



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

KÜÇÜK HÜCRE DİŞİ AKCİĞER KANSERLERİNDE
RADYOGENOMİK DEĞERLENDİRME

Dr. Muhammed Sağlam

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİğİ

KÜÇÜK HÜCRE Dİşİ AKCİğER KANSERLERİNDE
RADYOGENOMİK DEğERLENDİRME

Dr. Muhammed Sağlam

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma Sibel Bayramoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde desteğini her zaman hissettiğim, değerli bilgilerini benimle paylaşan ve aynı zamanda tez danışmanım olan sayın hocam Prof. Dr. Fatma Sibel BAYRAMOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bizden hiçbir zaman değerli bilgi ve deneyimini esirgemeyen sayın hocam servis şefimiz Prof. Dr. Hakan MUTLU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım süreçte bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, eğitimimde emeği olan sayın hocam Doç. Dr. Mehmet İNCEDAYI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde emeği olan Sevtap ÖZOĞUZ, Ceyda Civan KUŞ, Sevinç TAŞER, Murat MUHCU ve kliniğimizin uzman doktorlarına teşekkürlerimi sunarım.

Girişimsel radyoloji eğitimimde üzerimde emeği çokça olan Ümraniye Girişimsel Radyoloji Kliniği ve uzmanlarına, Okmeydanı Şehir Hastanesi Girişimsel Radyoloji Kliniği ve hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Girişimsel radyoloji eğitimim süresince katkıları ve yönlendirmeleri ile yol gösteren değerli abim Mustafa DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince sıcak ve dostça bir çalışma ortamını paylaştığım çok kıymetli asistan arkadaşlarıma ve abilerime teşekkür eder şükranlarımı sunarım.

Yaşamım boyunca hep yanımda olan, bu günlerde ulaşmamda büyük emekleri ve destekleri olan aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Muhammed SAĞLAM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. AKCİĞER KANSERLERİ	1
1.1.1 GİRİŞ.....	1
1.1.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	1
1.1.3 ETYOLOJİ	2
1.1.4 AKCİĞER KANSERLERİNDE HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA.....	2
1.1.5 AKCİĞER KANSERLERİNDE TANI.....	3
1.1.6 AKCİĞER KANSERLERİNDE EVRELEME	7
1.2. KHDAK'LERİNDE GENETİK ALTERASYONLAR	10
1.3. METASTATİK KHDAK'LERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	14
2. GEREÇ ve YÖNTEMLER	15
3. BULGULAR	18
3.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	18
3.2. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	21
4. TARTIŞMA	31
5. SONUÇ	36
6. KAYNAKÇA.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAK: Akciğer Adenokarsinom

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase (Anaplastik Lenfoma Kinaz)

ATP: Adenozin Trifosfat

BRAF: B-raf Proto-onkogene (B-raf Proto-onkojen)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü)

F-18 FDG: 18-Florodeoksiglukoz

GDP: Guanozindifosfat

GTP: Guanozintrifosfat

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri

KRAS: Kirsten Rat Sarkoma 2 Viral Onkogen Homolog

KT: Kemoterapi

MET: Mezenkimal Epitelyal Dönüştürücü

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

PD-1: Progressif Death 1

PET-BT: Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

RET: Rearanged During Transfection

ROS-1: ROS Proto-onkogene 1

RT: Radyoterapi

SHK: Skuamöz hücreli kanser

TK: Tirozin kinaz

TKI: Tirozin Kinaz İnhibitörü

TNM: Tümör-Lenf Nodu-Metastaz

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Akciğer Kanseriinde TNM Evrelemesine göre T Faktörü.....	7
Tablo 2: Akciğer Kanseriinde TNM Evrelemesine göre N Faktörü	8
Tablo 3: Akciğer Kanseriinde TNM Evrelemesine göre M Faktörü.....	9
Tablo 4: Akciğer Kanseri TNM Evrelemesi	9
Tablo 5: Hastaların Demografik Özellikler, Histolojik Alt Tip, Evre ve Genetik Mutasyonlar	18
Tablo 6: Radyolojik Değerlendirme Parametreleri	22
Tablo 7: Klinik, Patolojik ve Radyolojik Özelliklerin Gen Mutasyonları ile İlişkisi.....	24
Tablo 8: Gen Grupları ile Mediastinal Plevraya Kontakt Varlığında Mediastinal Yağlı Dokuya İnvazyon Arasındaki İlişki.....	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Akciğer kanserlerinde histolojik sınıflandırma	2
Şekil 2: Çalışmamızdaki hasta değerlendirme ve seçim protokolü.....	16
Şekil 3: Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda genetik mutasyonlara göre dağılım	19
Şekil 4: Çalışmaya dahil edilen EGFR gen mutasyonu pozitif hastalarda mutasyon alt tip dağılımı.....	20
Şekil 5: Çalışmaya dahil edilen KRAS gen mutasyonu pozitif hastalarda mutasyon alt tip dağılımı.....	20
Şekil 6: Gen gruplarına göre cinsiyet dağılımı	25
Şekil 7: Gen gruplarına göre histolojik tanı dağılımları	26
Şekil 8: Gen grupları ile kitle parankim sınırı ilişkisi.....	26
Şekil 9: Gen grupları ile atelektazi varlığı arasındaki ilişki	27
Şekil 10: Gen grupları ile mediastinal yağlı doku invazyonu arasındaki ilişki	27
Şekil 11: Gen gruplarına göre nekroz varlığının dağılımı	28
Şekil 12: Gen gruplarına göre kavitasyon varlığının dağılımı.....	29
Şekil 13: Gen gruplarına göre tümör lobunda satellit tümör varlığının dağılımı	29
Şekil 14: Gen gruplarına göre sürrenal beze metastaz varlığının karşılaştırılması.....	30
Şekil 15: Gen gruplarına göre solid organ metastazlarının dağılımı	30

ÖZET

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde Radyogenomik Değerlendirme

Amaç: EGFR gen mutasyonu, KRAS gen mutasyonu ve gen mutasyon pozitifliği tanımlanmayan küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda pozitif radyolojik bulguları karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: EGFR mutasyonu, KRAS mutasyonu ve gen mutasyon pozitifliği tanımlanmayan hastaların sistemde mevcut tedavi öncesi görüntülemelerinde pozitif radyolojik bulgular değerlendirilerek gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Toraks BT incelemesinde saptanan kitlelerde kenar bilgisi olarak düzenli ya da düzensiz, konturda lobulasyon ve spikülasyon varlığı, kitle tipi olarak pür buzlu cam, subsolid ve solid yapı, kitle komşuluğunda buzlu cam ve konsolidasyon varlığı, kitle-parankim sınırının belirli ya da belirsiz olması, kitle şeklinde round, oval ya da kompleks olması, kitlenin santral ya da periferik yerleşimli olması, lobar yerleşim bilgisi, tümörün maksimum çapı, atelektazi varlığı, kitleye giden damarlarda belirginleşme, plevral kalınlaşma, plevral retraksiyon, mediastinal plevral kontakt, mediastinal yağlı doku invazyonu, hava bronkogramı, nekroz, kavitasyon, kalsifikasyon, plevral efüzyon, periferik fibrozis, amfizem, tümör lobunda satellit nodül, tümör lobu dışında satellit nodül, beyin metastazı, kemik metastazı, sürrenal bez metastazı, karaciğer metastazı, karşı akciğer metastazı, lenfanjitik karsinomatoza, milier yayılım varlığı değerlendirilmiştir. Abdominal patolojiler ve metastazlar için abdomen BT ya da MRG ile değerlendirilmiştir. Evreleme, metastaz saptama ve satellit nodül varlığı için hastaların sistemdeki PET/BT incelemeleri değerlendirilmiştir. Ayrıca beyin metastazlarında PET/BT kısıtlılıkları nedeniyle hastaların görüntüleme sisteminde mevcut olan kranial MRG görüntüleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza KHDAK tanılı, EGFR gen mutasyonu pozitif 22 hasta, KRAS gen mutasyonu pozitif 25 hasta ve gen mutasyon pozitifliği

tanımlanmayan 33 hasta dahil edildi. EGFR gen mutasyonu pozitif hastalarda mediastinal yağlı doku invazyonu ($p=0.005$) ve sürrenal beze metastaz ($p=0.007$) diğer gen gruplarına göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. EGFR gen mutasyonu pozitif hastalarda kadın cinsiyet ve atelektazi varlığı ($p=0.018$) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. KRAS gen mutasyonu pozitif hastalarda, tümör lobunda satellit nodül varlığı diğer gen gruplarına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0.04$). KRAS gen mutasyonu pozitif hastalarda diğer gen gruplarına göre kitle parankim ayrımında belirsizlik anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0.034$). Gen mutasyon pozitifliği tanımlanmayan grupta nekroz ($p=0.012$) ve kavitasyon varlığı ($p=0.002$) KRAS ve EGFR gen mutasyonu pozitif gruba göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Fakat gen mutasyonu tanımlanmayan grupta diğer gruplardan farklı olarak skuamöz hücreli kanser oranı yüksek olarak saptanmıştır.

Sonuç: Pozitif radyolojik bulgular değerlendirildiğinde EGFR (atelektazi, mediastinal yağlı doku invazyonu, sürrenal bez metastazı), KRAS (tümör lobunda satellit nodül, kitle parankim sınırında belirsizlik) ve gen mutasyon pozitifliği tanımlanmayan (nekroz, kavitasyon) gruplar arasında ayrımı sağlayan anlamlı bulgular saptanmıştır. KHDAK'lerinde pozitif radyolojik bulgular genetik mutasyon açısından tarama yapamayan onkologlar için ek klinik ipucu verebilir. Görüntüleme bulguları ile prognostik öngöründe bulunulabilir.

Anahtar Kelimeler: bilgisayarlı tomografi (BT), EGFR mutasyonu, KRAS mutasyonu, küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK), radyogenomik,

ABSTRACT

Radiogenomic Evaluation in Non-Small Cell Lung Cancers

Aim: To compare positive radiological findings in non-small cell lung cancer patients with EGFR gene mutation, KRAS gene mutation and unidentified gene mutation positivity.

Materials and Methods: Patients with EGFR mutation, KRAS mutation and unidentified gene mutation positivity were compared between the groups by evaluating the positive radiological findings in the pre-treatment imaging available in the system. In the masses detected in the thorax CT examination, the edge information regular or irregular, the presence of lobulation and spiculation in the contour, pure ground glass, subsolid and solid structure as mass type, presence of ground glass and consolidation in adjacent of the mass, clear or unclear mass-parenchyma boundary, round, oval or complex mass shape, central or peripheral location of the mass, lobar location information, maximum diameter of the tumour, presence of atelectasis, prominence of vessels leading to the mass, pleural thickening, pleural retraction, mediastinal pleural contact, mediastinal fatty tissue invasion, air bronchogram, necrosis, cavitation, calcification, pleural effusion, peripheral fibrosis, emphysema, Satellite nodule in the tumour lobe, satellite nodule outside the tumour lobe, brain metastasis, bone metastasis, surrenal gland metastasis, liver metastasis, opposite lung metastasis, lymphangitic carcinomatosis, miliary spread were evaluated. The abdomen was evaluated by CT or MRI for abdominal pathologies and metastases. PET/CT examinations of the patients in the system were evaluated for staging, metastasis detection and presence of satellite nodules. In addition, cranial MRI images available in the imaging system of the patients were evaluated due to PET/CT limitations in brain metastases.

Results: EGFR gene mutation positive 22 patients, KRAS gene mutation positive 25 patients and unidentified gene mutation positivity 33 patients with NSCLC were included in our study. Mediastinal fatty tissue invasion ($p=0.005$) and surrenal

gland metastasis ($p=0.007$) were significantly lower in EGFR gene mutation positive patients compared to other gene groups. Female gender and presence of atelectasis ($p=0.018$) were significantly higher in EGFR gene mutation positive patients. The presence of satellite nodules in the tumour lobe was significantly higher in KRAS gene mutation positive patients compared to other gene groups ($p=0.04$). Uncertainty in mass parenchymal boundary is unclear was significantly lower in KRAS gene mutation positive patients compared to other gene groups ($p=0.034$). The presence of necrosis ($p=0.012$) and cavitation ($p=0.002$) were significantly higher in the group unidentified gene mutation positivity compared to KRAS and EGFR gene mutation positive group. However, the rate of squamous cell carcinoma was found to be higher in the group unidentified gene mutation positivity compared to the other groups.

Conclusion: When positive radiological findings were evaluated, EGFR (atelectasis, mediastinal fatty tissue invasion, surrenal gland metastasis), KRAS (satellite nodule in the tumour lobe, clear mass-parenchymal boundary) and unidentified gene mutation positivity (necrosis, cavitation) were found to be significant findings to differentiate between the groups. Positive radiological findings in NSCLC may provide additional clinical clues for oncologists who cannot screen for genetic mutations. Prognostic predictions can be made with imaging findings.

Keywords: computed tomography (CT), EGFR mutation, KRAS mutation, non-small cell lung cancer (NSCLC), radiogenomics,

1. GENEL BİLGİLER

1.1 AKCİĞER KANSERLERİ

1.1.1 Giriş

Akciğer kanseri dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Akciğer kanseri, akciğer parankimi ve bronş epitelinden köken alan bir hastalıktır. Akciğer kanserinin etyolojisinde sıklıkla sigara kullanımı suçlansa da hastaların yaklaşık %15-20'sinin hayatları boyunca sigara kullanmaması, çevresel faktörlerin (hava kirliliği, pasif içicilik vb.) ve genetik nedenlerin (EGFR mutasyonları, ALK yeniden düzenlemeleri vb.) ön plana çıkmasına yol açmaktadır. Akciğer kanserlerinde hastaların yarısından fazlasında hastalığın tanısı ileri evrelerde konulmaktadır. Geç tanı nedeniyle hastaların tedavi seçenekleri kısıtlanmakta ve hastalığın prognozu kötü seyretmektedir (1). Akciğer kanserli olguların en sık semptomları arasında öksürük, nefes darlığı, kilo kaybı, hemoptizi ve göğüs ağrısı bulunmaktadır.

1.1.2 Epidemiyoloji

GLOBOCAN 2020 çalışmasında akciğer kanseri dünya genelinde en sık tanı konulan 2. kanser türüdür. Dünya üzerinde en sık ölüme yol açan kanser türü olarak ilk sırada akciğer kanserleri görülmektedir (2). Türkiye'de 2016 Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü verileri ve 2018 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre erkeklerde en sık kanser türü akciğer kanseri olarak belirtilirken, kadınlarda akciğer kanser sıklığı tüm kanser türleri arasında beşinci sıradadır (3).

Akciğer kanseri insidansı kabaca yıllık ölüm sayısına karşılık gelir. Her yıl dünya çapında yaklaşık 1,8 milyon kişiye yeni akciğer kanseri teşhisi konuyor ve buna karşılık 1,6 milyondan fazla kişi bu nedenle ölüyor (4).

