



**T.C.SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BURSA YÜKSEK
İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**BEYİN METASTAZI OLAN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI
AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA EGFR VE KRAS
GENLERİNİN MUTASYON DURUMLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Seyhan SEKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Bursa/2021



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİğİ

**BEYİN METASTAZI OLAN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI
AKCİğER KANSERLİ HASTALARDA EGFR VE KRAS
GENLERİNİN MUTASYON DURUMLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Seyhan SEKİ

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Fatih AYDEMİR

Yardımcı Tez DanıŐmanı: Op. Dr. Adnan Yalçın DEMİRCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Bursa/2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	İ
TEŞEKKÜR.....	İV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
GRAFİK LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 AKCİĞER KANSERİ	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Etyoloji.....	4
2.1.3 Risk Faktörleri	4
2.1.3.1 Sigara	4
2.1.3.2 Aile Öyküsü	5
2.1.3.3 Çevresel ve Mesleki Etkiler	5
2.1.3.4 Radyasyon	5
2.1.3.5 Çevre Kirliliği	6
2.1.3.6 Beslenme	6
2.1.3.7 Fiziksel aktivite	7
2.1.3.8 Diğer Faktörler	7
2.1.4 Akciğer Kanseri Histopatolojisi.....	7
2.1.4.1 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.....	9
2.1.4.2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	9
2.1.4.2.1 Skuamöz(Yassı) Hücreli Karsinom	10
2.1.4.2.2 Adenokarsinom	10

2.1.4.2.3 Büyük Hücreli Karsinom.....	10
2.1.5 Klinik Bulgular	11
2.1.6 Akciğer Kanseri Tanı.....	11
Radyolojik Tanı Yöntemleri	11
2.1.6.1.1 Akciğer Grafisi	11
2.1.6.1.2 Toraks Bilgisayarlı Tomografisi	12
2.1.6.1.3 Pozitron Emisyon Tomografi (PET)	12
2.1.6.1.4 Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)	12
2.1.6.1.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)	13
2.1.6.2 Girişimsel Tanı Yöntemleri.....	13
2.2 AKCİĞER KANSERİ BEYİN METASTAZI.....	13
2.2.1 Akciğer Kanseri Beyin Metastazı Semptom ve Tanı.....	14
2.2.2 Akciğer Kanseri Beyin Metastazı Oluşum Mekanizması.....	15
2.2.2.1 Vagus İmmün Faktör.....	15
2.2.2.2 Büyüme Faktörü ve Kemotaktik Faktör.....	15
2.2.2.3 Kan Beyin Bariyeri ve K-Ca Kanalları	15
2.2.2.4 Karsino Embriyonik Antijen(CEA) ve Diğer Faktörler.....	16
2.2.3 Metastatik Beyin tümörü Tedavi	16
2.2.3.1 Medikal Tedavi	17
2.2.3.2 Cerrahi Tedavi.....	17
2.2.3.3 Radyoterapi	18
2.2.3.4 Sterotaktik Radyocerrahi (SRC)	18
2.2.3.5 Kemoterapi.....	18
2.3 GENETİK DEĞİŞİKLİKLER.....	19
2.3.1 Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR).....	19
2.3.2 Kirsten rat sarkoma 2 viralonkogen homolog (KRAS)	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1 YÖNTEM	23
3.2 İSTATİSTİK	27
4.BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	41

6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	51



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım hoşgörüsü ile yol gösteren, insani değerleri ve mütevaziliği ile örnek, eğitim sorumlumuz değerli hocam Prof. Dr. Yusuf TÜZÜN'e,

Cerrahi eğitimimde ve tezimin hazırlık sürecinde büyük katkısı olan, tezimin her aşamasında sabırla ve güleryüzüyle yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Fatih AYDEMİR'e ve tez danışman yardımcım Op. Dr. Adnan Yalçın DEMİRCİ'ye,

Cerrahi birikim ve deneyimlerinden yararlandığım, cerrahi disiplini öğrendiğim Dr. Öğretim Üyesi Rıfat AKDAĞ, Op. Dr. Ali KIRDÖK ve saygın duruşunu örnek aldığım Op. Dr. Uğur SOYLU'ya

Asistanlığımın süresince 2 yıl uyumla çalıştığım, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Mehmet Ali EKİCİ, Prof. Dr. Melih ÇEKİNMEZ ve 5 yıl boyunca birlikte uyum içinde çalıştığım Op. Dr. Ahmet KARAOĞLU, Op. Dr. Elif BAŞARAN'a

Asistanlığımın başından itibaren güzel günlerimizde ve zor zamanlarımızda hep birlikte hareket ettiğimiz eşkıdemlerim Dr. Mesut ÇELİK ve Dr. Selahattin BİÇER'e, daha sonra aramıza katılan ve birlikte uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarım Dr. Jason Ömer HOLTCLAW, Dr. Abdullah ERTAŞ, Dr. Muhammet BAYAT, Dr. Serdar BAYRAM'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum mesleğini severek yapan amelyathane ve servis hemşirlerine, hastane personeline,

En zor anlarda bile desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli eşim Sinem SEKİ, biricik kızım Melisa SEKİ ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme,

Sonsuz teşekkürler.

KISALTMALAR

ATP: Adenozin Trifosfat

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CEA: Karsino Embriyonik Antijen

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGFR: Epidermal Growth Factor Reseptör

FDG: 18-Florodeoksiglukoz

GDP: Guanozindifosfat

GTP: Guanozintrifosfat

HSK: Hastaliksız Sağ Kalım

İKB: İntrakranial Basınç

KBB: Kan Beyin Bariyeri

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KRAS: Kirsten Rat Sarkoma 2 Viral Onkogen Homolog

KPS: Karnofsky Performans Skoru

MR: Manyetik Rezonans

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi

SRC: Stereotaktik Radyocerrahi

TBRT: Tüm Beyin Radyoterapi

TKİ: Tirozin Kinaz İnhibitörü

VEGF: Vasküler Endotelial Growth Factor

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ 2015 akciğer ve plevra tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması

Tablo 2: KRAS geni 2. ekson için PCR reaksiyonu karışımında kullanılan malzeme ve miktarları

Tablo 3: PCR protokolü

Tablo 4: İkinci PCR işlemi için kullanılan malzeme ve miktarları

Tablo 5: İkinci PCR protokolü

Tablo 6: Araştırmada değerlendirilen vakaların yaş özellikleri

Tablo 7: Araştırmada değerlendirilen vakaların cinsiyet özellikleri

Tablo 8: Araştırmada değerlendirilen olguların histolojik tipi

Tablo 9: Araştırmada değerlendirilen vakaların tümör yerleşim yeri özellikleri

Tablo 10: Metastatik intrakranial tümör çapı ve tümör hacmi

Tablo 11: Araştırmada değerlendirilen hastaların sigara öyküsü ve bilinen akciğer kanseri tanısı olan olgu oranları

Tablo 12: Araştırmada değerlendirilen hastaların kemoterapi ve radyoterapi öyküsü

Tablo 13: Araştırmada değerlendirilen olguların sağ kalım özellikleri

Tablo 14: Araştırmada değerlendirilen olguların EGFR ve KRAS mutasyon oranı

Tablo 15: KRAS mutasyonu görülen hastalar

Tablo 16: EGFR mutasyonu görülen hastalar

Tablo 17: KRAS mutasyon durumuna göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 18: EGFR mutasyon durumuna göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 19: KRAS ve EGFR mutasyon durumlarına göre ortalama yaşam süresi ve sağkalım özellikleri

Tablo 20: Kemoterapi öyküsüne göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 21: Radyoterapi alan almayan vakalar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo22: Sigara kullanan ve kullanmayan vakalar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 23: Sağkalım durumuna göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması



GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1:** Araştırmada değerlendirilen vakaların yaş aralıkları
- Grafik 2:** Araştırmada değerlendirilen vakaların cinsiyet oranları
- Grafik 3:** Araştırmada değerlendirilen vakaların histopatolojik tipleri
- Grafik 4:** Supratentorial tümör yerleşim yerleri
- Grafik 5:** İnrakranial metastatik odak sayısı
- Grafik 6:** Araştırmada değerlendirilen olguların mortalite oranları



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Sanger dizi analizi görüntüleri

Şekil 2: Real Time PCR görüntüleri



ÖZET

BEYİN METASTAZI OLAN KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA EGFR VE KRAS GENLERİNİN MUTASYON DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI

Amaç: Akciğer kanseri akciğer parankiminden veya bronşlardan kaynaklanan ve son yüzyılda insan sağlığını etkileyen önemli hastalıkların başında gelir. Histopatolojik olarak akciğer kanserlerinin %80-85'ini Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturur. KHDAK en sık metastaz yaptığı organ beyindir. Beyin metastazı sağkalımı olumsuz etkileyen en önemli faktördür. KHDAK hastalarında en sık EGFR ve KRAS mutasyonu görülür. Çalışmamızda beyin metastazı yapmış KHDAK'li hastalarda beyindeki metastatik dokudan EGFR ve KRAS mutasyonlarını inceledik. Metastatik dokudaki EGFR ve KRAS mutasyonlarının yaş, cinsiyet, odak sayısı, tümör çapı, tümör hacmi ve sigara ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2016 ile Kasım 2020 tarihleri arasında 18 yaşından büyük olan KHDAK beyin metastazı nedeniyle ameliyat olan 65 olgu dahil edilmiştir. Beyindeki metastatik dokudan patoloji preparatlarına alınan örneklerden Real Time PCR yöntemi ile EGFR ve KRAS mutasyonları çalışıldı.

Bulgular: Çalışmada patolojik mutasyon oranı %21,5 olarak bulunmuştur. Olguların 8'inde (%12,3) KRAS ve 6'sında (%9,2) EGFR gen mutasyonu görülmüştür. EGFR ve KRAS mutasyonu görülen hastalarda ortalama yaşam süresinin daha uzun olduğu görüldü. Sigara kullananlarda, gençlerde, infratentorial yerleşimli olanlarda ve adenokarsinom histopatolojik subtipine sahip olan olgularda KRAS mutasyonu daha sık olduğu görülmüştür. EGFR mutasyonu ise kadınlarda daha sık görülmüştür.

Sonuç: Toplam 14 (%21,5) olguda patolojik EGFR ve KRAS mutasyonu saptanmıştır. EGFR ve KRAS mutasyonu görülen olgularda ortalama yaşam süresinin daha uzun olduğu saptandı. KRAS mutasyonunun sigara, histolojik tip ve tümör yerleşim yeri ile ilişkili olduğu saptandı. EGFR mutasyonunun ise

kadınlarda daha sık görüldüğü saptandı. EGFR VE KRAS mutasyonunun odak sayısı, tümör çapı ve tümör volümü ile ilişkisinin olmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Beyin Metastazı, EGFR, KRAS, Mutasyon



ABSTRACT

Objective: Lung cancer, which starts in the lung parenchyma or bronchi, is one of the major diseases to affect human health in the last century. Histopathologically, non-small cell lung cancers (NSCLC) constitute 80-85% of lung cancers. NSCLC is the most common organ to metastasize to the brain. Brain metastasis is the most important factor that negatively affects survival. Amongst NSCLCs, EGFR and KRAS are the most common mutations observed. In this study, we examined EGFR and KRAS mutations from the metastatic tissue in the brain of patients with NSCLC. We aimed to identify the relationship between EGFR and KRAS mutations in metastatic tissue and age, gender, number of foci, tumor size, tumor volume and smoking.

Material and Method: Sixty-five patients who were over 18 years of age who underwent surgery for NSCLC brain metastasis between January 2016 and November 2020 were included in this study. EGFR and KRAS mutations were studied from samples taken from metastatic tissue in the brain to pathology preparations with Real Time PCR method.

Results: Pathological mutation rate was found to be 21.5% in the study. KRAS gene mutation was observed in 8 (12.3%) of the cases and EGFR gene mutation in 6 (9.2%) of the cases. Patients with EGFR and KRAS mutations were found to have a longer average life expectancy. It was observed that KRAS mutation was more common in smokers, young people, infratentorial patients and patients with adenocarcinoma histopathological sub-type. On the other hand, EGFR mutation was more common in women.

Conclusion: Pathological EGFR and KRAS mutations were detected in 14 (21.5%) cases. The average life expectancy was found to be longer in patients with EGFR and KRAS mutations. KRAS mutation was found to be associated with smoking, histological type and tumor location. EGFR mutation was found to be more common in women. It was found that EGFR AND KRAS mutation did not correlate with focal number, tumor diameter and tumor volume.

Key Words: Lung Cancer, Brain Metastasis, EGFR, KRAS, Mutation

GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser; bir organ veya dokudaki hücrelerin kontrolsüz olarak bölünüp çoğalması olarak tanımlanır ve son yüzyılda insan sağlığını etkileyen en önemli hastalıkların başında gelir (1). Akciğer kanserleri dünyadaki birçok coğrafyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (2). 2018 yılında ise dünya çapında 2,1 milyon kişi akciğer kanseri tanısı almış ve akciğer kanseri nedeniyle 1,8 milyon hasta hayatını kaybetmiştir (3). Akciğer kanseri kadın ve erkeklerde en sık görülen 2. kanserdir (4).

Tüm akciğer kanserlerinin %80-85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri(KHDAK) oluşturken, küçük hücreli akciğer kanseri(KHAK) ise %15-20'sini oluşturmaktadır (5). Akciğer kanserinde 5 yıllık sağ kalımı %19'dur ve en sık ölüm nedeni metastazlardır (6, 7).

Akciğer kanseri yaklaşık %50 ile en sık metastaz yaptığı organ beyindir (8). Beyin metastazı sağ kalımı olumsuz etkileyen en önemli faktördür (9). Surveyin uzaması, nörogörüntüleme tetkiklerinde ilerlemeler ve yaygın kullanımı nedeniyle son dönemlerde beyin metastaz oranının arttığı rapor edilmektedir (10).

Tedavi edilmeyen beyin metastazı olan akciğer kanseri hastalarında ortalama yaşam süresi 4-11 hafta arasındadır (11). Cerrahi, sterotaktik radyocerrahi (SRC) veya tüm beyin radyoterapi(WBRT) ile tedavi edilen hastalarda ortalama yaşam süresi 14 aya kadar yükselmektedir (12).

Metastazın bu hastalarda en önemli morbitide ve mortalite nedeni olması sebebiyle metastazın oluşum mekanizmasıyla ilgili genetik çalışmalar son yıllarda popüler olmuştur. Metastaz oluşumunda iki teori ortaya sunulmuş olup; klasik teoride birincil tümör hücrelerinin çeşitli somatik mutasyonlardan sonra düşük metastatik potansiyelinin arttığı yönündedir, diğer teoride ise tümör hücrelerinin metastatik potansiyeli olduğu ve rastgele metastaz yaptığıdır (13, 14).

KHDAK'de Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve Kirsten rat sarkoma 2 viralonkogen homolog (KRAS) geni sıklıkla araştırmalara konu olmuş ve

EGFR mutasyonu ve gen amplifikasyonu %15-40, KRAS geni mutasyonları ise %15-25 oranında bildirilmiştir.(15, 16). EGFR mutasyonu görülen hastalarda hedefe yönelik son derece etkili farmakolojik ajanlar ile akciğer kanseri tedavisinde yeni bir devir açılmıştır. Bu genomik değişikliklere sahip KHDAK'li hastalarda tirozin kinaz inhibitörü(TKİ) ajanlar (erlotinib, gefitinib, afatinib ve krizotinib)tedavide sıklıkla kullanılmaktadır (17, 18, 19, 20). Büyük randomize faz 3 çalışmalarda bu ilaçların ortalama yaşam ve hastaliksız sağ kalım(HSK) sürelerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. (21)

Fakat literatür incelendiğinde EGFR ve KRAS mutasyonlarının primer odaktan veya likid biopsi şeklinde çalışıldığı, metastatik dokudaki çalışmaların son derece nadir olduğu saptandı (22). Metastazdaki genetik değişiklikleri ortaya koyma açısından bu tür çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Bu çalışmada akciğer kanseri tanısı olan veya olmayan cerrahi olarak beyinden metastazektomi yapılmış KHDAK'li hastalarda EGFR ve KRAS gen mutasyonu araştırıldı. Mutasyon durumunun yaş, cinsiyet, metastaz sayısı, tümör yerleşim yeri, büyüklüğü, sigara ve sağ kalım ile ilişkisini araştırmak ve literatür eşliğinde tartışmak amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Akciğer Kanseri

2.1.1 Epidemiyoloji

Akciğer kanseri akciğer parankiminden veya bronşlardan kaynaklanan tümörleri ifade eder. Dünya çapında akciğer kanseri tüm kanser hastalıkları arasında en yüksek ölüm oranına sahiptir ve kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir. Akciğer kanseri, Amerika'da kolon, meme ve prostat kanserlerinin toplamından daha fazla ölüme neden olur (3).Akciğer kanseri insidansı ve ölüm oranları, geçen yüzyılın çoğunda önce erkeklerde ve sonra kadınlarda belirgin bir şekilde arttı. Sigara içme prevalansına bağlı olarak erkekler ve kadınlar arasında sigara içme prevalansındaki tarihsel farklılıklar nedeniyle, erkeklerde akciğer kanseri oranları 1980'lerin ortalarından beri sürekli olarak düşmekle birlikte kadınlarda oranlar ancak 2000'lerin ortalarından beri düşmeye başlamıştır (23). Erkeklerdeki insidans oranı, 1984'te 100000'de 102,1 vaka iken 2016'da 100000'de 57,04 vakaya düşmüştür. Kadınlarda görülme oranı 2005 yılında 100000'de 53,6 vaka iken 2016 yılında 100000'de 45,1 vakaya gerilemiştir(24).

Akciğer kanseri insidansı yaklaşık olarak yıllık mortalitesayısına eşittir. Dünyada her yıl yaklaşık 1,8 milyon yeni akciğer kanseri vakası ve buna ikincil olarak 1,6 milyondan fazla ölüm görülmektedir (2). Akciğer kanseri hastalarında tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde 5 yıllık sağ kalımı %19 dur (6). Yine sık görülen meme ve kolon kanserinde 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %90 ve %65'dir (24). Akciğer kanserinde bu düşük hayatta kalma oranları, çoğu akciğer kanserinin yalnızca hastalığın ileri aşamalarda teşhis edilmesiyle doğrudan bağlantılıdır. Akciğer karsinomları tespit edildiğinde çoğunlukla metastatik evre IV'tedir. Sadece akciğere lokalize, metastaz yapmamış erken evre yakalanan hastalarda sağkalım oranları %55,2'ye kadar çıkmaktadır. Bununla birlikte, hastaların sadece % 16'sına hastalıklarının bu erken aşamasında teşhis konulmaktadır (25).

