

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**AKCİĞER ADENOKANSERİ TANILI GEN MUTANT
(EGFR, ALK, ROS1 GEN MUT.) HASTALARIN
MUTASYONU OLMAYAN HASTALARLA
RADYOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

DR AGAH BARAN

UZMANLIK TEZİ

2019 İZMİR

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**AKCİĞER ADENOKANSERİ TANILI GEN MUTANT
(EGFR, ALK, ROS1 GEN MUT.) HASTALARIN
MUTASYONU OLMAYAN HASTALARLA
RADYOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

DR AGAH BARAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. PINAR BALCI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalanma olanağı tanıyan, tez çalışmamın hazırlanmasıyla yakından ilgilenen değerli hocam Prof. Dr. Pınar Balcı' ya,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde büyük katkıları bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Handan Gülyüz olmak üzere tüm hocalarımın teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, koşulsuz sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim aileme çok teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarımıza,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

DR AGAH BARAN

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ	II
ŞEKİL DİZİNİ	III
KISALTMALAR	IV
ÖZET	1
ABSTRACT	5
1.GİRİŞ VE AMAÇ	10
2.GENEL BİLGİLER	12
2.1 Akciğerlerin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi	12
2.1.1. Akciğerlerin Embriyolojisi.....	12
2.1.2. Akciğerlerin Anatomisi	13
2.1.3. Akciğerlerin Histolojisi	13
2.2. Akciğer Kanseri	15
2.2.1. Epidemiyoloji	15
2.2.2. Etyoloji.....	17
2.2.3. Akciğer Kanseri Sınıflaması	19
2.2.4. Akciğer Kanseri Histopatolojisi	23
2.2.5. Akciğer Kanseri Evrelemesi.....	28
2.2.6. Prognostik Faktörler	31
2.2.7 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Moleküler Biyoloji	33
2.2.8.Klinik.....	42
2.3.Sistemik Metastazların Klinik Olarak Değerlendirilmesi.....	50
2.4.Akciğer Kanseri Tanı ve Metastaz Tarama Yöntemleri.....	52
3.GEREÇ-YÖNTEM	56
4.BULGULAR	63
5.TARTIŞMA	71
6.SONUÇ	77
7.KAYNAKLAR	78

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akciğer tümörleri sınıflaması (2004 ve 2015, DSÖ)	20
Tablo 2. Minimal invaziv adenokarsinoma tanı kriterleri.....	24
Tablo 3. Adenokarsinoma insitu tanı kriterleri	25
Tablo 4. Akciğer kanseri TNM sınıflaması	29
Tablo 5. Akciğer kanseri evrelemesi	30
Tablo 7: Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomları, sıklığı ve nedenleri .	43
Tablo 8. Akciğer kanserine bağlı uzak organ metastazları ve sıklığı	47
Tablo 9. Klinik değerlendirmede elde edilen semptom, klinik ve laboratuvar bulguları.....	51
Tablo 10: Hasta popülasyonu demografik özellikleri.....	63
Tablo 11: Gen mutasyonu bulundurmasına göre her iki grubun demografik olarak karşılaştırılması.....	64
Tablo 12: Hasta popülasyonu BT bulguları.....	65
Tablo 13: Gen mutasyonuna göre değerlendirilen akciğer adenokanseri hastalarında BT	67
Tablo 14: Uzak metastaz yerleri	68
Tablo 15: EGFR mutasyonu durumuna göre değerlendirme	70

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları.....	16
Şekil 2. Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları	16
Şekil 3. Akciğer adenokarsinomlarında moleküler yolaklar ve inhibitörleri	34
Şekil 4. ROS1 füzyon proteinlerini ve aktivasyon yolaklarını gösteren şematik bir resim	39
Şekil 5: Sol akciğer üst lobda spiküle konturlu kitlesel lezyon.....	57
Şekil 6: Sağ akciğer santral yerleşimli kitlesel lezyonun spiküle kontur demonstrasyonu.....	57
Şekil 7: Her iki akciğerde kitlesel lezyon etrafındaki buzlu cam alanları.	57
Şekil 8: Sol akciğerde plevral efüzyon gösterilmektedir	58
Şekil 9: İki farklı hastada sol akciğer yerleşimli lezyonlarda santral nekroz örnekleri.....	59
Şekil 10: Vasküler invazyona ait örnekler.	59
Şekil 11 : İki farklı hastada santral kalsifikasyona ait örnekler.	59
Şekil 12: İki farklı hastada farklı lob yerleşimli, senkron lezyonlar.	60
Şekil 13: Sağ akciğer üst lob yerleşimli lezyona eşlik eden amfizem görünümü..	60
Şekil 14: İki farklı hastada yer alan akciğer kanseri eşlik eden beyin ve kemik metastazına ait görünüm.....	61
Şekil 15: Mediasten yerleşimli lenf nodlarına ait görünüm.....	61
Şekil 16: Farklı iki hastada yer alan lezyonların santral ve periferik yerleşimine ait görünüm.	61

KISALTMALAR

KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
EGFR	Epidermal growth factor reseptörleri
ALK	Anaplastik lenfoma kinaz geni
ROS1	c-ros onkogen1
DNA	Deoksi ribonükleik asit
İHK	İmmünohistokimya
SHK	Skuamoz hücreli karsinom
AIS	Adenokarsinoma in situ
MİA	Minimal invaziv adenoca
NPM	Nucleophosmin
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografisi Bilgisayarlı Tomografi
SUV	Standart uptake value
FDG	2-deoksi 2-floro-de-glikoz
TBB	Transbronşiyal biyopsi
BAL	Bronkoalveoler lavaj
TBİA	Transbronşiyal iğne aspirasyonunu

AKCİĞER ADENOKANSERİ TANILI GEN MUTANT (EGFR, ALK, ROS1 GEN MUT.) HASTALARIN MUTASYONU OLMAYAN HASTALARLA RADYOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Daha önceki yapılan çalışmalarda KHDAK hastalarında sıklıkla tek gen mutasyonu içeren durumlardaki BT bulguları değerlendirilmiş olup bu üç gen ekspresyonunu da içeren (EGFR, ALK, ROS1) çalışma sayısı azdır.

Ayrıca ülkemizde bu üç gen mutasyonunun incelendiği ve belirttiğimiz düzeyde hasta sayısının yer aldığı çalışma yer almamaktadır. Biz de bu çalışmada, gen mutasyonu saptanan hastalar ile saptanmayan hastaların elde olunan Toraks BT tetkiklerini değerlendirerek, görüntü fenotipleri arasındaki farklılığı ortaya çıkarmayı amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya 2013-2018 yıllarında histopatolojik verifikasyonu yapılmış akciğer adenokarsinomu tanısı alan 155 hasta alındı.