Akciğer kanseri insidansında gelişmiş ülkelerde düşme eğilimi izlenirken, gelişmekte olan ülkelerde artma eğilimi göstermektedir. Bu durumun temel nedeninin gelişmekte olan ülkelerde sigara tüketiminin halen artmakta olması olduğu düşünülmektedir (5).

Akciğer kanserlerinde günümüzde erken evrede teşhis, gelişen immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler, gelişmiş cerrahi prosedürlerle birlikte sağkalımda artış izlenmektedir (6).

1.1.3 Etyoloji

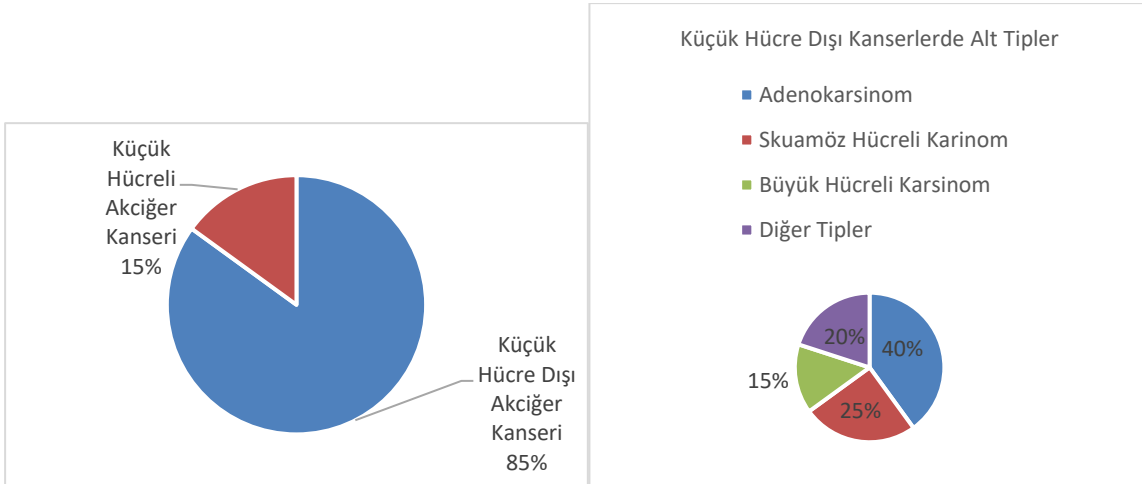
Akciğer kanseri etiyolojisinde çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Akciğer kanseri gelişiminde en önemli etyolojik faktör sigaradır. Sigara dışında hava kirliliği, mesleki karsinojenler, radyasyon, sosyoekonomik durum, geçirilmiş akciğer hastalığına bağlı sekel lezyonlar, diyet, genetik ve immünolojik faktörler etiyolojide rol oynayan diğer faktörlerdir (7).

Sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişme riski 10-30 kat arasında yüksek olup, risk düzeyi günde içilen sigara sayısı ve sigara içme yılına bağlıdır (8). Çevresel sigara dumanına maruz kalma (pasif içicilik) doza bağımlı bir akciğer kanseri riski taşır. Pasif içiciliğin akciğer kanseri riskini %20-30 arttırdığı bildirilmiştir (9).

Akciğer kanserinin tüm histolojik türleri sigara ile ilişkilidir, ancak sigara içenlerde küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) insidansı daha yüksektir.

1.1.4 Akciğer Kanserlerinde Histolojik Sınıflandırma

Akciğer kanseri histolojik olarak iki alt kategoride sınıflandırılabilir: küçük hücreli akciğer karsinomu ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK). KHDAK akciğer kanserlerinin %85'ini oluştururken, KHAK akciğer kanserlerinin %15'ini oluşturmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının yaklaşık %40'ını adenokarsinom, %20-30'unu skuamöz hücreli karsinom ve %15'ini büyük hücreli karsinom oluşturmakta olup akciğer kanserlerinin %85'ini oluşturur (10). Akciğer kanserlerinde histolojik sınıflandırma Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Akciğer kanserlerinde histolojik sınıflandırma

KHDAK, akciğer kanserlerinin %85'ini oluşturur. Akciğer adenokarsinomu (AAK) ve skuamöz hücreli karsinom alt tipleri, KHDAK hastalarında diğer alt tiplere göre daha sık görülür.

- a) **Adenokarsinom:** AAK en yaygın akciğer kanseri türüdür. KHDAK'lerinde en yaygın alt tiptir. Sigara içme ilişkisi diğer alt tiplere nazaran daha düşüktür. Alveollerde prekürsör bir lezyon olarak başlar ve sırasıyla atipik adenomatöz hiperplazi, adenomatöz karsinom in situ ve adenokarsinom evrelerinden geçerek malign süreci tamamlar. Histolojik olarak en belirgin özelliği bez yapısı oluşturabilmesi ve müsin salgılayabilmesidir. Genellikle subplevral veya periferik yerleşim gösterip, plevral çekintiye yol açarlar. Yavaş büyürler. Fakat kitlenin boyutları küçük olmasına rağmen erken metastaz yapmaya meyillidirler. Histopatolojik olarak AAK tanısı konulan hastalarda spesifik moleküler tedavi seçenekleri için gen mutasyonları araştırılmalıdır.
- b) **Skuamöz hücreli karsinom:** Skuamöz hücreli karsinomlar KHDAK'lerin yaklaşık %20-30'unu oluşturur. Büyük bronş epitelinden gelişen malign seyirli bir tümördür. Displazi ve karsinoma in situ evrelerinden geçerek neoplazi dönüşümü tamamlanır. Genellikle santral yerleşimli (2/3), sigara ile ilişkili, kaviteleşme gösterebilen akciğer kanseri türüdür.
- c) **Adenoskuamöz karsinom:** Adenoskuamöz karsinom tümör dokusu içerisinde %10'dan daha fazla malign karakterde skuamöz ve glandüler komponent bulunduran grup olarak tanımlanır. AAK ve SHK ile kıyaslandığında daha nadir bulunan, fakat daha sık uzak metastaz potansiyeli olan ve prognozu kötü olan alt tiptir.
- d) **Büyük hücreli karsinom:** KHDAK'lerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. Genellikle sigara ilişkilidir. Hızlı progresyon gösterip, erken metastaz yaptıklarından dolayı prognozları kötüdür.

1.1.5 Akciğer Kanserlerinde Tanı

Akciğer kanseri teşhisi, birçok adımdan oluşan karmaşık bir süreçtir. Akciğer kanseri tanısında klinik bulguları, görüntüleme yöntemlerini ve lezyon biyopsisini bütüncül

olarak değerlendirmek en temel yaklaşımdır. Görüntüleme, pulmoner nodüllerin ve kitlelerin saptanmasında, iyi huylu ve kötü huylu lezyonlar arasında ayırım yapılmasında, akciğer kanserinin evrelendirilmesinde, tümör rezektabilitesinin değerlendirilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve hastalık tedavisinden sonra progresyon veya nüksün saptanmasında önemli bir rol oynar. Doku biyopsisi, akciğer kanseri tanısı koymak ve alt gruplarını belirlemek, gerekirse genetik test yapmak için önemli rol alır. Histopatolojik bulgular ve genetik değişiklikler, tedavi protokollerini ve hastalığın prognozunu doğrudan etkiler.

a) Akciğer kanserlerinde görüntüleme yöntemleri:

- Akciğer grafisi: Akciğer kanseri açısından risk faktörleri bulunan olgularda, akciğer kanseri ile ilişkili olabilecek semptom ve bulgular olan hastalarda ilk değerlendirme yöntemi iki yönlü akciğer grafisidir. Görüntülemelerde X ışınları kullanılır. En büyük avantajı kısa işlem süresi ve anında sonuç vermesidir. Akciğer grafisinde akciğer kanserini düşündüren lezyonlar; soliter veya multipl pulmoner nodüller, pulmoner kitleler, takipte iyileşmesi geciken veya tekrarlayan pulmoner konsolidasyonlar, apikal bölgede kalınlaşma veya kitleler, mediastinal genişleme, hiler dolgunluk, plevral efüzyon ve diyafragma yüksekliğidir (11).
Adenokarsinom, direkt grafide bir soliter pulmoner nodül, iyi sınırlı lobüle düzensiz kitle, spiküle kitle veya konsolidasyon olarak karşımıza çıkabilir. Skuamöz hücreli karsinom genellikle santral yerleşim göstererek bronş obstrüksiyonu yol açıp tam veya kısmi obstrüksiyona neden olabilir. Karşımıza postobstruktif atelektazi veya pnömoni ile çıkabilir.
Akciğer kanserlerinden %15'i kaviter lezyon şeklindedir. Malign lezyonlarda kavite kalın duvarlı ve düzensizdir. Malign kaviteler en sık skuamöz hücreli karsinom ile ilişkilidir (12). Akciğer grafileri görüntülemelerde ilk basamak olmakla birlikte saptanan kitle-lezyonların optimal karakterizasyonu ve evrelemesi için yeterli değildir. Bu nedenle tanı ve değerlendirmede bir sonraki adım akciğer bilgisayarlı tomografisidir.

- Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT): Akciğer tomografisi, bilinen veya şüphelenilen akciğer tümörlerinin değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Direkt grafide saptanan patolojilerin daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar. Tedavi öncesi evrelemeye ve diğer tanısal işlemlere rehberlik eder. Toraks BT primer tümörün boyutunu, şeklini, konturlarını, nekroz, kavitasyon ve kalsifikasyon varlığını, lezyonda dansite farklılıklarını, lezyonun kontrastlanma özelliklerini ve varsa eşlik eden parankimal metastazları değerlendirme imkanı verir. Ayrıca eşlik eden akciğer, plevra ve mediastinal patolojileri, lenf nodu patolojilerini saptamayı sağlar. Mediastinal invazyonu ve patolojik mediastinal lenf nodlarını ayırt etmek için intravenöz kontrast madde verilerek inceleme yapılmalıdır. Toraks BT nodül ve kitle boyut takibinde kullanılmaktadır. Ayrıca BT inceleme alanına giren kemik, karaciğer ve adrenal bezlerde metastaz olup olmadığını eş zamanlı olarak saptayabilir.

BT’de akciğer kanserinin histolojik alt tipleri arasında morfolojik bulgulara fenotipik farklılıklar vardır.

AAK’leri çoğunlukla komşu plevrada retraksiyona yol açan periferik yerleşimli kitlesel lezyonlardır. Genellikle düzgün sınırlıdır. Lobuler, spiküle veya düzensiz sınırlı olabilirler. SHK’lar diğer akciğer kanserlerinden daha yavaş büyür ve esas olarak lokal invazyonla yayılır. Periferik SHK’larda kavite oluşumu, tümör boyutu ile doğru orantılıdır. Santral yerleşimli SHK genellikle ileri bir aşamada teşhis edilir ve tanı sırasında sıklıkla hiler ve mediastinal invazyon saptanır.

- Pozitron emisyon tomografisi (PET) : Primer tümörün orjin noktasını saptamada, tümörün yaygınlığını belirlemekte, tümörün evrenmesinde, tümörün tedaviye yanıtını değerlendirmede, lezyonun benign-malign ayırımında ve nüks eden lezyonları saptamakta kullanılır. Hastalara intravenöz 18-florodeoksiglukoz (F-18 FDG) verilir ve pozitron emisyon tomografi görüntüleri alınır. PET/BT yöntemi tanıda önemli katkı sağlar. KHK’lerinin klinik evrelemesinde F-18 FDG PET/BT kullanımı hastalar için tanı ve tedavi seçeneklerini iyileştirmiştir. Onkolojide PET/BT hiler ve mediastinal lenf nodu metastazlarının saptanmasında, lokal, bölgesel ve uzak metastazların (kranial metastazlar hariç) saptanmasında,

benign ve malign tümörlerin ayrımında en doğru ve duyarlı görüntüleme yöntemidir (13).

- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Yüksek manyetik alanda görüntü eldesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle akciğer kanserli hastalarda organ metastazlarını saptamada kullanılmaktadır.

b) Akciğer kanserlerinde tanısal yöntemler:

Görüntüleme yöntemleri ile saptanan, malignite yönünden riskli lezyonların tanısını doğrulamak için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

- Balgam sitolojisi: balgamda kanser hücre varlığı araştırılır. Tanıda kullanılan en az invaziv yöntemdir. Büyük hava yollarından köken alan tümörleri saptamada (özellikle SHK) yararlıdır.
- Torasentez: plevral sıvı varlığında girişimsel yöntemlerle plevral sıvı boşaltılır. Bu yaklaşımla hem tanısal hem de terapötik etki sağlanır. Toplanan sıvıda malign hücre varlığı araştırılır.
- Transtorasik Biyopsi: özellikle periferik ve subplevral yerleşim gösteren lezyonlardan ultrasonografi (USG) ve BT klavuzluğunda örnek alınmasında tercih edilmektedir. İşlemin tanısal duyarlılığı yüksek fakat düşük oranlarda pnömotoraks riski mevcuttur.
- Bronkoskopi: büyük hava yolu lezyonlarını ve tıkanıklıklarını değerlendirmek için kullanılır. Özellikle santral yerleşimli lezyonlardan işlem sırasında biyopsi materyali alma imkanı sağlar. Bronkoskopi kullanılarak çeşitli yöntemlerle örnek alınabilir.
- Endobronşiyal ultrasonografi: hiler-mediastinal lenf nodlarının ve kitlesel lezyonların tanısına olanak sağlar.
- Transözofageal ultrasonografi: paraözofageal lenf nodlarında metastaz

varlığını değerlendirmek ve gereklilik halinde biyopsi almak için kullanılır.

- Mediastinoskopi/mediastinotomi: mediastinal yapıları değerlendirmek ve gereklilik halinde biyopsi almak için kullanılır.
- Torakoskopi: doğrudan göğüs duvarından geçerek her iki plevranın da görülmesini sağlar. Tanı, evreleme ve tedavide kullanılabilir.

1.1.6 Akciğer Kanserlerinde Evreleme

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 8. TNM Evreleme Sistemi'ni 2017'de yayınladı. KHDAAK tümör-lenf nodu-uzak metastaz (TNM) sınıflaması kullanılarak evrelere ayrılır. Akciğer kanserlerinde tanıdan sonra uygun bir şekilde tümörün evrelendirilmesi, uygun tedavi seçeneklerini belirlemek ve hastanın sağkalımını öngörebilmek için önemlidir. Sekizinci edisyondaki TNM sınıflandırılması Tablo 1, 2, 3 ve 4'te özetlenmiştir.

T Faktörü: Tümörün uzun aks boyunu, primer tümörde invazyon genişliği ve satellit nodül varlığını içerir.

