



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ATATÜRK SANATORYUM SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**OPERE EDİLMİŞ KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
OLGULARINDA STAS VARLIĞININ GENETİK MUTASYONLARLA
İLİŞKİSİ, PROGNOSTİK ÖNEMİ VE SAĞ KALIMA ETKİSİ**

Dr. Tuğba Nur Tezvergil

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ATATÜRK SANATORYUM SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**OPERE EDİLMİŞ KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
OLGULARINDA STAS VARLIĞININ GENETİK MUTASYONLARLA
İLİŞKİSİ, PROGNOSTİK ÖNEMİ VE SAĞ KALIMA ETKİSİ**

Dr. Tuğba Nur Tezvergil

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ülkü Yılmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi birikimleri ve hastalara yaklaşımları ile bizlere yol gösteren değerli eğitim sorumlularımız Prof. Dr. Yurdanur Erdoğan ve Prof. Dr. Pınar Ergün'e,

Asistanlık dönemimde birlikte çalışmaktan onur ve kıvanç duyduğum, örnek aldığım, tez konumun belirlenmesinde, tez yazım sürecinde ve akademik anlamda her zaman destek olan değerli hocam Prof. Dr. Ülkü Yılmaz'a,

Tezim için görüşlerini sunan ve yardımlarını esirgemeyen değerli Prof. Dr. Funda Demirağ'a,

Asistanlıktan uzmanlığa geçiş sürecimde büyük katkıları olan, adeta beni "şekillendiren" tüm saygıdeğer hocalarıma ve uzman hekimlerimize,

Sıkıntılarımı, sevinçlerimi paylaştığım, zorlu geçen mesailer ve nöbetleri birlikte atlattığım tüm sevgili asistan hekim arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde desteklerini esirgemeyen, beni ilgi ve sevgiyle büyüten başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme,

Hayatıma girdiği günden beri beni her zaman destekleyen, ufkumu genişleten, hayatıma anlam katan canım sevgilim İlkay Kirişcioğlu'na

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğba Nur Tezvergil

Ankara/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKCİĞER KANSERİ.....	3
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.2. ETYOLOJİ.....	7
Tütün Kullanımı.....	7
Tütün Dışı Faktörler.....	8
Pasif İçicilik.....	8
Mesleksel Maruziyet.....	8
Biomass Maruziyeti.....	9
Diyet.....	9
Genetik Yatkınlık, Aile Öyküsü.....	10
Kronik Akciğer Hastalıkları.....	10
Hormonlar.....	11
2.1.3. TARAMA YÖNTEMLERİ.....	12
2.1.4. SEMPTOM VE BULGULAR.....	14
2.1.5. TANI YÖNTEMLERİ.....	17
2.1.6. EVRELEME.....	20
2.1.7. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA.....	24
2.1.8. KHDAK VE MUTASYONLAR.....	26
2.1.9. KHDAK'DE TEDAVİ.....	28
Evre I'de Tedavi Yaklaşımı.....	28
Evre II'de Tedavi Yaklaşımı.....	29
Evre III'te Tedavi Yaklaşımı.....	29
Evre IV'te Tedavi Yaklaşımı.....	30

2.1.10. KHDAK'DE İMMÜNOTERAPİ.....	32
2.1.11. KHDAK'DE CERRAHİ TEDAVİ.....	33
2.1.12. OPERE EDİLMİŞ KHDAK OLGULARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	40
4. BULGULAR	40
4.1. HASTA POPÜLASYONU.....	40
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	43
4.3. SAĞ KALIM ANALİZLERİ.....	47
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR.....	66
8. ÖZGEÇMİŞ.....	80
9. EKLER.....	83
EK-1: TABLO 1: DSÖ Grup 1 Kanserojen Maddeler Listesi.....	83
EK-2: TABLO 5: 8.TNM evrelemesine göre T derecesi.....	84
EK-3: TABLO 6: 8.TNM evrelemesine göre N derecesi.....	85
EK-4: TABLO 7: 8.TNM evrelemesine göre M derecesi.....	85
EK-5: ETİK KURUL ONAYI (7 SAYFA)	86

KISALTMALAR

18-FDG PET-BT:	18-Floro deoksi glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi
AF:	Atriyal Fibrilasyon
AJCC:	The American Joint Committee on Cancer
ALK:	Anablastik Lenfoma Kinaz
ASCO:	American Society of Clinical Oncology
BPH:	Benign Prostat Hiperplazisi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CK:	Cytokeratin
CTLA-4:	Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4
DDBT:	Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EBUS:	Endobronşiyal Ultrasonografi
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR:	Epidermal Growth Factor Receptor
EUS:	Endoskopik Ultrasonografi
GSS:	Genel Sağ Kalım Süresi
IARC:	The International Agency for Research on Cancer
İPF:	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
KDH:	Kollajen Doku Hastalıkları
KHAK:	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK:	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRAS:	Kirsten rat sarcoma
KT:	Kemoterapi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSCLC:	Non-Small Cell Lung Cancer
PAH:	Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar
PD-1:	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1:	Programmed Cell Death Ligand-1

PSS:	Progresyonsuz Sağ Kalım Süresi
RT:	Radyoterapi
STAS:	Spread Through Air Spaces
TBİA:	Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
TNM:	Tümör Nod Metastaz
TTF-1:	Tiroid Transkripsiyon Faktör-1
UADHS:	Uygunsuz ADH Sendromu
USG:	Ultrasonografi
USPSTF:	United States Preventive Services Task Force
VCSS:	Vena Cava Superior Sendromu



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ grup 1 kanserojen maddeler listesi

Tablo 2: Akciğer kanseri risk grubu sınıflandırması ve takip önerileri

Tablo 3: Semptom ve bulgular

Tablo 4: Semptom ve bulguların görülme sıklıkları

Tablo 5: 8.TNM evrelemesine göre T derecesi

Tablo 6: 8.TNM evrelemesine göre N derecesi

Tablo 7: 8.TNM evrelemesine göre M derecesi

Tablo 8: 8.TNM sınıflandırmasına göre oluşturulan yeni evreleme sistemi

Tablo 9: ECOG sınıflandırması

Tablo 10: İnvaziv adenokarsinomlarda histolojik derecelendirme

Tablo 11: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 12: Hastaların histopatolojik bulguları

Tablo 13: Hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerinin STAS durumu ile ilişkisi

Tablo 14: Hastaların genel ve progresyonsuz sağ kalım analizleri

Tablo 15: Hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerinin progresyonsuz sağ kalım süresine etkisi

Tablo 16: Hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerinin genel sağ kalım süresine etkisi

Tablo 17: STAS ile progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri arasındaki ilişki

Tablo 18: Progresyonsuz sağ kalıma etki eden faktörler arasında Cox Regresyon Analizi

Tablo 19: Evrelere göre STAS durumunun progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri arasındaki ilişki

Tablo 20: Rezeksiyon tiplerine göre STAS durumunun progresyonsuz ve genel sağ kalım ile ilişkisi

Tablo 21: Skuamöz hücreli karsinom grubunda STAS durumunun progresyon ile ilişkisi

Tablo 22: Adenokarsinom grubunda STAS durumu ile progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri arasındaki ilişki

Tablo 23: Skuamöz hücreli karsinom grubunda STAS durumu ile progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri arasındaki ilişki

Tablo 24: Adenokarsinom alt grubunda evrelere göre STAS durumunun PSS ve GSS'ye etkisi

Tablo 25. Evre I skuamöz hücreli karsinom olgularında STAS durumunun PSS ve GSS ile ilişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Dünyada kanser türlerinin görülme sıklığı
- Şekil 2:** Farklı bölgelere göre erkek ve kadın cinsiyette akciğer kanserinin insidans ve mortalitesinin yaşa göre standardize edilmiş oranları
- Şekil 3:** Kadın ve erkek cinsiyette kanser türlerinin dağılımı
- Şekil 4:** Kanser türlerinin genel popülasyondaki mortalite oranları
- Şekil 5:** Kadın ve erkek cinsiyette akciğer kanserinin mortalite oranları
- Şekil 6:** Akciğer kanseri türlerinin Türkiye'deki dağılımı
- Şekil 7:** Mediastinal lenf nodlarının anatomik haritası
- Şekil 8:** Örnek tanı algoritması
- Şekil 9:** 8.TNM'ye göre oluşturulan evrelerin ortalama sağ kalım süresi
- Şekil 10:** DSÖ 2021 akciğer kanseri sınıflandırması
- Şekil 11:** Adenokarsinomun patolojik sınıflandırması ve tanımları
- Şekil 12:** Toplam hasta sayısı ve dışlama kriterlerine göre hastaların dağılımı

ÖZET

Amaç: "Spread through air spaces" (STAS), opere edilmiş erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) rekürrens riskini artıran bir faktör olarak tanımlanmış yeni bir invazyon paternidir ancak prognostik değerine ilişkin henüz net bir sonuca varılamamıştır. Bu tez çalışmasında STAS varlığının opere edilmiş erken evre adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olgularının klinikopatolojik özellikleri ile ilişkisi ve sağ kalımlarına etkisi araştırılmıştır. Böylece elde edilen bulgularla STAS paterninin klinik önemi aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tezimiz tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olup Ocak 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde opere edilmiş adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom vakalarını içermektedir. Hastaların demografik ve histopatolojik özellikleri, progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri kaydedilerek STAS pozitifliğinin bu parametrelerle ilişkisi incelendi. İstatistiksel analiz için IBM SPSS 28.0.1.0 kullanılmış olup STAS varlığının kategorik değişkenlerle ilişkisi için ki-kare analizi, sağ kalım sürelerine etkisi için Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 206 olgu dahil edildi. STAS pozitifliği genel popülasyonun %27,2'sinde görülüp lenfovasküler invazyon varlığı, artan pN derecesi, artmış patolojik evre ile ilişkili bulundu. Genel popülasyonda STAS pozitif grupta negatif gruba göre progresyonsuz sağ kalım süresinin azaldığı, genel sağ kalım süresinde belirgin fark olmadığı gösterildi. Yapılan Cox regresyon analizinde ise STAS pozitifliğinin progresyonsuz sağ kalım üzerinde diğer invazyon paternlerinden bağımsız bir risk faktörü olmadığı bulundu. STAS pozitifliğinin skuamöz hücreli alt grubunda progresyonsuz sağ kalım süresini kısalttığı ve bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Sonuç: STAS varlığı opere KHDAK olgularında tümör agresivitesini yansıtan ve skuamöz hücreli karsinomda progresyonsuz sağ kalım süresini etkileyen faktörlerden biridir. Ancak erken evre KHDAK olgularının tedavi planlamalarında henüz tek başına bir risk faktörü olarak ele alınmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnteraalveoler yayılım, K       H  creli Dışı Akci  er
Kanseri, Mutasyon, Patoloji, Prognoz



ABSTRACT

Aim: A new invasion pattern named spread through air spaces (STAS) has been identified as a factor that increases the risk of recurrence in resected early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC), yet no consensus is the case about its prognostic value. This thesis investigates the association between STAS and clinicopathologic features and the former's effects on survivals in resected early-stage lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma cases (AdC and SqCC), the clinical importance of STAS pattern is aimed to be illuminated with the findings obtained.

Materials and Methods: This is a single-center, retrospective study which involves AdC and SqCC cases resected in our hospital between January 2019 and December 2020. Demographic and histopathologic characteristics, along with progression-free and overall survival times of the patients were recorded, the relationship of STAS positivity with these parameters was analyzed. IBM SPSS version 28.0.1.0 was used for statistical analysis. While chi-square analysis was performed for the relationship between STAS and categorical variables, Kaplan-Meier and Cox regression tests were used for evaluating survival times. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results: A total of 206 patients were assessed in this study. STAS positivity was observed in 27.2% of all the cases and associated with presence of lymphovascular invasion, higher pN stage, and pathological stage. Whereas progression-free survival time was shorter in STAS positive group than in the negative one, no difference was detected in overall survival times between the two. Cox regression analysis showed that STAS was not an independent prognostic factor from other invasion patterns for progression-free survival. SqCC cases with STAS positive had shorter progression-free survival than the negative one.

Conclusion: STAS can be one of the prognostic factors reflecting tumor aggressiveness for NSCLC and affecting progression-free survival in squamous cell carcinoma cases. Nevertheless, it should not be considered a risk factor for the treatment of early-stage NSCLC.

Keywords: Mutation, Non-small cell lung cancer, Pathology, Prognosis, Spread Through Air Spaces



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, 20. yüzyıla kadar nadir bir hastalık olarak bilinirken son dönemlerde pek çok ülkede insidans ve mortalite açısından ilk sıralarda yerini korumaktadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan 2020 verilerine göre tanı konulmuş tüm kanser türleri içerisinde her cinsiyet ve her yaş grubunda akciğer kanseri insidansı %11,4 (2.206.771) olarak bulunmuş ve meme kanserinden sonra görülen ikinci en sık kanser türü olmuştur. %18 mortalite oranı ile (1.796.144) kanser ilişkili ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır (1).

Bu nedenle moleküler biyoloji ve tıp biliminde akciğer kanserinin biyolojik davranışlarını aydınlatmak amacıyla yapılan araştırmalar sonucunda oldukça önemli bulgular elde edilmiş ve bu sayede akciğer kanseri tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ancak halen günümüzde istenilen sağ kalım oranları elde edilememiştir.

Akciğer kanserinde yüksek oranda kür, erken teşhis ve tedavi ile mümkün olabilmektedir. Erken evre (KHDAK) olgularında cerrahi tedavi ilk seçenek olarak yerini korumaktadır. Ancak evre I ve II hastalarda postoperatif 5 yıllık sağ kalım oranları %36,8-63,5 oranında değişkenlik gösterebilmektedir (2,3). Erken evre akciğer kanserli hastalar arasında sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler arasında yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümörün evresi, uygulanan rezeksiyon tipi, histolojik alt tip, lenfovasküler, plevral tutulum yer almaktadır ve bu faktörler çeşitli çalışmalarca istatistiksel olarak kanıtlanmıştır (4,5).

Hava boşlukları içinde tümör hücrelerinin yayılımı (STAS: Spread through air spaces), 2015 yılında Kadota ve ark. tarafından opere edilmiş evre I adenokarsinom olgularını içeren bir çalışmada yeni bir invazyon tipi olarak tanımlandı ve aynı yıl içerisinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan akciğer kanseri sınıflandırılmasında bu paterne yer verildi (6). Ana tümörden ayrılmış tümör hücrelerinden oluşan kümeler ya da tek tümör hücresinin tümör sınırları çevresindeki alveoler boşluklar içerisine yayılımı olarak tanımlanan bu fenomen birtakım yazarlarca cerrahi girişimler sonrası gelişen artefakt olarak görülse de postoperatif

dönemde rekürrens gelişme riskini artırması, hücrelerin birden fazla kesitte görülebiliyor olması ve dağılan tümör kümelerinin yüzeyinin düzgün olması STAS'nin *in vivo* bir oluşum olduğunu kanıtlar niteliktedir (7,8).

Son yıllarda STAS'nin patogenezi, klinik özelliklerini ve prognostik değerini aydınlatmaya yönelik pek çok çalışma yayınlanmaktadır ancak halen STAS varlığının cerrahi sonrası tedavi prosedürlerinde tek başına bir rolü bulunmamaktadır.

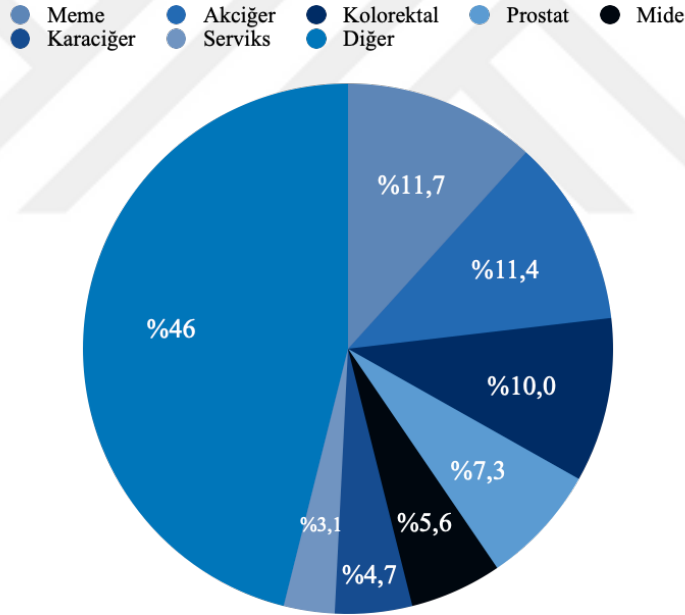
Bu çalışmamızda opere edilmiş adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olgularında STAS varlığının klinik ve histopatolojik özellikleri ile prognostik değerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Hastalar yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, Amerikan Kanseri Ortak Komitesi (AJCC) tarafından oluşturulan 8. tümör-nod-metastaz (TNM) sınıflamasına göre patolojik evresi, patolojik tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, cerrahi işlem öncesi tru-cut biyopsi öyküsü, cerrahi prosedür tipi, invazyon tipleri, histolojik alt tipleri, adenokarsinom olgularında bakılan mutasyonlar ve PD-L1 ekspresyonu düzeyi, ortalama 2 yıllık genel ve progresyonsuz sağ kalım özellikleri ile kaydedilecek, bu parametrelerin STAS ile ilişkisi incelenecektir. Elde edilecek sonuçlarla STAS pozitifliğinin opere olguların takibi ve sonraki tedavi modalitelerinde göz önünde bulundurulması gereken yeni ve önemli bir invazyon paterni olup olmadığı aydınlatılmaya çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

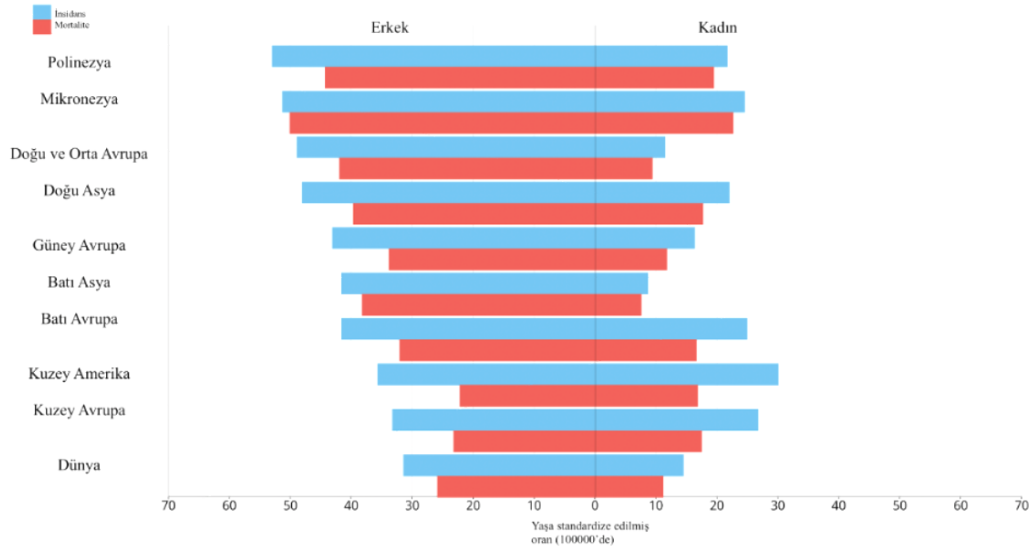
2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Her yıl dünya çapında yaklaşık 2 milyon yeni kanser tanısı konulmakta, bunun da %12'sini akciğer kanseri oluşturmaktadır. Mortalite yönünden her iki cinsiyette de ilk sıralarda yer almaktadır. IARC tarafından yayınlanan 2020 verilerine göre her cinsiyet ve her yaş grubunda akciğer kanseri insidansı 2.206.771 (%11,4) olarak saptanmış ve meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanser türü olmuştur (Şekil 1). Erkeklerde görülme sıklığı ve mortalite oranı kadınlara göre yüksektir (insidans oranları sırası ile: 31,5/100000-14,6/100000) (Şekil 2).

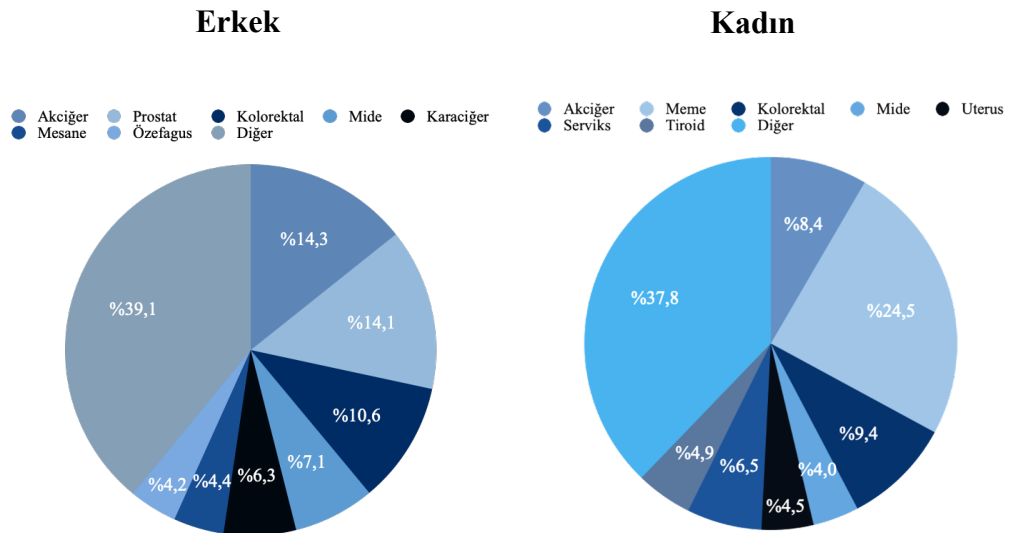


Şekil 1. Dünyada kanser türlerinin görülme sıklığı



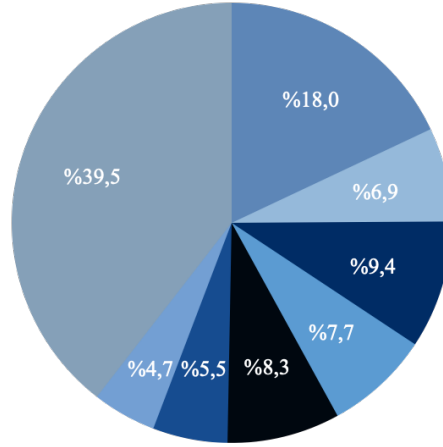
Şekil 2: Farklı bölgelere göre erkek ve kadın cinsiyette akciğer kanserinin insidans ve mortalitesinin yaşa göre standardize edilmiş oranları

Kanser türleri arasında erkeklerde toplam 1.435.943 (%14,3) olgu ile ilk sırada, kadınlarda ise 770 bin 828 (%8,4) olgu ile üçüncü sırada yer almaktadır (Şekil 3). Mortalite oranı ise %18 (1.796.144) olarak bulunmakta ve kanser ilişkili ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır (Şekil 4).



Şekil 3: Kadın ve erkek cinsiyette kanser türlerinin dağılımı

Akciğer Meme Kolorektal Mide Karaciğer
 Özefagus Pankreas Diğer

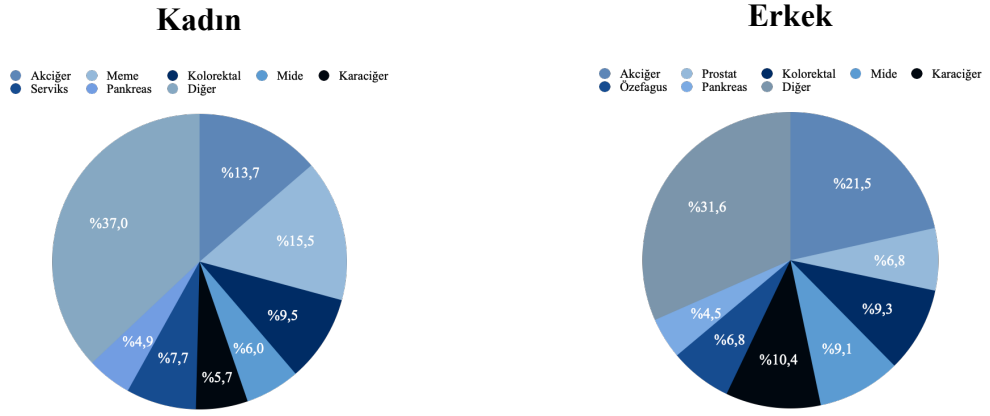


Şekil 4: Kanser türlerinin genel popülasyondaki mortalite oranları

Mortalite oranının cinsiyet dağılımına bakıldığında erkeklerde %21,5 (1.188.679) ile ilk sırada, kadınlarda %13,7 (607 bin 465) ile ikinci sırada olduğu görülmektedir (1) (Şekil 5).

Her iki cinsiyette de 40 yaş altında görülme insidansı oldukça düşük izlenir. 40-75 yaş arası görülme insidansı artma eğiliminde ve yaş ilerledikçe tekrar azalma eğilimi göstermektedir (9). 1980'lerden itibaren erkeklerde görülme insidansında azalma gözlenirken, kadınlarda artış gözlemlenmekte ve 2040'lı yılların ortalarında bu farkın ortadan kalkabileceği tahmin edilmektedir (10).

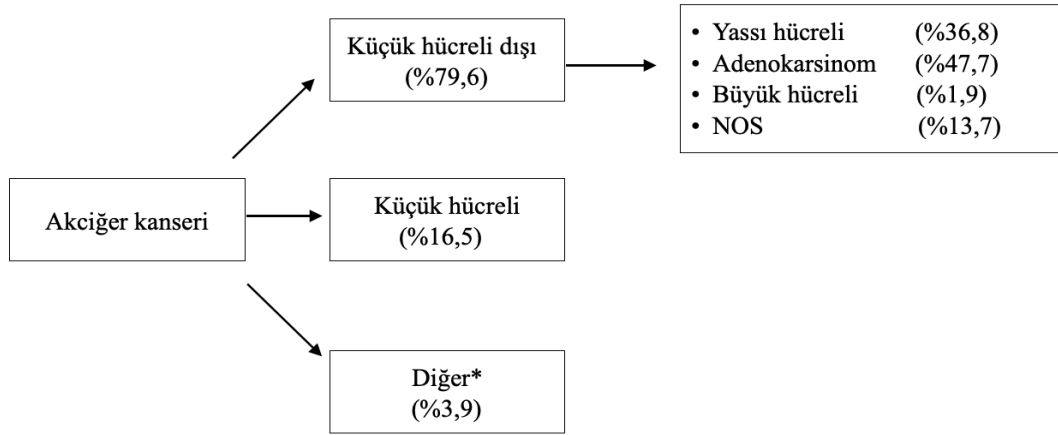
Son 25 yılda histolojik tiplerin görülme sıklığında değişiklik meydana gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1960'lı yıllara kadar skuamöz hücreli akciğer kanseri baskın tip iken 80'li yıllarda sigara dumanının periferik hava yollarına kadar inhale edilmesini kolaylaştıran filtrelerin kullanılmaya başlanması, yeni tanı yöntemlerinin ortaya çıkması gibi nedenlerle adenokarsinom insidansında artış görülmektedir (11).