2.1.2 Etiyoloji

Akciğer kanseri erkeklerde kadınlara ve sosyoekonomik durumu düşük olanlara göre daha yaygın görülür. Akciğer kanserinin ortaya çıkmasında en önemli etken sigaradır. Bunun tek istisnası sadece sigara içme alışkanlıkları ile açıklanamayan bir grup Afro-American erkekler görülen yüksek mortaliteye sahip olan akciğer kanserleridir (26). Sigara içmeyenlerde önemli akciğer kanseri risk faktörleri pasif içiciliğe maruz kalma, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma ve asbest gibi akciğer kanserojenlerine mesleki maruziyettir. Sigara içmek genellikle bu diğer faktörlerle etkileşime girer ve her bir faktörle ilişkili risklerin toplamından çok daha büyük bir risk artışına neden olduğu görülmüştür. Geçmişten günümüze yapılan çalışmaların hemen hemen tamamında sigara içmenin akciğer kanserinin ana nedeni ortaya konmuştur.

2.1.3 Risk Faktörleri

2.1.3.1 Sigara

Sigara içimi ile ilişkili akciğer kanseri riski doza bağımlıdır ve günlük içilen sigara sayısı ve içilen yıl sayısına göre belirgin şekilde artar. Aktif sigara içenler, sigara içmeyenlere kıyasla akciğer kanserine yakalanma ihtimali ortalama olarak 20 kat artar. Puro ve pipo kullanımı doğrudan akciğer kanseri gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir (27).

Çevreye yayılan sigara dumanında da tüm karsinojenler aynen bulunur. Buna bağlı olarak pasif sigara içiminde ise bu oran 3 kat artar. Pasif sigara içicilerde idrar nikotini, idrar 4- (metilnitrosamino) -1- (3-piridil) -1-butanon (NNK) metabolitleri ve kanserojen-protein eklentileri dahil tütün maruziyetinin artmış biyobelirteçleri görülmektedir (28).

Sigara ile ilişkili olarak daha sık görülen histolojik tipler skuamoz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomdur. Uzun yıllar sigara kullanımı sonrası sigarayı bıraktıktan 5 yıl sonra risk çok azalır ve 15 yıl sonra sigara içmeyenlerle aynı düzeye gelmektedir (29).

2.1.3.2 Aile Öyküsü

Akciğer kanserinin gelişimi, çok aşamalı karsinogenezin sonucudur. Aile öyküsü akciğer kanseri için risk faktörüdür. Ailede akciğer kanseri öyküsü olanlarda risk 2 kat artmıştır. Sigara içme davranışı ailelerde ortak sıklıkta görülme eğilimindedir ve aile üyeleri pasif içiciliğe maruz kalır, bu nedenle yalnızca aile öyküsünün, paylaşılan sigara risk faktöründen bağımsız olarak akciğer kanserine genetik bir yatkınlığı temsil etme derecesi belirsizdir.

2.1.3.3 Çevresel ve Mesleki Etkiler

Tütün dumanı dışındaki çeşitli çevresel maruziyetler nedensel olarak akciğer kanseri ile ilişkilidir, ancak bu maruziyetlere bağlı akciğer kanseri yükünün oranı sigara içmeye kıyasla küçüktür. Yüksek mesleki maruziyet çalışmalarında birçok akciğer kanserojeni tanımlanmıştır. Toplam olarak değerlendirildiğinde, mesleki maruziyetlerin akciğer kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (30). Bu kanserojenler arasında asbest, radon, katran ve kurum (polisiklik aromatik hidrokarbon kaynakları), arsenik, krom, nikel, berilyum ve kadmiyum bulunur (31). Bu çevresel maruziyetler ile sigara içimi akciğer kanseri için sinerjistik risk faktörü olarak karşımıza çıkar (32).

2.1.3.4 Radyasyon

Yüksek doz radyasyona maruz kalan popülasyonlar ile ilgili çalışmalara dayanarak, akciğer kanserinin iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma ile nedensel olarak ilişkili kanserlerden biri olduğu belirlenmiştir (33). Akciğer kanseriyle ilgili radyasyon türleri arasında yüksek enerjili iyonlaştırıcı elektromanyetik radyasyon (x-ışınları ve gama ışınları gibi) ve parçacıklar (alfa parçacıkları ve nötronlar gibi) bulunur.

Radyasyona maruz kalmayla ilgili önemli bir erken veri kaynağı, Japonya'daki atom bombasından sağ kurtulanlarla yapılan çalışmalarda gama ışınlarına tek bir yüksek dozda maruz kalmanın, doza bağlı bir şekilde akciğer kanseri riskini artırmak için yeterli olduğunu göstermiştir (34). Bazı tıbbi durumlar

için radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda akciğer kanseri riskinde artış olduğu görülmüş. Özellikle meme kanseri ve Hodgkin lenfomalı hastalarda radyoterapi sonrası akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (35,36). Radyoterapi sonrası akciğer kanseri riski, sigara içen hastalar arasında sigara içmeyenlere kıyasla daha fazladır (35).

Alfa parçacıklarının birincil kaynağı olan radon, uranyumun bozunma serisinde doğal olarak üretilen inert bir gazdır ve çok yüksek seviyelerde radona maruz kalan yeraltı uranyum madencileri üzerinde yapılan araştırmalar, radona maruz kalmanın akciğer kanserine neden olduğunu göstermiştir (33).

2.1.3.5 Çevre Kirliliği

Eski yapılan çalışmalarda elde edilen ilk kanıtlar hava kirliliği ve akciğer kanseri arasındaki bir ilişkiyi desteklemese de, güncel yeni çalışmalarda gerçek bir ilişkinin var olduğunu ortaya koymuştur (37). Amerikan Kanser Derneği'nin Kanseri Önleme Çalışması 2'den elde edilen verileri kullanarak, yüksek sülfat konsantrasyonlarına sahip bölgelerde kalanlar ile en az kirlenmiş alanlarla kıyaslandığında, akciğer kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu gözlemlendi (38). Bu raporun sonraki güncellemesinde, ince partikül konsantrasyonundaki her 10 µg/m³ artış için akciğer kanseri riskinin %14 arttığı gösterilmiştir(39).

2.1.3.6 Beslenme

Diyet faktörleri üzerine yapılan çalışmalar ilgi çekici bulgular ortaya çıkarmıştır, ancak sigara içenlerin diyetleri içmeyenlere göre daha az sağlıklı olma eğiliminde olduğundan, diyet faktörlerinin etkisini sigaranın etkilerinden ayırmak zordur. Daha zayıf kişilerin, daha yüksek vücut kitle indeksine sahip olanlara göre daha yüksek akciğer kanseri riskine sahip olma eğilimini gösteren çalışmalar mevcut (40). Aşırı alkol tüketimi de akciğer kanser riskini artırır.

2.1.3.7 Fiziksel Aktivite

Bir meta-analizi düzenli spor ve fiziksel aktivite akciğer kanserine karşı koruduğunu ortaya koydu (41). Fakat bununla birlikte fiziksel aktivite davranışları sigara içenler ve içmeyenler arasında farklılık gösterdiğinden, fiziksel aktivite ile akciğer kanseri riski arasında doğrudan bir ilişki olduğu sonucuna varmak zordur.

2.1.3.8 Diğer Faktörler

Sigara içmenin yaygın olduğu ülkelerde, akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %10 ila %20'si hiç sigara içmeyenlerde görülmektedir (42). Radon ve pasif içiciliğe maruz kalma, hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserinin yerleşik nedenleridir (43).Asbeste maruz kalma, radon dışındaki kaynaklardan gelen iyonlaştırıcı radyasyon, kömür veya diğer katı yakıtların yanmasından kaynaklanan içme kan hava kirliliği ile hiç sigara içmeyenler arasında akciğer kanseri riskinde bir artış gözlemlenmiştir.

2.1.4 Akciğer Kanseri Histopatolojisi

Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından akciğer kanserleri ilk detaylı sınıflaması 1967 yılında yapılmıştır ve en son yaptığı sınıflama ise 2015 yılında yayınlanmıştır (44) (Tablo 1).

Akciğer tümörlerinin sınıflandırılması histolojik, klinik ve nöroendokrin karakterine göre 2 ana alt tipe ayrılır. Bunlar, küçük hücreli akciğer kanseri(KHAK) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri(KHDAK)'dir. KHDAK akciğer kanserlerinin%85'ini oluştururken ve KHAK %15'ini oluşturmaktadır (5).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü 2015 Akciğer ve plevra tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması

<p>Malign Epitelyal Tümörler</p> <p>Skuamöz Hücreli Karsinom Keratinize SCC Nonkeratinize SCC Bazaloid SCC Preinvaziv lezyonlar Skuamöz hücreli karsinoma in situ</p> <p>Adenokarsinom Lepidikadenokarsinom Asineradenokarsinom Papilleradenokarsinom Mikropapilleradenokarsinom Soldadenokarsinom İnvazivmüsinözadenokarsinom Miksinvazivmüsinöz ve nonmüsinöz Adenokarsinoma</p> <p>Kolloidadenokarsinom Fetaladenokarsinom Enterikadenokarsinom Minimal invazivadenokarsinom Nonmüsinöz Müsinöz</p> <p>Nöroendokrin Tümörler Küçük hücreli karsinoma Kombine küçük hücreli karsinoma</p> <p>Karsinoid tümörler Tipik karsinoid Atipikkarsinoid</p> <p>Büyük hücreli nöroendokrinkarsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin Karsinom</p> <p>Preinvaziv lezyon Diffüziyopatikpulmoner nöroendokrin hücreli hiperplazi</p> <p>Büyük hücreli karsinom Adenoskuamöz karsinom Müsöz bez adenoma</p> <p>Sarkomatoidkarsinom Pleomorfikkarsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmonerblastom</p> <p>Diğerleri ve sınıflandırılmayanlar Karsinom benzeri lenfoepitelyoma NUT karsinoma</p> <p>Tükrük bezi tipindeki karsinomlar Mukoepidermoidkarsinom Adenoidkistikkarsinom Epitelyal-miyoepitelyalkarsinom Pleomorfik adenoma</p>	<p>Papillomlar Skuamöz hücreli papilloma Ekzofitik Ters yerleşimli Glandülerpapilloma Miksskuamöz ve glandülerpapilloma</p> <p>Adenomalar Sklerozepnömositoma Alveolar adenoma Papiller adenoma Müsinöz kistadenom</p> <p>Mezenkimal Tümörler</p> <p>Pulmonerhamartoma Kondroma PEComatoz tümörler Lenfanjiyomiyomatozis PEComa, benign Berrak hücreli PEComa, malign</p> <p>Konjenitalperibronşiyalmiyoepitelyal fibroblastik tümör İnflammatuar miyoepitelyal fibroblastik tümör Epiteloidhemanjiyomiyomatozis Plöropulmonerblastoma Sinoviyal sarkom Pulmoner arter intimalsarkoma Pulmonermiks sarkoma, EWSR1-CREB1 translokasyonu ile Miyoepitelyal tümörler Miyoepitelyoma Miyoepitelyalkarsinoma</p> <p>Lenfohistiyositik Tümörler</p> <p>Mukoza ile ilişkili ektranodalmarjinalzon Lenfoması Lenfoide doku (MALT lenfoma) Diffüz büyük hücreli lenfoma</p> <p>Lenfomatoidgranülo-miyomatozis İntravasküler büyük B hücreli lenfoma Langerhans hücreli histiyositozis Erdheim-Chester hastalığı</p> <p>Ektopik Orijinli Tümörler</p> <p>Germ hücreli tümör Teratom (matür / immatür)</p> <p>İntrapulmoner timoma Melanoma Meningioma, NOS</p> <p>Metastatik Tümörler</p>
--	---

2.1.4.1 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHAK histolojik olarak az sitoplazmalı küçük yuvarlak hücreler, belirgin olmayan hücre sınırları, yüksek mitotik indeks, granüler kromatik ve nükleolusların azalmış görünümüne sahiptir. Hücrelerde yaygın mitoz ve nekroz görülür (45). Anatomik olarak akciğer parankimine uzanan, santral yerleşim gösteren kitle şeklinde görülürler. Hiler ve mediastinal lenf nodlarına erken dönemde metastaz yaparlar. Akciğerin nöroendokrin hücrelerinden köken alırlar ve çeşitli nöroendokrinmarkırları eksprese ederler. Tanı anında yaygın metastaz varlığı, paraneoplastik sendroma neden olması sebebiyle kötü prognoza sahiptir (46). Akciğer kanseri hastaların %15'ini oluşturur (5).

KHAK hastalarının büyük çoğunluğunda TP53 ve RB genlerinde inaktive edici mutasyonlar vardır (47). EGFR geni mutasyon ve amplifikasyonu sadece %5 hastada gözlenmektedir (5). Ayrıca NOTCH geni inaktive edici mutasyon sıklığı %25 ve SOX2 geni amplifikasyonu %27 oranında gözlenmektedir (47).

2.1.4.2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KHDAK akciğer kanserlerinin %85 ini oluşturur (5). KHDAK hastalarında alt tiplerinden akciğer adenokarsinom veskuamöz hücreli karsinom diğer alt tiplerden daha siktir. Büyük hücreli akciğer kanseri, bronkoalveolar akciğer kanseri ve adenoskuamöz, mukoepidermoid, kistik, müsinöz, seröz ,asiner hücreli, kompleks epitelyal akciğer kanseri alt tiplerine ise daha az rastlanır.

2.1.4.2.1 Skuamöz(Yassı) Hücreli Karsinom

Büyük bronş epitelinden köken alan malign bir tümördür. Tüm akciğer kanserlerinin %25-30'unu oluşturur (5).Hücreler arası köprüleşme, hücre içi keratinizasyon ve skuamöz inci formasyonu gibi morfolojik özellikler gösteren bir tümördür. Sigara ile ilişkisi fazla olması nedeniyle erkeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır. Anatomik olarak santral yerleşim gösterme eğiliminde olmakla birlikte 1/3'ü periferik yerleşim gösterir.

Karsinojenik evre olarak bazal hücreli hiperplazi, skuamözmetaplazi, displazi ve son olarak karsinoma in situ evrelerinden geçerek yıllar süren bir dönüşüm geçirmektedir. Displazi ve karsinoma insitu progresyon gösterdikleri zaman neoplaziye yol açabilen preneoplastik lezyonlar olmakla birlikte hiperplazi ve skuamöz metaplaz ipreneoplastik lezyonlar olarak kabul edilmez (48).Skuamöz hücreli karsinomda hücrelerin içinde keratinden meydana gelmiş desmozomlar ve keratin incileri bulunmaktadır ve sitoplazma/nükleus oranı artmış düz geniş hücreler olarak görünür. İyi diferansiye olmuş tümörlerde bu bulgular daha belirgin olarak görülmektedir.

2.1.4.2.2 Adenokarsinom

Küçük hava yollarında lokalizealveoler hücrelerden köken alan malign bir tümördür. Diğer histolojik alt tiplere göre sigara ile ilişkisi daha az olan türdür. Kadınlarda ve ortayaslarda daha sık görülür. Hastaların 3/4 'ünde tümör periferik yerleşimlidir. En belirgin histolojik özelliği bez yapısı oluşturabilmesi ve müsin salgılayabilmesidir. Yavaş büyüyüp, küçük kitle oluşturmalarına rağmen daha erken metastaz yapmaya eğilimlidirler (49).

Karsinojenik süreç sırasıyla atipik adenomatöz hiperplazi, adenomatöz karsinoma in situ ve adenokarsinom aşamaları ile malignite sürecini tamamlamaktadır. KRAS genlerindeki mutasyonlar daha çok adenokarsinom alt tipinde gözlenmektedir (16).

2.1.4.2.3 Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli akciğer kanseri histolojik olarak belirgin nükleolilere sahip veziküler çekirdek ve büyük soluk lekelerle sahip sitoplazma, yuvarlaktan çokgene

kadar tabakalı hücreler olarak görülür (49). Az diferansiye skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom özelliklerini göstermeyen tümörlerdir (50). Hastaların geneli sigara kullanan erkeklerdir ve büyük hücreli karsinom akciğer kanseri hastalarının %3'ünde saptanmaktadır (51). Erken dönemde uzak metastaz yaparlar bu nedenle kötü prognoza sahiptirler.

2.1.5 Klinik Bulgular

Akciğer kanserinde genellikle ilk ve en sık görülen klinik semptom öksürüktür. Bununla birlikte nefes darlığı, kilo kaybı, göğüs ağrısı, hemoptizi ve ses kısıklığı görülebilir (52). Bazı hastalarda metastaza bağlı semptomlar ilk bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Küçük hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlar genellikle santral yerleşimli olduğu için öksürük daha sık görülmektedir (53). Sigara bağımlısı olan vakalarda öksürüğün karakter değiştirmesi, öksürük ile birlikte hemoptizi olması veya şiddetin artması akciğer karsinomu için bir bulgu olarak karşımıza çıkabilir.(54)

2.1.6 Akciğer Kanseri Tanı

Akciğer kanserinde tanı ayrıntılı öykü, fizik muayene, radyolojik görüntüleme, balgam sitolojisi ve patolojik doku örnekleri konur. Akciğer kanseri olan hastada tanıya ulaşmak için birçok görüntüleme yöntemi mevcuttur. Bu hastalarda yol haritası çizmek ve hastalığı evrelemek için ilk önce radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurmak sonrasında histopatolojik olarak doğrulamak gerekmektedir (55).

Radyolojik Tanı Yöntemleri

2.1.6.1 Akciğer Grafisi

Akciğer kanseri şüphesi olan hastada ilk yapılacak tetkik akciğer grafisidir. İşlemlerin kısa ve sonuçlarının hızlı olması en önemli avantajıdır. Asemptomatik kişilerde rutin çekilen grafilerde insidental olarak saptanabilir. Kanseri düşündürecek ilk bulgu sıklıkla soliterpulmonernoduldür. Hava bronkogramları karakteristik ancak nonspesifik bir bulgudur. Fokal veya multifokal noduler patern de izlenebilir.