8. TNM evrelemesine göre T faktörü Tablo 1'de verilmiştir (14).

Tablo 1: Akciğer Kanserinde TNM Evrelemesine göre T Faktörü

Primer tümör	Primer Tümör Karakterizasyonu
TX	Primer tümöre ait malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar.
T0	Primer tümöre ait kanıt yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	En geniş çapı 3 cm ve daha küçük boyutlarda olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan) ^a
T1(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom ^b
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm ^a
T1b	$1 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 2 \text{ cm}$
T1c	$2 \text{ cm} < \text{Tümör çapı} \leq 3 \text{ cm}$

T2	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm veya aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör ^c : ▫ Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör ▫ Visseral plevraya invazyon ▫ Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir.) ilişkili tümör.
T2a	3 cm $<$ Tümör çapı ≤ 4 cm
T2b	4 cm $<$ Tümör çapı ≤ 5 cm
T3	5 cm $<$ Tümörün çapı ≤ 7 cm veya göğüs duvarı (üst sulkus tümörleri ve paryetal plevra dahil), frenik sinir ve pariyetal perikard yapılarından herhangi birine direkt invazyon veya primer tümör ile aynı lobta tümörden ayrılmış nodül/nodüller.
T4	Tümör > 7 cm veya mediastinum, trakea, diyafragma, ana karina, kalp, büyük damarlar, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebral yapılarından herhangi birisine direkt invazyon veya aynı akciğerde fakat farklı lobta bulunan tümörden ayrılmış nodül/nodüller.
	a: Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeyel tümör yayılımı da T1a olarak sınıflandırılır. b: Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutta olmayan), baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan c: Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise T2b olarak sınıflandırılır.

N faktörü : Uzak metastazı olmayan KHDAK'li hastalarda mediastinal evreleme, hastalığın yaygınlığı hakkında doğru bilgi sağlaması, tedavi seçimine yön vermesi ve hasta prognozunu belirlemeye yardımcı olması nedeniyle çok önemlidir. Akciğer kanseri evreleme kılavuzlarına mediastinal lenf düğümleri 7 bölgeye gruplandırılmış 14 istasyona ayrılmıştır.

7. TNM evrelemesine göre N faktörü Tablo 2’de verilmiştir (14).

Tablo 2: Akciğer Kanseriinde TNM Evrelemesine göre N Faktörü

Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarının ve intrapulmoner lenf nodlarına metastaz.
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz.

N3	Karşı taraf mediastinal veya hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf nodlarına metastaz.
----	--

M faktörü: intratorasik ve/veya ekstratorasik metastatik hatalık varlığı için tanımlanmıştır.

8. TNM evrelemesine göre M faktörü Tablo 3’de verilmiştir (14).

Tablo 3: Akciğer Kanseri TNM Evrelemesine göre M Faktörü

M0		Uzak organ metastazı yok
M1		Uzak organ metastazı var
M1	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül/nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon ^d
	M1b	Ekstratorasik bir organda, tek metastaz ^e
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

d: Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral-perikardiyal efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral-perikardiyal sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.

e: Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.

8. edisyona göre TNM evreleme sistemi Tablo 4’te verilmiştir (14).

Tablo 4: Akciğer Kanseri TNM Evrelemesi

Evre	T	N	M
Gizli kanser	T _x	N ₀	M ₀
IA ₁	T _{1mi}	N ₀	M ₀
	T _{1a}	N ₀	M ₀
IA ₂	T _{1b}	N ₀	M ₀
IA ₃	T _{1c}	N ₀	M ₀
IB	T _{2a}	N ₀	M ₀
IIA	T _{2b}	N ₀	M ₀
IIB	T _{1a}	N ₁	M ₀
	T _{1b}	N ₁	M ₀
	T _{1c}	N ₁	M ₀
	T _{2a}	N ₁	M ₀

	T _{2b}	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
IIIA	T _{1a}	N ₂	M ₀
	T _{1b}	N ₂	M ₀
	T _{1c}	N ₂	M ₀
	T _{2a}	N ₂	M ₀
	T _{2b}	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀
	T _{1a}	N ₃	M ₀
IIIB	T _{1b}	N ₃	M ₀
	T _{1c}	N ₃	M ₀
	T _{2a}	N ₃	M ₀
	T _{2b}	N ₃	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
	T ₄	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₃	M ₀
IIIC	T ₄	N ₃	M ₀
	Herhangi T	Herhangi N	Herhangi M _{1a}
IVA	Herhangi T	Herhangi N	Herhangi M _{1b}
IVB	Herhangi T	Herhangi N	Herhangi M _{1c}

1.2 KHDAK'LERİNDE GENETİK ALTERASYONLAR

Akciğer kanseri gelişiminde yer alan genetik ve epigenetik mekanizmaların heterojen olduğu ve kanserin gelişmesi için çoklu genetik değişikliklerin olması gerektiği gösterilmiştir. Moleküler yöntemlerle yapılan çalışmalarda protoonkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin KHDAK hastalarında akciğer kanseri gelişimi ve metastazında önemli rol oynadığı saptanmıştır. Tirozin kinaz reseptör aktivitesi olan epidermal growth faktör reseptör (EGFR) mutasyonları, Kirsten rat sarkom viral onkogen homolog (KRAS) mutasyon, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) gen yeniden düzenlemeleri, mezenkimal epitelyal dönüştürücü (MET) amplifikasyonları ve exon 14 mutasyonları, rearranged during transfection (RET) gen yeniden düzenlemeleri, ros onkogen 1 (ROS1) gen yeniden düzenlemeleri ve b-raf protoonkogen (BRAF) V600E nokta mutasyonları genetik değişikliklerin başında gelmektedir. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) ekspresyonu diğer bir biyomarkerdir.

EGFR ve KRAS genlerindeki mutasyonlar KHDAK hastalarında sık görülür (15). EGFR ve KRAS genlerindeki mutasyonlar için hedeflenen ilaç seçeneklerinin bulunması nedeniyle başlıca değerlendirilmesi gereken genetik mutasyonlardır (16).

KHDAK'lerinde sigara kullanımı olan hastalarda sigara kullanımı olmayanlara göre

genetik mutasyon yükünün daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mutasyon yükünün sigara kullanım süresi ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. KRAS genindeki mutasyonların sıklığı sigara kullananlarda daha yüksek iken, EGFR genindeki mutasyonlar sigara kullanmayanlarda daha sık görülmektedir (15).

Metastatik KHDAK'lerinde genetik değerlendirmeye EGFR mutasyonları, ALK yeniden düzenlemeleri, BRAF nokta mutasyonları, ROS1 yeniden düzenlemeleri, KRAS mutasyonu ve PD-L1 ekspresyon seviyelerinin dahil edilmesi önerilmektedir.

a) EGFR mutasyonu:

EGFR, büyüme sinyallerini hücrelere ileten transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. EGFR'yi kodlayan gen, 7p24'te bulunmaktadır. Erb-1 veya HER1 olarak da bilinmektedir. ErbB ailesi, ErbB1 (EGFR, HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 ve ErbB4 olmak üzere dört hücre yüzey reseptöründen oluşur. Bu reseptörler üç bölgeden oluşur. Bunlar transmembran bölgesi, hücre dışı faktör bağlayıcı bölge ve tirozin kinaz aktivitesine sahip hücre içi bölgedir. Bu reseptörler, hücre dışı sinyallerin (ligandlar) bağlanması üzerine aktive olurlar. Membran dışındaki reseptörler, epidermal büyüme faktörü (EGF), epiregulin ve dönüştürücü büyüme faktörü alfa (TGF-alfa) tarafından aktive edilir. Dinlenme durumundaki EGFR'ye ligand bağlanması ile aktive olur. Reseptörün aktive olmasıyla hücre içindeki kuyruğunda bulunan tirozin kalıntılarına bir adenozin trifosfat (ATP) bağlanmasıyla fosforile edilir. Aktive olan EGFR, RAS/RAF/MAPK, JAK/STAT ve PI-3K/Akt/mTOR sinyal yollarını aktive eder. Sinyal yolları aktive olunca hücre gelişimini, hücre proliferasyonunu ve hücre döngüsünü başlatan birçok nükleer proteini aktive eder (17).

EGFR 28 ekzondan oluşur. 18, 19, 20 ve 21. ekzonlar ATP'ye bağımlı tirozin kinazı kodlarlar. Bu dört ekzonda meydana gelen mutasyonlar, hücre proliferasyonunun artmasına, apoptozun inhibisyonuna ve karsinogeneze neden olur (18). Mutasyonlar en çok ekzon 19 ve 21'de görülür. KHDAK'li hastalarda EGFR mutasyon sıklığı popülasyona göre değişir. Batı toplumlarında %5-20 ile daha az görülürken, Asyalılarda ise %20-50 oranla daha sık görülmektedir. Gençlerde, sigara kullanmayanlarda, kadınlarda ve histolojik adenokarsinom alt tiplerinde bu sıklık daha fazladır (19).

Hücre içinde bulunan tirozin kinaz alanı için ATP ile yarışarak EGFR sinyalini engellemeye çalışacak hedefe yönelik ajanlar geliştirilmiştir. Hedefe yönelik bu ajanlar EGFR'nin tirozin kinaz ATP'ye bağımlı alanı için ATP ile rekabet eder ve ATP bağlanmasını önler, böylece protein fosforilasyonunu azaltır.

Birinci nesil tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler) erlotinib ve gefitinib ATP bağlanmasını reversibl olarak inhibe ederler. İkinci kuşak TKİ'ler afatinib ve dakomitinib ve üçüncü kuşak TKİ osimertinib, ATP bağlanmasını reversibl olarak inhibe ederler. KHDAK'li hastalarda yapılan bir çalışmada, TKİ'lerin kemoterapötik ajanlara göre daha uzun progresyonsuz sağkalım sağladığı gözlenmiştir (20). Ancak hastaların büyük bir kısmında ortalama 10-14 ay içerisinde TKI ilaçlarına karşı direnç gelişmektedir. Bunun temel nedeni ekzon 20'deki mutasyonlardır (21). Üçüncü kuşak bir TKİ olan Osimertinib, ekzon 20 mutasyonuna sahip hastaları tedavi etmek için kullanılmaya başlanmıştır.

EGFR ekzon 19 mutasyonunun veya ekzon 21 L858R mutasyonunun varlığı, EGFR TKİ (örn., erlotinib) ile tedaviden terapötik faydanın öngörülmesini sağlar; bu nedenle bu mutasyonlara EGFR'ye duyarlı mutasyonlar denir.

b) KRAS mutasyonu:

RAS ailesinin KRAS, NRAS ve HRAS üyeleri mevcuttur. Hücre sinyal iletiminde ve büyüme sinyali düzenlemesinde rol oynayan bir proto-onkogendir. Guanozin difosfata (GDP) bağlı iken inaktif olan RAS proteini, guanozin trifosfata (GTP) bağlanınca aktive olur. Aktive olmuş RAS ayrıca RAS/RAF/MEK/MAPK ve PI3K/AKT/mTOR yollarını da aktive eder (22). KRAS aktive olunca, hücre proliferasyonunu etkileyen birçok reseptörün alt sinyal yolunda rol oynar.

KRAS mutasyonları, RAS mutasyonlarının %90'ından fazlasını oluşturur. KHDAK'li hastalarda NRAS ve HRAS mutasyonları çok nadirdir. KRAS mutasyonları KHDAK'li hastaların yaklaşık %20'sinde görülür (23). KRAS mutasyonları ile EGFR mutasyonlarının aynı anda görülmesi çok nadirdir. KRAS mutasyon varlığında EGFR-TKİ tedavisine direnç geliştiği ve EGFR-TKİ/kemoterapi kombinasyonu alan hastalarda negatif prognostik değeri olduğu gösterilmiştir (24).

c) BRAF V600E mutasyonu:

BRAF, MAP/ERK sinyal yolunu aktive eden bir serin treonin kinazdır. BRAF V600E, tüm tümör tipleri dikkate alındığında en yaygın (%50) BRAF nokta mutasyonudur. Akciğer adenokarsinomlu hastaların %1 ila 2'sinde görülür (25).

BRAF V600E mutasyonuna sahip hastalar sigara kullanmayan EGFR mutasyonları veya ALK yeniden düzenlemelerine sahip hastaların aksine, tipik olarak halihazırda sigara kullanan veya daha önce sigara kullanmış kişilerdir. BRAF bölgesinde bulunan 167 mutasyon genel olarak EGFR mutasyonları, ALK yeniden düzenlemeleri veya ROS1 yeniden düzenlemeleriyle örtüşmüyor.

d) ALK geninin yeniden düzenlemesi:

KHDAK hastalarının yaklaşık %2-8'inde ALK geninde yeniden düzenleme vardır. ALK yeniden düzenlemesi olan hastaların %95'i EGFR'ye yönelik tedaviye dirençlidir. Ancak ALK yeniden düzenlemesi olan hastalar EGFR mutasyonları olan olgularla benzer olarak genç, erkek, sigara içmemiş, akciğer adenokarsinomlu hastalarda mevcuttur (26).

e) MET amplifikasyon:

MET transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. MET reseptörü uyarılması ile anjiyogenezis, hücre büyümesi, hücre migrasyonu ve invazyonu başlatan sinyal yolları aktifleşmektedir (27). Akciğer adenokarsinomlarında %3,5 sıklıkla görülmekte olup kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (28).

f) ROS1 yeniden düzenlemesi:

ROS1 bir reseptör tirozin kinaz olup, ROS1 geninin yeniden düzenlemesinin, KHDAK hastalarının yaklaşık %1-2'sinde meydana geldiği tahmin edilmektedir. EGFR mutasyonları, KRAS mutasyonları ve ALK gen yeniden düzenlemeleri (aynı zamanda üçlü negatif olarak da adlandırılır) negatif olan kişilerde daha sık tespit edilir.

Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (NCCN), ROS1 mutasyonu olan hastalar için krizotinib ve seritinib önermektedir.

g) PD-L1 ekspresyonu:

İmmün checkpoint inhibitörü antikoları, PD-1 reseptör veya PD-L1'i inhibe ederek anti-tümör bağışıklığını artırır. PD-1 reseptörleri aktif sitotoksik T hücrelerinde eksprese edilir (29). Nivolumab ve pembrolizumab, PD-1 reseptörlerini inhibe eder (30). Atezolizumab ve durvalumab, PD-L1'i inhibe eder (31,32).

1.3 METASTATİK KHDAK'LERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

İleri evre akciğer kanseri (Evre 3B, IV) olan KHDAK'lerinin tedavisi sistemik tedavidir. Sistemik tedaviye palyatif amaçlı radyoterapi (RT) veya cerrahi tedaviler eklenebilir.

