Patolojik lenf nodu sayısı, yerleşimi, skip metastaz varlığına göre sınıflama

Tablo 5: Akciğer kanseri 8. Baskı TNM sınıflaması M tanımlaması

Tablo 6: Akciğer kanseri 8. Baskı TNM gruplarına göre evreleme

Tablo 7: Akciğer kanserlerinin 8. TNM sınıflamasına göre 5 yıllık sağkalım oranları

Tablo 8: İleri evre veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında moleküler hedefe yönelik tedaviler

Tablo 9: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan hastaların genel özellikleri

Tablo 10: Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri tanısı konulan hastaların tümör özellikleri

Tablo 11: KHDAK'lerinde kullanılan tanısal yöntemlerin örnek yeterliliği ve yetersizlik sebeplerinin incelenmesi

Tablo 12: Tanı yöntemlerine göre yeterlilik oranları dağılımı

Tablo 13: EBUS işleminin Özellikleri

Tablo 14: Mutasyon analiz sonuçları

Tablo 15: Çeşitli değişkenlerin incelenmesi

Tablo 16: Tanısal yöntemlere göre pnömotroaks oranları

Tablo 17: Tanısal yöntemlere göre hemoraji oranları

Tablo 18: Kanser Hastalarının Genel Özellikleri ile Tümör Özelliklerine Göre Örnekleme Yeterliliklerinin Dağılımları

Tablo 19: Tanısal yöntemler, hücre Sayısı yetersizliği, mutasyon oranları ve çeşitli değişkenlere göre örnekleme yeterliliklerinin dağılımları

Tablo 20: Bronkoskopi yapılanlarda endobronşiyal lezyon varlığı ile örnek yeterliliği dağılımları

Tablo 21: TTİA ve Tru-cut biyopsi işlemleri uygulanan hastalardaki tümör özelliklerine göre örnek yeterliliği dağılımları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Lenf nodu haritası

Şekil 2: Metastatik olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında lenf nodu evrelemesi için önerilen algoritma

Şekil 3: Evre 1A hastaların tedavi için değerlendirilmesi

Şekil 4: Evre1B-3A hastaların tedavi için değerlendirilmesi

Şekil 5: Evre 2B-3A hastaların değerlendirilmesi

Şekil 6: Evrelere göre cerrahi sınır pozitiflik durumlarına göre tedavi yaklaşımları

Şekil 7: Torasentez ile örneklenen plevral mayi miktarlarına göre moleküler analizler için yeterlilik dağılımları

ÖZET

Giriş ve Amaç: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) en yaygın görülen akciğer kanseri türüdür. Çeşitli histopatolojik alt tipler ve genetik mutasyonlardan oluşan heterojen bir kanser grubudur. KHDAK'lerinde genetik mutasyonlardan herhangi biri saptanırsa, hedefe yönelik bir tedavi tercih edilir. Son yönergeler moleküler testleri sigara içmeyen veya daha önce hafif sigara içmiş, seçilmiş skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalar dahil tüm KHDAK vakaları için önermektedir. KHDAK vakalarının çoğu ileri evrelerde saptandığı için minimal invaziv teşhis prosedürleri tercih edilmelidir. KHDAK tanılı hastaların tedavisinde hedefe yönelik tedavi ve immunoterapi önemli yer tuttuğu için tanısal işlem yaparken moleküler çalışmalar için yeterli materyal alınması bu testlerin duyarlılığını artıracaktır. Bu çalışmada tanısal yöntemler ile alınan materyallerin moleküler analizlerdeki yeterlilik oranlarının ve yetersizlik sebeplerinin her bir yöntem için ayrı ayrı belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, gözlemsel, çok merkezli bir çalışmadır. 2019-2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi göğüs hastalıkları ve onkoloji polikliniklerine başvuran ve transtorasik iğne aspirasyon/biyopsisi (TTİA), Tru-cut biyopsi, endobronşiyal ultrasonografi klavuzluğunda transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBİA), Bronş biyopsisi, Periferik lenf nodu biyopsisi, Plevral mayi örnekleme, konvansiyonel TBİA (fiberoptik bronkoskopi esnasında) olarak belirlediğimiz tanısal yöntemlerle KHDAK tanısı alıp, SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Genetik tanı merkezlerinde moleküler analiz çalışmaları yapılmış olan 208 hasta verileri analize alınmıştır. Moleküler patoloji laboratuvarlarına analiz için gönderilen materyallerin yeterlilik ve yetersizlik mevcudiyeti, histopatolojik özellikleri (nekroz, inflamasyon, yoğun stromal reaksiyon, kan elemanları, fibrin, ezilme artefaktları varlığı), örneklenen dokudaki tümör hücre sayısı ve tümör hücre oranı, yeni nesil sekanslama (Next Generation Sequencing-NGS)/ Real Time Polymerase Chain Reaction-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) raporları, hedefe yönelik mutasyon varlığı ve çeşidi, NGS örnekleme yöntemi (parafin

blok/ periferik yayma), NGS ile tespit edilen tümör DNA miktarı, İmmünohistokimya ve Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) analiz raporları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 208 KHDAK'lı hastanın 128'i (%61,5) adenokarsinom, 33'ü (%15,9) squamöz hücreli karsinom, 47'si (%22,6) sınıflandırılmayan tipteydi. Genel olarak hastalardan tanı amaçlı alınmış olan materyallerin moleküler analiz çalışmaları için kabul edilen yeterlilik oranları incelendiğinde; 171 tanesi (%82,2) yeterli, 12'si (%5,8) suboptimal, 25'i (%12) yetersiz kabul edilmiştir. Tanısal yöntemlere göre mutasyon analizleri için yeterlilik oranlarına bakıldığında TTİA %75,6, Tru-cut biyopsi %87,5, EBUS-TBİA %84,9, bronş biyopsisi %91,2, periferik lenf nodu biyopsi %100, plevral mayi %63,6, TBİA %66,7 oranlarında yeterli kabul edilmiştir. 36 hastada (%17,3) mutasyon varlığı tespit edilmiştir. 11 hastada (%5,3) KRAS-G12C, 2 hastada (%1) ROS-1, 2 hastada (%1) ALK, 3 hastada (%1,4) ERBB2, 15 hastada (%7,2) EGFR 19, 2 hastada (%1) EGFR 21, 1 hastada (%0,5) BRAF gen mutasyonu tespit edilmiştir. Hastaların cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, tümör tipi, tümör evresi, tümörün yerleşim yeri (santral, periferik), yönü (sağ, sol, bilateral) ve radyolojik görünümüne (nodül, kitle, konsolidasyon, kavite) göre örnek yeterlilik dağılımlarının farklılık göstermediği görülmüştür ($p>0,05$). Tümör hücre sayısına göre örnek yeterlilik dağılımlarının farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,05$). Dokudaki tümör hücre oranı arttıkça örnek yeterliliğinin de anlamlı olarak arttığı görülmüştür ($p<0,05$). Materyalden elde edilen tümör DNA miktarıyla örnek yeterliliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,022$). Tanı yöntemlerine göre örnek yeterliliklerinde istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). İstatistiksel olarak farklılık görülme de; plevral mayi örnekleme ve TBİA tanı yöntemlerinde moleküler analiz için örnek yetersizliklerinin daha fazla olduğu görülmüştür. TTİA, Tru-cut biyopsi, EBUS, Bronş biyopsisi ve Periferik lenf nodu biyopsisi tanı yöntemlerinde moleküler analiz çalışmaları için örnek yeterliliklerinin daha fazla olduğu görülmüştür. TTİA ve Tru-cut biyopsi uygulanan hastalardan moleküler analiz için yeterli kabul edilen materyallerin 58'i (%79,5) kitle morfolojisindeydi ancak TTİA ve Tru-cut biyopsi işlemleri uygulanan lezyonlarda radyolojik nekroz varlığında, örnek yeterliliğinin daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Sonuç: Mutasyon analizlerinde yeterli materyal alabilmek için tanı yöntemlerinin performansına bakıldığında bizim çalışmamıza göre, periferik lenf nodu biyopsisi, bronş biyopsisi, EBUS-TBİA ve Tru-cut biyopsi ile diğer tanısal yöntemlere göre moleküler analizlerdeki yeterlilik oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. TTİA ve Tru-cut biyopsilerde nekroz varlığının yeterli materyal alınamaması konusunda önemli rol oynadığı görüldü. Ayrıca alınan materyalin yeterli olabilmesi bakımından, tümör hücre sayısı ve Deoksiribo nükleik asit (DNA) miktarının da mutasyon analizleri için istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Malignite, Real Time PCR, EGFR mutasyonu, kemoradyoterapi, immunoterapi

ABSTRACT

Objective: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer. It is a heterogeneous group of cancers consisting of various histopathological subtypes and genetic mutations. If any of the genetic mutations are detected in their NSCLC, a targeted therapy is preferred. Recent guidelines recommend molecular testing for all cases of NSCLC, including selected patients with squamous cell carcinoma who are non-smokers or have been light smokers. Since most NSCLC cases are detected in advanced stages, minimally invasive diagnostic procedures should be preferred. Since targeted therapy and immunotherapy have an important place in the treatment of patients with NSCLC, obtaining sufficient material for molecular studies while performing diagnostic procedures will increase the sensitivity of these tests. In this study, it is aimed to determine the adequacy ratios of the materials taken by diagnostic methods in molecular analyzes and the reasons for inadequacy separately for each method.

Materials and Methods: Our study is a retrospective, observational, multicenter study. Our research includes 208 patients who applied to Health Sciences University Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital chest diseases and oncology polyclinics between 2019-2022 , were diagnosed

NSCLC by performing transthoracic needle aspiration/biopsy (TTNA), Tru-cut biopsy, endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA), Bronchial Biopsy , Peripheral lymph node biopsy, Pleural fluid sampling, TBNA and performed molecular analysis at genetic definition departments of Sultangazi Haseki Training and Research Hospital and Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital. Adequacy and inadequacy of materials sent to molecular pathology laboratories for analysis, histopathological features (necrosis, inflammation, intense stromal reaction, presence of blood elements, fibrin, crush artifacts), tumor cell number and tumor cell ratio in the sampled tissue, next generation sequencing (NGS)/ Real Time Polymerase Chain Reaction (PCR) reports, presence and varies of target-oriented mutation, sampling method of NGS (paraffin block/peripheral smear), the amount of tumor DNA detected by NGS, Immunohistochemistry and Fluorescent In Situ Hybridization (FISH) analysis reports were recorded.

Results: Of the 208 NSCLC patients included in the study, 128 (61.5%) were adenocarcinoma, 33 (15.9%) were squamous cell carcinoma, 47 (22.6%) were unclassifiable. When the adequacy ratios accepted for molecular analysis studies of materials taken from patients for diagnostic purposes in general are examined; 171 (82.2%) were considered adequate, 12 (5.8%) suboptimal, and 25 (12%) inadequate. Considering the adequacy rates for mutation analysis according to diagnostic methods, TTNA 75.6%, Tru-cut biopsy 87.5%, EBUS-TBNA 84.9%, bronchial biopsy 91.2%, peripheral lymph node biopsy 100%, pleural fluid 63.6%, TBNA 66.7% were accepted as adequate. The presence of mutation was detected in 36 patients (17.3%). KRAS-G12C gene mutation was detected in 11 patients (5.3%), ROS-1 gene mutation was detected in 2 patients (1%), ALK gene mutation was detected in 2 patients (1%), ERBB2 gene mutation was detected in 3 patients (1.4%), EGFR 19 gene mutation was detected in 15 patients (7.2%), EGFR 21 gene mutation was detected in 2 patients (1%), BRAF gene mutation was detected in 1 patient (0.5%). It was observed that the sample proficiency distributions of the patients did not differ according to gender, age, smoking status, tumor type, tumor stage, location of the tumor (central, peripheral), direction (right, left, bilateral) and radiological appearance (nodule, mass, consolidation, cavity) ($p>0.05$). It was observed that the sample adequacy distributions differed according to the number of tumor cells ($p<0.05$). It was observed that as the

tumor cell ratio in the tissue increased, sample adequacy also increased significantly ($p<0.05$). A significant correlation was found between the amount of tumor DNA obtained from the material and sample adequacy ($p=0.022$). There was no statistically significant difference in sample adequacy according to diagnostic methods ($p>0.05$). Although there is no statistical difference; It was observed that sample deficiencies for molecular analysis were more common in pleural fluid sampling and TBNA diagnostic methods. Sample adequacy was observed to be higher for molecular analysis studies in TTNA, Tru-cut Biopsy, EBUS, Bronchial biopsy and Peripheral lymph node biopsy diagnostic methods. Of the patients who underwent TTNA and Tru-cut biopsy, 58 (79.5%) of the materials considered sufficient for molecular analysis were in mass morphology, but in the presence of radiological necrosis in lesions that underwent TTNA and Tru-cut biopsy procedures, sample adequacy was observed to be lower ($p<0.05$).

Conclusion: Considering the performance of diagnostic methods in order to obtain sufficient material in mutation analyzes, it was seen that the proficiency rates in molecular analyzes were higher than peripheral lymph node biopsy, bronchial biopsy, EBUS-TBNA and Tru-cut biopsy and other diagnostic methods compared to our study. It was observed that the presence of necrosis in TTNA and Tru-cut biopsies played an important role in the inability to obtain sufficient material. In addition, the number of tumor cells and the amount of Deoxyribo nucleic acid (DNA) were found to be statistically significant for mutation analyzes in terms of sufficient material.

Keywords: Malignancy, Real Time PCR, EGFR mutation, chemoradiotherapy, immunotherapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen ve ölüme sebep olan kanserler içerisinde yer almaktadır. 2020 yılında Türkiye’de akciğer kanseri 41.000 yeni vaka ile aynı yıl tanı koyulan tüm kanser türlerinin %17,6’sını oluşturmakla birlikte Türkiye’de en yüksek sırayı almıştır (1). Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri en sık görülen alt tiptir (%80). KHDAK’leri arasında ise en sık adenokarsinom görülmektedir (1).

Akciğer kanserlerinde klinik bulgular ve radyolojik özelliklerin yanında, tanıyı kesinleştirmek ve tedaviyi planlamak için yeterli bir doku örnekleme şarttır. Doku örneklemede kullanılan yöntemlerin tercihinde tümörün tipi, yerleşimi ve boyutu; hastanın performansı ve komorbiditeleri, primer tümör ile metastazların erişilebilirliği yanında hekimin tecrübesi önemli yer tutmaktadır. Mümkün olan en az invaziv yöntem tercih edilmelidir. Eğer tanı için yeterli doku elde edilemezse daha invaziv bir yöntemle geçilmelidir (2,3). Doku teşhisi için birçok teknik kullanılmaktadır. Rijid bronkoskopi, fleksibl fiberoptik bronkoskopi (forceps biyopsi, TBİA, bronşiyal fırçalama, bronş lavajı), görüntüleme klavuzluğunda transtorasik iğne kor biyopsi (Tru-cut biyopsi) ve TTİA, EBUS-TBİA, transözofageal endosonografi (EUS) klavuzluğunda biyopsi, navigasyonel bronkoskopi, robotik bronkoskopi, floroskopi eşliğinde bronkoskopi, balgam sitolojisi, torasentez, mediastinoskopi, video yardımlı toraks cerrahisi (VATS) ve açık cerrahi biyopsi uygulanan tanısal yöntemlerdendir (3). Akciğer kanserlerinde tanısal veya moleküler analiz amaçlı uygulanacak biyopsi için eş zamanlı evreleme yapılabilecek metastaz şüpheli lezyon veya mediastinal lenf nodu tercih edilmelidir. Bunun için de özellikle klinik olarak ileri evreli tümör şüphesi varsa biyopsi bölgesi tercihi öncesinde pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) çekimi önemlidir (3).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi; hastalığın evresine, tümörün histolojik tipine, genetik ve moleküler özelliğine, hastanın komorbiditelerine ve performans durumuna göre tek başına veya kombine olmak üzere genellikle cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi, moleküler hedefe yönelik tedaviyi içermektedir (4). Evre I ve II erken evre olarak tanımlanır. Hastaların yaklaşık %30’u

ise lokal ileri evre hastalık (T3-T4, N2-N3, evre IIIA-C) olarak sınıflandırılmıştır. Evre I, evre II ve evre IIIA (genellikle cerrahi operasyon esnasında N2 lenf nodu tutulumu tespit edildiğinde) hastalarda en yüksek küratif potansiyele sahip, standart tedavi yaklaşımı cerrahidir (4-6). Evre III KHDAK hastalarının çoğu inoperablardır ve güncel önerilen tedavi prosedürü eş zamanlı kemoradyoterapi ve ardından immünoterapidir (4). Metastatik ileri evre KHDAK hastalarının prognozu kötüdür ve ortalama sağkalım süresi yaklaşık 1 yıldır ancak özellikle adenokarsinomda olmak üzere belirli spesifik moleküler değişikliklere sahip birçok hastada, hedefe yönelik tedaviler sağkalımı iyileştirmektedir. Bu yüzden ileri evre akciğer kanseri olan hastalara onkojenik genomik değişiklikleri test etmek için gerekli moleküler testler uygulanmalıdır (7). Bu somatik genomik değişiklikler (moleküler biyobelirteçler) gen mutasyon ve füzyonlarını içermektedir. NGS, bu somatik genomik değişiklikleri tespit etmek için tasarlanmış, mutasyon panellerini ve gen füzyonlarını tespit edebilen bir tür geniş moleküler profillemeye sistemidir (8). Bu sürücü mutasyon analizleri nonskuamöz KHDAK hastaları için önerilmekle beraber hiç sigara içmemiş veya çok az sigara içmiş skuamöz hücreli akciğer karsinomu tanımlı hastalarda da uygulanabilmektedir (9). Moleküler testler ile araştırılan ve Epidermal growth factor receptor (EGFR), Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS), ROS proto-onkogen reseptör tirozin kinaz 1 (ROS1), Rearranged during Transfection (RET), v-Raf murin sarkomu viral onkogen homologu B (BRAF) V600E, Mezenkimal-epitelyal Transisyon Faktörü (MET) Exon 14 ve nörotrofik reseptör tirozin kinaz (NTRK) genetik değişikliklerini hedef alan tirozin kinaz inhibitörleri artık KHDAK hastalarının çeşitli alt tiplerinin tedavisi için onaylanmıştır (4).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanımlı hastaların tedavisinde hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi önemli yer tuttuğu için tanısal işlem yaparken moleküler çalışmalar için yeterli materyal alınması bu testlerin duyarlılığını artıracaktır. Bu çalışmada tanısal yöntemler ile alınan materyallerin moleküler analizlerdeki yeterlilik oranları ve yetersizlik sebepleri her bir yöntem için ayrı ayrı belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 2,2 milyon insanda ortaya çıkmış ve 1,8 milyon ölüme yol açmıştır (10). Akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser ve kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir. Kadınlarda ise meme ve kolorektal kanserden sonra insidans bakımından üçüncü, mortalite açısından meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. İnsidans ve ölüm oranları erkeklerde kadınlardan kabaca 2 kat daha yüksektir (10).

Tüm dünyada olduğu gibi akciğer kanseri ülkemizde de en sık görülen ve ölüme sebep olan kanserler içerisinde yer almaktadır. 2020 yılında Türkiye’de akciğer kanseri 41.264 yeni vaka ile aynı yıl tanı koyulan tüm kanser türlerinin %17,6’sını oluşturmuş ve Türkiye’de en yüksek sırayı almıştır (1). GLOBOCAN 2020 Türkiye verilerine göre akciğer kanseri erkeklerde 34.207 yeni tanı ile diğer tüm kanser türlerinin %25,8’ini, kadınlarda ise 7.057 yeni vaka ile diğer tüm kanser türlerinin %7’sini oluşturmaktadır. Türkiye’de 2020 yılında akciğer kanseri nedeni ile ölen kişi sayısı 37.070’tir ve kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi akciğer kanseri olmuştur (11). 2023 yılında 238.340 yeni akciğer kanseri teşhisi olacağı tahmin edilmektedir (12).

Akciğer kanserleri arasında KHDAK’leri %80 oranında en sık görülen alt tiptir. KHDAK’leri arasında ise en sık adenokarsinom görülmektedir. Tüm akciğer kanserlerinin ise %16,5’ini küçük hücreli histolojik tip oluşturmaktadır (1).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.1.2.1. Sigara

Sigara içmek dünya genelinde akciğer kanserinin sıklığının artmasındaki en önemli temel nedendir (13). Türkiye 2019 yılında tütün tüketimine karşı

bilinçlendirme programlarına ve alınan sıkı önlemlere rağmen en fazla tütün içen 10 ülke arasında yer almıştır (1). Sigara içen insanların akciğer kanserine yakalanma riski hiç sigara içmemiş olanlardan 20 kat daha yüksektir (14). Akciğer kanserinin erkeklerde %80'inden, kadınlarda ise %50'sinden sigara içmek sorumludur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erkekler arasında sigara içme prevalansı benzerken, gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda sigara içme prevalansı çok daha düşüktür (15). Kadınlarda tütün kullanım oranlarının düşük olduğu bölgelerde tütün dışı risk faktörleri akciğer kanser gelişiminde daha önemli bir rol oynamaktadır (16). Sigara dumanı 7000'den fazla bileşik içerir bunların da %69'dan fazlası kanserojen maddelerdir (14). Çalışmalar polisiklik aromatik hidrokarbonlar, tütüne özgü nitrozaminler ve aromatik aminler dahil olmak üzere üç ana kanserojenin akciğer kanserinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (17).

Akciğer kanseri dışında sigara; baş, boyun, böbrek, mesane, pankreas, mide ve rahim ağzı kanseri ve akut myeloid lösemi gibi diğer kanserlere ayrıca kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi kronik hastalıklara neden olabilmektedir (14).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 480.000 kişinin sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle öldüğü ayrıca tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %30'undan sigara içiminin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Dünya çapında ise akciğer kanserinin %66'sının ölüm nedeninin tütün kullanımı olduğu tahmin edilmektedir. Dünya sağlık örgütü her yıl 5 milyon kişinin tütün kullanımı nedeniyle öldüğünü ve bu sayının önümüzdeki 15 yıl içinde 2 katına çıkacağını tahmin etmektedir (14).

Yaşam boyu sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı ile akciğer kanser riski artmaktadır. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme riskini etkileyebilecek diğer faktörler ise sigaraya başlama yaşı, filtresiz sigara kullanımı, sigaraların yüksek katran ve nikotin içeriğidir (18–20). Pasif içiciliğe maruz kalmak da hiç sigara içmeyenlere göre akciğer kanseri riskini artırmaktadır (21).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rehberine göre 50 yaş ve üzerinde olup 20 paket-yıldan daha fazla sigara içme öyküsü olan insanlar akciğer kanseri için yüksek riskli kabul edildiklerinden bu bireylere düşük doz bilgisayarlı tomografi ile akciğer kanseri taraması önerilmektedir (14).

Elektronik sigaralar nikotin, tetrahidrokanabinol gibi maddeleri akciğere iletmek için sıvıyı ısıtarak aerosol buharı oluşturan cihazlardır (22). Akciğer kanseri riskini etkileyen faktörlerden biri de elektronik sigaralar gibi elektronik nikotin dağıtım sistemleridir (23).

Sigara dışında esrar kullanımı da akciğer kanseri riskini artırır. Esrar dumanı akciğer kanserine yol açan mutasyonlara neden olabilen benzopiren, tetrahidrokannabinol gibi polisiklik aromatik bileşikler içerir. Tetrahidrokannabinol, EGFR transaktivasyonu yoluyla kanser hücre proliferasyonunu indükler (24).