Moleküler tiplendirmeye göre mutant (EGFR/ALK/ROS1 ekspresyonu pozitif) non-mutant (gen ekspresyonu yok) olarak iki gruba ayrıldı.

Buna göre 77 adet gen mutasyonlu (EGFR, ALK, c-ROS 1), 78 adet mutasyon içermeyen akciğer adenokarsinomu tanısı almış hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, operasyon/biyopsi tipi bilgileri kaydedildi.

Hastanemiz radyolojik görüntüleme arşivinde bulunan tedavi öncesi Toraks BT görüntülemeleri retrospektif olarak, moleküler tip konusunda bilgisi bulunmayan tek gözlemci tarafından incelendi.

Arşivimizde BT tetkiki bulunmayan hastalar, histolojik tanısı akciğer adenokarsinomu olmayan hastalar, aktif başka organ kanserleri bulunan hastalar, rezidüel ve/veya rekürren akciğer kanseri olan hastalar, patolojik konfirmasyonu yapılmayan değerlendirmeye alınmadı.

BT incelemesinde boyut, lezyon konturu, lezyon yerleşimi, buzlu cam, plevral efüzyon, lezyon iç yapısı (kavitasyon, santral nekroz, vasküler invazyon, kalsifikasyon), eşlik eden aynı veya farklı lobda nodül, amfizem, mediastinal lenf nodu, uzak metastaz değerlendirildi.

İstatistiksel analizde çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı.

Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler), ortalama ve standart sapma değerleri ile kategorik değişkenler (nitel değişkenler) ise frekans ve yüzde değerleri ile sunuldu.

Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Chi-Square testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanıldı.

Nicel değişkenlerin istatistiksel değerlendirmesinde ilk olarak parametrik test koşullarının sağlanıp sağlanmadığı Kolmogorov-Smirnov ile araştırıldı.

İki grubun karşılaştırılması amacıyla parametrik test koşullarının sağlandığı nicel değişkenler için Student's t testi, parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bütün istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen, mutasyon analizi yapılmış olan 155 hastaya ait genel verilere göre olguların % 67.1 'i (n=104) erkek, % 32.9 'u (n=51) kadınlardan oluşmaktadır. 155 hastanın genel yaş ortalaması 63.4 ± 0.8 (Yaş aralığı: 28-89) olarak saptandı.

Hastaların tamamı histopatolojik olarak kanıtlanmış akciğer adenokarsinomu tanısını almaktaydı.

Çalışma materyali birbirine yakın oranlarda biyopsi, rezeksiyon ve sitoloji materyali içermekteydi.

Değerlendirilen 155 hastanın % 61.9 'unun (n=96) sigara maruziyeti vardır. Gen mutasyonu bulunan akciğer adenokanserli grupta sigara maruziyeti % 51.9 (n=40), gen mutasyonu izlenmeyen akciğer adenokarsinomu hastalarında % 71.8 (n=56) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.011$).

Akciğer adenokarsinomu tanısı alan 54 kadın hastanın %74.5'inde (n=38), erkeklerin ise %37.5'inde (n=39) gen mutasyonu saptandı. Gen mutasyonu olanlarda kadın cinsiyet olma gen mutasyonu olmayanlara göre 4.87 kat fazladır. Buna göre iki cinsiyet gen mutasyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.01$).

Gen mutasyonu olan ve olmayan olgular aynı veya farklı lobda nodül varlığı, vasküler invazyon varlığı, santral nekroz varlığı, plevral effüzyon varlığı, uzak metastaz varlığı, tümör yerleşimi, kontur özellikleri açısından, mediastinal lenf nodu varlığı, kavitasyon, buzlu cam varlığına göre karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı.

Hastaların EGFR mutasyonu bulundurmasına göre değerlendirilmesi ;

Gen mutasyonu (EGFR, ALK, c-Ros 1) bulunduran hastaların büyük bir çoğunluğu (%40, n=62) EGFR mutasyonu olarak saptandı ve bu sebeple tüm hasta popülasyonu EGFR mutant ve non- EGFR mutant olarak iki gruba ayrıldı. (Tablo 5)

Buna göre hastalar yalnızca EGFR gen mutasyonu varlığına göre incelendiğinde EGFR gen mutasyonu olan olguların yaşı 64.3 ± 1.2 iken olmayan olguların yaş ortalaması 62.9 ± 1.0 'dır ve aralarında anlamlı fark yoktur ($p=0.372$).

İki grup tümör boyutu açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

EGFR gen mutasyonu olan olguların %50 'si kadın (n=31) iken, EGFR gen mutasyonu olmayan olguların %21.5 'i kadındır ve aralarındaki fark anlamlıdır ($p<0.01$)

EGFR gen mutasyonu olan olgularda sigara kullanım sıklığı %50 (n=31) iken, gen mutasyonu olmayan olgularda bu sıklık %69.9'a (n=65) yükselmektedir ve aralarındaki fark anlamlıdır ($p=0.012$).

Hastalar yalnızca EGFR gen mutasyonu varlığına göre incelendiğinde EGFR gen mutasyonu olan olguların %100 'nde (n=0), gen mutasyonu olmayan olguların ise %90.39 'nde (n=9) kalsifikasyon olmadığı saptanmıştır ve aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.012$).

EGFR gen mutasyonu olan olguların %45.2 'sinde (n=28), olmayan olguların ise %61.3'nde (n=57) uzak metastaz vardır ve aralarındaki fark anlamlıdır ($p=0.048$).

EGFR gen mutasyonu olan olguların %74.2'sinde (n=46), olmayan olguların ise %87.1 'nde (n=81) mediastinal lenf nodu vardır ve aralarındaki fark anlamlı olarak saptandı. ($p=0.041$).

EGFR gen mutasyonu olan ve olmayan olgular aynı veya farklı lobda nodül varlığı, vasküler invazyon varlığı, santral nekroz varlığı, plevral effüzyon varlığı, kavitasyon

varlığı ve buzlu cam varlığına göre karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

SONUÇ: Akciğer kanseri dünya genelinde kanser bağımlı ölümlerin en sık sebebidir. Son yıllarda moleküler metodlarla yapılan çalışmaların sonucu olarak kanser patogeneğinde genetik değişimlerin bulunduğu bilinmektedir. Özellikle AK'larda EGFR mutasyonları, ALK ve ROS1 mutasyonlarını belirlemek, bu hastalarda hedefe yönelik tedavi için kritik önem taşımaktadır.

Akciğer adenokanserli hastalarda BT bazlı radiogenomics tümör fenotipini değerlendirerek yararlı bilgiler sağlayabilir.

Bizim çalışmamızda mutant grup (EGFR, ALK, ROS 1) ve non- mutant grup karşılaştırıldığında kadın cinsiyet ve sigara tüketimi açısından anlamlı farklılık saptandı.