Metastatik KHDAK'lerinde tedavi seçiminde tümör onkojenik driver mutasyonlarının saptanması çok önemlidir. Başlıca mutasyonlar EGFR gen mutasyonu, ALK ve ROS1 genlerinde yeniden düzenlemeler, BRAF nokta mutasyonu, MET amplifikasyonu ve KRAS mutasyonlarıdır. EGFR ekzon 18-21'de aktive edici mutasyonları olan olgularda EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) tedavide önerilmektedir (33, 34). ALK gen yeniden düzenlenmesi adenokarsinomların %2-6'sında, ROS1 gen yeniden düzenlenmesi adenokarsinomların %1-4'ünde görülür (35). Son yıllarda ileri evre KHDAK'lerinde kemoterapi (KT) rejimlerine hedefe yönelik tedavilerde eklenmeye başlandı. EGFR geninde ekzon 19 delesyonu ve ekzon 21 mutant olgularda erlotinib, gefitinib, afatinib ve dakomitinib kullanılabilir. Bu tedavilere dirençli progresyonu olan olgularda Ekzon 20 T90M mutasyonu araştırılmalıdır. Mutasyon saptanan olgularda tedavide osimertinib tercih edilebilir (36). Tedavi öncesi mutasyon taramasında ALK füzyon geninde yeniden düzenleme saptanan hastalarda alektinib, seritinib ve krizotinib tedavi seçeneklerinde düşünülmelidir (37, 38, 39). ROS1 füzyon geninde yeniden düzenleme saptanan hastalarda krizotinib tedavide kullanılan önemli ajandır (40). ALK/MET/ROS1 inhibitörü olarak krizotinib kullanılmaktadır. BRAF geni V600E mutasyonu bulunan olgularda tedavide dabrafenib ve trametinib kombinasyonu kullanılmakta olup sağkalımı olumlu etkilemektedir (41).

KHDAK'de sistemik tedaviyi belirlemede bir diğer önemli kriter tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun ölçülmesidir. PD-L1 ekspresyonu >%50 olan metastatik KHDAK'li olgularda basamak tedavisinde ilk tercih olarak pembrolizumab'ın platin bazlı kombinasyon kemoterapisine göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (42).

Herhangi bir PD-L1 ekspresyon düzeyinde basamak tedavisinde ilk tercih olarak platin bazlı kemoterapilere ilave olarak pembrolizumab ve atezolizumab kullanılabilir (43, 44).

Driver mutasyonlarının yokluğunda, metastatik KHDAK'lerinde tedavide birinci basamak olarak platin bazlı ajanlar ve birlikte taksanlardan oluşan kombinasyon rejimleri kullanılmaktadır.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olarak dizayn edilmiştir.

Çalışmamızda ileri evre KHDAK'lerinde gen mutasyonlarına göre radyolojik bulgulara anlamlı farklılık olup olmadığı saptanmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda Haziran 2021 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında SBÜ Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde KHDAK tanısı olup EGFR, KRAS, ALK, BRAF, ROS1 ve MET gen mutasyonları çalışılmış, radyolojik olarak tedavi öncesinde toraks BT görüntüleri sistemde bulunan ileri evre akciğer kanserli 80 olgu dahil edilmiştir.

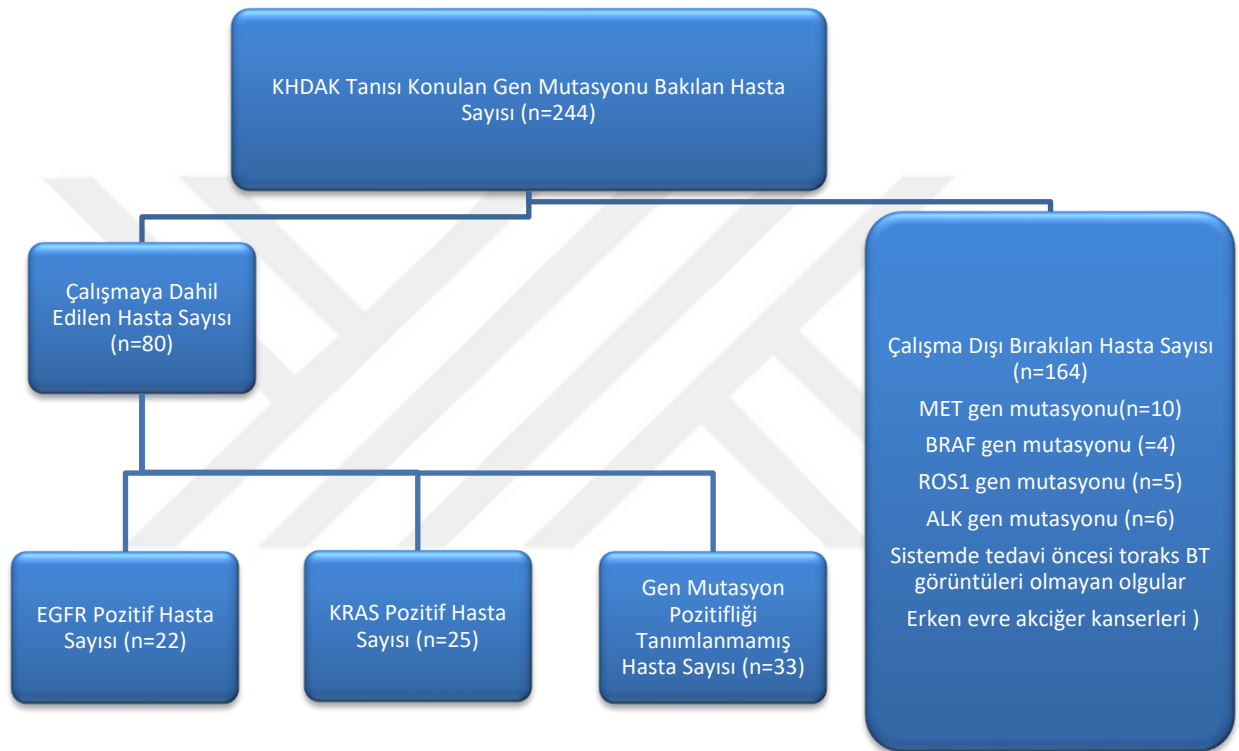
Çalışmamıza dahil edilme kriterleri;

- Histopatolojik olarak küçük hücre dışı akciğer tanılı olgular
- Tedavi öncesi toraks BT incelemesi olan olgular
- EGFR/KRAS/ALK/BRAF/MET/ROS1 mutasyonu çalışılan olgular
- EGFR pozitif ve/veya KRAS pozitif ve/veya gen mutasyonu pozitifliği tanımlanmamış olgular
- Radyolojik olarak ileri evre (3 ve 4) akciğer kanserleri

Çalışmamızdan dışlanma kriterleri;

- Histopatolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri tanılı olgular
- Tedavi öncesi radyolojik görüntüsüne erişilemeyen olgular
- Erken evre akciğer kanserleri
- EGFR/KRAS/ALK/BRAF/MET/ROS1 mutasyonlarından herhangi biri değerlendirilmemiş veya ALK/BRAF/MET/ROS1 genlerinden birinde mutasyon pozitifliği saptanan olgular

Dahil edilme kriterlerine uygun 80 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 80 hastanın tamamı KHDAK tanısı almış, ileri evre, tedavi öncesi toraks BT görüntüleri olan, EGFR/KRAS/ALK/BRAF/MET/ROS1 gen mutasyonu değerlendirilen hastalardan oluşmuştur. Çalışmamıza EGFR pozitif 22 hasta , KRAS pozitif 25 hasta ve gen mutasyon pozitifliği tanımlanmamış 33 hasta dahil edilmiştir. Hasta seçim protokolü Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: Çalışmamızdaki hasta değerlendirme ve seçim protokolü

Hasta dosyaları ve epikriz bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, histopatolojik tip, kemoterapi-radyoterapi öyküleri, evre ile ilgili bilgiler hastane bilgi sistemi ve epikriz bilgileri kullanılarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında veya tedavi öncesi toraks BT görüntülerine PACS (Picture Archiving Communicating Systems) görüntüleme sistemi üzerinden retrospektif tarama yapılarak hastaların pozitif radyolojik bulguları değerlendirilerek gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Toraks BT incelemesinde saptanan kitlelerde kenar bilgisi olarak düzenli ya da düzensiz, konturda lobulasyon ve spikülasyon varlığı, kitle tipi olarak pür buzlu cam, subsolid ve solid yapı, kitle komşuluğunda buzlu cam ve konsolidasyon varlığı, kitle-parankim sınırının belirli ya da belirsiz olması, kitle şeklinde round, oval ya da kompleks olması, kitlenin santral ya da periferik yerleşimli olması, lobar yerleşim bilgisi, tümörün maksimum çapı, atelektazi varlığı, kitleye giden damarlarda belirginleşme, plevral kalınlaşma, plevral retraksiyon, mediastinal plevral kontakt, mediastinal yağlı doku invazyonu, hava bronkogramı, nekroz, kavitasyon, kalsifikasyon, plevral efüzyon, periferik fibrozis, amfizem, tümör lobunda satellit nodül, tümör lobu dışında satellit nodül, beyin metastazı, kemik metastazı, sürrenal bez metastazı, karaciğer metastazı, karşı akciğer metastazı, lenfanjitik karsinomatoza, milier yayılım varlığı değerlendirilmiştir. Abdominal patolojiler ve metastazlar için abdomen BT ya da MRG ile değerlendirilmiştir. Evreleme, metastaz saptama ve satellit nodül varlığı için hastaların sistemdeki PET/BT incelemeleri değerlendirilmiştir. Ayrıca beyin metastazlarında PET/BT kısıtlılıkları nedeniyle hastaların görüntüleme sisteminde mevcut olan kranial MRG görüntüleri değerlendirilmiştir.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 07/07/2023 tarihli toplantısından, 23/387 kayıt numaralı ‘Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde Radyogenomik Değerlendirme’ adlı çalışmamız etik uygunluk onayı almıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Stata 15.1 yazılımı ile yapılmıştır (StataCorp, 4905 Lakeway Drive College Station, Texas 77845 USA). Kategorik değişkenler gözlem sayısı ve yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortanca, çeyrekler arası dağılım aralığı ya da ortalama standart sapmaya ek olarak minimum ve maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sayısal değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov Smirnov testi, Q-Q plot, histogram, skewness kurtosis testleri ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalar ki-kare ya da Fisher'in kesin testi ile analiz edilmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin bağımsız gruplar arasındaki dağılımı, Kruskal Wallis ya da Mann Whitney U testleri ile analiz edilmiştir. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistik olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. İki'den fazla grubun karşılaştırıldığı durumlarda p değeri için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

3. BULGULAR

3.1 Demografik Özellikler

Çalışmamız için Haziran 2021 ve Mayıs 2023 tarihleri arasında patoloji kliniğinde EGFR/KRAS/BRAF/ROS1/MET/ALK gen mutasyonu değerlendirilen 244 hasta tespit edilmiştir. Hastaların 28'inde (%11.4) EGFR, 68'inde (%27.8) KRAS, 6'sında (%2.5) ALK, 10'unda (%4.0) MET, 5'inde (%2.0) ROS1, 4'ünde (%1.6) BRAF gen mutasyonu saptanmıştır. Değerlendirilen genlerde mutasyon saptanmayan hasta sayısı 123 (%50.4) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın verileri incelendiğinde hastaların 51'i (%63.7) erkek, 29'u (%36.3) kadın olarak saptanmıştır. Hastaların yaş ortalama değeri 64.93 ± 9.4 olarak elde edilmiştir. Hastaların histolojik tanılarına bakıldığında 61'i (%76.3) adenokarsinom, 18'i (%22.5) skuamöz hücreli karsinom, 1'i (%1.3) adenoskuamöz hücreli karsinom olduğu gözlemlenmiştir. Hastalara yapılan evreleme ile hastaların 18'i (22.5) evre III, 62'si (%77.5) evre IV olduğu gözlemlenmiştir. Genel tanımlayıcı istatistik verileri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sigara içme durumları dosya verilerindeki yetersizlik ve hastaların bazılarının vefat etmesi nedeniyle optimal olarak saptanamamış olup sigara içme durumu çalışma dışında tutulmuştur.

Tablo 5: Hastaların Demografik Özellikler, Histolojik Alt Tip, Evre ve Genetik Mutasyonlar

	n (%) / Ortalama $\pm$ S. Sapma
Yaş	64.93 ± 9.43
Ortalama Çap	43.15 ± 21.22
Cinsiyet	
Erkek	51 (63.7)
Kadın	29 (36.3)
Histolojik Tip	
Adenokarsinom	61 (76.3)
Skuamöz Hücreli Karsinom	18 (22.5)
Adenoskuamöz Karsinom	1 (1.3)
Evre	
Evre III	18 (22.5)
Evre IV	62 (77.5)

EGFR Mutasyonu

Yok	58 (72.5)
Ekzon 19	14 (17.5)
Ekzon 20	2 (2.5)
Ekzon 21	6 (7.5)

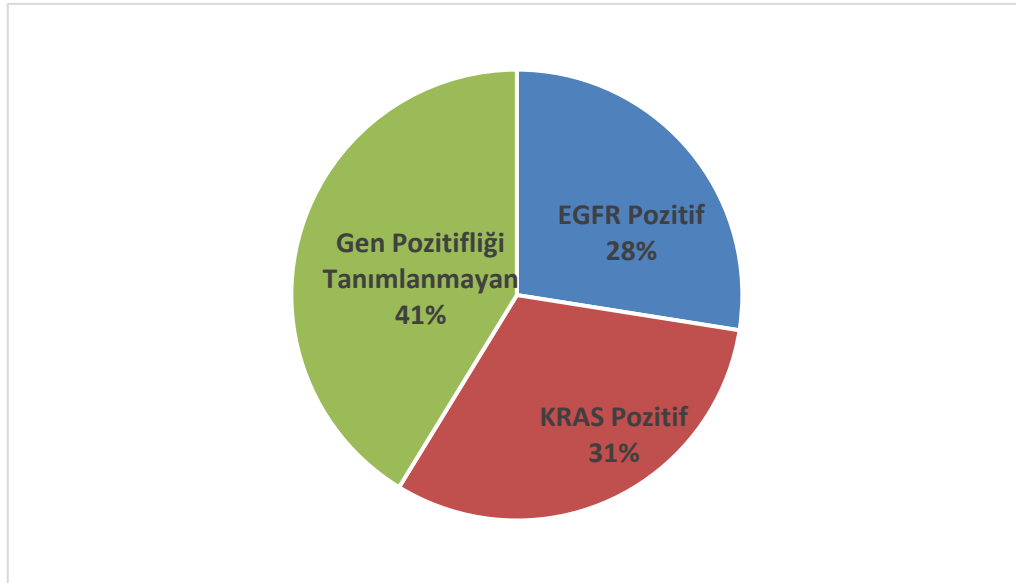
KRAS Mutasyonu

Yok	55 (68.8)
Var	25 (31.3)

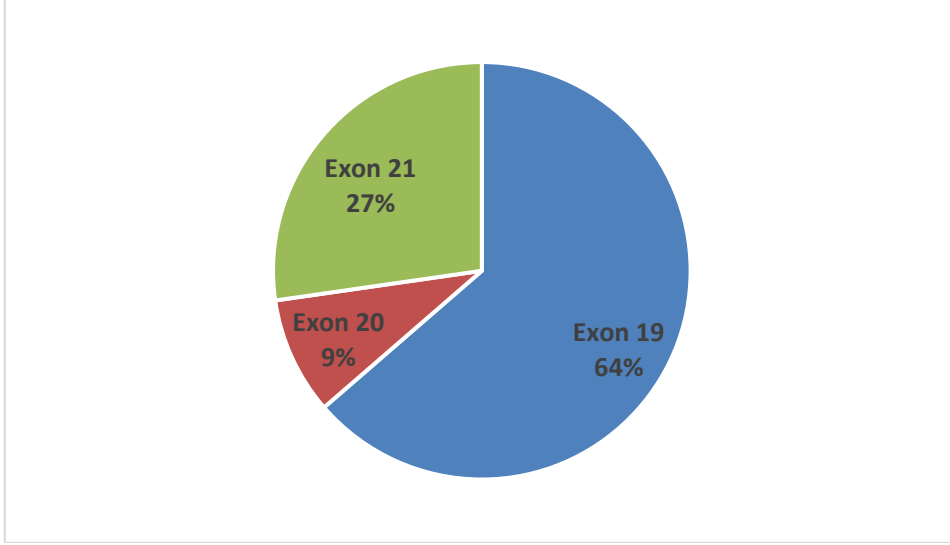
Çalışmaya dahil edilen hastaların 22'sinde (%27.5) EGFR gen mutasyon pozitifliği, 25'inde (%31.2) KRAS gen mutasyon pozitifliği, 33'ünde (%41,2) ise gen mutasyon pozitifliği tanımlanmamıştır. Genetik mutasyonlara göre hasta dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir.