2.1.2.2. Diyet

Meyve ve sebzeler akciğer kanser insidansını azaltan birçok antioksidan barındırır. Diyetteki antioksidan vitaminler (C, D, E ve karotenoidler) ve minerallerin (çinko, bakır, selenyum) akciğer kanseri riskine karşı koruyucu bir rolü olduğu görüşünü destekleyen çalışmalar mevcuttur; ancak bu antioksidanların akciğer kanseri riskine karşı koruyucu etkilerini gösterebilecekleri mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır (25).

Alkol tüketiminin de çeşit ve miktarına göre değişmekle birlikte akciğer kanseri riskini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (26,27). Alkol tüketimi P53 mutasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu da alkolün sigara dumanının akciğerdeki mutajenik etkilerini arttırabileceğini düşündürmektedir (28).

2.1.2.3. Mesleki ve Çevresel Maruziyet

Mesleki maruziyet akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. En önemli mesleki akciğer kanserojenleri asbest, radon, silika, aromatik hidrokarbonlar ve ağır metallerdir (29).

Arsenik, asbest, krom, berilyum, kadmiyum, kömür dumanı, dizel dumanı, silika, nikel, uranyum akciğer kanserojenleri arasında yer almaktadır (14). Arsenik yer kabuğunda doğal olarak bulunmaktadır. İnsanlar arseniğe kirli su, yiyecek ve hava yoluyla maruz kalabilirler (30,31).

Radon, Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı tarafından akciğer kanseri için Grup 1 kanserojen olarak sınıflandırılmıştır. Ev içi radon konsantrasyonunun ve yeraltı madencileri arasında artmış yüksek düzeyde mesleki radon maruziyetinin akciğer kanser riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (32).

Dış ortam hava kirliliği ile kömür, odun ve diğer katı yakıtların kullanılmasıyla beraber yetersiz havalandırmanın neden olduğu iç ortam hava kirliliği de akciğer kanseri için bir risk faktörüdür (33,34).

2.1.2.4. Radyasyon

Büyük oranda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, akciğer kanser gelişimini artıran bir diğer faktördür. Araştırmalar, özellikle meme kanseri ve Hodgkin lenfoması gibi kanserler nedeniyle göğüs radyoterapisine maruz kalan kişilerin akciğer kanseri açısından yüksek risk altında olduğunu göstermiştir (35,36). Daha önce göğüse radyoterapi tedavisi verilmiş kişilerde primer akciğer kanseri gelişme riski 13 kat artmaktadır (37) .

2.1.2.5. Sosyoekonomik Durum

Sosyoekonomik durum da akciğer kanseri için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Daha düşük sosyoekonomik durum, uygunsuz beslenme ve sigara içme gibi bir dizi akciğer kanseri risk faktörü arasındaki etkileşimle ilişkilidir (38,39).

2.1.2.6. Genetik ve Geçirilmiş Kansere Öyküsü

Genetik faktörler de akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Ailede akciğer kanseri öyküsü olması akciğer kanseri riskini artırmaktadır (13). Baş, boyun kanseri, mesane kanseri gibi sigara ile ilişkili kanser veya geçirilmiş lenfoma öyküsü olan hastalarda daha sonra gelişecek akciğer kanser riski artmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanseri geçirmiş hastalarda da ileride KHDAK başta olmak üzere kansere yakalanma riski 3,5 kat artmaktadır (40–42).

2.1.2.7. Benign Akciğer Hastalıkları

Altta yatan akciğer hastalığı akciğer kanseri riskini artırabilmektedir. Akciğer kanseri riski, hava akımı kısıtlılığı olan sigara içen insanlarda beş kat daha fazla bulunmuştur. Sigara içen KOAH hastalarında oksidatif stresin sonucu olarak kusurlu bir DNA onarım mekanizmasının, bu hastalarda akciğer kanser insidansının artmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir (13,43). İdiyopatik pulmoner fibrozis, sistemik skleroz ve bazı pnömokonyozlar da akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur; fakat bu ilişkiyi açıklayan bir patogenetik mekanizma net olarak tanımlanamamıştır (44) ayrıca geçirilen viral enfeksiyonlar, akciğer tüberkülozu, pnömoni gibi hastalıkların da akciğer kanseri riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (45,46).

2.1.3. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri uzun bir süre asemptomatik ilerleyen bir kanser türüdür. Başka bir sebeple çekilen akciğer grafisi veya toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile görülen insidental lezyonlar ile tanı konulabilmektedir. Kanser bu şekilde erken evrelerde yakalayabilmek mümkündür ancak genellikle teşhis esnasında, çoğu hasta hastalığın ileri evrelerindedir (47).

Akciğer kanserine bağlı semptomlar, primer lezyonun yerleşimine, intratorasik yayılımına, uzak metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlıdır.

Primer tümöre ait görülen en sık semptomlar öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizidir. Genel olarak akciğer kanseri hastalarında en sık görülen semptom öksürüktür (48). Ancak birçok çalışma kronik öksürük şikayeti olan hastaların sadece %2 ve daha azında akciğer kanseri saptandığını göstermiştir. Öksürüğün karakter değiştirmesi, ağır sigara içicilerde yeni ortaya çıkan öksürük veya genellikle az miktarda çizgi şeklinde olan hemoptizinin eşlik etmesi öksürük sebebi olarak akciğer kanserini akla getirmelidir. Normal akciğer grafisi bulguları öksürüğün maligniteye bağlı olma olasılığını tamamen ortadan kaldırmamakla birlikte akciğer kanser olasılığının düşük olduğunu gösterir (49).

Küçük pulmoner nodüller genellikle asemptomatiktir. Santral veya endobronşiyal yerleşimli tümörler postobstrüktif pnömoniye, öksürük, dispne, hemoptizi ve göğüs ağrısına neden olabilir. Lokalize veya tek taraflı wheezing endobronşiyal obstrüksiyonun bir bulgusu olabilir (48,50). Akciğer kanserinde görülen bazı semptom ve bulguların görülme yüzdeleri tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Akciğer kanserinde semptom ve bulguların görülme yüzdesi (51)

Semptom ve bulgular	Görülme sıklıkları
Öksürük	%8-75
Dispne	%3-60
Kilo kaybı	%0-68
Hemoptizi	%6-35
Kemik ağrısı	%6-25
Göğüs ağrısı	%20-49
Ateş	%2-21
Halsizlik	%2-11
Clubbing	%0-20
Vena cava superior obstrüksiyonu	%0-4
Disfaji	%0-2
Wheezing ve stridor	%0-2

Tümörün intratorasik yayılımı nedeniyle oluşan semptomlar; vasküler yapılar, plevra gibi yapıların invazyon ve obstrüksiyonuyla ilgilidir. Periferde yerleşmiş tümörler plevraya ve göğüs duvarına uzanım gösterebilirler ve buna bağlı göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı görülebilir (48). Göğüs duvarı invazyonu kaburga destrüksiyonuna, ağrılı yumuşak doku kitlelerine neden olabilir (50). Plevral tutulum mevcut ise plevral efüzyon ve pnömotoraks gelişebilir (48). Hiler ve mediastinal lenf nodu tutulumuna bağlı retrosternal ağrı yakınması görülebilir (48). Tümörün ekstrinsik hava yolu kompresyonuna bağlı nefes darlığı gelişebilir ayrıca subkarinal lenf nodlarının büyümesiyle özofagusun orta üçte birlik kısmına dış bası olabilir ve bu durum disfajiye neden olabilir (50). Periferik yerleşimli tümörler brakial pleksus tutulumu yaparsa pancoast sendromu bulgularına yol açabilir (48). Superior sulkus

tümörlerine bağlı; aynı tarafta omuz ve kol ağrısı, parestezi, parezi, elin tenar bölge kaslarında atrofi ve Horner sendromu (pitozis, miyozis, enoftalmus, anhidrozis) gelişebilir (52). Frenik sinir tutulumunun neden olduğu tek taraflı diyafragma paralizisine bağlı olarak da nefes darlığı şikayeti görülebilir ve bu durum radyografide hemidiyafram yükselmesiyle farkedilir (48). Rekürren laringeal sinir felci sol taraflı tümörlerde daha sık görülmektedir ve ses kısıklığına neden olmakla beraber öksürük ve aspirasyona yatkınlık yaratabilir (48).

Akciğer kanseri, vena kava superior sendromunun en sık nedenidir (50). En sık vena kava superior sendromu yapan histolojik alt tip ise küçük hücreli karsinomdur. Klinik olarak boyunda, göz kapaklarında, yüzde şişme; gövdenin üst kısmında, omuzlarda ve kollarda genişlemiş damarlar görülür. Baş dönmesi, baş ağrısı, görme bulanıklığı, öksürük ve disfaji de görülebilir (48). Onkolojik acil bir durum olduğu için hızlı tanı ve tedavi gerektirir.

Akciğer kanserinin en sık görülen kardiyak tutulum yeri perikarddır. Perikardiyal tamponad ve aritmiler şeklinde ortaya çıkan perikardiyal efüzyon görülebilir (50).

Akciğer kanserinin en sık uzak metastaz bölgeleri kemik, karaciğer, adrenal bez, lenf düğümleri, beyindir. Uzak metastazı olan hastalarda sıklıkla anoreksiya, kilo kaybı, yorgunluk gibi spesifik olmayan sistemik semptomlar görülür (50). Akciğer kanseri her kemiğe metastaz yapabilir, ancak en yaygın tutulan kemikler uzun kemik proksimalleri ve aksiyal iskelettir. Kemik tutulumundan kaynaklanan en sık semptom ağrıdır. Karaciğer metastazlarında ise karaciğer fonksiyon testleri metastazlar büyüyüp, sayıca artana kadar ve hepatik kanalları tıkayana kadar normal kalabilir. Hepatik metastazların en yaygın semptomları halsizlik ve kilo kaybıdır. Adrenal metastaz en sık olarak küçük hücreli akciğer kanserlerinde görülür. Adrenal yetmezliğin klinik tablosu nadiren görülür. Beyin metastazı olan hastalarda baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma, nöbet, konfüzyon ve kişilik değişiklikleri görülebilir (48).

Akciğer kanseri; tümörün direk invazyonuna, lokal yayılımına veya metastazlarına bağlı olmadan, tümörden salgılanan çeşitli moleküller veya vücudun tümöre karşı immün yanıtı ile paraneoplastik sendrom denen klinik durumlara da yol açabilir. Paraneoplastik sendromlar akciğer kanserinin tüm alt gruplarında görülebilir ancak en sık küçük hücreli akciğer kanserlerinde görülür (53). Akciğer kanseri ile çok

çeşitli paraneoplastik sendromlar ilişkilendirilmiş olsa da, en yaygın bilinenleri endokrin, eklem ve nörolojik anormalliklerdir (48). Akciğer kanseriyle ilişkili paraneoplastik endokrin sendromlar arasında hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu, cushing sendromu, hipoglisemi, akromegali, karsinoid sendrom, jinekomasti, hipertirodi sayılabilir (54). Bunlar içinden de en sık olanlar küçük hücreli akciğer kanserinde görülen uygunsuz ADH sendromu ve skuamöz hücreli karsinomda görülen hiperkalsemidir (54).

Hiperkalsemi ile en sık ilişkili olan akciğer kanseri alt tipi Skuamöz hücreli karsinomdur (48). Hiperkalseminin klinik özellikleri susuzluk, poliüri, dehidratasyon, böbrek yetmezliği, anoreksiya, bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı, osteopeni/osteoporoz, konfüzyon, sinirlilik, koma, depresyon, anksiyete, bilişsel işlev bozukluğu, pankreatit olarak sayılabilir. Semptomların şiddeti, hastanın başlangıçtaki böbrek fonksiyonlarından, hiperkalseminin ilerleme hızından ve hiperkalsemi derecesinden etkilenir (54).

Uygunsuz ADH sendromunun en belirgin bulgusu hiponatremidir. Akciğer kanserli hastaların %30 ile %70'inde ADH seviyeleri yüksektir. Aşırı ADH üretimi her zaman semptomlara neden olmaz. Hastaların yalnızca %1 ile 5'inde uygunsuz ADH üretimine atfedilebilen semptomlar görülür (48). Semptomlar, hiponatremi gelişim hızı ve derecesinden etkilenir. Baş ağrısı, genel yorgunluk, kas güçsüzlüğü, konfüzyon, açıklanamayan nöbetler, koma görülebilir. Hiponatremi yavaş geliştiğinde, nörolojik komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı daha düşüktür (48,54). Uygunsuz ADH üretimine bağlı, artan üriner sodyum atılımı, düşük serum sodyumu ve azalmış plazma ozmolalitesi ile birlikte daha yüksek idrar ozmolalitesi görülür (48).

Adrenokortikotropik hormonun (ACTH) küçük hücreli akciğer kanseri hücreleri tarafından ektopik üretimi cushing sendromuna neden olur. Cushing sendromunun klinik belirtileri arasında zayıflık, kas erimesi, uyuşukluk, konfüzyon, psikoz, ödem, ay dede yüzü, hipokalemi alkaloz ve hiperglisemi sayılabilir. Cushing sendromu, küçük hücreli karsinomlu hastaların %1 ila %5'inde tanımlanmıştır (48).

Hipertrofik osteoartropati, ekstremitelerin distal bölgelerinde osseöz ve kutanöz dokuların anormal proliferasyonu ile karakterizedir (55). Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati en sık skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom ve en az

küçük hücreli akciğer karsinomu ile ilişkilidir. Hipertrofik osteoartropatinin gelişmesinden sorumlu kesin mekanizma bilinmemektedir (48).

Akciğer kanseri olan hastalarda tam olarak anlaşılamayan çeşitli nörolojik sendromlar ortaya çıkabilir. Nörolojik sendromlar arasında Lambert-Eaton miyastenik sendromu, limbik ensefalopati, polinöropati, serebellar dejenerasyon, retinopati, opsoklonus-miyoklonus ve otonom nöropati yer alır. En yaygın olarak tanınanı Lambert-Eaton miyastenik sendromudur. Bu hastalar, proksimal alt ekstremité güçsüzlüğünün kademeli olarak başlamasıyla başvurur; proksimal üst ekstremité zayıflığı daha az görülür. Ptozis sıklıkla görülür. Paraneoplastik nörolojik sendromlar, neredeyse yalnızca küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromların akciğer kanseri hastalarının %4 ile 5'ini etkilediği bildirilmiştir (48).

2.1.4. Histopatolojik Sınıflama

Prognoz tayini ve uygun tedavi için akciğer karsinomlarının histopatolojik alt tiplerine göre sınıflandırılması önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı sınıflandırmaya göre akciğer kanseri; küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. KHDAK %80 oranında daha sık görülmekle birlikte kendi içerisinde de gruplara ayrılmaktadır (56,57). Bunlar; adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, büyük hücreli karsinom, sarkomatoid karsinomdur. Sarkomatoid karsinom ise pleomorfik karsinom, pulmoner blastom ve karsinosarkomu içeren genel bir terimdir (3). Dünya Sağlık Örgütü 2021 yılında tümör sınıflamasında güncelleme uygulamıştır fakat 2015 yılına göre majör değişiklik yapılmamıştır (58).

2.1.4.1. Adenokarsinom

Adenokarsinom, tüm akciğer kanserlerinin %40'ından, KHDAK'lerinin %60'ından ve cerrahi olarak çıkarılan vakaların %70'inden fazlasından sorumlu olan en yaygın akciğer kanseri türüdür. Adenokarsinom insidansı özellikle son birkaç on yılda artış göstermiştir. Genellikle periferik yerleşimli olmakla birlikte santral yerleşimli kitle, diffüz lobar konsolidasyon, bilateral çok sayıda nodüler dağılım,

plevral kalınlaşma şeklinde de gözlenebilir. Tiroid transkripsiyon faktörü (TTF-1) ve Napsin A, akciğer adenokarsinomu vakalarının %85'inden fazlasında eksprese edilir (57). Adenokarsinomlar; lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid paternler dahil olmak üzere birçok farklı histolojik paternler şeklinde görülebilir. Lepidik patern en iyi seyirli paternken, mikropapiller ve solid paternler en agresif seyirli paternlerdir. Prognoz açısından önemli olması nedeniyle rezeksiyon sonrası patolojik tanımlamada tümörün baskın paterninin de belirtilmesi gerekir (59).

2.1.4.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom akciğer kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte olup sigara içimiyle doğrudan ilişkilendirilmiştir (60). Skuamöz hücreli karsinom keratinize, nonkeratinize ve bazaloid olmak üzere alt tiplere ayrılmaktadır. Skuamöz hücreli karsinom genellikle santral yerleşimlidir ve büyüyüp kavitasyon gösterebilir. Keratinizasyon, keratin inci oluşumu ve interselüler köprüleşme dahil olmak üzere skuamöz hücre farklılaşmasının morfolojik özelliklerinin tanınması, küçük biyopsi örneklerinde dahi skuamöz hücreli karsinom teşhisi sağlamaktadır. Tümör güvenilir morfolojik sınıflandırmaya izin vermediğinde ise, skuamöz farklılaşmayı göstermek için p40, p63, sitokeratin (CK) 5/6 ve CK5 gibi skuamöz hücre belirteçleri kullanılır. TTF-1 boyası genellikle negatiftir (57).

2.1.4.3. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom; küçük hücreli karsinomun, skuamöz hücreli karsinomun ve adenokarsinomun sitolojik, immünohistokimyasal ve yapısal özelliklerinin olmadığı tümörlerdir. Büyük hücreli karsinom akciğer kanserlerinin %2,9'unu oluşturur. Genellikle periferik yerleşimli olup nekrotik görünümündedir. Tümör hücreleri büyük hacimde ve poligonal şekildedir (57,61).

2.1.4.4. Akciğerin Nöroendokrin Tümörleri

Akciğerin nöroendokrin tümörleri, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %20'sini temsil eden heterojen bir akciğer kanseri alt tipidir (62). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015 yılı sınıflamasına göre tipik ve atipik karsinoid tümörler, KHAK ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) olarak sınıflandırılmıştır.

Küçük hücreli akciğer kanseri, tüm akciğer kanserlerinin %13–15'ini oluşturmaktadır. Santral bölgede yerleşim gösterir ve sıklıkla mediastinal lenf nodlarını tutar. Kemoterapiye iyi yanıt vermelerine rağmen kötü prognozludur. Hızlı büyüme özelliğinde olan agresif bir nöroendokrin tümördür. Paraneoplastik sendromlar da dahil olmak üzere erken dönemde ekstratorasik organ metastazı yapar. Sigara içme ile güçlü bir ilişkisi mevcuttur. Tütün kanserojenlerinin neden olduğu yüksek miktarda somatik mutasyona sahiptir (63,64).

Tipik ve atipik nöroendokrin tümörler patolojik nekroz varlığına ve mitoz oranına göre tiplendirilmektedir.

Bronşiyal karsinoidler genellikle adenokarsinomlardan daha iyi prognoza sahip olsalar bile rezeke edilemeyen metastatik bir hastalığa ilerlediklerinde tedavisi güçleşir. Erken evrede tanı alan tipik karsinoid tümörler iyi prognoz göstermektedirler. Atipik karsinoid tümörler ise tipik karsinoid tümörlere göre daha agresif bir biyolojik davranış gösterirler ve 5 yıllık sağkalımları daha kısadır (65).

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, akciğer malignitelerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. KHAK gibi sigara içenlerde daha sık gözlenen, kötü prognozlu ve yüksek gradeli agresif bir nöroendokrin hastalık olarak bilinir. Yüksek oranda lenf nodu ve uzak metastazlar görülür. Sıklıkla periferik yerleşim gösterirler. Çoğu literatür verileri, evre I hastalıkta bile cerrahi sonrası nüks oranının yüksek, 5 yıllık genel sağkalımın zayıf olduğunu göstermiştir (62).

2.1.5. Tanısal Yöntemler

2.1.5.1. Görüntüleme Teknikleri

Akciğerin malign neoplazileri açısından şüpheli olan olgularda öncelikle öykü ve fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimya tahlilleri ve göğüs radyografisi planlanmalıdır. Radyolojik olarak ilk istenen tetkik Posteroanterior akciğer grafisi olmakla birlikte normal bir akciğer grafisi akciğer kanser varlığını dışlamaz. Akciğer grafisinde tümör şüphesi yüksek kalırsa, hastalar kontrastlı toraks BT ile değerlendirilmelidir (2). Kontrastlı BT tümörün anatomik lokalizasyonunu, boyutunu (T), lenf bezleri tutulumu (N), karaciğer, adrenal bezler ve plevral tutulumu dair fikir vermekle beraber tümörün veya metastatik lenf bezlerinin mediastinal invazyonunu, vasküler yapılarla ilişkisini gösterebilmektedir (66). Yüksek riskli bireylerde düşük doz toraks BT ile tarama yapılması, genel mortalite ve kansere bağlı mortalite oranlarında azalmaya sebep olmuştur. Akciğer kanser taramasında da toraks BT akciğer röntgenine üstünlük göstermektedir (67). Ancak toraks BT'nin mediastinal evrelemedeki özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür. Mediasteninin değerlendirilmesinde mevcut en doğru noninvaziv görüntüleme yöntemi 18 florodeoksiglukozlu pozitron emisyon tomografisidir (18 FDG PET). Bu nedenle şüphe duyulan hastalarda tanı ve evrelemede PET yaygın olarak kullanılmaktadır (68,69). Doğru evrelendirmeye olan katkısı nedeniyle PET çekimi ile nonküratif cerrahiler önlenebilir. PET çekimi ekstratorasik metastazlar hakkında bilgi sağlamaktadır fakat beyin metastazını değerlendirmek için kontrastlı kraniyal manyetik rezonans (MR) tetkiki önerilmektedir. Kraniyal MR çekilemiyorsa beyin BT tercih edilmelidir (69).

PET-BT olarak bilinen FDG-PET ve BT kombinasyonu, tek başına BT veya PET'ten önemli ölçüde daha fazla özgüllük sağlar. Genellikle de rutinde entegre PET-BT kullanılmaktadır. Tek başına PET'e göre entegre PET-BT tümörün lokalizasyonu, komşuluk ve invazyon özelliklerine dair daha detaylı bilgi sunmaktadır (70,71).

Florodeoksiglukoz kansere özgü bir ajan değildir. Bu nedenle benign hastalıklarda, aktif enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında yanlış pozitif bulgular görülebilmektedir. Tümör hücrelerinin glukoz kullanımı yüksektir ve bu durum PET-

BT’de standardize tutulum değeriyle (SUV) hesaplanır. SUV aynı zamanda tedavi sonrası takip amaçlı da kullanılmaktadır. Genel olarak 2.5 ve üzeri SUV değeri malignite göstergesi olarak kabul edilir. Bunun altındaki değerler genellikle lezyonun benign, inflamatuvar olduğunu düşündürür. Granülamotöz hastalıklarda (sarkoidoz, mikobakteriyel, fungal enfeksiyonlar gibi), bakteriyel enfeksiyonlarda, postoperatif durumlarda, radyasyon fibrozisi ve pnömonkonyoz gibi ilerleyici masif fibroziste olduğu gibi aktif fibrotik lezyonlarda artmış FDG birikimi nedeniyle PET-BT’te yanlış pozitiflik gözlenebilir. Ayrıca düşük metabolik aktiviteye sahip malign tümörler, bronkoalveoler karsinom, karsinoid tümörler ve çapı 1,0 cm’den küçük lezyonlar yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Kalp, beyin ve böbrek toplayıcı kanalları görüntülemeye ise PET güvenli değildir (72).