2.1.6.1.2 Toraks Bilgisayarlı Tomografisi

Direkt grafide görülen şüpheli bulguların daha detaylı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Tümörün tam olarak anatomik lokalizasyonunu ve invazyon varlığı hakkında daha net bir bilgi verir. Tanı amacıyla yapılacak girişimsel işlemler için yol gösterici olur ve tedavi öncesinde evrelemede yardımcı olur (56).

Kontrast madde verilerek yapılan incelemeler primer tümörün mediastinal invazyonu ve metastatik lenf nodlarınınvasküler yapılardan ayrımını değerlendirir. Ayrıca torakal vertebra ve kostalardaki metastaz varlığı hakkında bilgi verir. Toraks BT’de alt abdomene kadar uzatılan çekim tekniği ile uzak metastazların bir kısmını saptamak mümkün olmaktadır. BT taraması tümörü (T), lenf nodlarının durumunu (N) ve plevranın, karaciğerin ve adrenal bezlerin metastatik (M) hastalığının yerini ve boyutunu değerlendirir.

2.1.6.1.3 Pozitron Emisyon Tomografi(PET)

Akciğer kanserinde primer tümörü yerini, tümör yayılımını, evresinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtta ve nüks lezyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Hastaya 18-florodeoksiglukoz(FDG) hastaya damar yoluyla verilir ve pozitron emisyon tomografisinde görüntüler elde edilir (57). FDG hücrenin glukoz kullanımını gösterir. Yöntemin en büyük kısıtlılığı 3 boyutlu görüntü verememesidir.

2.1.6.1.4 PozitronEmisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi(PET-BT)

PET-BT kranialdenpelvis bitimine kadar olan tüm vücut bölümleri dahil edilerek çekilir. Akciğer kanseri hastalarında tek başına PET veya tek başına BT çekilmesine göre PET BT’nin birlikte kullanılması tümör boyutu ölçümünde daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Akciğer kanserine yönelik PET-BT incelemesinde en çok kullanılan 18F-florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisidir (18-F FDG PET-BT).

18-F FDG PET-BT’in akciğer kanserinde soliterpulmoner nodülün benign-malign ayrımı, evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesine yardımcı olur. Aynı zamanda tümörün rekürrens ve prognozu hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Bir

çalışmada PET-BT'nin malign lezyon saptamadaki sensitivitesi %96, spesifitesi ise %73,5 olarak tespit etmiştir (58).

2.1.6.1.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme(MR)

Akciğer kanseri hastalarında vertebra, spinalkord ve beyin gibi uzak metastazı olan hastalarda kullanılır. Beyin ve spinalkord metastazı olan hastaların cerrahi veya diğer tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde yardımcı olur.

2.1.6.2 Girişimsel Tanı Yöntemleri

Girişimsel tanı yöntemler arasında balgam sitolojisi, bronkoskopi, transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi, torasentez, torakoskopi, mediastinoskopi, lenf bezi ve organ biyopsileri, transözofagial ve endobronşial ultrasonografi yer almaktadır.

2.2 Akciğer Kanseri Beyin Metastazı

Beyin metastazları sistemik kanser hastalarının %8-10'unda meydana gelen en yaygın intrakraniyal neoplazmdır (59). Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (60). Kanser tanılı bir hastada beyin metastazı görülmesi, prognozun kötülüğünü ve kısa yaşam süresini göstermekle birlikte son yıllardaki yeni tedavi yaklaşımları ile bu hastalarda uzun ve kaliteli bir yaşam elde edilebilmektedir. Bu nedenle hastaların multidisipliner olarak değerlendirilmesi ve tedavi yönteminin iyi saptanması gerekmektedir.

Amerika'da beyin metastaz insidansı 170000 ile 200000 arasında görülmekte olup bu sayı giderek artmaktadır (61). Uzun sağ kalımı sağlayan mevcut kanser tedavilerinin etkinliği, daha erken aşamada beyin metastazlarının teşhisini sağlayan teknolojik görüntüleme ve bunların daha sık kullanılması sayesinde bu sayı giderek artmaktadır (62). Eski otopsi çalışmalarında sistemik kanserli hastaların %50'sinde beyin metastazı tespit edilmiştir (63). Başka bir otopsi serisinde ise akciğer kanseri hastalarının %50'sinde beyin metastazı tespit edilmiştir (5).

Beyine en sık metastaz yapan tümörler arasında akciğer, meme, gastrointestinal tümörler ve melanom yer almaktadır. Prostat ve overyal tümörler yaygın görülmesine rağmen beyin metastazlarının nadir nedenleri arasında yer alır.

Teşhis edilen beyin metastazlarının %48-60'ını akciğer kanserleri oluşturmaktadır (9).

Akciğer kanseri hastalarında sıklıkla beyin metastazının eşlik etmesi tedavi yönetiminde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Histolojik tip olarak KHAK metastaz yapma olasılığı en yüksek olanıdır. Tanıdan 2 yıl sonra hastaların %80'inde beyin metastazı görülür (64). KHDAK hastalarının ise %30'unda beyin metastazı görülmektedir (65). KHDAK hastalarının histolojik alt tiplerinden adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomskvamöz hücreli karsinoma göre daha fazla beyin metastazı yapma eğilimindedir (66).

2.2.1 Akciğer Kanseri Beyin Metastazı Semptom ve Tanı

Beyin metastazı olan hastada klinik bulgular intrakranial basınç (İKB) artımı, nöronların fokalirritasyonu ve destrüksiyon nedeniyle ortaya çıkar. İKB artışı tümöre, ödeme, hemorajiye bağlı beyin volüm artışı ve beyin omurilik sıvısı(BOS) yolları tıkanıklığına bağlı hidrosefali nedeniyle ortaya çıkar (67). BOS dolaşım yolları etrafında görülen tümörlerde İKB artışı daha erken görülür.%25 olguda papil ödemi mevcuttur. Çok geniş nonspesifik semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilir. Baş ağrısı, kusma, konfüzyon, letarji, fokal veya jeneralize nöbet, hemiparezi, hemipleji, görme keskinliği ve görme alanı bozuklukları, konuşma bozuklukları, ataksi, mental davranış değişikliği gibi bulgularla karşımıza çıkabilir. En sık görülen semptom baş ağrısıdır. Tümör içine mikroskobik veya makroskobik kanamalarda semptomlar akut başlangıçlı olabilir. Aktif şikayeti ve semptomu olmayan akciğer kanserli hastalarda tarama amaçlı çekilen kranial MR'da da ortaya çıkmaktadır.

En iyi radyolojik görüntüleme yöntemi MR'dır. Tümör varlığını, lokalizasyonu, ödem, bası etkisi, şift, nekrozu ve sayısını net olarak gösterir. Kontrastlı kranial MR kontrastsız olana ve BT'ye göre metastazları merkezi sinir sistemi lezyonlarından ayırmada oldukça üstündür (68). Lezyonlar gri ve beyaz cevher bileşiminde etrafı ödemli sferoid yapıdadır. T2 ağırlıklı MR'da intensitede azalma vardır, T2 de ödem daha iyi görülür. T1 ağırlıklı MR'da ise peritümöral ödem sinyal intensitesinde artma olarak görülür (69). Kontrast olarak gadoliniumdiethyletri aminepenta-aceticacid kullanılır. İnce kesit MR'da daha küçük lezyonların tespit edilmesini sağlar.

Beyin BT tümör içi kanaması olan hastalarda yol göstericidir. MR çekilemeyen hastalarda kontrastlı beyin BT tümör sınırlarını belirlemede yardımcıdır.

2.2.2 Akciğer Kanseri Beyin Metastazı Oluşum Mekanizması

2.2.2.1 Vagusİmmün Faktör

NervusVagusimmün sistem ile sinir sistemi arasında önemli rol oynar. Klinik ve hayvansal deneyler N. Vagusun akciğer kanseri metastazında önemli rol oynadığını göstermiştir. Çeşitli sitokin ve mediatörler aracılığı ile akciğerde ortaya çıkan inflamasyon ve tümöral dokunun beyine transferinde ve beyinde oluşan tümöral dokunun gelişiminde N. Vagusun etkisinin olduğu bildirilmiştir (70). İnvitro yapılan bir çalışmada akciğerde tümör hücrelerinden salgılanan nörotransmitter reseptörler nöronlar ve substratlar aracılığı ile beyinde mikrogial hücreler üzerinde etkilerinin varlığı gösterilmiştir (71).

2.2.2.2 Büyüme Faktörü ve Kemotaktik Faktör

Vasküler endotel büyüme faktörü(VEGF) vasküler endotel hücre büyümesine, anjogenezise ve buna bağlı vasküler permeabilite artışına yol açar. VEGF tümör invazyonunu ve tümör vasküler formasyonunu elverişli kılar (72). Yapılan bir çalışmada VEGF-C yüksek olan hastalarda akciğer kanseri beyin metastazının yüksek olduğu ve intrakranial operasyon sonrası rekürrens yüksek olduğu bulunmuştur (73).Tümör hücreleri büyümesi ve metastazında EGFR önemli rol oynar. EGFR'nin epitelyal kaynaklı tümörlerde beyinde tümör invazyonu arttırdığı, hastaların yaşam sürelerini kısalttığı gösterilmiş. KHDAK hastalarında pozitif EGFR %43-80 oranında yüksektir ve bu hastalarda kötü porgnoz göstergesidir (74). Tümör hücrelerinin migrasyonunda enflamatuar kemokinler ve reseptörleri stromal hücre ile tümör hücresi arasındaki etkileşimde rol oynar (75).CXCL12 ve CXCR4 ekspresyonu tümör hücrelerinin kan beyin bariyerini geçmesini kolaylaştırır (76).

2.2.2.3 Kan Beyin Bariyeri ve K-Ca Kanalları

Akciğerde bulunan tümöral dokudan tümör hücreleri kan dolaşımı ile beyinde kapiller, postkapiller venüllerde, grup halindeki tümör hücreleri ise arteriollerde

sonlanırlar. Tümör hücreleri buradan Cell Adezyon Molekül (CAM), selektin ve kaderin aracılığı ile endotele yapışarak doku içine girerler. Bu aşamada prostoglandin I2 ve tromboksan A2 gibi enzim mekanizmaları metastaz gelişiminde rol oynar. Bazal membranı aşan tümör hücreleri ekstraselüler matriks içine girerek büyümeye başlar. İki milimetreden küçük iken difüzyonla beslenirken daha sonra yoğun kan akımına ihtiyaç duyar. Tümör hücreleri prostoglandin E1 gibi enzimler ile doku kapillerlerine etki eden enzimler ile neovaskülarizasyonu başlatır (77). KBB'inde bulunan K-Ca kanallarına etki eden enzimler ile kapiller permeabilitenin arttığı ve tümör hücre invazyonunun arttığı gösterilmiştir (77).

2.2.2.4 Karsino Embriyonik Antijen(CEA) ve Diğer Faktörler

KHDAK hastalarında CEA, MMPs gibi anormal eksprese edilen tümör supressör genler beyin metastaz oluşuna neden olabilir (78). Real time polimeraz miRNA-328 ile yapılan bir çalışmada KHDAK hastalarında e-kadherin n-kaderin, VEGF ve protein kinazCa'nın metastaz oluşumunda ve rekürrensinde rol oynadığı gösterilmiştir (79).

2.2.3 Metastatik Beyin tümörü Tedavi

Beyin metastazı tespit edilen hastada tedavi planı yapılırken birçok faktör göz önünde bulundurulması gerekir. Hastanın yaşı, genel durumu, karnofsky skoru, nörolojik muayenesi, tümörün yeri, büyüklüğü, tek veya multiple olması gibi faktörler iyi değerlendirilmelidir (80). İlk verilecek ilaç kortikosteroiddir. Tedavi seçenekleri; kortikosteroidler, cerrahi, stereotaktik radyocerrahi (SRC), radyoterapi ve kemoterapidir. Tedavilerinin biri veya birkaçı kombine edilerek kullanılır. Ama hangi tedavi uygulanırsa uygulansın bu hastalarda prognoz kötüdür. Tedavi edilmeyen hastalarda ortalama sağ kalım bir aydır (81). Ortalama yaşam süreleri 24-30 haftadır ve metastaz sayısı arttıkça prognoz kötüleşir (82). Eğer hastalarda primer akciğer tümörü tedavi edilemiyorsa beyin metastazlarında yapılacak tedavi yönteminin temel amacı; metastazın kontrol altına alınması, hastanın nörolojik bir nedenle ölmesini engellemektir (83).

2.2.3.1 Medikal Tedavi

Tanıdan sonra ilk başlanacak tedavi kortikosteroid olmalıdır. Bunun içinde tercih edilen ilk ilaç deksametazondur. Steroid tedavisi sonrası peritümöral ödeme bağlı nörolojik semptomlar 24-48 saat içinde geriler. Deksametazonungastrointestinal sistem yan etkilerine karşı koruyucu tedavi de başlanmalıdır. Sadece steroid kullanmak ile hastalarda yaşam süresi 2 katına kadar çıkmaktadır (84). Epileptik nöbet riskine karşı antiepileptik ilaç tedavisi de unutulmamalıdır.

2.2.3.2 Cerrahi Tedavi

Cerrahideki amaç ek nörolojik defisit yaratmadan tümörü total çıkartmak, İKB azaltmak, histopatolojik tanı almasını sağlamak ve RT yapılacaksa radyasyon dozunu mümkün olduğu kadar düşürmektir. Nörolojik semptomların giderilmesini sağlamaktır. Lezyonun beyinde bulunduğu yer, metastatik odak sayısı ve hastanın genel durumu cerrahi tedavi tercihinde önemli faktörlerdir. Derin yerleşimli ve elagan bölgelere yerleşmiş tümörlerde ise streotaksik biyopsi tercih edilir. Tek ve cerrahi olarak ulaşılabilir lezyon, kontrol altında hastalık, Karnofsky Performans Skorunun (KPS) 70 ve üzeri olması ve ekstrakranial başka metastaz olmaması kesin cerrahi endikasyon olarak belirtilmiştir (85). Multiple lezyonları olan hastalarda birinin ileri derecede kitle etkisi yapması ve yaşamı tehdit edici yerleşimi varsa cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

Cerrahi tedavi sonrası intrakranial metastazlı hastalarda %31-48 oranında rekürrens görülür. Bu rekürrensler cerrahi sahadan uzak bir bölgede ya da cerrahi loj etrafında olabilmektedir (86). Rekürren kitlelerde; KPS 70'in üzerindeyse, sistemik hastalığı kontrol altındaysa ve önceki cerrahi tedavinin üzerinden en az 4 ay geçmişse yeniden cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Cerrahi tedavinin %4-40 oranında mortalite oranı vardır. Nöronavigasyon, intraoperatif USG, streotaktik girişimler, fonksiyonel MR gibi ileri nöroşirürjikal tekniklerin kullanılması, cerrahiye daha güvenli hale getirmiş ve daha az komplikasyon görülmesini sağlamıştır (87).

2.2.3.3 Radyoterapi

Tüm beyin radyoterapide(WBRT) amaç tümör hücrelerinin iyonize radyasyon ile ortadan kaldırılmasıdır. Tümör hücrelerine maksimum dozda radyasyon verilirken çevre normal beyin dokusu azami şekilde korumak amaçlanmaktadır.

Kombine cerrahi ve WBRT alan hastalarda sağ kalım anlamlı derecede artmıştır. Bu hastalarda rekürens oranının düştüğü ve rekürrens süresinin uzadığı gösterilmiştir (88). WBRT’de doz ve süre konusunda farklı uygulamalar mevcuttur.

En önemli komplikasyonu radyasyon nekrozudur. Ayrıca bu hastalarda demans, kognitif bozukluklar, ataksi görülebilmektedir.

2.2.3.4 Sterotaktik Radyocerrahi (SRC)

Cerrahi olarak ulaşılması zor, tek lezyonlarda, çapı 3cm’den küçük olanlarda ve multiplolanlarda cerrahi sonrası kalan küçük lezyonlar için kullanılır. SRC’nin büyük boyutlardaki tümörlerde ve çok sayıdaki kitlelerde tedavi edici etkinliği daha azdır.

SRC ilk kez 1951 yılında Leksell tarafından geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Etraf doku minimal radyasyona maruz kalır, komplikasyonu düşük ve hospitalizasyon kısadır. SRC, WBRT kadar tedavi sonrası yan etki oluşturmamaktadır ve lokal rekürrens daha düşüktür (89).

2.2.3.5 Kemoterapi

Tek başına etkinliği gösterilmemiştir. KHAK ve KHDAK beyin metastazları kemosensitiftir. Cerrahi ve RT uygulanan hastalarda en sık ölüm nedenlerinden biri de primer odak dokudaki tümörün ilerlemesi olduğundan primer tümör kemoterapi ile kontrol altına alınmalıdır (90).

Akciğer kanseri beyin metastazı olan hastalarda yapılan bir çalışmada WBRT ile WBRT-kemoterapi kombinasyonunu karşılaştırıldığında; nörolojik bulguların düzelmesinde kemoterapi eklenen kolda anlamlı farklar gösterilmiş iken sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (91).

2.3 Genetik Değişiklikler

Akciğer kanseripatogenezindeki genetik ve epigenetik mekanizmaların heterojen olduğu ve kanser gelişimi için birden fazla genetik değişiklikliğin meydana gelmesi gerektiği ortaya konulmuştur. Günümüzde moleküler metodlarla yapılan çalışmalar sonucu KHDAK hastalarında protoonkogen ve tümör supressör genleri akciğer karsinogenezinde ve metastazlarında önemli yer tutmakta ve bunun yanında belirli genlerdeki belirli mutasyonların sıkça saptandığı görülmektedir. Tirozin kinaz reseptör aktivitesi olan EGFR, ALK, ROS1, MET ve bu reseptör yollarının alt düzenleyicileri KRAS, PIK3CA, BRAF genetik alternasyonlarının başında gelmektedir.

EGFR geni ve KRAS gen mutasyonları KHDAK hastalarında sık görülmektedir (92). Bu gen mutasyonlarında hedefe yönelik ilaç seçeneği sunması nedeniyle başlıca değerlendirilmesi gereken genlerdir (15).

Akciğer kanseri oluşumunda çok sayıda genetik değişiklik bildirilmiştir. Sigara kullanımı genetik değişiklik sürecinde önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Sigara kullanan KHDAK hastalarında mutasyon yükü sigara kullanmayan hastalara oranla daha fazla olduğu ve sigara kullanımı süresi ile mutasyon yükünün bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Sigara kullanan hastalarda KRAS geninde mutasyon sıklığı fazla iken; sigara kullanmayan hastalarda EGFR geninde daha sık mutasyon görülmektedir (92).