EGFR gen mutasyonu saptanan olguların 14'ünde (%64) ekzon 19 mutasyonu, 6'sında (%27) ekzon 21 mutasyonu ve 2'si (%9) ekzon 20 mutasyonu saptanmıştır. EGFR gen mutasyon alt tip dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir.

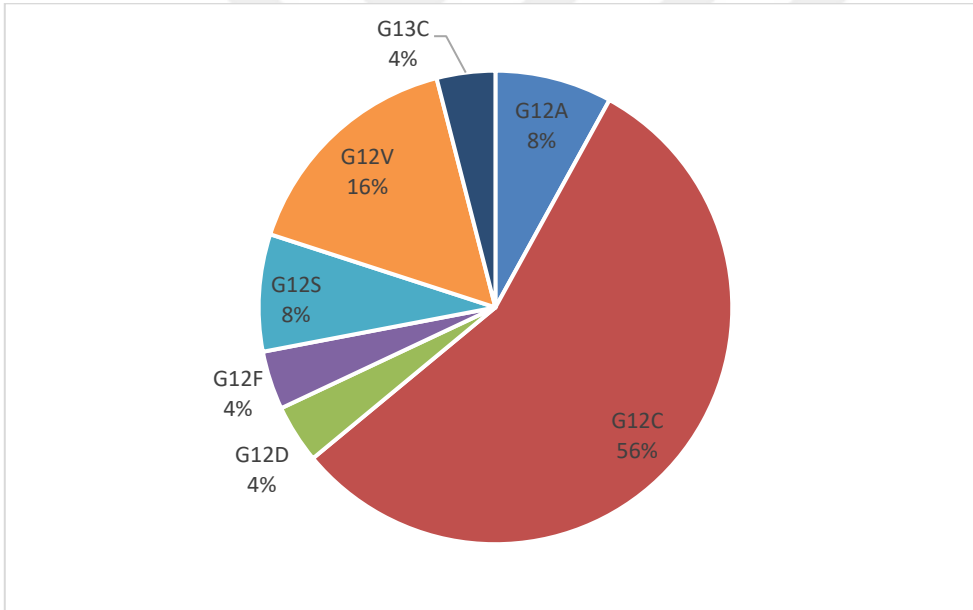
KRAS gen mutasyonu saptanan olguların 14'ü (%56) G12C, 4'ü (%16) G12V, 2'si (%8) G12S, 2'si (%8) G12A ve birer adet G12D, G12F, G13C mutasyonu olarak izlenmiştir. KRAS gen mutasyon alt tip dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda genetik mutasyonlara göre dağılımı



Şekil 4: Çalışmaya dahil edilen EGFR gen mutasyonu pozitif hastalarda mutasyon alt tip dağılımı



Şekil 5: Çalışmaya dahil edilen KRAS gen mutasyonu pozitif hastalarda mutasyon alt tip dağılımı

3.2 Radyolojik Değerlendirme

Çalışmamızda gen mutasyonlarına göre üç grup oluşturulduktan sonra hastaların sistemde mevcut tedavi öncesi görüntülemelerinde pozitif radyolojik bulgular değerlendirilerek gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Hastaların 32'sinde (%40) kitlesel lezyonların kenarı düzenli iken 48'inde (%60) kenarlarda düzensizlik gözlenmiştir. Kitlesel lezyonların 63'ünde (%78.8) kenarları lobule görünümde gözlenmiştir. Hastaların 41'inde (%51.2) kitlesel lezyonlarda spikülasyon gözlenirken 39'unda (%48.8) spikülasyon izlenmemiştir.

Hastaların 71'inde (%88.8) kitle solid, 8'inde (%10) kitle subsolid, 1'inde (%1.3) kitle buzlu cam karakterinde saptanmıştır. Kitlesel lezyonların 31'inde (%38.8) lezyon komşuluğunda buzlu cam ve konsolidasyon izlenirken, 49'unda (%61.3) izlenmemiştir. Kitle parankim sınırları değerlendirildiğinde 29 (%36.3) olguda kitle parankim sınırı belirsiz iken, 51 (%63.8) olguda kitle parankim sınırı belirgin olarak saptanmıştır.

Malign lezyonların 33'ü (%41.3) round, 21'i (%26.3) oval ve 26'sı (%32.5) oval şekilli olarak izlenmiştir. Lezyonların akciğer parankiminde yerleşimi değerlendirildiğinde 50'si (%62,5) periferik yerleşim gösterirken, 30'unda (%37,5) santral yerleşim izlenmiştir.

Kitlesel lezyonların loblara göre dağılımı incelendiğinde hastaların 27'si (%31.3) sağ üst lobta, 7'si (%8.1) sağ orta lobta, 13'ü (%15.1) sağ alt lobta, 19'u (%22) sol üst lobta, 20'si (%23.2) sol alt lobta izlenmiştir. Hastaların 6'sında kitlesel lezyonun birden fazla lobu tuttuğu izlenmiştir.

Tümör maksimum çapı toraks BT incelemede üç planda değerlendirilmiş olup en uzun çap dikkate alınmıştır. TNM 8. Edition referans alınarak T evrelemesine göre yapılmıştır. Lezyonların maksimum çapları 25 (%31.3) olguda <3 cm, 30 (%37.5) olguda $3 \leq <5$ cm, 15 (%18.8) olguda $5 \leq <7$ cm, 10 (%12.5) olguda $7 \leq$ cm olarak ölçülmüştür.

Kitlesel lezyonların distalinde atelektazi varlığı değerlendirilmiş olup 29 (%36.3) hastada izlenirken, 29 (%36.3) hastada atelektazi izlenmemiştir. Hastaların 22'sinde (%27.5) lezyon subplevral yerleşim gösterdiğinden dolayı kitle distalinde atelektazi değerlendirilememiştir.

Toraks BT incelemelerde kitleye giden damarlarda belirginleşme 38 (%47.5) hastada izlenmezken, 17 (21.3) hastada izlenmiştir. Hastaların 25'inde (%31.3) lezyon santral yerleşim gösterdiğinden dolayı kitleye giden damarda belirginleşme değerlendirilememiştir.

Hastaların 35'inde (43.8) plevral kalınlaşma izlenirken, 49'unda (61.3) plevral retraksiyon izlenmiştir. Lezyonların mediastinal plevra ile ilişkisi temas ve invazyon açısından değerlendirilmiştir. Lezyonların 41'inde (51.2) mediastinal plevral kontakt izlenirken, 39'unda (%48.8) mediastinal plevraya kontakt izlenmemiştir. Hastaların 21'inde (%26.2) mediastinal yağlı doku invazyonu mevcut iken, 59'unda (73.8) mediastinal yağlı doku invazyonu ayırt edilmemiştir.

Hastaların 17'sinde (%21.8) hava bronkogramı izlenirken , 63'ünde (%78.2) hava bronkogramı izlenmemiştir. Lezyonların 32'sinde (%40) nekroz, 8'inde (%10) kavitasyon ve 10'unda (%12.5) kalsifikasyon saptanmıştır. Hastaların 24'unda (%30) plevral efüzyon izlenirken, 56'sında (%70) plevral efüzyon izlenmemiştir. Hastaların yalnızca 2'sinde maligniteye ilave olarak akciğer parankimindeki fibrozis saptanmıştır..

Hastaların 22'sinde (%27.5) akciğer parankiminde amfizem saptanırken, 58'inde (%72.5) akciğer parankiminde amfizem saptanmamıştır.

Satellit nodül varlığı tümörün bulunduğu lobta 21 (%26.3) olguda saptanırken, tümör dışındaki lobta 14 (17.5) olguda saptanmıştır.

Hastaların 12 'sinde (%15) beyin metastazı, 39'unda (%48.8) kemik metastazı, 16'sında (%20) sürrenal bez metastazı, 7'sinde (%8.8) karaciğer metastazı, 16'sında (%20) karşı akciğere metastaz izlenmiştir. Bazı hastalarda aynı anda birden fazla sayıda ve lokalizasyonda metastaz odakları saptanmıştır.

Toraks BT incelemelerde 5 (%6.3) hastada lenfanjitik yayılım, 4 (%5) hastada milier yayılım dikkat çekmiştir.

Tablo 6: Radyolojik Değerlendirme Parametreleri

	n (%) / ortalama $\pm$ s. sapma
KENAR BİLGİSİ	
DÜZENSİZ	48 (60)
DÜZENLİ	32 (40)
KONTURDA LOBULASYON	63 (78.8)
SPIKÜLASYON	41 (51.2)
KİTLE TİPİ	
PÜR BUZLU CAM	1 (1.3)
SUBSOLİD	8 (10)
SOLİD	71 (88.8)
KİTLE KOMŞULUĞUNDA BUZLU CAM -KONSOLİDASYON	31 (38.8)

KİTLE PARANKİM SINIRI	
BELİRGİN	51 (63.7)
BELİRSİZ	29 (36.3)
ŞEKİL	
ROUND	33 (41.3)
OVAL	21 (26.3)
KOMPLEX	26 (32.5)
SANTRAL-PERİFERAL DAĞILIM	
SANTRAL	30 (37.5)
PERİFERAL	50 (62.5)
DAĞILIM	
SAĞ ÜST LOB	27 (31.3)
SAĞ ORTA LOB	7 (8.1)
SAĞ ALT LOB	13 (15.1)
SOL ÜST LOB	19 (22)
SOL ALT LOB	20 (23.2)
TÜMÖR MAKSİMUM ÇAP	
3 CM >	25 (31.3)
3 < - ≤ 5 CM	30 (37.5)
5 < - ≤ 7 CM	15 (18.8)
7 CM <	10 (12.5)
ATELEKTAZİ	
YOK	29 (36.3)
VAR	29 (36.3)
SUPLEVRAL	22 (27.5)
KİTLEYE GİDEN DAMARDA BELİRGİNLEŞME	
YOK	38 (47.5)
VAR	17 (21.3)
SANTRAL	25 (31.3)
PLEVRAL KALINLAŞMA	35(43.8)
PLEVRAL RETRAKSİYON	49 (61.3)
MEDİASTİNAL PLEVRAL KONTAKT	41 (51.2)
MEDİASTİNAL YAĞLI DOKU İNVAZYONU	21 (26.3)
HAVA BRONKOGRAMI	17 (21.3)
NEKROZ	32 (40)
KAVİTASYON	8 (10)
KALSİFİKASYON	10 (12.5)
PLEVRAL EFÜZYON	24 (30)
PERİFERAL FİBROZİS	2 (2.5)
AMFİZEM	22(27.5)

SATELLİT NODÜL TM LOBUNDA	21 (26.3)
SATELLİT NODÜL (TÜMÖR LOBU DIŞINDA)	14 (17.5)
BEYİN METASTAZI	12 (15)
KEMİK METASTAZI	39 (48.8)
SÜRRENAL BEZ METASTAZ	16 (20)
KARACİĞER METASTAZI	7 (8.8)
KARŞI AKCİĞER METASTAZI	16 (20)
LENFANJİTİK KARSİNOMATOZA	5 (6.3)
MİLİER YAYILIM	4 (5)

Hastalarımızın demografik özellikleri, deskriptif verileri ve radyolojik bulguları karşılaştırıldığında gen gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Tablo 7’de gen gruplarına göre klinik, patolojik ve radyolojik karşılaştırmalar gösterilmiştir.

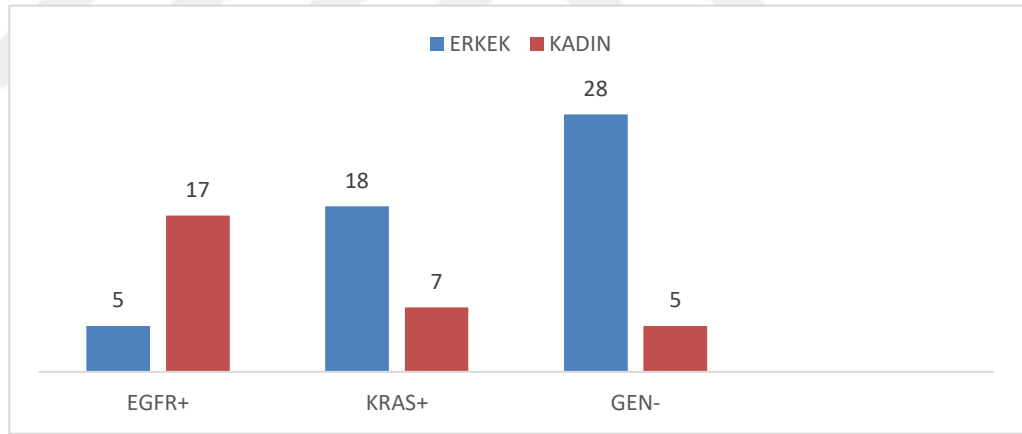
Tablo 7: Klinik, Patolojik ve Radyolojik Özelliklerin Gen Mutasyonları ile İlişkisi