Ayrıca hasta popülasyonunu EGFR açısından gruplandırıp karşılaştırdığımızda uzak metastaz ve mediastinal lenf nodu metastazı açısından anlamlı farklılık saptandı.

CT Features of Mutated Non-Small Lung Carcinoma of the Lung: Comparison with Non-mutated Non-Small Lung carcinoma

ABSTRACT

Aims and objectives

Lung cancer is one of the leading causes of death worldwide. Adenocarcinoma is the most common histologic subtype of lung cancer. Over the past decade, molecular-targeted therapies have led to a research era on accurate analyses of biomolecular markers (EGFR, ALK and ROS 1) in a subset of lung adenocarcinomas.

Epidemiologic studies show that nonsmoking status and female sex were described as predictors of EGFR mutation that enable efficient plans for earlier diagnosis and treatment.

The new classification system of lung adenocarcinoma proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) highlights the importance of radiological-pathological correlation studies to predict histopathological subtypes and patient prognosis

Many studies showed that EGFR-mutated adenocarcinoma tends to develop diffuse and random pulmonary metastases compared with the wild type (Non-mutated) and also many have reported that non–small cell lung cancer (NSCLC) with ALK rearrangement was associated with CT scan characteristics of central tumor location, absence of pleural tail, and large pleural effusion. If CT imaging correlates of clinically relevant gene expression signatures, such as EGFR, ALK, and ROS1, were established in NSCLC, this could be cost-effective, help redefine existing staging and early treatment.

In this retrospective study, our purpose was analyze to computed tomography (CT) features of non-small cell lung carcinoma on the basis of epidermal growth factor

receptor gene (EGFR), Anaplastic lymphoma kinase gene (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) rearrangement mutation status.

Methods and Materials

This retrospective study was approved by our institutional review board (Dokuz Eylul University Hospital) and informed consent was waived

Patient Selection

Consecutive patients (median age 63.08 years, range 28–89 years, N = 155 [104 men and 51 women]) who had pathologically confirmed diagnoses of primary lung adenocarcinoma at Dokuz Eylul University Hospital between January 2013 and June 2018 were investigated retrospectively in this study.

Inclusion criteria determined as a pre-treatment chest CT study of a primary tumor at our institution, a cell type diagnosis of adenocarcinoma, and data on EGFR and/or ALK and/or ROS-1 rearrangement status. Exclusion criteria consisted of a CT performed at another institution.

Analysis of EGFR, ALK, ROS1 Status

All patients were evaluated for EGFR, ALK and ROS 1 mutation status using histologic or cytologic specimens by nucleic acid polymerase chain reaction and by fluorescence in situ hybridization (FISH).

CT image acquisition and interpretation

The CT images independently and blindly analyzed by one radiologist with 4 years' experience. Evaluation of CT images was done on a mediastinal window (M, 20–40; W, 300) and lung window (M, –500 to–700; W, 1500–2000) using Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) images.

For each patient, age, sex, the presence of distant metastases, and smoking status (positive for current or former smoking for at least 10 years) were extracted from the medical records.

The CT findings were retrospectively analyzed for tumor size (as the three diameter of the tumour on axial and coronal images) , presence or absence distant

metastases, presence or absence surrounding ground-glass opacity, mediastinal lymph node (Any lymph node with a short-axis diameter ≥ 1 cm is considered to be abnormal), vascular invasion (which was determined on CT as thickening of the vascular bundle or to have close contiguity to vascular bundle), presence or absence of calcification, presence or absence central necrosis, pleural indentation (presence or absence of pleural contact), margins (indicated as smooth or spiculated/irregular) cavity (presence of round or oval air density in the tumor with a relatively thick wall), and presence or absence pleural effusion.

Statistical Analysis

Clinical and pathological findings including age, sex , smoking history, pathological findings, CT features were compared using the chi-square test, the unpaired t-test or Fisher's exact test, as appropriate. Also, the study population was expressed as medians (ranges) for nonparametric variables. To detect the abnormal distribution of database Kolmogorov-Smirnov test added to analyze.

A p-value < 0.05 was considered significant. All statistical analyses were performed using the SPSS, version 15.

RESULTS

Clinical Characteristics of the Study Population

The clinical characteristics of 155 patients included in the study are shown in **Table 1**. median age of study group was $63,4 \pm 0.8$ years (range 28–89 years); 104 were men and 51 were women. Median ages of mutated group (EGFR, ALK and ROS1) and non-mutated group were 64.0 ± 1.1 and 62.9 ± 1.0 respectively with no significant difference ($p=0.454$).

The percentage of smokers in 155 patients was 61.9 % ($n=96$). **51.9% in the mutated group and 71.8% in the non-mutated group.**

Gene mutations (EGFR, ALK,ROS 1) were significantly more frequent in women (74.5 %) than in men (37.5 %) ($p<0.01$)

Our study shows; in mutated group (EGFR, ALK, ROS 1) women and non-smokers were significantly higher compared within the non-mutated group.

Imaging Features

Imaging features of the NSLC according to mutation status are shown in **Table 2**. **Between mutated and non-mutated group, there were no significant differences in tumor size, vascular invasion, central necrosis, pleural effusion, distant metastasis, mediastinal lymph node, the presence of cavity and ground glass opacity.**

The only difference was found in calcification which was significantly higher in non-mutated tumors (10.3 %, n=8) than in mutated tumors (1.3 %, n=1) ($p=0.034$).

According to EGFR Status

Testing for EGFR mutation was positive in 62 patients (40%) who had a median age of 64.3 ± 1.2 years and also ALK mutation was positive in 9 patients, ROS 1 was positive in 6 patients (3.9%). No significant differences were shown.

But the frequency of woman was significantly higher in EGFR mutated group than in non-EGFR mutated group. (50.0 % , n=31; 21.5% n= 24 respectively)($p<0.01$,)

Overall, the frequency of smokers was significantly higher in the nonmutated group than in the EGFR mutated group. ($p=0.012$)

Also, there were significant differences in **distant metastasis and mediastinal lymph node metastasis** between EGFR mutated group and non-EGFR mutated group. (p=0.048, p=0.041, respectively)

Among in 155 patients, within two groups (EGFR -mutated and Non-EGFR mutated), there was no significant difference in the vascular invasion, central necrosis, pleural effusion, presence of cavity and ground glass opacity.

Conclusion

CT-based radiogenomic features of non-small lung carcinomas can give useful information regarding tumor phenotype.

Our study shows; in mutated group (EGFR, ALK, ROS 1) women and non-smokers were significantly higher compared within the non-mutated group.

Also, there were significant differences in **distant metastasis and mediastinal lymph node metastasis** between EGFR mutated group and non-EGFR mutated group. (p=0.048, p=0.041, respectively)

1.GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada yeni tanı kanserlerin %13'ünü oluşturmaktadır. Ayrıca kansere bağlı ölümlerde en ön sıradadır (1). Tüm akciğer kanseri vakalarının %85'den fazlası küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) grubudur ve bu grubun en sık görülen histolojik tipini adenokanser oluşturur (2).