Hem tanısal yöntemleri hem de tedavi stratejilerini belirlemede pulmoner fizyolojik değerlendirme çok önemlidir ve tanısal testlerin uygun sıra ve zamanlaması açısından ilk değerlendirme aşamasında erken dönemde yapılması gerekir (73).

2.1.5.2. Doku Tanısı

Klinik bulgular ve radyolojik özelliklerin yanında, tanıyı kesinleştirmek ve tedaviyi planlamak için yeterli bir doku örnekleme şarttır. Doku örneklemesinde kullanılan yöntemlerin tercihinde tümör tipi, yerleşimi ve boyutu; hastanın performans durumu ve komorbiditeleri, primer tümör ile metastazların erişilebilirliği yanında hekimin tecrübesi önemli yer tutmaktadır. Mümkün olan en az invaziv yöntem tercih edilmelidir. Eğer tanı için yeterli doku elde edilemezse daha invaziv bir yöntem geçilir (2,14). Doku teşhisi için birçok teknik kullanılmaktadır. Bunlar (14):

- Bronkoskopi: Rijid bronkoskopi ve fleksibl fiberoptik bronkoskopi (FOB)
 - forceps biyopsi, TBİA, bronşiyal fırçalama, bronş lavajı
- Görüntüleme klavuzluğunda transtorasik iğne kor biyopsi (Tru-cut biyopsi) ve transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİA)
- Endobronşiyal ultrasonografi klavuzluğunda TBİA (EBUS-TBİA)
- Transözafageal endosonografi (EUS) klavuzluğunda biyopsi
- Navigasyonel bronkoskopi
- Robotik bronkoskopi

- Floroskopi eşliğinde bronkoskopi
- Balgam sitolojisi
- Torasentez
- Mediastinoskopi
- Video yardımcı torasik cerrahi (VATS) ve açık cerrahi biyopsi

Biyopsi için eş zamanlı evreleme yapılabilecek metastaz şüpheli lezyon veya mediastinal lenf nodu tercih edilmelidir. Bunun için de özellikle klinik olarak ileri evreli tümör şüphesi varsa biyopsi bölgesi tercihi öncesinde PET-BT çekimi önemlidir (3).

Santral kitlesi olan ve endobronşiyal tutulum şüphesi olan hastalara bronkoskopi, periferik yerleşimli lezyonlarda BT eşliğinde TTİA ilk tercih olmakla birlikte periferik yerleşimli lezyonlarda navigasyonel bronkoskopi, floroskopi eşliğinde bronkoskopi, robotik bronkoskopi ve radyal prob EBUS da kullanılabilir. Lenf nodu tutulumu şüphesi varlığında ise EBUS, EUS, navigasyonel bronkoskopi veya mediastinoskopi yapılmalıdır (2,3).

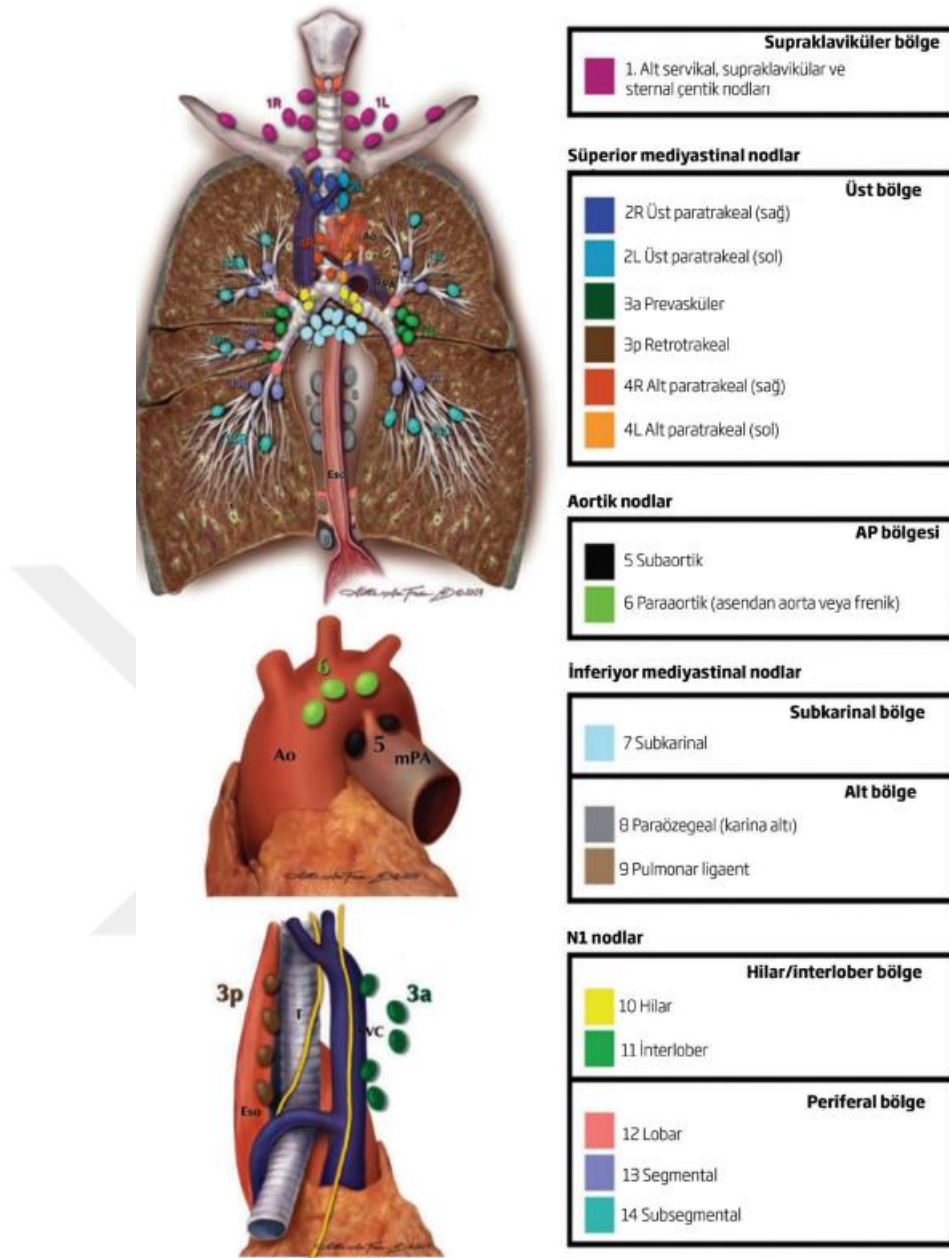
2.1.5.2.1. Fiberoptik Bronkoskopi

Fleksibl fiberoptik bronkoskopi akciğer kanseri teşhisinde önemli bir minimal invaziv tanısal yöntemdir. Günümüzde FOB, hem santral akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesi için hem de hava yollarında obstrüksiyonu olan ve cerrahi için kontrendikasyonları olan hastalarda gerekli terapötik müdahaleler için temel yöntemdir. FOB ile forseps biyopsi, bronşiyal lavaj, TBİA, bronşiyal fırçalama, bronkoalveoler lavaj (BAL) gibi hastaya uygun işlemler yapılabilir. Bronkoskopinin tanısal verimliliğini artırmak ve moleküler analiz için yeterli doku elde etmek için en az beş kez biyopsi alınması önerilmektedir. Endobronşiyal, santral lezyonlar için, FOB'un akciğer kanseri teşhisi için genel duyarlılığı %85-88 olarak bildirilmekle beraber bu oran periferik lezyonlarda azalır (74–76). BT'deki bronş işareti doğrudan periferik pulmoner lezyona giden bronş varlığını ifade etmektedir ve BT'de gözlemlenen bronş işareti varlığında bronkoskopinin tanısal verimliliği artmaktadır (77). Endobronşiyal biyopsinin tanısal verimi %70 olarak belirtilmiştir

(78). BT ile görüntülenebilen sağ ve sol paratrakeal, subkarinal ve hiler lenf nodları bronkoskopik TBİA ile örneklenebilmektedir (79,80). TBİA'nın lenf nodu metastazını saptamadaki duyarlılığı %78'e ulaşmaktadır (81). Bronşiyal fırçalama ve bronşiyal lavaj tetkikleri santral yerleşimli lezyonlarda daha yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte bronşiyal fırçalama yönteminin akciğer kanseri tanısındaki duyarlılığı yapılan çalışmalarda %18 ve %87 arasında değiştiği görülmektedir (82). FOB'un en yaygın bilinen komplikasyonları bradikardi/taşikardi, hemoraji, bronkospazm/laringospazm, dispne, öksürük, boğaz ağrısı, apne, nöbet, desatürasyon, pnömotoraks ve pulmoner ödem olarak bildirilmiştir (83).

2.1.5.2.2. EBUS-TBİA, EUS

Mediastinal lenf nodu tutulumunu belirlemede BT ve PET-BT duyarlılığı düşük olduğu için mediastinal evrelemede EBUS-TBİA veya mediastinoskopi önerilmektedir (84,85). BT veya PET-BT'de gözlemlenen yüksek klinik şüpheli lenf nodu tutulumu varlığında EBUS ile lenf nodu tutulumu saptanmadıysa cerrahi rezeksiyondan önce mediastinoskopi yapılmalıdır (3). Klinik şüphe varlığında anterior mediastinal lenf nodlarını (5 ve 6 numaralı) değerlendirmek için TTİA veya anterior mediastinotomi teknikleri kullanılabilir. Aorta yakınlık nedeniyle TTİA kullanılamıyorsa VATS biyopsi de bunun için bir seçenektir (3). EBUS-TBİA ile 2R, 2L, 4R, 4L, 3P, 7, 10R, 10L, 11-13 ve diğer hiler lenf nodu istasyonları örneklenebilirken, EUS ile 5, 7, 8 ve 9 numaralı lenf nodu istasyonları örneklenebilmektedir. EUS ile ayrıca sol adrenal bez biyopsisi için erişim sağlanabilmektedir (3). Supraklavikuler ve skalen gibi tümöral lezyon ile aynı ya da karşı tarafta N3 tutulumu mevcutsa, biyopsi için bu lenf bezleri tercih edilmelidir (75). Lenf nodlarının anatomik yerleşimlerine göre haritası şekil 1'de gösterilmiştir.

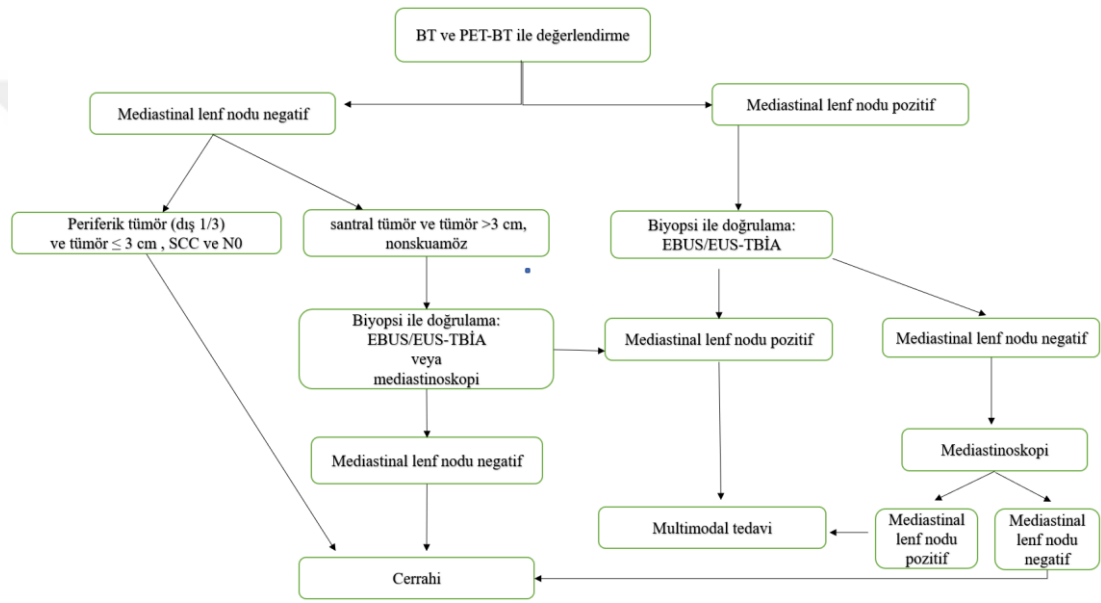


Şekil 1. Lenf nodu haritası (86)

Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi akciğer kanseri şüphesi yüksek hastalarda, lenf nodlarını değerlendirmek için kullanılan minimal invaziv bir işlem olmakla birlikte genel duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %90-95 ve %99'dur (74,87). Elde edilen numunelerin moleküler testler için yeterliliği ise EGFR için %94 ve ALK mutasyonu için %95'tir (87). EBUS-TBİA ile tanı amaçlı 3, moleküler analiz planlandığında ise 4 kez biyopsi uygulanması

önerilmektedir. Hasta başı hızlı değerlendirme (ROSE) ile aspirasyon sayısını azaltılıp, işlem süresini kısalabilmektedir (88). ROSE ile tanı ve moleküler analiz verimi artmaktadır (3).

Mediastinal nodal hastalık varlığı hem prognozu hem de tedavi kararı üzerinde önemli bir etkisi olduğu için nodal tutulumların tedaviye başlamadan önce hem radyolojik hem de invaziv tanısal işlemlerle kanıtlanması gerekmektedir. Şekil 2’de mediastinal lenf nodu tutulumuna göre tedavi kararı konusunda izlenecek yollar özetlenmiştir (89).



Şekil 2. Metastatik olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında lenf nodu evrelemesi için önerilen algoritma

National Comprehensive Cancer Network 2023 güncellemesine göre; risk faktörleri ve radyolojik görünümüne dayanarak güçlü klinik evre 1A şüpheli hastalarda cerrahi işlem öncesinde biyopsi yapılması gerekmez ancak kor biyopsi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı konulabilecek akciğer kanseri harici bir tanıdan şüpheleniliyorsa ameliyat öncesi biyopsi önerilir. Klinik evre 1B ve daha yüksek evrelerde ve preoperatif sistemik tedaviye aday olabilecek hastalarla birlikte intraoperatif tanı zor ve riskliyse preoperatif biyopsi önerilmektedir. Ameliyat öncesi doku tanısı elde edilemediyse lobektomi, bilobektomi, pnömonektomi öncesinde

intraoperatif tanı gerekmektedir. Doku tanısı ve mediastinal evreleme için preoperatif EBUS tercih edilebilir. Klinik evre 1 ve 2 olan, özellikle klinik olarak N2 ve N3 hastalıktan şüphelenilen hastalarda cerrahi işlem öncesi invaziv mediastinal evreleme önerilir (3).

2.1.5.2.3. Balgam Sitolojisi

Balgam sitolojisi akciğer kanseri tanısında giderek önemini yitirmekte olup en az güvenilir yöntemdir. Akciğer kanseri tanısında balgam sitolojisinin %66'lık duyarlılık oranı ve %99'luk özgüllük oranı bildirilmekle beraber balgam sitolojisinin tanıdaki duyarlılığı kanserin lokasyonuna göre değişmektedir (75). Santral yerleşimli lezyonlarda balgam sitolojisinin tanısal duyarlılığı daha yüksektir. Başka bir çalışmada ise periferik yerleşimli kitlelerde balgam sitolojisinin tanısal duyarlılığı %49 olarak belirtilmekteyken, santral yerleşimli lezyonlar için ise %71 olarak belirtilmiştir (90). Balgam indüksiyonu ve üst üste balgam örneği alınması tanısal duyarlılığı artırmaktadır (91).

2.1.5.2.4. TTİA ve Tru-Cut Biyopsi

Fiberoptik bronkoskopi ve EBUS ile ulaşılamayan periferik yerleşimli lezyonların tanısında görüntüleme yöntemleri eşliğinde TTİA ve Tru-cut biyopsi kullanılmaktadır. TTİA'nın akciğer kanseri teşhisi için duyarlılığı yaklaşık %90 olarak belirtilmiş, çapı < 2 cm olan lezyonlarda bu duyarlılık oranının azaldığı kaydedilmiştir. Tru-cut biyopsi ve TTİA işlemlerinin malignite tanısındaki duyarlılıkları birçok çalışmada benzer, bazı çalışmalarda ise Tru-cut biyopsi işleminin tanısal duyarlılığı daha yüksek bulunmuştur. Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise TTİA ve Tru-cut biyopsi işlemlerinin kombine kullanımının %97.6 duyarlılık oranıyla, tek tek kullanımlarına göre tanısal duyarlılığı artırdığı sonucuna varılmıştır (92). Floroskopi, ultrasonografi, MR, BT dahil olmak üzere görüntüleme rehberliği TTİA işlemi için çok önemlidir (93). TTİA'nın en sık görülen komplikasyonları pnömotoraks, pulmoner hemoraji ve hemoptizi olmakla beraber bronkoskopik işlemlere göre daha yüksek oranda pnömotoraks riski bulunmaktadır (75,94). İşlemin tanısal verimliliğini

artırmak ve genotipik değerlendirme amaçlı yeterli doku elde etmek için en az iki adet biyopsi alınması önerilmektedir (74).

2.1.5.2.5. Cerrahi

Primer tümöre yönelik daha az invaziv olan biyopsi prosedürleri tanısal olmadığında tanı ve evreleme için mediastinoskopi, VATS, video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA), transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi (TEMLA), anterior mediastinotomi gibi ek cerrahi teknikler gerekebilmektedir (95).

2.1.5.2.6. Torasentez ve Plevral Biyopsi

Akciğer kanserinin plevral tutulumu, plevral boşluğa yayılımı evrelemeyi ve tedaviyi etkileyeceğinden şüphelenilen her hastadan plevral sıvı sitolojisi istenmelidir. İlk torasentezde negatif bir sitoloji sonucu plevral tutulumu dışlamaz. Bu nedenle küratif tedaviye başlamadan önce torasentez tekrarı ve/veya torakoskopik değerlendirme önerilmektedir (3). Plevral sıvı sitolojisinin malign plevral efüzyonu olan hastalarda ortalama %72 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. Plevral boşluğa olan metastazların tanısı plevral biyopsi ile konulabilmektedir ve kapalı plevral biyopsi için tanısal verim %38 ile %47 iken, görüntüleme klavuzluğunda kapalı biyopsi için ise bu oran %75 ile %88 arasında değişmektedir. Plevranın torakoskopik biyopsisi ise %95 ila %97 arasında değişmekle beraber en yüksek tanısal verime sahiptir (69,75).

Plevral malignite tanı duyarlılığı torasentezle elde edilen plevral sıvı hacmine bağlı olduğu için mümkünse ultrasonografi eşliğinde torasentez ile optimum miktarda sıvı alınmasına özen gösterilmelidir. Uluslararası seröz sıvı sitopatolojisi raporlama sistemi en az 50-75 mL seröz sıvı alınmasını önermektedir; fakat yapılan çalışmalarda yeterlilik kriterleri konusunda farklı görüşler bildirilmiştir (96,97).

2.1.6. Akciğer Kanserinde Evreleme

Akciğer kanser evrelemesinde tümör özellikleri, lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığı olmak üzere 3 değerlendirilmenin baş harfleri ile kısaltılan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır ve bu sistem en son American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 2017 yılında güncellenmiştir (98). TNM evreleme tanımlayıcıları tablo 2, tablo 3, tablo 4, tablo 5 ve tablo 6’da özetlenmiştir. Akciğer kanserlerinin 8. TNM sınıflamasına göre 5 yıllık sağkalım oranları ise tablo 7’de verilmiştir (99).



Tablo 2. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması T tanımlaması (98)

TX	Primer tümörün saptanamaması veya balgamda ya da bronş lavajında ispat edilen malign hücrelere rağmen görüntüleme teknikleri veya bronkoskopi ile saptanamayan tümör
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm ,akciğer veya visseral plevra ile çevrili, ana bronş tutulumu ve bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinoma (Soliter adenokarsinom, baskın lepidik paternli, ≤ 3 cm ve herhangi bir odakta ≤ 5 mm invazyon)
T1a	En geniş çapı ≤ 1 cm olan tümör
T1b	En geniş çapı >1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör
T1c	En geniş çapı >2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör
T2	En geniş çapı >3 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör: -Karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan ancak karina invazyonu olmayan tümör -Visseral plevra invazyonu var -Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin bir kısmını veya tüm akciğeri içeren tümör (kısmi veya total atelektazi/pnömoni)
T2a	En geniş çapı >3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör
T2b	En geniş çapı >4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör
T3	En geniş çapı >5 ancak ≤ 7 cm olan tümör veya primer tümörle aynı lobda ayrı nodül/nodülleri olan tümör veya aşağıdaki yapılardan birini direkt invaze eden tümör varlığı: *Göğüs duvarı (parietal plevra ve süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard
T4	En geniş çapı >7 cm olan tümör veya aynı taraf fakat farklı lobda ayrı tümör nodül/nodülleri bulunması veya aşağıdaki yapılardan herhangi birini invaze eden tümör: -Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra cismi, karina

Tablo 3. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması N tanımlaması (98)

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral hiler veya peribronşiyal lenf bezlerine ve intrapulmoner lenf bezlerine metastaz
N2	İpsilateral mediastinal veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, hiler,veya ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklav küler lenf bezler ne metastaz

Tablo 4. Patolojik lenf nodu sayısı, yerleşimi, skip metastaz varlığına göre sınıflama (100)

N1a	Tek istasyonda N1
N1b	Birden fazla istasyonda N1
N2a1	N1 metastazı olmadan tek istasyonda N2
N2a2	N1 tutulumu ile birlikte tek istasyonda N2
N2b	Birden fazla istasyonda N2

Tablo 5. Akciğer kanseri 8.baskı TNM sınıflaması M tanımlaması (98)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül/nodüller, plevral ya da perikardiyal nodül/nodüller veya malign plevral ya da perikardiyal efüzyon
M1b	Tek bir ekstratorasik organda tek metastaz (bölgesel olmayan tek bir lenf nodu tutulumunu da içerir)
M1c	Ekstratorasik bir ya da daha fazla organda multipl metastaz

Tablo 6. Akciğer kanseri 8.baskı TNM gruplarına göre evreleme (101)

	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

Tablo 7. Akciğer kanserlerinin 8. TNM sınıflamasına göre 5 yıllık sağkalım oranları (99)

Klinik Evre	5 Yıllık Sağkalım
Evre IA1	%92
Evre IA2	%83
Evre IA3	%77
Evre IB	%68
Evre IIA	%60
Evre IIB	%53
Evre IIIA	%36
Evre IIIB	%26
Evre IIIC	%13
Evre IVA	%10
Evre IVB	%0