Şekil 5: Kadın ve erkek cinsiyette akciğer kanserinin mortalite oranları

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 verilerine göre Türkiye’de toplam 233 bin 834 kişiye kanser teşhisi konulmuş, bunun %17,6’sını ise (41 bin 264) akciğer kanseri oluşturmuştur. Erkeklerde kanser tanısı konulan 132 bin 836 kişinin %25,8’i (34 bin 207) akciğer kanseri olgularıdır ve diğer kanser türleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda ise 101 bin 018 kişiye kanser tanısı konulmuş, %7’sinin (7 bin 57) akciğer kanseri olduğu tespit edilmiştir ve görülme sıklığı ile dördüncü sırada yer almaktadır. Mortalite ve 5 yıllık prevalansta akciğer kanseri zirvede yerini korumaktadır.

Ülkemizde ortalama tanı yaşı 63 iken 40 yaş altında kanser nadir olarak saptanmaktadır. Türkiye Birleşik Veri Tabanı’nın 2017 verilerine göre vakaların %79,6’sını küçük hücreli dışı kanser tipi, %16,5’ini küçük hücreli kanser tipi oluşturmakta, küçük hücreli dışı akciğer kanseri histolojik tipleri arasında adenokarsinomlar ilk sırada yer almaktadır (Şekil 6). Olguların %15,4’ü lokalize, %28’i bölgesel yayılım ve %56,5’i de uzak metastaz anında tanı almaktadır (12).



*Epitelyal Neoplazmlar, Mukoepidermoid Neoplazmlar, Yumuşak Doku Tümörleri ve Sarkomlar, Fibromatöz Neoplazmlar, Miyomatöz Neoplazmlar, Kompleks/Mikst Neoplazmlar, Fibroepitelyal Neoplazmlar, Kan damarı Tümörleri, Malign Lenfoma



Şekil 6: Akciğer kanseri türlerinin Türkiye'deki Dağılımı, Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017

2.1.2. Etyoloji

1. Tütün kullanımı:

Kanser gelişiminde en büyük rolü şüphesiz tütün tüketimi almaktadır. İlk olarak 1930'lu yıllarda kanser-tütün ilişkisi istatistiksel olarak ispatlanmış ve 1950'li yıllarda bu ilişkinin çarpıcı sonuçlarını ortaya çıkaran makaleler ve bildiriler yayınlanmıştır (13,14). Böylece tütün tüketiminin akciğer kanseri gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır.

DSÖ'nün verilerine göre tütün ürünlerini kullanan insan sayısı 2015 yılında 1 milyar 351 milyon civarındadır. Tüm dünya genelinde tütün tüketimi azalma eğilimi göstermektedir. 2015 verilerinde bu oran %24,9'a ulaşmış, dünya çapında yürütülen tütün tüketimini önlemeye yönelik politikalar sayesinde 2025'te %20,9'a gerileyeceği öngörülmektedir. Erkeklerde tüketim oranı kadınlara göre beş kat daha fazladır (15).

Sigara katranı içerisinde yer alan polisiklik hidrokarbonlar (PAH) ve nitrozaminler oldukça potent kanserojen maddelerdir. Nitrozaminler, inert bir gaz olarak inhale edildikten sonra metabolik enzimler (CYP450) tarafından aktif forma

dönüştürülür, DNA ve DNA ürünlerine kolayca bağlanarak KRAS geni aktivasyonuna, p53 inhibisyonuna neden olur ve tümör oluşumunu indükler (16).

Uzun dönem tütün kullanan bireylerde hiç kullanmamış bireylere nazaran rölatif risk 10-30 kat artış göstermekte, her sigara içen 6 kişiden birinde akciğer kanseri gelişmektedir (17). Tütün ürünlerine başlama yaşı ve maruziyet süresi gelişme riskini arttıran bağımsız risk faktörleridir. Tütün kullanımının 40 yaşından önce bırakılması kanser riskini %90 oranında azaltmaktadır (18). Akciğer kanseri olgularının %80'ine tütün tüketimi neden olurken sigara içenlerin yaklaşık %20'sinde akciğer kanseri gelişmektedir. Bu da kanser-genetik yatkınlık ilişkisini gözler önüne sermektedir (19).

2. Tütün dışı faktörler:

Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %25'i hiç sigara içmemiş olgulardan oluşmaktadır. Cinsiyetler arasında sigara kullanma alışkanlığının farklılık göstermesi nedeniyle akciğer kanseri gelişen kadınların %53'ünün, erkeklerin ise sadece %15'inin sigara kullanmadığı görülmektedir (17). Bu olgularda tütün dışı diğer faktörler (genetik yatkınlık, pasif içicilik, mesleksi, çevresel maruziyet vs.) etyolojide yer almaktadır. Bu faktörlerin farkındalığının giderek artması sayesinde toplumları çevresel ve mesleksi maruziyetten koruyabilmek adına çeşitli otoritelerce önlemler alınmaktadır ve bilgilendirmeler yapılmaktadır.

3. Pasif içicilik:

Bir diğer görünmez tehlike pasif içiciliktir. Pasif içicilik kanser gelişimini 20-30 kat artırmaktadır (20). Sigara içmeyenlerde görülen akciğer kanseri olgularının en az %17'sinde çocukluk ve gençlik döneminde maruz kalınan sigara dumanının neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle yetişkin dönemde kalınan maruziyetin insidans ve mortalitede artışa yol açtığı gösterilmiştir (21).

4. Mesleksi maruziyet:

Sigara tüketiminden bağımsız olarak mesleksi maruziyet sonucunda akciğer kanserine yol açabilecek pek çok risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 1, bkz. Ek-1). Pek çok iş kolunda yürütülen faaliyetler sonucunda açığa çıkan ürünlerin (gaz, toz, metal partikülleri vs.) inhale edilmesi ile hücre düzeyinde tümör gelişiminde rol oynayan

reaktif oksijen türlerinde artış ve DNA üzerinde epigenetik değişiklikler meydana gelir (22). Akciğer kanseri için en önemli risk faktörleri arasında asbest, silika, arsenik, vinil klorid, radon, nikel maruziyeti yer almaktadır.

5. Biomass Maruziyeti:

Odun ve kömürün yakıt olarak kullanımı birinci grup kanserojen maddeler arasında yer almaktadır ve özellikle sigara içmeyen ev kadınları için kanser riskini artırmaktadır. Yapılan çok merkezli bir çalışmada pişirme ve ısınma için kullanılan katı yakıtların önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (23). Odunun kullanılması sonucu kanser gelişme riski kullanım süresi ile pozitif korelasyon gösterir (24). Kömür kullanımı sonucunda açığa çıkan PAH ürünlerinin reaktif oksijen türlerinin artışına neden olması ve bunun sonucunda p53 geninde ve DNA metilasyonunda meydana gelen değişikliklerin kanserojen etki oluşturduğu düşünülmektedir (25).

6. Diyet:

Fazla miktarda kırmızı et tüketimi %35 oranında kanser gelişme riskini artırırken beyaz et tüketiminin ise yaklaşık %10 oranında bir azalma sağladığı gösterilmiştir. Bunun nedeni henüz tam aydınlatılamamış olsa da beyaz etin kırmızı ete nazaran daha az demir elementine sahip olması olarak tahmin edilmektedir (26).

Kahve tüketimi ve kanser riskine ilişkin herhangi bir fikir birliği sağlanamamış, bir meta-analizde günde 2 kupa bardağından fazla kahve tüketiminin %14 oranında artışa neden olduğu gösterilirken başka bir analizde ise herhangi bir ilişki bulunamamıştır (27,28). Ancak kafeinin antioksidan etkinliği azalttığı, PAH aktivitesine neden olan CYP1A1 enzim miktarını artırdığı birtakım çalışmalarla gösterilmiştir, bu da kafeinin kanser gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (29).

Beta karotenin antioksidan özelliği nedeniyle kanser riskini azaltabileceği yönünde teoriler üretilmiş ve birtakım çalışmalarca negatif korelasyon olduğu kanıtlanmıştır (30,31). Ancak retinoik asit ve beta karotenin değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise riskin azalmadığı gösterilmiştir (32).

7. Genetik Yatkınlık, Aile Öyküsü:

Akciğer kanserinin patogenezinde genetik yatkınlık büyük öneme sahiptir. Sadece kanser gelişiminde değil, hastalığın seyri ve tedaviye cevabına da etki etmektedir. Aile bireyleri arasındaki genetik polimorfizm kanserojenlere karşı oluşan yanıtların farklılığına ilişkin olarak genetik yatkınlığı belirler. Ailesel yatkınlık daha çok kadın cinsiyet, erken yaş, birden fazla aile bireyinde kanser öyküsü bulunması ile belirgin ilişkilidir (33). Yaklaşık 1000 genin ve 2000 varyantın akciğer kanseri ile ilişkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde 21 gen ve 22 varyantın akciğer kanseri ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir (34). Bu genlerin ailesel yatkınlığı olduğu düşünülen yüksek riskli bireylerde tarama amaçlı kullanılmasını sağlayacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kromozomlarda meydana gelen kazanılmış ya da kalıtsal değişiklikler kanser oluşumunda önemli rol oynar. 6q23–25, akciğer kanseri yatkınlığını belirleyen bir kromozomal lokus olarak bulunmuştur (35). 2017 yılında yapılmış bir diğer çalışmada ise 4 farklı lokus (1p31.1, 6q27, 8p21, 15q21.1) daha tespit edilmiştir (36). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (genome-wide association studies) sonucunda 15q25 lokusunun akciğer kanseri ile en güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir (37).

8. Kronik Akciğer Hastalıkları:

Pnömoni, tüberküloz öyküsü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) varlığı sigara kullanımından bağımsız olarak akciğer kanseri riskini belirgin oranda artırmaktadır (38). Ancak altta yatan asıl nedenin hastalıkların patogenezi ile ilişkili ya da inflamasyona sekonder olup olmadığı henüz netleşmemiştir.

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) mekanizmasında rol oynayan birtakım genetik ve epigenetik değişikliklerin aynı zamanda kanser gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle sürfaktan protein geni olan SFTPA1, SFTPA2, telomeraz kompleksinde yer alan genlerle ilişkili mutasyonlar hem İPF hem de KHDAK'de rapor edilmiştir (39). Bir meta-analiz çalışmasında da İPF varlığının kanser gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (40).

9. Hormonlar:

Östrojen ve östrojen reseptörlerinin akciğer kanserinde kötü prognostik özelliği olduğu bilinmektedir. Premenopozal dönemdeki kanser vakalarının postmenopozal dönemdeki vakalara nazaran daha az sağ kalıma sahip oldukları görülmektedir. Özellikle östrojen reseptörünün (ER β) aktivasyonu ve EGFR ile etkileşimi sonucunda hücre proliferasyonu ve sağ kalımı etkilenir. ER antagonisti ve EGFR antagonistinin birlikte uygulanmasının sağ kalıma etkisini araştıran klinik çalışmalar planlanmıştır (41–43). Kombine tedavinin tek başına tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada EGFR pozitif olgularda hastalıksız ve genel sağ kalımda avantajı bulunamamıştır (43). 13 kohort çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde oral kontraseptif kullanımının kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (44). Bir başka çalışmada ise östrojen ve progesteron içeren hormon replasman tedavisi kullanan kadınlarda kanser gelişme riskinde bir artış izlenmediği ancak akciğer kanseri nedeniyle gerçekleşen ölüm oranını -özellikle KHDAK'de-artırdığı öne sürülmüştür (45).

KOAH hastalarında inhaler kortikosteroid kullanımının akciğer kanseri gelişme riskine ilişkin yapılmış çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Kortikosteroidin özellikle yüksek kümülatif dozda kullanımının kronik inflamasyonu önlediği ve akciğer kanseri riskinde %30'a varan oranda azalma sağladığını belirten yayınlar olduğu gibi inhaler kortikosteroid kullanımının herhangi bir koruyuculuğu olmadığını belirten çalışmalar da yayınlanmıştır (46–48).

Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de insidans ve mortalitenin oldukça yüksek olduğu "pandemik" bir hastalıktır. Etyolojik faktörlerin aydınlatılması ile alınabilecek önlemlerin kapsamı genişleyecek ve bu sayede hasta sayısında önemli oranda azalma meydana gelebilecektir. Ancak önlenemeyen etyolojik faktörlerin varlığı da yadsınamaz. Bu nedenle kanserin erken teşhis edilmesi ile küratif tedavi yöntemlerinin uygulanması mortalitenin ve nüksün azaltılması açısından büyük önem arz etmektedir. Bu da tarama yöntemlerine yönelik pek çok çalışmaya yön vermiştir.

2.1.3. Tarama Yöntemleri

Günümüzde teknoloji sayesinde tanıda, tedavi yöntemlerinde ve cerrahi prosedürlerde yaşanan gelişmelere rağmen halen akciğer kanseri olgularının %50'den fazlasına uzak metastaz anında teşhis konulabilmektedir. Bu da hastaların yaşam kalitesinde hızlı bozulmaya ve mortalitesinin oldukça yüksek seyretmesine neden olmaktadır. Sağ kalımı iyileştirebilmenin bir diğer yolu da hastalığın küratif tedavinin uygulanabildiği erken evrede tespit edilebilmesidir. Bu amaçla geçmişten günümüze yüksek riskli populasyonun belirlenmesi ve bu popülasyonun çeşitli görüntüleme yöntemleri ile taranması fikri üzerine en uygun algoritmayı oluşturabilmek için pek çok çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmaların ilki balgam sitolojisinin kanser hücreleri içerip içermediği yönünden incelenmesidir. Randomize kontrollü planlanmış bir çalışmada balgam sitolojisi ve akciğer radyografisinin sadece akciğer radyografisine kıyasla mortalite üzerindeki etkisi araştırılmış, çift tetkikle değerlendirilen olgularda kontrol grubuna göre evre I akciğer kanseri tespiti yüksek oranda saptanmış, daha uzun sağ kalım süresi elde edilmiştir (49). Ancak günümüzde balgam sitolojisinin erken tanı için duyarlılığının düşük olduğu bilinmektedir. Yapılan randomize kontrollü başka bir çalışmada balgam sitolojisinin sensitivitesi %40,5 olarak hesaplanmış, kanser hastalarının %55'inde balgam sitolojisi normal olarak bulunmuştur (50).

Akciğer radyografisinin tarama amaçlı değerlendirildiği bir diğer çalışmada kontrol ve deney grubu arasında akciğer kanseri insidansı ve mortalitesinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (51).

Beyaz ışıklı bronkoskopi, santral hava yollarını görüntülemek için kullanılan standart bir yöntemdir. Sensitivitesi %51-63, spesivitesi %75-86 aralığında değişkenlik göstermektedir (52,53). Ancak tanı değeri santral yerleşimli tümörlerle sınırlı kaldığından periferik yerleşimli tümörlerin tespitinde uygun bir yöntem değildir. Dolayısıyla tarama amaçlı kullanımı uygun değildir.

Otofloresan bronkoskopi yöntemi, mavi ışığın (440-480 nm) bronşiyal mukoza tarafından emilimi sonrasında ortaya çıkan farklı dalga boylarına göre malign mukozanın tespit edilmesini sağlar. Bu yöntemde yüksek grade displaziler, preinvaziv karsinomlar ya da maligniteler kahverengi renkte görülür. Beyaz ışıklı bronkoskopiye

göre sensitivitesi oldukça yüksektir (54). En büyük dezavantajı mukozadaki kan volümüne duyarlı olması nedeniyle bronşit veya premalign bronşiyal lezyonların malign lezyonlardan ayırımında yetersiz kalmasıdır. Bu nedenle tarama testi olarak önerilmemektedir (55).

Dar bant görüntüleme ile beyaz ışık bronkoskopisinde kullanılan standart 3 farklı dalga boyu (yeşil, kırmızı, siyah) yerine 2 farklı dalga boyu (mavi ve yeşil) kullanılarak submukozal mikrovasküler mimari aydınlatılır. Pek çok bronşiyal vasküler patern – noktasal, spiral, tortüöz damar yapıları- dar bant görüntüleme ile kolayca tespit edilebilmekte ve vaskülarizasyon tipine göre histolojik tip hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. Sensitivitesi ve spesivitesi sırasıyla %86 ve %81 olarak bulunmuştur, beyaz ışıklı bronkoskopiye nazaran daha yüksek sensitiviteye sahiptir (56).

Periferik yerleşimli nodüller için ise düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) oldukça revaçtadır. İki büyük randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) tanımlanmış yüksek riskli olgularda yapılan DDBT ile tarama sonucunda mortalitede azalma ve erken tanı oranında artış kaydedilmiştir (57,58). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışmasında araştırmacılar kendi çalışmalarını da dahil ettikleri 9 büyük RKÇ'yi değerlendirmiş, mortalitede %16 oranında azalma kaydetmiş ancak kendi çalışmalarında mortalite üzerinde anlamlı bir farklılık tespit etmemişlerdir (59). Birleşik Devletler Önleyici Hizmetler Çalışma Grubu (USPSTF) 50-80 yaş aralığında bulunan 20 paket-yıl sigara içme öyküsü olup aktif ya da 15 yıl içerisinde bırakmış olan, küratif tedaviden fayda görebilecek, semptomu bulunmayan bireylerde yıllık DDBT ile tarama yapılmasını önermektedir (60). Pek çok sağlık merkezinde de tarama teşvik edilmektedir.

Taramanın faydaları; erken tanı ile küratif tedavi olanağının artması sonucunda mortalitede azalma, diğer malignitelerin de tespit edilebilmesini sağlama, daha önceden fark edilmemiş, tedavi edilebilen hastalıkları ortaya çıkarmaktır. Ancak tarama politikalarının anksiyete, aşırı tanı, gereksiz radyasyon maruziyeti, gereksiz invaziv işlem ve yüksek maliyet gibi dezavantajları mevcuttur. Pek çok çok merkezli çalışma ve rehber DDBT'nin özellikle yüksek riskli olarak tanımlanan gruplarda tarama amaçlı kullanımını desteklemektedir (Tablo 2) (61,62). Ülkemizde risk

grubunu belirlemeye yönelik bir pilot çalışma planlanmış olmakla birlikte henüz çalışma proje aşamasındadır ve ülkemizde rutin tarama programı uygulanmamaktadır.

İnvaziv olmayan yöntemlerin erken teşhis için kullanımı da araştırılmaktadır. Periferik kan analizlerindeki tümör DNA metilasyonunun incelenmesi erken tanıda yeni bir yöntem olarak ilgi çekmektedir (63). Dolaşan serbest tümör hücreleri, dolaşan tümör DNA'sı, tümör RNA'sı gibi biyobelirteçler üzerinde durulmaktadır. Gelecekte tıpkı meme, kolon ve serviks kanseri taramalarında olduğu gibi akciğer kanserinde de daha ulaşılabilir ve basit tarama yöntemlerinin geliştirilmesi özellikle biyobelirteç çalışmalar ile daha da mümkün hale gelecektir.

Tablo 2: Akciğer kanseri risk grubu sınıflandırması ve takip önerileri

Yüksek riskli Grup 1: 55-77 yaş grubu ≥ 30 paket/yıl sigara öyküsü veya 15 yıl önce bırakmış Grup 2: ≥ 50 yaş ≥ 20 paket/yıl sigara öyküsü ve ek risk faktörlerinden en az birinin bulunması Radon maruziyeti Mesleki maruziyet Kanser öyküsü Birinci derece yakınlarında akciğer kanseri öyküsü KOA ya da fibrozis öyküsü	Yıllık BT ile takip
Orta riskli ≥ 50 yaş ≥ 20 paket/yıl sigara öyküsü veya pasif maruziyet	Tarama önerilmiyor
Düşük riskli < 50 yaş < 20 paket/yıl sigara öyküsü	Tarama önerilmiyor

2.1.4. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri uzun bir süre semptom vermeksizin sinsi bir şekilde ilerleyen bir kanser türüdür. Başka nedenlerden dolayı uygulanan akciğer grafisi veya toraks BT ile görülen insidental kitleler ile tanı konulabilmektedir. Yapılan bir çalışmada tanı konulan KHDAK olgularının %9,1'i asemptomatik olarak bulunmuş, bu olguların

genel sağ kalım oranının semptomatik olgulara göre oldukça yüksek olduğu, daha erken evrede tespit edilebildiği ve küratif tedaviden daha fazla faydalandıkları saptanmıştır. Histopatolojik olarak en sık görülen alt tip ise adenokarsinom olarak bulunmuştur (64). İnsidental tümörlerde semptom oluşmamasının temel nedenleri olarak akciğer dokusunun az sayıda ağrı lifi içermesi, yerleşim veya boyut itibarıyla akciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmaması olarak düşünülmektedir.

En sık görülen semptomlar öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizidir. Tümörün yerleşim yerine göre ortaya çıkan semptomlar ve görülme sıklıkları tablo 3 ve 4'te özetlenmiştir (65,66). Aortikopulmoner pencerede yer alan büyümüş lenf nodları ya da tümörün inen aorta komşuluğunda yer alması sonucunda sol rekürren laringeal sinire basısı nedeniyle ses kısıklığı, frenik sinir paralizisi ile diyafram felci, özellikle sağ üst lob yerleşimli tümör ya da sağ paratrakeal lenf nodunda patolojik büyüme mevcut ise venöz obstrüksiyona yol açarak vena cava superior sendromu (VCSS) gelişebilir. VCSS'nin insidansı %3-4 arasında değişmektedir. En sık neden olan alt tip küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) dir (67,68). Akciğer kanseri olgularının %30'unda tümör invazyonu nedeniyle malign plevral efüzyon görülebilir (69).

Akciğer kanserlerinin %4'ü akciğer apeksinde yerleşimli olup superior sulkus tümörleri şeklinde görülebilir. Superior sulkus tümörlerinin Pancoast sendromu olarak adlandırılan bir alt grubunda brakiyal plexus invazyonuna bağlı olarak etkilenen ekstremitelerde paralizi, elin intrinsik kaslarında atrofi, C8-T1 dermatomu boyunca ağrı ve sempatik zincir tutulumu sonucu Horner sendromu (tek taraflı miyozis, ptozis, anhidrozis) gelişebilir.

Bunların yanı sıra kanser ile ilişkili non spesifik semptomlar olarak iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, halsizlik gibi bulgular da izlenebilir.

Tablo 3: Semptom ve Bulgular

Asemptomatik		
Lokal yerleşim	• Öksürük • Hemoptizi • Göğüs ağrısı • Dispne/stridor	
Lokorejyonel (intratorasik) invazyon	• Plevral efüzyon • Perikardiyal efüzyon • Ses kısıklığı • VCSS • Disfaji • Omuz ağrısı • Diafragma paralizi	
Ekstratorasik ya da metastatik yayılım	• Kemik • Beyin • Spinal kord • Karaciğer • Adrenal bezler • Diğerleri	
Paraneoplastik sendrom	• Hematolojik semptomlar • Vasküler semptomlar • Endokrinolojik semptomlar • Nörolojik semptomlar • Cilt semptomları • İskelet- kas sistemi semptomları • Diğerleri	• Çomaklaşma • Dermatomyozit/ polimiyozi • UADHS • Hiperkalsemi • Cushing sendromu • Karsinoid sendromu • Lambert-Eaton Myastenik sendromu • Otonom/ Sensörimotor nöropati • Retinopati • Anemi, lökositoz, trombositoz

Tablo 4: Semptom ve Bulguların Görülme Sıklıkları

Semptom ve Bulgular	Sıklığı (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Dispne	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Parmaklarda çomaklaşma	0-20
Ateş	0-20
Ses kısıklığı	2-18
Güçsüzlük	0-10
VCS obstrüksiyonu	0-4
Disfaji	0-2
Wheezing ve stridor	0-2

Paraneoplastik sendromlar primer tümör veya metastaz ile doğrudan ilişkili olmayan ancak maligniteye eşlik eden birtakım sendrom ve hastalıklardır. Akciğer kanseri olgularının %16'sında paraneoplastik sendrom bulguları görülür (70). Ortaya çıkan başlıca paraneoplastik sendromlar tablo 3'te gösterilmektedir. Bu sendromlar genellikle kanser tedavisi sırasında geriler.

Akciğer kanseri metastazının sıklıkla görüldüğü karaciğer, karşı akciğer, kemik, sürrenal bezler, beyin gibi organların tutulumlarına bağlı olarak spesifik semptomlar görülebilir. Kemik metastazına bağlı olarak ağrı ve fraktür, karaciğer tutulumuna bağlı olarak ciddi sağ üst kadranda ağrısı ve kolestaza bağlı sarılık gelişebilir. Adrenal bez tutulumunda genellikle semptom görülmez, adrenal yetmezlik oldukça nadirdir. KHDAK 'lerin %15-20'sinde beyin metastazı görülür ve genel sağ kalım süresi 1 yıldan azdır (71). Beyin metastazına bağlı olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, epileptik atak, focal nörolojik semptomlar, bilinç kaybı ve kişilik değişiklikleri görülebilmektedir.