2.3.1 Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)

EGFR erbB ailesine ait büyüme sinyallerini hücreye ileten, transmembran bir tirozinkinaz reseptörüdür. EGFR'nü kodlayan gen 7p24'de yerleşmiştir. Erb-1 ya da HER1 olarak da bilinmektedir. ErbB ailesi ErbB1 (EGFR,HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 ve ErbB4 olmak üzere 4 hücre yüzey reseptöründen oluşmaktadır. Bu reseptörler üç bölgeden oluşur. Bunlar hücre dışı faktör bağlayıcı bölge, transmembran bölgesi ve tirozin kinaz aktivitesi gösteren hücre içi bölgedir. Hücre dışı bir sinyal (ligand) bağlandığında bu reseptörler aktive olur. Membran dışındaki reseptör epidermal büyüme faktörü (EGF), epiregulin ve transforming büyüme faktörü α (TGF- α) ile aktive edilmektedir. Dinlenme halindeki EGFR kapalı

durumda olup dimerize olamaz iken ligand bağlanmasıyla sonra dimerizasyon (aktive) gerçekleşir. Reseptör aktive olduğunda hücre içindeki kuyruğunun tirozin kalıntılarına bir adenzintrifosfat (ATP) bağlanarak fosforile hale gelir. Aktive EGFR, RAS/RAF/MAPK, JAK/STAT ve PI-3K/Akt/mTOR sinyal yollarını aktifler ve hücrede; hücre gelişimi, hücre proliferasyonu ve hücre siklusunubaşlatacak birçok nükleer proteini aktive eder (93).

EGFR 28 ekzondan oluşur ve 18,19,20,21. ekzonlar ATP bağımlı tirozinkinazı kodlar. Bu 4 ekzonda meydana gelen mutasyonlar hücre proliferasyonu artışına, apoptozisin engellenmesine ve kanserogeneze yol açmaktadır(94). En sık ekzon 19 ve 21’de mutasyon görülmektedir.

EGFR mutasyon sıklığı KHK hastalarında toplumlar arası farklılık göstermektedir. Batı toplumlarında %5-20 daha az görülürken asya kökenlilerde %20-50 daha sık rastlanmaktadır. Gençlerde, sigara içmeyenlerde, kadınlarda ve adenokarsinom histolojiksubtipinde sıklığı daha fazladır (95).

Hücre için tirozinkinaz bölgesine karşı ATP ile yarışacak küçük moleküller ile EGFR sinyalini engellemeyi sağlayan tedavi ajanları geliştirilmiştir. Hedefe yönelik bu ajanlar ile EGFR’nin tirozinkinaz ATP bağımlı domaini için ATP ile yarışarak ATP nin bağlanmasıyla engelleyerek protein fosforilasyonunu azaltır.

Birinci nesil tirozinkinaz inhibitörleri(TKI) olan erlotinib ve gefitinib reversibl inhibisyon yapar. İkinci nesil TKI’ler afatinib, dacomitinib ve üçüncü nesil TKI osimertinib ise irreversibl inhibisyon yapar. KHK hastalarında yapılan çalışmada TKI’lerin kemoterapötik ajanlara göre hastalarda progresyonsuz sağ kalım sürelerinin uzadığı görülmüştür (96).Fakat TKI ilaçlarına karşı ortalama 10-14 ay içerisinde hastaların büyük çoğunluğunda direnç geliştirmektedir. Bunun en büyük nedeni ekzon 20’deki mutasyonlardır (97). Bu direnç mutasyonu gelişen hastaların tedavisinde üçüncü nesil TKI olan osimertinib kullanılmaya başlanmıştır.

2.3.2 Kirstenratsarkoma 2 viralonkogen homolog (KRAS)

KRAS, NRAS ve HRAS ile birlikte RAS ailesinin bir üyesidir. Hücre sinyal iletiminde ve büyüme sinyali kontrolünde rolü olan bir protoonkogendir. Guanozindifosfat(GDP) ile bağlı halde inaktif halde olan RAS proteini,

guanozintrifosfat(GTP) ile bağlanınca aktive hale gelir. Aktifleşen RAS da RAS/RAF/MEK/MAPK yolağı ve PI3K/AKT/mTOR yolağını aktive eder (98). Bu yolağın aktivasyonu ile KRAS hücre büyümesi üzerine etkili birçok reseptörün alt sinyal yolağında rol oynar.

RAS mutasyonlarının %90'ından fazlasını KRAS mutasyonları oluşturur, NRAS ve HRAS mutasyonları ise KHDAK hastalarında oldukça nadir görülürler. KHDAK hastalarında KRAS mutasyonu yaklaşık olarak %20 oranında görülmektedir (99). KRAS gen mutasyonu Batı toplumunda, erkeklerde ve tam ilişkisi ortaya konulamamakla birlikte sigara kullananlarda daha sık görülmektedir (100). Yapılan bir çalışmada ise KRAS mutasyonu görülen hastaların %17'sinde sigara öyküsü bulunmamaktadır (101). KRAS mutasyonu EGFR mutasyonu ile birlikteliğı genellikle görülmemektedir. KRAS mutasyonunun KHDAK hastalarında prognostik değerinin olmadığı öne sürülmüştür. Fakat KRAS mutasyonu EGFR-TKİ tedavisine direnç gelişmesine neden olduğu ve EGFR-TKİ ilekemoterapi tedavi kombinasyonunda hastalarda negatif prognostik değeri olduğu gösterilmiştir (102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup çalışmamıza Ocak 2016 ile Kasım 2020 tarihleri arasında SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bursa Şehir Hastanesi beyin ve sinir cerrahi kliniğinde küçük hücreli dışı akciğer kanseri beyin metastazı nedeniyle ameliyat olan 70 olgu dahil edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 70 olgunun metastatik beyin patoloji preparatlarından EGFR ve KRAS gen mutasyonları çalışıldı. 5 olgunun EGFR ve KRAS gen mutasyon sonuçlarının elde edilememesi nedeniyle çalışma dışına alındı. 18 yaş üstündeki hastalar çalışmamıza alındı. Sonuç olarak toplam 65 olgu çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmamızda histopatolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan olgular, 18 yaş altında olan olgular, dosya verilerine ve patoloji preparatlarına ulaşılamayan olgular çalışma dışına alındı.

Çalışmamızda Ocak 2016 ile Kasım 2020 tarihleri arasında KHDAK beyin metastazı nedeniyle opere edilen ve kriterleri karşılayan 65 olgunun radyolojik görüntülemeleri, hasta dosyaları ve epikriz bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, tümör histolojik tipi, intrakranial odak sayısı ve yerleşim yeri, kemoterapi radyoterapi öyküleri, sigara kullanım öyküleri hasta yönetim bilgi sistemi ve epikriz bilgileri kullanılarak tespit edildi.

Synapse PACS görüntüleme sistemi kullanılarak çalışmaya dahil edilen hastaların preop. MR görüntülerinden tümör çapları ve tümör volümleri hesaplandı. Mernis sistemi kullanılarak hayatını kaybeden hastaların ölüm tarihleri belirlendi ve operasyon sonrası yaşam süreleri hesaplandı.

Hasta verilerine ulaşım için hastane bilgi yönetim sistemi (ALTIVA HBYS ve FONET HBYS) kullanıldı.

Çalışmamız için Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan 10.07.2019 tarih 2011-KAEK-25 2019/07-07 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.1 Yöntem

Hastaların parafinize tümör bloklarından pozitif şarızlı lam üzerine alınarak tümörlü kısmı işaretlenen kesitlerinden, izolasyon kiti (QIAamp DNA FFPE Tissue Kit, Qiagen) kullanılarak DNA materyalleri hazırlandı. Hazırlanan DNA örnekleri KRAS ve EGFR mutasyon çalışmaları için kullanıldı.

Bu çalışma için KRAS geni kodon 12 ve 13 kısımlarını içeren ekson 2 bölgesi Sanger dizileme ile analiz edildi. Bu işlem için öncelikle her hasta için ayrı ayrı PCR reaksiyonu karışımı hazırlandı (Tablo 2).

Tablo 2: KRAS geni 2. ekson için PCR reaksiyonu karışımında kullanılan malzeme ve miktarları

Kullanılan malzeme	Miktar
dNTP (10 mM)	0,4 µl
10x PCR Buffer (Magnezyumlu)	3 µl
2 pmol/ml ilgili gene özgü primer forward 5'-CGATACACGTCTGCAGTCAAC-3'	2 µl
2 pmol/ml ilgili gene özgü primer reverse 5'-GAGAGTGAACATCATGGACCC-3'	2 µl
Distile su	14,4 µl
Genomik DNA	4,0 µl
Taq polimeraz enzimi (5 ünite/µl)	0,2 µl

dNTP: dört deokribonükleozid trifosfat, **pmol:** pikomol

Hastaların ilk PCR işlemleri, tablo 7'de belirtilen protokol uygulanarak termal döngü cihazında (Veriti® 96-Well Thermal Cycler, Applied Biosystems®) gerçekleştirildi (Tablo 3).

Tablo 3: PCR protokolü

	Sıcaklık	Süre
1-Başlangıç denatürasyonu	94 °C	10 dakika
2-Denatürasyon	94 °C	30 saniye
3-Annealing (primere özgü sıcaklık)	60 °C	30 saniye
4-Extention	72 °C	30 saniye
5-Son extention	72 °C	7 dakika
Kapak sıcaklığı 103 °C		
2,3 ve 4 işlemler sırasıyla 40 siklus		

PCR sonrası örnekler, agaroz jel elektroforezi ile yürütüldü. Bant görüntüsü alınan örnekler için tablo 4’de verilen malzemeler, tablo 5’de belirtilen protokol çerçevesinde kullanılarak ikinci kez PCR aşamasına geçildi. Bant görüntüsü alınamayan örneklere önceki işlemler sırasıyla tekrar uygulandı. Tüm PCR işlemleri aynı termal döngü cihazında gerçekleştirildi. İkinci PCR işleminden sonra pürifikasyon kiti (DNA Sequencing Clean-up Kit, Zymo Research) kullanılarak temizlenen örnekler, kapiller elektroforez cihazına (ABI 3500 Genetic Analyzer, Applied Biosystem) yüklenerek yürütüldü. Yürütme işlemi sonrası elde edilen ham datalar özel bir program (CLC Main Workbench, Qiagen) yardımıyla analiz edilerek özellikle KRAS geni kodon 12 ve kodon 13 mutasyonları açısından değerlendirildi (Şekil 1).

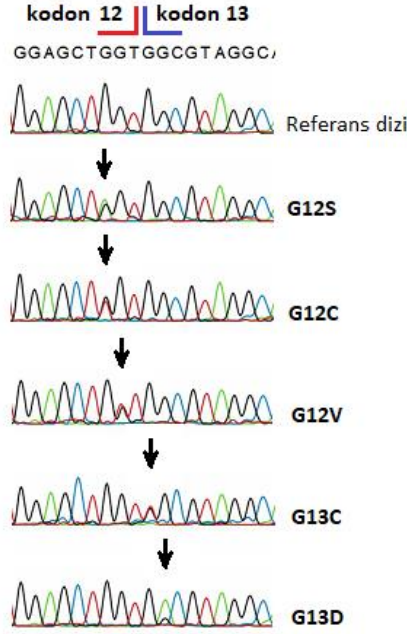
Tablo 4: İkinci PCR işlemi için kullanılan malzeme ve miktarları

Kullanılan malzeme	Miktar
Big Dye Cycle Sequencing v3.1 Kit	2 µl
5x Sequencing Buffer	2,5 µl
Forward primer	1,5 µl
PCR Ürünü	1,5 µl
Distile H2O	4 µl

Tablo 5: İkinci PCR Protokolü

	Sıcaklık	Süre
1-Başlangıç denatürasyonu	96 °C	1 dakika
2-Denatürasyon	96 °C	10 saniye
3-Annealing (primere özgü sıcaklık)	50 °C	5 saniye
4-Extention	60 °C	4 dakika
5-Bekleme	4 °C	∞
Kapak sıcaklığı 103 °C		
2,3 ve 4 işlemler sırasıyla 25 siklus		

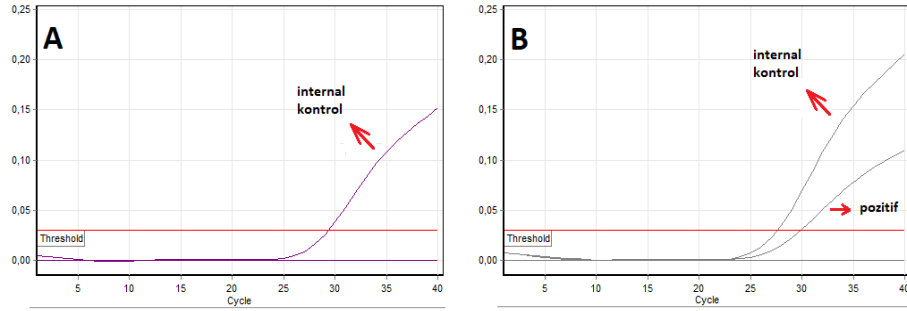
Şekil 1: Sanger dizi analizi görüntüleri



Şekil 1: KRAS geni kodon 12 ve kodon 13 bölgeleri üzerinde saptanan somatik mutasyonlar siyah oklarla gösterilmiştir.

Olguların KRAS kodon 12 ve 13 analizleri yapıldıktan sonra DNA örnekleri hazır formdaki bir kit (Easy® EGFR, Diatech) yardımıyla EGFR mutasyonlarının tespiti için gerçek zamanlı PCR (real-time PCR; RT PCR) işlemine alındı. EGFR geni üzerinde özellikle ekson 18-21 arasında sık rastlanan mutasyonların (G719X, T790M, S768I, ex20ins, L858R, L861Q ve ex19del) tespitine yönelik olarak her örnek için kontrol miksi de dahil olmak üzere sekiz ayrı miks hazırlandı. Hazırlanan mikslerle muamele edilen örnekler kitin orijinal protokolüne uygun bir şekilde programlanan RT PCR cihazına (Rotor gene Q, Qiagen) yüklendi. Çalışma sonrası oluşan datalar, cihaz ve kitle uyumlu olan bir yazılım (Rotor Gene Q Series Software, Qiagen) ile analiz edilerek değerlendirildi (Şekil 2).

Şekil 2: Real Time PCR görüntüleri



Şekil 2: A: EGFR geni için tüm mikslerin negatif olduğu (mutasyon saptanmayan) hasta örneği gösterilmiştir (internal kontrol kırmızı ok ile işaretlenmiştir). **B:** EGFR geni için herhangi bir mikste pozitif olarak saptanan somatik mutasyona ait eğri internal kontrol ile birlikte gösterilmiştir (Kırmızı oklarla işaretlenmiştir).

3.2 İstatistik

Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma gibi betimleyici istatistiksel analizlerle incelendi. Araştırmada değerlendirilen katılımcıların yaş ve tümör çapı gibi ortalama verileri gruplar arasında (infratentorial ve supratentorial tümör, kemoterapi alıp almama, radyo terapi alıp almama vb.) denek sayısı 30'dan büyük olduğu ve normal dağıldığı durumda Bağımsız Gruplar t ile; bu koşullar sağlanamadığı durumlarda Mann Whitney U testi ile incelendi. Araştırmada gruplar arasındaki cinsiyet, histolojik tip gibi oransal veriler ise Pearson Ki-Kare Analizi ve Fisher Kesin Ki-Kare ($p < 0,05$) ile karşılaştırıldı. Vakaların yaşama süreleri ile vakaların yaş, odak sayısı ,tümör çapı ve tümör volümü arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık kat sayıları ($\pm 1,5$) ile kontrol edildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Verilerin analiz edilmesinde IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı.

4.BULGULAR

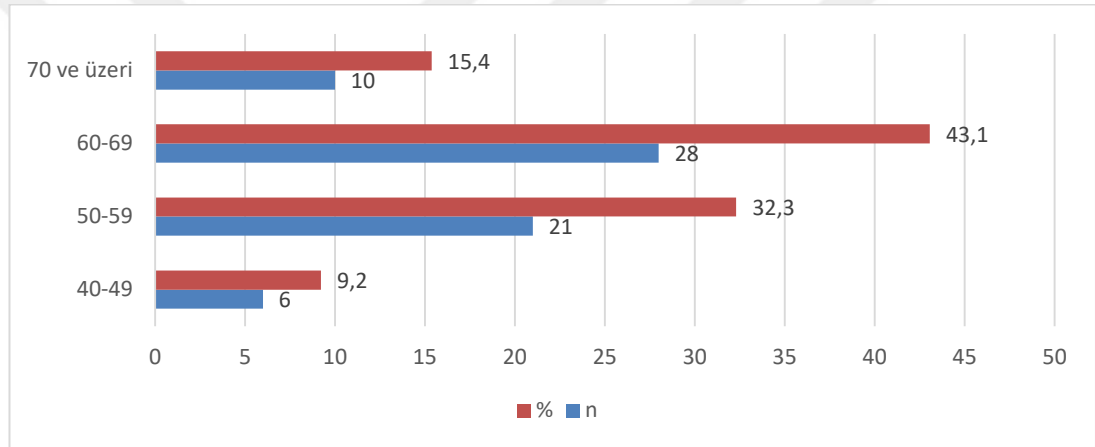
Çalışmaya dahil edilen olguların yaşlarının en küçüğü 41, en büyüğü ise 82 yaşında olduğu ve yaş ortalamasının $61,12 \pm 8,17$ olduğu görüldü (Tablo 6) (Grafik 1).