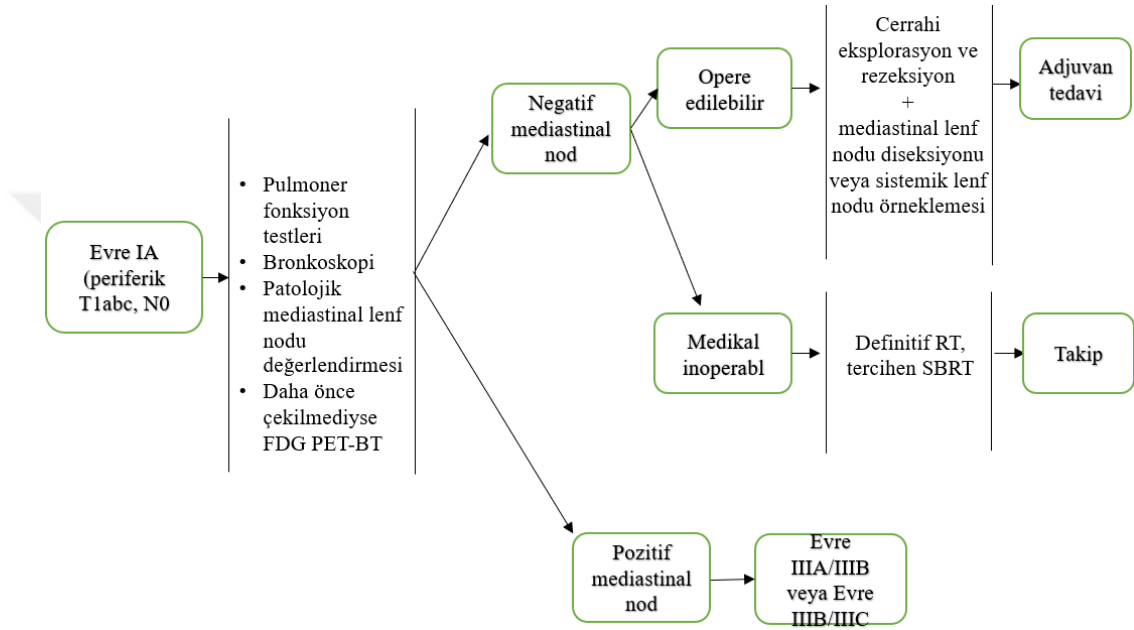
2.1.7. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

National Comprehensive Cancer Network 2023 klavuzuna göre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan hastalarda ilk değerlendirme aşağıdakileri içermelidir (3):

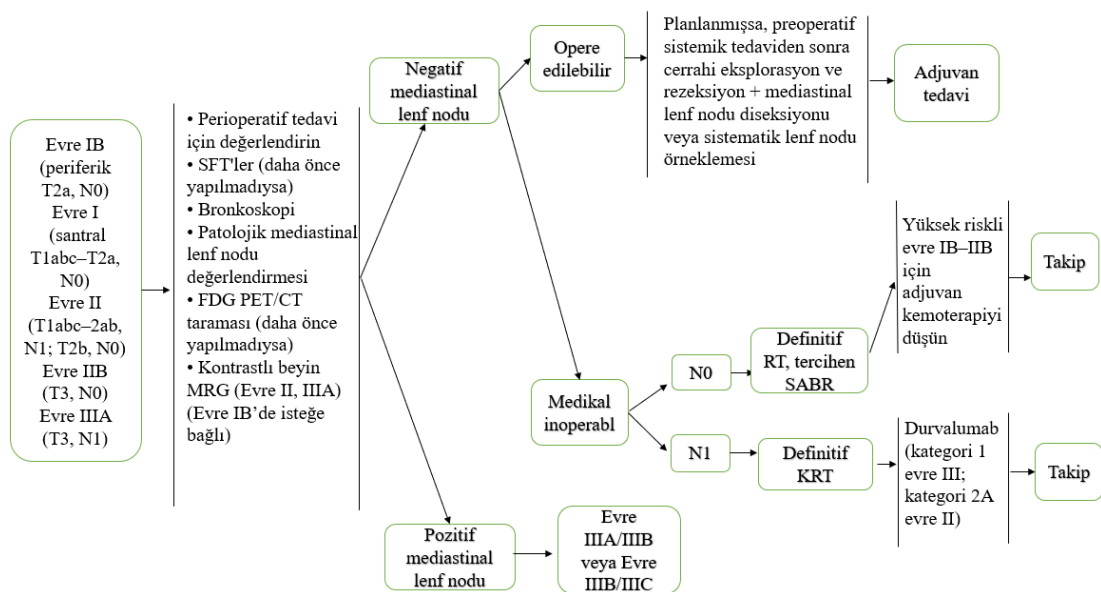
- Patolojik değerlendirme
- Performans durumu, kilo kaybı
- Kontrastlı toraks BT ve adrenal bezleri de kapsayacak şekilde üst abdomen BT
- Hemogram, biyokimya

- Sigarayı bıraktırmak için önerilenleri uygulama
- Entegre palyatif bakım için değerlendirme

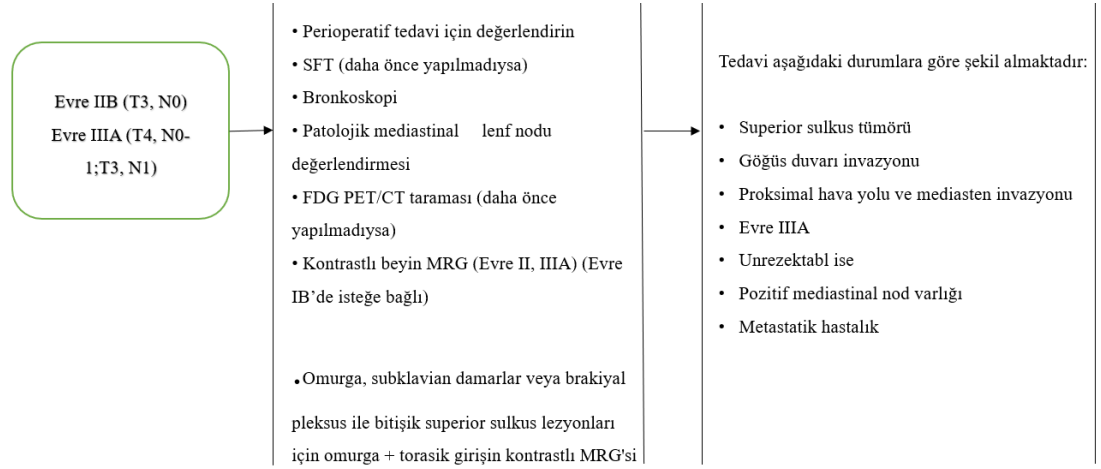
National Comprehensive Cancer Network 2023 klavuzuna göre KHDAK'lerinde evrelere göre tedavi öncesi değerlendirmeler, tedavi yaklaşımları ve cerrahi sınır durumuna göre izlenecek tedavi yolları şekil 3, 4, 5 ve 6'da özetlenmiştir (3).



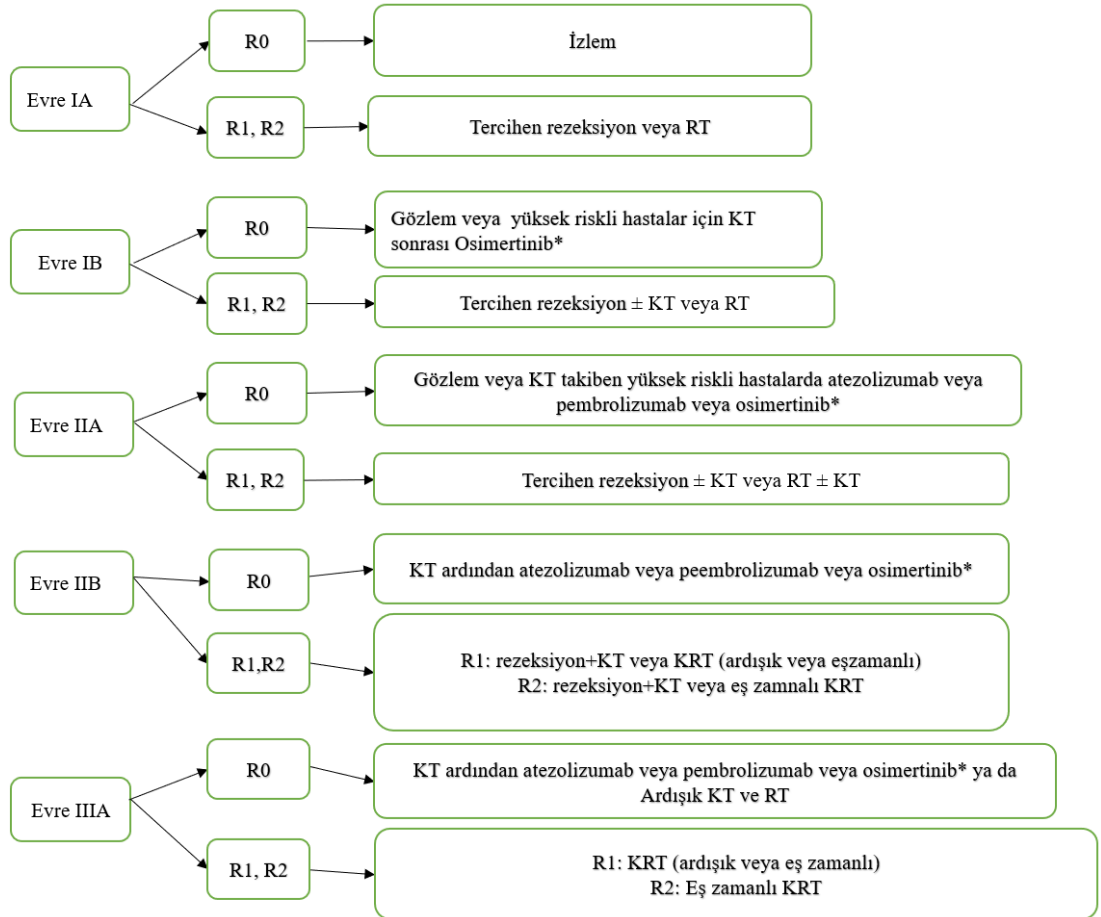
Şekil 3. Evre 1A hastaların tedavi için değerlendirilmesi



Şekil 4. Evre1B-3A hastaların tedavi için değerlendirilmesi



Şekil 5. Evre 2B-3A hastaların değerlendirilmesi



*: Daha önce adjuvan KT almış veya platin bazlı KT almaya uygun olmayan EGFR ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 L858R mutasyonu tespit edilen hastalar

Şekil 6. Evrelere göre cerrahi sınır pozitiflik durumlarına göre tedavi yaklaşımları

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tedavi; hastalığın evresine, tümörün histolojik tipine, genetik ve moleküler özelliğine, hastanın komorbiditelerine ve performans durumuna göre tek başına veya kombine olmak üzere genellikle cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi, moleküler hedefe yönelik tedaviyi içermektedir (4).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi evrelere bakılarak değerlendirilir. Evre I ve II erken evre olarak tanımlanır. Hastaların yaklaşık %30'u ise lokal ileri evre hastalık (T3-T4, N2-N3, evre IIIA-C) olarak sınıflandırılmıştır. Evre I, evre II ve evre IIIA (genellikle cerrahi operasyon esnasında N2 lenf nodu tutulumu tespit edildiğinde) hastalarda en yüksek küratif potansiyele sahip, standart tedavi yaklaşımı cerrahidir (4–6). Evreleme amaçlı PET-BT veya BT çekimleri cerrahi işlemden önceki 60 gün içinde yapılmalıdır (3).

Akciğer kanseri için cerrahi seçenekler arasında wedge rezeksiyonu, segmentektomi, lobektomi ve pnömonektomi yer alır (5). Bununla birlikte KHDAAK tedavisinde altın standart tedavi lobektomidir. Doğru bir patolojik TNM evrelemesi elde etmek için eksiksiz bir intraoperatif sistematik lenf nodu diseksiyonu gerekmektedir (102). N1 ve N2 lenf nodlarının rezeksiyonları akciğer kanser rezeksiyon operasyonunun rutin bir parçasıdır. En az 3 mediastinal lenf nodu (N2) örneklenmelidir (3). Mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile yapılan lobektominin 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %60'dır (103). Bununla beraber özellikle pulmoner fonksiyonu iyi olmayan, ciddi komorbiditeleri olan hastalarda lobektomi uygulanamayabilir. Bu gibi durumlarda sublobar rezeksiyon (segmentektomi veya wedge rezeksiyonu) uygulanabilmektedir. NCCN 2023 klavuzuna göre sublobar rezeksiyon endikasyonları şöyledir (3):

- Pulmoner rezerv yetersizliği ve komorbiditeler nedeniyle lobektominin kontrendike olması
- Periferik nodül boyutu 2 cm ve altında olup aşağıdakilerin en az 1'i:
 - Saf adenokarsinoma insitu histolojisi
 - BT'de gözlenen nodülün %50 ve daha fazla buzlu cam içermesi
 - Radyolojik izlemde tümörde uzun bir ikiye katlanma süresi (>400 gün)

Bazı tümör tipleri için, nüks oranı esas olarak ilk cerrahi rezeksiyonun yeterliliğine bağlıdır. Sublobar rezeksiyonların lobektomiye göre nüks oranları daha yüksek bulunmakla beraber özellikle erken evre KHDAK'de standart lobektomi yapılan hastalar ile sublobar rezeksiyon uygulanan hastalar arasında sağkalımda anlamlı bir fark olmadığını savunan görüşler de mevcuttur (103).

Tamamen rezeke edilmiş erken evre KHDAK'de postoperatif radyoterapi önerilmezken cerrahi sınırın pozitif olduğu durumlarda düşünülmelidir.

Cerrahi sınırın pozitifliğinde (R1, R2), kötü diferansiye tümörlerde, tümör boyutu 4 cm üzerindeyse, wedge rezeksiyon uygulanmışsa, visseral plevra tutulumu veya vasküler invazyon durumu mevcutsa, lenf nodu tutulumu durumu bilinmiyorsa (Nx), evre II ve III KHDAK hastalarında adjuvan kemoterapi endikasyonu vardır ve adjuvan kemoterapi tedavisi için ise sisplatin içeren ikili kombinasyon tercih edilmektedir (6,104). N1 ve N2 tutulumu olan evre II ve III hastalar için adjuvan kemoterapinin yararı 5 yıllık sağkalımda %4-%5 iyileşme sağladığı kanıtlanmıştır. Evre IA'da ise adjuvan kemoterapi önerilmemektedir (104). Ameliyat sonrası hem kemoterapi hem de radyoterapi uygulanacaksa kemoterapiden sonra radyoterapi uygulanması önerilmektedir (104).

Erken evre KHDAK'de standart tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyon olmasına rağmen, akciğer kanserli hastalarda sık karşılaşılan komorbiditeler nedeniyle cerrahi yöntem uygulanamayabilir. Bu durum definitif radyoterapiyi gündeme getirmiştir. Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT), erken evre KHDAK'nin tedavisinde, özellikle de diğer tedavi seçenekleri sınırlı olan tıbbi olarak inoperabl hastalar için önemli bir role sahiptir. Ayrıca SBRT, radyografi ve klinik olarak malign bir akciğer lezyonu ile uyumlu fakat biyopsiyi reddeden, biyopsi ile tanı konulamayan veya biyopsi için risklere sahip hastalarda da verilmesi önerilmektedir (105).

Evre II medikal inoperabl hasta, N0 ise SBRT, N1 ise kemoradyoterapi önerilmektedir (106).

Lokal ileri evre hastalık, cerrahi ve sistemik tedavi prosedürleri arasındaki gri zonlu oluşturur. Evre III KHDAK hastaları lokal ileri evre olarak tanımlanmaktadır (89). Evre III KHDAK hastalarının çoğu inoperabldır ve güncel önerilen tedavi prosedürü eş zamanlı kemoradyoterapi ve ardından immünoterapidir (4). Rezeke

edilebilen veya edilemeyen lokal ileri evre tümörlerde platin bazlı kemoterapi sağkalımı iyileştirdiğinden tedavinin önemli bir parçası olmuştur (104).

Opere edilebilir N2 hastalığı olan lokal ileri evre hastalarda mediastenin patolojik evrelemesi önerilir (104). İnvaziv yöntemlerle N3 lenf nodlarının tutulumunun multidisipliner konsensüs ile dışlandığı, primer tümörün ve tutulan lenf nodunun tam rezeksiyonunun mümkün olduğu (R0) düşünüldüğünde, perioperatif (90 günlük) mortalitenin düşük ($\leq$ %5) beklendiği, tek istasyonlu N2 hastalığında rezeksiyon tedavisi uygulanabilmektedir(104,107).

Yeterli değerlendirmelere rağmen preoperatif dönemde saptanmayıp, intraoperatif tespit edilen N2 tutulumu mevcudiyetinde, mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile beraber planlanan rezeksiyona devam edilmelidir. Eğer VATS işlemi kullanılıyorsa operasyonu durdurup indüksiyon tedavisi düşünülebilir veya operasyona devam edilebilir (3). Operasyon esnasında farkedilen N2 tutulumu varlığında cerrahiye adjuvan kemoterapi takip etmelidir. Tam rezeksiyon durumunda, postoperatif radyoterapinin tedaviye eklenmesi rutin olarak önerilmemekle beraber bireysel risk değerlendirilmesi yapılmalıdır (104).

Tek istasyon N2 tutulumu varlığı preoperatif dönemde patolojik olarak kanıtlanmışsa tedavi seçenekleri önerileri: Neoadjuvan kemoterapi ardından cerrahi veya neoadjuvan kemoradyoterapi ardından cerrahi ve adjuvan kemoterapi (verilmemişse radyoterapi) ve atezolizumab tedavisidir (104,107). Çok istasyonlu N2 veya N3 tutulumunda ise eş zamanlı definitif kemoradyoterapi tercih edilmektedir (104). NCCN üye kuruluşlarının 1/3'ü neoadjuvan kemoradyoterapi kullanmaktayken, 2/3'ü neoadjuvan KT tedavisini kullanmaktadır. Daha yüksek toksisite oranlarına rağmen neoadjuvan kemoradyoterapinin patolojik tam yanıt ve negatif mediastinal lenf nodu üzerine etkisi daha fazladır (3).

Superior sulkus tümörlerinde ise potansiyel olarak rezektabl ise preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmalıdır (107).

Rezektabl olmayan lokal ileri evre KHDAK'lerinde önerilen tedavi 5 yıllık sağkalım oranlarının daha yüksek olması sebebiyle eşzamanlı kemoradyoterapidir ve kombine edilecek kemoterapi ajanının sisplatin bazlı olması tercih edilir; fakat yaşlı ve komorbiditeleri olan hastalarda eş zamanlı yerine ardışık tedavi tercih edilebilir (104).

Evre IIB ve evre IIIA hastalığı için tedavi öncesinde, özellikle multidisipliner tartışma önerilir. Evre II-III A hastalığı için Adjuvan platin bazlı kemoterapi, 5 yılda mutlak ölüm riskinde %5.4'lük bir azalma ile tavsiye edilirken, nüks oranları yüksektir ve nispeten yüksek bir toksisite oranına sahiptir. Şimdiye kadar, hedefe yönelik tedaviler, erken evre hastalarda genel bir sağkalım yararı göstermemiştir (4).

İlk tedavi sırasında hastalık progresyonu olmadan eşzamanlı kemoradyoterapi alan evre III KHD AK'lı hastalara 12 aya kadar konsolidasyon durvalumab önerilmelidir (107). İmmünoterapi, lokal ileri evre KHD AK hastalarında sağkalım yararı göstermiştir. PACIFIC çalışmasında, rezeke edilemeyen evre III KHD AK hastalarında konsolidasyon tedavisi olarak anti-PD-L1 ajanı durvalumab ve plaseboyu karşılaştıran bir faz III randomize çalışma, kemoradyoterapiden sonra durvalumab alan hastaların genel sağkalımında kayda değer bir iyileşme göstermiştir. Hedefe yönelik tedavi için genetik değişikliği olmayan ve PD-1/PD-L1 inhibitörlerine kontrendikasyonu olmayan hastalarda, monoterapi veya kombinasyon halinde immünoterapi, ileri evre skuamöz ve skuamöz olmayan akciğer kanseri için standart tedavi haline gelmiştir. İleri evre KHD AK hastalarında kullanılan kontrol noktası inhibitörleri anti-PD-1 pembrolizumab ve nivolumab'dır; anti-PD-L1 inhibitörleri atezolizumab ve anti-CTLA 4 inhibitörü ipilimumab'tır (4).

Epidermal growth factor reseptörü ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 L858R mutasyonu olan evre III KHD AK'lı hastalara rezeksiyon sonrası platin bazlı kemoterapiden sonra adjuvan osimertinib önerilebilir (107).

2.1.8. Moleküler Biyobelirteçler ve Hedefe Yönelik Tedavi

Metastatik ileri evre KHD AK hastalarının prognozu kötüdür ve ortalama sağkalım süresi yaklaşık 1 yıldır ancak özellikle adenokarsinomda olmak üzere belirli spesifik moleküler değişikliklere sahip birçok hastada, hedefe yönelik tedaviler sağkalımı iyileştirmektedir. Bu yüzden ileri evre akciğer kanseri olan hastalara onkojenik genomik değişiklikleri test etmek için gerekli moleküler testler uygulanmalıdır (7). Bu somatik genomik değişiklikler (moleküler biyobelirteçler) gen mutasyon ve füzyonlarını içerir. NGS, bu somatik genomik değişiklikleri tespit etmek için tasarlanmış, mutasyon panellerini ve gen füzyonlarını tespit edebilen bir tür geniş

moleküler profillemeye sistemidir (8). Bu sürücü mutasyon analizleri nonskuamöz KHDAK hastaları için önerilmekle beraber hiç sigara içmemiş veya çok az sigara içmiş skuamöz hücreli akciğer karsinomu tanılı hastalarda da uygulanabilmektedir (9). Moleküler testler ile araştırılan ve EGFR, ALK, KRAS, ROS1, RET, BRAF V600E, MET Exon 14 ve NTRK genetik değişikliklerini hedef alan tirozin kinaz inhibitörleri artık KHDAK hastalarının çeşitli alt tiplerinin tedavisi için onaylanmıştır (4).

Moleküler analizlerin yapıldığı tüm laboratuvarlar minimum olarak EGFR, ALK ve ROS1 genetik değişikliklerini araştırabilmelidir. BRAF, MET, RET, ERBB2 (HER2) ve KRAS testleri ise ikinci bir gen grubu olarak araştırılır (7).

2.1.8.1. EGFR Mutasyonları

Epidermal growth factor reseptörü normalde epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir reseptör tirozin kinazdır. KHDAK hastalarının yaklaşık %10-30'u EGFR geninin tirozin kinaz alanında aktive edici mutasyonları barındırır ve insidansı Asyalılarda %60'a kadar çıkmaktadır (4). EGFR mutasyonları genellikle sigara içmeyen, kadın, Doğu Asya kökenli, adenokarsinom hastalarında görülür (108). EGFR mutasyonlarının büyük çoğunluğunu ekzon 19 delesyonları ve ekzon 21-L858R nokta mutasyonu oluşturur ve bu mutasyonlar tirozin kinaz aktivasyonuna neden oldukları için aktive edici mutasyonlar olarak bilinir. Bu iki mutasyon EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine yönelik duyarlılık ile ilişkilidir (109). Nadir bir mutasyon olan, EGFR ekzon 20 mutasyonu saptanan hastalar ise genellikle hedefe yönelik tedavilere dirençlidir (110). EGFR Tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi gören hastaların büyük bir kısmında ilaca karşı direnç ve relaps görülmektedir. Bu direncin büyük kısmı diğer EGFR mutasyonlarına uygun tedavi sürecinde gelişen bir mutasyon olan T790M'den kaynaklanır (111). NCCN 2023 klavuzuna göre EGFR mutasyonuna sahip hastalara uygulanabilecek TKİ tedavileri tablo 8'de verilmiştir. Cetuximab, EGFR'yi hedef alan monoklonal bir antikordur. Veriler, bir afatinib / cetuximab rejiminin, erlotinib, afatinib veya gefitinib aldıktan sonra ve kemoterapiden sonra ilerleyen hastalar için yararlı olabileceğini düşündürmektedir (8).