2.1.5. Tanı Yöntemleri

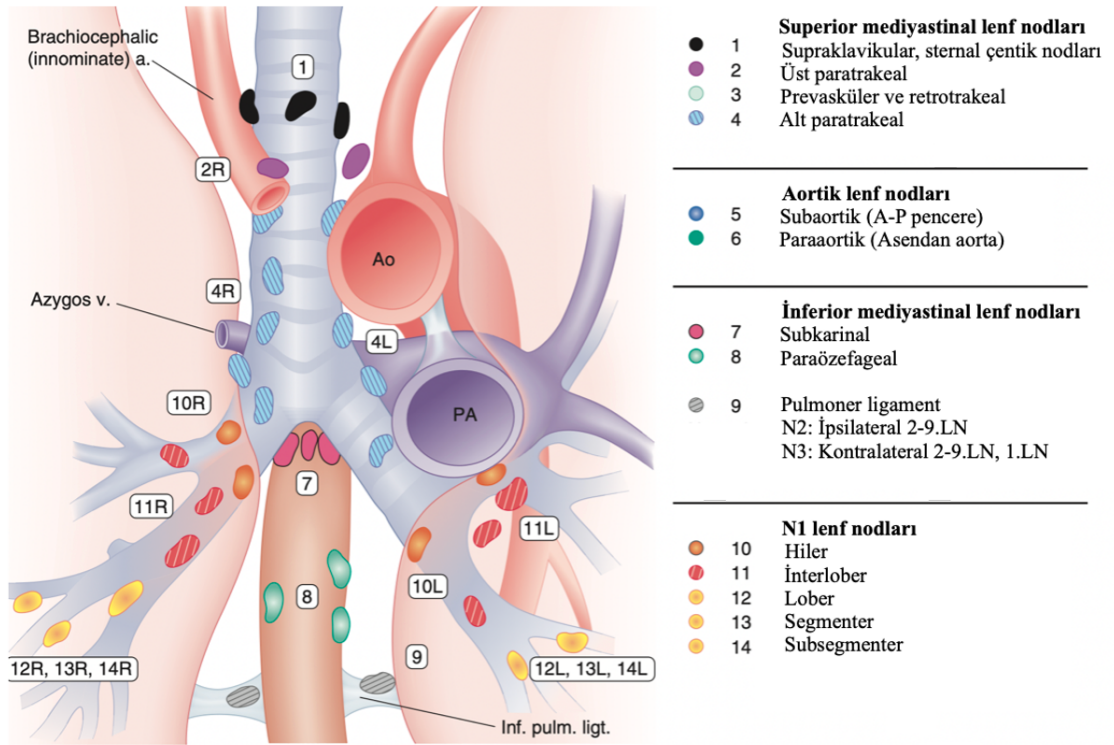
Hastalar genelde akciğer grafisinde anormal bulgular ile başvurur. Akciğer kanseri ön tanısı ile takip edilen bir hastada üst abdomen ve boyun alt kısmını da kapsayacak şekilde kontrastlı toraks BT çekilmesi önerilmektedir. Bu şekilde karaciğer, adrenal bez, boyun ve supraklavikuler lenf nodlarında metastaz varlığı tespit edilebilir.

PET-BT evrelemede kullanılan önemli bir tetkiktir. Uzak organ metastazlarını tespit etmede sensitivitesi %93, spesifitesi %96 olarak bulunmuştur (72). Mediastinal lenf nodu değerlendirmesinde 45 çalışma ile yapılan bir Cochrane analizinde sensitivitesi %81, spesifitesi %79 olarak tespit edilmiş, PET-BT'nin tek başına lenf nodu değerlendirilmesinde kullanılmaması gerektiği, patolojik olduğu düşünülen lenf nodlarının mediastinoskopi ya da EBUS/TBİA ile histolojik olarak örneklenmesi önerilmektedir (73).

Beyin metastazlarının değerlendirilmesinde kontrastlı beyin BT veya kraniyal MRG önerilmektedir. Lezyonları tespit etmede MRG'nin BT'ye göre daha duyarlı

olduğu ve daha küçük boyutlarda lezyonları tespit edebildiği gösterilmiştir (74). Beyin parankimi diğer organlara göre daha fazla glukoz tükettiğinden 18F-FDG kullanan PET-BT tekniğinde yanlış negatif sonuçlar görülebilir, MRG'ye göre sensitivitesi oldukça düşüktür (75).

Tedavi alabilecek hastalarda, hastanın genel durumu ve tümörün yerleşimine göre olabildiğince minimal invaziv bir örnekleme yöntemi seçilerek doku biyopsisi yapılır. Fiberoptik bronkoskopi kolay tolere edilebilen, mortalite oranı oldukça düşük, güvenilir bir yöntemdir. Endobronşiyal olarak görüntülenebilen lezyonlarda tanı oranı %90'lara çıkmaktadır (76). EBUS/TBİA hem mediastinal evreleme hem de tanı amaçlı kullanılabilen bir yöntemdir. Tanı koyma oranı %91'i, EUS ile birlikte yapıldığında ise %97'yi bulmaktadır. Son dönemlerde uygun olgularda mediastinoskopi yerine tercih edilmektedir (77). Lenf nodu değerlendirmesinde standardizasyon açısından lenf nodlarının anatomik yerleşim yerlerine göre isimlendirmede 1'den 14'e kadar numaralar kullanılır. 1, 2R/L, 3, 4R/L, 5, 6, 7, 8, 9, 10R/L, 11R/L, 12R/L, 13R/L, 14R/L şeklinde istasyon isimleri kullanılır. Mediastinoskopi ile 1, 2R/L, 4R/L, 7 ve 10R/L, genişletilmiş mediastinoskopi ile bu lenf nodlarına ek olarak 5 ve 6, EBUS TBİA ile 2R/L, 4R/L, 7 ve 10R/L, 11R/L, 12R/L, EUS ise 2L, 4L, 7, ek olarak 8 ve 9. lenf noduna ulaşılabilir. Lenf bezlerinin anatomik yerleşimlerine göre oluşturulan haritası aşağıdaki gibidir (Şekil 7).

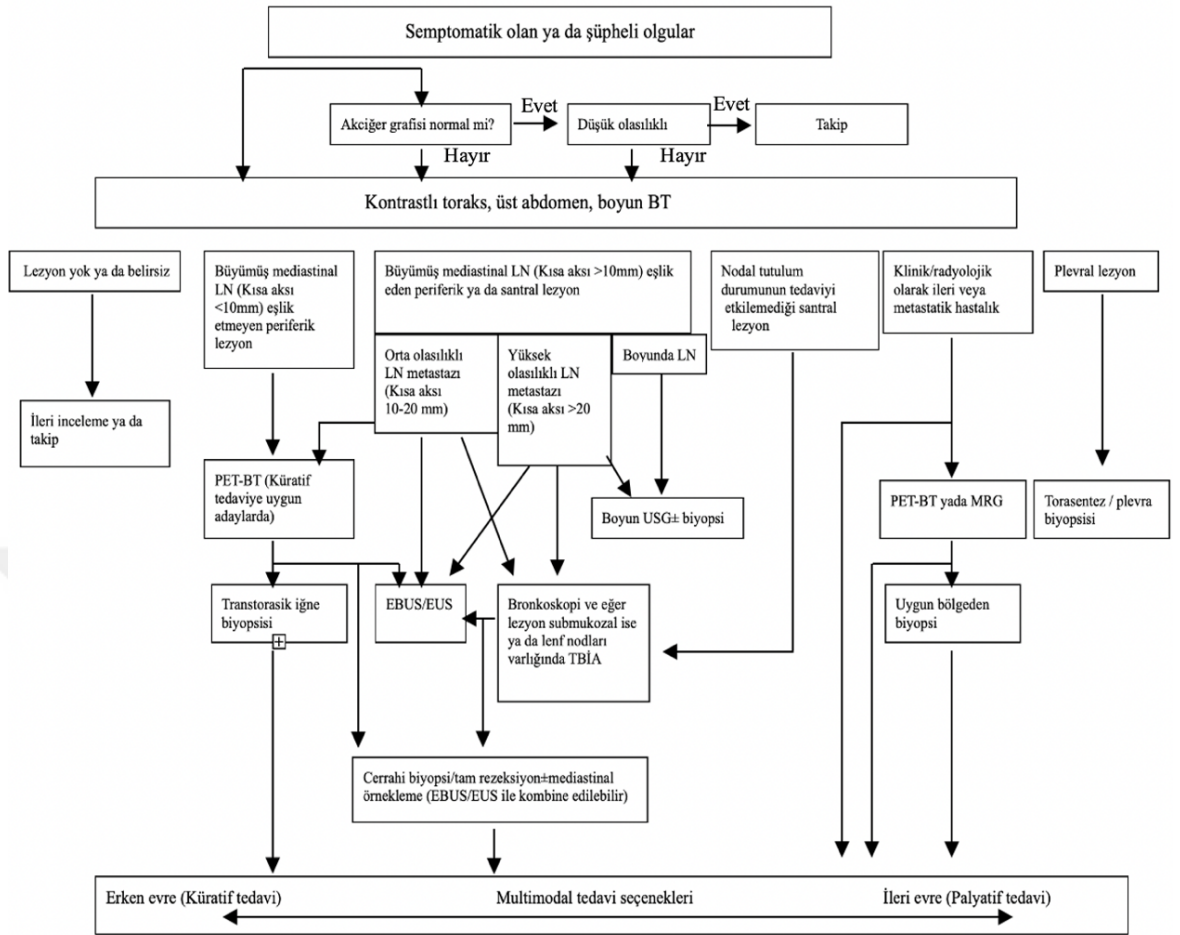


Şekil 7: Mediastinal lenf nodlarının anatomik haritası

Transtorasik iğne biyopsisi periferik yerleşimli tümörler için kullanılır. Eşliğinde BT ya da USG'den faydalanılır. Sensivitesi %92'ye ulaşmaktadır (78). Palpe edilebilen veya USG ile tespit edilebilen boyun lenf nodlarından örnekleme yapılarak hem tanı hem de N3 hastalık tespit edilebilir.

Malign plevral efüzyon düşünülen olgularda torasentez ile elde edilen plevra sıvısı sitolojik olarak değerlendirilebilir. Plevra sıvı sitolojisinin malign plevral efüzyonlarda sensitivitesi %60 oranındadır (79). Kör plevra biyopsisinin sensitivitesi ise %47 ile sınırlı kalmaktadır. Tanı oranı oldukça düşük olduğundan önerilmemektedir (80). Torakoskopik plevra biyopsisinin sensitivitesi %92,6 olup en çok tercih edilen yöntem haline gelmiştir (81).

Bu yöntemlerle tanı konulamayan ya da küratif cerrahi düşünülen olgularda ise videotorakoskopi ile wedge rezeksiyon uygulanır. Örnek tanı algoritması şekil 8'de gösterilmiştir (82).



Şekil 8: Örnek tanı algoritması (Kaynak 82'den alıntılanmıştır)

2.1.6. Evreleme

Akciğer kanseri evrelemesinde Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (Union for International Cancer Control) tarafından belirlenen bir sınıflandırma sistemi olan TNM kullanılmaktadır. Bu sistem tümörün anatomik olarak yayılımını baz alarak oluşturulmuştur. 50 yılı aşkın süredir kullanılan bu sistem Ulusal TNM Komiteleri'nin yayımladıkları raporlarla yenilenmektedir. Son olarak 2016'da 8. TNM evrelemesi yayınlanmıştır (83).

TNM evrelemesi uygulanacak tedaviyi belirleyen en önemli faktördür. Aynı zamanda hastalığın prognozu hakkında klinisyenin fikir sahibi olmasını sağlar.

Evrelemenin hangi aşamadayken yapıldığını sembolize eden birtakım harfler kullanılır. Tedavi öncesi yapılan evrelemede "c" (clinical) ön eki, rezeksiyon sonrası elde edilen kesitlerin patolojik değerlendirilmesi sonucu yapılan evrelemede "p"

(pathologic), neoadjuvan tedavi sonrası re-evreleme için "y", rekürrens geliştiğinde yapılan evrelemede "r "(recurrence), otopsi ile yapılan evrelemede "a "(autopsy) ön eki kullanılır.

T kategorisinde tümörün boyutu, endobronşiyal yayılımı, atelektazi/ pnömoni varlığı, parankim çevresinde yer alan diğer anatomik yapılarla ilişkisi değerlendirilir. Her bir tanımlamanın prognostik önemi değerlendirildiğinde ortaya çıkan sınıflandırma tablo 5'te gösterilmiştir (Bkz. Ek-2).

N kategorisinde lenf nodu metastazının yerleşimi değerlendirilir. Klinik evreleme tablo 6'da gösterilmiştir (Bkz. Ek-3).

Patolojik evrelemede ise ek olarak yer alanlar;

- N1a: Tek N1 istasyonu
- N1b: Çoklu N1 istasyonu
- N2a1: N1 hastalığı olmayan tek N2 istasyonu (skip metastaz)
- N2a2: N1 hastalığı bulunan tek N2 istasyonu
- N2b: Çoklu N2 istasyonu

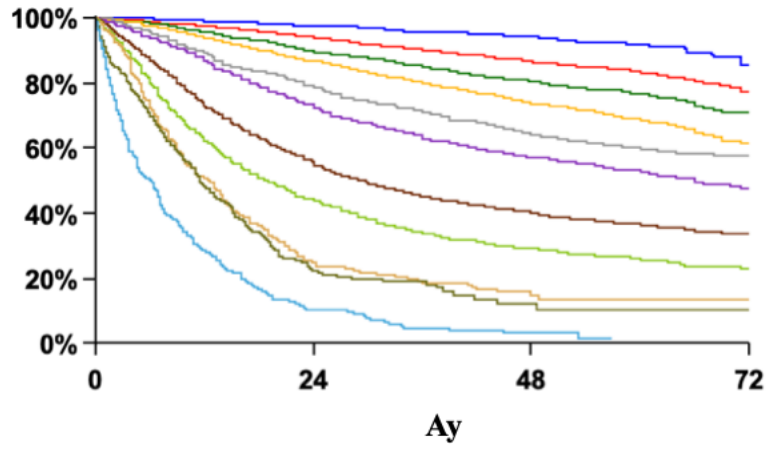
Bu alt sınıflandırma postoperatif dönemde prognostik değerlendirme amacıyla kullanılır.

M kategorisinde intratorasik/ekstratorasik organ metastazı değerlendirilir (tablo 7, bkz. Ek-4). M1a ve M1b evrelerinin sağ kalım oranları benzerdir. Ancak metastazların farklı anatomik yerleşimlerde olması ve planlanacak tanı, tedavi yaklaşımlarının farklı olması nedeniyle ayrı sınıflandırılması önerilmiştir.

8. TNM sınıflandırmasına göre oluşturulan evreleme ve evrelerin 2 ve 5 yıllık genel sağ kalım sürelerinin dağılımı aşağıdaki gibidir (84) (Tablo 8), (Şekil 9).

Tablo 8: 8.TNM sınıflandırmasına göre oluşturulan yeni evreleme sistemi

Evre		T	N	M
Gizli karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
Evre III	IIIA	T3	N0	M0
		T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
	IIIB	T4	N1	M0
		T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
	IIIC	T3	N3	M0
		T4	N3	M0
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c



Evre	ÖS/N	OSS	24 ay	60 ay
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

Şekil 9: 8.TNM'ye göre oluşturulan evrelerin ortalama sağ kalım süresi (Kaynak 84'ten alıntılanmıştır, NR: Not Result)

2.1.7. Histopatolojik Sınıflandırma

Patolojik perspektif ile değerlendirildiğinde akciğer kanseri oldukça heterojen bir hastalıktır. Akciğer hücrelerinde meydana gelen farklı genetik ve epigenetik değişimler sonucunda farklı histolojik özelliklere sahip subtipler gelişir. Özellikle KHDAK üzerinde yapılmış genetik ve moleküler çalışmalar ile birtakım "hedef" belirteçler belirlenmiş ve bu belirteçler üzerinden sağ kalım ve prognostik açıdan oldukça önem taşıyan hedefe yönelik tedaviler elde edilmiştir.

Akciğer kanseri vakalarının %50'den fazlası ileri evrede tespit edilmektedir, cerrahi seçeneği de bulunmayan bu hastalar için elde edilecek patoloji preparatlarının hem immünohistokimyasal hem de moleküler değerlendirme için yeterli olması gerekmektedir. DSÖ, 2015 yılında olduğu gibi 1 Kasım 2021'de de yayınladığı torasik tümörler sınıflandırmasında buna dikkat çekmektedir (Şekil 10) (85). Ayrıca son iki sınıflandırmada özellikle adenokarsinomlarda STAS varlığının sınırlı rezeksiyonlarda kötü prognoza neden olması nedeniyle patoloji raporlarında belirtilmesi önerilmektedir.

Akciğer kanserinin %85'ini KHDAK, %15'ini KHAK, KHDAK olgularının da %40'ını adenokarsinom, %30'unu skuamöz hücreli karsinom, %3-9'unu büyük hücreli karsinom oluşturmaktadır (86).

Adenokarsinomlar glandüler diferansiyasyona sahip müsin üretebilen malign epitelyal tümörlerdir. TTF-1, napsin A ile immünohistokimyasal boyanma spesifiktir. Adenokarsinom subtipleri ve tanımları aşağıdaki şekilde belirtilmiştir (Şekil 11). Preinvaziv adenokarsinomların 5 yıllık genel sağ kalım oranı opere edildikleri takdirde %100'e ulaşmaktadır (87). Lepidik paternin prognozu iyi seyrederken, solid ve mikropapiller paternde prognoz kötüdür.

Skuamöz hücreli karsinomlar, havayolu epitelinden köken alan ve keratinizasyon gösteren tümörlerdir. p40 ve CK 5/6 pozitifliği gösterirler. 3 farklı alt tipi vardır. Keratinize, non keratinize ve bazaloid tip. Keratinize tip iyi ya da orta derecede diferansiye olduklarından keratinizasyon gösterir, bu nedenle tanısı kolay konulmaktadır. Non keratinize tipte ise hücreler arası köprü bulunması tanıyı koydurucudur. Bazaloid tip, oldukça az diferansiye, nükleusların çit şeklinde

sıralandığı hücrelerin oluşturduğu tiptir. Hücreler oldukça küçük ve az sitoplazmaya sahiptirler.

Prekürsör glandüler lezyonlar • Atipik adenomatöz hiperplazi • Adenokarsinom in situ - Non müsinöz - Müsinöz	Sarkomatoid karsinom • Pleomorfik karsinom - Dev hücreli karsinom - İğsi hücreli karsinom • Pulmoner blastom • Karsinosarkom
Adenokarsinom • Minimal invaziv adenokarsinom - Müsinöz - Non müsinöz • İnvaziv non müsinöz adenokarsinom - Lepidik - Asiner - Papiller - Mikropapiller - Solid • İnvaziv müsinöz adenokarsinom - Miks invaziv müsinöz ve non müsinöz • Kolloid adenokarsinom • Fetal adenokarsinom • Enterik tip adenokarsinom • Adenokarsinom, NOS	Diğer epitelyal tümörler • NUT karsinom • Torasik SMARCA-4 eksikliği gösteren andiferansiye tümör
Skuamöz prekürsör lezyonlar • Skuamöz hücreli karsinom in situ • Hafif skuamöz displazi • Orta skuamöz displazi • Ciddi skuamöz displazi	Tükürük bezi tipi tümörler • Adenoid kistik karsinom • Epitelyal-miyoeptelyal karsinom • Mukoepidermoid karsinom • Hiyalizan şeffaf hücreli karsinom • Miyoeptelyal karsinom
Skuamöz hücreli karsinom • Skuamöz hücreli karsinom, NOS - Keratinize - Non keratinize - Bazaloid • Lenfoepitelyal karsinom	Nöroendokrin neoplazmlar • Prekürsör lezyon - Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi
Büyük hücreli karsinom • Büyük hücreli karsinom	Nöroendokrin tümörler • Karsinoid tümör, NOS/ nöroendokrin tümör, NOS - Tipik karsinoid/ nöroendokrin tümör, 1.derece - Atipik karsinoid/ nöroendokrin tümör, 2.derece
Adenoskuamöz karsinom • Adenoskuamöz karsinom	Nöroendokrin karsinomlar • Küçük hücreli karsinom - Kombine küçük hücreli karsinom • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom

NUT: Nuclear protein in testis

Şekil 10: 2021 DSÖ Akciğer Kanseri Sınıflandırması

Preinvaziv glandüler proliferasyonlar	
Atipik adenomatöz hiperplazi	Alveoler duvar etrafında proliferere olmuş Clara hücreleri ya da atipik pnömositlerden oluşan hücre kümeleri, ≤ 5 mm boyutundadır.
Adenokarsinom in situ	İnvazyon olmaksızın alveoler duvarı destrükte etmeyen ve invazyon oluşturmeyen malign epitelyal hücre kümeleri, ≤ 3 cm boyutundadır.
İnvaziv adenokarsinom alt tipleri	
Minimal invaziv	Lepidik büyüme paterni gösteren ≤ 5 mm invazyon oluşturan, ≤ 3 cm boyutunda olan hücre kümeleri
Lepidik	Lepidik büyüme paterni gösteren, > 5 mm invazyon yapan hücre kümeleri
Asiner	Kribriform yapıda, asinus şeklinde yapı oluşturan hücre kümeleri
Papiller	Santral fibrovasküler odak içeren, papilla şeklinde büyüme paternine sahip hücre kümeleri
Mikropapiller	Fibrovasküler odak içermeyen, papilla şeklinde büyüme paternine sahip alveoler boşluk içerisinde yer alan hücre kümeleri
Solid	Glandüler özellik ya da papilla dizilimi göstermeyen solid tabakalar halinde yerleşik hücre kümeleri
İnvaziv müsinöz	Goblet hücre ya da silindirik hücre morfolojisine sahip, nadiren invazyon yapan, bol müsin sentezleyen hücre kümeleri
Kolloid	Bol ekstrasellüler müsinin eşlik ettiği hücre kümeleri
Fetal	Fetal akciğer hücreleri ile benzerlik gösteren hücre kümeleri
Enterik tip	Kolorektal hücre ile benzerlik gösteren hücre kümeleri
Taşlı yüzük ve şeffaf hücreli	Çoğunlukla diğer tümör tiplerine özellikle solid tipe eşlik eden paternler

Şekil 11: Adenokarsinomun Patolojik Sınıflandırması ve Tanımları

2.1.8. KHDAK ve Mutasyonlar

Akciğer kanserinde özellikle KHDAK alt tipinde hedefe yönelik terapötik ajanlara uygun olan pek çok genetik varyasyonun keşfi moleküler tanı testlerinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. KHDAK’de karsinogeneze yol açan çok sayıda genetik ve epigenetik mekanizma tanımlanmıştır. Kromozom yapısında, gen kopya diziliminde meydana gelen bu değişiklikler hücrelerin yaşam siklusunu etkileyerek hücre proliferasyonunu ve sağ kalım süresini artırır.

Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom, pek çok ortak onkojenik mekanizmaya sahiptir ancak bu mekanizmaların sadece çok az bir kısmı, özellikle adenokarsinom açısından, klinik olarak anlamlıdır.

Kanser genom atlası (The Cancer Genome Atlas) tarafından oluşturulan verilere göre 480 adenokarsinom olgusunda tespit edilen gen sayısı 20 bin 990, mutasyon sayısı ise 192 bin 517 olarak bulunmuş, TP53 %53,75 oranında (258/480), KRAS geni %27,92 oranında (134/480), EGFR %15,83 oranında (76/480) görülmüştür. ALK geni %7,71 (37/480), BRAF %8,54 (41/480), ROS1 %5,83 (28/480) oranında tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra 495 skuamöz hücreli karsinom olgusunda en sık mutasyonun görüldüğü gen %87,27 oranı ile TP53'tür (432/495). Diğer sık görülen mutasyonlar ise KMT2D, FAT4, CDKN2A, NFE2L2, PIK3CA, PTEN genlerinde görülmektedir (88).

EGFR geni tirozin kinaz reseptör ailesi içerisinde yer alan epidermal growth factor receptor proteinini kodlar. Bir meta-analiz çalışmasında EGFR mutasyonu oranı %32,3 olarak bulunmuş, Asya kökenli bireylerde, kadınlarda, sigara içmeyenlerde predominans gösterdiği belirtilmiştir (89).

Anablastik lenfoma reseptör tirozin kinaz (ALK) geninde meydana gelen translokasyonlar sonucunda EML4- ALK rearanjmanı meydana gelir ve tirozin kinaz aktivasyonunu artırır. Genellikle genç, sigara içmemiş ya da az kullanmış hasta popülasyonu ile ilişkilidir. ALK rearanjmanının görülme sıklığı %1,6-5,3 arasındadır (90,91).

ROS1 geni RAS-MAPK yolağını aktive eden bir tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Mutasyon kromozomal rearanjman şeklinde ortaya çıkar ve görülme sıklığı %1,8- 2,59 civarındadır (92,93).

MET geni; HGF ligandına bağlanan, hücre proliferasyonu, motilitesi ve sağ kalımı ile ilişkili birtakım yolları etkileyen bir tirozin kinaz reseptörü kodlar. MET mutasyonu sıklıkla ileri yaş, sigara kullanımı ve kötü prognoz ile ilişkilidir. MET proto-onkogeninde meydana gelen mutasyonların prevalansı %1-3 aralığında değişmektedir (94,95). En çok görülen mutasyon tipi ekzon 14 delesyonu sonucu gelişen "skipping "mutasyonudur.

RAF kinaz ailesinin 3 üyesinden biri olan BRAF, KRAS aktivasyonuna neden olan bir serin treonin kinaz reseptörüdür. KHDAK'de görülme sıklığı %2,2-4 arasında

değişmektedir (96–98). En sık görülen mutasyon tipi ekzon 15 lokasyonunda ortaya çıkan V600E nokta mutasyonudur.

KRAS geninde sıklıkla ekzon 2 mutasyonu görülür. Adenokarsinomda sıklığı %30 civarındadır. En sık görülen mutasyon tipi G12C missense mutasyonudur, görülme sıklığı yaklaşık %10'dur (88).

2.1.9. KHDAK'de Tedavi

Akciğer kanserinin hayat kalitesini belirgin ölçüde azaltan, oldukça progresif ve mortal seyreden bir kanser türü olması nedeniyle yıllar boyunca tedavi modaliteleri üzerinde önemle durulmuştur. Standart kemoterapi halihazırda tercih edilen ilk tedavi rejimi olmasına rağmen moleküler biyoloji ve genetik alanında ortaya çıkan gelişmeler neticesinde akciğer kanserinin biyolojik davranışları anlaşılmış ve hedefe yönelik tedavi rejimleri üretilmiştir. Genetik mutasyonlara yönelik bu tedavi rejimleri ile özellikle ileri evre akciğer kanseri olgularında sağ kalım sürelerinde önemli yol katedilmiş, standart kemoterapilere tercih edilir konuma gelmiştir. Son yıllarda immünoterapi ile de sağ kalım ve progresyon yönünden belirgin yanıtlar elde edilmektedir.