Son senelerde gerçekleşen moleküler gen araştırmaları, akciğer kanserini anlamada ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır (3). Yapılan araştırmalar göstermektedir ki Avrupa ırkından olan KHDAK hastaların %15'nde ve sigara içme hikayesi bulunmayan KHDAK hastalarının %50'sinde Epidermal growth factor reseptörleri (EGFR) mutasyonu bulunmaktadır. (4) Anaplastik lenfoma kinaz geni (ALK) mutasyonu ise KHDAK hastalarının yaklaşık %7'sinde saptanmaktadır. Ayrıca Bergethon ve ark. tarafından yapılan ve bu konudaki en fazla sayıda hasta içeren çalışmada c-ros onkogen1 (ROS1) gen mutasyonu KHDAK hastaların %1.7 oranında mevcuttur. (5). Bu mutasyonların saptandığı hastalarda hedefe yönelik tedavi sayesinde akciğer kanseri tedavisindeki başarı artırmaktadır.

Epidermal growth factor reseptörleri (EGFR)'ni hedefleyen küçük tirozin kinaz inhibitörleri KHDAK tedavisinde ilk olarak kullanılan hedefe yönelik tedavi ilaçlarıdır. EGFR mutasyonu olan hastaların mutasyon saptanmayan veya mutasyon durumu bilinmeyen hastalara oranla hedefe yönelik tedaviye cevap verme olasılığı daha yüksektir (6). Buna göre lokal ileri ve metastatik KHDAK hastalarında gen mutasyonlarına bakılması önerilmektedir.

Radiogenomics, güncel literatürde kullanılan ve görüntü fenotipi (BT, MR) ile moleküler fenotip arasındaki ilişkiyi tanımlandırmaya çalışan bir terimdir (7). Gen ekspresyonu (EGFR, ALK, ROS1) içeren KHDAK hastalarındaki klinik bulgular ile bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları korelasyonu; hastalığın yeniden tanımlanmasına, evrelendirilmesine ve klinik yaklaşımda değişikliğe sebep olacaktır. Daha önceki yapılan çalışmalarda KHDAK hastalarında sıklıkla tek gen mutasyonu içeren durumlardaki BT bulguları değerlendirilmiş olup bu üç gen ekspresyonunu da içeren (EGFR, ALK, ROS1) çalışma sayısı azdır. Ayrıca ülkemizde bu üç gen mutasyonunun incelendiği ve belirttiğimiz düzeyde hasta sayısının yer aldığı çalışma yer almamaktadır. Bu sebeple biz de bu çalışmada gen mutasyonu saptanan hastalar ile saptanmayan hastaların elde olunan Toraks BT tetkiklerini değerlendirerek görüntü fenotipleri arasındaki farklılığı ortaya çıkarmayı amaçlamaktayız. Bu anlamda güncel literatüre katkı yapacağımızı düşünmekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğerlerin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

2.1.1. Akciğerlerin Embriyolojisi

Solunum sistemi, dördüncü haftanın ortalarında primordial farinksin zeminindeki laringotrakeal oluktan gelişmeye başlar. Oluk derinleşerek bir laringotrakeal divertikül oluşturur ve bu divertikül de, trakeoözefageal katlantılar ile ön barsaktan ayrılarak trakeoözefageal septum oluşturur. Bu bölme özefagus ve laringotrakeal tüpün oluşumu ile sonuçlanır. Laringotrakeal tüpün endodermi alt solunum organlarının epitelini ve trakeobronkiyal salgı bezlerini oluşturur. Tüpü çevreleyen splanknik mezenkim, bu organların bağ dokusunu, kıkırdak, kas, kan ve lenf damarlarını oluşturur. Laringotrakeal tüpün distal ucunda, dördüncü haftada bir akciğer tomurcuğu gelişerek beşinci haftanın başlarında iki bronşial tomurcuğa bölünür. Bronşial tomurcuklar büyüyerek birer “primer” veya “ana bronş” oluşturur. Her bir primer bronştan da sekonder bronşları oluşturmak üzere iki yeni bronş tomurcuğu meydana gelir. Sağ alt sekonder bronş iki bronşa ayrılır. Sekonder bronşlar, gelişmekte olan akciğerlerin loblarını desteklerler. Bronşlar dallanmaya devam ederek “segmental bronşları” oluşturur. Her bir segmental bronş, kendisini çevreleyen mezenkimle birlikte bronkopulmonersegmentin başlangıç halini oluşturur. 17 sıra boyunca dallanma işlemi devam ederek, doğumdan sonra dallanma 24 sıra oluncaya dek ek hava yolları oluşur. Akciğer gelişimi dört evreye bölünür. Psödoglandüler evre (5-17. haftalar arası) bronşlar ve terminal bronşliollerin oluşumunu kapsar. İkinci evre kanaliküler evre (16- 4 25. haftalar arası) olup, bronşların ve terminal bronşliollerin lümenleri büyür, respiratuvar bronşlioller ve alveoler kanallar gelişerek akciğer dokusu yüksek oranda damarlı hale gelir. Terminal kese evresi (24. haftadan doğuma kadar) alveolar kanallardan terminal keselerin (primordial alveoller) oluşumunu içerir. Başlangıçta kübik epitel ile kaplı olan terminal keseler 26. hafta civarında epitelin incilmesi ile yassı epitele dönüşür. Geç fetal dönemden akciğerlerin olgunlaştığı sekizinci yaşa kadar süren “alveolar evre” ise akciğer gelişiminin son evresidir. Bu evrede respiratuvarbronşliollerin ve ilkel alveollerin sayısı artar (7).

2.1.2. Akciğerlerin Anatomisi

Akciğerler solunum sisteminin temel organlarıdır. Akciğerin temel fonksiyonları inhale edilen havayı pulmoner kapillerlerdeki venöz kanın yakınına taşıyıp kanın oksijenlenmesini sağlamaktır. Canlılarda sağlıklı akciğerler normalde hafif, yumuşak ve süngerimsidir. Akciğerler elastik olup göğüs boşluğu açıldığında boyutlarının üçte biri kadar büzülür (8). Normal yetişkinlerde her bir akciğerin ağırlığı yaklaşık 500 gr'dır. Akciğer ağırlığı, yaşlandıkça alveollerin genişlemesi ve sonuçta akciğerlerde havanın artması nedeniyle hafifçe azalmaya eğilimlidir (9). Akciğerlerin kostal, diafragmatik ve mediastinal yüzleri vardır. Her bir akciğerin medial yüzünde bulunan hilum pulmonalis, radix pulmonalisin akciğere girip çıktığı yerdir (8). Akciğerler sağda üç, solda iki loba ayrılır. Sağda üst, orta ve alt lob, solda üst ve alt lobdan oluşur. Her lob segmentlere ayrılır, her bir segment değişik sayıda akciğer lobülleri içerir ve her bir lobülde 5-10 asinüs vardır (9). Yaklaşık bir milimetre çapa sahip olan bronşöller kıkırdaksız hava yolları olup iyi sınırlıdırlar. Terminal bronşiol tamamen bronş epitel hücreleri ile döşeli en küçük hava yoludur. Farklı yönlerde uzanan iki ila beş respiratuar bronşiole ayrılır. Bunlar da iki ya da üç alveoler kanala ayrılır. Terminal bronşiolde çıkan bütün dallar, alveolar kanallar ve alveoller bir akciğer asinüsünü meydana getirir (9).