2.1.8.2. ALK Mutasyonları

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %5'i ALK gen yeniden düzenlemelerine sahiptir. En sık kromozomal bir insersiyon olan EML4-ALK füzyon rearranjmanı şeklinde saptanmaktadır (112). ALK gen değişikliği FISH ve immunohistokimyasal yöntemlerle araştırılabilmektedir (113).

İmmünohistokimya, ALK testi için FISH'e eşdeğer bir alternatiftir (114). ALK yeniden düzenlemelerine sahip hastaların %95'i EGFR'ye yönelik tedaviye dirençlidir, ancak çoğu genç ve sigara kullanmayan ya da hafif sigara içicileri olmak üzere EGFR mutasyonları olan hastalara benzer klinik özelliklere sahiptir (115). NCCN 2023 klavuzuna göre ALK pozitif metastatik KHDAK hastaları için önerilen tirozin kinaz inhibitörleri tablo 8'de verilmiştir.

2.1.8.3. ROS1 Mutasyonları

ROS1, insülin reseptör ailesinin bir reseptör tirozin kinazıdır (116). KHDAK hastalarının %1-2'sinde ROS1 yeniden düzenlenmesi görülmektedir. ALK ve ROS1 tirozin kinaz alanları arasında yüksek derecede bir homoloji mevcuttur. ROS1 moleküler değişikliğini gösterebilmek için FISH, Real Time PCR, NGS gibi pek çok yöntem kullanılmaktadır (116,117). ROS1 ve ALK için uygulanan FISH yöntemi aynı olup, pozitiflik sınır değeri %15 ve üstü olarak belirlenmiştir. Spesifitenin düşük olması nedeniyle immünohistokimya yöntemiyle saptanan ROS1 pozitifliğinin başka bir yöntemle doğrulanması önerilmektedir (118,119). NCCN 2023 klavuzuna göre ROS1 pozitif metastatik KHDAK hastaları için önerilen tirozin kinaz inhibitörleri tablo 8'de verilmiştir.

2.1.8.4. KRAS Mutasyonları

KRAS GTPaz aktivitesine sahip bir G proteindir. KRAS mutasyonu akciğer kanserinde en sık görülen sürücü mutasyonlardandır (9). KHDAK'lerinin yaklaşık %25'inde KRAS mutasyonları görülmektedir (120). Hiç sigara kullanmamış akciğer kanseri hastalarının %5'inde de KRAS mutasyonu bildirilmiştir (7).

KRAS mutasyonları esas olarak batı Avrupalı hastalarda gözlenmiş olup sigara kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. EGFR ve KRAS mutasyonlarının birbirini dışladığı düşünülmektedir (108). NCCN 2023 klavuzuna göre KRAS pG12C pozitif KHDAK hastaları için önerilen tirozin kinaz inhibitörleri tablo 8’de verilmiştir.

2.1.8.5. RET Mutasyonları

RET KHDAK’lerinde yeniden düzenlenebilen bir reseptör tirozin kinazdır (3). KHDAK'lerinin %1-2'sinde RET gen düzenlemeleri tanımlanmıştır (4). RET gen değişiklikleri hiç sigara kullanmamış veya çok az kullanmış hastalarda görülür (121). RET gen değişiklikleri FISH yöntemiyle saptanabilmekle beraber NGS veya PCR yöntemlerinin daha faydalı olduğu düşünülmektedir (122). NCCN 2023 klavuzuna göre RET pozitif KHDAK hastaları için önerilen tirozin kinaz inhibitörleri tablo 8’de verilmiştir.

2.1.8.6. MET Mutasyonları

MET ekzon 14 atlama mutasyonu KHDAK hastalarının %2-4'ünde ortaya çıkabilmektedir (4). MET bir reseptör tirozin kinazdır. MET gen değişiklikleri FISH, NGS ve Real time PCR yöntemleriyle saptanabilmektedir. EGFR inhibitörlerine karşı gelişen direnç mekanizmalarından biri de kazanılmış MET amplifikasyonudur (123). Crizotinib MET tirozin kinazların inhibe eder (8). Kapmatinib ve tepotinib, MET ekzon 14 atlama mutasyonları ve yüksek seviyeli MET amplifikasyonu dahil olmak üzere çeşitli MET tirozin kinazlarını inhibe eder (8). NCCN 2023 klavuzuna göre MET pozitif KHDAK hastaları için önerilen tirozin kinaz inhibitörleri tablo 8’de verilmiştir.

2.1.8.7. BRAF Mutasyonları

BRAF, MAP/ERK sinyal yolunun bir parçası olan bir serin treonin kinazdır. BRAF V600E, BRAF noktası mutasyonlarının en yaygın olanıdır. BRAF V600E mutasyonu KHDAK hastalarının % 1-3'ünde bulunur ve V600E harici diğer BRAF mutasyonları için spesifik hedefe yönelik tedavi mevcut değildir. BRAF V600E

mutasyonları olan hastaların tipik olarak sigara kullanım öyküsü mevcuttur (8). BRAF testi başlangıçta da istenebileceği gibi rutin olarak bakılan EGFR, ALK ve ROS1 testleri negatif sonuçlandığında gerçekleştirilen daha büyük test panellerinin bir parçası olarak araştırmak daha uygundur (7). NCCN, BRAF V600E mutasyonları saptanan hastalar için Food and Drug Administration (FDA) onayıyla dabrafenib/trametinib kombinasyon tedavisini önermiştir. Kombinasyon tedavisini tolere edemeyen hastalara ise dabrafenib veya vemurafenib ile tek ajan tedavisi önerilir (4,8). NCCN 2023 klavuzuna göre BRAF pozitif metastatik KHDAK hastaları için önerilen tirozin kinaz inhibitörleri tablo 8’de verilmiştir.

2.1.8.8. NTRK1/2/3 Gen Füzyonları

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %0,2'sinde NTRK gen füzyonları bulunur. NTRK 1/2/3 gen füzyonlarının varlığı oral tirozin kinaz inhibitörlerine yanıtla ilişkilidir. İmmunohistokimya, FISH, NGS, PCR testleriyle yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. FISH testi ile tam analiz için en az 3 prob seti gerekebilir (3,4) ve bunun için hem entrektinib hem de larotrektenib tedavi seçenekleridir (tablo 8) (4).

2.1.8.9. ERBB2/HER2 Gen Mutasyonu

ERBB2’deki mutasyonlar en yaygın olarak ekzon 20’deki insersiyon ve duplikasyonlarken diğer aktive edici mutasyonlar daha nadir gözlenir. ERBB2’deki aktive edici mutasyonlar anti-HER2 hedefli tedavilere yanıt ile ilişkilidir. Mutasyon spektrumu en iyi NGS tabanlı testlerle araştırılır (3). NCCN 2023 klavuzuna göre ERBB2 pozitif KHDAK hastaları için önerilen tirozin kinaz inhibitörleri tablo 8’de verilmiştir.

2.1.8.10. Programmed death-ligand 1 (PD-L1)

Programmed death-ligand 1 tümör hücreleri üzerinde eksprese edilebilen ve T hücre aracılı hücre ölümünü inhibe edebilen ko-regülatör bir moleküldür. T hücreleri

ise PD-L1 (CD274) veya PD-L2 (CD273) ligandlara bağlanarak negatif düzenleyici etki gösteren Programmed death-1 (PD-1)'i eksprese eder. PD-L1 varlığında, T hücre aktivitesi baskılanır. Kontrol noktası inhibitör antikorları PD-1 ve PD-L1 etkileşimini bloke ederek endojen T hücrelerinin antitümör etkilerine yardım eder. İmmunohistokimya yöntemi PD-L1 varlığını test etmek için kullanılabilir. Onkojenik sürücü mutasyonuna sahip hastalarda PD-L1 ekspresyonu yüksek saptansa da onkojenik sürücü mutasyonuna yönelik tedavi immün kontrol noktası inhibitörüyle tedaviden öncelikli olmalıdır (3).



Tablo 8. İleri evre veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında moleküler hedefe yönelik tedaviler (3)

EGFR Ekzon 19 Delesyon veya Ekzon 21 L858R İlk basamak tedavi - Afatinib - Erlotinib - Dacomitinib - Gefitinib - Osimertinib - Erlotinib + ramucirumab - Erlotinib + bevacizumab Devam tedavisi - Osimertinib	KRAS G12C Mutasyonu - Sotorasib - Adagrasib	BRAF V600 Mutasyonu İlk basamak tedavi - Dabrafenib/trametinib - Dabrafenib - Vemurafenib Devam tedavisi - Dabrafenib/trametinib
	RET Rearranjmanı İlk basamak/devam tedavisi - Selpercatinib - Pralsetinib - cabozantinib	MET Ekzon 14 Atlama Mutasyonu İlk basamak/devam tedavisi - Capmatinib - Crizotinib - Tepotinib
	ALK Rearranjmanı İlk basamak tedavi - Alectinib - Brigatinib - Ceritinib - Crizotinib - Lorlatinib Devam tedavisi - Alectinib - Brigatinib - Ceritinib - Lorlatinib	
	ERBB2 (HER2) Mutasyonu Devam tedavisi - Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki - Ado-trastuzumab emtansine	EGFR Ekzon 20 İnsersiyon Mutasyon - Amivantamab-vmjw - mobocertinib
EGFR S768I, L861Q, G719X İlk basamak tedavi - Afatinib - Erlotinib - Dacomitinib - Gefitinib - simertinib Devam tedavisi - Osimertinib	ROS1 Rearranjmanı İlk basamak tedavi - Ceritinib - Crizotinib - Entrectinib Devam tedavisi - Lorlatinib - Entrectinib	NTRK1/2/3 Gen Füzyonu İlk basamak/devam tedavisi - Larotrectinib - Entrectinib

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmamız Sağlık Bakanlığı onayı ve takiben SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Komite ve Etik Kurulu onayı alınarak (onay no:2022-188, onay tarihi 13.01.2022), Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamız retrospektif, gözlemsel, çok merkezli bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. Örneklem büyüklüğü, tip 1 hata oranı 0.05 ve çalışmanın gücü %80 hedeflendiğinde yaklaşık 195 hasta olarak hesaplanmıştır.

2019-2022 tarihleri arasında SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi göğüs hastalıkları ve onkoloji polikliniklerine başvuran ve TTİA, Tru-cut biyopsi, EBUS-TBİA, Bronş biyopsisi, Periferik Lenf nodu biyopsisi, Plevral mayi örnekleme, TBİA olarak belirlediğimiz tanısal yöntemlerle KHDAK tanısı alıp, SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Genetik tanı merkezlerinde moleküler analiz çalışmaları yapılmış olan 223 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Veri kaybı olan 15 hasta dışlandıktan sonra 208 hasta verileri analize alınmıştır. 126 hastanın moleküler analiz çalışmaları SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik tanı merkezinde, 82 hastanın moleküler analiz çalışmaları Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Genetik tanı merkezinde yapılmış olup, bu hastaların dosyalarındaki bilgilere ulaşıldı. Hastaların demografik özelliklerine, sigara öyküsü, uygulanan tanı yöntemine, tümörün histolojik tipine, biyopsi işlem dönemindeki tümör evresine, tanısal yöntemin varsa komplikasyonlarına bakıldı. Tanı yöntemi EBUS-TBİA ise; örneklenen toplam istasyon sayısı ve bir istasyonun kaç kez örneklendiği, bronş biyopsisi ise endobronşiyal lezyon olup olmadığı, plevral mayi örnekleme ise örneklenen plevral mayi miktarı, TTİA ve Tru-Cut biyopsi ise biyopsinin yapıldığı lezyonun lokalizasyonu (santral veya periferik), lezyonun radyolojik görünümü (kitle, nodül veya konsolidasyon), radyolojik nekroz görünümü olup olmadığı ve PET-BT çekiminin biyopsi işleminden önce yapılıp yapılmadığı incelendi.

Moleküler patoloji laboratuvarlarında ise analiz için gönderilen materyallerin yeterlilik ve yetersizlik mevcudiyeti, histopatolojik özellikleri (nekroz, inflamasyon, yoğun stromal reaksiyon, kan elemanları, fibrin, ezilme artefaktları varlığı), örneklenen dokudaki tümör hücre sayısı ve tümör hücre oranı, NGS/ Real Time PCR raporları, hedefe yönelik mutasyon varlığı ve çeşidi, NGS örnekleme yöntemi (parafin blok/ periferik yayma), NGS ile tespit edilen tümör DNA miktarı, Immünohistokimya ve FISH analiz raporları kaydedildi.

Kartal Şehir Hastanesinde uygulanan moleküler analizlerde parafin blokta işaretlenen tümör alanında elde edilen kesitlerde, formalin ile fikse parafin dokuda uygulanan DNA ekstraksiyon kiti (AmoyDx FFPE DNA kiti) ile DNA ekstrakte edildi. Genomik DNA, mutasyon tespit kitleri ile gen bölgeleri Real Time PCR yöntemi ile analiz edilmiştir.

3.2. ÇALIŞMANIN POPÜLASYONU

3.2.1. Dahil Etme Kriterleri

Çalışmaya aşağıdaki kriterleri sağlayan hastalar dahil edilmiştir:

- 18 yaşından büyük hastalar
- TTİA, Tru-cut biyopsi, EBUS-TBİA, Bronş biyopsisi, Periferik Lenf nodu biyopsisi, Plevral mayi örnekleme, TBİA tanısal yöntemleriyle KHDAK tanısı alanlar
- SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi veya Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Genetik tanı merkezlerinde moleküler analiz çalışmaları yapılmış olanlar
- Bu çalışma için onam formu alınan hastalar

3.2.2. Dışlama Kriterleri

Aşağıdaki kriterleri sağlayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

- 18 yaşından küçük hastalar
- Belirlediğimiz tanısal yöntemler harici bir yöntem ile tanı alan hastalar

- Biyopsi materyallerinden moleküler analiz çalışmaları yapılmamış hastalar
- Çalışma için onam alınamamış hastalar

3.3. SONLANIM ÖLÇÜTLERİNİN TANIMLANMASI

Çalışmanın primer sonlanım noktası küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde tanısal yöntemlerin moleküler analizlerdeki yeterliliğini ve yetersizlik sebeplerini tespit etmek olarak belirlendi.

Çalışmanın sekonder sonlanım noktaları hastanın demografik özelliklerinin, sigara kullanım öyküsünün, tümör tipinin moleküler analiz yeterliliği ve hedefe yönelik mutasyon pozitifliği tespit edilme oranı ile ilişkisini tespit etmek ve örneklenen plevral mayi miktarının plevral mayi örnekleme (torasentez) yönteminin moleküler analiz çalışmalarındaki performansına olan etkisi, endobronşiyal lezyon varlığının bronş biyopsi işleminin moleküler analiz çalışmalarındaki performansına etkisi; TTİA ve Tru-Cut biyopsi işlemi öncesinde çekilmiş PET-BT varlığının, biyopsinin yapıldığı lezyonun lokalizasyonun (santral veya periferik), lezyonun radyolojik görünümünün (kitle, nodül veya konsolidasyon), radyolojik nekroz varlığının TTİA ve Tru-Cut biyopsi işleminin moleküler analiz çalışmalarındaki performansına etkisini araştırmak olarak belirlendi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada 208 hastaya ait veriler değerlendirilmiştir. Verilerin analizi *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 Statistics* paket programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Hastaların genel özellikleri, tümör özellikleri, tanısal yöntemler, mutasyon pozitifliği ve örneklem yeterliliği gibi kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Hastaların sayısal değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık değerlerine bakılarak karar verilmiştir. Dokudaki tümörlü hücre oranlarının normal dağılımın kurallarına uyduğu görülmüştür. Normal dağılımda alınan referans değer $\pm 1,5$ arasındadır. Kanser hastaların genel özellikleri, tümör özellikleri, tanısal yöntemler ve mutasyon pozitifliğine göre örnekleme yeterliliklerinin dağılımlarının karşılaştırılmasında *Ki-Kare* testi kullanılmıştır.

Hastaların hücre yeterliliğine göre dokuda tümörlü hücre oranlarının karşılaştırılmasında *One Way ANOVA*, mutasyon pozitifliği için *Independent Sample T Testi* kullanılmıştır. Tüm çalışmada anlamlılık düzeyleri 0,05 ve 0,01 değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmaya katılan araştırmacıların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.



4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan toplam 223 hasta dahil edildi. Veri kaybı olan 15 hasta dışlandıktan sonra 208 hasta analize alındı. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan hastaların genel özellikleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan hastaların genel özellikleri

Hasta özellikleri		F	%
Cinsiyet	Erkek	164	78,8
	Kadın	44	21,2
Yaş	50 yaş altı	25	12,0
	50-65 yaş arası	92	44,2
	65 yaş ve üzeri	91	43,8
Yaş	Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)	62,02±10,19 62 (32-87)	
Mutasyon çalışılan kurum	Haseki EAH	126	60,6
	Kartal Şehir Hastanesi	82	39,4
Sigara içme durumu	Yok	54	26,0
	Var	154	74,0
Sigara paket-yıl (sadece sigara içen)	Ort.±S.S Med. (Min.-Max.)	43,83±21,39 40 (2-120)	

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, Ort.: Ortalama, S.S.: Standart sapma, Med.: Medyan, Min.: Minimum, Max.: Maximum

Çalışmaya dahil olan hastaların %78,8’i (164 kişi) erkek ve %21,2’si (44 kişi) kadındır. Hastaların yaş ortalaması 62,02’dir. Hastaların %12’si (25 kişi) 50 yaş ve altı, %44,2’si (92 kişi) 50-65 yaş arası ve %43,8’i (91 kişi) 65 yaş ve üzeridir (tablo 9).

Hastaların %74’ü (154 kişi) sigara içmektedir. Sigara içen hastaların içtiği sigara paket-yıl ortalaması 43,83’tür (tablo 9).

4.2. TUMÖR ÖZELLİKLERİ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan hastaların tümör özellikleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri tanısı konulan hastaların tümör özellikleri

Tümör özellikleri		<i>F</i>	%
Tümör tipi	Sınıflandırılmayan	47	22,6
	Adenokarsinom	128	61,5
	Skuamöz hücreli karsinom	33	15,9
Tümör evresi	3A	15	7,2
	3B	20	9,6
	3C	13	6,3
	4	160	76,9
Materyalden elde edilen tümör hücre sayısı	<100	27	12,9
	100-500	125	60,1
	501-1000	33	15,9
	>1000	23	11,1
Dokudaki tümör hücre oranı (%)	Ort.±S.S	29,31±17,72	
	Med (Min.-Max.)	30 (1-90)	
Tümör yerleşim yeri	Santral	101	48,60
	Periferik	107	51,40
Tümörün yerleşim yönü	Sağ	114	54,80
	Sol	86	41,35
	Bilateral	8	3,85
Radyolojik görünüm	Nodül	39	18,8
	Kitle	159	76,4
	Kavite	5	2,4
	Konsolidasyon	5	2,4

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, Ort.: Ortalama, S.S.: Standart sapma, Med.: Medyan, Min.: Minimum, Max.: Maximum

Tümör materyallerinin 128’i (%61,5) adenokarsinom, 33’ü (%15,9) skuamöz hücreli karsinom, 47’si (%22,6) sınıflandırılmayan tipteydi.

Hastaların tanısız işlem dönemindeki tümör evreleri incelendiğinde; 15’i (%7,2) Evre 3A, 20’si (%9,6) Evre 3B, 13’ü (%6,3) Evre 3C, 160’ı (%76,9) Evre 4’tür.

Biyopsi materyallerinden elde edilen tümör hücre sayısı; %12,9’unda (27 hasta) 100’ün altında, %60,1’inde (125 hasta) 100-500 arasında, %15,9’unda (33 hasta) 501-1000 arasında ve %11,1’inde (23 hasta) ise 1000’in üzerinde olduğu görülmüştür. Ayrıca hastaların dokulardaki tümör hücre oranları ortalaması %29,31’dir. Bu oranların %1 ile %90 arasında değiştiği görülmüştür.

Radyolojik olarak tümör yerleşimlerine bakıldığında ise %48,6’sının (101 hasta) santral yerleşimli ve %51,4’ünün (107 hasta) periferik yerleşimli olduğu görülmüştür. %54,8’i (114 hasta) sağ hemitoraks, %41,35’ü (86 hasta) sol hemitoraks ve %3,85’i (8 hasta) ise bilateral yerleşimlidir. Tümörlerin radyolojik görünimleri incelendiğinde ise; %18,8’inin (39 hasta) nodül şeklinde, %76,4’ünün (159 hasta) kitle şeklinde, %2,4’ünün (5 hasta) kavite şeklinde ve %2,4’ünün (5 hasta) ise konsolidasyon şeklinde olduğu görülmüştür.

4.3. TANISAL YÖNTEMLER, ÖRNEK YETERLİLİĞİ, MUTASYON ORANLARI VE ÇEŞİTLİ DEĞİŞKENLERİN İNCELENMESİ

Genel olarak hastalardan alınan materyallerin moleküler analiz çalışmaları için kabul edilen yeterlilik oranları incelendiğinde; 171 tanesi (%82,2) yeterli, 12’si (%5,8) suboptimal, 25’i (%12) yetersiz kabul edilmiştir (tablo 11).

Yetersizlik ve suboptimallik sebepleri incelendiğinde; %85,1’inde (177) hücre sayısı yeterli iken, %14,9’unda (31) hücre sayısı yetersizdir. Biyopsi materyallerinin %13’ünde (n=27) patolojik nekroz, %2,4’ünde patolojik inflamasyon (n=5) ve %22,1’inde (n=46) bol fibrin, kan elemanları ve ezilme artefaktı olmak üzere diğer histopatolojik özellikler tespit edilmiştir (tablo 11).

Tablo 11. KHDAK’lerinde kullanılan tanısal yöntemlerin örnek yeterliliği ve yetersizlik sebeplerinin incelenmesi

Değişkenler		F	%
Örnek yeterliliği	Yetersiz	25	12,0
	Yeterli	171	82,2
	Suboptimal	12	5,8
Yetersizlik sebepleri			
Hücre sayısı yetersizliği	Yok	177	85,1
	Var	31	14,9
Patolojik nekroz	Yok	181	87,0
	Var	27	13,0
Yoğun stromal reaksiyon varlığı	Yok	208	100
	Var	0	0,00
Patolojik inflamasyon	Yok	203	97,6
	Var	5	2,4
Diğer Histopatolojik özellikler	Yok	162	77,9
	Var	46	22,1

Yeterlilik oranların tanısal yöntemlere göre dağılımları incelendiğinde ise; hastaların 78’ine (%37,5) TTİA işlemi uygulanmış ve 59’u (%75,6) moleküler analiz çalışmaları için yeterli kabul edilmiştir. 16’sına (%7,7) Tru-cut biyopsi işlemi uygulanmış ve 14’ü (%87,5) moleküler analiz çalışmaları için yeterli kabul edilmiştir. 53’üne (%25,5) EBUS uygulanmış ve 45’i (%84,9) yeterli kabul edilmiştir. 34’üne (%16,4) bronş biyopsi işlemi uygulanmış ve 31’i (%91,2) yeterli kabul edilmiştir. 13’üne (%6,3) periferik lenf nodu biyopsi işlemi uygulanmış ve 13’ü (%100) yeterli kabul edilmiştir. 11 hastaya (%5,3) plevral mayi örnekleme yapılmış ve 7’si (%63,6) yeterli kabul edilmiştir. 3 hastaya (%1,4) TBİA uygulanmış ve 2’si (%66,7) yeterli kabul edilmiştir (tablo 12).