	KRAS+	EGFR+	Gen Pozitifliği Tanımlanmayan	Test ist.	p
Yaş	63.72 ± 10.26	63.32 ± 8.94	66.91 ± 9.02	1.261	0.812**
Maksimum Çap	52 (14 - 97)	32.5 (12 - 93)	35 (11 - 130)	2.934	0.231***
Cinsiyet					
Erkek	18 (72) ^a	5 (22.7) ^b	28 (84.8) ^a	23.114	<0.001*
Kadın	7 (28) ^a	17 (77.3) ^b	5 (15.2) ^a		
Alt Tip					
Adeno	24 (96) ^a	22 (100) ^a	15 (45.5) ^b	N/A	N/A
Squamos	1 (4) ^a	0 (0) ^a	17 (51.5) ^b		
Adenosquamos	0 (0) ^a	0 (0) ^a	1 (3) ^a		
Evre					
Evre III	2 (8)	8 (36.4)	8 (24.2)	5.498	0.064*
Evre IV	23 (92)	14 (63.6)	25 (75.8)		
Lob¹					
Sağ Üst	9 (36)	4 (18.2)	14 (42.4)	12.740	0.239*
Sağ Orta	1 (4)	2 (9.1)	4 (12.1)		
Sağ Alt	3 (12)	4 (18.2)	6 (18.2)		
Sol Üst	8 (32)	5 (22.7)	6 (18.2)		
Sol Alt	7 (28)	9 (40.9)	4 (12.1)		
Kitle Parankim Sınırı					
Belirgin	21 (84) ^a	13 (59.09) ^b	17 (51.52) ^b	6.780	0.034*
Belirsiz	4 (16) ^a	9 (40.91) ^b	16 (48.48) ^b		
Atelektazi					
Yok	13 (68.4) ^a	5 (25) ^b	11 (57.9) ^{ab}	8.053	0.018*
Var	6 (31.6) ^a	15 (75) ^b	8 (42.1) ^{ab}		
Mediastinal Yağlı Doku İnvazyonu					
Yok	16 (64) ^a	22 (100) ^b	21 (63.64) ^a	10.802	0.005*
Var	9 (36) ^a	0 (0) ^b	12 (36.36) ^a		

Nekroz				8.778	0.012*
Yok	16 (64) ^{ab}	18 (81.81) ^b	14 (42.42) ^a		
Var	9 (36) ^{ab}	4 (18.18) ^b	19 (57.58) ^a		
Kavitasyon				N/A	N/A
Yok	25 (100)	22 (100)	25 (75.76)		
Var	0 (0)	0 (0)	8 (24.24)		
Tümör Lobunda Satellit Nodül				6.309	0.043*
Yok	14 (56) ^a	17 (77.27) ^{ab}	28 (84.85) ^b		
Var	11 (44) ^a	5 (22.73) ^{ab}	5 (15.15) ^b		
Sürrenal Bez Metastazi				10.019	0.007*
Yok	15 (60) ^a	21 (95.45) ^b	28 (84.85) ^{ab}		
Var	10 (40) ^a	1 (4.55) ^b	5 (15.15) ^{ab}		

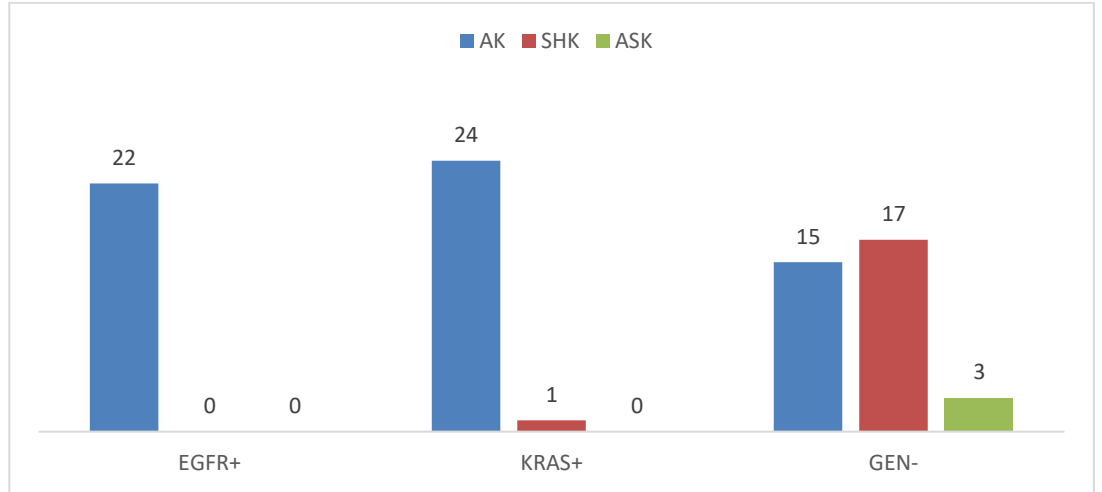
¹Çoklu yanıt, *Pearson ki-kare testi, **Tek yönlü varyans analizi, ***Kruskall Wallis H testi, a-b: Aynı harfe sahip gen grupları arasında fark yoktur (Bonferroni düzeltmesi çoklu karşılaştırma testi).

- Gen gruplarına göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Farklılık KRAS gen mutasyon pozitif grup ve gen mutasyon pozitifliği tanımlanmayan (GEN-) grup ile EGFR gen mutasyonu pozitif olan grup arasındaki oranların farklılığından kaynaklanmaktadır. Gen gruplarına göre cinsiyet dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir.



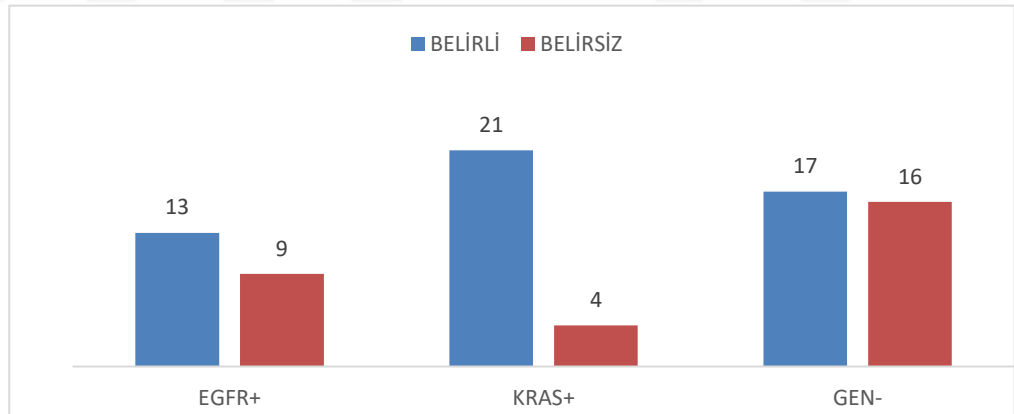
Şekil 6: Gen gruplarına göre cinsiyet dağılımı

- Gen gruplarına göre histolojik tanı dağılımları değerlendirildiğinde EGFR gen mutasyonu pozitif grupta 22 (%100) hastada adenokarsinom saptanırken, skuamöz hücreli karsinom tanılı hasta saptanmamıştır. KRAS gen mutasyonu pozitif grupta 24 (%96) hastada adenokarsinom, 1 (%4) hastada skuamöz hücreli karsinom saptanmıştır. Gen mutasyon pozitifliği tanımlanmayan grupta 15 (%45.5) hastada adenokarsinom, 17 (%51.5) hastada skuamöz hücreli karsinom, 1 (%3) hastada adenoskuamöz karsinom saptanmıştır. Gen gruplarına göre histopatolojik tanı dağılımları Şekil 7'de gösterilmiştir.



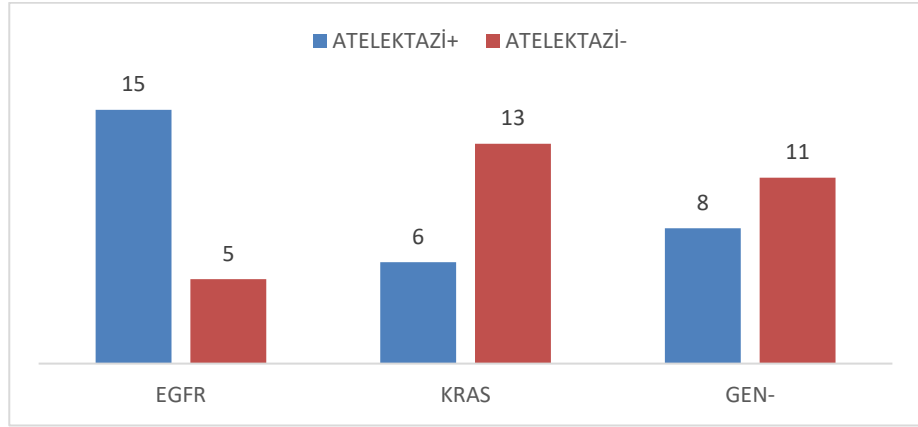
Şekil 7: Gen gruplarına göre histolojik tanı dağılımları

- Gen grupları ile kitle parankim sınırları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.034$). Bu farklılık KRAS gen mutasyon pozitif grup ile gen mutasyon pozitifliği tanımlanmayan grup ve EGFR gen mutasyonu pozitif olan grup arasındaki oranların farklılığından kaynaklanmaktadır. Gen gruplarına göre kitle parankim sınırı durumları Şekil 8’de gösterilmiştir.



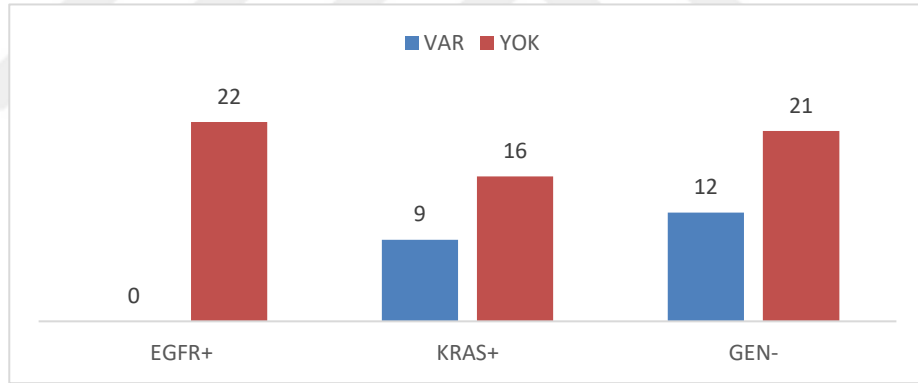
Şekil 8: Gen grupları ile kitle parankim sınırı ilişkisi

- Gen gruplarına göre atelektazi varlığı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.018$). Lezyonların 22’si subplevral yerleşim olduğu için atelektazi varlığı açısından değerlendirme dışı bırakılmıştır. EGFR gen mutasyonu pozitif grup ile KRAS gen mutasyon pozitif grup ve gen mutasyon pozitifliği tanımlanmayan grup arasındaki farklılıktan kaynaklanmıştır. Gen grupları ile atelektazi varlığı arasındaki ilişki Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9: Gen grupları ile ateletazi varlığı arasındaki ilişki

- Gen gruplarına göre mediastinal yağlı doku invazyonu oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.005$). Gen grupları ile mediastinal yağlı doku invazyonu arasındaki ilişki Şekil 10’da gösterilmiştir.



Şekil 10: Gen grupları ile mediastinal yağlı doku invazyonu arasındaki ilişki

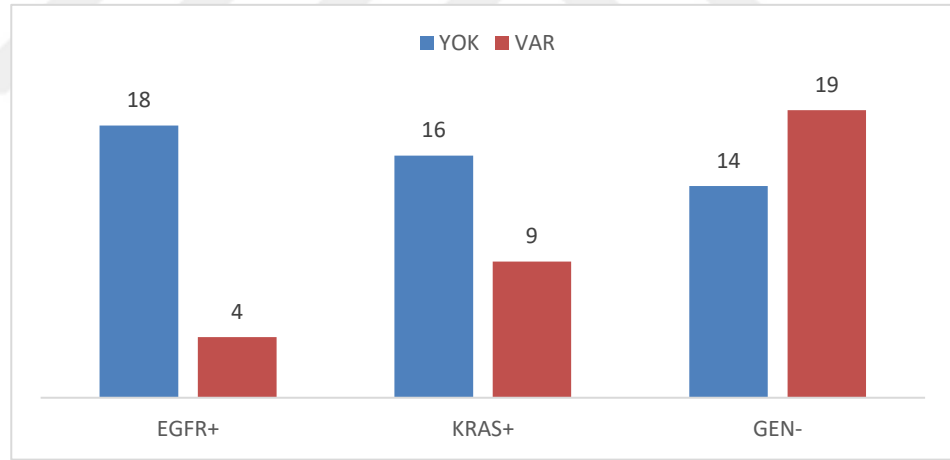
- Mediastinal plevraya kontakt gösteren kitlesel lezyonların mediastinal yağlı dokuya invazyon yapma durumları karşılaştırıldığında KRAS gen mutasyonu pozitif hastaların 15’inde mediastinal plevraya kontakt izlenmiş olup 9’unun (%60) mediastinal yağlı dokuya invazyon yaptığı izlenmiştir. EGFR gen mutasyonu pozitif hastaların 11’inde mediastinal plevraya kontakt izlenmiş olmakla birlikte hastaların hiçbirinde mediastinal yağlı dokuya invazyon saptanmamıştır. Gen mutasyon pozitifliği tanımlanmayan grupta 15 hastada

mediastinal plevraya kontakt izlenirken bunlardan 12'sinin (%80) mediastinal yağlı dokuya invazyon yaptığı saptanmıştır. Gen gruplarının mediastinal plevraya kontakt varlığında mediastinal yağlı dokuya invazyon durumunun değerlendirilmesi Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Gen gruplarının mediastinal plevraya kontakt varlığında mediastinal yağlı doku invazyonu ile ilişkisi

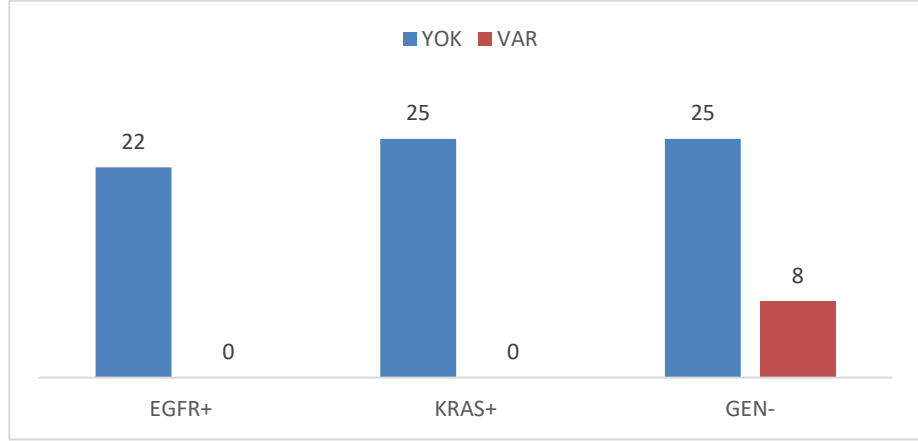
MEDİASTENE KONTAKT	MEDİASTEN İNVAZYON	Gen Grubu			Total
		KRAS+	EGFR+	İkisi Negatif	
VAR	YOK	6 (40)	11 (100)	3 (20)	20 (48.8)
	VAR	9 (60)	0 (0)	12 (80)	21 (51.2)

- Gen grupları ile nekroz durumlarının oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.012$). Gen gruplarına göre nekroz varlığının dağılımı Şekil 11'de gösterilmiştir.