Her bir akciğere a. pulmonalisler ile kalpten venöz kan gelir. Arterialize kanı kalbe götüren ise iki adet olan v. pulmonalisler'dir. İyi oksijenlenmiş kanı akciğerlerden kalbin sol atrium'una taşırlar (8).

2.1.3. Akciğerlerin Histolojisi

Solunum sistemi, akciğerler ve iletim yolları ile ayrılan çeşitli bölümlerden oluşur. İletim yolları; burun boşluğu, nazofarinks, larinks, trakea, bronşlar ve terminal bronşöllerden ibarettir. Solunum bölümü ise respiratuar bronşiol, alveoler kanallar, alveoller ve alveoler keselerden oluşur. Akciğer dışındaki bronşların histolojik yapısı trakeaya benzer şekilde, yalancı çok katlı, silli, silindirik epitelden oluşur. Ancak akciğer içindeki bronşlarda, "C" şeklindeki kıkırdak halkasının yerini bronşları kuşatan kıkırdak plaklar alır. Düz kaslar, trakea kaslarından uzanarak bronş lümenlerini çevreler (10). Tipik solunum epitel: silyalı prizmatik hücreler, müköz goblet hücreler, fırçamsı hücreler, bazal

hücreler, küçük granüllü hücreler (Kulchitsky hücreleri) olmak üzere toplam 5 hücre tipi içerir. Bu grup içindeki küçük granüllü hücreler, bazal hücrelere benzerler ancak 100-300 nm çapında santral bölümü yoğun, çok sayıdaki granülleriyle bazal hücrelerden ayrılırlar. Histokimyasal çalışmalar, bu hücrelerin diffüz nöroendokrin sistemin elemanları olduklarını gösterir. Bu endokrin benzeri granüllü hücrelerin, müköz ve seröz salgılama sürecinin bütünlüğünde etkin rol oynadığı öne sürülmektedir (11). Akciğer içindeki bronş epitelleri de goblet hücreleri içeren yalancı çok katlı, silli, silindirik epiteldir. Epitel altında ince bir lamina propria ve düz kas tabakası, bronşial bezler içeren submukoza, hyalin kıkırdak plaklar ve adventisya yer alır (10). Akciğer içindeki bronşlar dallandıkça, epitel yüksekliği ve kıkırdak miktarı azalır. Bronşiol epitelleri, seyrek goblet hücreleri içeren, alçak, yalancı çok katlı, silli, silindirik epiteldir. Mukozalarının kıvrımlı bir yapısı vardır ve çevrelerindeki kaslar belirgindir. Duvarlarında bezler ve kıkırdak plaklar görülmez. Terminal bronşiollerin mukozası dalgalı bir görünüme sahip olup goblet hücreleri içermez (10).

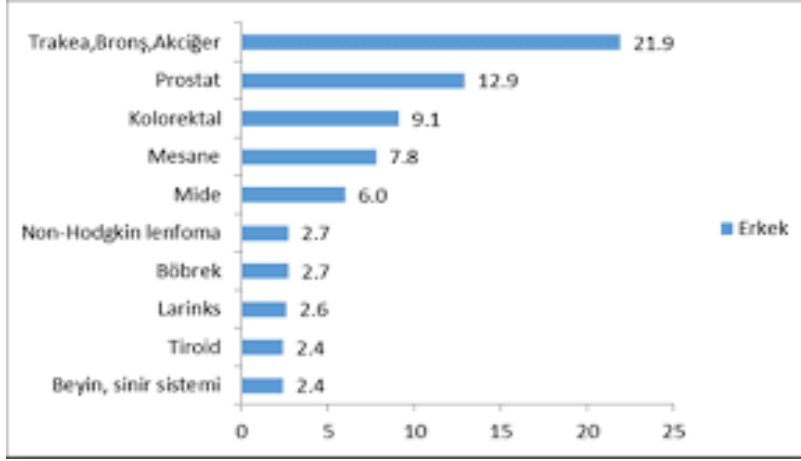
Terminal bronşiollerde epitel, silyalı tek katlı prizmatik ya da kübiktir. Terminal bronşiol epiteli, aynı zamanda, Clara hücrelerini de içerir. Bu hücrelerin silyaları yoktur. Apikal sitoplazmalarında salgı granülleri bulunur. Muhtemelen bronşiol yüzeyini koruyan glikozaminoglikanları salgıladıkları bilinmektedir. Bronşiolde ayrıca nöroepitelyal cisimcikler denen özelleşmiş bölgeler bulunur. İşlevleri iyi anlaşılamamıştır ancak muhtemelen hava yolunun içindeki gaz bileşiminde görülen değişikliklere yanıt oluşturan kemoreseptörler olabilecekleri öne sürülmüştür (11). Respiratuvar bronşioler doğrudan alveoler kanallar ve alveollerle birleşir. Epitelleri alçak silindirik veya kübik olup, başlangıç kısımlarında silyalar bulunabilir. Alveoller respiratuvar bronşiolerin duvarında tek tek küçük cepler şeklinde görülür ve distale doğru sayıları artar (10). Alveoller genel olarak çok ince, tek katlı, yassı, alveoler hücreler (tip I pnömosit) ile örtülüdür. Bu hücreler kapillerleri döşeyen endotel hücreleri ile çok sıkı temas halinde olup, solunumda kan-hava bariyerini oluştururlar. Ayrıca alveollerde daha büyük alveoler hücreler (tip II pnömositler) de bulunur. Bu hücreler pulmoner sürfaktan olarak isimlendirilen, fosfolipidden zengin bir madde sentezler. Sürfaktanın görevi alveoler hücrelerin yüzeyine yayılarak, onları nemlendirmek ve alveoler yüzey gerilimini azaltmaktır. Bu şekilde sürfaktan, alveol çapını koruyarak büzülme gücünü en aza indirir ve solunum sırasında alveolün büzülmesini engeller. Sürfaktanın özellikle gebeliğin son haftalarında (28–32. hafta) salgılanması fetüs için oldukça önemlidir. Büyük alveoler

hücreler aynı zamanda bölünebilme kapasitesine sahiptir ve yassı alveoler hücreler için kök hücre görevi yaparlar. Alveollerdeki diğer bir hücre olan monositler de, bağ dokusuna geçerek alveoler makrofajlara dönüşür. Bunların temel görevi, mikroorganizmalar gibi solunan partikülleri fagosite ederek korunmayı sağlamaktır (10).