Tablo 12. Tanı yöntemlerine göre yeterlilik oranları dağılımı

Tanı Yöntemi ve Yeterlilik Oranları	Sayı (frekans %)
TTİA	78 (37.5)
Yeterli örnek	59 (75.6)
Tru Cut Biyopsi	16 (7.7)
Yeterli örnek	14 (87.5)
EBUS	53 (25.5)
Yeterli örnek	45 (84.9)
Bronş Biyopsisi	34 (16.3)
Yeterli örnek	31 (91.2)
Periferik lenf Nodu Biyopsisi	13 (6.3)
Yeterli örnek	13 (100)
Pleral Mayi Örneklemesi	11 (5.3)
Yeterli örnek	7 (63.6)
TBİA	3 (1.4)
Yeterli örnek	2 (66.7)

EBUS işlemi uygulanan 53 hastadan 36'sının lenf nodu örneklemeye sayısı verilerine ulaşılabilmektedir. 36 hastanın EBUS-TBİA ile lenf nodunun örneklenme sayısı ortalaması 2,44'tür. 53 hastadaki EBUS-TBİA ile örneklenen lenf nodu istasyon sayısı ortalaması ise 2,09'dır (tablo 13).

Tablo 13. EBUS işleminin Özellikleri

Değişkenler	Ort.±S.S	Med. (Min.-Max.)
EBUS'taki örneklemeye sayısı	2,44±0,81	2 (1-5)
EBUS ile örneklenen istasyon sayısı	2,09±0,81	2 (1-4)

Hastaların %17,3'ünde (36 kişi) mutasyon varlığı tespit edilmiştir. 11 hastada (%5,3) KRAS-G12C, 2 hastada (%1) ROS-1, 2 hastada (%1) ALK, 3 hastada (%1,4) ERBB2, 15 hastada (%7,2) EGFR 19, 2 hastada (%1) EGFR 21, 1 hastada (%0,5) BRAF gen mutasyonu tespit edilmiştir. ALK ve ROS-1 pozitifliği FISH yöntemi ile elde edilmiştir. Diğer hedefe yönelik belirlenen mutasyon alt tipleri NGS veya Real Time PCR testleri ile belirlenmiştir (tablo 14).

Tablo 14. Mutasyon analiz sonuçları

Değişkenler		f	%
Mutasyon analizi	Yok	172	82,7
	Var	36	17,3
Mutasyon analizleri			
KRAS-G12C	Pozitif	11	5,3
ROS-1	Pozitif	2	1,0
ALK	Pozitif	2	1,0
ERBB2	Pozitif	3	1,4
EGFR	EGFR19	15	7,2
	EGFR21	2	1,0
BRAF	Pozitif	1	0,5

Alınan numunelerden sadece 1 tanesinin (%0,5) biyopsi tarihi ile moleküler analiz için değerlendirilme tarihi arasından 3 yıl geçmiş olduğu, geri kalan (%99,5) numunelerin biyopsi tarihi ve değerlendirilme tarihi arasından geçen sürenin 3 yıldan daha az olduğu tespit edilmiştir (tablo 15).

Yeni nesil dizileme çalışmaları için örnekleme yöntemlerine bakıldığında; %93,2'sinde (194) parafin blok, %0,5'inde (1) yayma ve %6,3'ünde (13) her iki yöntemin birlikte kullanıldığı görülmüştür (tablo 15).

İmmünohistokimya çalışmasıyla değerlendirilen 189 hastanın ALK ve ROS-1 sonuçlarına erişilebilmiştir. 61 hastanın Pan-TRK sonuçlarına ve 188 hastanın PD-L1 sonuçlarına erişilebilmiştir. Buna göre; immünohistokimya yöntemiyle hastaların %1,6'sında (n=3) ALK varlığı, %4,2'sinde (n=8) ROS varlığı, %42'sinde (n=79) PD-L1 varlığı, %6,6'sında (n=4) Pan-TRK varlığı tespit edilmiştir (tablo 15).

Tanısal yöntemlerin komplikasyonları genel olarak incelendiğinde; %4,8'inde (n=10) pnömotoraks ve %7,2'sinde (n=15) hemoraji gözlenmiştir. Başka bir komplikasyona rastlanmamıştır (tablo 15).

Tablo 15. Çeşitli değişkenlerin incelenmesi

Değişkenler		f	%
Numune yaşı	≥3 yıl	1	0,5
	<3 yıl	207	99,5
Moleküler tarama testi	NGS	95	45,7
	PCR	87	41,8
	Yok	26	12,5
NGS için örnekleme yöntemi	Parafin blok	194	93,2
	Yayma	1	0,5
	İkisi birlikte	13	6,3
İmmünohistokimya yöntemi			
ALK varlığı	Yok	186	98,4
	Var	3	1,6
ROS-1 varlığı	Yok	181	95,8
	Var	8	4,2
PD-L1 varlığı	Yok	109	58,0
	Var	79	42,0
Pan-TRK varlığı	Yok	57	93,4
	Var	4	6,6
FISH yöntemi			
ALK	Yok	187	98,9
	Var	2	1,1
ROS-1	Yok	187	98,9
	Var	2	1,1
Tanısal yöntemlerin komplikasyonları			
Pnömotoraks durumu	Yok	198	95,2
	Var	10	4,8
Hemoraji durumu	Yok	193	92,8
	Var	15	7,2

Tanısal yöntemlere göre hemoraji ve pnömotoraks oranları tablo 16 ve 17’ de verilmiştir. TTİA uygulanan hastaların 7’sinde (%9) ve torasentez yapılan hastaların 3’ünde (%27,3) pnömotoraks gelişmiştir. Diğer tanısal işlemler sırasında veya sonrasında pnömotoraks izlenmemiştir (tablo 16).

TTİA uygulanan hastaların 2’sinde (%2,6), EBUS uygulanan hastaların 3’ünde (%5,7), bronş biyopsisi uygulanan hastaların 9’unda (%26,5) ve TBİA uygulanan hastaların ise 1 tanesinde (%33,3) hemoraji izlenmiştir. Diğer tanısal işlemlerde hemorajiye rastlanmamıştır (tablo 17).

Tablo 16. Tanısal yöntemlere göre pnömotoraks oranları

		Tanısal yöntemin komplikasyonları				<i>P</i>
		Pnömotoraks				
		Yok		Var		
		<i>F</i>	%	<i>F</i>	%	
Tanı	TTİA	71	91,0	7	9,0	0,011*
yönte	Tru Cut Biyopsi	16	100,0	0	0,0	
mi	EBUS	53	100,0	0	0,0	
	Bronş Biyopsisi	34	100,0	0	0,0	
	Bronş Lavaj	0	0,0	0	0,0	
	Periferik Lenf Nodu	13	100,0	0	0,0	
	Biyopsisi					
	Plevral Mayi	8	72,7	3	27,3	
	Örneklemesi					
	TBİA	3	100,0	0	0,0	

Tablo 17. Tanısal yöntemlere göre hemoraji oranları

		Tanısal yöntemin komplikasyonları				P
		Hemoraji durumu				
		Yok		Var		
		f	%	F	%	
Tanı	TTİA	76	97,4	2	2,6	0,001**
yöntemi	Tru Cut Biyopsi	16	100,0	0	0,0	
	EBUS	50	94,3	3	5,7	
	Bronş Biyopsisi	25	73,5	9	26,5	
	Bronş Lavaj	0	0,0	0	0,0	
	Periferik Lenf Nodu	13	100,0	0	0,0	
	Biyopsisi					
	Plevral Mayı Örneklemesi	11	100,0	0	0,0	
	TBİA	2	66,7	1	33,3	

4.4. İNCELENEN DEĞİŞKENLERE GÖRE ÖRNEK YETERLİLİK DAĞILIMI

Hastaların genel özellikleri ve tümör özelliklerine göre örnek yeterliliklerinin dağılımı tablo 18’te verilmiştir. Buna göre hastaların cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, tümör tipi, tümör evresi, tümörün yerleşim yeri (santral, periferik), yönü (sağ, sol, bilateral) ve radyolojik görünümüne (nodül, kitle, konsolidasyon, kavite) göre örnek yeterlilik dağılımlarının farklılık göstermediği görülmüştür ($p>0,05$).

Tümör hücre sayısına göre örnek yeterlilik dağılımlarının farklılık gösterdiği görülmüştür ($p<0,05$). Tümör hücre sayısı 100’ün altında olan hastalarda örnek yeterliliğinin çok düşük olduğu, ancak tümör hücre sayısı 500’ün üzerinde olduğunda örnek yeterliliğinin daha fazla olduğu görülmüştür. Hücre sayısı yetersiz olan çalışmalarda moleküler analiz işlemlerindeki yetersizlik oranının %77,4 olduğu görülmüştür. Hücre sayısı yeterli olan çalışmalarda örnekleme yeterliliği %100’dür. Bu sonuçlara göre; hücre sayısı yeterliliği ile moleküler analiz için örnek yeterliliği arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (tablo 18).

Dokudaki tümör hücre oranlarına göre örnek yeterliliklerinde farklılık olduğu görülmüştür. Moleküler analiz için yetersiz kabul edilen dokulardaki tümör hücre oranı ortalaması %4,40, yeterli kabul edilen dokulardaki tümör hücre oranı ortalaması %31,93 ve örnek yeterliliği suboptimal olan dokulardaki tümör hücre oranı ortalaması ise %11,82’dir. Bu sonuçlara göre; dokudaki tümör hücre oranı arttıkça örnek yeterliliği de anlamlı olarak artmaktadır ($p<0,05$) (tablo 18).

Sadece Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik merkezinde uygulanan NGS yöntemi ile elde edilen DNA miktarı bilgilerine erişilebilmekle beraber DNA miktarıyla örnek yeterliliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,022$) (tablo 18).

Tablo 18. Kanser Hastalarının Genel Özellikleri ile Tümör Özelliklerine Göre Örneklem Yeterliliklerinin Dağılımları

Hastaların genel ve tümör özellikleri		Örnek yeterliliği						
		Yetersiz (n:25)		Yeterli (n:171)		Suboptimal (n:12)		P
		f	%	F	%	f	%	
Cinsiyet	Erkek	20	12,2	134	81,7	10	6,1	0,910
	Kadın	5	11,4	37	84,1	2	4,5	
Yaş	50 yaş altı	4	16,0	20	80,0	1	4,0	0,895
	50-65 yaş arası	9	9,8	77	83,7	6	6,5	
	65 yaş ve üzeri	12	13,2	74	81,3	5	5,5	
Sigara içme durumu	Yok	8	14,8	43	79,6	3	5,6	0,764
	Var	17	11,0	128	83,1	9	5,8	
Tümör tipi	Sınıflandırılmaya	6	12,8	38	80,9	3	6,4	0,436
	Adenokarsinom	18	14,1	102	79,7	8	6,3	
	Skumöz hücreli karsinom	1	3,0	31	93,9	1	3,0	
TM evresi	3A	5	33,3	9	60,0	1	6,7	0,078
	3B	1	5,0	18	90,0	1	5,0	
	3C	0	0,0	11	84,6	2	15,4	
	4	19	11,9	133	83,1	8	5,0	
Radyolojik görünüm	Nodül	9	23,1	28	71,8	2	5,1	0,173
	Kitle	16	10,1	134	84,3	9	5,7	
	Kavite	0	0,0	4	80,0	1	20,0	
	Konsolidasyon	0	0,0	5	100,00	0	0,0	
Yerleşim yeri	Santral	11	10,9	82	81,2	8	7,9	0,405
	Periferik	14	13,1	89	83,2	4	3,7	
Yönü	Sağ	15	13,2	93	81,6	6	5,3	0,606
	Sol	8	9,3	72	83,7	6	7,0	
	Bilateral	2	25,0	6	75,0	0	0,0	
Hücre sayısı yetersizliği	Yok	1	0,6	171	96,6	5	2,8	0,001 **
	Var	24	77,4	0	0,0	7	22,6	
Tümör hücre sayısı	<100	18	66,7	4	14,8	5	18,5	0,000 **
	100-500	7	5,6	111	88,8	7	5,6	
	501-1000	0	0,0	33	100,0	0	0,0	
	>1000	0	0,0	23	100,0	0	0,0	
		Ort.±S.S Med. (Min.- Max.)		Ort.±S.S Med. (Min.- Max.)		Ort.±S.S Med. (Min.- Max.)		P
Dokudaki tümörlü hücre oranı (%) ^F		4,40±3,34 4 (1-10)		31,93±16,91 30 (5-90)		11,82±6,81 10 (5-20)		0,000 **
DNA miktarı		-		11,40±12,58 6,20 (0,10-53)		3,57±5,26 0,84 (0,08-14)		0,022 *

*p<0,05, **p<0,01, χ^2 : Ki-kare testi (Kategorik veriler), F: One Way ANOVA Test

Tanısal yöntemler, moleküler analiz için kullanılan yöntemler (NGS, Real Time PCR), NGS için kullanılan yöntemler (parafin blok, yayma) gibi değişkenlere göre moleküler analiz çalışmaları için örnek yeterliliği dağılımları tablo 19'da gösterilmiştir. Buna göre; tanı yöntemlerine göre örnek yeterliliklerinde istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). İstatistiksel olarak farklılık görülme de; plevral mayi örnekleme ve TBİA tanı yöntemlerinde moleküler analiz için örnek yetersizliklerinin daha fazla olduğu görülmüştür. TTİA, Tru Cut Biyopsi, EBUS, Bronş biyopsisi ve Periferik lenf nodu biyopsisi uygulananlarda moleküler analiz çalışmaları için örnek yeterliliklerinin daha fazla olduğu görülmüştür.

Moleküler analiz testi NGS olan hastalarda örnek yeterliliği oranının %93,7 ve suboptimal oranının ise %6,3 olduğu görülmüştür. Moleküler analiz testi Real Time PCR olan hastalarda örnek yeterliliği oranı %94,3 ve Suboptimal tespit edilenlerin ise %5,7 olduğu görülmüştür (tablo 19).

Moleküler analiz için örnek yeterliliği ile mutasyon analizi arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Mutasyon tespit edilen hastaların örnek yeterliliği %97,2 iken, mutasyon tespit edilmeyen hastaların örnek yetersizliği %14,5 ve Suboptimal oranları ise %6,4'tür.

Tablo 19. Tanısal yöntemler, hücre Sayısı yetersizliği, mutasyon oranları ve çeşitli değişkenlere göre örnekleme yeterliliklerinin dağılımları

Hastaların genel özellikleri		Örnek yeterliliği						P
		Yetersiz		Yeterli		Suboptimal		
		(n:25)		(n:171)		(n:12)		
		F	%	f	%	f	%	
Tanı yöntemi	TTİA	11	14,1	59	75,6	8	10,3	0,152
	Tru Cut Biyopsi	1	6,3	14	87,5	1	6,3	
	EBUS	6	11,3	45	84,9	2	3,8	
	Bronş biyopsisi	2	5,9	31	91,2	1	2,9	
	Bronş lavaj	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Periferik lenf nodu biyopsisi	0	0,0	13	100,0	0	0,0	
	Plevral mayi örnekleme	4	36,4	7	63,6	0	0,0	
	TBİA	1	33,3	2	66,7	0	0,0	
Molekül tarama testi	NGS	0	0,0	89	93,7	6	6,3	0,000**
	PCR	0	0,0	82	94,3	5	5,7	
	Yok	25	96,2	0	0,0	1	3,8	
Mutasyon analizi	Yok	25	14,5	136	79,1	11	6,4	0,026*
	Var	0	0,0	35	97,2	1	2,8	
NGS için	Parafin blok	25	12,9	158	81,4	11	5,7	0,530
örnekleme yöntemi	Yayma	0	0,0	1	100,0	0	0,0	
	İkisi birlikte	0	0,0	12	92,3	1	7,7	

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, χ^2 : Ki-kare testi

Bronş biyopsisi uygulanan hastalarda bronkoskopik değerlendirmede endobronşiyal lezyon varlığı incelenmiş ve endobronşiyal lezyon tespit edilen hastalara uygulanan bronş biyopsisi işleminin moleküler analiz çalışmalarındaki örnek yeterlilik oranına katkısı incelenip tablo 20’de sunulmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,173$). Bronş biyopsisi uygulanan 34 hastanın 25’inde (%73.5) endobronşiyal lezyon mevcuttur. Bunların 23’ü (%92) moleküler analiz çalışmaları için yeterli kabul edilmiştir. 2’sinde mutasyon varlığı tespit edilmiştir. Endobronşiyal lezyonu olup moleküler analizler için yetersiz kabul edilen 2 hastanın 1’inde yaygın patolojik nekroz mevcuttur. Diğerinde ise biyopsi materyalinde tümör hücre sayısı yetersiz bulunmuştur. Endobronşiyal lezyonu olmayan 9 hastanın 8’i

(%88,9) moleküler analiz için yeterli kabul edilmiştir. 1'inde mutasyon varlığı tespit edilmiştir. Endobronşiyal lezyonu olmayan 9 hastanın 1'i (%11,1) moleküler analiz için suboptimal kabul edilmiştir. Bu dokudaki tümör hücre sayısı: 200-300 arasında, tümör hücre oranı %10 idi.

Tablo 20. Bronkoskopi yapılanlarda endobronşiyal lezyon varlığı ile örnek yeterliliği dağılımları

		Örnek yeterliliği						
		Yetersiz		Yeterli		Suboptimal		P
		F	%	F	%	F	%	
Endobronşiyal lezyon	Yok	0	0,0	8	88,9	1	11,1	0,173
	Var	2	8,0	23	92,0	0	0,0	

TTİA ve Tru-cut biyopsi uygulanan lezyonlardan kitle görünümünde olanların 58'i (%79,5) moleküler analiz için yeterli kabul edilmişken, nodül görünümündekilerin 10'u (%66,7), kavite görünümünde olanların 3'ü (%75), konsolidasyon görünümünde olanların 2'si (%100) moleküler analiz için yeterli kabul edilmiştir. TTİA ve Tru-cut biyopsi işlemleri uygulanan lezyonların radyolojik görünümü ile moleküler analiz çalışmaları için gereken örnek yeterliliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p=0,520). Bu inceleme tablo 21'de sunulmuştur.

TTİA ile Tru-cut biyopsi uygulanan lezyonlarda gözlenen radyolojik nekroz durumuna göre örnek yeterlilik dağılımlarının farklılık gösterdiği görülmüştür (p=0,013). TTİA ve Tru-cut biyopsi işlemleri uygulanan lezyonlarda radyolojik nekroz varlığında, örnek yeterliliğinin daha düşük olduğu görülmüştür. TTİA ve Tru-cut biyopsi uygulanan lezyonların 41'inde (%43.6) radyolojik nekroz tespit edilmiştir. Radyolojik nekroz tespit edilmesine rağmen 26 (%63.4) hasta moleküler analiz işlemleri için yeterli, 8'i (%19,5) yetersiz, 7'si (%17,1) suboptimal kabul edilmiştir (tablo 21).

TTİA ve Tru-cut biyopsi işlemleri uygulanan 8 hastanın (%8,5) PET-BT'si biyopsi işleminden sonra, 86 hastanın (%91,5) PET-BT'si ise biyopsi işleminden önce çekilmiştir. PET-BT'si biyopsi işleminden sonra olmasına rağmen 7 hasta (%87,5) moleküler analiz çalışmaları için yeterli kabul edilmiştir. TTİA ve Tru-cut biyopsi

işlemleri uygulanan hastalarda PET-BT çekiminin biyopsi işleminden sonra olması ile örnek yeterliliği arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür ($p=0,835$) (tablo 21).

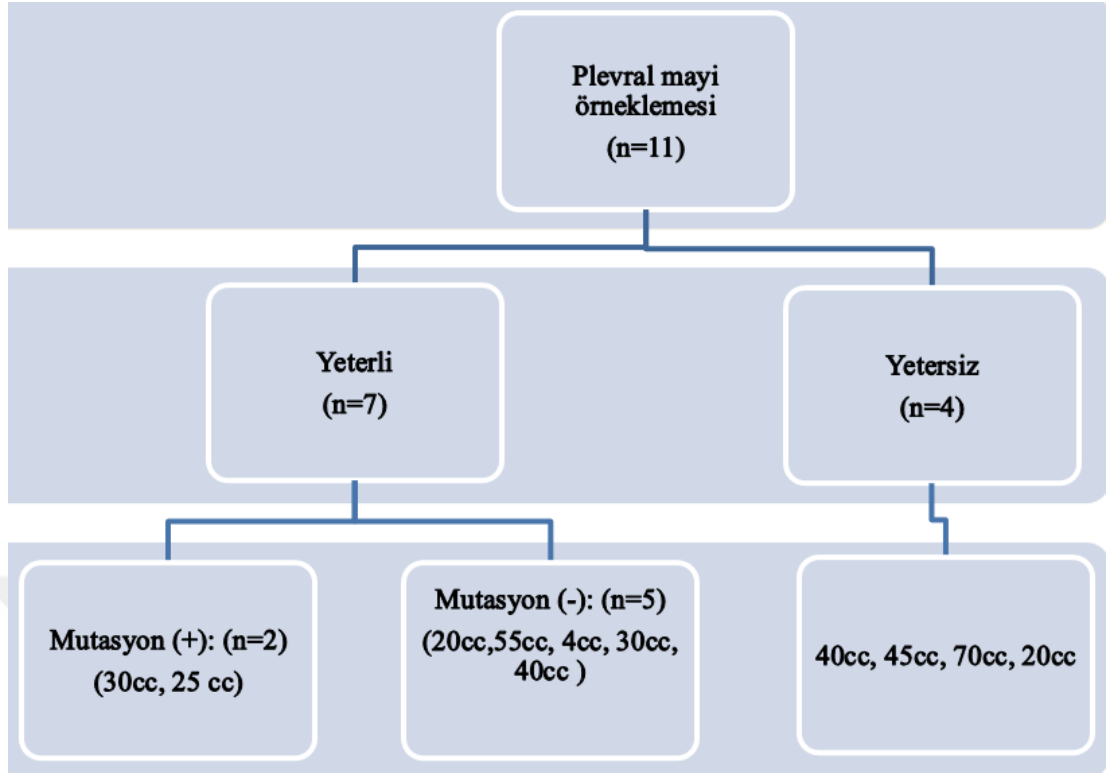
TTİA ve Tru-cut biyopsi uygulanan lezyonların 75'i (%79,8) periferik yerleşimliydi. Bunların da 61'i (%81,3) moleküler analiz için yeterli, 10'u (%13,3) yetersiz, 4'ü (%5,3) suboptimal kabul edilmiştir. Periferik yerleşimli tümörlere uygulanan TTİA ve Tru-Cut biyopsi işlemlerinin moleküler analizler için örnek yeterlilik oranlarının daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,030$) (tablo 21).