Tablo 6: Araştırmada değerlendirilen vakaların yaş özellikleri

	Ort.	SS.	Minimum	Maximum
YAŞ	61,12	8,17	41	82

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Grafik 1: Araştırmada değerlendirilen vakaların yaş aralıkları

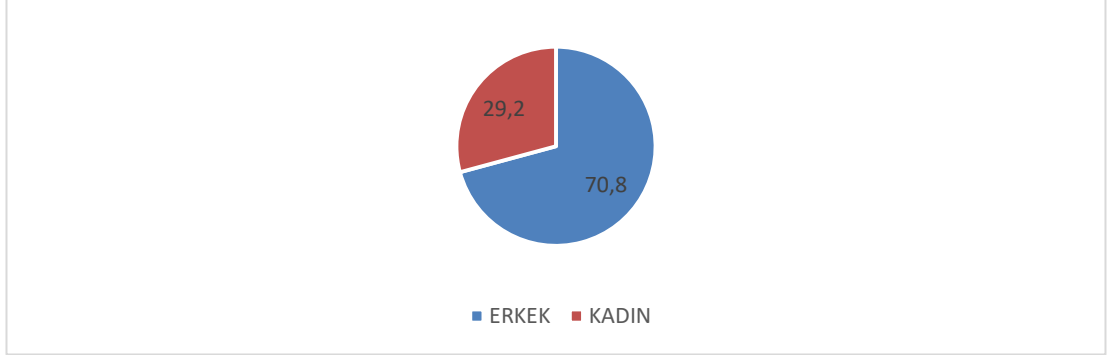


Araştırmada değerlendirilen olguların 46'sı (%70,8) erkeklerden, 19'u (%29,2) kadınlardan oluşmaktaydı (Tablo 7) (Grafik 2).

Tablo 7: Araştırmada değerlendirilen vakaların cinsiyet özellikleri

Cinsiyet	n	%
Erkek	46	70,8
Kadın	19	29,2

Grafik 2: Araştırmada değerlendirilen vakaların cinsiyet oranları

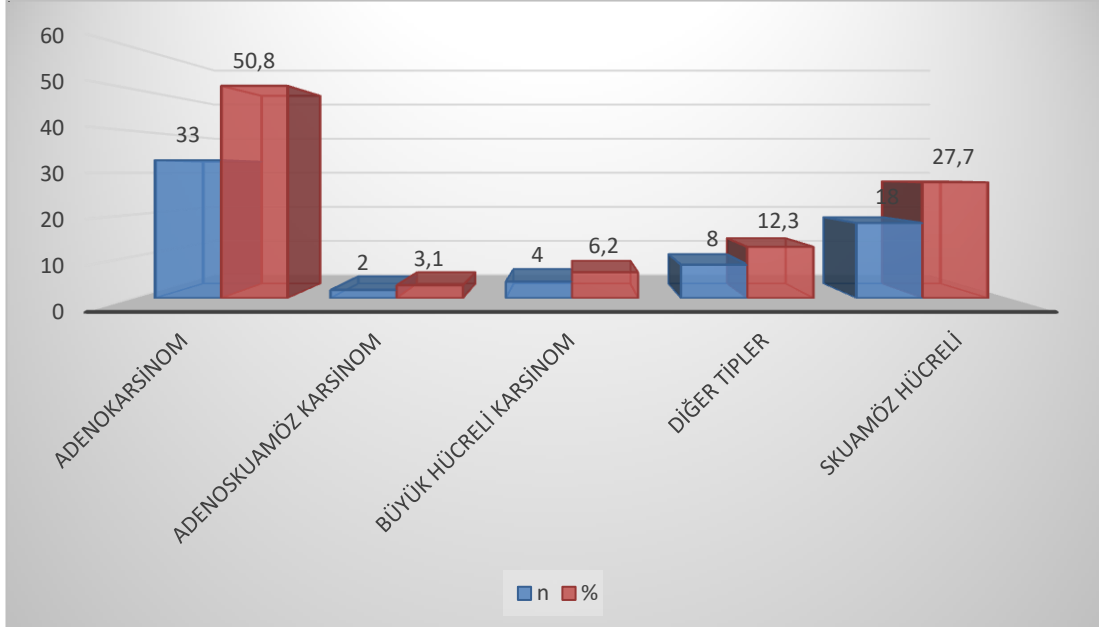


Araştırmada değerlendirilen olguların 33'ünde (%50,8) adenokarsinom, 18'inde (%27,7) skuamöz hücreli karsinom, 2'sinde (%3,1) adenoskuamöz karsinom, 4'ünde (%6,2) büyük hücreli karsinom ve 8'inde (%12,3) ise diğer KHDAK histopatolojik tipler olduğu bulundu (Tablo 8) (Grafik 3).

Tablo 8: Araştırmada değerlendirilen olguların histolojik tipi

Histolojik Tip	n	%
Adenokarsinom	33	50,8
Skuamöz Hücreli Karsinom	18	27,7
Büyük Hücreli Karsinom	4	6,2
Adenoskuamöz Hücreli Karsinom	2	3,1
Diğer Tipler	8	12,3

Grafik 3: Araştırmada değerlendirilen vakaların histopatolojik tipleri

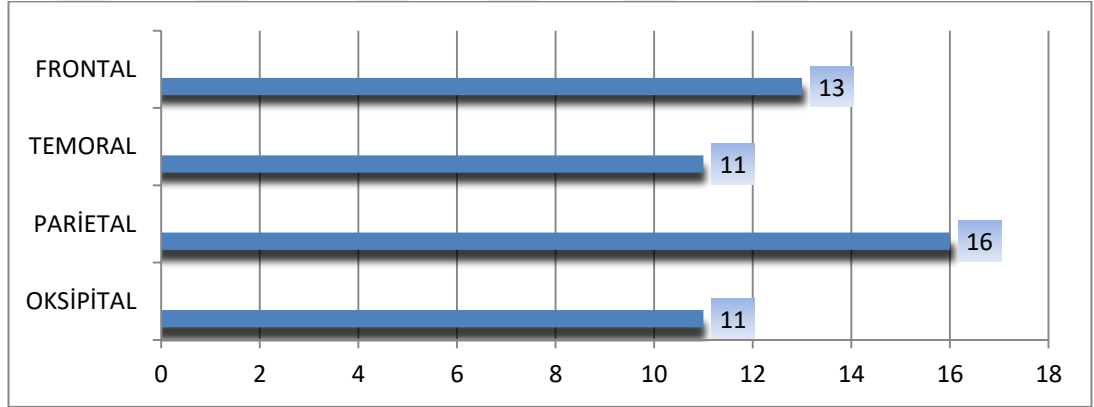


Tablo 9: Araştırmada değerlendirilen vakaların tümör yerleşim yeri özellikleri

		n	%
İntrakranial Tümör Yerleşim Yeri	Supratentorial	46	70,8
	İnfratentorial	14	21,5
	Supra ve İnfratentorial	5	7,7

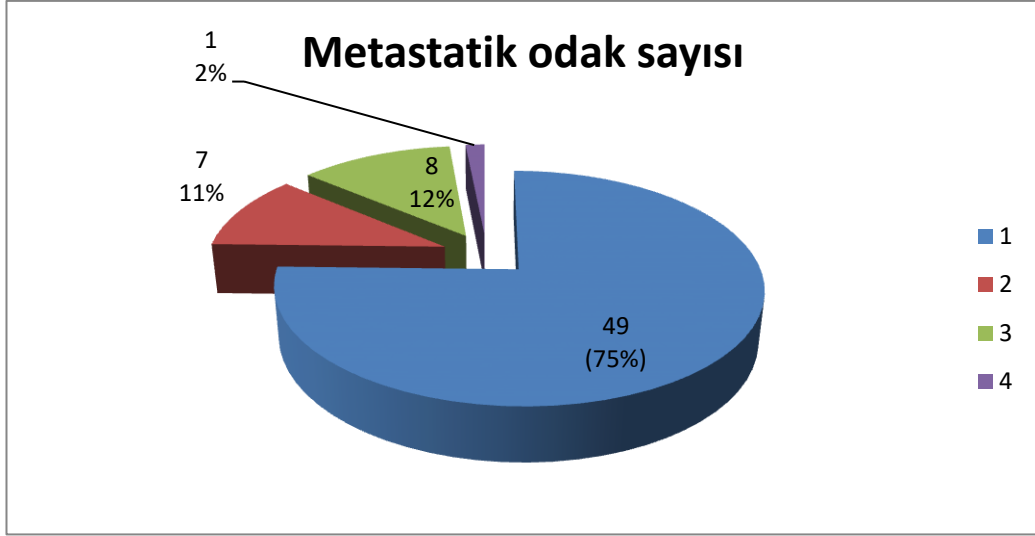
Araştırmada değerlendirilen olguların intrakranial tümör yerleşim yerlerine baktığımızda; 46'sında(%70,8) supratentorial, 14'ünde(%21,5) infratentorial ve 5'inde(%7,7) ise hem supratentorial hem infratentorial tümör yerleşiminin olduğu bulundu (Tablo 9). Buna ek olarak supratentorial yerleşim gösteren tümörlerin 13'ü frontal lobda, 11'i temporal lobda, 16'sı parietal lobda ve 11'i oksipital lobda yerleşmiş olduğu görüldü (Grafik 4).

Grafik 4: Supratentorial tümör yerleşim yerleri



Çalışmamızda değerlendirilen vakaların intrakranial metastatik tümör odak sayılarına baktığımızda; 49(%75,4) hastada tek tümör odağı bulunurken, 7(%10,8) hastada 2, 8(%12,3) hastada 3 ve 1(%1,5) hastada ise 4 adet metastatik tümör odağının olduğu görüldü (Grafik 5).

Grafik 5: İntrakranial metastatik odak sayısı



Araştırmada değerlendirilen olguların metastatik intrakranial tümör çaplarına baktığımızda en küçük tümör çapı 1,5 cm iken en büyük tümör çapının 8 cm olduğu görüldü ve ortalama tümör çapının $3,49 \pm 1,23$ cm olduğu görüldü. Yine bu hastalarda tüm intrakranial tümör odaklarının toplam hacimlerine baktığımızda en küçüğünün 5 cm^3 en büyüğünün ise 180 cm^3 olduğu ve ortalama olarak $36,75 \pm 30,89 \text{ cm}^3$ olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10: Metastatik intrakranial tümör çapı ve tümör hacmi

	Ort.± SS.	Minimum-Maksimum
Tümör Çapı(cm)	$3,49 \pm 1,23$	1,50-8,00
Tümör Volümü(cm^3)	$36,75 \pm 30,89$	5,00-180,00

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Çalışmamızda sigara kullanım öyküsü olan olguların sayısı 36 (%55,4) olduğu görüldü. Hastaların 39 'unun(%60,0) daha önceden akciğer kanseri tanısı aldığı(metakron), 26 'sının(%40,0) ise intrakranial cerrahi sonrası akciğer kanseri tanısı aldığı (senkron) görülmüştür (Tablo 11).

Tablo 11: Araştırmada değerlendirilen hastaların sigara öyküsü ve bilinen akciğer kanseri tanısı olan olgu oranları

		n	%
	Metakron	39	60,0
	Senkron	26	40,0
Sigara	Evet	36	55,4
	Hayır	29	44,6

Araştırmamızda değerlendirilen olguların ve 46'sının (%70,8) kemoterapi aldığı, 32'sinin (%49,2) cerrahi sonrası WBRT aldığı ve 3'ünün (%4,6) ise intrakranial cerrahi öncesinde WBRT aldığı görülmüştür (Tablo 12).

Tablo 12: Araştırmada değerlendirilen hastaların kemoterapi ve radyoterapi öyküsü

		n	%
Kemoterapi	Evet	46	70,8
	Hayır	19	29,2
TBRT	Evet	32	49,2
	Hayır	33	50,8
Cerrahi Öncesi WBRT	Evet	3	4,6
	Hayır	62	95,4

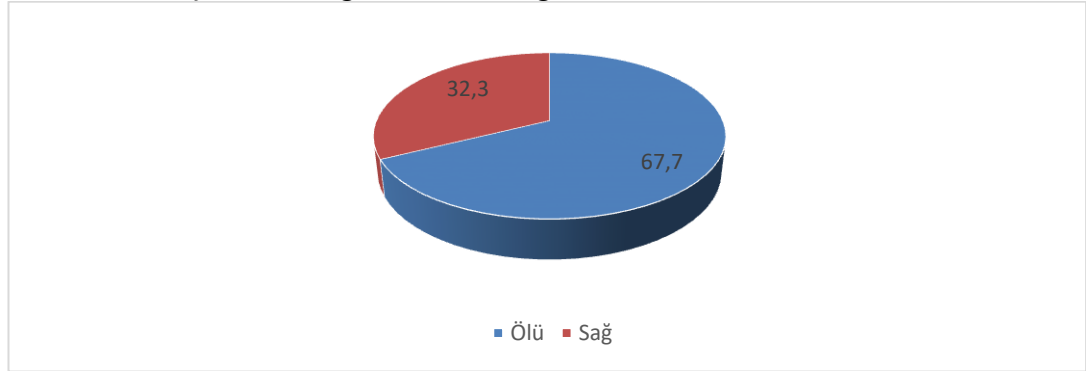
Araştırmada değerlendirilen olguların 44'ünün (%67,7) vefat ettiği, 21'inin (%32,3) ise halen sağ olduğu görüldü. Buna ek olarak vefat eden hastaların ortalama yaşam süresinin $5,57 \pm 6,73$ ay olduğu bulundu (Tablo 13) (Grafik 6). Vefat eden 44 hastadan cerrahi sonrası en kısa hayatta kalanın 1 ay, en uzun yaşayanın ise 29 ay olduğu görüldü. Bununla birlikte halen hayatta olan 21 hastanın ortalama 12 ay önce intrakranial cerrahi operasyon geçirdiği görülmüştür. Bu 21 hastadan en erken opere olan hasta 30 ay önce en geç opere olan hasta ise 6 ay önce olduğu görülmüştür.

Tablo 13: Araştırmada değerlendirilen olguların sağkalım özellikleri

		Ort.± SS./n	%/Min.-Maks.
Yaşam durumu	Hayatını kaybeden	44	67,7
	Sağ	21	32,3
Yaşam süresi(ay)		$5,57 \pm 6,73$	1,00-29,00

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum

Grafik 6: Araştırmada değerlendirilen olguların mortalite oranları



Araştırmada değerlendirilen olguların 8'inde (%12,3) KRAS gen mutasyonunun olduğu bulundu (Tablo 18). 6(%75) hastada Kodon 12'de mutasyon görülürken; 2(%25) hastada kodon 13'de mutasyon görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 14: Araştırmada değerlendirilen olguların EGFR ve KRAS Mutasyon Oranı

		n	%
KRAS Gen Mutasyonu	Negatif	57	87,7
	Pozitif	8	12,3
EGFR Gen Mutasyonu	Negatif	59	90,8
	Pozitif	6	9,2

Çalışmamızdaki olguların 6'sında(%9,2) EGFR gen mutasyonu görülmüştür. Bu 6 olgunun 3'ünde ekzon 19 delesyonu görülmüştür (Tablo 20). EGFR gen mutasyonu görülen hastalarda cinsiyet dağılımına baktığımızda 2'si(%33,3) erkek, 4'ü(%66,6) kadın olduğu görülmüştür.

Tablo 15: KRAS mutasyonu görülen hastalar

Hasta Numarası	Mutasyon	Mutasyon	Kodon
6	p.Gly12Ser/p.G12S	c.34G>A	Kodon 12 GGT-AGT
23	p.Gly12Cys/p.G12C	c.34G>T	Kodon 12 GGT-TGT
30	p.Gly12Cys/p.G12C	c.34G>T	Kodon 12 GGT-TGT
37	p.Gly13Cys/p.G13C	c.37G>T	Kodon 13 GGC-TGC
45	p.Gly12Val/p.G12V	c.35G>T	Kodon 12 GGT-GTT
48	p.Gly12Val/p.G12V	c.35G>T	Kodon 12 GGT-GTT
54	p.Gly12Cys/p.G12C	c.34G>T	Kodon12 GGT-TGT
63	p.Gly13Asp/p.G13D	c.38G>A	Kodon 13 GGC-GAC

Tablo 16: EGFR mutasyonu görülen hastalar

Hasta Numarası	Mutasyon
18	Ekson 19 Delesyonu
21	Ekson 19 Delesyonu
24	Ekson 19 Delesyonu
39	L861Q
44	S768I
51	T790M

4.1 Sonuçlar

KRAS mutasyonu görülen hastaların yaş ortalaması 56 iken; mutasyon görülmeyen hastaların yaş ortalaması 62 olduğu görüldü. Pearson Ki-Kare Analizine göre KRAS mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı derece küçük yaşlarda daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,037$). KRAS mutasyonu görülme sıklığında kadınlar ile erkekler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,63$). Mann Whitney U testine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede KRAS mutasyonu adenokarsinom histolojik subtipinde daha sık görülmektedir ($p=0,041$). KRAS mutasyon oranlarının istatistiksel olarak odak sayısı, tümör çapı, tümör volümü ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür. KRAS mutasyonu görülen hastalarda EGFR mutasyonuna rastlanmamıştır ($p=0,999$). WBRT, preop. WBRT ve kemoterapi ile KRAS mutasyon oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır. Pearson Ki-Kare Analizine göre infra tentorial yerleşimli tümörlerde, supratentorial yerleşimli tümörlere göre KRAS mutasyonu istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,024$). Bilinen akciğer kanseri öyküsüne göre KRAS mutasyon oranlarında senkron ve metakron metastazlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,651$) (Tablo 17).

Tablo 17: KRAS mutasyon durumuna göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Pozitif		Negatif		p
		n/%	Med./%	n/%	Med./%	
Yaş		56,13	58,50	61,82	61,00	0,037
Cinsiyet	Erkek	5	62,5	41	71,9	0,683
	Kadın	3	37,5	16	28,1	
Histolojik Tip	Adenokarsinom	6	75,0	27	47,4	0,041
	Skuamöz hücreli Karsinom	1	12,5	17	29,8	
	Büyük Hücreli Karsinom	0	0,0	4	7,0	
	Adenoskuamöz Hücreli Karsinom	0	0,0	2	3,5	
	Diğer Tipler	1	12,5	7	12,3	
Odak Sayısı		1,25	1,00	1,44	1,00	0,374
Çapı(cm)		3,19	3,25	3,54	3,50	0,566
Tümör Volümü(cm ³)		25,50	24,50	38,33	28,00	0,313
EGFR	Negatif	8	100,0	51	89,5	0,999
	Pozitif	0	0,0	6	10,5	
Bilinen AC Ca Öyküsü	Metakron	5	62,5	34	59,6	0,651
	Senkron	3	37,5	23	40,4	
Yerleşim yeri	Supratentorial	3	6,5	46	93,5	0,024
	infratentorial	4	28,6	10	71,4	
	Supra ve infratentorial	1	50	1	50	
Sigara	Evet	7	24,1	22	75,8	0,012
	Hayır	1	2,7	35	97,2	

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, a=Mann Whitney U testi, b=Pearson Ki-Kare Analizi, c=Fisher Kesin Ki-Kare Analizi

Pearson Ki-Kare Analizine göre EGFR mutasyon oranı kadınlarda erkeklere göre istatistiksel açıdan anlamlı derece yüksek bulunmuştur (p=0,034). EGFR mutasyonunun istatistiksel olarak yaş ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür (p=0,431).Fisher Kesin Ki-Kare Analizine göre histolojik subtipler arasında EGFR mutasyon oranında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,919). EGFR mutasyon oranlarının istatistiksel olarak odak sayısı, tümör çapı, tümör volümü ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür. WBRT, preop. WBRT ve kemoterapi ile EGFR mutasyon oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır. Mann

Whitney U testine göre sigara içenlerle ile içmeyenler arasında EGFR mutasyon oranları istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,254). Pearson Ki-Kare Analizine göre intrakranial tümör yerleşim yeri ile EGFR mutasyon oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,684) (Tablo 18).