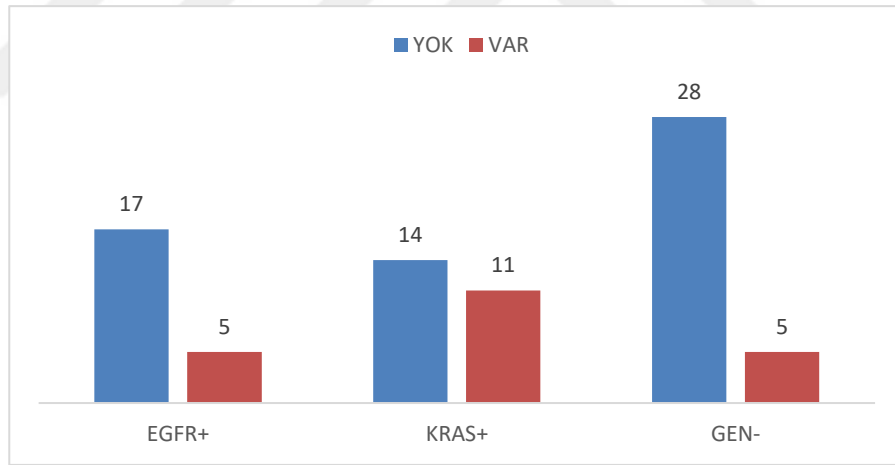
Şekil 11: Gen gruplarına göre nekroz varlığının dağılımı

- Gen gruplarına göre kavitasyon varlığı incelendiğinde kavitasyon gen mutasyon pozitifliği tanımlanmayan hastaların 8'inde (%24.24) izlenirken, EGFR ve KRAS gen mutasyonu pozitif gruptaki hastalarda izlenmemiştir. Gen gruplarına göre kavitasyon varlığının dağılımı Şekil 12'de gösterilmiştir.



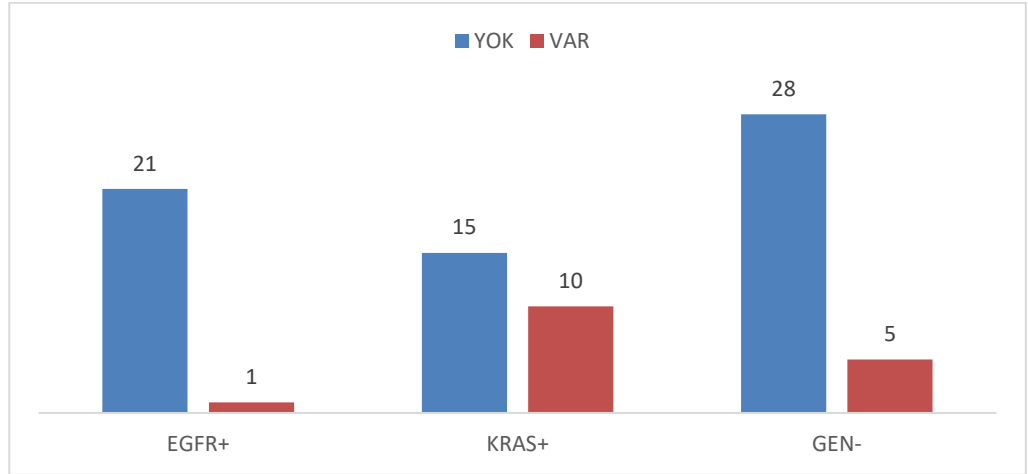
Şekil 12: Gen gruplarına göre kavite varlığının dağılımı

- Gen grupları ile tümör lobunda satellite nodül varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.034$). Gen gruplarına göre tümör lobunda satellite nodül varlığının dağılımı Şekil 13'te gösterilmiştir.

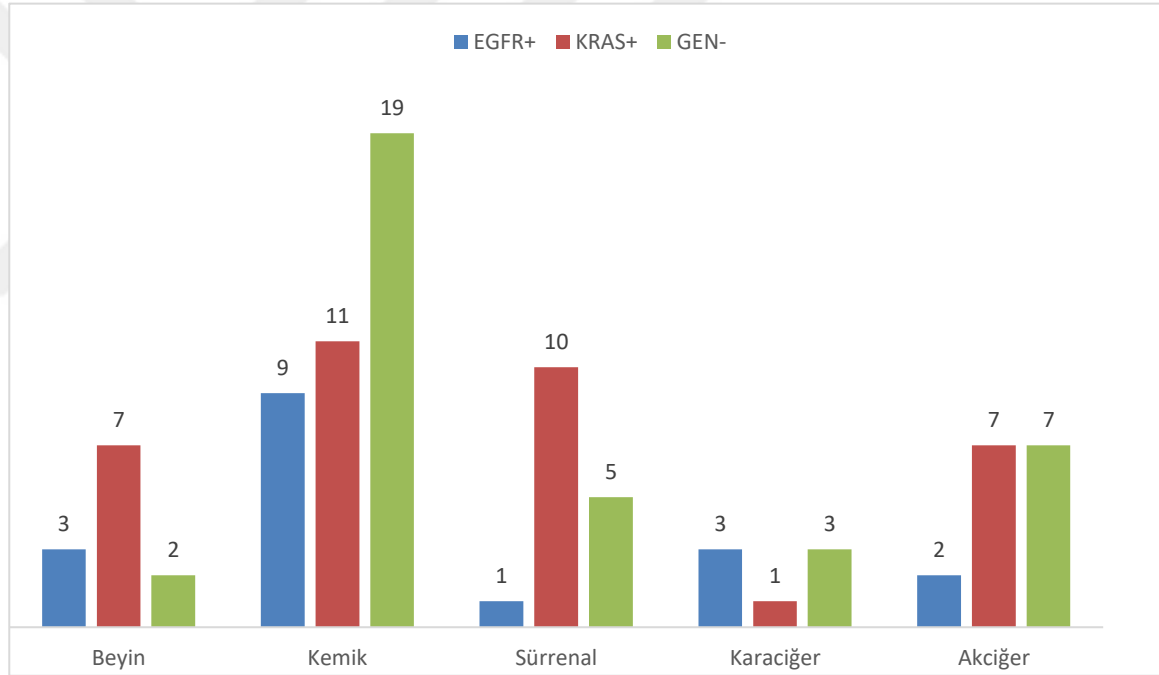


Şekil 13: Gen gruplarına göre tümör lobunda satellite nodül varlığının dağılımı

- Gen grupları ile sürrenal beze metastaz varlığının oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,007$). Gen gruplarına göre sürrenal beze metastaz varlığının dağılımı Şekil 14'te gösterilmiştir. Gen gruplarına göre solid organ metastazları değerlendirildiğinde sürrenal gland dışında diğer organlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Gen gruplarına göre organ metastaz varlığının dağılımı Şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 14: Gen gruplarına göre sürrenal beze metastaz varlığının dağılımı



Şekil 15: Gen gruplarına göre solid organ metastaz varlığının dağılımı

4. TARTIŞMA

Akciğer kanserleri dünyada en sık ölüm nedeni olan kanserlerin başında gelmektedir. Akciğer kanserleri %85 küçük hücre dışı akciğer kanserlerinden, %15 küçük hücreli akciğer kanserlerinden oluşmaktadır. Son yıllarda KHDAK tedavisinde hedefe yönelik tedaviler yaygın olarak kullanılmaktadır. Hedefe yönelik tedaviler doğru tedavi stratejilerinin oluşmasında oldukça faydalıdır. Hedefe yönelik tedavilerin planlanması için KHDAK'lerinde genetik mutasyonlar değerlendirilmektedir. Bu sayede genetik temelli kişiselleştirilmiş tedaviler planlanmaktadır. Literatürde KHDAK'lerinde genetik mutasyonların öngörüsünde BT'nin görüntüleme özelliklerinin kullanılabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Çalışmamızda EGFR gen mutasyonu pozitif, KRAS gen mutasyonu pozitif ve gen mutasyon pozitifliği tanımlanmamış grupların pozitif radyolojik bulguları karşılaştırıldığında kitle parankim sınırında belirsizlik, atelektazi varlığı, mediastinal yağlı doku invazyonu, nekroz, kavitasyon, tümör lobunda satellit nodül varlığı, sürrenal bez metastaz varlığının gen gruplarının ayrımında kullanılabileceği saptanmıştır.

Çalışmamızda EGFR gen mutasyonu pozitif olguların 14'ünde (%64) ekzon 19 delesyonu, 6'sında (%27) ekzon 21 L858R nokta mutasyonu ve 2'sinde (%9) ekzon 20 insersiyonu izlenmiştir. KRAS gen mutasyonu pozitif olguların 14'ünde (%56) G12C mutasyonu, 4'ünde (%16) G12V mutasyonu, 2'sinde (%8) G12A mutasyonu izlenmiştir. Dogan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EGFR gen mutasyonu subtipleri arasında en sık ekzon 19 delesyonu ve L858R nokta mutasyonu, KRAS mutasyonu subtipleri arasında en sık G21C, G12V, G12D, G12A mutasyonları izlenmiştir (45). Dogan ve arkadaşlarından farklı olarak çalışmamızda G12D mutasyonu daha düşük oranda saptanmıştır.

Çalışmamızda gen grupları ile cinsiyet arasında ilişki kurulduğunda EGFR mutasyon pozitif olguların kadın olma ihtimali daha yüksek saptanmıştır. Lv ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamız ile uyumlu sonuçlar izlenmiştir (46).

Çalışmamızda gen grupları ile kitle-parankim sınırında belirsizlik açısından ilişki kurulduğunda KRAS gen mutasyonu pozitif grupta kitle-parankim sınırında belirsizlik diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Kitle-parankim sınırında belirsizlik, hava boşlukları ile yayılımla ilişkili olabilir. Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hava boşlukları ile yayımlı olgularda daha fazla kitle parankim sınırında belirsizlik saptamıştır (47).

Akciğer kanserlerinde atelektazi ve obstrüktif pnömoni sıklıkla endobronşiyal obstrüksiyona bağlı oluşmaktadır. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atelektazi/obstrüktif pnömoni saptanan olguların %28 adenokarsinom, %51 skuamöz hücreli karsinom olarak tespit edilmiştir (48). Dediu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atelektazi/obstrüktif pnömoninin spesifik büyüme paterni ve intratümöral kan akışını azalttığı için pozitif prognostik faktör olduğunu düşünmüşler (49). Moller ve arkadaşları atelektazi/obstrüktif pnömonisi bulunan hastaların adaptif RT'den daha fazla yararlanacağını belirtmişlerdir (50). Çalışmamızda üç gen grubu karşılaştırıldığında atelektazi varlığı EGFR gen mutasyonu pozitif grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Fakat kitle distalinde veya komşuluğunda obstrüktif pnömoniyi düşündürecek buzlu cam ve konsolidasyon varlığı karşılaştırıldığında gen grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Rizzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EGFR gen mutasyonu pozitif grupta hava bronkogramı ve plevral retraksiyon EGFR gen mutasyonu negatif gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, amfizem anlamlı olarak düşük saptanmıştır. KRAS gen mutasyonu pozitif grupta amfizem KRAS gen mutasyonu negatif gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (51). Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise EGFR mutasyonu pozitif grup ile KRAS mutasyonu pozitif grup karşılaştırıldığında EGFR pozitif grupta hava bronkogramı, akciğer metastazı ve plevral efüzyon KRAS mutasyonu pozitif gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (52). Çalışmamızda üç gen grubu karşılaştırıldığında hava bronkogramı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. EGFR gen mutasyonu pozitif grup ile diğer iki grup karşılaştırıldığında plevral retraksiyon daha yüksek oranda, amfizem daha düşük oranda izlenmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. KRAS gen mutasyonu pozitif grupta Rizzo ve arkadaşlarının çalışmasında tümör dışı lobta satellit nodül varlığı yüksek saptanırken bizim çalışmamızda tümör lobunda satellit nodül varlığı yüksek saptanmıştır. Park ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak çalışmamızda akciğer metastazı EGFR gen mutasyonu pozitif grupta daha düşük oranda saptanmıştır.

KHDAK'lerinde visseral plevral invazyon agresif ve kötü prognostik faktörlerinden birisidir. Manac'h ve arkadaşları yaptığı çalışmada visseral plevral invazyonun tümör boyutu ile ilişkili olduğu, tümör boyutunda artış ve visseral plevral invazyonun varlığında yaşam sürelerinde azalma olduğunu saptamışlardır (53). Jiang ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde ise visseral plevral invazyon ile birlikte tümör boyutu KHDAK'lerinde sinerjistik etki yapmaktadır. Ayrıca visseral plevral invazyon %21 sıklıkla saptanmıştır (54). Çalışmamızda mediasten lateral duvarında plevral kontakt saptanan olgular arasından mediastinal yağlı dokuya invazyon sıklığı gen grupları arasında karşılaştırılmıştır. EGFR gen mutasyonu pozitif grupta mediastinal plevral kontakt izlenen 22 olgunun hiçbirinde radyolojik olarak mediastinal yağlı dokuya invazyon bulgusu saptanmamıştır. Mediastinal plevral kontakt izlenen hastalarda KRAS mutasyonu pozitif grupta olguların %60'ında, gen pozitifliği tanımlanmayan grubun %80'inde radyolojik olarak mediastinal yağlı dokuya invazyon bulgusu izlenmiştir.

KHDAK'lerinde daha önce yapılan çalışmalarda kavitasyonun skuamöz hücreli kanserlerde adenokanserlere ve diğer tip kanserlere göre daha sık olduğu gösterilmiştir (55). Kunihiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise adenokarsinom ile skuamöz hücreli karsinomlarda kavitasyon görülme sıklığı açısından anlamlı fark izlenmemiştir (56). Çalışmamızda EGFR gen mutasyonu pozitif 22 olguda ve KRAS gen mutasyonu pozitif 25 olguda kitlelerde kavitasyon izlenmemiştir. Gen mutasyon pozitifliği tanımlanmamış grupta ise 33 olgunun 8'inde kavitasyon izlenmiştir. Fakat gen mutasyon pozitifliği tanımlanmamış grupta diğer gruplardan farklı olarak 17 skuamöz hücreli karsinomlu hasta vardı. Gen mutasyon pozitifliği tanımlanmamış grupta diğer gen gruplarına göre kavitasyonun yüksek çıkması histolojik tipe bağlı olabilir. Rizzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer adenokarsinomlu olgularda EGFR gen mutasyonu pozitif grup ile negatif grup arasında anlamlı fark izlenmezken, KRAS gen mutasyonu pozitif grup ile negatif grup arasında anlamlı fark izlenmiştir (57). Lv ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise akciğer adenokarsinomlu olgularda kontrol grubu, EGFR gen mutasyonu pozitif grup ve KRAS gen mutasyonu pozitif grup arasında kavitasyon açısından anlamlı fark izlenmemiştir (46). Bundan dolayı aynı histolojik tip ve daha çok sayıda olgu ile gen gruplarının karşılaştırılmasına ihtiyaç vardır.