Tablo 21. TTİA ve Tru-cut biyopsi işlemleri uygulanan hastalardaki tümör özelliklerine göre örnek yeterliliği dağılımları

Tümör özellikleri		Örnek yeterliliği						P
		Yetersiz (n:25)		Yeterli		Suboptimal		
				(n:171)		(n:12)		
		F	%	F	%	f	%	
Yerleşim yeri	Santral	2	10,5	12	63,2	5	26,3	0,030*
	Periferik	10	13,3	61	81,3	4	5,3	
Radyolojik görünüm	Nodül	4	26,7	10	66,7	1	6,7	0,520
	Kitle	8	11,0	58	79,5	7	9,6	
	Kavite	0	0,0	3	75,0	1	25,0	
	Apse	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Konsolidasyon	0	0,0	2	100,0	0	0,0	
Radyolojik nekroz	Yok	4	7,5	47	88,7	2	3,8	0,013*
	Var	8	19,5	26	63,4	7	17,1	
PET, TTİA ve Tru-Cut B' den önce ve sonra	Önce	11	12,8	66	76,7	9	10,5	0,835
	Sonra	1	12,5	7	87,5	0	0,0	

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, χ^2 : Ki-kare testi (Kategorik veriler)

Toplam 11 hastaya plevral mayi örnekleme yapılmış, bunların da 7'si (%63,6) moleküler analiz çalışmaları için yeterli kabul edilmiştir. Yeterli kabul edilenlerin 2'sinde mutasyon varlığı tespit edilmiştir (şekil 7). Plevral mayi miktarları ile moleküler analiz çalışmaları için yeterlilik kabulü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.



Şekil 7. Torasentez ile örneklenen plevral mayi miktarlarına göre moleküler analizler için yeterlilik dağılımları

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 208 hastaya uygulanan tanısal yöntemler ve moleküler analiz çalışmaları için kabul edilen yeterlilik oranları incelendiğinde; 78'ine (%37,5) TTİA uygulanmış ve 59'u (%75,6) yeterli kabul edilmiştir. 16'sına (%7,7) Tru-Cut biyopsi uygulanmış ve 14'ü (%87,5) yeterli kabul edilmiştir. 53'üne (%25,5) EBUS-TBİA uygulanmış ve 45'i (%84,9) yeterli kabul edilmiştir. 34'üne (%16,4) bronş biyopsi işlemi uygulanmış ve 31'i (%91,2) yeterli kabul edilmiştir. 13'üne (%6,3) periferik lenf nodu biyopsi işlemi uygulanmış ve 13'ü (%100) yeterli kabul edilmiştir. 11 hastaya (%5,3) plevral mayi örnekleme yapılmış ve 7'si (%63,6) yeterli kabul edilmiştir. 3 hastaya (%1,4) TBİA uygulanmış ve 2'si (%66,7) yeterli kabul edilmiştir.

Nam ve arkadaşlarının yaptığı 2232 hastayı kapsayan 21 makaleden oluşan metaanaliz çalışması KHDAK tanıli hastalarda Perkütan transtorasik iğne biyopsisinin moleküler analiz için kullanımının rebiyopsiler için bile etkili ve güvenli olduğunu ortaya koymuştur. İlk biyopsiler ve rebiyopsiler de dahil olmak üzere moleküler analiz için yüksek doku verimi (%89,3) elde edilmiştir. Bu oran ilk biyopsiler için %93,5 iken, rebiyopsiler için %86,2'dir. Çoğu pnömotoraks ve hemoptizi olmak üzere %17,3 oranında komplikasyon gerçekleşmiştir. TTİA moleküler analiz çalışmaları için etkili ve güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir (124). Rodriguez ve arkadaşlarının yaptığı, USG eşliğinde uygulanan TTİA ile elde edilen 151 materyalin değerlendirildiği bir başka çalışmada tüm materyaller ROSE ile değerlendirilmiş ve TTİA işleminin moleküler analiz çalışmalarındaki yeterlilik oranı %80 bulunmuştur (93).

Çalışmamızda toplam 16 (%7,7) hastaya uygulanan Tru-cut biyopsi işleminin moleküler analizlerdeki yeterlilik oranı %87,5 (14 hasta) idi. Solomon ve arkadaşlarının yaptığı 18 hastalık bir çalışmada 14 hastaya floroskopi eşliğinde, 4 hastaya BT eşliğinde Tru-cut biyopsi işlemi uygulanmıştır. 20 gauge ile 18 gauge boyutlarında iğneler kullanılarak ortalama 1,8 iğne geçişi ile moleküler analiz işlemleri için %89,9'luk yeterlilik oranı elde edilmiştir (125). Bizim çalışmamızda hastalara uygulanan TTİA ve Tru-cut biyopsi işlemlerinde kullanılan iğne boyutları ve

aspirasyon/iğne geçişi sayıları kayıtlarına erişilememiştir ve hastalara ROSE uygulanmamıştır.

Torakotomi, VATS ve mediastinoskopi ile elde edilen örneklere göre EBUS-TBİA ile elde edilen örneklerin büyüklüğü çok daha küçük olduğu için tanı, evreleme ve moleküler analiz işlemleri için EBUS-TBİA kullanılacaksa küçük sitolojik numunelerin yapılacak testler için yeterliliği çok önemlidir. Bir numunenin tanı için yeterli ancak moleküler analiz işlemleri için yetersiz olmasının nedenleri arasında: küçük numune boyutu, lenf nodunda mikrometastaz bölgenin örneklenmesinden kaynaklanan seyrek hücreli numune, tümör nekrozu, numunelerin doğal bronşiyal hücrelerle veya kan elemanları ile kontaminasyonu sayılabilir (126). Moleküler analiz işlemleri için EBUS-TBİA'nın verimi %72 ile %98 arasında olmak üzere değişkendir. İğne geçişi (aspirasyon) sayısı, iğne boyutu, test edilecek genlerin sayısı, örneklenen lenf nodu sayısı, numuneleri işlemek için kullanılan yöntemler, mutasyon analizi için kullanılan yöntemin duyarlılığı, ROSE kullanılması EBUS-TBİA işleminin mutasyon analizlerindeki verimini değiştirecek faktörlerdendir (127). Çalışmamıza alınan 53 hastaya (%25,5) EBUS-TBİA uygulanmış, moleküler analizlerdeki yeterlilik oranını %84,9 (45 hasta) olarak saptanmıştır. Jurado ve arkadaşlarının çalışmasında, EGFR gen mutasyonu ve ALK yeniden düzenlemesi için yeterlilik oranı sırasıyla %90 ve %91 iken, KRAS mutasyonu için %75 olarak belirtilmiştir. Genel olarak en az 1 mutasyonun çalışıldığı moleküler analiz çalışmalarındaki yeterlilik oranı %93, EGFR, ALK ve KRAS mutasyonlarından üçü için de yeterli kabul edilen numune oranı ise %82 kabul edilmiştir. Bu çalışmada her bir aspire edilen numunenin için ROSE kullanılmıştır. Yüksek düzeyde materyal yeterliliği ROSE kullanımına bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ROSE kullanılmamıştır. ROSE kullanımı mevcut değilse EBUS-TBİA verimini artırmak için; primer amaç doku tanısı koymak ise lenf nodundan 3 kez TBİA geçişi makul görülmekteyken, tek 1 lenf nodu istasyonu örneklenecekse, primer amaç evrelemeyse ve EBUS-TBİA kullanılabilecek tek tanısal yöntemse lenf nodu başına 4 hatta 5 kez örnekleme önerilmektedir (128). Yarmus ve arkadaşlarının ROSE kullanarak yaptığı retrospektif çalışmada EBUS-TBİA ile yapılan aspirasyon medyan değeri 4 olup, moleküler analizlerdeki verim %95 olarak belirlenmiştir (129). Çalışmamızda EBUS işlemi uygulanan 53 hastadan 36'sının lenf nodu aspirasyon sayısı verilerine ulaşılabilmiş olup ortalaması 2,44'tür. 53 hastadaki

EBUS-İA ile örneklenen lenf nodu istasyon sayısı ortalaması ise 2,09'dır. Trisolini ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada EBUS-TBİA ile elde edilen ve moleküler testler için planlanan materyallerde ROSE kullanımının işlem başarı oranını %10 artırdığı ve yeniden biyopsi sıklığını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (127). Çiçek ve arkadaşlarının yaptığı EBUS-TBİA yapılan 114 kişilik retrospektif çalışmada ROSE kullanılmamasına rağmen moleküler analizlerdeki yeterlilik oranları; EGFR için %88,6, ALK için %93,8 ve ROS1 için %91,8 bulunmuştur. Bir lenf nodundan en az 3 geçişlik aspirasyon uygulanmış ve her numune için hem yayma hem hücre bloğu hazırlanmıştır (130). Alici ve arkadaşları yayma ve hücre bloğunun birlikte kullanılmasının, bu tekniklerin ayrı ayrı kullanılmasına göre tanısal verimin daha iyi olduğunu göstermişlerdir (131). Bizim çalışmamızda ise EBUS-TBİA uygulanan numunelerin 47'sinden sadece hücre bloğu hazırlanmış ve 39'u moleküler analiz için yeterli kabul edilmiş. 1'inden sadece yayma hazırlanmış ve yeterli kabul edilmiştir. 5 numuneden ise hem hücre bloğu hem yayma hazırlanmış ve 5'i de moleküler analiz için yeterli kabul edilmiştir.

Çalışmamızın bulgularına göre periferik lenf nodu biyopsisinin diğer tanısal yöntemlere göre moleküler analizlerdeki yeterlilik oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. 13 hastaya (%6,3) uygulanan tüm periferik lenf nodu biyopsi materyalleri supraklavikuler lenf nodlarından alınmıştır ve moleküler analizlerdeki performansı %100 (13 hasta) bulunmuştur. Moleküler analiz testleri planlanan olgular genellikle ileri evre hastalar oldukları için tanısal işlem planlanırken diğer daha invaziv işlemlerden ziyade önceliğimiz periferik lenf nodu saptayabilmek olmalıdır. İleri evre akciğer kanserlerinde supraklavikuler lenf nodu metastazı %26-42 oranında görülmektedir (132). Supraklavikuler lenf nodu biyopsisi minimal invaziv ve uygun maliyetli bir işlemdir (133). Awwad ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada 228 hastaya uygulanan USG eşliğinde supraklavikuler lenf nodu biyopsisinin daha invaziv işlemlere gerek kalmadan EGFR mutasyon analiz çalışmaları için %85 oranında yeterlilik saptanmıştır ve bu işlemler esnasında yeterliliği doğrulamak için ROSE kullanılmamıştır (134). Wang ve arkadaşları USG eşliğinde 54 hastaya supraklavikuler lenf nodu biyopsisi uygulamışlar %98,1 oranında tanısal verim elde etmişlerdir. Bu hastalar arasında KHDAK tanısı konulan 38 hastaya ise moleküler analiz için yeterlilik tayini yapılmış %100'ü yeterli kabul edilmiştir (135). Bizim

çalışmamız dahil bu çalışmalarda da görüldüğü gibi USG eşliğinde supraklavikuler lenf nodu biyopsisi daha invaziv işlemlere göre komplikasyon oranı düşük, tanısal verim ve moleküler analiz açısından yüksek performans göstermektedir.

Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %15'inde plevral efüzyon mevcuttur ve bu hastalar evre 4 olarak sınıflandırılmaktadırlar. Plevral mayi incelemesi minimal invaziv bir işlemdir (136). KHDAK hastalarında torasentez işlemi; perkütan transtorasik iğne aspirasyon biyopsilerinden daha güvenli olmasına rağmen moleküler analiz çalışmalarındaki başarı verimi daha düşüktür (137). Çalışmamızda 11 hastaya (%5,3) plevral mayi örnekleme uygulanmış, plevral mayi örneklemesinin moleküler analizlerdeki yeterlilik performansı %63,6 (7 hasta) saptanmıştır. 4 hastadan alınan plevral mayi örnekleri moleküler analiz çalışmaları için yetersiz kabul edilmiştir. Bu 4 numunenin hacimleri 20cc, 40cc, 45cc, 70cc iken; moleküler analiz çalışmaları için yeterli kabul edilen 7 numunenin hacimleri ise 4cc, 20cc, 25cc, 30cc, 30cc, 40cc, 55cc'dir. İncelediğimiz hasta sayısının azlığı nedeniyle örneklenen plevral mayi hacminin moleküler analiz çalışmalarındaki yeterliliğe katkısı istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemiştir. Dalvi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 35 hastadan alınan plevral mayi örnekleri moleküler analiz işlemleri için değerlendirilmiş, 33 hastadan NGS çalışılabilmiş. Yeterlilik oranı %94,3 sağtanmıştır. 2 numune yetersiz kabul edilmiştir. Bunlardan birinin örneklenen plevral mayi hacmi 10 ml, içerdiği tümör hücre sayısı 55, tümör hücre oranı ise %50'dir. İkincisinin örneklenen plevral mayi hacmi 20 ml, tümör hücre sayısı 300, tümör hücre oranı ise <%20'dir. Tümör hücre sayısının değerlendirilmesi moleküler analiz çalışmaları için hem yeterliliği hem de başarı verimini incelemede kritik öneme sahiptir; ancak Dalvi ve arkadaşları bu çalışmada moleküler analiz için yeterlilik tespitinde örnek hacmi ve tümör hücre sayısından ziyade tümör hücre oranının birincil öneme sahip olduğunu vurgulamışlardır. Tümör hücre oranı <%20 olan örneklerin tekrarını önermişlerdir. Malign plevral efüzyon hacminin tümör hücre içeriği ile doğrudan ilişkili olmadığı gözlenmiştir (136). Bu nedenle düşük hacimli plevral sıvı daha ileri moleküler testleri engellememelidir.

Çalışmamızda 34 hastaya (%16,3) fiberoptik bronkoskopi eşliğinde bronş biyopsisi uygulanmış, %91,2'si (31 hasta) moleküler analiz çalışmaları için yeterli kabul edilmiştir. FOB ile toplam 25 hastada endobronşiyal lezyon tespit edilip bronş

biyopsisi ile bu lezyonlar örneklenmiş, 9'unda ise endobronşiyal lezyon tespit edilmediği için mukozal infiltrasyondan örnekleme yapılmıştır. Endobronşiyal lezyon tespit edilip bronş biyopsisi ile elde edilen örneklerden 2'si (%8) moleküler analiz çalışmaları için yetersiz, 23'ü (%92) yeterli kabul edilmiştir. Yetersiz kabul edilen örneklerden birinde patolojik yaygın nekroz mevcutken, diğerinde yetersizlik nedeni tümör hücre sayısı olarak bildirilmiştir. Endobronşiyal lezyon tespit edilmediği halde bronş biyopsisi ile elde edilen örneklerin ise 8'i (%88,9) yeterli, 1'i (%11,1) suboptimal kabul edilmiştir. Suboptimal kabul edilen örneğin tümör hücre sayısı 200-300 olup, tümör hücre oranı %10'du. Koo ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 150 hastaya bronş biyopsisi uygulanmış, EGFR mutasyon varlığını test etmek için istenen moleküler analiz çalışmalarında bronş biyopsisi ile EGFR mutasyon analizi %92 yeterlilik göstermiştir (138). Çalışmamızda bronş biyopsisi uygulanan daha az hasta olmasına rağmen moleküler analizlerdeki yeterlilik oranı benzerdir.

Çalışmamızda 3 hastaya (%1,4) FOB aracılığıyla konvansiyonel TBİA uygulanmış ve moleküler analiz çalışmaları için %66,7'si (2 hasta) yeterli kabul edilmiştir. Van der heijden ve arkadaşlarının yaptığı derleme çalışmasında konvansiyonel TBİA ile moleküler analiz planlanıyorsa toplam 4 aspirasyon uygulanması önerilmekle birlikte moleküler testler için hem yayma hem de hücre bloğu kullanılabileceği belirtilmektedir. Mümkünse, moleküler analiz verimini artıracakları öngörüldüğü için ROSE yöntemi kullanılmalıdır (139). Hsu ve arkadaşlarının yaptığı konvansiyonel TBİA ile KHDAK tanısı alan 27 hastalık çalışmada hastalar EGFR mutasyonu için teste tabi tutulmuş ve %63'ü (17 hasta) moleküler analiz için yeterli kabul edilmiştir (140). Horiike ve arkadaşlarının yaptığı TBİA ile KHDAK tanısı konulan 93 hastalık çalışmada örneklenen materyaller EGFR mutasyon analiz testlerine tabi tutulmuş, 10 materyal moleküler analiz için yetersiz kabul edilmiş, dolayısıyla TBİA işleminin mutasyon analiz çalışmalarındaki verimi %89 bulunmuştur (141).

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlar; retrospektif olması ve tek merkezli bir çalışma olmamasıdır.

7. SONUÇ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tüm akciğer kanserlerinin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır ve KHDAK'li hastaların çoğu tanı anında ileri evrededir. İleri evre KHDAK'de, hedefe yönelik tedavinin uygulanıp uygulanamayacağının belirlenebilmesi için mevcut mutasyonları tanımlamak amaçlı moleküler analiz çalışmaları yapılması gerekmektedir (124)

Mutasyon analizlerinde yeterli materyal alabilmek için tanı yöntemlerinin performansına bakıldığında bizim çalışmamıza göre, periferik lenf nodu biyopsisi, bronş biyopsisi, EBUS-TBİA ve Tru-cut biyopsi ile diğer tanısal yöntemlere göre moleküler analizlerdeki yeterlilik oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. TTİA ve Tru-cut biyopsilerde nekroz varlığının yeterli materyal alınamaması konusunda önemli rol oynadığı görüldü. Ayrıca alınan materyalin yeterli olabilmesi bakımından, tümör hücre sayısı ve DNA miktarının da mutasyon analizleri için istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

8. KAYNAKLAR

1. Cangır AK, Yumuk PF, Sak SD, Akyürek S, Eralp Y, Yılmaz Ü, et al. Lung Cancer in Turkey. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Apr 14];17(10):1158–70. Available from: <http://www.jto.org/article/S1556086422002969/fulltext>
2. Latimer KM, Mott TF. Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening. *American Family Physician* [Internet]. 2015 Feb 15 [cited 2023 May 30];91(4):250–256. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/0215/p250.html>
3. Kristina Gregory N, Miranda Hughes O, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bruno DS, et al. NCCN Guidelines Version 3.2023 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2023 [cited 2023 Jun 25]; Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
4. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jun 4];198(6):907. Available from: [/pmc/articles/PMC7656891/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33066891/)
5. Hoy H, Lynch T, Beck M. Surgical Treatment of Lung Cancer. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2019 Sep 1;31(3):303–13.
6. 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 May 1 [cited 2023 Jun 4];143(5 SUPPL):e278S–e313S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S001236921662127X/fulltext>
7. 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. *Journal of Molecular Diagnostics* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Jun 7];20(2):129–59. Available from: <http://www.jmdjournal.org/article/S1525157817305901/fulltext>
8. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non–Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Jun 6];20(5):497–530. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/20/5/article-p497.xml>
9. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Current Oncology* 2022, Vol 29, Pages 1828-1839 [Internet]. 2022 Mar 9 [cited 2023 Jun 7];29(3):1828–39. Available from: <https://www.mdpi.com/1718-7729/29/3/150/htm>

10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
11. 792-turkey-fact-sheets.pdf [Internet]. [cited 2022 Oct 3]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
12. Siegel Mph RL, Miller KD, Sandeep N, Mbbs W, Ahmedin |, Dvm J, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jun 13];73(1):17–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21763>
13. Alberg AJ, Brock M V., Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2023 May 13];143(5):e1S–e29S.
Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S001236921360286X/fulltext>
14. Wood DE, Kazerooni EA, Chair ϕ V, Aberle DR, Brown LM, Eapen GA, et al. NCCN Guidelines Version 2.2023 Lung Cancer Screening Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. [cited 2023 Jul 5]; Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
15. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980–2012. *JAMA*. 2014 Jan 8;311(2):183–92.
16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
17. Sadeghi-Gandomani H, Asgari-Tarazoj A, Ghoncheh M, Yousefi SM, Delaram M, Salehiniya H. Lung Cancer in The World: The Incidence, Mortality and Risk Factors. *World Cancer Research Journal*. 2017;4(3):e911.
18. Hara M, Inoue M, Shimazu T, Yamamoto S, Tsugane S. The Association between cancer risk and age at onset of smoking in Japanese. *J Epidemiol*. 2010;20(2):128–35.
19. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982–8. *BMJ : British Medical Journal* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2023 May 11];328(7431):72. Available from: [/pmc/articles/PMC314045/](https://pmc/articles/PMC314045/)
20. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What Are the Odds that Smoking Will Kill You? *Am J Public Health*. 1987;77(4):425–31.
21. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2023 May 10];36(5):1048–59. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article/36/5/1048/776352>
22. Rice SJ, Hyland V, Behera M, Ramalingam SS, Bunn P, Belani CP. Guidance on the Clinical Management of Electronic Cigarette or Vaping-Associated Lung Injury. *Journal of Thoracic*

- Oncology [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Jun 19];15(11):1737. Available from: /pmc/articles/PMC7455516/
23. Dinakar C, O'Connor GT. The Health Effects of Electronic Cigarettes. *New England Journal of Medicine*. 2016 Oct 6;375(14):1372–81.
 24. Hart S, Fischer OM, Ullrich A. Cannabinoids Induce Cancer Cell Proliferation via Tumor Necrosis Factor-Converting Enzyme (TACE/ADAM17)-Mediated Transactivation of the Epidermal Growth Factor Receptor [Internet]. Vol. 64, *CANCER RESEARCH*. Martinsted; 2004 Mar. Available from: <http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/64/6/1943/2523859/zch00604001943.pdf>
 25. Lawrence R, Reid K, Lin Z, Zhang W, Alsharairi NA. Dietary Antioxidants and Lung Cancer Risk in Smokers and Non-Smokers. *Healthcare* 2022, Vol 10, Page 2501 [Internet]. 2022 Dec 10 [cited 2023 May 11];10(12):2501. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/10/12/2501/htm>
 26. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):580–93.
 27. Fehringer 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 1 [cited 2023 May 12];140(9):1976–84. Available from: /pmc/articles/PMC5356930/
 28. Ahrendt SA, Chow JT, Yang SC, Wu L, Zhang MJ, Jen J, et al. Alcohol Consumption and Cigarette Smoking Increase the Frequency of p53 Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2000 Jun 15;60(12):3155–9. Available from: <http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/60/12/3155/3239350/ch120003155p.pdf>
 29. Ben Khedher S, Neri M, Guida F, Matrat M, Cenée S, Sanchez M, et al. Occupational exposure to endotoxins and lung cancer risk: Results of the ICARE Study. *Occup Environ Med*. 2017 Sep 1;74(9):667–79.
 30. Putila JJ, Guo NL. Association of Arsenic Exposure with Lung Cancer Incidence Rates in the United States. *PLoS One* [Internet]. 2011 Oct 7 [cited 2023 May 12];6(10). Available from: /pmc/articles/PMC3189216/
 31. Christopher States J. Arsenic carcinogenesis. In: *Molecular and Integrative Toxicology*. Springer Science+Business Media B.V.; 2017. p. 95–111.
 32. Cheng ES, Egger S, Hughes S, Weber M, Steinberg J, Rahman B, et al. Systematic review and meta-analysis of residential radon and lung cancer in never-smokers. *European Respiratory Review*. 2021 Mar 31;30(159):1–14.
 33. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung Cancer and Indoor Pollution from Heating and Cooking with Solid Fuels The IARC International Multicentre Case-Control Study in Eastern/Central Europe and the United