Uygulanacak tedavi yöntemlerini belirlemede rol oynayan en önemli faktörler; hastalığın evresi, histolojik alt tipi, hastanın performans durumu, yaşı sayılmaktadır. Genellikle erken evre hastalığa sahip bireylerde cerrahi tedavi, lokal ileri evre olgularda kemoradyoterapi, ileri evre olgularda kemoterapi, destek tedavi, uygun olanlarda hedefe yönelik tedavi ya da immünoterapi uygulanmaktadır. En uygun tedavi modalitesinin belirlenmesinde göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi uzmanlarının yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir.

1. Evre I'de Tedavi Yaklaşımı:

Evre I'de tercih edilen seçkin tedavi yaklaşımı cerrahidir. Rezeksiyon tipi olarak en çok tercih edilen yöntem lobektomi ve lenf nodu diseksiyonudur. Akciğer rezervi uygun olmayan hastalarda tümör boyutu ≤ 2 cm ve periferik yerleşimli ise segmentektomi ya da wedge rezeksiyon tercih edilebilir. Ancak lokal rekürrens riski

segmentektomide lobektomiye göre daha fazladır. Medikal inoperable ya da cerrahiye tercih etmeyen olgularda ise stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (SBRT), termal ablasyon, radyofrekans tedavileri tercih edilebilir (99–101). Evre IA’ da cerrahi tedavi sonrasında cerrahi sınır negatif ise takip, pozitifse re-rezeksiyon önerilmektedir. Evre IB’de cerrahi sınır negatif ise nüks yönünden yüksek riskli olgularda (vasküler invazyon, wedge rezeksiyon, visseral plevra invazyonu) adjuvan kemoterapi ve EGFR mutant olgularda osimertinib, pozitif ise re-rezeksiyon + kemoterapi ya da radyoterapi planlanabileceği önerilirken ASCO rehberinde adjuvan kemoterapinin olgu bazında değerlendirilmesi, radyoterapinin ise verilmemesi önerilmektedir (102,103).

2. Evre II’de Tedavi Yaklaşımı:

Evre II’de de ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Sisplatin bazlı kombine adjuvan KT, cerrahi sınır negatifliği farketmeksizin planlanmalıdır. Cerrahi sınır pozitifliği olan olgularda ise re-rezeksiyon+kemoterapi, re-rezeksiyona uygun olmayan olgularda kemoradyoterapi önerilmektedir.

3.Evre III’te Tedavi Yaklaşımı:

Bu evrede de uygun olgularda cerrahi tedavi şansı bulunmaktadır. Rezeksiyon ihtimali olan superior sulcus tümörlerinde, santral yerleşimli T3 ya da T4 N0-1 tümör grubunda (evre IIIA) cerrahi tedavi önerilmektedir. Superior sulcus tümörlerinde, cerrahi için uygun olgularda, eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası cerrahi seçkin tedavi yaklaşımıdır (104). Cerrahi sınır negatif saptanan olgularda kemoterapi/immünoterapi ya da EGFR pozitif olanlarda osimertinib, sınır pozitifliği saptanan olgularda ardışık/eş zamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir. Rezeksiyon ihtimali olmayan olgularda definitif eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası progresyon gelişmeyen olgularda immünoterapi rehberlerde yerini alan seçkin tedavi yaklaşımıdır (105,106).

Klinik olarak N2 tespit edilen olgularda EBUS/EUS ile mediastinal lenf nodları patolojik olarak değerlendirilir. N2 negatif saptandığında cerrahi imkanı doğar. Preoperatif mediastinal örneklemeye rağmen intraoperatif olarak tespit edilen okült N2 olgularında cerrahi tedavi sonrası platin bazlı adjuvan KT verilebilir (107). Preoperatif değerlendirmeye tek istasyon N2 saptanan olgularda definitif kemoradyoterapi ya da indüksiyon KT’nin ardından cerrahi tedavi uygulanabilir

(104,107). Multiple N2/N3 olgularda eş zamanlı platin bazlı kemoradyoterapi, progresyon yoksa immünoterapi önerilmektedir (106).

Klinik olarak N3 düzeyinde lenf nodu metastazı düşünülen olgularda patolojik değerlendirme amacıyla EBUS/EUS planlanabilir (107). Pozitif saptanan olgularda definitif eş zamanlı kemoradyoterapi ardından immünoterapi önerilmektedir (102).

4. Evre IV'te Tedavi Yaklaşımı:

Evre IV olgular sağ kalım oranı düşük ve kür şansı oldukça az olan olgulardır. Tedavinin amacı hastalığın progresyonunu önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Erken dönemde planlanan palyatif bakım hastaların yaşam kalitesinde ve ortalama sağ kalım sürelerinde artış, depresyon gelişme riskinde ise azalma sağlamaktadır (108). Hem sağ kalım hem de yaşam kalitesini artıran bir yaklaşım olan palyatif tedavi tüm hastalarda hekim ile ilk profesyonel temas ile başlanmalıdır. Bu evrede tedavi yaklaşımları hastanın performans durumuna (tablo 9), eşlik eden komorbid hastalıklarına, tütün ve tütün ürünleri kullanımına, hastalığın histopatolojik özelliklerine, eşlik eden mutasyonlarına, immün hedefli tedavi yaklaşımlarına öngörülen yanıt durumuna ve mevcut tedavi seçeneklerine ulaşım doğrultusunda planlanır.

Tablo 9: ECOG sınıflandırması

Performans durumu	Tanım
0	Fonksiyonel kısıtlılık olmaksızın aktif
1	Ağır aktivitelerde kısıtlılık, hafif işleri yapabilir
2	İhtiyaçlarını karşılayabilir, günün > %50'sini ayakta geçiriyor
3	İhtiyaçlarını karşılamada kısıtlılık, günün >%50'sini yatakta ya da oturarak geçiriyor
4	Tamamen yatağa bağımlı, ihtiyaçlarını karşılayamaz

M1b olarak belirtilen oligometastatik ve performansı uygun hasta grubu küratif tedavi yaklaşımları açısından değerlendirilmelidir.

Yaygın metastazı bulunan olgular mutasyonlar ve PD-L1 ekspresyonu açısından moleküler teste tabi tutulmalıdır. Test sonucunda herhangi bir hedef bulunamadığında hastanın performans durumuna göre sistemik kemoterapi/palyatif radyoterapi düşünülebilir.

Akciğer kanserinde tedavi hedefi olan mutasyonlar başlıca EGFR, ALK, ROS1, MET, BRAF, KRAS genleridir. Genellikle EGFR mutasyonları gefitinib, afatinib, erlotinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerine (TKİ) karşı duyarlıdır. TKİ'lere direnç oluşturan T790M mutasyonu saptanan hastalarda osimertinib platin/pemetreksed tedavisine göre belirgin etkinliği gösterilmiştir (109). Poziotinib ekzon 20 mutasyonu tedavisinde kullanılmaya aday bir TKİ'dir (110). Henüz randomize kontrollü bir çalışma yapılmamıştır.

ALK mutasyonunda krizotinib birinci nesil, brigatinib, seritinib, alektinib ikinci nesil, santral sinir sistemine daha iyi penetre olabilen ve direnç mekanizmalarında etkinliği kanıtlanmış lorlatinib ise üçüncü nesil TKİ olarak kullanılmaktadır (111–114).

ROS1 mutasyonunun klinik özellikleri ALK gen mutasyonu ile benzerdir. Krizotinibe genel olarak duyarlıdır.

MET mutasyonu tespit edilen akciğer kanserli olguların tedavisinde krizotinib ve kapmatinib kullanılmaktadır (115,116).

BRAF inhibitörleri vemurafenib ve dabrafenibin mutant olgularda genel ve progresyonsuz sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir (117,118). Dabrafenib ve bir MEK inhibitörü olan tramertinibin birlikte uygulanmasının daha önce tedavi almamış V600E pozitif BRAF mutasyonlu olgular üzerinde yapılmış çok merkezli bir çalışmada hastaların %64'ünde belirgin yanıt elde edilmiştir (119). Bu nedenle kombine tedavinin BRAF mutasyonunda ilk seçenek olarak tercih edilmesi önerilmektedir (120).

KRAS mutasyonu standart TKİ'lere yanıt vermemektedir. En yüksek yanıt oranı KRAS'a yüksek affinite gösteren sotorasib ve adagrasib ile elde edilmiştir (121,122).

2.1.10. KHDAK'de İmmünoterapi

İmmün kontrol noktaları; T lenfosit aktivasyonunu kontrol eden, stimülatör ve inhibitör görevi gören bir dizi moleküldür (123).

İmmün sistemin tümör hücreleri ile olan savaşı antijen sunan hücrelerin (Antigen presenting cells: APC) tümör antijenlerini tanıyarak T hücrelerine sunmasıyla başlar. Antijen spesifik T hücreleri tümör antijenlerini tanıdıktan sonra aktive ve proliferere olur.

Tümör hücrelerinin T hücreleri tarafından tanınıp yok edilmesi oldukça karmaşık ve zor bir mekanizmadır. Bu yolağın sağlıklı bir şekilde gerçekleşebilmesi için öncelikle tümörün yeterli miktar ve uygunlukta antijen içermesi, sunulan antijeni tanıyacak olan T hücre sayısının yeterli miktarda olması ve karşıt düzenleyici mekanizmaların çeşitli tümör mikroçevre faktörlerinin etkisiyle T hücre immünreaktivitesini azaltmaması gereklidir (124).

APC yüzeyinde yer alan tümör antijeni içeren majör doku uyumluluk kompleksinin (Major Histocompatibility Complex; MHC) T hücre reseptörü (TCR) ile etkileşiminin yanı sıra T hücre yüzeyinde yer alan CD28 reseptörü ile APC yüzeyinde bulunan B7 proteini etkileşir (MHC-TCR ve B7-CD28). Her iki etkileşim sonucunda T hücre aktivasyonu meydana gelir. PD-1 ya da CTLA-4 T hücre yüzeyinde bulunan, PD-L1 ise tümör hücreleri tarafından eksprese edilen T hücre aktivasyonunu engelleyen proteinlerdir. Bu immün kontrol noktalarının uyarılması sonucunda T hücre proliferasyonunda ve sitotoksitesinde azalma meydana gelir (125).

T hücrelerinin tümör hücreleri üzerindeki fonksiyonları, immün kontrol noktalarına karşı geliştirilmiş monoklonal antikolar ile düzenlenebilmektedir. İpilimumab, CTLA-4'ü bloke eden IgG1 yapısında bir monoklonal antikordur. Pembrolizumab ve nivolumab IgG4 yapısında PD-1 antikoları, atezolizumab, durvalumab da IgG1 yapısında PD-L1 antikolarıdır.

Bu ilaçlar, sürücü mutasyonu olmayan KHDAK hastalarında birinci basamak, ikinci basamak tedavide ve kemoradyoterapi sonrası idame tedavide çalışılmış ve onaylanmıştır (126).

PD-L1 ekspresyonu, immünoterapi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan prediktif bir faktördür. <%1 ekspresyon oranı gösterilen KHDAK olgularında immünoterapiye yanıt az iken %1-%49 ve $\geq$ %50 oranlarında ise belirgin yanıt görülebilmektedir.

PD-L1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü arasında ilişki bulunmamaktadır. Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve adenoskuamöz karsinomlarda ekspresyon oranları arasında belirgin fark bulunmamakla birlikte nöroendokrin tümörlerde daha az oranda ekspresyon izlenmiştir. Solid ve mikropapiller paternde ekspresyon oranı yüksek, müsinöz lepidik, lepidik, papiller paternde ise oran düşük bulunmuştur. Özellikle solid patern tümörlerin büyük kısmında $\geq$ %50 ekspresyon oranı mevcuttur. EGFR-wild type tümörlerde, MET ekspresyonu bulunan ve ALK pozitif tümörlerde PD-L1 ekspresyonu yüksek bulunurken, KRAS pozitifliği ile bir ilişki saptanmamıştır (127,128). Başka bir çalışmada ise PD-L1'in skuamöz hücreli karsinomlarda adenokarsinoma kıyasla daha yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (129).

PD-L1-PD1 inhibitörlerinin ileri evre akciğer kanseri olgularında sağ kalım üzerindeki etkileri nedeniyle özellikle standart kemoterapiye rağmen progrese olan hastalarda etkin bir tedavi seçeneği olabileceği görülmektedir. İlerleyen dönemlerde immünoterapinin kullanımının daha da yaygınlaşması, hatta kanser tedavisinde ilk tercih olması beklenen bir durumdur.

2.1.11. KHDAK'de Cerrahi Tedavi

Lobektomi, tüm lobun açık, videotorakoskopik yöntem (VATS) ya da robotik yöntemle anatomik olarak rezeke edilmesidir. Evre I ve II KHDAK olguları için altın standart cerrahi yöntemdir. Hastanede kalış süresini kısaltması ve daha az oranda cerrahi komplikasyona neden olması nedeniyle VATS ilk tercih edilen yöntemdir (130).

Bilobektomi, tümör fissürü geçerek veya hiler yerleşim ile her iki lobu infiltre ettiğinde tercih edilen bir yöntem olabilir. Genellikle sağ üst/orta lob ya da sağ orta/alt lob rezeksiyonu yapılır. Ancak yapılan birtakım çalışmalarla bu prosedürün postoperatif komplikasyon riskinde ve mortalitede artışa neden olduğu ortaya

konulmuştur. EPITHOR grubu tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada ortalama 30 günlük mortalite oranı %4,8 olarak bulunmuş, %45,8'inde postoperatif komplikasyon gelişmiştir (131). Bilobektomi ve lobektominin kıyaslandığı başka bir çalışmada ise 30 günlük mortalite oranı bilobektomi yapılan grupta daha yüksek bulunmuş, genel ve progresyonsuz sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (132).

Lober bronştan köken alan veya pulmoner arteri invaze eden bir kitle varlığında akciğer fonksiyonunu korumak için pnömonektomiye alternatif olarak sleeve lobektomi tercih edilebilir. Bu işlemde invaze edilmiş lob ve bronşun belli bir kısmı rezeke edilir, kalan bronşiyal yapılar anastomoz edilir. Sleeve lobektomi uygulanan 77 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş, 30 günlük mortalite oranı %3,9, 5 yıllık sağ kalım süresi %45,6, lokal rekürrens oranı ise %18 bulunmuştur (133). Sleeve lobektomi ve pnömonektominin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada ise 30 günlük mortalite oranı sleeve lobektomi uygulanan olgularda daha düşük iken 90 günlük mortalite oranları yönünden farklılık izlenmemiştir. 5 yıllık genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranı sleeve lobektomi grubunda daha yüksek olarak bulunmuş, aynı grupta lokal rekürrens riskinde de artış saptanmıştır (134). Mortalite riskini azaltması ve sağ kalımdaki avantajı nedeniyle santral yerleşimli tümörlerde sleeve lobektomi pnömonektomiye göre daha uygun bir yaklaşım olarak nitelendirilebilir.

Pnömonektomi, lobar bronşu veya pulmoner arteri invaze eden ileri evre tümörlerin rezeksiyonu için tercih edilebilir. Ancak mortalite ve morbidite oranı diğer rezeksiyon tiplerine göre yüksektir. 30 günlük mortalite oranı %5,9-%7,1 arasında değişmektedir (135,136).

Segmentektomi, kitlenin yer aldığı segmentin lenf nodu havuzu ile çıkarılması işlemidir. Minimal invaziv prosedür ile gerçekleştirildiğinden daha az komplikasyon oranına, daha kısa süre hastane yatışına ve akciğer fonksiyonunun korunmasına olanak tanımaktadır. Kısıtlı kardiyopulmoner rezervi bulunan T1N0M0 olgularda, buzlu cam opasitesi ile karakterize nodüllerde, periferik yerleşimli ≤ 2 cm boyutunda olan kitlelerde tercih edilmektedir (137).

2.1.12. Opere Edilmiş KHD AK Olgularında Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler, uygulanan tedaviden bağımsız olarak hastalığın klinik seyrini etkileyebilen hasta veya kanser ilişkili faktörlerdir. Bu faktörlerin tanımlanması ve değerinin valide edilmesi cerrahi sonrası tedavi ve takip planlaması açısından büyük önem taşımaktadır.

Her ne kadar erken evre KHD AK'de tedavi sonrası kür sağlama olasılığı fazla olsa da 5 yıllık rekürrensiz sağ kalım oranları yine de %50-80 arasında değişmektedir (138). Rekürrense neden olabilecek bağımsız risk faktörlerine ilişkin henüz net bir fikir birliği sağlanamamıştır.

Rezeke edilmiş < 3 cm evre I KHD AK olguları üzerinde yapılmış bir çalışmada ileri yaş, >20 paket/yıl sigara öyküsü, tümör boyutu, diseke edilen lenf nodu sayısı belirgin prognostik faktörler olarak bulunmuş, cinsiyet, pulmoner rezeksiyonun tipi ve visseral plevra invazyonunun sağ kalıma etkisi bulunmamıştır (139). Visseral plevra invazyonuna ilişkin yapılmış bir meta-analiz çalışmasında ise plevra invazyonu bulunanların sağ kalım oranının azaldığı gösterilmiştir (140). Lenfatik ve vasküler damar invazyonunun tek başına T1N0M0 olgularda, plevra invazyonu birlikteliğinde ise T2N0M0 olgularda bağımsız prognostik faktörler olduğu rapor edilmiştir (141).

N1 hastalığının değerlendirildiği bir başka çalışmada da ≥ 3 cm tümör boyutu, zayıf diferansiyasyon gösteren tümörler ve multiple N1 lenf nodu tutulumunun prognozu etkilediği gösterilmiş, visseral plevra invazyonunun, histolojik tipin ise sağ kalıma etkisi gösterilmemiştir (142).

Opere edilmiş KHD AK olgularının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise artmış T evresi, lenf nodu invazyonu, TNM evresi, lenfovasküler invazyonun genel sağ kalımı etkilediği bulunmuştur (143).

Histolojik evreleme, invaziv adenokarsinomlarda prognostik açıdan önem taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada opere edilmiş adenokarsinomlar diferansiyasyon derecesine göre evrelenmiş, zayıf diferansiyasyon gösteren grupta sağ kalım oranı iyi ve orta diferansiye gruplara göre daha az bulunmuştur (144). Histolojik evreleme en son DSÖ tarafından 2020 yılında güncellenmiştir (Tablo 10). Son dönemlerde prognostik değeri olduğu çalışmalar ile kanıtlanan ikincil histolojik patern, mitotik

oran, nükleer evreleme, nekroz ve STAS varlığı evrelemenin güncellenmesinde göz önünde bulundurulmuştur. Yüksek mitotik oran, yüksek nükleer evre, nekroz ve STAS'nin varlığı yüksek dereceli histolojik evre ile ilişkili bulunmuş, yüksek dereceli paternin genel ve progresyonsuz sağ kalımı olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (145). Bu modelleme iki büyük kohort çalışmasında valide edilmiş ve histolojik evrelemenin prognostik önemi ortaya koyulmuştur (146,147). EGFR mutasyonu orta dereceli evre ile, KRAS ve ALK mutasyonu yüksek dereceli evre ile ilişkili bulunmuştur (147).

Tablo 10: İnvaziv adenokarsinomlarda histolojik derecelendirme

Derece	Diferansiyasyon	Paternler
1	İyi diferansiye	Lepidik paternin baskın olduğu ya da yüksek dereceli paternin %20'den az olduğu tümör
2	Orta diferansiye	Asiner ya da papiller paternin baskın olduğu ya da yüksek dereceli paternin %20'den az olduğu tümör
3	Zayıf diferansiye	%20 ve daha fazla yüksek dereceli paternin bulunduğu tümör

*Yüksek dereceli patern: Solid, mikropapiller ve komplike glandüler patern.

Hedefe yönelik tedaviler için prediktif faktörler olan sürücü mutasyonların rezeke edilmiş KHDAK olgularında prognostik değeri tartışmalıdır. EGFR'nin prognostik değerine ilişkin yapılan evre I-III gruplarını içeren bir meta-analiz çalışmasında rekürrensiz ve genel sağ kalımda anlamlı bir değişiklik elde edilmemiş, sadece bir çalışmada EGFR pozitif olgularda sağ kalımın arttığı bildirilmiştir (148,149). Ancak son dönemde yapılan randomize kontrollü bir çalışma ile osimertinib verilen grubun hastalıksız sağ kalımında belirgin artış gözlenmiştir. Buna istinaden son 2 senedir osimertinibin opere, EGFR pozitif, nüks yönünden yüksek riskli KHDAK olgularında adjuvan tedavide kullanılması gündeme gelmiştir (102,150).

KRAS mutasyonu özellikle adenokarsinom için kötü prognostik özelliğe sahip olmasına rağmen opere edilmiş KHDAK'lar için prognostik önemi henüz aydınlatılamamıştır, dolayısıyla adjuvan kemoterapi için henüz bir risk faktörü özelliği taşımamaktadır (151). ALK rearranjmanı, ALK-TKİ'lere iyi yanıt veren mutasyon grubudur. İleri evre adenokarsinomlarda ALK mutasyonunun sağ kalıma etkisi iyi

bilinirken opere edilmiş olgularda henüz netleşmemiştir. ALK rearanjman pozitifliğinin erken evre opere hastalarda sağ kalım üzerinde etkisi gösterilmemiş olmakla birlikte ALK-TKİ'lerin, opere ALK pozitif olguların sağ kalım oranını artırdığı izlenmiştir (152,153). Başka bir çalışmada ise EML4-ALK pozitifliğinin kötü prognostik özelliği olduğu gösterilmiştir (154). ROS1 üzerinde yapılan çalışmalar ise oldukça sınırlı kalmıştır, yapılan bir çalışmada ROS1 füzyonunun hastalıksız sağ kalımı azalttığı gösterilmiş olsa da daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu aşıkardır (155).

İntraalveoler yayılım, 2015 yılında DSÖ tarafından opere edilmiş adenokarsinomlarda prognostik bir faktör olarak tanımlanmıştır. Aslına bakılırsa bu invazyon paterninin kökeni yaklaşık 50 yıl öncesine dayanmaktadır ancak prognostik açıdan vasküler, lenfatik ya da visseral plevra paterni kadar önem kazanmamıştır. İntraalveoler yayılıma ilişkin çalışmalar son 10 yılda hız kazanmıştır ve halen patogenezi ve prognostik önemi tartışmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi (eski adıyla Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi) Etik Kurul Başkanlığından alınan 23/02/2021 tarihli, 2012-KAEK-15/2233 sayılı etik kurulu onayı ile çalışmamız başlatıldı (Bkz. Ek 5).

Çalışmamız retrospektif kohort olarak planlanmış olup 01/01/2019-31/12/2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (eski adıyla Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi) opere edilmiş 398 KHDAK olgusu ele alınmıştır. Hastanemizin veritabanı ve hasta dosyaları dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş ve üzeri, hastanemizde opere edilmiş, takip ve tedavisi yürütülmüş, cerrahi sınırı negatif, akciğer adenokarsinomu ya da skuamoz hücreli karsinomu tanısı alması olarak, dışlama kriterleri ise hastanemizde takip edilmemiş, verilerine ulaşılamamış, neoadjuvan tedavi almış, pnömonektomi

uygulanmış, birden fazla primer akciğer kanseri varlığı, kür sağlanamamış eşlik eden başka bir organ tümörünün varlığı, adenoskuamoz karsinom, büyük hücreli karsinom tanısı konulmuş, KHAK ile kombine KHDAK, in situ karsinom, müsinöz adenokarsinom, enteral, nöroendokrin, hepatoid farklılaşma göstermiş adenokarsinom olguları olarak belirlendi. Bu kriterlere göre 206 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanma öyküsü, komorbiditeleri, uygulanan rezeksiyon tipleri (lobektomi, sleeve lobektomi, bilobektomi, segmentektomi, wedge rezeksiyonu) kaydedildi. Operasyon sonrası hastanemiz patologlarınca (F.D., H.E.Ö., N.G.) incelenmiş spesimenlerin histopatolojik tanıları invaziv non müsinöz adenokarsinom ya da skuamoz hücreli karsinom olarak, histolojik alt tipleri ise baskın alt tipe göre invaziv non müsinöz adenokarsinom için asiner, solid, papiller, mikropapiller ve lepidik patern, skuamoz hücreli karsinom için keratinize, non keratinize ve bazaloid tip olarak rapor edildi. Tümörlerin patolojik boyutları, tutulum gösteren lenf nodu istasyonları (pT, pN) kaydedilerek hastalar AJCC 8.TNM evreleme sistemine göre patolojik olarak (p Evre) evrelendi. Tümörlerin lenfovasküler, parietal, visseral plevra, nöral, nodal ve kemik invazyonu yapıp yapmadığı, intraalveoler yayılım (STAS) durumu kaydedildi. STAS pozitifliği tanımlanırken rezeksiyon materyalinde yer alan ana tümörün etrafında yerleşik alveoller içerisinde hücre kümelerinin /tek hücrenin yer alması göz önünde bulunduruldu. Eğer birden fazla kesitte, uzak yerleşimli alveollerde de görülüyorsa ve tümör çevresi boyunca tekrarlıyorsa STAS pozitif olarak değerlendirildi. İntraalveoler makrofajlar STAS hücre kümeleri ile karışabildiğinden bu iki hücre tipinin ayrımında hücrelerin morfolojik özelliklerinden faydalanıldı.

Mutasyon çalışması için uygun görülen olguların patolojik preparatları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında değerlendirildiğinden sonuçlara hasta dosyalarından, hastanemiz veritabanından ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi veritabanından ulaşıldı. EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF varlığı ve %1 ekspresyon derecesi baz alınarak $\geq$ %1 ise PD-L1 pozitif, $<$ %1 ise negatif olarak kaydedildi.

Hastalar adjuvan tedavi alıp almadıkları, aldıkları tedavi tipi (kemoterapi, kemoradyoterapi, radyoterapi) yönünden değerlendirilerek kaydedildi. Takip

edildikleri göğüs hastalıkları klinikleri tarafından olgulara 3-6 ve 12 aylık periyotlarla yapılan radyolojik (göğüs radyografisi, toraks, abdomen, beyin BT, kranial MRG, PET-BT) ve uygun olanlarda yapılan patolojik (mediastinal lenf nodları için EBUS/TBİA, akciğer, cilt, cilt altı lezyonlar için tru-cut biyopsi) tetkikler incelenerek progresyon gelişip gelişmediği rapor edildi. Progresyonun görüldüğü organlara göre lokorejyonel ve uzak metastaz şeklinde gruplandırma yapıldı. Lokorejyonel metastaz: ipsilateral akciğer, plevra ve mediastinal lenf nodu metastazı, uzak metastaz: kontralateral akciğer, plevra ve diğer uzak organ metastazları olarak tanımlandı. Her bir progresyonun görüldüğü organ ve lokasyon ayrıca kaydedildi.