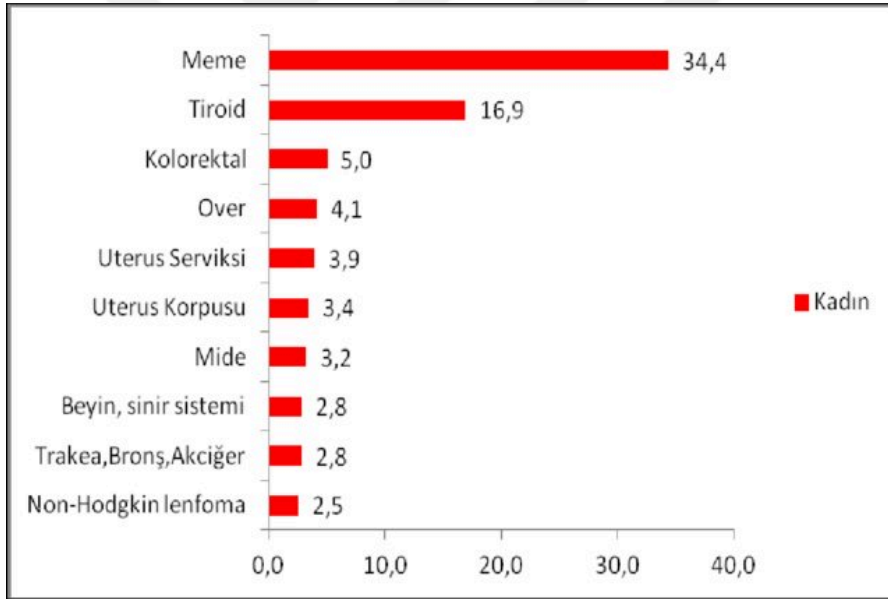
2.2. Akciğer Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri dünya genelinde kanser bağımlı ölümlerin en sık sebebidir (12). Uluslararası kanser araştırma kurumunun (IARC) raporunda; Dünyadaki 7,6 milyon kanser ölümünün %18,2'sinden, yani 1,4 milyon kanser ölümünden akciğer kanseri 7 sorumludur. Görülme sıklığı kadınlarda meme kanserinden, erkeklerde prostat kanserinden sonra ikinci sıradadır (13). Akciğer kanseri erkeklerde kadınlardan daha sık görülmekteydi, ancak gelişmiş ülkelerde kadın ve erkeklerdeki insidans hızı birbirine yaklaşmaktadır (14). Erkeklerde görülme sıklığı azalma eğiliminde iken, kadınlarda sigara kullanma alışkanlığındaki artış nedeniyle artmaktadır (13). Erkek/kadın oranı 1970'ten 2000'e 2,8'den 1,3'e düşmüştür (14). Akciğer kanser insidansı 1977-1981 yılları arası 100.000'de 38,4 iken 1987-1991 yılları arası 43,5'e yükselmiştir. 2006-2010 arası ise 100.000'de 33,6'ya gerilemiştir. Farklı histolojik tiplerin sıklığı çeşitli zamanlarda pik yapmıştır. Adenokarsinom (AK) 1992- 1996 yılları arası pik yapmıştır; sonra ilginç bir şekilde düşmüş ancak son zamanlarda tekrar artmıştır (14). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı 2014 verilerine göre; görülen ilk 5 kanser türünün dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki ile benzerlikler gösterdiği görülmektedir (Şekil 1 ve 2). Erkeklerde trakea, bronş ve akciğer kanseri (52,5/100000), kadınlarda ise meme kanseri (43,0/100000) en sık görülen kanser türleridir (15).



Şekil 1. Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye birleşik veri tabanı, 2014) (Dünya standart nüfusu, 100.000 Kişide)



Şekil 2. Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye birleşik veri tabanı, 2014) (Dünya standart nüfusu, 100.000 Kişide)

2.2.2. Etiyoloji

2.2.2.1. Sigara

Akciğer kanseri etiolojisinde en önemli faktör sigaradır. Sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlere göre 20 kat fazladır (16). Kanser görülme sıklığı; içilen miktar, süre ve asbest gibi diğer karsinojenlere maruziyet ile ilişkilidir (17). Sigarada yaklaşık 40,000 tane kimyasal madde tanımlanmış olup bunların 60'tan fazlası karsinojen olarak tespit edilmiştir. Bunlar içinde en güçlü karsinojenler polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), N-nitrozaminler, aromatik aminler ve heterosiklikaminlerdir (18). İnsan için akciğer kanseri açısından en önemli karsinojenlerden biri, bir PAH olan benzoapiren, bir diğeri sigara dumanındaki nitrozaminlerden biri olan 4-metilnitrozamin-1-3-pridil-1-bütanondur (19).

2.2.2.2. Mesleki ve çevresel faktörler

Mesleki akciğer kanserli olguların yarısından fazlası asbest maruziyeti ile ilişkilidir (20). Asbest doğada bulunan, ısıya ve kimyasal maddelere dayanıklı bir grup fibröz silikatın genel adıdır (21). Asbestin iki ana grubu vardır; serpantin ve amfibol. Serpantin grubu lifler kıvrımlıdır ve en sık bilinen örneği beyaz asbesttir. Amfibol grubu liflerin fiziksel 9 özelliklerinin ve dokularda uzun süre değişmeden kalabilmesinin toksisite artışında önemli olduğu kabul edilmektedir (22). Asbest, havayla taşınan küçük partiküllere bölünen bir bileşik olduğundan havayla taşınan liflerle karşılaşan kişilerde, özellikle sigara içenlerde, akciğer kanseri riskini artırdığı bilinen bir karsinojendir (23). Diğer başlıca mesleki karsinojenler arasında; arsenik, alüminyum, bisklrometil eter, krom, hidrokarbonlar, hardal gazı, nikel ve nikel bileşikleri, radyasyon, radon, vinil klorid, berilyum, kadmiyum ve formaldehit sayılabilir (20).

2.2.2.3. Beslenme

Diyet ve akciğer kanseri arasındaki ilişki, karotenoidler, vitamin A, vitamin C, selenyum gibi antioksidanların, sigara dumanı ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında, dolayısıyla karsinogenezin önlenmesinde önemli rollerinin bilinmesi nedeniyle araştırılan bir konu olmuştur (24). Retinoidlerin bir çok çalışmada antikarsinojenik etkileri gösterilmiştir. Vitamin A'dan fakir diyetle

beslenenlerde, vitamin A'dan zengin beslenenlere göre akciğer kanseri riski 4.6 kat daha fazla bulunmuştur (25).