- Kingdom. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2005 Aug 15 [cited 2023 May 12];162(4):326–33. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/162/4/326/105046>
34. Loomis D, Huang W, Chen G. The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: focus on China. *Chin J Cancer* [Internet]. 2014 Apr [cited 2023 May 12];33(4):196. Available from: [/pmc/articles/PMC3975184/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/251184/)
 35. Hick JL, Bader JL, Coleman CN, Ansari AJ, Chang A, Salame-Alfie A, et al. Proposed “Exposure And Symptom Triage” (EAST) Tool to Assess Radiation Exposure After a Nuclear Detonation. *Disaster Med Public Health Prep* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 May 13];12(3):386–95. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/disaster-medicine-and-public-health-preparedness/article/abs/proposed-exposure-and-symptom-triage-east-tool-to-assess-radiation-exposure-after-a-nuclear-detonation/B29355A213FD03AB458D1EE1784EFAF6>
 36. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 May 13];48(3):889–902. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/48/3/889>
 37. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, et al. Lung Cancer Following Chemotherapy and Radiotherapy for Hodgkin’s Disease. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2002 Feb 6 [cited 2023 Jun 14];94(3):182–92. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/94.3.182>
 38. Dawe DE, Singh H, Wickramasinghe L, Pitz MW, Torabi M. Geographical Variation and Factors Associated with Non-Small Cell Lung Cancer in Manitoba. *Can Respir J*. 2017 Jun 21;2017:1–5.
 39. Zou X, Wang R, Yang Z, Wang Q, Fu W, Huo Z, et al. Family Socioeconomic Position and Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis and a Mendelian Randomization Study. *Front Public Health* [Internet]. 2022 Jun 6 [cited 2023 May 13];10:780538. Available from: [/pmc/articles/PMC9207765/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39207765/)
 40. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, Ettinger DS, Mabry M, Huber MH, et al. Second Primary Cancers Related to Smoking and Treatment of Small-Cell Lung Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 1997 Dec 3 [cited 2023 Jun 14];89(23):1782–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/89.23.1782>
 41. Wu GX, Nelson RA, Kim JY, Raz DJ. Non-Small Cell Lung Cancer as a Second Primary among Patients with Previous Malignancy: Who Is at Risk? *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Jun 14];18(5):550. Available from: [/pmc/articles/PMC5648534/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/285648534/)
 42. O’Dwyer E, Halpenny DF, Ginsberg MS. Lung cancer screening in patients with previous malignancy: is this cohort at increased risk for malignancy? *Eur Radiol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jun 14];31(1):467. Available from: [/pmc/articles/PMC8343968/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/343968/)

43. Caramori G, Adcock IM, Casolari P, Ito K, Jazrawi E, Tsaprouni L, et al. Unbalanced oxidant-induced DNA damage and repair in COPD: a link towards lung cancer. *Thorax* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2023 May 13];66(6):521–7. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/66/6/521>
44. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med*. 2005 Sep;11(5):431–7.
45. Lee HY, Kim JW, Yeo CD. A case of tuberculosis reactivation suspected of cancer progression during oral tyrosine kinase inhibitor treatment in a patient diagnosed as non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 May 13];9(8):E713. Available from: </pmc/articles/PMC5594125/>
46. Akhtar N, Bansal JG. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer*. 2017 Sep 1;41(5):328–39.
47. Kocher F, Lunger F, Seeber A, Amann A, Pircher A, Hilbe W, et al. Incidental Diagnosis of Asymptomatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Registry-Based Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2016 Jan 1;17(1):62-67.e1.
48. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 SUPPL.):149S-160S.
49. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2023 Jun 19];129(1 SUPPL.):147S-153S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215528432/fulltext>
50. 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 May 1 [cited 2023 May 16];143(5 SUPPL):e121S-e141S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369213602925/fulltext>
51. 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 May 1 [cited 2023 Jun 11];143(5 SUPPL):e121S-e141S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369213602925/fulltext>
52. Zarogoulidis K, Porpodis K, Domvri K, Eleftheriadou E, Ioannidou D, Zarogoulidis P. Diagnosing and treating pancoast tumors. *Expert Rev Respir Med*. 2016 Dec 1;10(12):1255–8.
53. Johnson BE, Gandhi L. Paraneoplastic Syndromes Associated With Small Cell Lung Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2006;4(6):631–8.
54. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Aug 10 [cited 2023 May 16];5(3):197–223. Available from: <https://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v5/i3/197.htm>

55. King MM, Nelson DA. Hypertrophic osteoarthropathy effectively treated with zoledronic acid. *Clin Lung Cancer*. 2008;9(3):179–82.
56. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 May 17];10(9):1243–60. Available from: <http://www.jto.org/article/S1556086415335711/fulltext>
57. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(3):447–68.
58. 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 2023 May 17];17(3):362–87. Available from: <http://www.jto.org/article/S1556086421033165/fulltext>
59. Hou Y, Song W, Chen M, Zhang J, Luo Q, Um SW, et al. The presence of lepidic and micropapillary/solid pathological patterns as minor components has prognostic value in patients with intermediate-grade invasive lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 May 18];11(1):64–74. Available from: [/pmc/articles/PMC8825651/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39111111/)
60. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014 Sep 1;120(18):2883–92.
61. Rodriguez-Canales J, Parra-Cuentas E, Wistuba II. Diagnosis and molecular classification of lung cancer. In: *Cancer Treatment and Research*. Kluwer Academic Publishers; 2016. p. 25–46.
62. Fasano M, Corte CM Della, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma from epidemiology to therapy. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 May 17];10(8):1133–41. Available from: <http://www.jto.org/article/S1556086415335395/fulltext>
63. COLLINS LG, HAINES C, PERKEL R, ENCK RE. Lung Cancer: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2023 May 17];75(1):56–63. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2007/0101/p56.html>
64. Pezzuto F, Fortarezza F, Lunardi F, Calabrese F. Are there any theranostic biomarkers in small cell lung carcinoma? *J Thorac Dis* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 May 17];11(Suppl 1):S112. Available from: [/pmc/articles/PMC6353747/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)
65. Filosso PL, Committee the ENetWS, Guerrera F, Committee the ENetWS, Evangelista A, Committee the ENetWS, et al. Prognostic model of survival for typical bronchial carcinoid tumours: analysis of 1109 patients on behalf of the European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Neuroendocrine Tumours Working Group. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 May 17];48(3):441–7. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article/48/3/441/385113>
66. 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 May 1 [cited 2023 Jun 2];143(5 SUPPL):e211S-e250S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369213602962/fulltext>
67. Nanavaty P, Alvarez MS, Michael Alberts W. Lung Cancer Screening: Advantages, controversies, and applications. Cancer Control. 2014 Jan;21(1):9–14.
 68. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test Performance of Positron Emission Tomography and Computed Tomography for Mediastinal Staging in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Ann Intern Med. 2003 Dec 2;139(11):879–92.
 69. 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 May 1 [cited 2023 May 31];143(5 SUPPL):e211S-e250S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369213602962/fulltext>
 70. Groheux D, Quere G, Blanc E, Lemarignier C, Vercellino L, De Margerie-Mellon C, et al. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. Diagn Interv Imaging. 2016 Oct 1;97(10):1003–17.
 71. Patil SS, Godoy MCB, Sorensen JIL, Marom EM. Lung cancer imaging. Semin Diagn Pathol. 2014;31(4):293–305.
 72. Chang JM, Lee HJ, Goo JM, Lee HY, Lee JJ, Chung JK, et al. False Positive and False Negative FDG-PET Scans in Various Thoracic Diseases. Korean J Radiol [Internet]. 2006 [cited 2023 Jun 1];7(1):69. Available from: [/pmc/articles/PMC2667579/](http://pmc/articles/PMC2667579/)
 73. 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 May 1 [cited 2023 May 31];143(5 SUPPL):e121S-e141S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369213602925/fulltext>
 74. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AMC, Doooms C, Elmberger G, García RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. Thorax [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Jun 1];71(2):184. Available from: [/pmc/articles/PMC4752623/](http://pmc/articles/PMC4752623/)
 75. 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 [Internet]. 2013 May 1 [cited 2023 Jun 1];143(5 SUPPL):e142S-e165S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369213602937/fulltext>
 76. Van Der Heijden EHFM, Casal RF, Trisolini R, Steinfort DP, Hwangbo B, Nakajima T, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-

- guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration*. 2014 Apr 14;88(6):500–17.
77. Ali MS, Sethi J, Taneja A, Musani A, Maldonado F. Computed tomography bronchus sign and the diagnostic yield of guided bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Jun 20];15(8):978–87. Available from: www.atsjournals.org
 78. Miller RJ, Casal RF, Lazarus DR, Ost DE, Eapen GA. *Flexible Bronchoscopy*. Vol. 39, *Clinics in Chest Medicine*. W.B. Saunders; 2018. p. 1–16.
 79. Doms C, Seijo L, Gasparini S, Trisolini R, Ninane V, Tournoy KG. Diagnostic bronchoscopy: state of the art. *European Respiratory Review* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2023 Jun 20];19(117):229–36. Available from: [/pmc/articles/PMC9487287/](http://pmc/articles/PMC9487287/)
 80. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E, Lim ME. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 1];64:757–62. Available from: <http://thorax.bmj.com/content/vol64/issue9http://thorax.bmj.com/>
 81. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 SUPPL.):202S–220S.
 82. Ma S, Yu X, Jin X, Qiu F, Chen X, Wang R, et al. The usefulness of liquid-based cytology of bronchoalveolar lavage fluid combined with bronchial brush specimens in lung cancer diagnosis. *J Int Med Res* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Jun 21];50(11):1–6. Available from: [/pmc/articles/PMC9647257/](http://pmc/articles/PMC9647257/)
 83. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2013 Aug;68(SUPPL. 1):i1–44.
 84. De Leyn P, Doms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jun 5];3(4):233. Available from: [/pmc/articles/PMC4367702/](http://pmc/articles/PMC4367702/)
 85. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*. 2006;130(3):710–8.
 86. De leyn P, Doms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2023 Jun 19];45(5):787–98. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezu028>
 87. Yu Lee-Mateus A, Garcia-Saucedo JC, Abia-Trujillo D, Labarca G, Patel NM, Pascual JM, et al. Comparing diagnostic sensitivity of different needle sizes for lymph nodes suspected of lung

- cancer in endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Respiratory Journal*. 2021 Dec 1;15(12):1328–36.
88. Van Der Heijden EHFM, Casal RF, Trisolini R, Steinfort DP, Hwangbo B, Nakajima T, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration*. 2014 Apr 14;88(6):500–17.
 89. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Annals of Oncology* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jun 5];32(12):1637–42. Available from: <http://www.annalsofncology.org/article/S0923753421042794/fulltext>
 90. Chrabańska M, Sroda M, Kiczmer P, Drozdowska B. Lung Cancer Cytology: Can Any of the Cytological Methods Replace Histopathology? *J Cytol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Jun 20];37(3):121. Available from: [/pmc/articles/PMC7542047/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32742047/)
 91. Kaçmaz Başoğlu Ö, Atasever A, Öz Ersoy Ö, Bacakoğlu F, Veral A, Üniversitesi E, et al. Akciğer Kanseri Tanısında İndükte Balgam ile Spontan Balgamin Karşılaştırılması. *Solunum Hastalıkları*. 2002;13:17–23.
 92. Chen L, Jing H, Gong Y, Tam AL, Stewart J, Staerckel G, et al. Diagnostic efficacy and molecular testing by combined fine-needle aspiration and core needle biopsy in patients with a lung nodule. *Cancer Cytopathol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Jun 24];128(3):201–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncy.22234>
 93. Rodriguez EF, Pastorello R, Osmani L, Hopkins M, Kryatova M, Kawamoto S, et al. Ultrasound-Guided Transthoracic Fine-Needle Aspiration: A Reliable Tool in Diagnosis and Molecular Profiling of Lung Masses. *Acta Cytol*. 2020 Apr 1;64(3):208–15.
 94. Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJM, Vliegenthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur Radiol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jun 2];27(1):148. Available from: [/pmc/articles/PMC5127875/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427875/)
 95. Hartert M, Tripsky J, Huertgen M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) for staging & treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mediastinum* [Internet]. 2020 Mar [cited 2023 Jun 11];4:3–3. Available from: [/pmc/articles/PMC8794437/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32742047/)
 96. Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, Surapaneni R, Jackson-Thompson V, Schultz L, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest*. 2010 Jan 1;137(1):68–73.
 97. Coconubo DM, Baskota SU, Li R, Srivastava P, Cuda J, Khader S. Reassessing the optimal volume for malignancy detection in serous fluid cytology. *Cancer Cytopathol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Jun 2];130(7):551–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35468659/>
 98. Kutob L, Schneider F. Lung Cancer Staging. Vol. 13, *Surgical Pathology Clinics*. W.B. Saunders; 2020. p. 57–71.

99. Rami-Porta R, Osarogiagbon RU, Asamura H. The TNM System Is Adequate for Making Treatment Decisions and Prognostication in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Jun 19];17(11):1255–7. Available from: <http://www.jto.org/article/S155608642201499X/fulltext>
100. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer — major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Jun 3];67(2):138–55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21390>
101. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jun 3];23(7):848. Available from: [/pmc/articles/PMC6058324/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3058324/)
102. McCloskey P, Balduyck B, Van Schil PE, Faivre-Finn C, O'Brien M. Radical treatment of non-small cell lung cancer during the last 5 years. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(7):1555–64.
103. Shi Y, Wu S, Ma S, Lyu Y, Xu H, Deng L, et al. Comparison Between Wedge Resection and Lobectomy/Segmentectomy for Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer: A Bayesian Meta-analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Jun 4];29(3):1879. Available from: [/pmc/articles/PMC8493945/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38493945/)
104. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl 4):iv1–21.
105. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Sep 1;7(5):295–301.
106. Louie A V., Palma DA, Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: Controversies, insights, and changing horizons. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Jun 6];114(2):138–47. Available from: <http://www.thegreenjournal.com/article/S0167814014005416/fulltext>
107. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Apr 20;40(12):1356–84.
108. Masykura N, Zaini J, Syahrudin E, Andarini SL, Hudoyo A, Yasril R, et al. Impact of smoking on frequency and spectrum of K-RAS and EGFR mutations in treatment naive Indonesian lung cancer patients. *Lung Cancer: Targets and Therapy* [Internet]. 2019 Jun 17 [cited 2023 Jun 7];10:57–66. Available from: <https://www.dovepress.com/impact-of-smoking-on-frequency-and-spectrum-of-k-ras-and-egfr-mutation-peer-reviewed-fulltext-article-LCTT>
109. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020 Apr 1;61:167–79.

110. Yasuda H, Park E, Yun CH, Sng NJ, Lucena-Araujo AR, Yeo WL, et al. Structural, biochemical and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med* [Internet]. 2013 Dec 12 [cited 2023 Jun 7];5(216):216ra177. Available from: [/pmc/articles/PMC3954775/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24144441/)
111. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib Is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain. *PLoS Med* [Internet]. 2005 [cited 2023 Jun 7];2(3):0225–35. Available from: [/pmc/articles/PMC549606/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15560864/)
112. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012 Mar;18(3):378–81.
113. Cutz JC, Craddock KJ, Torlakovic E, Brandao G, Carter RF, Bigras G, et al. Canadian anaplastic lymphoma kinase study: A model for multicenter standardization and optimization of ALK testing in lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2023 Jun 7];9(9):1255–63. Available from: <http://www.jto.org/article/S1556086415306699/fulltext>
114. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB. Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement Summary of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Oncol Pract*. 2018 May 1;14(5):323–7.
115. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2009 Sep 9 [cited 2023 Jun 7];27(26):4253. Available from: [/pmc/articles/PMC2744268/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19444441/)
116. Bergethon K, Shaw AT, Ou SHI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Mar 10;30(8):863–70.
117. Mehrad M, Roy S, Bittar HT, Dacic S. Next-Generation Sequencing Approach to Non–Small Cell Lung Carcinoma Yields More Actionable Alterations. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Jun 7];142(3):353–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2017-0046-OA>
118. Mescam-Mancini L, Lantuéjoul S, Moro-Sibilot D, Rouquette I, Souquet PJ, Audigier-Valette C, et al. On the relevance of a testing algorithm for the detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *Lung Cancer* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2023 Jun 7];83(2):168–73. Available from: <http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169500213005333/fulltext>
119. Sholl LM, Sun H, Butaney M, Zhang C, Lee C, Jänne PA, et al. ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *American Journal of Surgical Pathology* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Jun 7];37(9):1441–9. Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2013/09000/ROS1_Immunohistochemistry_for_Detection_of.19.aspx

120. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRAS G12C Mutation . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 Jul 14 [cited 2023 Jun 11];387(2):120–31. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2204619>
121. Thein KZ, Velcheti V, Mooers BHM, Wu J, Subbiah V. Precision therapy for RET-altered cancers with RET inhibitors. *Trends Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jun 7];7(12):1088. Available from: [/pmc/articles/PMC8599646/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8599646/)
122. Go H, Jung YJ, Kang HW, Park IK, Kang CH, Lee JW, et al. Diagnostic method for the detection of KIF5B-RET transformation in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2023 Jun 7];82(1):44–50. Available from: <http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169500213003188/fulltext>
123. Guo R, Luo J, Chang J, Rekhtman N, Arcila M, Drilon A. MET-Dependent Solid Tumors: Molecular Diagnosis and Targeted Therapy. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jun 7];17(9):587. Available from: [/pmc/articles/PMC7478851/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7478851/)
124. Nam B Da, Yoon SH, Hong H, Hwang JH, Goo JM, Park S. Tissue Adequacy and Safety of Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy for Molecular Analysis in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Korean J Radiol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jun 24];22(12):2093. Available from: [/pmc/articles/PMC8628152/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628152/)
125. Solomon SB, Zakowski MF, Pao W, Thornton RH, Ladanyi M, Kris MG, et al. Core Needle Lung Biopsy Specimens: Adequacy for EGFR and KRAS Mutational Analysis. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Jun 24];194(1):269. Available from: [/pmc/articles/PMC3676673/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3676673/)
126. Jurado J, Saqi A, Maxfield R, Newmark A, Lavelle M, Bacchetta M, et al. The efficacy of EBUS-guided transbronchial needle aspiration for molecular testing in lung adenocarcinoma. *Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2023 Jun 25];96(4):1196–202. Available from: <http://www.annalthoracicsurgery.org/article/S0003497513011533/fulltext>
127. Trisolini R, Cancellieri A, Tinelli C, De Biase D, Valentini I, Casadei G, et al. Randomized trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with and without rapid on-site evaluation for lung cancer genotyping. *Chest*. 2015 Dec 1;148(6):1430–7.
128. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, Brundyn K, Louw M, Wright CA, et al. Transbronchial needle aspirates: how many passes per target site? *European Respiratory Journal* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2023 Jun 25];29(1):112–6. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/29/1/112>
129. Yarmus L, Akulian J, Gilbert C, Feller-Kopman D, Lee HJ, Zarogoulidis P, et al. Optimizing endobronchial ultrasound for molecular analysis how many passes are needed? *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2013 Dec 23 [cited 2023 Jun 27];10(6):636–43. Available from: www.atsjournals.org

130. Cicek T, Ozturk A, Yılmaz A, Aktas Z, Demirag F, Akyurek N. Adequacy of EBUS-TBNA specimen for mutation analysis of lung cancer. *Clinical Respiratory Journal*. 2019 Feb 1;13(2):92–7.
131. Alici IO, Demirci NY, Yılmaz A, Demirag F, Karakaya J. The combination of cytological smears and cell blocks on endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirates allows a higher diagnostic yield. *Virchows Archiv*. 2013 Mar;462(3):323–7.
132. Zhang X, Chen Y, Chu L, Ni J, Lizaso A, Li B, et al. Liquid-based cell suspension of supraclavicular lymph node fine-needle aspirate as an alternative specimen for NGS-based genomic profiling in advanced lung cancer. *Clin Transl Med [Internet]*. 2020 Oct [cited 2023 Jun 26];10(6):e196. Available from: [/pmc/articles/PMC7536615/](https://pmc/articles/PMC7536615/)
133. Choe J, Kim MY, Baek JH, Choi CM, Kim HJ. Ultrasonography-Guided Core Biopsy of Supraclavicular Lymph Nodes for Diagnosis of Metastasis and Identification of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Advanced Lung Cancer. *Medicine [Internet]*. 2015 Jul 1 [cited 2023 Jun 26];94(29):e1209. Available from: [/pmc/articles/PMC4602993/](https://pmc/articles/PMC4602993/)
134. Awwad A, Tiwari S, Sovani V, Baldwin DR, Kumaran M. Reliable EGFR mutation testing in ultrasound-guided supraclavicular lymph node fine-needle aspirates: a cohort study with diagnostic performance analysis. *BMJ Open Respir Res [Internet]*. 2015 [cited 2023 Jun 26];2(1):1–8. Available from: [/pmc/articles/PMC4488608/](https://pmc/articles/PMC4488608/)
135. Wang T, Liu J, Lv N, Xuan S, Bai L, Ji B, et al. Performance of Ultrasound-Guided Core Biopsy Driven by FDG-avid Supraclavicular Lymph Nodes in Patients With Suspected Lung Cancer. *Front Med (Lausanne) [Internet]*. 2021 Jan 20 [cited 2023 Jun 26];8:803500. Available from: [/pmc/articles/PMC8811154/](https://pmc/articles/PMC8811154/)
136. Dalvi SD, Chau K, Sajjan S, Chakraborty B, Karam P, Khutti S, et al. Adequacy of pleural fluid cytology for comprehensive molecular analysis of lung adenocarcinoma: Experience of a large health-care system. *Cytojournal [Internet]*. 2022 Jan 1 [cited 2023 Jun 26];19(7). Available from: [/pmc/articles/PMC9063584/](https://pmc/articles/PMC9063584/)
137. Fintelmann FJ, Troschel FM, Kuklinski MW, McDermott S, Petranovic M, Digumarthy SR, et al. Safety and Success of Repeat Lung Needle Biopsies in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Lung Cancer. *Oncologist [Internet]*. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jun 25];24(12):1570–6. Available from: [/pmc/articles/PMC6975961/](https://pmc/articles/PMC6975961/)
138. Koo JY, Kim NI, Lee T, Choi YD. Bronchial brushing cytology is comparable to bronchial biopsy for epidermal growth factor receptor mutation test in non-small cell lung cancer. *Cytojournal [Internet]*. 2020 Jul 16 [cited 2023 Jun 27];17:16. Available from: [/pmc/articles/PMC7568225/](https://pmc/articles/PMC7568225/)
139. Van Der Heijden EHFM, Casal RF, Trisolini R, Steinfort DP, Hwangbo B, Nakajima T, et al. Guideline for the Acquisition and Preparation of Conventional and Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Specimens for the Diagnosis and Molecular Testing of Patients with Known or Suspected Lung Cancer. *Respiration [Internet]*. 2014 Dec 1 [cited 2023 Jun 27];88(6):500–17. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000368857>

140. Hsu LH, Ko JS, Liu CC, Feng AC, Chu NM. Conventional transbronchial needle aspiration is promising for identifying EGFR mutations in lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Jun 27];10(4):863. Available from: [/pmc/articles/PMC6449271/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/310449271/)
141. Horiike A, Kimura H, Nishio K, Ohyanagi F, Satoh Y, Okumura S, et al. Detection of epidermal growth factor receptor mutation in transbronchial needle aspirates of non-small cell lung cancer. *Chest*. 2007;131(6):1628–34.



EK-4. UYGUNLUK BEYAN FORMU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun bir şekilde hazırlanan tez çalışmamda;

- Çalışmanın kendi tez çalışmam olduğunu,
- Sunulan veriler, dokümanlar ve bilgileri etik ve akademik kurallar yolu ile elde ettiğimi,
- Bütün belge, bilgi ve değerlendirme sonuçlarının etik ve ahlaki kurallara uygun şekilde sunduğumu,
- Tez çalışmamda atıf yaptığım eserlerin tümünü uygun biçimde kaynak gösterdiğimi,
- Tezin yazımı sırasında telif ve patent haklarını ihlal edecek bir yaklaşımım olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapılmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek bütün hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Öznur HUN

10.07.2023