Hastaların ortalama takip süresi 24 ay olarak belirlendi. Genel sağ kalım süresi hayatını kaybeden hastalar için ameliyat tarihinden ölüm tarihine, yaşayan hastalar için verilerin kaydedildiği tarihe kadar olan zaman aralığı olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağ kalım süresi ameliyat tarihinden progresyonun radyolojik ya da patolojik olarak ilk kez tespit edildiği tarihe kadar olan zaman aralığı olarak tanımlandı. Takip dışı kalan, dolayısıyla progresyon durumu bilinmeyen ancak sağ kalım durumu bilinen olgular sadece genel sağ kalım süresi analizine dahil edildi.

Literatürde intraalveoler yayılımın *in vivo* bir oluşumdan ziyade tanı koyma aşamasında yapılan işlemler, cerrahi ve/veya patolojik işlemler nedeniyle oluşabileceğini açıklayan makaleler bulunmaktadır. Bu hipotezden yola çıkılarak tru-cut biyopsisinin STAS oluşumuna etki edip etmediğini değerlendirmek amacıyla hastalar tru-cut biyopsi öyküsü açısından da kaydedildi.

Kaydedilen verilerden hareketle çalışmaya dahil edilen olguların demografik özelliklerinin, patolojik evrelerinin, diğer invazyon tiplerinin, histolojik KHDAK tipleri ve alt tiplerinin, tespit edilebilen mutasyonların, tru-cut biyopsi öyküsünün STAS varlığı ile ilişkisinin incelenmesi ile STAS'nin histopatolojik önemi ve STAS durumunun tüm populasyonda, KHDAK alt gruplarında ve her bir evrede progresyonsuz /genel sağ kalım sürelerine etkisi olup olmadığı değerlendirilerek klinik önemi aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Tez danışmanı unvanı bulunan sayın Prof. Dr. Ülkü Yılmaz'ın ve sorumlu araştırmacı unvanı bulunan Dr. Tuğba Nur Tezvergil'in (şahsımın) bu tezin yazım aşamasında hiçbir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

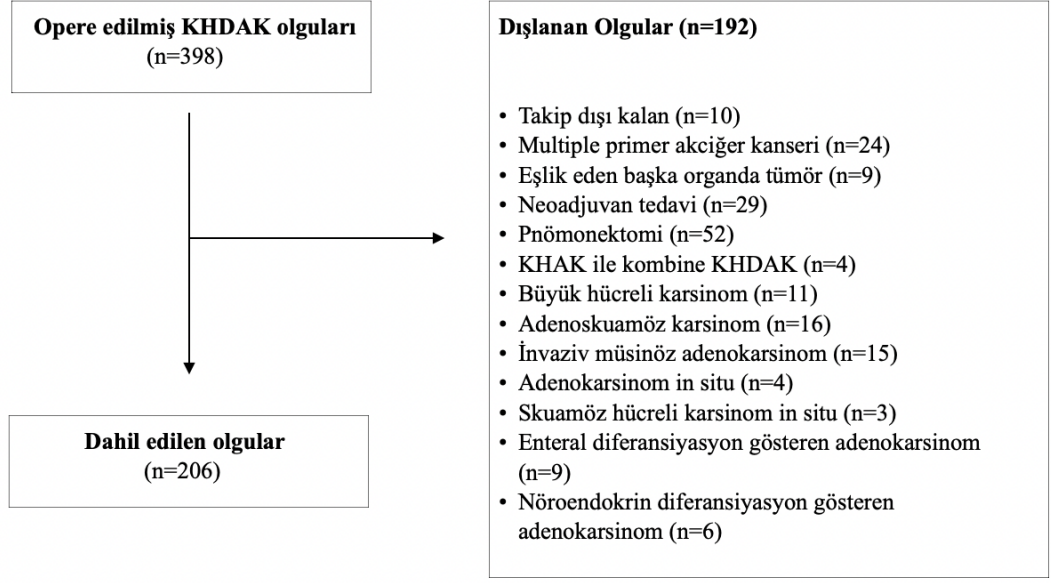
3.1. İstatistiksel Yöntemler

Toplam 206 olgu çalışmamıza dahil edildi. İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics Version 28.0.1.0 programına aktarılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenlerin dağılımı için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, ortanca değer, minimum-maksimum değer ve standart sapma değerleri belirtilerek yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile, progresyonsuz ve genel sağ kalım analizlerinin değişkenlerle ilişkisi Kaplan-Meier testi ve Log-Rank analizi ile incelenmiştir. Anlamlı bulunan parametreler Cox regresyon analizine dahil edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Popülasyonu

Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında opere edilen 398 KHDAK olgusu tarandı. Hastalar dışlama kriterlerine göre değerlendirildi ve 206 olgu ile çalışma başlatıldı. Dışlama kriterleri ve hastaların dağılımları şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12: Toplam hasta sayısı ve dışlama kriterlerine göre hastaların dağılımı

Olguların %78,6'sı (n=162) erkek, %21,4'ü (n=44) kadın olarak dağılım göstermiştir. Ortalama yaşam süresi $63,63 \pm 8,32$ yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların %80,6'sında (n=166) sigara kullanma öyküsü bulunmaktadır. En sık görülen ek hastalığın hipertansiyon olduğu görülmektedir (%21,2, n=65). Hastaların demografik özellikleri ayrıntılarıyla tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 11. Hastaların demografik özellikleri

		N	%
Cinsiyet	Erkek	162	78,6
	Kadın	44	21,4
Yaş	ort±ss (min-maks)	63,63±8,33	35-80 (aralık)
	65 yaş altı	97	47,1
	65 yaş ve üzeri	109	52,9
Sigara öyküsü	Aktif kullanıcı	61	29,6
	Bırakmış	105	51,0
	Kullanmamış	40	19,4
Komorbidite	Yok	69	22,5
	Hipertansiyon	65	21,2
	Tip 2 Diabetes Mellitus	41	13,4
	Konjestif kalp yetmezliği	4	1,3
	Kronik böbrek hastalığı	2	0,7
	Koroner arter hastalığı	51	16,7
	Obstrüktif akciğer hastalıkları	35	11,4
	Diğer (Hipotiroidi, BPH, AF, KDH...)	39	12,7
Operasyon tipi	Lobektomi	172	83,5
	Sleeve lobektomi	3	1,5
	Wedge	16	7,8
	rezeksiyon/segmentektomi		
	Bilobektomi	15	7,3
Adjuvan tedavi öyküsü	Almamış	81	39,3
	Tamamlamış	118	57,3
	Bırakmış	7	3,4
Adjuvan tedavi tipi	KT	99	79,2
	RT	1	0,8
	KT+RT	25	20,0
Tru-cut biyopsi öyküsü	Yok	100	48,5
	Var	106	51,5

4.2. Histopatolojik Bulgular

Hastaların %62,1'i (n=128) invaziv non müsinöz adenokarsinom, %37,9'u (n=78) skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştır. Adenokarsinom alt tipleri arasında en sık görülenin %52,3 (n=67) ile asiner patern, skuamöz hücreli karsinom alt tipleri arasında en sık görülenin %52,6 (n=41) ile keratinize patern olduğu gözlenmiştir. İnvazyon tipleri arasında en sık görülenler plevra, lenfovasküler ve nodal invazyon tipi olmuştur (sırasıyla %41,3, %39,8 ve %21,8). STAS ise olguların %27,2'sinde (n=56) pozitif bulunmuştur.

p Evre I, olguların %57,7'sini (n=119) oluşturmaktadır. En az olgunun ise p Evre III olduğu görülmektedir (%15,1 n=31).

Hastaların %34,9'unun (n=72) patolojik preparatları ile mutasyon çalışması yapıldığı tespit edilmiştir. En sık görülen mutasyon EGFR pozitifliği olmuştur (%21,7 n=17). Olguların %41'inde PD-L1 $\geq$ 1 ekspresyonu (n=32) gözlenirken %23'ünde (n=18) ise mutasyon saptanmamıştır.

Hastaların histopatolojik bulgularına ilişkin ayrıntılı veriler tablo 12'de yer almaktadır.

Tablo 12. Hastaların histopatolojik bulguları

		N	%
KHDAK tipi	Adenokarsinom	128	62,1
	Skuamöz hücreli karsinom	78	37,9
Histolojik alt tipi	Asiner	67	52,3
	Solid	23	18,0
	Papiller	31	24,2
	Mikropapiller	3	2,3
	Lepidik	4	3,1
	Keratinize	41	52,6
	Nonkeratinize	34	43,6
	Bazaloid	3	3,8
Evre (p)	IA	66	32,0
	IB	53	25,7
	IIA	18	8,7
	IIB	38	18,4
	IIIA	23	11,2
	IIIB	8	3,9
İnvazyon tipi	Yok	72	35,0
	Nöral	2	1,0
	Lenfovasküler	82	39,8
	Kemik	2	1,0
	Visseral plevra	74	35,9
	Parietal plevra	11	5,3
	Nodal	45	21,8
STAS	Negatif	150	72,8
	Pozitif	56	27,2
Mutasyon tipi	EGFR	17	21,7
	ALK	2	2,5
	ROS1	2	2,5
	PD-L1	32	41,0
	BRAF	2	2,5
	KRAS	4	5,1
	PDGF	1	1,2
	Mutasyon yok	18	23,0
pT	T1a	12	5,8
	T1b	28	13,6
	T1c	38	18,4
	T2a	69	33,5
	T2b	23	11,2
	T3	26	12,6
	T4	10	4,9
pN	N0	160	77,7
	N1	26	12,6
	N2	20	9,7

STAS Pozitifliği ile Hastaların Demografik ve Histopatolojik Özellikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Olguların histopatolojik ve demografik özellikleri ile STAS varlığının ilişkisi olup olmadığını belirleyebilmek için ki-kare analizi kullanılmıştır. Analize göre KHDAK histolojik tipi, EGFR mutasyonu, p Evre, pN derecesi ve lenfovasküler invazyon ile STAS varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Adenokarsinom olgularının %38,3'ünde ($n=49$), skuamöz hücreli karsinom olgularının %9'unda ($n=7$) STAS pozitifliği saptanmıştır. EGFR pozitif olguların %64,7'sinde ($n=11$) STAS pozitifliği görülmektedir. N2 lenf nodu invazyonu olan olgularda STAS pozitifliği oranı (%55, $n=11$) daha yüksek bulunmuştur. Evre III olan olgularda STAS pozitifliği diğer evrelere göre daha sık bulunmuştur (%38,7, $n=12$). Lenfovasküler invazyon pozitif saptanan olgularda negatif olgulara göre STAS pozitifliği daha yüksek oranda görülmektedir (sırasıyla %45,1 ve %15,3). Diğer değişkenlerle STAS varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların özelliklerinin STAS durumu ile ilişkisi

		STAS				Kikare	p
		Negatif		Pozitif			
		N	%	N	%		
Cinsiyet	Erkek	120	74,1	42	25,9	0,607	0,436
	Kadın	30	68,2	14	31,8		
Yaş	< 65	71	73,1	26	26,8	0,013	0,908
	≥ 65	79	72,4	30	27,5		
Sigara öyküsü	Aktif kullanıcı	43	70,5	18	29,5	0,277	0,871
	Bırakmış	77	73,3	28	26,7		
	Kullanmamış	30	75,0	10	25,0		
KHDAK tipi	Adenokarsinom	79	61,7	49	38,3	21,030	0,001*
	Skuamöz hüç.	71	91,0	7	9,0		
Adenokarsinom alt tipleri	Asiner	44	65,7	23	34,3	2,654	0,617
	Solid	12	52,2	11	47,8		
	Papiller	19	61,3	12	38,7		
	Mikropapiller	1	33,3	2	66,7		
	Lepidik	3	75,0	1	25,0		
Skuamöz hüç. Karsinom alt tipleri	Keratinize	38	92,7	3	7,3	0,758	0,685
	Nonkeratinize	30	88,4	4	11,8		
	Bazaloid	3	100	0	0,0		
Evre(p)	I	83	69,7	36	30,3	7,353	0,025*
	II	48	85,7	8	14,3		
	III	19	61,3	12	38,7		
Operasyon tipi	Lobektomi	127	73,8	45	26,2	2,589	0,459
	Sleeve lobektomi	3	100	0	0,0		
	Wedge rez./segmentektomi	11	68,8	5	31,3		
	Bilobektomi	9	60,0	6	40,0		
Cerrahi yöntem	VATS	62	75,6	20	24,4	0,328	0,567
	Torakotomi	88	71,0	36	29,0		
Mutasyon tipi	EGFR	6	35,3	11	64,7	9,917	0,193
	ALK	2	100	0	0,0		
	ROS1	1	50,0	1	50,0		
	PD-L1	20	62,5	12	37,5		
	BRAF	2	100	0	0,0		
	KRAS	3	75,0	1	25,0		
	PDGF	0	0,0	1	100		
	Mutasyon yok	13	72,2	5	27,8		
EGFR	Negatif	36	65,5	19	34,5	4,860	0,027*
	Pozitif	6	35,5	11	64,7		

PD-L1	Negatif	22	55,0	18	45,0	0,411	0,521
	Pozitif	20	62,5	12	37,5		
Tru-cut biyopsi öyküsü	Yok	74	74,0	26	26,0	0,138	0,711
	Var	76	71,7	30	28,3		
pT	T1	55	70,5	23	29,5	1,080	0,782
	T2	67	72,8	25	27,2		
	T3	21	80,8	5	19,2		
	T4	7	70,0	3	30,0		
pN	N0	120	75,0	40	25,0	9,034	0,011*
	N1	21	80,8	5	19,2		
	N2	9	45,0	11	55,0		
Lenfovasküler inv.	Negatif	105	84,7	19	15,3	22,143	0,001*
	Pozitif	45	54,9	37	45,1		
Plevra inv.	Negatif	93	76,9	28	23,1	2,423	0,120
	Pozitif	57	67,1	28	32,9		

4.3. Sağ kalım Analizleri

Hastaların ortalama 24 aylık takip sürecinde 14 olgu progresyonsuz sağ kalım süresi açısından takip dışı kalmıştır. Ancak bu hastaların sağ kalım durumları bilindiğinden genel sağ kalım analizine dahil edilmiş, progresyonsuz sağ kalım analizinden çıkarılmışlardır. Progresyon durumu bilinen 192 olgunun %27,1'inde (n=52) progresyon geliştiği tespit edilmiştir. Toplam progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama $31,24 \pm 0,90$ ay olarak bulunmuştur. Progresyon gelişen olguların %48,1'inde (n=25) lokorejyonel, %36,5'inde (n=19) uzak organ metastazı görülmüştür. Hastaların %14,6'sı (n=30) ise vefat etmiş, toplam sağ kalım süresi ortalama $36,35 \pm 0,62$ ay olarak hesaplanmıştır. Kanser nedenli vefat eden olgular toplam ölüm nedenlerinin %53,3'ünü oluşturmaktadır (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların genel ve progresyonsuz sağ kalım analizleri

		N	%	Ort (ay)	SS
Sağ kalım durumu	Sağ	176	85,4	36,35	0,62
	Vefat	30	14,6		
Vefat nedenleri	Kanser	16	53,3		
	Kanser dışı neden	14	46,7		
Progresyon durumu	Var	52	27,1	31,24	0,90
	Yok	140	72,9		
Progresyon tipi	Lokoreyonel	25	48,1		
	Uzak	27	51,9		
Progresyonun görüldüğü organlar	İpsilateral akciğer/plevra	20	27,8		
	Mediastinal lenf nodu	14	19,4		
	Kontralateral akciğer/plevra	10	13,9		
	Karaciğer	6	8,3		
	Kemik	10	13,9		
	Beyin	6	8,3		
	Sürrenal bez	2	2,8		
	Batın içi lenf nodu	1	1,4		
	Kas	3	4,2		

Hastaların histopatolojik ve demografik özelliklerinin progresyonsuz ve genel sağ kalım sürelerine etkisi araştırıldı. Hastaların progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama $31,24 \pm 0,90$ ay (%95 GA: 29,46-33,01) (Aralık: 1-39 ay) olarak hesaplanmış olup %27,1'inde (n=52) progresyon gözlenmiştir. Cinsiyet, yaş, sigara kullanma durumu, KHDAK tipi, PD-L1 ekspresyonu, EGFR mutasyon durumu, adjuvan tedavi öyküsü grupları arasında progresyonsuz sağ kalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamakta ($p > 0,05$) iken evre (p), pT, pN derecesi arttıkça ve lenfovasküler invazyon, plevra invazyonu, nodal invazyon varlığında progresyonsuz sağ kalım süresi kısalmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermektedir ($p < 0,05$) (Tablo 15).

Hastaların genel sağ kalım süresi ise $36,35 \pm 0,62$ ay (%95 GA: 35,13-37,57) (Aralık: 4-40 ay) olarak hesaplanmıştır. Olguların %14,6'sı (n=30) vefat etmiştir. Cinsiyet, yaş, sigara kullanma durumu, KHDAK tipi, PD-L1 ve adjuvan tedavi öyküsü

grupları arasında toplam sağ kalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmamakta ($p>0,05$) iken evre (p), pT, pN derecesi arttıkça ve lenfovasküler invazyon, plevra invazyonu, nodal invazyon varlığında genel sağ kalım süresi kısalmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 16). EGFR pozitifliği ise genel sağ kalımda artış ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 15. Hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerinin progresyonsuz sağ kalım süresine etkisi

		Beklenen	SS	%95 GA		P
				Alt sınır	Üst sınır	
Cinsiyet	Erkek	30,643	1,042	28,602	32,685	0,221
	Kadın	32,718	1,678	29,429	36,006	
Yaş	65 yaş altı	35,436	1,062	33,354	37,517	0,150
	65 yaş ve üzeri	32,199	1,170	29,907	34,492	
Sigara kullanma durumu	Aktif kullanıcı	29,817	1,667	26,550	33,085	1-2 0,564
	Bırakmış	30,998	1,258	28,532	33,464	1-3 0,494
	Kullanmamış	32,075	1,859	28,431	35,719	2-3 0,793
KHDAK tipi	Adenokarsinom	30,100	1,137	27,871	32,329	0,258
	Skumöz hücreli karsinom	32,508	1,420	29,725	35,291	
Evre (p)	I	33,457	1,049	31,402	35,513	0,001*
	II	29,901	1,598	26,768	33,033	
	III	23,353	2,385	18,679	28,028	
pT evresi	T1	33,483	1,132	31,264	35,702	0,003*
	T2	30,463	1,388	27,742	32,184	
	T3	27,043	2,332	22,471	31,614	
	T4	20,300	4,416	11,645	28,955	
pN evresi	N0	32,643	0,966	30,749	34,537	1-2 0,178
	N1	28,310	2,442	23,523	33,096	1-3 0,001*
	N2	21,524	2,699	16,233	26,815	2-3 0,280
Lenfovasküler İnv.	Negatif	32,262	1,024	30,256	34,269	0,017*
	Pozitif	28,759	1,543	25,734	31,784	
Plevra inv.	Negatif	33,604	1,046	31,554	35,653	0,001*

	Pozitif	27,373	1,466	24,500	30,247	
Nodal inv.	Yok	32,674	0,962	30,788	34,560	0,001*
	Var	25,379	1,945	21,567	29,191	
Adjuvan tedavi öyküsü	Almamış	32,009	1,135	29,785	34,233	0,273
	Tamamlamış	30,083	1,250	27,634	32,532	
EGFR	Pozitif	29,893	2,945	24,120	35,666	0,126
	Negatif	22,767	1,755	19,328	26,207	
PD-L1	Pozitif	24,438	2,245	20,039	28,838	0,882
	Negatif	24,656	2,212	20,320	28,992	

Tablo 16: Hastaların demografik ve histopatolojik özelliklerinin genel sağ kalım süresine etkisi

		Beklenen	Std. Hata	%95 GA		p
				Alt sınır	Üst sınır	
Cinsiyet	Erkek	36,045	0,714	34,646	37,444	0,240
	Kadın	37,395	1,269	34,909	39,882	
Yaş	65 yaş altı	37,501	0,753	36,025	38,977	0,117
	65 yaş ve üzeri	35,381	0,953	33,513	37,249	
Sigara kullanma durumu	Aktif kullanıcı	35,178	1,248	32,731	37,625	1-2 0,724
	Bırakmış	36,528	0,837	34,887	38,169	1-3 0,475
	Kullanmamış	36,894	1,350	34,248	39,541	2-3 0,741
KHDAK tipi	Adenokarsinom	36,014	0,805	34,436	37,591	0,389
	Skuamöz hücreli karsinom	36,129	0,923	34,320	37,937	
PD-L1	Negatif	32,942	1,753	29,507	36,377	0,745
	Pozitif	32,551	1,975	28,681	36,421	
EGFR	Negatif	36,223	1,223	32,009	37,442	0,006*
	Pozitif	38,860	1,478	35,112	39,998	
Evre (p)	I	38,193	0,628	36,962	39,423	0,001*
	II	35,485	1,133	33,263	37,706	
	III	29,943	2,294	25,446	34,439	
pT	T1	38,369	0,718	36,962	39,776	0,001*
	T2	35,872	0,891	34,126	37,619	
	T3	33,474	1,868	29,812	37,135	
	T4	25,200	4,140	17,086	33,314	
pN	N0	37,267	0,615	36,061	38,473	1-2 0,144
	N1	33,516	1,799	29,990	37,042	1-3 0,002*
	N2	30,404	2,946	24,629	36,178	2-3 0,191
Lenfovasküler İnv.	Negatif	37,748	0,637	36,500	38,996	0,005*
	Pozitif	34,240	1,205	31,878	36,603	
Plevra İnv.	Negatif	38,129	0,612	36,930	39,326	0,001*
	Pozitif	33,597	1,188	31,269	35,925	
Nodal İnv.	Yok	37,278	0,613	36,078	38,479	0,004*
	Var	32,941	1,754	29,503	36,379	
Adjuvan tedavi öyküsü	Almamış	37,057	0,895	35,304	38,811	0,227
	Tamamlamış	35,115	0,845	33,460	36,771	

STAS Durumunun Progresyonsuz ve Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi

STAS negatif olguların genel sağ kalım süresi (GSS) $36,75 \pm 0,68$ (%95 GA: 35,40-38,10) ay, pozitif olgularda GSS $35,23 \pm 1,36$ (%95 GA: 32,55-37,91) ay bulunmuştur. STAS pozitif grupta GSS, negatif olan grup ile benzerlik göstermektedir (sırasıyla; %82,1 ve %86,7). Her iki grup arasında GSS açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Progresyonsuz sağ kalım süreleri (PSS) karşılaştırıldığında STAS negatif olguların süresi $32,26 \pm 1,01$ ay (%95 GA: 30,27-34,25), STAS pozitif olguların ise $27,65 \pm 1,70$ ay (%95 GA: 24,31-31,00) olarak hesaplanmıştır. PS oranı STAS pozitif grupta negatif gruba göre daha düşük bulunmuş ve bu fark her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; %65,5 ve %75,9) ($p < 0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. STAS ile progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri arasındaki ilişki

	STAS	Beklenen	Std.Hata	%95 GA		p
				Alt sınır	Üst sınır	
PSS	Negatif	32,262	1,015	30,273	34,250	0,046*
	Pozitif	27,659	1,709	24,310	31,008	
GSS	Negatif	36,752	0,689	35,402	38,102	0,268
	Pozitif	35,235	1,369	32,552	37,919	

Genel popülasyonda STAS pozitifliğinin PSS üzerindeki etkisini değerlendirmek açısından Cox regresyon analizi yapıldı. Buna göre plevra invazyonu ve nodal invazyon varlığı PSS'yi etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak bulunurken STAS pozitifliğinin PSS üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Progresyonsuz sağ kalıma etki eden faktörler arasında Cox Regresyon Analizi

	p	HR	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
Lenfovasküler invazyon	0,225	1.457	0,793	2,676
Plevra invazyonu	0,004*	2.318	1,315	4,086
Nodal invazyon	0,025*	2.000	1,090	3,671
STAS	0,471	1.253	0,678	2,316

Her bir evre için STAS durumu ile genel ve progresyonsuz sağ kalım süresi arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Evrelere göre STAS durumunun progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri arasındaki ilişki

Evre (p)	STAS durumu	Beklenen	Std. Hata	%95 GA		p
				Alt sınır	Üst sınır	
I	Negatif	37,447	0,697	36,082	38,812	0,585
	Pozitif	37,814	1,215	35,432	40,196	
II	Negatif	35,720	1,226	33,318	38,122	0,900
	Pozitif	33,929	2,964	28,119	39,738	
III	Negatif	30,839	2,795	25,360	36,318	0,645
	Pozitif	25,893	3,178	19,664	32,122	
Toplam	GSS	36,359	0,623	35,138	37,579	0,503
I	Negatif	34,218	1,164	31,936	36,500	0,250
	Pozitif	30,711	1,933	26,923	34,498	
II	Negatif	30,991	1,637	27,782	34,200	0,087
	Pozitif	22,000	3,911	14,334	29,666	
III	Negatif	23,927	3,139	17,775	30,080	0,675
	Pozitif	21,850	3,582	14,830	28,870	
Toplam	PSS	31,264	0,904	29,493	33,036	0,084

STAS varlığının rezeksiyon tipleri arasında PSS ve GSS'ye etkisi incelendiğinde özellikle sınırlı rezeksiyon (wedge rezeksiyon ve segmentektomi) uygulanmış STAS pozitif olgularında negatif olgulara göre PS oranı belirgin düşük bulunmuş (sırasıyla %60,0 ve %90,9) ancak istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. STAS pozitifliği radikal (lobektomi, bilobektomi, sleeve lobektomi) ve sınırlı rezeksiyon gruplarında GS oranını değiştirmemiştir (sırasıyla; %82,4 ve %80) (Tablo 20).