2.2.2.4. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları

Akciğer tüberkülozu, pulmoner fibrozis, obstrüktif akciğer hastalıkları ve amfizem gibi hastalıkların akciğer kanseri riskini artırdığı bildirilmektedir. Lokalize akciğer skar alanlarında ve diffüz akciğer fibrozisi olan hastalarda akciğer kanseri geliştiği bildirilmiştir. Skar zemininde kanser gelişiminin patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak bazı çalışmalarda skar çevresinde mikroskopik olarak epitelial hiperplazi saptanmıştır. Skar ve fibrozis sonucu meydana gelen avaskülarite ve doku anoksisinin epitel metaplazisine yol açtığı ve karsinogenezisi hazırladığı düşünülmektedir (26).

2.2.2.5. Genetik Yatkınlık

Sigara ilişkili akciğer karsinomları çok sayıda genetik anomalinin adım adım birikerek benign progenitör hücreleri neoplastik hücrelere dönüştürmesi sonucu meydana gelir. Moleküler değişikliklerin sırası rastgele olmayıp, kansere doğru ilerleyen ve birbirini takip eden bazı histolojik değişiklikler ile paralellik gösterir (27). 10 Karsinojenleri içeren toksik ajanların metabolizması genellikle iki fazda ilerlemektedir. Birinci fazda oksidatif reaksiyonla reaktif ve polar olmayan bileşiklere dönüştürülürler. Bu sırada oldukça reaktif ara ürünler oluşur ve bu ara ürünler ikinci faz reaksiyonlarıyla bazı moleküllerle kompleks oluşturabilir. Bunlar genellikle daha az reaktifler ve çok kolay sekrete edilirler. Ancak ara metabolitler deoksi ribonükleik asit (DNA) gibi diğer hücrel bileşenlerle konjugasyondan önce reaksiyona girebilir. DNA'daki bu bağlanma karsinojenik ilerlemenin ilk basamağı olabilir. Birinci fazda sitokrom P450 enzimlerinden CYP2D6, CYP1A1 ve CYP2E1 yer alır. CYP1A1 için iki spesifik polimorfizm gösterilmiştir. MspI ve exon7 'deki polimorfizm akciğer kanseri için artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. Glutasyon S-transferaz ikinci faz enzimidir. Polisiklik aromatik hidrokarbonların detoksifikasyonunu sağlar. Glutasyon S-transferazın izoenzimi M1 (GSTM1), benzo(a)pireni inaktive etmektedir. GSTM1 geni olmayanlarda akciğer kanser riski yüksek saptanmıştır (28).

2.2.3. Akciğer Kanseri Sınıflaması

Akciğer kanserleri ilk olarak 1924 yılında Marchesani tarafından dört grup olarak (Bazal hücreli karsinoma, polimorfosellüler karsinoma, keratinize yassı epitel hücreli karsinoma, silindirik hücreli adenokarsinoma) sınıflanmıştır. 1967 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu sınıflamayı temel alarak akciğer kanserlerinde ilk sınıflamayı oluşturmuştur (29). Daha sonra 1981 ve 1999 yıllarında yeni alt tipler tanımlandıkça akciğer kanseri sınıflaması revize edilmiştir (30-31). Bu ilk sınıflamalar sadece patolojlara yönelik iken 2004 yılındaki sınıflamada klinik ve genetik bilgiler de dikkate alınarak içeriğe eklenmiştir (Tablo 1) (14). 1967, 1981, 1999 ve 2004 yıllarında yapılan akciğer tümörleri sınıflamalarından sonra kanser genetiği ve kemoterapi konusunda birçok gelişme olmuştur. 2015'te WHO yeni sınıflamasını yayınlamıştır (Tablo 2). Yeni sınıflama 2004 sınıflamasına göre birçok önemli değişiklik içermektedir (32). Önceki DSÖ sınıflamalarında akciğer kanseri tanısı büyük ölçüde rutin hematoksilen eozin (HE) boyanmış kesitlerin ve bazen de müsin boyamalarının ışık mikroskopik incelemesine dayalıydı. İmmünohistokimya (İHK) ilk defa 1999 DSÖ sınıflamasında yer aldı ve 2004 DSÖ sınıflamasında bile kullanımı büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar, sarkomatoid karsinomlar ve malign mezotelyoma ile metastatik karsinomların ayırımı ile sınırlıydı. Ancak 2015 DSÖ sınıflamasının tümünde, sadece küçük biyopsi ve örneklerde değil, rezeksiyon materyallerinde de mümkünse İHK kullanımı önerilmektedir (32).

Epithelial tumours

2004

- Adenocarcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Small cell carcinoma
- Large cell carcinoma
- Adenosquamous carcinoma
- Sarcomatoid carcinoma
- Carcinoid tumour
- Salivary gland tumours
- Papillomas
- Adenomas

2015

- Adenocarcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Neuroendocrine tumours
- Large cell carcinoma
- Adenosquamous carcinoma
- Pleomorphic carcinoma
- Spindle cell carcinoma
- Giant cell carcinoma
- Carcinosarcoma
- Pulmonary blastoma
- Other and unclassified carcinoma
- Salivary gland-type tumours
- Papillomas
- Adenomas



Tablo 1. Akciğer tümörleri sınıflaması (2004 ve 2015, DSÖ)

Geçtiğimiz on yılda akciğer kanseri tanı ve tedavisindeki büyük gelişmelerden biri kişiselleştirilmiş tıp konusudur. Buna göre tedavi yaklaşımı hastanın tümörünün spesifik histolojik ve genetik özelliklerine göre düzenlenir. Bu durum patoloğların küçük hücre dışı akciğer karsinomlarını (KHDAK) adenokarsinom (AK) ve skuamoz hücreli karsinom (SHK) gibi spesifik patolojik alt tiplere ayırmalarını önemli hale getirmiştir. Son on yıla kadar KHDAK'larının daha ileri tiplendirmenin tedavi yaklaşımı üzerine bir etkisi olmadığından özellikle küçük biyopsi örneklerinde AK ve SHK ayrımı üzerinde çok durulmamıştır. Bu durum bazı tümörlere özel tedavilerin sadece spesifik histolojik tiplerde kullanılabilir olmasıyla dramatik olarak değişmiştir (33). İlerlemiş akciğer kanserlerinde EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) mutasyonları ve ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz) yeniden gen düzenlenmesinin, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri veya ALK inhibitörleri tedavileri için etkili hedef oluşturduğunun keşfi sadece tedavide devrim oluşturmamış aynı zamanda patoloğların klinik pratiğinin şeklini de değiştirmiştir. Patoloğların yeni görevi, SHK ile AK'ları ayırdetmek ve özellikle AK'larda EGFR mutasyonları, ALK ve ROS1 (v-ros avian UR2 sarkoma virüs onkogen homolog