Tablo 18: EGFR mutasyon durumuna göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Pozitif		Negatif		p
		n/%	Med./%	n/%	Med./%	
Yaş		57,83	60,00	61,46	61,00	0,431
Cinsiyet	Erkek	2	33,3	44	74,6	0,034
	Kadın	4	66,7	15	25,4	
Histolojik Tip	Adenokarsinom	4	66,7	29	49,2	0,719
	Skuamöz hücreli Karsinom	2	33,3	16	27,1	
	Büyük Hücreli Karsinom	0	0,0	4	6,8	
	Adenoskuamöz Hücreli Karsinom	0	0,0	2	3,5	
	Diğer Tipler	0	0	2	3,4	
Odak Sayısı		1,17	1,00	1,44	1,00	0,572
Çapı(cm)		3,25	3,00	3,52	3,50	0,650
Tümör Volümü(cm ³)		30,83	25,00	37,36	28,00	0,956
Bilinen AC Ca Öyküsü	Metakron	3	50,0	36	61,0	0,676
	Senkron	3	50,0	23	39,0	
Sigara	Evet	2	5,6	34	94,4	0,254
	Hayır	4	13,8	25	86,2	

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, a=Mann Whitney U testi, b=Pearson Ki-Kare Analizi, c=Fisher Kesin Ki-Kare Analizi

Çalışmamıza dahil ettiğimiz olguların EGFR ve KRAS mutasyon durumlarının ortalama yaşam süresi ile olan ilişkisine baktığımızda; KRAS mutasyonu görülen ve hayatını kaybeden olgularda ortalama yaşam süresinin KRAS mutasyonu görülmeyen olgulara göre Pearson Ki-Kare analizine göre istatistiksel açıdan ortalama yaşam süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (p=0,023). EGFR mutasyonu görülen ve hayatını kaybeden olguların EGFR mutasyonu görülmeyen ve hayatını kaybeden olgulara göre ortalama yaşam süresinin Fisher Kesin Ki-Kare Analizine

göre istatistiksel açıdan anlamlı daha uzun olduğu görülmüştür (p=0,018) (Tablo 22). KRAS ve EGFR mutasyonu görülen ve hayatını kaybeden olguların ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 19).

Tablo 19:KRAS ve EGFR mutasyon durumlarına göre ortalama yaşam süresi ve sağkalım özellikleri

		Sağ	Hayatını kaybeden		p
		n	n	Yaşam Süresi(ay)	
KRAS Mutasyonu	Negatif	17	40	5	0,023^a
	Pozitif	4	4	11,2	
EGFR Mutasyonu	Negatif	18	41	4,9	0,018^b
	Pozitif	3	3	14,6	

a=Pearson Ki-Kare Analizi, b=Fisher Kesin Ki-Kare Analizi

Mann Whitney U testine göre kemoterapi alanlarda hayatını kaybeden olgularda ortalama yaşam süresinin kemoterapi almayan olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (p=0,003). Mann Whitney U testine göre kemoterapi alan olguların yaş ortalamalarının kemoterapi almayan olgulara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu (p=0,040). Fisher Kesin Ki-Kare Analizine göre kemoterapi almayan olguların ölüm oranlarının kemoterapi alan olgulara oranla istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (p<0,001). Pearson Ki-Kare Analizine göre kemoterapi alan olguların radyoterapi alma oranlarının kemoterapi almayan olgularda radyoterapi almasına oranla istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (p=0,001). Bir diğer deyişle kemoterapi alan olgular aynı zamanda radyoterapi de aldığı görülmüştür (Tablo 23).Buna ek olarak kemoterapi alan ve almayan gruplar arasında diğer demografik ve klinik özelliklerin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu (p>0,05) (Tablo 20).

Tablo 20: Kemoterapi öyküsüne göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Evet		Hayır		p
		Ort./n	Med./%	Ort./n	Med./%	
Yaş		59,80	60,00	64,32	66,00	0,040^a
Cinsiyet	Erkek	31	67,4	15	78,9	0,352 ^b
	Kadın	15	32,6	4	21,1	
Odak Sayısı		1,37	1,00	1,53	1,00	0,588 ^a
Yaşam Durumu	Hayatını kaybeden	25	54,3	19	100,0	<0,001^c
	Sağ	21	45,7	0	0,0	
Yaşam süresi(ay)		7,20	5,00	3,42	2,00	0,003 ^a
Radyoterapi	Evet	29	63,0	3	15,8	0,001^b
	Hayır	17	37,0	16	84,2	
	Hayır	22	47,8	7	36,8	

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, a=Mann Whitney U testi, b=Pearson Ki-Kare Analizi, c=Fisher Kesin Ki-Kare Analizi

Bağımsız Gruplar t testine göre radyoterapi alan olguların yaş ortalamalarının almayan olgulara göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha düşük olduğu ($p<0,001$); buna ek olarak Mann Whitney U testinde, radyoterapi alan olguların yaşam ay ortalamalarının almayan olgulara göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek ($p<0,001$) olduğu bulundu. Fisher Kesin Ki-Kare Analizine göre radyoterapi alan ve almayan olgular arasında histolojik tip oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olduğu ($p=0,012$), radyoterapi alan olgularda adenokarsinom oranının diğer gruba göre daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 21).

Tablo 21: Radyoterapi alan almayan vakalar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		EVET		HAYIR		p
		Ort./n	SS/Med./%	Ort./n	SS/Med./%	
Yaş		57,97	7,91	64,18	7,81	<0,001 ^a
Cinsiyet	Erkek	21	65,6	25	75,8	0,369 ^b
	Kadın	11	34,4	8	24,2	
Histolojik Tip	Adenokarsinom	20	62,5	13	39,4	0,012 ^c
	Adenoskuamöz Karsinom	2	6,3	0	0,0	
	Büyük Hücreli Karsinom	0	0,0	4	12,1	
	Diğer Tipler	1	3,1	7	21,2	
	Skvamöz Hücreli Karsinom	9	28,1	9	27,3	
Yaşam Durumu	Ölü	20	62,5	24	72,7	0,378 ^b
	Sağ	12	37,5	9	27,3	
Yaşam süresi(ay)		9,65	6,00	2,17	2,00	<0,001 ^d

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, SS.=Standart Sapma, a=Bağımsız Gruplar t testi, b=Pearson Korelasyon Analizi, c=Fisher Kesin Ki-Kare Analizi, d=Mann Whitney U testi

Mann Whitney U testine göre sigara kullanmayan olguların ortalama yaşam sürelerinin sigara kullananlara oranla istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (p=0,041) (Tablo 22).

Tablo 22: Sigara kullanan ve kullanmayan vakalar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		EVET		HAYIR		p
		Ort./n	Med./%	Ort./n	Med./%	
Yaş		61,86	61,50	60,21	59,00	0,261 ^a
Cinsiyet	Erkek	29	80,6	17	58,6	0,053 ^b
	Kadın	7	19,4	12	41,4	
Histolojik Tip	Adenokarsinom	15	41,7	18	62,1	0,347 ^c
	Adenoskuamöz Hücreli Karsinom	1	2,8	1	3,4	
	Büyük Hücreli Karsinom	3	8,3	1	3,4	
	Diğer Tipler	4	11,1	4	13,8	
	Skvamöz Hücreli Karsinom	13	36,1	5	17,2	
Yaşam Durumu	Ölü	28	77,8	16	55,2	0,053 ^b
	Sağ	8	22,2	13	44,8	
Yaşam Süresi(ay)		3,43	2,00	9,31	3,50	0,041 ^a

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, a=Mann Whitney U testi, b=Pearson Ki-Kare Analizi, c=Fisher Kesin Ki-Kare Analizi

Sağ kalım durumuna göre Tablo 23’de belirtilen demografik ve klinik özelliklerin istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu ($p>0,05$). (Tablo 23).

Tablo 23:Sağkalım durumuna göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

		Ölü		Sağ		p
		Ort./n	Med./%	Ort./n	Med./%	
Yaş		62,34	62,00	58,57	59,00	0,100 ^a
Cinsiyet	Erkek	33	75,0	13	61,9	0,278 ^b
	Kadın	11	25,0	8	38,1	
Histopatolojik Tip	Adenokarsinom	22	50,0	11	52,4	0,473 ^c
	Adenoskuamöz Hücreli Karsinom	1	2,3	1	4,8	
	Büyük Hücreli Karsinom	4	9,1	0	0,0	
	Diğer Tipler	4	9,1	4	19,0	
	Skvamöz Hücreli Karsinom	13	29,5	5	23,8	
Odak Sayısı		1,50	1,00	1,24	1,00	0,235 ^a
Çapı		3,52	3,50	3,43	3,50	0,994 ^a
Tümör Volümü(cm ³)		38,32	26,00	33,48	28,00	0,822 ^a
Bilinen Akciğer Kanseri	Metakron	27	61,4	12	57,1	0,745 ^b
	Senkron	17	38,6	9	42,9	

Ort.=Ortalama, Med.=Medyan, a=Mann Whitney U testi, b=Pearson Ki-Kare Analizi, c=Fisher Kesin Ki-Kare Analizi

5. TARTIŞMA

Akciğer kanserleri tüm kanserler arasında dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (1). Akciğer kanserli hastalarda beyin metastazı insidansı yaklaşık %25'tir ve beyin metastazı olan olguların sadece %5'i bir yıldan daha uzun süre yaşayabilir (2). Tedavi edilmemiş beyin metastazı olan akciğer kanseri hastalarının prognozu kötü ve ortalama yaşam süreleri 1-2 ay gibi çok kısa olmaktadır (103).

Beyin metastazları sistemik kanser hastalarının % 8-10'unda meydana gelen en yaygın intrakraniyal neoplazmdır (59). Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (60). Kanser tanılı bir hastada beyin metastazı görülmesi, prognozun kötülüğünü ve kısa yaşam süresi olduğunu göstermektedir. Fakat doğru tedavi yöntemi ve multidisipliner yaklaşım ile hastaların yaşam sürelerinin uzadığı gösterilmiştir.

Cerrahi, SRC veya WBRT ile tedavi edilen hastalarda ortalama yaşam süresi 14 aya kadar yükselmektedir (12). Tek beyin metastazının nöroşirurjikal rezeksiyonu ve ardından WBRT; tek başına WBRT'ye göre sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (104). SRC son zamanlarda küçük metastatik tümörler için yeni bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmıştır (105). Primer odakta bulunan tümörün kontrol altına alınması amacıyla hastaların tedavilerine kemoterapi de eklenmektedir.

Akciğer kanseri hastalarında sıklıkla beyin metastazının eşlik etmesi tedavi yönetiminde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Teşhis edilen beyin metastazlarının %48-60'ını akciğer kanserleri oluşturmaktadır (9). KHDAK hastalarının ise %30'unda beyin metastazı görülmektedir (65).

Son yıllarda gelişen teknoloji ve KHDAK'nin patogenezi ile ilgili yapılan araştırmalar sayesinde TKİ ile KHDAK tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (106). EGFR genomik değişikliklere sahip KHDAK'li hastalarda TKİ olarak erlotinib, gefitinib, afatinib ve krizotinib geliştirilmiştir (17,18,19,20). Bu ilaçların hastaların ortalama yaşam sürelerine olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür. Büyük randomize faz 3 çalışmaları analizlerinin sonuçlarında bu ilaçların bazılarının intrakranial etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Beyin metastazı olan KHDAK hastalarda

krizotinib ile intrakranial hastalık kontrol hızında azalma olduğu gösterilmiş (21). Yine bu hastalarda afatinibin kemoterapiye göre hastaliksız sağ kalım(HSK) sürelerine daha etkili olduğu gösterilmiştir (22). Fakat ne yazık ki olguların sadece küçük bir yüzdesi(%12-27) bu ilaçlardan fayda sağladığı gösterilmiştir (107). EGFR mutasyonu görülen hastalarda TKİ tedavisine yanıt çok iyi olduğu görülmekle birlikte KRAS mutasyonu bu ajanlara direnç gelişmesinde önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (108). Bu nedenle hedefe yönelik tedavi seçimi öncesinde hastaların EGFR ve KRAS mutasyon durumlarının ortaya konması gerekmektedir.

Pimer dokudaki tümör ile metastatik tümöral doku arasındaki genetik heterojenite KHDAK'li olgularda tedavi seçiminde önemli yer tutmaktadır. Metastaz yapan tümörler ile ilgili olarak 2 teori ortaya konmuştur. Klasik teori primer odakta tümöral doku ortaya çıkar ve daha sonra somatik mutasyonlar ile metastatik özellik kazanır (109). Diğer bir teori ise primer odakta tümör hücreleri metastatik potansiyele sahip olarak ortaya çıkar ve önemli bir genetik değişim olmadan rastgele metastaz yapar (110). KHDAK'li olgularda primer dokudaki EGFR ve KRAS mutasyon durumları ile ilgili yaygın veriler mevcut iken metastatik dokudaki EGFR ve KRAS mutasyonları ile ilgili bilgiler sınırlı. Literatürde EGFR ve KRAS mutasyon oranlarının primer doku ve metastatik dokuda benzer olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte farklı mutasyonlara sahip olduğunu gösteren çalışmalarda mevcut (111).

Bu çalışmada KHDAK'ye bağlı beyin metastazı nedeniyle opere edilen 65 hastanın beyindeki metastatik tümör dokusundan real time PCR ile EGFR ve KRAS gen mutasyonları araştırıldı. Metastatik dokudaki EGFR ve KRAS mutasyon oranları ve mutasyon tipleri incelendi. Genetik mutasyonu olan hastaların diğer tedavi modaliteleri ile birlikte sağ kalım üzerine etkisi, sigara ile olan ilişkisi, intrakranial tümör odak sayısı, tümör boyutu, tümör yerleşim yeri, kemoterapi, radyoterapi, cinsiyet ve yaş ile olan ilişkisi literatür ile tartışıldı.

KHDAK'ler ileri yaşta görülen hastalıklardır dolayısıyla KHDAK beyin metastazları da hastalarda ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Özvaran MK ve arkadaşları tarafından akciğer kanseri beyin metastazı ile ilgili ülkemizde yaptığı çalışmada vakaların yaş ortalaması 57 olarak bulunmuştur (112). Çalışmamızda

hastaların yaş ortalaması 61 olup yarıdan fazlasının yaşlarının 53 ile 69 yaş aralığında olduğu görülmüştür ve literatür ile uyumludur.

Şen M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer kanseri beyin metastazı hastalarının %10,6'sı kadın, %89,4'ü erkek olduğu görülmüştür (113). Literatürde akciğer kanserleri erkeklerde daha sık görülmektedir. Çalışmamızda toplam 65 hastanın 46'sı(%70,8) erkeklerden, 19'u (%29,2) kadınlardan oluşmaktadır ve yapılan çalışmalarla uyumlu olarak erkeklerin kadınlara oranının daha yüksek olduğu görüldü.

KHDAK beyin metastazı olan hastaların tedavisinde ve takibinde tümörün histopatolojik tanısı önem arz etmektedir. Yang P. ve arkadaşlarının KHDAK hastaları ile yaptıkları çalışmada hastaların %53'ü adenokarsinom, %28'iskvamöz hücreli karsinom ve %17'si adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom dışı KHDAK olduğu belirtilmiştir (114). Ülkemizde Tatar D. ve arkadaşları tarafından yapılan primer akciğer kanseri ve beyin metastazının olduğu 57 vakanın %49,1'i adenokarsinom, %29,8'i skuamöz hücreli karsinom ve %21'i küçük hücreli karsinom şeklinde raporlanmıştır (115). Çalışmamızda olguların 33'ünde (%50,8) adenokarsinom, 18'inde (%27,7) skuamöz hücreli karsinom, 2'sinde (%3,1) adenoskuamöz hücreli karsinom, 4'ünde (%6,2) büyük hücreli karsinom ve 8'inde(%12,3) KHDAK diğer histopatolojik subtipler olarak bulunmuştur. Literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Yuhao H. ve arkadaşları KHDAK beyin metastazı olan hastalarda yaptığı çalışmada intrakranial metastazı olan 104 hastanın tümör odağının 90 tanesinde supratentorial, 14 tanesinde infratentorial yerleşimli olduğu görülmüştür (116). Bizim çalışmamızda intrakranial tümör odağının 46(%70,8) hastada supratentorial, 14(%21,5) hastada infratentorial yerleşimli olduğu ve 5(%7,7) hastada ise hem infra hem supratentorial tümör odağının bulunduğu görüldü.

Kimberley S. Mak. ve arkadaşlarının akciğer kanseri beyin metastazı olan ve radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda yaptığı çalışmada 172 hastanın 66 tanesinde intrakranial tek odak bulunurken, 52 hastada 2-4 odak, 54 hastada ise 5 ve daha fazla odak olduğu görülmüştür (117). Tomasini P. ve arkadaşlarının 142 hasta üzerinde

yaptığı çalışmada ise intrakranial metastaz sayısının 90(%63) hastada tek odak sayısına, 52(%37) hastada ise 2 veya daha fazla odak sayısına sahip olduğu görülmüştür (118). Çalışmamızda intrakranial metastaz odak sayısına baktığımızda 49(75,4) hastada tek odak, 7 (%10,8) hastada 2 odak, 8 (%12,3) hastada 3 odak, 1(%1,5) hastada ise 4 odak olduğu görülmüştür. Literatüre baktığımızda intrakranial metastazı olan hastalarda odak sayısının hastaların tedavi seçeneğinin belirlenmesinde önemli bir etken olduğu görülmüştür. Cerrahi tedavi tercih edilen hastalarda odak sayısının daha az olduğu görülürken; çoklu intrakranial metastaz odağı olan hastalarda radyoterapi ve kemoterapi tedavi seçeneğinin ön planda olduğu görüldü.