Tablo 20. Rezeksiyon tiplerine göre STAS durumunun progresyonsuz ve genel sağ kalım ile ilişkisi

Rezeksiyon tipi	STAS	Beklenen	Std. Hata	%95 GA		p
				Alt sınır	Üst sınır	
Radikal rezeksiyon	Negatif	32,003	1,054	29.938	34.068	0,116
	Pozitif	28,212	1,702	24.876	31.548	
Sınırlı rezeksiyon	Negatif	35,000	2,860	29.394	40.606	0,124
	Pozitif	16,600	4,601	7.582	25.618	
Toplam	PSS	31,264	0,904	29.493	33.036	0,057
Radikal rezeksiyon	Negatif	36,885	0,700	35,514	38,257	0,272
	Pozitif	35,289	1,432	32,482	38,096	
Sınırlı rezeksiyon	Negatif	33,545	2,867	27,926	39,165	0,919
	Pozitif	28,667	3,538	21,732	35,601	
Toplam	GSS	36,359	0,623	35,138	37,579	0,286

KHDAK Alt Gruplarında STAS Durumunun Progresyonsuz ve Genel Sağ Kalım ile İlişkisi

Olguların %62,1'i (n=128) adenokarsinom, %37,9'u (n=78) skuamöz hücreli karsinom idi. Yapılan subgrup analizinde skuamöz hücreli karsinom alt grubunda STAS pozitifliğinin progresyon gelişiminde bir risk faktörü olduğu görülmektedir ($p<0,001$). STAS pozitif grupta progresyon görülme insidansı %71,4 iken STAS negatif grupta bu oran %16,6 ile sınırlı kalmıştır. STAS pozitifliğinin progresyon tipi ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır (Tablo 21). Sınırlı rezeksiyon uygulanan olgu sayısı az olduğundan (n=4) rezeksiyon tipinin progresyonsuz sağ kalım üzerindeki etkisi analiz edilmemiştir.

Adenokarsinom olgularında STAS pozitifliğinin genel ve progresyonsuz sağ kalım ile ilişkisi gözlenmemiştir. Skuamöz hücreli karsinom olgularında progresyonsuz sağ kalım oranı STAS pozitif grupta negatif gruba göre az bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla; %28,6 ve %83,3) (Tablo 22). Genel sağ kalım oranı açısından pozitif ve negatif grupta belirgin bir fark izlenmemiştir (sırasıyla; %85,7 ve %88,7), (Tablo 23).

Tablo 21. Skuamöz hücreli karsinom grubunda STAS durumunun progresyon ile ilişkisi

		STAS				Kikare	p
		Negatif		Pozitif			
		N	%	N	%		
Progresyon durumu	Yok	55	96,5	2	3,5	11,090	0,001*
	Var	11	68,8	5	31,3		
Progresyon tipi	Lokorejyonel	6	54,5	3	60,0	0,042	0,838
	Uzak	5	45,5	2	40,0		

Tablo 22. Adenokarsinom grubunda STAS durumu ile progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri arasındaki ilişki

		STAS durumu	Beklenen	Std. Hata	%95 GA		p
					Alt Sınır	Üst Sınır	
Progresyonsuz sağ kalım	Negatif		30,354	1,444	27,524	33,184	0,677
	Pozitif		28,907	1,774	25,430	32,385	
Genel sağ kalım	Negatif		36,582	0,926	34,769	38,397	0,309
	Pozitif		34,115	1,468	31,238	36,993	

Tablo 23. Skuamöz hücreli karsinom grubunda STAS durumu ile progresyonsuz ve genel sağ kalım süreleri arasındaki ilişki

		STAS durumu	Beklenen	Std. Hata	%95 GA		p
					Alt Sınır	Üst Sınır	
Progresyonsuz sağ kalım	Negatif		34,093	1,336	31,474	36,711	0,001*
	Pozitif		14,286	2,656	9,080	19,491	
Genel sağ kalım	Negatif		36,205	0,960	34,323	38,088	0,718
	Pozitif		30,429	2,381	25,762	35,095	

Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom alt gruplarında her bir evre için STAS varlığının PSS ve GSS'ye etkisi analiz edildiğinde adenokarsinom alt tipinde STAS pozitifliğinin genel ve progresyonsuz sağ kalımda etkisi olmadığı görülmektedir (Tablo 24). Skuamöz hücreli karsinom alt grubunda ise evre I'de STAS

pozitifliğinin progresyonsuz sağ kalımı azalttığı görülmektedir. STAS pozitif ve negatif grupta PS oranı sırasıyla %28,6 ve %86,7 olarak hesaplanmıştır. Evre II ve III'te STAS pozitif olgu olmadığından karşılaştırma yapılmamıştır (Tablo 25).

Tablo 24. Adenokarsinom alt grubunda evrelere göre STAS durumunun PSS ve GSS' ye etkisi

Evre p	STAS	Beklenen	Std. Hata	%95 GA		P
				Alt sınır	Üst sınır	
I	Negatif	32,855	1,662	29,596	36,113	0,451
	Pozitif	34,207	1,509	31,250	37,164	
II	Negatif	28,188	2,769	22,761	33,614	0,401
	Pozitif	22,000	3,911	14,334	29,666	
III	Negatif	16,313	2,485	11,443	21,182	0,364
	Pozitif	21,850	3,582	14,830	28,870	
PSS	Toplam	30,135	1,131	27,919	32,351	0,572
I	Negatif	37,197	0,898	35,436	38,957	0,995
	Pozitif	38,143	1,275	35,643	40,643	
II	Negatif	33,459	2,395	28,765	38,152	0,713
	Pozitif	33,929	2,964	28,119	39,738	
III	Negatif	34,625	3,268	28,220	41,030	0,342
	Pozitif	25,893	3,178	19,664	32,122	
GSS	Toplam	36,014	0,805	34,436	37,591	0,728

Tablo 25. Evre I skuamöz hücreli karsinom olgularında STAS durumunun PSS ve GSS ile ilişkisi

	STAS	Beklenen	Std. Hata	%95 GA		P
				Alt sınır	Üst sınır	
I	Negatif	35,663	1,478	32,767	38,559	0,001*
	Pozitif	14,286	2,656	9,080	19,491	
PSS	Toplam	32,226	1,921	28,461	35,991	
I	Negatif	37,906	1,077	35,796	40,016	0,243
	Pozitif	30,429	2,381	25,762	35,095	
GSS	Toplam	37,487	1,061	35,408	39,566	

5. TARTIŞMA

STAS, 2015 yılında Kadota ve arkadaşları tarafından opere edilmiş evre I adenokarsinom olgularını ele alan bir çalışma ile yeni bir invazyon paterni olarak tanımlandı. Bu çalışmaya göre STAS paterni, ana tümörden ayrılarak tümör çevresi boyunca alveoler boşluklara yerleşmiş tümör hücresi ya da hücre toplulukları olarak ifade edildi ve bu paternin sınırlı rezeksiyon yapılan olgularda lokorejyonel ve uzak metastaz riskini artırdığı, genel sağ kalım süresini de kısalttığı bulundu (156). Sonrasında yapılan pek çok çalışma ile STAS'nin rekürrens açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu desteklenmiştir. Ancak literatürde yer alan çalışmalar STAS'nin rezeke edilmiş KHDAK'lerin klinik, patolojik özellikleri ve sağ kalım üzerindeki etkisine ilişkin çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bu sonuçlarda etkili olan faktörler; çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonunun klinik, patolojik ve demografik açıdan farklılıklar göstermesi, patoloğların STAS varlığını farklı yorumlayabilmeleri, merkezlerde uygulanan cerrahi prosedürlerin ve patolojik spesimen hazırlanmasındaki prosedürlerin değişkenlik göstermesi sayılabilir. Nitekim bizim çalışmamızda da literatürdeki birtakım çalışmalar ile benzer sonuçlar görülebildiği gibi ayrıılan noktalar da bulunmaktadır.

STAS esasen 1950'li yıllardan beri çalışmalarda "aerojen yayılım, alveoler patern, tümör adacıkları, serbest tümör kümeleri" gibi farklı isimler ile bahsedilmiş bir patolojik bulgudur (157–161). Bu çalışmaların ortak yönü bu paternin rekürrens açısından bir risk oluşturduğudur. İntraalveoler yayılımın patogenezinde epitelyal-mezenkimial dönüşüm sürecinde yer alan e-kadherin sentezinde azalma, tip IV kollajenaz, anneksin A2 artışı ve nötrofiller tarafından üretilen elastaz, TNF α , Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF) gibi birtakım faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (162–166).

İntraalveoler yayılımın biyolojik bir invazyon paterni olup olmadığı da tartışmalıdır. Rezeksiyon sırasında akciğer dokusuna uygulanan basınç değişiklikleri, dokunun kesi alanından çıkarılırken sıkışması, çıkarılan dokunun el ile manipüle edilmesi, kesit alınırken kullanılan bıçaklar gibi birtakım dışarıdan müdahalelerle tümör hücrelerinin ana tümörden ayrılarak alveoler boşluklara saçılabileceğini ifade eden çalışmalar yayınlanmıştır ve bu paternin aslında bir artefaktan ibaret olduğu,

cerrahi ya da adjuvan tedavi planlamasında dikkate alınmaması gerektiği öne sürülmüştür. STAS'nin kendisinin progresyon açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığını, köken aldığı ana tümörün halihazırda agresif özellik göstermesi nedeniyle progresyon geliştiği düşünülmektedir (7,8). Yukarıda belirtilen senaryolar düşünüldüğünde STAS'nin dışarıdan müdahaleler sonucu gelişebilen bir artefakt olabileceği akla makul gelmektedir. Ancak bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi STAS paterninin tümör agresivitesini yansıtan diğer parametrelerle (lenfovasküler, nodal, plevra invazyonu, patolojik T, N ve evre vb.) ilişkili olması, özellikle sınırlı rezeksiyon yapılan olgularda progresyon gelişmesinde tek başına bir risk faktörü olduğunun gösterilmesi artefakt olmadığını kanıtlar niteliktedir.

STAS'nin artefakt ile ayırımında birtakım kriterler belirlenmiştir. Araştırmacılar hücre kümelerinin yüzeylelerinin çentikli olmasını, ana tümörün tek bir ekseninde dizilim gösteriyor olmasını artefakt lehine değerlendirilmiştir ancak henüz bu kriterler yazar görüşüdür ve henüz standardize edilmemiştir. Hastanemizde de patolojik kesitlerin STAS varlığı açısından değerlendirilmesinde tümör kümelerinin birden fazla kesitte, uzak yerleşimli alveollerde yer alması ve tümör çevresi boyunca tekrarlıyor olması baz alınmıştır. Cerrahi ve patolojik prosedürler sırasında artefakt oluşumunu tetikleyebilecek uygulamalardan mümkün olduğunca kaçınılması STAS'yi tanımlarken oluşabilecek karışıklıkların önüne geçilmesine yardımcı olacaktır.

Opere edilen KHDAK olgularında STAS varlığının klinik ve patolojik özellikleri ile ilişkisine yönelik pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların ortak noktası STAS pozitifliğinin tümör agresivitesini yansıtan birtakım faktörlerle ilişkili olduğunu göstermeleridir. Ancak bu çalışmalar arasında da farklılıklar bulunmaktadır.

Çalışmamızda STAS görülme sıklığı %27,2 olarak bulunmuştur ve bu oran literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (167,168). STAS pozitifliğinin ileri yaş, erkek cinsiyet ve sigara kullanımı ile ilişki olduğunu ifade eden çalışmalar olduğu gibi bu parametrelerle ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (169–172). Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü parametrelerinin her bir alt grubunda STAS pozitifliği benzer oranlarda saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürdeki çalışmalar genellikle adenokarsinom olgularını ve Asya kökenli hasta popülasyonunu içermektedir. Erkek/kadın cinsiyet oranı ve sigara içen/içmeyen oranı hemen hemen birbirine yakınlık göstermektedir.

Çalışmamız ise adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olgularını içermektedir. Erkek cinsiyet ve sigara kullanma öyküsü yönünden baskın bir dağılım göstermektedir. Dolayısıyla bu demografik farklılıkların sonuçları etkileyebileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda STAS varlığının adenokarsinomda skuamöz hücreli karsinoma göre daha sık olduğu görülmektedir (sırasıyla; %38,3 ve %9). Bu farklılık skuamöz hücreli karsinomda hücreler arası desmozomal bağlantıların adenokarsinom hücreleri arasındaki bağlantılara göre daha "sıkı" olması ile ilişkilendirilebilir (173,174). Bunun yanı sıra STAS pozitifliği literatürde olduğu gibi çalışmamızda da genel ve progresyonsuz sağ kalım sürelerini azalttığı bilinen lenfovasküler invazyon varlığı, artmış patolojik evre ve artmış lenf nodu evresi ile ilişkili bulunmuştur. Tümör hücrelerinin lenfovasküler, nodal ya da plevra invazyonu ile intra alveoler invazyonunun moleküler düzeyde birtakım ortak mekanizmalar sonucunda ortaya çıkması muhtemeldir. Epitelyal mezenkimal dönüşüm (EMT) sürecinde hücreler arası adezyon moleküllerinin sentezinde azalma ve mezenkimal bileşenlerin sentezinde artış gibi birtakım mekanizmalar tümör hücrelerinin motilitesini indükler. Özellikle e-kadherin sentezinde azalma bu sürecin en önemli kısımlarından biridir (175). Bu teoriden yola çıkılarak STAS'nin diğer invazyon paternleri ile görülmesi beklenen bir durumdur. Bir diğer ihtimal de intra alveoler yayılımın diğer invazyon paternlerinin gelişmesinde bir "öncü" rol oynayabileceğidir.

Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom alt tipleri ile STAS varlığının ilişkisi hususunda literatüre baktığımızda adenokarsinom alt tipleri arasında kötü prognostik faktörler oldukları bilinen mikropapiller ve solid tiplerinin STAS pozitifliği ile ilişkili olduğu görülmektedir (170,171,176,177). Çalışmamızda mikropapiller ve solid tipte STAS pozitifliği diğer alt tiplere kıyasla daha sık, lepidik paternde ise en az sıklıkla görülmesine rağmen (sırasıyla %66,7, %47,8 ve %25) istatistiksel olarak anlamlılık izlenmemiştir. Bunun nedeni olarak popülasyonumuzda histolojik alt tip dağılımlarının heterojen olması düşünülebilir. Skuamöz hücreli karsinom alt tipleri arasında da STAS pozitifliği benzer oranlarda bulunmuştur ve istatistiksel açıdan ilişki gözlenmemiştir. Bu sonuçlar literatürdeki çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir (178,179).

Genetik mutasyonlar hedefe yönelik tedavi açısından özellikle son evre adenokarsinom olguları için büyük önem taşımaktadır. EGFR, ALK, ROS1, BRAF ve KRAS üzerinde en çok araştırma yapılan mutasyon türleridir. STAS pozitifliğinin kötü prognostik bir faktör olduğu anlaşılmamasının ardından genetik mutasyonlarla ilişkisini araştıran pek çok çalışma yayınlanmıştır. Birtakım çalışmalarda ALK ve ROS1 pozitifliği ile STAS belirgin ilişkili olarak bulunmuştur (169,180,181). Bunun yanı sıra EGFR mutasyonu ve PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir.

3075 KHDAAK olgusu içeren geniş bir olgu serisinde yapılmış bir çalışmada EGFR negatif olgularda STAS pozitifliği oranı daha yüksek bulunmuş, 500 adenokarsinom olgusu üzerinde yapılmış başka bir çalışmada da EGFR pozitifliğinin STAS yönünden anlamlı olduğu bulunmuştur (169,170). Toyokawa ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada ise EGFR ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (182). Bizim çalışmamızda EGFR pozitif 17 olgunun %64,7'sinde STAS pozitifliği bulunmuştur. Aerojen yayılım mekanizmasını açıklamak üzere yapılmış bir hayvan deneyi modelinde kanser hücrelerinin alveoler boşlukta yayılımı sırasında apoptozise karşı dirençli kalmasını (anoikis) ve akciğerin başka bir bölgesinde bazal membrana tutunmasını sağlayan en önemli adezyon molekülünün laminin 5 olduğu ve bu molekülün EGFR aktivasyonu sonucunda belirgin oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (183). Dolayısıyla EGFR pozitif adenokarsinomlarda intraalveoler yayılımın indüklendiği düşünülebilir.

PD-L1 ekspresyonu ve STAS ilişkisini aydınlatmaya yönelik sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Wang ve ark. çalışmasında PD-L1 ekspresyonu %5-10 düzeyinde iken STAS pozitifliği yüksek görülmüş, diğer ekspresyon düzeylerinde farklılık gösterilmemiştir (169). Başka bir çalışmada ise her iki parametre arasında anlamlılık saptanmamıştır (182). Bizim çalışmamızda da PD-L1 pozitif ve negatif grupta STAS pozitifliği benzer oranlarda bulunmuştur ve istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında olgu sayısı fazladır ve her evreden hasta içermektedir. Toyokawa ve ark. çalışmasında olgu sayısı nispeten daha az ve sadece evre IA olguları kapsamaktadır. PD-L1 ekspresyonu ve STAS pozitifliği artmış TNM evresi ile ilişkilidir (184,185). Dolayısıyla PD-L1 ekspresyonu ve STAS görülme sıklığındaki farklılıklar çelişkili sonuçlara neden olmuş olabilir. Bir diğer neden de

merkezlerde kullanılan farklı sensitiviteye sahip PD-L1 monoklonal antikorları olabilir. Yoshida ve arkadaşlarının çalışmasında tümör ilişkili makrofajın M2 alt tipinin STAS oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (186). Ayrıca tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyonunda tümör ilişkili makrofajların rolü bulunmaktadır (187). STAS oluşumu ve PD-L1 ekspresyonunun EMT sürecindeki ortak moleküler mekanizmalar sonucu ortaya çıkması muhtemeldir ancak bu ilişkinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

İntraalveoler yayılımın cerrahi ya da patolojik işlemler tarafından tetikleniyor olup olmadığı halen aydınlatılmayı bekleyen bir sorudur. <2 cm boyutunda adenokarsinom olgularının değerlendirildiği bir çalışmada olgulara torakoskopik yöntemle lobektomi ya da sınırlı rezeksiyon uygulanmış ve STAS insidansı lobektomi grubunda sınırlı rezeksiyon grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve bu çalışmayla küçük bir porttan çıkarılan büyük hacimli bir dokuda meydana gelen sıkışmanın tümör hücrelerinin intra alveoler yayılımını tetikleyebileceği ifade edilmiştir (188). 2775 KHDAK olgusunun incelendiği bir diğer çalışmada ise STAS pozitifliği insidansının açık akciğer cerrahisi yapılan olgularda VATS yapılan olgulara göre daha sık olduğu gösterilmiştir (189). Bu bulgudan hareketle cerrahi rezeksiyon şeklinin STAS gelişmesine katkısı olmadığı öne sürülmüştür. Olgularımızın 124'üne torakotomi, 82'sine VATS yapılmıştır ve her iki yöntemde de STAS pozitifliği benzer oranlarda görülmektedir. Sadece lobektomi olguları dahil edildiğinde torakotomi yapılan olgularda STAS pozitifliği görülme oranı nispeten daha yüksek olmasına rağmen anlamlı değildir. Bu durumun aydınlatılması için aynı tümör boyutuna sahip, lobektomi uygulanmış bir popülasyon ele alınarak VATS ve torakotomi yöntemlerinin etkisinin değerlendirilebileceği bir çalışma planlanması gerekmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde tanı amaçlı yapılan biyopsi işlemlerinin STAS oluşumundaki etkisini araştıran iki çalışma mevcuttur ve her iki çalışmada da perkütanöz iğne biyopsisinin STAS oluşumunda etkisi olmadığı gösterilmiştir (190,191). Bizim çalışmamızda da preoperatif dönemde yapılan tru-cut biyopsisinin STAS oluşumunu arttırmadığı sonucuna varılmış ve literatürdeki sonuçlarla uyumlu bulunmuştur.

Opere KHDAK olgularında STAS'nin prognostik önemi oldukça sık tartışılan bir konudur ve bununla ilgili yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu

Çalışmaların büyük bir kısmı adenokarsinom ve evre I olgularını kapsamaktadır. Warth ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada opere edilmiş 569 adenokarsinom olgusu ele alınmış ve 5 yıllık takip sonucunda STAS pozitifliğinin genel ve progresyonsuz sağ kalım sürelerini azalttığı gösterilmiştir (192). Literatürdeki pek çok çalışma da benzer sonuçlar raporlamıştır (176,180,193). Kadota ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada evre I, ≤ 2 cm boyutunda 411 adenokarsinom olgusunda özellikle sınırlı rezeksiyon yapılan grupta STAS pozitifliğinin lokorejyonel ve uzak metastaz riskini artırdığı, lobektomi uygulanan grupta farklılık bulunmadığını göstermiştir (156). Bu da STAS pozitif olgularda rezeksiyon tipinin rekürens riskini etkilemesi hususunda tartışmalara yol açmıştır. Uruga ve ark. alışmasında evre I, ≤ 2 cm boyutunda adenokarsinom olguları ele alınmış, sınırlı rezeksiyon yapılan olgularda STAS varlığının rekrenssiz sağ kalımı etkilemediği ifade edilmiştir (194). Yine evre IA adenokarsinomlarla yapılmış bir çalışmada segmentektomi ve lobektominin prognostik açıdan kıyaslaması yapılmış, STAS pozitif olgularda segmentektomi ve lobektomi uygulananlar arasında 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir. GSS açısından da benzer oranlar bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlılık izlenmemiştir (195). Çalışmamızda sınırlı rezeksiyon yapılan grupta STAS pozitif grupta PSS süresinin kısaldığı görülmektedir ancak istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. GSS üzerinde ise her iki rezeksiyon tipinde STAS varlığının bir etkisi bulunmamaktadır. Bu farklılığın çalışmamızda sınırlı rezeksiyon uygulanan hasta sayısının az olmasından ve sağ kalım süresinin kısa olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Eguchi tarafından yapılmış başka bir çalışmada T1N0M0 adenokarsinom olgularında sublobar rezeksiyon ve lobektomi grupları arasında STAS pozitifliğinin rekürens oluşumuna etkisi araştırılmış ve sublobar rezeksiyonda rekürens gelişme oranı daha sık bulunmuştur. Yazarlar tek başına STAS pozitifliğinin lobektomi tercihi için bir risk faktörü olabileceğini ifade etmişlerdir (196). Ancak henüz bu teori geçerlilik kazanmamıştır. Ayrıca son yıllarda preoperatif dönemde çekilmiş toraks BT veya 18-FDG PET-BT gibi radyolojik yöntemlerle tümörlerin morfolojik özellikleri değerlendirilerek STAS ile ilişkilendirilebilecek faktörler üzerinde durulmaktadır. Frozen kesitlerde STAS varlığının tespiti üzerine yayınlanan çalışmalarda ise %80-92 oranında spesifite oranı görülürken sensitivite oranı %44-55 civarında kalmıştır

(197,198). Preoperatif aşamada STAS varlığını öngörmek için yüksek oranda sensitivite, spesitivite ve negatif prediktif değerlere sahip faktörlerin tespiti ve tek başına STAS pozitifliğinin rezeksiyon tipini belirlemedeki rolü halihazırda aydınlatılmayı beklemektedir.

Skuamöz hücreli karsinom olgularında STAS pozitifliğinin PSS ve GSS'ye etkisini karşılaştıran ilk çalışma Lu ve ark. tarafından yürütülmüştür. Evre I-III 445 olgunun ele alındığı bu çalışmada STAS pozitifliğinin uzak/lokorejyonel metastaz gelişme riskinde ve kanser ilişkili ölümlerde artışa neden olduğu gösterilmiş, GSS üzerinde ise STAS pozitifliğinin etkisi bulunmamıştır (178). 216 skuamöz hücreli karsinom olgusu ile yürütülen başka bir çalışmada STAS pozitifliğinin 5 yıllık PSS üzerinde olumsuz yönde etkili olduğu gösterilmiş, GSS'de de süre kısalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. Hem lokorejyonel hem de uzak metastaz açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (199). 121 skuamöz hücreli karsinomun ele alındığı başka bir çalışmada ise STAS pozitif olgularda daha kısa GSS görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, PSS ise STAS pozitif/negatif olgularda benzer görülmüştür (181).

Hastalarımızın ortalama takip süresi literatürdeki sürelerle kıyasla kısa olmasına rağmen genel popülasyonda PSS süresinin STAS pozitif grupta negatif gruba göre az olduğu görülmektedir. Ancak genel sağ kalım yönünden farklılık izlenmemiştir. Yapılan çok değerli analizde ise STAS pozitifliğinin tek başına PSS'yi etkileyen bir faktör olmadığı bulunmuştur. Bunun yanı sıra adenokarsinom olgularında STAS pozitifliğinin PSS ve GSS açısından bir risk faktörü olmadığı ancak skuamöz hücreli karsinom olgularında progresyon için bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Progresyonsuz sağ kalım oranı STAS pozitif grupta negatif gruba göre düşük bulunmuştur. Yanagawa tarafından yürütülen bir çalışmada 220 skuamöz hücreli karsinom olgusu ele alınmış ve her bir evrede STAS pozitifliğinin rekürrens ile ilişkisi incelenmiş. Evre I olgularda STAS'nin rekürrens açısından önemli bir risk faktörü olduğu, PSS/GSS açısından da önemli bir prognostik değere sahip olduğu gösterilmişken evre II, III'teki olgularda STAS rekürrens açısından anlamlı bulunmamıştır (200). Adenokarsinomlarda her bir evre için STAS pozitifliği ile sağ kalım ilişkisini araştıran bir çalışmada evre I ve II'de STAS varlığı kötü prognostik faktör olarak bulunmuş ancak III ve IV için herhangi bir ilişki gösterilememiştir (181).

Bizim çalışmamızda genel popülasyonda her bir evre için STAS pozitifliğinin PSS ve GSS'ye etkisi değerlendirildiğinde evre I ve II'de PSS süreleri STAS pozitif grupta daha az bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. GSS'de ise sağ kalım süreleri benzerlik göstermektedir. Evre I skuamöz hücreli karsinom alt grubunda STAS pozitifliğinin daha az PSS ile ilişkili olduğu görülmektedir. Evre II ve III skuamöz hücreli karsinom gruplarında ise STAS pozitif olgu olmadığından karşılaştırma yapılmamıştır. Adenokarsinom olgularında ise evre ve STAS arasında GSS ve PSS açısından ilişki bulunmamıştır. Dolayısıyla şunu söyleyebiliriz ki skuamöz hücreli karsinom olgularında STAS pozitifliği postoperatif 2 yıllık dönemde progresyon yönünden bir risk faktörüdür. Ancak adenokarsinom olgularında STAS pozitifliği sağ kalımı etkileyen bir faktör değildir.