KHDAK'lerinde Kunihiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada skuamöz hücreli kanserlerde adenokanserlere göre anlamlı olarak daha yüksek nekroz izlenmiştir (56). Akciğer kanserlerinde nekroz varlığı için Rizzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adenokanserlerde EGFR, KRAS ve ALK gen mutasyonu bulunan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (57). Çalışmamızda EGFR gen mutasyonu pozitif ve KRAS gen mutasyonu pozitif olgularda, gen mutasyon pozitifliği tanımlanmamış gruptaki olgulara göre nekroz oranı anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Gen mutasyon pozitifliği tanımlanmamış grupta diğer gruplardan farklı olarak 17 skuamöz hücreli karsinomlu hasta vardı. Gen mutasyon pozitifliği tanımlanmamış grupta diğer gen gruplarına göre nekrozun yüksek çıkması histolojik tipe bağlı olabilir.

Yayımlanan 8. TNM evreleme sisteminde tümör lobunda satellit nodül varlığı T₃ kabul edilirken, ipsilateral akciğerde tümör dışı lobta satellit nodül varlığında T₄ olarak kabul edilmiştir. Tümör lobunda ve tümör dışı lobta satellit nodül varlığı değerlendirildiğinde çalışmamızda tümör lobunda satellit nodül varlığı açısından gen grupları arasında KRAS gen mutasyonu pozitif grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Tümör lobu dışında satellit nodül varlığı değerlendirildiğinde gen grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Rizzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KRAS gen mutasyonu pozitif grupla KRAS gen mutasyonu negatif grup arasında tümör lobunda ve tümör dışı lobta satellit nodül varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (51).

Sholl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EGFR gen mutasyonu pozitif olgularda sürrenal gland metastazı düşük saptanırken, kemik metastazı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. KRAS gen mutasyonu pozitif ve gen mutasyonu tarflanmeyen gruplarda solid organ metastazları açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir (58). Doebele ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise EGFR, KRAS, ALK ve triple negatif gen grupları solid organ metastaz varlığı açısından karşılaştırıldığında beyin, kemik ve sürrenal gland metastazı açısından anlamlı fark izlenmezken EGFR mutasyonu pozitif olan olgularda karaciğer metastazı triple negatif gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (59). Çalışmamızda sürrenal bez metastazı açısından KRAS ve EGFR gen mutasyonu pozitif gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir. EGFR gen mutasyonu pozitif olgularda sürrenal metastaz oranları çok düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda kemik metastazı, beyin metastazı, karaciğer metastazı ve akciğer metastazı açısından gen grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak kemik metastazı en düşük oranda EGFR mutasyon varlığında saptandı. KRAS mutasyon varlığında karaciğer metastazı Doebele ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi daha düşük oranlarda izlenmiş olmakla birlikte diğer gen grupları ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda limitasyonlarımızdan birisi, çalışmamız retrospektif olarak yapıldığı için radyolojik görüntüleme parametreleri farklılık göstermiştir.

Çalışmamıza dahil olan hastalar ileri evrede olup tanı sonrasında cerrahi müdahale edilmediği için radyolojik olarak belirlediğimiz görsel parametreleri doğrulama şansımız olmamıştır.

KHDAK'lerinde genetik çalışmalar devam etmekte olup bizim gen mutasyonu tanımlayamadığımız grupta henüz tanımlanmayan onkogenler mevcut olabilir. Bu nedenle bu grup heterojen bulgular içerebilir. Diğer onkogenler tanımlanıp bu konuda yeterince veri toplandığında tanımladığımız radyolojik kriterler açısından daha farklı sonuçlara ulaşılabilir.

Çalışmamızda EGFR ve KRAS mutasyonu olan grubun tamama yakını adenokarsinomlardan oluşurken, gen mutasyonu tanımlanmayan grupta ise adenokarsinomlar hastaların yalnızca %45'ini oluşturmaktaydı. Histolojik alt tipteki sayı farklılığı bizim kısıtlılığımızı oluşturmaktaydı.

Çalışmamış yalnızca ileri evre akciğer kanserleri için yapılmıştır. Daha anlamlı sonuçlar için farklı evrelerdeki KHDAK'li hasta grupları ile yapılmış daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.SONUÇ

Çalışmamızda EGFR gen mutasyonu pozitif olgularda sürrenal beze metastaz ve mediastinal yağlı doku invazyon oranları diğer gen gruplarına göre düşük, atelektazi oranları ise diğer gen gruplarına göre yüksek saptanmıştır

KRAS gen mutasyonu pozitif olgularda tümör lobunda satellit nodül varlığı diğer gen gruplarına göre yüksek, kitle parankim sınırında belirsizlik diğer gen gruplarına göre düşük saptanmıştır.

Gen mutasyon pozitifliği tanımlanmayan grupta nekroz ve kavitasyon varlığı KRAS ve EGFR gen mutasyonu pozitif gruba göre anlamlı oranda yüksek saptamıştır. Fakat gen mutasyonu tanımlanmayan grupta diğer gruplardan farklı olarak skuamöz hücreli kanser oranı çok yüksek olduğu için histolojik alt tip ilişkili sonuç olabilir.

Çalışmamızda KHDAK'lerinde gen mutasyonu bakılan ve büyük çoğunluğu oluşturan gen gruplarını karşılaştırmak istedik. KHDAK'lerinin büyük çoğunluğunu oluşturan bu genetik mutasyonlar, genetik mutasyon için tarama yapılamayan merkezlerdeki onkologlar için ek klinik ipucu verebilir ve görüntüleme bulguları ile prognostik öngöründe bulunulabilir.

5. KAYNAKÇA

- 1) Ost, D. E., Yeung, S. C. J., Tanoue, L. T., & Gould, M. K. (2013). Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5), e121S-e141S.
- 2) Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- 3) Bora BaÇara B, Soyutun Çağlar Ğ, Aygün A, Özdemir TA, Kulali B, Uzun SB, et al. Sağlık İstatistikleri Yilligi. 2019;
- 4) Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87-108.
- 5) Sun, S., Schiller, J. H., & Gazdar, A. F. (2007). Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nature Reviews Cancer*, 7(10), 778-790.
- 6) Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *Ca Cancer J Clin*, 73(1), 17-48.
- 7) Cruz, C. S. D., Tanoue, L. T., & Matthay, R. A. (2011). Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in chest medicine*, 32(4), 605-644.
- 8) Barta, J. A., Powell, C. A., & Wisnivesky, J. P. (2019). Global epidemiology of lung cancer. *Annals of global health*, 85(1).
- 9) IARC. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2002; 83. Lyon, France.
- 10) Rami-Porta, R., Bolejack, V., Giroux, D. J., Chansky, K., Crowley, J., Asamura, H., & Goldstraw, P. (2014). The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 9(11), 1618-1624.
- 11) Gülhan M. Akciğer Kanseri. In: Dalar L, Süerdem M, Öztürk C, Saygı A, editors. Göğüs Hastalıkları. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. p. 293–312.
- 12) Parkar, A. P., & Kandiah, P. (2016). Differential diagnosis of cavitory lung lesions. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 100(1).
- 13) Greenspan, B. S. (2017). Role of PET/CT for precision medicine in lung cancer: perspective of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Translational lung cancer research*, 6(6), 617.
- 14) Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E., ... & Yokoi, K. (2016). The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(1), 39-51.
- 15) An, S. J., Chen, Z. H., Su, J., Zhang, X. C., Zhong, W. Z., Yang, J. J., ... & Wu, Y. L. (2012). Identification of enriched driver gene alterations in subgroups of non-small cell lung cancer patients based on histology and smoking status. *PloS one*, 7(6), e40109.

- 16) Shigematsu, H., Lin, L., Takahashi, T., Nomura, M., Suzuki, M., Wistuba, I. I., ... & Gazdar, A. F. (2005). Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(5), 339-346.
- 17) Herbst, R. S. (2004). Review of epidermal growth factor receptor biology. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 59(2), S21-S26.
- 18) Engebraaten, O., Bjerkvig, R., Pedersen, P. H., & Laerum, O. D. (1993). Effects of EGF, BFGF, NGF and PDGF (bb) on cell proliferative, migratory and invasive capacities of human brain-tumour biopsies In Vitro. *International journal of cancer*, 53(2), 209-214.
- 19) Shigematsu, Hisayuki, et al. "Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers." *Journal of the National Cancer Institute* 97.5 (2005): 339-346.
- 20) Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., ... & Paz-Ares, L. (2012). 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. *The lancet oncology*, 13(3), 239-246.
- 21) Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., Sugawara, S., Oizumi, S., Isobe, H., ... & Nukiwa, T. (2010). Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *New England Journal of Medicine*, 362(25), 2380-2388.
- 22) Karnoub, A. E., & Weinberg, R. A. (2008). Ras oncogenes: split personalities. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(7), 517-531.
- 23) Riely, G. J., Marks, J., & Pao, W. (2009). KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 6(2), 201-205.
- 24) Riely, G. J., Kris, M. G., Rosenbaum, D., Marks, J., Li, A., Chitale, D. A., ... & Ladanyi, M. (2008). Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clinical cancer research*, 14(18), 5731-5734.
- 25) Planchard, David, et al. "An open-label phase II trial of dabrafenib (D) in combination with trametinib (T) in patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC; BRF113928)." (2016): 107-107.
- 26) Shaw, Alice T., et al. "Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK." *Journal of clinical oncology* 27.26 (2009): 4247.
- 27) Organ, Shawna Leslie, and Ming-Sound Tsao. "An overview of the c-MET signaling pathway." *Therapeutic advances in medical oncology* 3.1_suppl (2011): S7-S19.
- 28) Tong, Joanna H., et al. "MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis." *Clinical Cancer Research* 22.12 (2016): 3048-3056.
- 29) Brahmer, Julie R., Hans Hammers, and Evan J. Lipson. "Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity." *Future oncology* 11.9 (2015): 1307-1326.
- 30) Ribas, Antoni. "Releasing the brakes on cancer immunotherapy." *N Engl J Med* 373.16 (2015): 1490-1492.
- 31) Antonia, Scott J., et al. "Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer." *New England Journal of Medicine* 377.20 (2017): 1919-1929.
- 32) Fehrenbacher, Louis, et al. "Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-

- cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial." *The Lancet* 387.10030 (2016): 1837-1846.
- 33) Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Yang, C. H., Chu, D. T., Saijo, N., ... & Fukuoka, M. (2009). Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*, 361(10), 947-957.
 - 34) Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., ... & Paz-Ares, L. (2012). 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. *The lancet oncology*, 13(3), 239-246.
 - 35) Kerr, K. M., Bubendorf, L., Edelman, M. J., Marchetti, A., Mok, T., Novello, S., ... & Westeel, V. (2014). Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 25(9), 1681-1690.
 - 36) Soria, J. C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K. H., ... & Ramalingam, S. S. (2018). Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer. *New England journal of medicine*, 378(2), 113-125.
 - 37) Soria, J. C., Tan, D. S., Chiari, R., Wu, Y. L., Paz-Ares, L., Wolf, J., ... & de Castro, G. (2017). First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 389(10072), 917-929.
 - 38) Camidge, D. R., Bang, Y. J., Kwak, E. L., Iafrate, A. J., Varella-Garcia, M., Fox, S. B., ... & Shaw, A. T. (2012). Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *The lancet oncology*, 13(10), 1011-1019.
 - 39) Peters, S., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Gadgeel, S., Ahn, J. S., Kim, D. W., ... & Mok, T. (2017). Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 377(9), 829-838.
 - 40) Mazières, J., Zalcman, G., Crinò, L., Biondani, P., Barlesi, F., Filleron, T., ... & Gautschi, O. (2015). Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*.
 - 41) Planchard, David, et al. "Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial." *The Lancet Oncology* 18.10 (2017): 1307-1316.
 - 42) Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. W., Felip, E., Pérez-Gracia, J. L., Han, J. Y., ... & Garon, E. B. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10027), 1540-1550.
 - 43) Horn, L., Mansfield, A. S., Szczesna, A., Havel, L., Krzakowski, M., Hochmair, M. J., ... & Liu, S. V. (2018). First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(23), 2220-2229.
 - 44) Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., ... & Garassino, M. C. (2018). Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non–small-cell lung cancer. *New England journal of medicine*, 378(22), 2078-2092.
 - 45) Dogan, S., Shen, R., Ang, D. C., Johnson, M. L., D'Angelo, S. P., Paik, P. K., ... & Ladanyi, M. (2012).

Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clinical cancer research*, 18(22), 6169-6177.

- 46) Lv, J., Zhang, H., Ma, J., Ma, Y., Gao, G., Song, Z., & Yang, Y. (2018). Comparison of CT radiogenomic and clinical characteristics between EGFR and KRAS mutations in lung adenocarcinomas. *Clinical radiology*, 73(6), 590-e1.
- 47) Qi, Lin, et al. "Predictors of CT morphologic features to identify spread through air spaces preoperatively in small-sized lung adenocarcinoma." *Frontiers in Oncology* 10 (2021): 548430.
- 48) Liu, Y. H., Wu, L. L., Qian, J. Y., Li, Z. X., Shi, M. X., Wang, Z. R., ... & Cao, W. J. (2023). A Nomogram Based on Atelectasis/Obstructive Pneumonitis Could Predict the Metastasis of Lymph Nodes and Postoperative Survival of Pathological N0 Classification in Non-small Cell Lung Cancer Patients. *Biomedicines*, 11(2), 333.
- 49) Dediu, Mircea, et al. "The favorable prognostic significance of atelectasis in patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of a prospective observational study." *Lung Cancer* 63.2 (2009): 271-276.
- 50) Møller, Ditte Sloth, et al. "Adaptive radiotherapy of lung cancer patients with pleural effusion or atelectasis." *Radiotherapy and oncology* 110.3 (2014): 517-522.
- 51) Rizzo, Stefania, et al. "Genomics of non-small cell lung cancer (NSCLC): Association between CT-based imaging features and EGFR and K-RAS mutations in 122 patients—An external validation." *European journal of radiology* 110 (2019): 148-155.
- 52) Park, Jangchul, et al. "Imaging characteristics of driver mutations in EGFR, KRAS, and ALK among treatment-naïve patients with advanced lung adenocarcinoma." *PLoS One* 11.8 (2016): e0161081.
- 53) Manac'h, Dominique, et al. "Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognostic factor." *The Annals of thoracic surgery* 71.4 (2001): 1088-1093.
- 54) Jiang, Long, et al. "The impact of visceral pleural invasion in node-negative non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis." *Chest* 148.4 (2015): 903-911.
- 55) Mouroux, Jérôme, et al. "Should cavitated bronchopulmonary cancers be considered a separate entity?." *The Annals of thoracic surgery* 61.2 (1996): 530-532.
- 56) Kunihiro, Y., et al. "High-resolution CT findings of primary lung cancer with cavitation: a comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma." *Clinical radiology* 71.11 (2016): 1126-1131.
- 57) Rizzo, Stefania, et al. "CT radiogenomic characterization of EGFR, K-RAS, and ALK mutations in non-small cell lung cancer." *European radiology* 26 (2016): 32-42.
- 58) Sholl, Lynette M., et al. "Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: the lung cancer mutation consortium experience." *Journal of thoracic oncology* 10.5 (2015): 768-777.
- 59) Doebele, Robert C., et al. "Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naïve nonsmall cell lung cancer." *Cancer* 118.18 (2012): 4502-4511.