Yahao H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intrakranial tümör çapının 38(%36) hastada 3 cm den büyük 66(%64) hastada ise 3 cm den küçük olduğu saptanmış (116). Kimberley S. Mak. ve arkadaşlarının 172 hastada yaptığı çalışmada intrakranial tümör çapı ortalamasının 1,5 cm olduğu görülmüştür (117). Bizim çalışmamızda en küçük tümör çapı 1,5 cm iken en büyük tümör çapının 8 cm olduğu ve ortalama tümör çapının $3,49 \pm 1,23$ cm olduğu görüldü. Literatüre baktığımızda tümör çapının intrakranial metastaz sayısında olduğu gibi tedavi seçeneğinin belirlenmesinde önemli bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Küçük çapta ve erken dönemde tespit edilen intrakranial metastatik tümörlerde SRC ve WBRT gibi tedavi seçenekleri planlanırken büyük çapta olan tümörlerde öncelikle cerrahi tedavi ön plandadır.

Literatürde intrakranial metastatik tümör hacim miktarı çok fazla çalışmalara dahil edilmediği görülmüştür. Çalışmamızda intrakranial tümör toplam hacimlerine baktığımızda en küçüğünün 5 cm³ en büyüğünün ise 180 cm³ olduğu ve ortalama olarak $36,75 \pm 30,89$ cm³ olduğu görüldü. Çalışmamızda tümör volumü ile hastaların cerrahi sonrası sağ kalımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir.

Dresler C. M. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada akciğer kanseri tanısı alan hastaların %45,7'sinin sigara kullandığı görülmüştür (119). Yapılan çalışmalarda akciğer kanseri hastalarında sigarayı bırakanlarda sağkalım bakımından incelendiğinde daha uzun yaşam surveyinin olduğu görülmüştür (120). Akciğer kanseri tanısı aldıktan sonra sigara kullanmaya devam edenlerin akciğer karsinomu

rekürrens riskinin arttığı görülmüştür (121). Mitra D. ve arkadaşlarının akciğer kanseri beyin metastazı olan hastalarda yaptığı çalışmada %19,6 olgu hiç sigara kullanmamışken, %81,4 olgunun sigara kullanım öyküsünün olduğu görülmüştür (122). Yine bu çalışmada sigara kullanan hastalarda yaşam süresi açısından sigara kullanmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda sigara kullanım öyküsü olan veya halen aktif sigara kullanıcısı olan hastaların sayısı 36(%55,4) olduğu görüldü. Literatür ile uyumlu bulundu. Sigara kullanmayan vakaların ortalama yaşam sürelerinin sigara kullananlara oranla istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu. Literatürde intrakranial metastazı olan akciğer kanseri hastalarında kısa yaşam süresi nedeniyle sigaranın survey üzerine etkisinin olmadığını belirten çalışmalar olduğu gibi primer hastalığın ilerlemesine neden olduğu gerekçesi ile survey üzerine negatif etkisinin olduğunu gösteren çalışmaların olduğu görülmüştür (117, 120).

Ülkemizde İzmirli M. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KHDAK hastalarının %20'sinde tanı esnasında beyin metastazı olduğu tespit edilmiştir (123). Çalışmamızda hastaların 39'unun(%60) daha önceden akciğer kanseri tanısı aldığı (metakron), 26'sının(%40) ise intrakranial cerrahi ile birlikte akciğer kanseri tanısı aldığı (senkron) görülmüştür. Literatür ile birlikte değerlendirdiğimizde kranial görüntülemenin daha yaygın kullanılması ile birlikte KHDAK hastalarında beyin metastazı ile birlikte tanı alma oranlarının arttığı görülmüştür.

Çalışmamızda patolojik mutasyon oranı %21,5 olarak bulunmuştur. Bunların %57,1'ini KRAS mutasyonu oluştururken %42,9'unu EGFR mutasyonu oluşturmaktadır. Çalışmamızda aynı hastada EGFR ve KRAS mutasyon birlikteliği görülmemiştir. Farklı hastalarda mutasyonların olduğu görülmüştür. Toplam hastaların %9,2'sinde EGFR mutasyonu, %12,3'ünde KRAS mutasyonu saptanmıştır.

Kimberley S. Mak. ve arkadaşlarının KHDAK beyin metastazı nedeniyle radyoterapi ile tedavi edilen 172 hastada yaptığı çalışmada EGFR mutasyon oranı %31 bulunurken, Villalva C. ve arkadaşlarının KHDAK'ya bağlı beyin metastazı bulunan 77 hastada yaptığı çalışmada EGFR mutasyon oranı %3,8 olarak

bulunmuştur (117, 124). Çalışmamızda ise EGFR mutasyonu %9,2 olarak tespit edilmiştir. Literatürde farklı oranlarda EGFR mutasyon sıklığını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Toplumlar arasında mutasyon sıklığının değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir.

Büyükşimşek M. ve arkadaşlarının 2019 yılında ülkemizde KHDAK hastalarında likid biyopsi yöntemi ile yaptığı çalışmada %17,4 oranında EGFR mutasyon sıklığı görüldüğünü belirtmiş (125). Literatürde ülkemizde KHDAK beyin metastazı olan hastalarda intrakranial metastatik tümöral dokuda EGFR mutasyonu ile ilgili çalışma bulunmamıştır. Dolayısıyla çalışmamızda ülkemizde beyin metastazı olan KHDAK hastalarında metastatik dokudan EGFR mutasyonunu belirten ilk çalışma konumundadır.

Wang ve arkadaşlarının KHDAK'li olgularda primer dokudaki EGFR ve KRAS mutasyon oranı ile metastatik dokudaki EGFR ve KRAS mutasyon oranlarını inceleyen 21 çalışmayı dahil ederek yaptıkları bir meta-analizde EGFR mutasyonun primer odak ile metastatik odak arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. %93 oranında mutasyonların benzerlik gösterdiği bulunmuştur (126). Ülkemizde yapılan KHDAK'li hastalarda primer dokudaki EGFR mutasyon oranı ile çalışmamızda metastatik odakdaki EGFR mutasyon oranı benzerlik göstermektedir. Yine KRAS mutasyonunun primer dokuda ve metastatik dokuda %95 oranında benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamız Wang ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizi destekler niteliktedir.

KHDAK hastalarında özellikle sigara kullanamayan, kadın cinsiyet, adenokarsinom subtipi ve asya kökenli toplumlarda EGFR geni mutasyonlarına daha sık rastlanmaktadır(15). Çalışmamızda EGFR mutasyonu görülen hastaların %67'si adenokarsinom %33'ü skuamöz hücreli karsinom histopatolojik subtiplerine ait hastalardan oluşmaktadır. EGFR mutasyonu olan 6 hastanın 4'ü kadın 2'si erkek olduğu ve sadece bir hastanın sigara öyküsünün olduğu görülmüştür ve literatür ile uyumludur.

Yapılan çalışmalarda EGFR mutasyonu görülen hastalarda TKİ'ler ile yaşam sürelerinin arttığı gösterilmiştir. Yahao H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yine

Sperduto W. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda EGFR mutasyonu görülen hastalarda ortalama yaşam süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (116,127). Bizim çalışmamızda da EGFR mutasyonu görülen hastalarda ortalama yaşam süresinin daha uzun olduğu görülmüştür.

EGFR mutasyonları en sık ekson 19 ve ekson 21'de görülmektedir. Çalışmamızda 3 hastada ekson 19 mutasyonu görülürken diğer 3 hastada ise sırasıyla L861Q, S768I, T790M mutasyonu görülmüştür ve literatür ile uyumludur.

KRAS mutasyonu batı toplumlarında doğu toplumlarına göre daha sık görülmektedir (128). Tomasini P. ve arkadaşlarının KHDAK 142 hastada yaptığı çalışmada KRAS mutasyon sıklığı %33,1 olarak tespit edilmiştir (118). EGFR mutasyonu ile birlikte KRAS mutasyonunu da araştıran Kimberley S. Mak. ve arkadaşları ile Villalva C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KRAS mutasyon sıklığı sırasıyla %22 ve %39 olarak bulunmuştur (117, 124). Çalışmamızda KRAS mutasyon sıklığı %12,3 olduğu görülmüştür. Literatüre göre çalışmamızda KRAS mutasyon oranının daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun nedeni olarak KRAS mutasyon sıklığının toplumlar arasında değişkenlik göstermesine ve/veya çalışmamızdaki vaka sayısının düşük olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Ülkemizde EGFR mutasyonu ile birlikte akciğer kanseri hastalarında KRAS mutasyonlarını araştıran Büyükşimşek M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KRAS mutasyon sıklığı %9,3 olarak bulunmuştur (125). Bizim çalışmamız da bu oranlar ile benzerlik göstermektedir. Ülkemizde KHDAK beyin metastazı olan hastalarında metastatik dokudaki EGFR mutasyon sıklığını gösteren çalışma görülmediği gibi, metastatik dokudaki KRAS mutasyon sıklığını gösteren çalışmaya da rastlanılmamıştır.

KRAS mutasyonu görülme sıklığı sigara kullananlarda, erkeklerde ve adenokarsinom histopatolojik subtipe sahip olan hastalarda artmaktadır (129). Çalışmamızda KRAS mutasyonu görülen hastaların %75'inin histopatolojik olarak adenokarsinom tanısı aldığı %87,5'inin ise sigara kullanım öyküsünün olduğu görülmüştür. Vakaların %62,5'inin erkek %37,5'inin ise kadın olduğu ve literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

KRAS mutasyonunun görülmesi KHDAK hastalarında kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Tomasini P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KRAS mutasyonu görülen hastalarda ortalama yaşam süresinin daha düşük olduğu görülmüştür.(118) Çalışmamızda KRAS mutasyonu görülen hastalarda ortalama yaşam süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda toplam 65 hastanın 21'inin halen hayatta olmasına bağlı olarak ortalama yaşam süresinin tüm hastalar üzerinden değerlendirilememesine ve çalışmamızdaki hasta sayısının düşük olmasına bağlı olarak literatürden farklı sonuç çıktığı düşünülmektedir.

KRAS mutasyonu görülen 8 hastanın 6'sında kodon 12'de, 2'sinde ise kodon 13'de mutasyon olduğu saptanmıştır ve literatür ile uyumludur.

KHDAK beyin metastazı olan hastalarda cerrahi sonrası tedavi yaklaşımları sağkalım sürelerini etkilemektedir. Lagerwaard FJ. ve arkadaşlarının akciğer kanseri beyin metastazlı olgularda surveyi belirlemek amacıyla gerçekleştirdikleri 1292 olguluk çalışmada saptadıkları en güçlü prognostik faktörler; hastaların performans durumu ve sistemik hastalık bulgularının olup olmaması olarak bildirmiştir.Histopatolojik tanı ve beyin metastazı lokalizasyonunun prognostik etkisi olmadığı görülmüştür (130). Çalışmamızda da histopatolojik tanının ve intrakranial tümör yerleşim yerinin hastaların ortalama yaşam sürelerine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Primer akciğer kanseri ile aynı zamanda saptanan veya akciğer kanseri tanısı sonrası bir ay içinde saptanan beyin metastazlarınasenkron, daha sonra saptanan metastazlara ise metakron metastaz olarak tanımlanmaktadır (131). Metakron metastazı olan olgularda daha erken dönemde kemoterapiye başlanabilmesi ve sistemik metastazların bu hastalarda daha düşük olması nedeniyle yaşam sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür (132). Çalışmamızda metakron ve senkron metastazı olan hastalarda yaşam süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. 21 hastanın halen hayatta olması nedeniyle çalışmadaki tüm hastaların ortalama yaşam sürelerinin hesaplanamaması önemli bir etken olarak düşünülmüştür.

Robinet G. ve arkadaşlarının beyin metastazlı KHDAK'lı olgularda kemoradyoterapi uyguladıkları hastalarda ortalama yaşam süresinin uzadığı

belirtilmiştir (133).Tedaviye sadecekemoterapinin eklenmesinin bu hastalarda sağkalım süresine katkısının olup olamayacağı tartışmalıdır. Genellikle çalışmalarda performans durumu düşük hastalarkemoterapi için uygun bulunmayıp çalışma dışı bırakıldıklarından dolayı kemoterapinin survey üzerine etkisi açık değildir (134).Bununla birlikte son zamanlarda, kemoterapinin primer hastalığı kontrol altına alarak vakaların ortalama yaşam süreleri üzerine pozitif etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır (135). Çalışmamızda kemoterapi alan hastalar almayanlara göre istatistiksel açıdan yaşam sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür. Çalışmamız bu konuda yayınlanan son makaleleri destekler niteliktedir. Bununla birlikte çalışmamızda cerrahi sonrası yaşam süresi kısa olanların ve kemoterapi almak için hasta performansı düşük olan vakaların kemoterapi alamaması nedeniyle kemoterapinin survey üzerine pozitif etkisinin olduğu düşünülmektedir.

KHDAK hastalarında cerrahi tedavi, SRC, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları ile hastaların ortalama sağkalımları 14 aya kadar artmaktadır (12). Akciğer kanseri beyin metastazlı olgularda metastazektomi sonrası radyoterapinin tek başına radyoterapiye göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (104). Çalışmamızda da cerrahi sonrası radyoterapi alanların ortalama yaşam sürelerinin radyoterapi almayanlara göre istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda metakron metastazlı 3 hastanın cerrahi öncesinde radyoterapi aldığı görülmüştür. Fakat bu 3 hastanın ortalama yaşam sürelerinin istatistiksel açıdan cerrahi sonrası radyoterapi alanlar ile anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Yahao H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EGFR mutasyonu görülen hastalarda TKİ kullanımının yaşam süresine etkisinin olmadığı görülmüştür (114). Çalışmamızda TKİ kullanımı değerlendirilmediği için bu konuyla ilgili veri elde edilememiştir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada KHDAK beyin metastazı nedeniyle metastazektomi yapılan 65 hastanın metastatik tümör dokusundan real time PCR yöntemi ile EGFR ve KRAS mutasyonları incelendi. Bu hastaların yaş, cinsiyet, histopatolojik tip, metastatik odak sayısı, tümör çapı, metastatik tümör hacmi incelenerek KRAS ve EGFR mutasyonları ile ilişkisi ve yaşam süresi üzerine etkileri araştırıldı.

Toplam 14(%21,5) hastada patolojik mutasyon saptanmış olup; 6(%9,2) hastada EGFR mutasyonu 8(%12,3) hastada KRAS mutasyonu olduğu saptanmıştır.

EGFR ve KRAS mutasyonu adenokarsinom histopatolojik alt tipte daha sık olduğu görülmüştür. Sigara kullananlarda, gençlerde ve infratentorial yerleşimli olgularda KRAS mutasyonu daha sık olduğu görülürken; EGFR mutasyonu ise kadınlarda daha sık görülmüştür.

EGFR VE KRAS mutasyonunun yaş, odak sayısı, tümör çapı, tümör volümü, kemoterapi ve radyoterapi ile ilişkisinin olmadığı saptandı.

EGFR ve KRAS mutasyonu görülen hastalarda ortalama yaşam süresinin daha uzun olduğu saptandı. Sigara kullanmayan hastaların ortalama yaşam sürelerinin daha uzun olduğu saptandı.

KHDAK beyin metastazı olan ve cerrahi ile birlikte kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda daha uzun yaşam sürelerinin olduğu saptandı. Daha genç yaşta olan hastaların ortalama yaşam süresinin ileri yaşlardaki hastalara göre daha uzun olduğu saptandı.

Gelecekte EGFR ve KRAS mutasyonları ile ilgili yapılacak prospektif, çok merkezli ve daha geniş hasta sayılarına sahip çalışmalar geleceğe ışık tutacak ve belkide bu sayede akciğer kanseri beyin metastazı olan hastalarda TKİ ile yeni tedavi protokollerinin ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancerstatistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
2. Torre, L.A.; Bray, F.; Siegel, R.L.; Ferlay, J.; Lortet-Tieulent, J.; Jemal, A. Global cancerstatistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* **2015**, 65, 87–108.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancerstatistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world wide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
4. Yousefi, M., Bahrami, T., Salmaninejad, A. et al. Lungcancer-associated brain metastasis: Molecular mechanisms and therapeuticoptions. *Cell Oncol.* 40, 419–441 (2017). <https://doi.org/10.1007/s13402-017-0345-5>
5. Devita VTL, T. S.; Rosenberg, A. S. *Cancer Principle&Practice of Oncology.* 11 ed. United States of America: Wolters Kluwer; 2019.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7- 34.
7. (M. Dragoj, Z. Milosevic, J. Bankovic, N. Tanic, M. Pesic, T. Stankovic, Targeting CXCR4 and FAK reverses doxorubicin re- sistance and suppresses invasion in non-small cell lung carcinoma. *Cell. Oncol.* 40, 47–62 (2017)
8. Nussbaum, E.S.; Djalilian, H.R.; Cho, K.H.; Hall, W.A. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* **1996**, 78, 1781–1788.
9. Schwer A. L., Gaspar L.E., Update in the treatment of brain metastases from lung cancer, *Clin., Lung Cancer*, 2006, 8, 180-186.
10. Taillibert, S.; Le Rhun, É. Epidemiology of brain metastases. *Cancer Radiother.* **2015**, 19, 3–9.
11. Zimm, S.; Wampler, G.L.; Stablein, D.; Hazra, T.; Young, H.F. Intra cerebral metastases in solid-tumorpatients: Natural history and results of treatment. *Cancer***1981**, 48, 384–394. *Patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;43:795–803. doi: 10.1016/S0360-3016(98)00442-8.
12. Won, Y.K.; Lee, J.Y.; Kang, Y.N.; Jang, J.S.; Kang, J.-H.; Jung, S.-L.; Sung, S.Y.; Jo, I.Y.; Park, H.H.; Lee, D.-S.; et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis in non-small cell lung cancer. *Radiat. Oncol. J.* **2015**, 33, 207–216
13. Besse, B.; Le Moulec, S.; Mazières, J.; Senellart, H.; Barlesi, F.; Chouaid, C.; Dansin, E.; Bérard, H.; Falchero, L.; Gervais, R.; et al. Bevacizumab in Patients with Non squamous Non-Small Cell Lung Cancer and Asymptomatic, Untreated Brain Metastases (BRAIN): A Nonrandomized, Phase II Study. *Clin. CancerRes.* **2015**, 21, 1896–1903.
14. Hanahan, D.; Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* **2011**, 144, 646–674.
15. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba, II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(5):339-46.
16. Schmid K, Oehl N, Wrba F, Pirker R, Pirker C, Filipits M. EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases. *Clin Cancer Res.* 2009;15(14):4554-60.