Akciğer kanserinde STAS ve diğer invazyon paternlerinin benzer histopatolojik mekanizmalar sonucu oluşmaları muhtemeldir. Bu da STAS'nin diğer prognostik faktörlerle ilişkisini, STAS'nin bir artefakt olmadığını ve farklı bir invazyon paterni olduğunu destekleyen bir bulgudur. Ancak KHDAK için rezeksiyon tipinin belirlenmesi ya da postoperatif dönemde adjuvan tedavi kararı açısından başlı başına bir risk faktörü olmadığı kanısındayız.

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif özellikte olması, sınırlı örneklem sayısı nedeniyle ortaya çıkabilecek biaslar, genetik mutasyon ve PD-L1 ekspresyonu çalışılmış olgu sayısının az olması, ortalama takip süresinin 2 yıl olması, adjuvan tedavinin olgularda progresyon durumunu etkileme olasılığı çalışmamızda kısıtlılık oluşturan başlıca nedenlerdir.

6. SONUÇ

STAS varlığı opere edilmiş KHDAK olgularında son yıllarda klinisyen ve patoloğların dikkatini çeken bir invazyon paterni olmuştur. Özellikle evre I adenokarsinom olgularında sağ kalım yönünden kötü prognostik faktör olarak nitelendirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar retrospektif özellik taşımaktadır, dolayısıyla STAS varlığının diğer invazyon paternleri gibi adjuvan tedaviye yön verecek nitelikte olup olmadığı henüz kesinleşmemiştir.

Çalışmamız evre I-III adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom grubunu kapsayan, STAS varlığının patolojik TNM evresi ile ilişkisinin gösterildiği sınırlı sayıda çalışmalardan biri özelliğini taşımaktadır. Bunun yanı sıra preoperatif biyopsi yöntemlerinin intra alveoler yayılım üzerinde bir etkisi olup olmadığını ve PD-L1 ekspresyonu ile STAS varlığının ilişkisini değerlendiren nadir çalışmalardan biridir. Bulgulardan hareketle STAS'nin biyolojik bir invazyon paterni olduğunu ve skuamöz hücreli karsinom alt tipinde progresyon açısından bir risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz. Ancak adenokarsinom alt tipi için postoperatif 2 yıllık dönemde sağ kalım üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Beraberinde yapılan çok değerli analizde STAS varlığının KHDAK genelinde progresyonsuz sağ kalım üzerinde bağımsız bir risk faktörü olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla STAS varlığının postoperatif dönemde tedavi kararı verilirken göz önünde bulundurulacak bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirmek henüz olası değildir. Daha fazla sayıda örneklem ve daha uzun takip süresi ile daha güvenilir verilere ulaşmamız mümkün olacaktır.

STAS pozitifliğinin prognostik önemini aydınlatmak için çok merkezli prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Evre I KHDAK olgularında sadece STAS pozitif olan, diğer invazyon paternlerini içermeyen olgular için adjuvan tedavi verilen/verilmeyen gruplar ya da radikal/sınırlı rezeksiyon uygulanmış gruplar arasında sağ kalım karşılaştırılması planlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer 2021 Source: GLOBOCAN 2020. [Internet] 2021 [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://gco.iarc.fr>
2. Ou SHI, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients. *Cancer*. 2007 Oct 1;110(7):1532–41.
3. Shewale JB, Corsini EM, Correa AM, Brown EL, Leon-Novelo LG, Nyitray AG, et al. Time trends and predictors of survival in surgically resected early-stage non–small cell lung cancer patients. *J Surg Oncol*. 2020 Sep 30;122(3):495–505.
4. Jia B, Zheng Q, Wang J, Sun H, Zhao J, Wu M, et al. A nomogram model to predict death rate among non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with surgery in surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. *BMC Cancer*. 2020 Dec 17;20(1):666.
5. Green A, Hauge J, Iachina M, Jakobsen E. The mortality after surgery in primary lung cancer: results from the Danish Lung Cancer Registry. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016 Feb;49(2):589–94.
6. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015 Sep;10(9):1243–60.
7. Thunnissen E, Blaauwgeers H, de Cuba EM v., Yick CY, Flieder DB. Ex Vivo Artifacts and Histopathologic Pitfalls in the Lung. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Mar 1;140(3):212–20.
8. Blaauwgeers H, Flieder D, Warth A, Harms A, Monkhorst K, Witte B, et al. A Prospective Study of Loose Tissue Fragments in Non–Small Cell Lung Cancer Resection Specimens. *American Journal of Surgical Pathology*. 2017 Sep;41(9):1226–30.
9. Bray F. Cancer Incidence in Five Continents Volume XI IARC [Internet]. 166. 2021 [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents%C2%A0Volume-XI-2021>
10. Jeon J, Holford TR, Levy DT, Feuer EJ, Cao P, Tam J, et al. Smoking and Lung Cancer Mortality in the United States From 2015 to 2065. *Ann Intern Med*. 2018 Nov 20;169(10):684.
11. GABRIELSON E. Worldwide trends in lung cancer pathology. *Respirology*. 2006 Sep;11(5):533–8.
12. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2017 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>
13. Tobacco Smoking and Cancer of the Lung: Statement of the [British] Medical Research Council. *CA Cancer J Clin*. 1958 Mar 1;8(2):66–8.
14. MEDICAL Research Council's statement on tobacco smoking and cancer of the lung. *Lancet*. 1957; Jun 29;272(6983):1345-7
15. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025 [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 11]. Available from: <http://apps.who.int/iris>
16. Akopyan G, Bonavida B. Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis. *Int J Oncol*. 2006 Oct;29(4):745–52.
17. Bade BC, dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. *Clin Chest Med*. 2020 Mar;41(1):1–24.

18. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *The Lancet*. 2013 Jan;381(9861):133–41.
19. dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):605–44.
20. Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. *Cancer Among Adults from Exposure to Secondhand Smoke*. Atlanta; 2006.
21. Abdel-Rahman O. Incidence and Mortality of Lung Cancer Among Never Smokers in Relationship to Secondhand Smoking: Findings From the PLCO Trial. *Clin Lung Cancer*. 2020 Sep;21(5):415-420.e2.
22. Zhu Y, Costa M. Metals and molecular carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2020 Sep 24;41(9):1161–72.
23. 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. *Am J Epidemiol*. 2005 Aug 15;162(4):326–33.
24. Báez-Saldaña R, Canseco-Raymundo A, Ixcot-Mejía B, Juárez-Verdugo I, Escobar-Rojas A, Rumbo-Nava U, et al. Case–control study about magnitude of exposure to wood smoke and risk of developing lung cancer. *European Journal of Cancer Prevention*. 2021 Nov 10;30(6):462–8.
25. Vermeulen R, Downward GS, Zhang J, Hu W, Portengen L, Bassig BA, et al. Constituents of Household Air Pollution and Risk of Lung Cancer among Never-Smoking Women in Xuanwei and Fuyuan, China. *Environ Health Perspect*. 2019 Sep;127(9):097001.
26. Yang WS, Wong MY, Vogtmann E, Tang RQ, Xie L, Yang YS, et al. Meat consumption and risk of lung cancer: evidence from observational studies. *Annals of Oncology*. 2012 Dec;23(12):3163–70.
27. Tang N, Wu Y, Ma J, Wang B, Yu R. Coffee consumption and risk of lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer*. 2010 Jan;67(1):17–22.
28. Galarraga V, Boffetta P. Coffee Drinking and Risk of Lung Cancer—A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2016 Jun 1;25(6):951–7.
29. Goasduff T, Dréano Y, Guillois B, Menez JF, Berthou F. Induction of liver and kidney CYP1A1/1A2 by caffeine in rat. *Biochem Pharmacol*. 1996 Dec;52(12):1915–9.
30. Männistö S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, van den Brandt PA, et al. Dietary Carotenoids and Risk of Lung Cancer in a Pooled Analysis of Seven Cohort Studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2004 Jan 1;13(1):40–8.
31. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, Tao X (Grant), Chen L, Lam TK, et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug 1;88(2):372–83.
32. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FL, Omenn GS, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: Incidence of Lung Cancer and Cardiovascular Disease Mortality During 6-Year Follow-up After Stopping β -Carotene and Retinol Supplements. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2004 Dec 1;96(23):1743–50.

33. Ang L, Chan CPY, Yau WP, Seow WJ. Association between family history of lung cancer and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2020 Oct;148:129–37.
34. Wang J, Liu Q, Yuan S, Xie W, Liu Y, Xiang Y, et al. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies. *Sci Rep*. 2017 Dec 21;7(1):8371.
35. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS, et al. A Major Lung Cancer Susceptibility Locus Maps to Chromosome 6q23–25. *The American Journal of Human Genetics*. 2004 Sep;75(3):460–74.
36. McKay JD, Hung RJ, Han Y, Zong X, Carreras-Torres R, Christiani DC, et al. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes. *Nat Genet*. 2017 Jul 12;49(7):1126–32.
37. Bossé Y, Amos CI. A Decade of GWAS Results in Lung Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2018 Apr 1;27(4):363–79.
38. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2011 Mar 31;6(3):e17479.
39. Tzouvelekis A, Gomatou G, Bouros E, Trigidou R, Tzilas V, Bouros D. Common Pathogenic Mechanisms Between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. *Chest*. 2019 Aug;156(2):383–91.
40. Brown SAW, Dobelle M, Padilla M, Agovino M, Wisnivesky JP, Hashim D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Aug;16(8):1041–51.
41. Traynor AM, Schiller JH, Stabile LP, Kolesar JM, Eickhoff JC, Dacic S, et al. Pilot study of gefitinib and fulvestrant in the treatment of post-menopausal women with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009 Apr;64(1):51–9.
42. Young P, Marquez D, Noor Z, Callahan R, Jones B, Wong D, et al. P1.01-104 Updated Phase I Results of Carboplatin, Pemetrexed and Exemestane in Postmenopausal Women with Metastatic Non-Squamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018 Oct;13(10):S504.
43. Garon EB, Siegfried JM, Stabile LP, Young PA, Marquez-Garban DC, Park DJ, et al. Randomized phase II study of fulvestrant and erlotinib compared with erlotinib alone in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018 Sep;123:91–8.
44. Jin C, Lang B. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in women: a meta-analysis of cohort studies. *Medicine*. 2019 Dec;98(51):e17532.
45. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009 Oct;374(9697):1243–51.
46. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, FitzGerald JM, Marra CA, Lynd LD. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study. *European Respiratory Journal*. 2019 Jun;53(6):1801257.
47. Lee YM, Kim SJ, Lee JH, Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int J Cancer*. 2018 Nov 1;143(9):2311–8.

48. Suissa S, Dell’Aniello S, Gonzalez A v., Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *European Respiratory Journal*. 2020 Feb;55(2):1901720.
49. Frost JK, Ball WC, Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Oct;130(4):549–54.
50. Spiro SG, Shah PL, Rintoul RC, George J, Janes S, Callister M, et al. Sequential screening for lung cancer in a high-risk group: randomised controlled trial. *European Respiratory Journal*. 2019 Oct;54(4):1900581.
51. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by Chest Radiograph and Lung Cancer Mortality. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1865.
52. Zhang J, Wu J, Yang Y, Liao H, Xu Z, Hamblin LT, et al. White light, autofluorescence and narrow-band imaging bronchoscopy for diagnosing airway pre-cancerous and early cancer lesions: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2016 Nov;8(11):3205–16.
53. Liu Z, Zhang Y, Li YP, Ma J, Shi F, Zhao DF, et al. Clinical relevance of using autofluorescence bronchoscopy and white light bronchoscopy in different types of airway lesions. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(1):69.
54. Chen W, Gao X, Tian Q, Chen L. A comparison of autofluorescence bronchoscopy and white light bronchoscopy in detection of lung cancer and preneoplastic lesions: A meta-analysis. *Lung Cancer*. 2011 Aug;73(2):183–8.
55. ARINC S, AGCA M. New Trends in Detecting Early Diagnosis of Lung Cancer: Still CT Scan? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2020 Aug 4;6(3):7–11.
56. Zhu J, Li W, Zhou J, Chen Y, Zhao C, Zhang T, et al. The diagnostic value of narrow-band imaging for early and invasive lung cancer: a meta-analysis. *Clinics*. 2017;72(7):438–48.
57. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 6;382(6):503–13.
58. Aberle DR. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine*. 2011 Aug 4;365(5):395–409.
59. Field JK, Vulkan D, Davies MPA, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2021 Nov;10:100179.
60. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Lung Cancer. *JAMA*. 2021 Mar 9;325(10):962.
61. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol*. 2020 Jun 12;30(6):3277–94.
62. Lung Cancer Screening [Internet]. NCCN Guidelines. 2022 [cited 2022 Jul 11]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf
63. Fujiwara K, Fujimoto N, Tabata M, Nishii K, Matsuo K, Hotta K, et al. Identification of epigenetic aberrant promoter methylation in serum DNA is useful for early detection of lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2005 Feb 1;11(3):1219–25.
64. 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;17(1):62–67.e1.

65. Nackaerts K, Park K, Sun JM, Fong K. Clinical Presentation and Prognostic Factors in Lung Cancer. In: IASLC Thoracic Oncology. Elsevier; 2018. p. 186-198.e6.
66. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes. *Chest*. 2007 Sep;132(3):149S-160S.
67. Lepper PM, Ott SR, Hoppe H, Schumann C, Stammberger U, Bugalho A, et al. Superior Vena Cava Syndrome in Thoracic Malignancies. *Respir Care*. 2011 May 1;56(5):653–66.
68. Wudel LJ, Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome. *Curr Treat Options Oncol*. 2001 Jan;2(1):77–91.
69. Penz E, Watt KN, Hergott CA, Rahman NM, Psallidas I. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions. *Cancer Manag Res*. 2017 Jun;Volume 9:229–41.
70. Dumansky Y v, Syniachenko O v, Stepko PA, Yehudina YD, Stoliarova OY. Paraneoplastic syndrome in lung cancer. *Exp Oncol*. 2018 Oct;40(3):239–42.
71. Kawabe T, Phi JH, Yamamoto M, Kim DG, Barfod BE, Urakawa Y. Treatment of Brain Metastasis from Lung Cancer. In 2012. p. 148–55.
72. Brink I, Schumacher T, Mix M, Ruhland S, Stoelben E, Digel W, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Dec 17;31(12):1614–20.
73. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué i Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Nov 13; (11):CD009519
74. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, et al. Detection of Brain Metastasis in Potentially Operable Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 1999 Mar;115(3):714–9.
75. Krüger S, Mottaghy MF, Buck KA, Maschke S, Kley H, Frechen D, et al. Brain metastasis in lung cancer. *Nuklearmedizin*. 2011 Dec 28;50(03):101–6.
76. Karahalli E, Yilmaz A, Türker H, Özvaran K. Usefulness of Various Diagnostic Techniques during Fiberoptic Bronchoscopy for Endoscopically Visible Lung Cancer: Should Cytologic Examinations Be Performed Routinely? *Respiration*. 2001;68(6):611–4.
77. Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonographic Mediastinal Lymph Node Staging of Lung Cancer. *Chest*. 2014 Aug;146(2):389–97.
78. Rivera MP, Mehta AC. Initial Diagnosis of Lung Cancer. *Chest*. 2007 Sep;132(3):131S-148S.
79. Pinto D, Cruz E, Branco D, Linares C, Carvalho C, Silva A, et al. Cytohistological Correlation in Pleural Effusions Based on the International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology. *Diagnostics*. 2021 Jun 20;11(6):1126.
80. Maskell N, Gleeson F, Davies R. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003 Apr;361(9366):1326–30.
81. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, Chapman SJ, Davies RJO, Downer NJ, et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010 Aug 1;65(Suppl 2):ii54–60.

82. Baldwin DR, White B, Schmidt-Hansen M, Champion AR, Melder AM. Diagnosis and treatment of lung cancer: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2011 Apr 27;342(apr27 1):d2110–d2110.
83. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017 Jan;151(1):193–203.
84. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016 Jan;11(1):39–51.
85. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022 Mar;17(3):362–87.
86. Moore DA, Brownlee L, Rathbone VM. Pathology of Lung Cancer. In: *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. Elsevier; 2022. p. 765–84.
87. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011 Feb;6(2):244–85.
88. National Cancer Institute GDC Data Portal [Internet]. [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://portal.gdc.cancer.gov/>
89. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of *EGFR* mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Nov 29;7(48):78985–93.
90. Williams AS, Greer W, Bethune D, Craddock KJ, Flowerdew G, Xu Z. ALK+ lung adenocarcinoma in never smokers and long-term ex-smokers: prevalence and detection by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Virchows Archiv*. 2016 Nov 25;469(5):533–40.
91. Zheng D, Wang R, Zhang Y, Pan Y, Cheng X, Cheng C, et al. Prevalence and clinicopathological characteristics of ALK fusion subtypes in lung adenocarcinomas from Chinese populations. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Apr 8;142(4):833–43.
92. Zhang Q, Wu C, Ding W, Zhang Z, Qiu X, Mu D, et al. Prevalence of ROS1 fusion in Chinese patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019 Jan;10(1):47–53.
93. Scheffler M, Schultheis A, Teixido C, Michels S, Morales-Espinosa D, Viteri S, et al. *ROS1* rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget*. 2015 Apr 30;6(12):10577–85.
94. Pan Y, Zhang Y, Ye T, Zhao Y, Gao Z, Yuan H, et al. Detection of Novel NRG1, EGFR, and MET Fusions in Lung Adenocarcinomas in the Chinese Population. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019 Nov;14(11):2003–8.
95. Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, Nakazawa T, Katoh R, Kondo T. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer – A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2018 Sep;123:76–82.
96. Villaruz LC, Socinski MA, Abberbock S, Berry LD, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring

- BRAF* mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer*. 2015 Feb 1;121(3):448–56.
97. Tissot C, Couraud S, Tanguy R, Bringuier PP, Girard N, Souquet PJ. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring *BRAF* mutations. *Lung Cancer*. 2016 Jan;91:23–8.
 98. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, Pathologic, and Biologic Features Associated with *BRAF* Mutations in Non–Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2013 Aug 15;19(16):4532–40.
 99. Tanderberg DJ, Tong BC, Ackerson BG, Kelsey CR. Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: A comprehensive review. *Cancer*. 2018 Feb 15;124(4):667–78.
 100. Kim SR, Han HJ, Park SJ, Min KH, Lee MH, Chung CR, et al. Comparison between surgery and radiofrequency ablation for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol*. 2012 Feb;81(2):395–9.
 101. Zeng C, Lu J, Tian Y, Fu X. Thermal Ablation Versus Wedge Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer Based on the Eighth Edition of the TNM Classification: A Population Study of the US SEER Database. *Front Oncol*. 2020 Oct 14;10.
 102. Non Small Cell Lung Cancer [Internet]. NCCN Guidelines. 2022 [cited 2022 Jul 11]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
 103. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non–Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Sep 1;35(25):2960–74.
 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 Jul;28:iv1–21.
 105. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 May;16(5):860–7.
 106. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Annals of Oncology*. 2021 Dec;32(12):1637–42.
 107. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2013 May;143(5):e314S–e340S.
 108. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010 Aug 19;363(8):733–42.
 109. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in *EGFR* T790M–Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017 Feb 16;376(7):629–40.
 110. Prelaj A, Bottiglieri A, Proto C, lo Russo G, Signorelli D, Ferrara R, et al. Pozitotinib for *EGFR* and *HER2* exon 20 insertion mutation in advanced NSCLC: Results from the expanded access program. *Eur J Cancer*. 2021 May;149:235–48.

111. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in *ALK* -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov 22;379(21):2027–39.
112. Kiura K, Imamura F, Kagamu H, Matsumoto S, Hida T, Nakagawa K, et al. Phase 3 study of ceritinib vs chemotherapy in *ALK*-rearranged NSCLC patients previously treated with chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): Japanese subset. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 Apr 1;48(4):367–75.
113. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with *ALK*-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1654–67.
114. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced *ALK* -Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 19;383(21):2018–29.
115. Landi L, Chiari R, Tiseo M, D’Inca F, Dazzi C, Chella A, et al. Crizotinib in *MET* -Deregulated or *ROS1* -Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clinical Cancer Research*. 2019 Dec 15;25(24):7312–9.
116. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in *MET* Exon 14–Mutated or *MET* -Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Sep 3;383(10):944–57.
117. Mazieres J, Cropet C, Montané L, Barlesi F, Souquet PJ, Quantin X, et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAFV600 and BRAFnonV600 mutations. *Annals of Oncology*. 2020 Feb;31(2):289–94.
118. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAFV600E-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):642–50.
119. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Oct;18(10):1307–16.
120. BRAF V600E Mutations [Internet]. NCCN Guidelines. 2022 [cited 2022 Jul 11]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
121. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRAS^{G12C} Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2020 Sep 24;383(13):1207–17.
122. Awad MM, Liu S, Rybkin II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired Resistance to KRAS^{G12C} Inhibition in Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 24;384(25):2382–93.
123. Lim SW, Ahn MJ. Current status of immune checkpoint inhibitors in treatment of non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med*. 2019 Jan 1;34(1):50–9.
124. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2018 Dec;154(6):1416–23.
125. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006 Feb 28;439(7077):682–7.

126. Zhou GW, Xiong Y, Chen S, Xia F, Li Q, Hu J. Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer. *Medicine*. 2016 Aug;95(35):e4611.
127. Evans M, O'Sullivan B, Hughes F, Mullis T, Smith M, Trim N, et al. The Clinicopathological and Molecular Associations of PD-L1 Expression in Non-small Cell Lung Cancer: Analysis of a Series of 10,005 Cases Tested with the 22C3 Assay. *Pathology & Oncology Research*. 2020 Jan 17;26(1):79–89.
128. Koh J, Go H, Keam B, Kim MY, Nam SJ, Kim TM, et al. Clinicopathologic analysis of programmed cell death-1 and programmed cell death-ligand 1 and 2 expressions in pulmonary adenocarcinoma: comparison with histology and driver oncogenic alteration status. *Modern Pathology*. 2015 Sep 17;28(9):1154–66.
129. Yeo MK, Choi SY, Seong IO, Suh KS, Kim JM, Kim KH. Association of PD-L1 expression and PD-L1 gene polymorphism with poor prognosis in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2017 Oct;68:103–11.
130. Mun M, Nakao M, Matsuura Y, Ichinose J, Nakagawa K, Okumura S. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Nov 30;66(11):626–31.
131. Thomas PA, Falcoz PE, Bernard A, le Pimpec-Barthes F, Jougon J, Brouchet L, et al. Bilobectomy for lung cancer: contemporary national early morbidity and mortality outcomes. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016 Feb;49(2):e38–43.
132. Xie D, Deschamps C, Shen RK, Deng B, Wampfler JA, Cassivi SD, et al. Bilobectomy Versus Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Comparative Study of Outcomes, Long-Term Survival, and Quality of Life. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jul;100(1):242–50.
133. de Leyn P, Rots W, Deneffe G, Naftoux P, Coosemans W, van Raemdonck D, et al. Sleeve Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Acta Chir Belg*. 2003 Jan 14;103(6):570–6.
134. Chen J, Soultanis KM, Sun F, Gonzalez-Rivas D, Duan L, Wu L, et al. Outcomes of sleeve lobectomy versus pneumonectomy: A propensity score-matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Dec;162(6):1619-1628.e4.
135. Beck N, van Brakel TJ, Smit HJM, van Klaveren D, Wouters MWJM, Schreurs WH. Pneumonectomy for Lung Cancer Treatment in The Netherlands: Between-Hospital Variation and Outcomes. *World J Surg*. 2020 Jan 23;44(1):285–94.
136. Abdelsattar ZM, Shen KR, Yendamuri S, Cassivi S, Nichols FC, Wigle DA, et al. Outcomes After Sleeve Lung Resections Versus Pneumonectomy in the United States. *Ann Thorac Surg*. 2017 Nov;104(5):1656–64.
137. Asamura H, Grunenwald D. Extent of Surgical Resection for Stage I and II Lung Cancer. In: *IASLC Thoracic Oncology*. Elsevier; 2018. p. 289-294.e2.
138. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Risk Factors for Tumor Recurrence in Patients With Early-Stage (Stage I and II) Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2011 Dec;140(6):1494–502.
139. Hung JJ, Wang CY, Huang MH, Huang BS, Hsu WH, Wu YC. Prognostic factors in resected stage I non-small cell lung cancer with a diameter of 3 cm or less: Visceral pleural invasion did not influence overall and disease-free survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Sep;134(3):638–43.
140. Wang T, Zhou C, Zhou Q. Extent of Visceral Pleural Invasion Affects Prognosis of Resected Non-small Cell Lung Cancer: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Dec 8;7(1):1527.

141. Miyoshi K, Moriyama S, Kunitomo T, Nawa S. Prognostic impact of intratumoral vessel invasion in completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Feb;137(2):429–34.
142. Liu CY, Hung JJ, Wang BY, Hsu WH, Wu YC. Prognostic factors in resected pathological N1-stage II nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory Journal.* 2013 Mar;41(3):649–55.
143. Okiror L, Harling L, Toufektzian L, King J, Routledge T, Harrison-Phipps K, et al. Prognostic factors including lymphovascular invasion on survival for resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Aug;156(2):785–93.
144. YASUKAWA M, SAWABATA N, KAWAGUCHI T, KAWAI N, NAKAI T, OHBAYASHI C, et al. Histological Grade: Analysis of Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer After Complete Resection. *In Vivo (Brooklyn).* 2018 Oct 22;32(6):1505–12.
145. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *Journal of Thoracic Oncology.* 2020 Oct;15(10):1599–610.
146. Rokutan-Kurata M, Yoshizawa A, Ueno K, Nakajima N, Terada K, Hamaji M, et al. Validation Study of the International Association for the Study of Lung Cancer Histologic Grading System of Invasive Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology.* 2021 Oct;16(10):1753–8.
147. Deng C, Zheng Q, Zhang Y, Jin Y, Shen X, Nie X, et al. Validation of the Novel International Association for the Study of Lung Cancer Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma and Association With Common Driver Mutations. *Journal of Thoracic Oncology.* 2021 Oct;16(10):1684–93.
148. Zhang Z, Wang T, Zhang J, Cai X, Pan C, Long Y, et al. Prognostic Value of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014 Aug 27;9(8):e106053.
149. Izar B, Sequist L, Lee M, Muzikansky A, Heist R, Iafrate J, et al. The Impact of EGFR Mutation Status on Outcomes in Patients With Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancers. *Ann Thorac Surg.* 2013 Sep;96(3):962–8.
150. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected *EGFR* - Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2020 Oct 29;383(18):1711–23.
151. Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, Jänne PA, Pignon JP, Graziano S, et al. Pooled Analysis of the Prognostic and Predictive Effects of *KRAS* Mutation Status and *KRAS* Mutation Subtype in Early-Stage Resected Non-Small-Cell Lung Cancer in Four Trials of Adjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2013 Jun 10;31(17):2173–81.
152. Paik JH, Choi CM, Kim H, Jang SJ, Choe G, Kim DK, et al. Clinicopathologic implication of ALK rearrangement in surgically resected lung cancer. *Lung Cancer.* 2012 Jun;76(3):403–9.
153. Inagaki M, Ichimura H, Usui S, Iguchi K, Ishibashi O, Nakamura R, et al. A population-based study of outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase-rearranged mutations: A matched-pair study. *Mol Clin Oncol.* 2020 Nov 19;14(1):11.
154. Tao H, Shi L, Zhou A, Li H, Gai F, Huang Z, et al. Distribution of EML4-ALK fusion variants and clinical outcomes in patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2020 Nov;149:154–61.