17. Rosell, R.; Carcereny, E.; Gervais, R.; Vergnenegre, A.; Massuti, B.; Felip, E.; Palmero, R.; Garcia-Gomez, R.; Pallares, C.; Sanchez, J.M.; et al. Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica Erlotinib versus Standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **2012**, *13*, 239–246.
18. Mok, T.S.; Wu, Y.-L.; Thongprasert, S.; Yang, C.-H.; Chu, D.-T.; Saijo, N.; Sunpaweravong, P.; Han, B.; Margono, B.; Ichinose, Y.; et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 947–957.
19. Sequist, L.V.; Yang, J.C.-H.; Yamamoto, N.; O’Byrne, K.; Hirsh, V.; Mok, T.; Geater, S.L.; Orlov, S.; Tsai, C.-M.; Boyer, M.; et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31*, 3327–3334.
20. Shaw, A.T.; Kim, D.-W.; Nakagawa, K.; Seto, T.; Crinó, L.; Ahn, M.-J.; de Pas, T.; Besse, B.; Solomon, B.J.; Blackhall, F.; et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 2385–2394.
21. Costa, D.B.; Shaw, A.T.; Ou, S.-H.I.; Solomon, B.J.; Riely, G.J.; Ahn, M.-J.; Zhou, C.; Shreeve, S.M.; Selaru, P.; Polli, A.; et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 1881–1888.
22. Schuler, M.; Wu, Y.-L.; Hirsh, V.; O’Byrne, K.; Yamamoto, N.; Mok, T.; Popat, S.; Sequist, L.V.; Massey, D.; Zazulina, V.; et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. *J. Thorac. Oncol.* **2016**, *11*, 380–390.
23. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al.: SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2016. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2019.
24. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb;64(1):9-29
25. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, Byers T, Colditz GA, Gould MK, Jett JR, Sabichi AL, Smith-Bindman R, Wood DE, Qaseem A, Detterbeck FC. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA.* 2012 Jun 13;307(22):2418-29
26. Pinsky PF: Racial and ethnic differences in lung cancer incidence: how much is explained by differences in smoking patterns? (United States). *Cancer Causes Control* 17 (8): 1017-24, 2006
27. Boffetta P, Pershagen G, Jöckel KH, et al.: Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 91 (8): 697-701, 1999
28. Anderson KE, Kliris J, Murphy L, et al.: Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in non smoking casino patrons. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*

29. Frost G, Darnton A, Harding AH. The Effect of Smoking on the Risk of Lung Cancer Mortality for Asbestos Workers in Great Britain (1971–2005). *Ann. Occup. Hyg.* 2011; 55(3):239–247.
30. Alberg AJ, Samet JM: Epidemiology of lung cancer. *Chest* 123 (1 Suppl): 21S-49S, 2003
31. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al.: A review of human carcinogens-part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 10
32. Saracci R: The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. *Epidemiol Rev* 9: 175-93, 1987
33. Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI): Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI. Washington, DC: National Academies Press, 1999
34. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 121 (2): 120-41, 1990.
35. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al.: Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 26 (3): 392-8, 2008
36. Lorigan P, Radford J, Howell A, et al.: Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 6 (10): 773-9, 2005
37. Vineis P, Forastiere F, Hoek G, et al.: Outdoor air pollution and lung cancer: recent epidemiologic evidence. *Int J Cancer* 111 (5): 647-52, 2004.
38. Pope CA, Thun MJ, Namboodiri MM, et al.: Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med* 151 (3 Pt 1): 669-74, 1995.
39. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, et al.: Lung cancer, cardio pulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287 (9): 1132-41, 2002
40. Olson JE, Yang P, Schmitz K, et al.: Different association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. *Am J Epidemiol* 156 (7): 606-15, 2002.
41. Tardon A, Lee WJ, Delgado-Rodriguez M, et al.: Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 16 (4): 389-97, 2005
42. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al.: Mortality from Smoking in Developed Countries, 1950-2000: Indirect Estimates from National Vital Statistics. New York, NY: Oxford University Press, 1994.
43. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, et al.: Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res* 15 (18): 5626-45, 2009
44. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep;10(9):1243-60.
45. Zakowski MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung. *Semin Oncol.* 2003;30(1):3-8.

46. Travis WD. Pathology of lung cancer. *ClinChestMed*. 2011 Dec;32(4):669-92.
47. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretic L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*. 2015;524(7563):47-53.
48. Jeremy George P, Banerjee AK, Read CA, O'Sullivan C, Falzon M, Pezzella F, et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax*. 2007;62(1):43-50.
49. Kumar V., Cotran RS., Robbins SL. *Basic Pathology*. 7th ed. Saunders; 2000.
50. Fasano M, Della Corte CM, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy. *J Thorac Oncol*. 2015;10(8):1133-41.
51. Nakagawa K, Yasumitsu T, Fukuhara K, et al. Poor prognosis after lung resection for patients with adenosquamous carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1740-4
52. The Japan Lung Cancer Society. *General Rules for Clinical and Pathological Recording of Lung Cancer*. 3rd ed. Tokyo: Kanehara, 1987.
53. Florian K, Wolfgang H, Andreas S, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer* 2015; 87:193
54. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129:147-153
55. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e121S-e41S. Epub 2013/05/10.
56. Shaffer K. Imaging and medical staging of lung cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1997;11(2):197-213. Epub 1997/04/01.
57. Sharma P, Singh H, Basu S, Kumar R. Positron emission tomography-computed tomography in the management of lung cancer: An update. *South Asian journal of cancer*. 2013;2(3):171-8. Epub 2014/01/24.
58. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *Jama*. 2001;285(7):914-24. Epub 2001/03/17.
59. Schouten, L.J.; Rutten, J.; Huvneers, H.A.; Twijnstra, A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002, 94, 2698-2705.
60. Barnholtz-Sloan, J.S.; Sloan, A.E.; Davis, F.G.; Vigneau, F.D.; Lai, P.; Sawaya, R.E. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the metropolitan Detroit cancer surveillance system. *J. Clin. Oncol*. 2004, 22, 2865-2872
61. Kwok, Y.; Patchell, R.A.; Regine, W.F. Management of overt central nervous system metastases: Brain and spinal cord. In *Principles and Practice of Lung Cancer*, 4th edition; Pass, H.I., Cancers 2010.
62. Hirsch, V. Systemic therapies in metastatic non-small-cell lung cancer with emphasis on targeted therapies: Therapeutic approach. *Curr. Oncol*. 2010, 17, 13-23.

63. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978;19:579–592
64. Gavrilovic, I.T.; Posner, J.B. Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. *J. Neurooncol.* 2005, 75, 5-14
65. Kelly, K.; Bunn, P.A. Is it time to reevaluate our approach to the treatment of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 1998, 20, 85-91.
66. Shi, A.A.; Digumarthy, S.R.; Temel, J.S.; Halpern, E.F.; Kuester, L.B.; Aquino, S.L. Does initial staging or tumor histology better identify asymptomatic brain metastases in patients with non small cell lung cancer? *J. Thorac. Oncol.* 2006, 1, 205-210
67. Zabel, A.; Debus, J. Treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC): Radiotherapy. *Lung Cancer* 2004, 45, 247-252.
68. Davis, P.C.; Hudgins, P.A.; Peterman, S.B.; Hoffman, J.C., Jr. Diagnosis of cerebral metastases: Double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 1991, 12, 293-300
69. Larson, D.A.; Rubenstein, J.L.; McDermott, M.W. Metastatic cancer to the brain. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 8th edition; DeVita, D.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A., Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA 2010; pp. 2462-2475.
70. Li X., Li w., Ma Y., Molecular analysis of lung cancer with brain metastasis., *China J cancer prevtreat.*, 2013, 20, 387-391.
71. He B.P., Wang J.J., Zhang X., Wu Y., Wang M., Bay B.H., et al., Differential reactions of microglia to brain metastasis of lung cancer., *MolMed.*, 2006, 12, 161-170.
72. Ueda M., Terai Y., Kanda K., Kanemura M., Takehara M., Futakuchi H., et al., Tumor angiogenesis and molecular target therapy in ovarian carcinomas., *Hum Cell.*, 2005, 18, 1-16.
73. Gang C., Xiang-Yan L., Zhou W., Fan-Ying L., Vascular endothelial growth factor C: the predictor of early recurrence in patients with N2 non-small-cell lung cancer., *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.*, 2009, 37, 546-551.
74.] John M., Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy., *Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.*, 2002, 20, 1s-13s.
75. Reckamp K.L., Strieter R.M., Figlin R.A., Chemokines as therapeutic targets in renal cell carcinoma., *Expert Rev Anti cancer Ther.*, 2008, 8, 887-893.
76. Romain B., Hachet-Haas M., Rohr S., Brigand C., Galzi J.L., Gaub M.P., et al., Hypoxia differentially regulated CXCR4 and CXCR7 signaling in colon cancer., *MolCancer.*, 2014, 13, 1-11.
77. Ningaraj N.S., Rao M., Hashizume K., Black K.L., Regulation of blood-brain tumor barrier permeability by calcium-activated potassium channels., *J Pharmacol Exp Ther.*, 2002, 301, 838-851.
78. Xiao-Xia LI., Wen-Liang LI., Molecular analysis of lung cancer with brain metastasis., *Chinese Journal of Cancer Prevention&Treatment*, 2013, 20, 387-390.
79. Sun D., Xin L., Ma M., Jie L., Ying X., Lan Y., et al., The predictive value and potential mechanisms of miRNA-328 and miRNA-378 for brain

- metastases in operable and advanced non-small-cell lung cancer., *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2015, 45, 464-73.
80. Galicich J.H, Arbit E, Wronski M. *Metastatic Brain Tumors Neurosurgery* (Eds) Wilkins R.h, Rengechary S.S 2 nd Edition Vol 1B, Newyork, McGraw-Hill. 1996, 807-821.
 81. Markesbery WR, Brooks WH, Gupta G, Young AB. Treatment for Patients with Cerebral Metastases. *ArchNeurol.* 1978. doi:10.1001/archneur.1978.00500350058012
 82. Pollock BE. Management of Patients with Multiple Brain Metastases. *Contemp Neurosurg.* 1999. doi:10.1097/00029679-199909010-00001
 83. Rana singhe MG, sheehan JM. Surgical management of brain metastasis. *Neurosurg Focus.* 2007; 22(3):E2.
 84. McLaurin RL. Pediatric neurosurgery—match maker of law and medicine. *Pediatr Neurosurg.* 1990. doi:10.1159/000120515
 85. Brem S, Panatili JG. An era of rapid advancement: Diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. *Neurosurgery.* 2005.
 86. Patchell R.A, Brain metastasis. *NeurolClin,* 1991, 9:817-832.
 87. Youmans, J. R. & Winn, H. R. *Youmans neurological surgery.* Vol. 2. (Elsevier/Saunders, 2011).
 88. Patchell, R. A. et al. Post operative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.* (1998) doi:10.1001/jama.280.17.1485.
 89. Tsao, M. N. et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract. Radiat. Oncol.* (2012) doi:10.1016/j.prro.2011.12.004
 90. F Grossi, Scolaro T, Tixi L, Loprevite M, Ardizzoni A: The role of the systemic chemotherapy in the treatment of brain metastasis from small cell lung cancer. *CritRevOncolHemat* 2001; 37: 6167.
 91. Verger E, Gil M, Yaya R, Vinolas N, Villa S, Pujol T. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastasis: a phase II randomised trial. *Int j RadiatOncolPhys* 2005;61(1):185-191.
 92. An SJ, Chen ZH, Su J, Zhang XC, Zhong WZ, Yang JJ, et al. Identification of enriched driver gene alterations in subgroups of non-small cell lung cancer patients based on histology and smoking status. *PLoSOne.* 2012;7(6):e40109.
 93. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat OncolBiolPhys.* 2004;59(2 Suppl):21-6.
 94. Engebraaten O, Bjerkvig R, Pedersen PH, Laerum OD. Effects of EGF, bFGF, NGF and PDGF(bb) on cell proliferative, migratory and invasive capacities of human brain-tumour biopsies in vitro. *Int J Cancer.* 1993;53(2):209-14.
 95. Yoneda KT, F. . *Molecular Diagnosis and Targeting for Thoracic and Gastrointestinal Malignancy In: Molecular Diagnosis and Targeting for Lung Cancer* 2018
 96. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus Standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer

- (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46.
97. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-8.
 98. Karnoub AE, Weinberg RA. Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(7):517-31.
 99. Riely GJ ve diğ. 2009. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proceedings of the American Thoracic Society*6:201-5
 100. Brose MS ve diğ. 2002. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer research*62:6997-7000
 101. Riely GJ ve diğ. 2008. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research* 14:5731-4
 102. Eberhard DA ve diğ. 2005. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *Journal of Clinical Oncology*23:5900-9
 103. Penel N, Briche A, Prevost B, et al. Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer. *Lung Cancer.* 2001;33:143-154.
 104. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990; 322:494-500.
 105. Karlsson B, Hanssens P, Wolff R, Söderman M, Lindquist C, Beute G. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain. *J Neurosurg.* 2009;111:449-457.
 106. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350(21):2129-2139.
 107. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3238-3247
 108. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanakoulaki D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008;9(10):962-972.
 109. Bernards R, Weinberg RA. A progression puzzle. *Nature*2002;418(6900):823.
 110. Hynes RO. Metastatic potential: generic predisposition of the primary tumor or rare, metastatic variants or both? *Cell* 2003;113(7):821-823.
 111. Han C, Ma J, Zhao J, Zhou Y, Jing W, Zou H. EGFR mutations, gene amplification, and protein expression and KRAS mutations in primary and metastatic tumors of non-small cell lung cancers and their clinical implications: a meta-analysis. *Cancer Invest* 2011;29(9):626-634.
 112. Özvaran MK, Demiryontar D, Sibel Arınc*, Abacıgil F, Chousein EU, Soğukpınar Ö, Toker N, Baran R. Akciğer Kanseri Hastalardaki Beyin

- Metastazlarının Değerlendirilmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 12(2) 89-92 (2005).
113. Sen M, Demiral AS, Cetingöz R, Alanyali H, Akman F, Sentürk D, Kinay M. Prognostic factors in lung cancer with brain metastasis. *Radiother Oncol.* 1998 Jan;46:33-8.
 114. Yang P, Allen MS, Aubry MC, Wampfler JA, Marks RS, Edell ES, et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest.* 2005;128(1):452-62.
 115. Tatar D, Berктаş Ö, Güneş Y, Halilçolar H. Primer Akciğer Kanseri ve Beyin Metastazı (57 Olgunun Retrospektif Analizi). *Solunum Hastalıkları* 2003; 14: 245-253.
 116. Huang Yuhao, et al. "Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status Confers Survival Benefit in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Undergoing Surgical Resection of Brain Metastases: A Retrospective Cohort Study." *World neurosurgery* 125 (2019): e487-e496
 117. Mak, Kimberley S., et al. "Significance of targeted therapy and genetic alterations in EGFR, ALK, or KRAS on survival in patients with non-small cell lung cancer treated with radiotherapy for brain metastases." *Neuro-oncology* 17.2 (2015): 296-302.
 118. Tomasini, Pascale, et al. "EGFR and KRAS mutations predict the incidence and outcome of brain metastases in non-small cell lung cancer." *International journal of molecular sciences* 17.12 (2016): 2132.
 119. Dresler CM, Gritz ER. Smoking, smoking cessation and the oncologist. *Lung Cancer* 2001; 34: 315-23.
 120. Johnston-Early A, Cohen MH, Minna JD, et al. Smoking abstinence and small cell lung cancer survival. An association. *JAMA* 1980; 244: 2175-9.
 121. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. *Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1782-8.
 122. Mitra, Devarati, et al. "EGFR mutant locally advanced non-small cell lung cancer is at increased risk of brain metastasis." *Clinical and translational radiation oncology* 18 (2019): 32-38.
 123. Izmirli Mustafa, et al. "The results of palliative intensive hypo fractionated radiotherapy from patients having brain metastases with unknown primary tumour." *TURKISH JOURNAL OF ONCOLOGY* 21.2 (2006).
 124. Villalva, Claire, et al. "EGFR, KRAS, BRAF, and HER-2 molecular status in brain metastases from 77 NSCLC patients." *Cancer medicine* 2.3 (2013): 296-304.
 125. Buyuksimsek, M., et al. "Results of liquid biopsy studies by next generation sequencing in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: single center experience from turkey." *Balkan Journal of Medical Genetics* 22.2 (2019): 17-24.
 126. Wang, S., and Z2 Wang. "Meta-analysis of epidermal growth factor receptor and KRAS gene status between primary and corresponding metastatic tumours of non-small cell lung cancer." *Clinical Oncology* 27.1 (2015): 30-39.

127. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases. *JAMA Oncol.* 2017;3:827.
128. Tam IY, Chung LP, Suen WS, Wang E, Wong MC, Ho KK, et al. Distinct epidermal growth factor receptor and KRAS mutation patterns in non-small cell lung cancer patients with different tobacco exposure and clinicopathologic features. *Clin Cancer Res.* 2006;12(5):1647-53.
129. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature.* 2008;455(7216):1069-75
130. Lagerwaard FJ, Lavendag PC, Nowak PJ, et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: A review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:795-803.
131. Bonette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001;119:1469-75.
132. Chidel MA, Suh JH, Greskovich JF et al. Treatment outcome for patients with primary nonsmall-cell lung cancer and synchronous brain metastasis. *Radiat Oncol Investig* 1999;7:313-9.
133. Robinet G, Thomas P, Breton JL et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of nonsmall-cell-lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:59-67.
134. Colleoni M, Graiff C, Nelli P et al. Activity of combination chemotherapy in brain metastases from breast and lung adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1997;20:303-7
135. Fujita A, Fukuoka S, Takabatake H et al. Combination chemotherapy of cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with rhG-CSF support in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *Oncology* 2000;5