155. Kim MH, Shim HS, Kang DR, Jung JY, Lee CY, Kim DJ, et al. Clinical and prognostic implications of ALK and ROS1 rearrangements in never-smokers with surgically resected lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2014 Mar;83(3):389–95.
156. Kadota K, Nitadori J ichi, Sima CS, Ujiie H, Rizk NP, Jones DR, et al. Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015 May;10(5):806–14.
157. Pezzella F, Pastorino U, Tagliabue E, Andreola S, Sozzi G, Gasparini G, et al. Non-small-cell lung carcinoma tumor growth without morphological evidence of neo-angiogenesis. *Am J Pathol*. 1997 Nov;151(5):1417–23.
158. Onozato ML, Kovach AE, Yeap BY, Morales-Oyarvide V, Klepeis VE, Tammireddy S, et al. Tumor Islands in Resected Early-stage Lung Adenocarcinomas are Associated With Unique Clinicopathologic and Molecular Characteristics and Worse Prognosis. *American Journal of Surgical Pathology*. 2013 Feb;37(2):287–94.
159. Morimoto J, Nakajima T, Suzuki H, Nagato K, Iwata T, Yoshida S, et al. Impact of free tumor clusters on prognosis after resection of pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jul;152(1):64-72.e1.
160. Clayton F. Bronchioloalveolar carcinomas. Cell types, patterns of growth, and prognostic correlates. *Cancer*. 1986 Apr 15;57(8):1555–64.
161. CAIN H. [Aerogenic intrapulmonary spread of tumors]. *Z Krebsforsch*. 1958;62(3):337–46.
162. Wislez M, Rabbe N, Marchal J, Milleron B, Crestani B, Mayaud C, et al. Hepatocyte growth factor production by neutrophils infiltrating bronchioloalveolar subtype pulmonary adenocarcinoma: role in tumor progression and death. *Cancer Res*. 2003 Mar 15;63(6):1405–12.
163. Wislez M, Antoine M, Rabbe N, Gounant V, Poulot V, Lavolé A, et al. Neutrophils Promote Aerogenous Spread of Lung Adenocarcinoma with Bronchioloalveolar Carcinoma Features. *Clinical Cancer Research*. 2007 Jun 15;13(12):3518–27.
164. Arai K, Iwasaki T, Tsuchiya C, Sonoda A. Annexin A2 Expression in the Aerogenous Spread of Pulmonary Invasive Mucinous Adenocarcinoma with Gastric Lineage. *Case Rep Oncol Med*. 2020 May 19;2020:1–9.
165. Ohori PN, Yousem SA, Griffin J, Stanis K, Stetler-Stevenson WG, Colby T v., et al. Comparison of Extracellular Matrix Antigens in Subtypes of Bronchioloalveolar Carcinoma and Conventional Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1992 Jul;16(7):675–86.
166. Ikeda T, Kadota K, Yoshida C, Ishikawa R, Go T, Haba R, et al. The epithelial-mesenchymal transition phenotype is associated with the frequency of tumor spread through air spaces (STAS) and a High risk of recurrence after resection of lung carcinoma. *Lung Cancer*. 2021 Mar;153:49–55.
167. Masai K, Sakurai H, Sukeda A, Suzuki S, Asakura K, Nakagawa K, et al. Prognostic Impact of Margin Distance and Tumor Spread Through Air Spaces in Limited Resection for Primary Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017 Dec;12(12):1788–97.
168. Onozato Y, Nakajima T, Yokota H, Morimoto J, Nishiyama A, Toyoda T, et al. Radiomics is feasible for prediction of spread through a ir spaces in patients with nonsmall cell lung cancer. *Sci Rep*. 2021 Dec 29;11(1):13526.

169. Wang S, Shou H, Wen H, Wang X, Wang H, Lu C, et al. An individual nomogram can reliably predict tumor spread through air spaces in non-small-cell lung cancer. *BMC Pulm Med*. 2022 Dec 26;22(1):209.
170. Hu SY, Hsieh MS, Hsu HH, Tsai TM, Chiang XH, Tsou KC, et al. Correlation of tumor spread through air spaces and clinicopathological characteristics in surgically resected lung adenocarcinomas. *Lung Cancer*. 2018 Dec;126:189–93.
171. Lee JS, Kim EK, Kim M, Shim HS. Genetic and clinicopathologic characteristics of lung adenocarcinoma with tumor spread through air spaces. *Lung Cancer*. 2018 Sep;123:121–6.
172. Yang L, Yang Y, Ma P, Zheng B, Liu W, Zhang Z, et al. Spread through air spaces predicts a worse survival in patients with stage I adenocarcinomas >2 cm after radical lobectomy. *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(9):5308–17.
173. Kuner R, Muley T, Meister M, Ruschhaupt M, Bunes A, Xu EC, et al. Global gene expression analysis reveals specific patterns of cell junctions in non-small cell lung cancer subtypes. *Lung Cancer*. 2009 Jan;63(1):32–8.
174. Boelens MC, van den Berg A, Vogelzang I, Wesseling J, Postma DS, Timens W, et al. Differential expression and distribution of epithelial adhesion molecules in non-small cell lung cancer and normal bronchus. *J Clin Pathol*. 2007 Jun 1;60(6):608–14.
175. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019 Feb 20;20(2):69–84.
176. Kadota K, Kushida Y, Kagawa S, Ishikawa R, Ibuki E, Inoue K, et al. Limited Resection Is Associated With a Higher Risk of Locoregional Recurrence than Lobectomy in Stage I Lung Adenocarcinoma With Tumor Spread Through Air Spaces. *American Journal of Surgical Pathology*. 2019 Aug;43(8):1033–41.
177. Zombori T, Sejbén A, Tiszlavicz L, Cserni G, Pálöldi R, Csada E, et al. Architectural Grade Combined With Spread Through Air Spaces (STAS) Predicts Recurrence and is Suitable for Stratifying Patients Who Might Be Eligible for Lung Sparing Surgery for Stage I Adenocarcinomas. *Pathology & Oncology Research*. 2020 Oct 20;26(4):2451–8.
178. Lu S, Tan KS, Kadota K, Eguchi T, Bains S, Rekhtman N, et al. Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer–Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017 Feb;12(2):223–34.
179. Dagher S, Sulaiman A, Bayle-Bleuez S, Tissot C, Grangeon-Vincent V, Laville D, et al. Spread Through Air Spaces (STAS) Is an Independent Prognostic Factor in Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022 May 3;14(9):2281.
180. Pyo JS, Kim NY. Clinicopathological Impact of the Spread through Air Space in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2022 Apr 28;12(5):1112.
181. Jia M, Yu S, Yu J, Li Y, Gao H, Sun PL. Comprehensive analysis of spread through air spaces in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma using the 8th edition AJCC/UICC staging system. *BMC Cancer*. 2020 Dec 29;20(1):705.
182. Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, Kozuma Y, Matsubara T, Haratake N, et al. Significance of Spread Through Air Spaces in Resected Pathological Stage I Lung Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2018 Jun;105(6):1655–63.
183. Kodama K, Ishii G, Miyamoto S, Goya M, Zhang S chuan, Sangai T, et al. Laminin 5 expression protects against anoikis at aerogenous spread and lepidic growth of human lung adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2005 Oct 10;116(6):876–84.

184. Miyazawa T, Marushima H, Saji H, Kojima K, Hoshikawa M, Takagi M, et al. PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer Including Various Adenocarcinoma Subtypes. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;25(1):1–9.
185. Sun JM, Zhou W, Choi YL, Choi SJ, Kim SE, Wang Z, et al. Prognostic Significance of PD-L1 in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Large Cohort Study of Surgically Resected Cases. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016 Jul;11(7):1003–11.
186. Yoshida C, Kadota K, Ikeda T, Ibuki E, Go T, Haba R, et al. Tumor-associated macrophage infiltration is associated with a higher rate of tumor spread through air spaces in resected lung adenocarcinomas. *Lung Cancer*. 2021 Aug;158:91–6.
187. Antonangeli F, Natalini A, Garassino MC, Sica A, Santoni A, di Rosa F. Regulation of PD-L1 Expression by NF- κ B in Cancer. *Front Immunol*. 2020 Nov 25;11.
188. Song T, Jiang L, Zhuo Z, Luo J, Alai G, Shen X, et al. Impacts of thoracoscopic surgery and high grade histologic subtypes on spread through air spaces in small stage I lung adenocarcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Sep 10;145(9):2375–82.
189. Han YB, Kim H, Mino-Kenudson M, Cho S, Kwon HJ, Lee KR, et al. Tumor spread through air spaces (STAS): prognostic significance of grading in non-small cell lung cancer. *Modern Pathology*. 2021 Mar 16;34(3):549–61.
190. Lee GY, Chung JH, Cho S, Han YB, Park YM, Kim HJ, et al. Impact of Preoperative Diagnostic Biopsy Procedure on Spread Through Airspaces and Related Outcomes in Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2022 May; 10:S0012-3692(22)00897-2
191. Ding Y, Li J, Li X, Xu M, Geng H, Sun D. Impact of preoperative biopsy on tumor spread through air spaces in stage I non-small cell lung cancer: a propensity score-matched study. *BMC Pulm Med*. 2022 Dec 30;22(1):293.
192. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, Goeppert B, Schirmacher P, Dienemann H, et al. Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2015 Jun;39(6):793–801.
193. Shiono S, Yanagawa N. Spread through air spaces is a predictive factor of recurrence and a prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Oct;23(4):567–72.
194. Uruga H, Fujii T, Fujimori S, Kohno T, Kishi K. Semiquantitative Assessment of Tumor Spread through Air Spaces (STAS) in Early-Stage Lung Adenocarcinomas. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017 Jul;12(7):1046–51.
195. Kagimoto A, Tsutani Y, Kushitani K, Kai Y, Kambara T, Miyata Y, et al. Segmentectomy vs Lobectomy for Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma With Spread Through Air Spaces. *Ann Thorac Surg*. 2021 Sep;112(3):935–43.
196. Eguchi T, Kameda K, Lu S, Bott MJ, Tan KS, Montecalvo J, et al. Lobectomy Is Associated with Better Outcomes than Sublobar Resection in Spread through Air Spaces (STAS)-Positive T1 Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019 Jan;14(1):87–98.
197. Villalba JA, Shih AR, Sayo TMS, Kunitoki K, Hung YP, Ly A, et al. Accuracy and Reproducibility of Intraoperative Assessment on Tumor Spread Through Air Spaces in Stage I Lung Adenocarcinomas. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 Apr;16(4):619–29.

198. Zhou F, Villalba JA, Sayo TMS, Narula N, Pass H, Mino-Kenudson M, et al. Assessment of the feasibility of frozen sections for the detection of spread through air spaces (STAS) in pulmonary adenocarcinoma. *Modern Pathology*. 2022 Feb 29;35(2):210–7.
199. Kadota K, Kushida Y, Katsuki N, Ishikawa R, Ibuki E, Motoyama M, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Is an Independent Predictor of Recurrence-free Survival in Patients With Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2017 Aug;41(8):1077–86.
200. Yanagawa N, Shiono S, Endo M, Ogata S ya. Tumor spread through air spaces is a useful predictor of recurrence and prognosis in stage I lung squamous cell carcinoma, but not in stage II and III. *Lung Cancer*. 2018 Jun;120:14–21.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Tuğba Nur Tezvergil

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: -

Askerlik durumu: -

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2018- Halen: Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2012-2018: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

2008-2012: Hacı Ömer Tarman Anadolu Lisesi

2000-2008: Teğmen Kalmaz İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Ekim 2018-Aralık 2018: Pratisyen Hekim

Aralık 2018- Halen: Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

Ekim 2018-Aralık 2018: Sinop Türkeli Devlet Hastanesi

Aralık 2018- Halen: Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD)
Avrupa Solunum Derneği (ERS)
Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)
Türk Toraks Derneği (TTD)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Ulusal dergilerde yayınlanan makaleler:

1. Funda AKSU, Kurtuluş AKSU, Tuğba Nur TEZVERGİL, Ali FIRINCIOĞLULARI, Adherence to Inhaler Treatments: Statement of Patients and Their Relatives: Cross-Sectional Study, Türkiye Klinikleri Arch Lung. 2022;21(1):9-14. doi: 10.5336/archlung.2021-87724.

Uluslararası Katılımlı Uluslararası Kongreler:

1. Tuğba Nur Tezvergil, Ülkü Yılmaz. Relationship Between Clinicopathologic Characteristics and Spread Through Air Spaces in Resected Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma Cases. ERS International Congress 2022, Sözlü Sunum

Uluslararası Katılımlı Ulusal Kongreler:

1. Tuğba Nur Tezvergil, Sezgi Şahin Duyar, Özlem Sönmez, Seher Musaonbaşıoğlu, Dicle Kaymaz, Nesrin Gürçay, Füsün Ardıç Yükrük. Akciğerde Gizlenen Uranüs. Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, 2020. (PS-115).
2. Suna Kavurgacı, Tuğba Nur Tezvergil, Derya Kızılgöz, Pınar Akın Kabalak. Yetkin Ağaçkıran. Hakan Ertürk. Ülkü Yılmaz. Nadir Görülen Bir Pulmoner İnfiltrasyon Olgusu: Akut Fibrinöz Organize Pnömoni. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Solunum 2020 Dijital Kongre. (EP-010).
3. Tuğba Nur Tezvergil, Pınar Akın Kabalak, Ülkü Yılmaz. Alışılmadık Bir Metastaz. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Solunum 2021 Dijital Kongre. (EP-177)

4. Tuğba Nur Tezvergil, Şeref Özkara. Tüberküloz Perikarditte Boşaltıcı Perikardiyosentez Yapılmalı mı? Olgu Sunumu. Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, 2021. (PS-006).

5. Funda Aksu, Kurtuluş Aksu, Tuğba Nur Tezvergil, Ali Fırıncioğulları. Adherence to İnhaler Treatments: Statement of Patients and Their Relatives. Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, 2022. (SS-008).

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar:-

Ödüller: -

Projeleri: -

Verdiği konferans ya da seminerler:-

Katıldığı paneller (panelist olarak):-

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

1. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Göğüs Hastalıklarında Güncellemeler Sempozyumu, 30 Kasım-1 Aralık 2019.
2. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, 2. Akciğer Kanseri Güncel Gelişmeler Sempozyumu, 29 Şubat 2020
3. Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2020, Girişimsel Bronkoskopi Kursu
4. Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2021, Temel Biyoistatistik Kursu
5. Akciğer Sağlığı Yoğun Bakım Derneği, Asistanbul 4, 31 Temmuz- 1 Ağustos 2021
6. Akciğer Sağlığı Yoğun Bakım Derneği, Temel Biyoistatistik Kursu, 29-30 Ocak 2022
7. Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 2022, Toraks USG Kursu
8. Türk Toraks Derneği 20. Kış Okulu, 6-10 Nisan 2022
9. Türk Toraks Derneği, Temel İnvasiv Mekanik Ventilasyon Kursu, 14 Mayıs 2022.

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar: -

Diğer üyelikleri: -

9. EKLER

EK.1: TABLO 1. DSÖ grup 1 kanserojen ajanlar

Nitelikli Düzeyde Kanıtlanmış Ajanlar	Sınırlı Düzeyde Kanıtlanmış Ajanlar
Alüminyum	Güçlü inorganik asit spreyleri
Arsenik ve inorganik arsenik bileşenleri	Cam ve cam ürünleri
Asbest (Tüm formları)	Benzen
Berilyum ve berilyum bileşenleri	Biomass yakıt (Özellikle odun)
Bis(klorometil)eter, klorometil metil eter	Zift
Kadmiyum ve kadmiyum bileşenleri	Karbon elektrot üretimi
Kromiyum bileşenleri	Kobalt metali
Kömür	Arsenik içermeyen insektisitler
Katran	Silikon karbid
Egzoz dumanı	
Hematit	
Demir, çelik işlemleri	
Boyacılık	
Nikel bileşenleri	
Radon	
Kauçuk üretimi	
Silika tozu, kristalin	
Kurum (Baca temizleyiciliği)	
Kaynak dumanı	
X- ve gama ışınları	

EK 2. TABLO 5: 8.TNM evrelemesine göre T derecesi

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ
T1	T1mi T1a T1b T1c	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili en geniş çapı ≤ 3 cm, bronkopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör Minimal invaziv adenokarsinom Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2	T2a T2b	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör* • Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör • Visseral plevra invazyonu • Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (akciğerin bir bölümü ya da tümü) Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; • Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard • Primer tümörle aynı lobda nodül
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; • Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina • Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül

*Bu özellikleri ile T2 tümör eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyorsa T2a, > 4 cm ve ≤ 5 cm ise T2b olarak adlandırılır.

EK 3. TABLO 6: 8.TNM evrelemesine göre N derecesi

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

EK 4. TABLO 7: 8.TNM evrelemesine göre M derecesi

M0		Uzak metastaz yok
M1	M1a	Uzak metastaz var Karşı akciğerde metastatik nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

EK 5. ETİK KURUL ONAYI (7 SAYFA)



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2233

23.02.2021

Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

"Opere edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında STAS varlığının genetik mutasyonlarla ilişkisi prognostik önemi ve sağ kalıma etkisi." adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Opere edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında STAS varlığının genetik mutasyonlarla ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-KAEK-15
	AÇIK ADRESİ:	Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No 25 06380 Keçiören / Ankara
	TELEFON	0312 356 90 00-1065
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurulkeah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DR.TUBA NUR TEZVERGİL
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	GÖĞÜS HASTALIKLARI
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ SANATORYUM GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ E.A.H
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☒ Akademik Amaçlı
	Diğer ise belirtiniz	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Opere edilmiş küçük hücreli dış akciğer kanseri olgularında STAS varlığının genetik mutasyonlarla ilişkisi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
DİĞER	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2233	Tarih:23.02.2021	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç Dr Osman KORUCU					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *
Doç Dr Osman KORUCU (Etik Kurul Başkanı)	Nöroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐
Op. Dr. S. Ş. Erkmen GÜLHAN (Etik Kurul Bşk. Yard.)	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hast. Ve Göğüs Cerr. E. A. H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐
Uzm. Dr. Didem ARDIÇLI (Bildirimden Sorumlu Üye)	Çocuk Nöroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐
Prof. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐
Doç Dr. İsmet ÖZAKÇA	Farmakoloji (PhD)	Ankara Univ. Ecz. Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐
Prof. Dr. Selma UYSAL RAMADAN	Radyodiagnostik	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐
Doç Dr. Gülçin GÜLER ŞİMŞEK	Patoloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Şebnem İLHAN	Fizyoloji	Gülhane Dış Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐
Uzm. Dr. Volkan MEDENİ	Halk Sağlığı	Atatürk Göğüs Hast. Ve Göğüs Cerr. E. A. H.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐
Doç Dr. Rahime REDİR FINDIK	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐
Cafer TATLILIOĞLU	Din Görevlisi	Diyanet İşleri Başkanlığı Ankara Müftülüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐ H ☐

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Tuğba Nur Tezvergil
Uzmanlık Dalı:	Göğüs Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	SBÜ Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	10.12.2018
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	10.12.2022
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Opere edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında STAS varlığının genetik mutasyonlarla ilişkisi, prognostik önemi ve sağ kalıma etkisi

1-Araştırma Sorusu (Research problem): Opere edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında intraalveolar invazyonun prognoz ve sağ kalımdaki etkisi ne ölçüdedir? Genetik mutasyonlarla nasıl bir ilişkisi mevcuttur?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): STAS (*spread through air spaces*), 2015 yılında WHO tarafından akciğer kanser hücrelerinin yeni bir invazyon tipi olarak tanımlandı. Alveol içerisinde tümör hücrelerinin varlığı her ne kadar son 5 yılda keşfedilmiş gibi görülsede “adı konulmamış bu invazyon paterni” pek çok araştırmacı tarafından 20 yıl önce makalelerinde yerini almıştı.

Birbirinden bağımsız çoklu merkezlerde yapılan çalışmalarda opere edilmiş küçük hücreli/ küçük hücreli dışı olgularda STAS varlığının genel ve progresyonsuz sağ kalımı olumsuz yönde etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konuldu. Bu çalışmaların yanı sıra STAS varlığının belirgin bir risk oluşturamayacağını, sadece bir artefakt olduğunu beyan eden birtakım makaleler yayınlandı da STAS hakkında patoloğlar ve göğüs hastalıkları hekimlerinin genel kanısı değişmemiştir. Yayınlanmış çalışmaların retrospektif olması ve az sayıda olgu ile sınırlı kalması gibi nedenlerle STAS pozitifliğinin progresyon açısından ne kadar önemli bir risk faktörü olduğu henüz kesinlik kazanamamış bir konudur.

Son dönemlerde STAS varlığının histopatolojik ve genetik özellikleri araştırıldığında agresif paterne sahip olan adenokarsinomlarda daha sık gözlemlendiğini ve bir takım genetik mutasyonlar ile belirgin ilişkisi

bulunduğunu gösteren pek çok makale yayınlandı. Ancak bu çalışmaların sonuçlarının birbirlerini desteklemediği, dolayısıyla STAS varlığının moleküler seviyede tanımlanmasını zorlaştırdığı, kategorize edilemediği görülmektedir.

Dolayısıyla bu yeni keşfedilmiş invazyon tipinin histopatolojik özelliklerinin ve prognostik öneminin aydınlatılması ile akciğer kanseri tedavisine yönelik yeni modalitelerin geliştirilmesine katkıda bulunulabilir.

3-Araştırma amacı (Objectives): STAS varlığının, araştırmaya dahil edilen olguların yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, tanı konulduğu dönemdeki 8.TNM evresi, operasyon tipleri, rekürrensiz ve genel sağ kalım süreleri, tümörlerin histolojik alt tipleri, genetik ve mutasyon özellikleri ile ilişkisi incelenecektir.

4-Hipotez (Hypothesis): Opere olgularda STAS pozitifliği bağımsız bir prognostik faktördür ve genetik mutasyonlarla ilişkilidir.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Prospektif kohort

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location): Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population): Ocak 2019- Aralık 2020 tarihleri arasında Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde opere edilmiş 200 adet küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusu ele alındı. STAS varlığı tanımlanırken elde edilen rezeksiyon materyalinde yer alan ana tümörün etrafında yerleşik alveoller içerisinde hücre kümelerinin /tek hücrenin yer alması göz önünde bulunduruldu. Lepidik ve invaziv müsinöz paterne sahip adenokarsinomlar, nöroendokrin diferansiasyon içeren maligniteler, neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanmış, pnömonektomi yapılmış, multiple akciğer kanseri olguları, akciğer/akciğer dışı maligniteleri beraberinde bulunduran olgular çalışma dışına dahil edildi.

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome): Birincil değişken, STAS var/yok. İkincil değişkenler, tümörün histolojik alt tipi, adjuvan kemoradyoterapi, genetik mutasyonlar, lenfovasküler, plevra, kemik ve nöral invazyonu

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures): Çalışmaya dahil edilen olgular cerrahi sonrası elde edilen preparatları patolojik olarak STAS açısından değerlendirilerek +/- olarak gruplandırılacak, bu değişkenin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, 8.TNM evrelemesi, tümörün histolojik tipi/ alt tipi, operasyon türü, invazyon tipleri, genetik mutasyon yönünden dağılımı hastaların dosyaları incelenerek belirlenecek, hastaların 3-6 aylık periyotlarla progresyon açısından radyolojik (toraks, abdomen BT, PET-BT) ve gerektiğinde patolojik (EBUS İİAB) incelemeler ile takipleri yapılarak ortalama 2 yıllık bir süreç içerisinde rekürrensiz ve genel sağ kalım süreleri ay olarak hesaplanacaktır.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Bu çalışma için 200 adet opere edilmiş küçük hücreli dış akciğer kanseri olgusu ele alınacaktır. İstatistiksel güç (1-β), 0.90 olarak baz alınmıştır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Kategorik değişkenler yüzde olarak, sürekli değişkenler medyanları ile ifade edilecektir. Nominal değişkenler ve STAS ilişkisinin değerlendirilmesinde ki-kare testi, sürekli değişkenleri STAS varlığına göre karşılaştırmak için varyans analizi, STAS ve 2 yıllık rekürrensiz/genel sağkalım ilişkisinin değerlendirilmesinde log rank testi, rekürrensiz ve genel sağkalımda prediktif rol oynayan faktörlerin belirlenmesinde tek değişkenli/çok değişkenli Cox regresyon analizi kullanılacaktır. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan faktörler ($p < 0.05$) çok değişkenli analizde değerlendirilecektir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırma, Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygundur. Olguları teşhir edecek herhangi bir veri kullanılmayacak ve paylaşılmayacaktır. Elde edilen istatistiksel analizler bilimsel mecralar ile paylaşılacaktır.

13- Anahtar kelimeler (Key words) : Mutation, Non Small Cell Lung Cancer, Pathology, Prognosis, Spread Through Air Spaces

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanmamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılabilecek gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda

örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss ≥ 500 mL/blood loss < 500 mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket-formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çalışmayacağı belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MeSH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.