1) yeniden gen düzenlenmelerini belirlemek olarak şekillenmiştir. Böylece, ileri evre AK'larda etkin olan (ama SHK'da etkisiz olan) pemetrexed, SHK'da kullanılmaması gereken bevacizumab yerine Nivolumab (programlı ölüm ligand PDL antikoru) kullanım endikasyonu belirlenebilmektedir. Tedaviye etkisi nedeniyle EGFR ve ALK testleri günümüzde birçok klinikte AK tanısı verilen ve AK tanısı dışlanamayan tümörler için önerilmektedir (33). 2015 DSÖ sınıflamasında küçük biyopsiler ve sitolojilerde tanı için yeni kriterler önerilmiştir. Akciğer kanserlerinin üçte ikisi ileri evrede geldiği ve bunların tanısı da esas olarak küçük biyopsi ve sitolojilerle konduğu için bu konu önemlidir. Ayrıca akciğer kanseri taramalarının yaygınlaşmasıyla, erken evrede olsalar bile tanıda küçük biyopsi ve sitoloji materyallerinin oranının giderek artması beklenmektedir. Diğer taraftan bu materyaller, sadece doğru patolojik sınıflama için değil moleküler testler için de gerekli olduğundan özenli kullanılmalıdır (33-35). Bu sınıflama, küçük biyopsi (bronkoskopik, iğne, kor biyopsi) ve sitoloji materyallerinde akciğer kanseri tanısı için standart kriterler ve terminoloji getiren ilk DSÖ sınıflamasıdır (33). Önceki 1967, 1981, 1999 ve 2004 sınıflamaları rezeksiyon materyallerini temel almıştır. Sitolojik inceleme, ilk defa 2004 DSÖ sınıflamasına girmiş ancak akciğer kanserinde küçük biyopsilerin kullanımında pratik yaklaşıma değinilmemiştir (14). Ayrıca önceden KHDAK'larını daha ileri sınıflamaya ihtiyaç olmadığı için daha sonra yapılması muhtemel rezeksiyon materyalleriyle tezat oluşturmaması için KHDAK tanısının kullanımı teşvik bile edilmiş, küçük biyopsilerde bu tanının oranı %30-50'ye kadar çıkmıştır. Ancak günümüzdeki tedavi yaklaşımları nedeniyle KHDAK tanısının mümkün olduğu kadar azaltılması ve tümörlerin olabildiğince spesifik histolojik tipine göre sınıflanması önerilmektedir (32). 2015 DSÖ sınıflamasına göre açıkça AK (asiner, papiller, lepidik, mikropapiller) veya SHK (tartışmasız keratinizasyon veya intersellüler köprüleşme) özellikleri gösteren tümörlere, İHK kullanılmaksızın AK veya SHK olarak tanı verilebilir, ancak primer veya metastatik AK ayrımı için İHKsal olarak TTF1 gibi bir pnömosit belirteci kullanılabilir. Ancak, ışık mikroskopi bulgularının ayrıma yetmediği kötü diferansiye tümörlerde, doğru tanı için sınırlı bir İHK kullanımı ve moleküler çalışmalar için yeterli doku saklanması önerilir (32). Tümörlerin çoğu tek bir AK (TTF1 veya müsin gibi) ve tek bir SHK (p40 veya p63 gibi) göstergesinin kullanımıyla sınıflanabilir. Aşık bir AK veya SHK morfoloji ve İHK özelliği göstermeyen küçük hücre dışı karsinomlar KHDK olarak isimlendirilir. Burada patologların KHDAK yerine KHDK terimi kullanmaları önerilir, çünkü küçük bir biyopsi veya sitoloji örneğinde pnömosit göstergelerinin tesbit edilememesi metastatik

karsinom ihtimalini ortadan kaldırmaz ve klinik araştırma gerekli olur. Eğer bu morfolojideki bir tümör pnömosit göstergeleriyle (TTF1 gibi) boyanırsa, KHDK, adenokarsinom lehine şeklinde; skuamöz göstergelerle (p40 gibi) boyanırsa KHDK, SHK lehine şeklinde sınıflanır. Böylece İHK kullanılarak KHDK, NOS tanıları %90 oranında azaltılır (36, 37). Akciğer kanserlerinin çoğu için belirlenmiş bir histolojik dereceleme yoktur. Rezeksiyon materyallerinde tümörlerin yapısal ve/veya nükleer özelliklerine göre derecelenmesi önerilmiştir. Halen mevcut anlayışa göre tümörün dominant olan paterne göre derecelenmesi basit ve yeterli görülmektedir (33). Çalışmaların çoğunda lepidik AK'lar düşük derece, asiner ve papiller AK'lar orta derece, solid ve mikropapiller AK'lar yüksek derece görünmektedir (38, 39). 2011'de IASLC/ATS/ERS sınıflaması, 2004 DSÖ sınıflamasına göre rezeke tümörlerde major değişiklikler önermiştir: 1- Bronkoalveolar karsinom ve mikst subtip adenokarsinom terimlerinin bırakılması. 2- Adenokarsinoma in situ (AIS) preinvaziv lezyon olarak atipik adenomatöz hiperplaziye eklenmesi. 3- Minimal invaziv adenoca (MIA) terimi eklenmesi. 4- İnvaziv adenokarsinom sınıflamasının hakim tipe göre yapılması, diğer alt tiplerin %5'lik hassasiyetle semikantitatif olarak ölçülüp eklenmesi. 5- İnvaziv adenokarsinomun bir kısmında görülen, eskiden bronkoalveolar karsinom olarak adlandırılan, invaziv olmayan komponent için lepidik terimi kullanılması. 6- Mikroinvaziv karsinom veya adenokarsinoma insitu kriterlerini karşılayanlar hariç, eskiden müsinöz bronkoalveolar karsinom olarak sınıflandırılan tümörlerin invaziv müsinöz adenokarsinom olarak sınıflandırılması. 7- Şeffaf hücreli ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinom alttiplerinin terkedilmesi, ancak az da olsa bulduklarında bu hücrelerin belirtilmesi. 8- Müsinöz kistadenokarsinomun kolloid adenokarsinom içinde sınıflandırılması (14,33,40,41). 2011'de IASLC/ATS/ERS sınıflamasını takiben 2015 WHO sınıflaması geliştirildi ve eskiden büyük hücreli karsinom denilen ve bir pnömosit belirteci (TTF -1 ve/veya Napsin A) gösteren tümörlerin müsini yoksa solid adenokarsinom olarak sınıflanması tavsiye edildi (32)

2011 IASLC/ATS/ERS sınıflaması ile hava boşlukları yoluyla yayılma da bir invazyon paterni olarak tanımlandı; STAS (spread through air spaces) ile mikropapiller kümeler, solid adalar veya kümenin kenarından tek bir hücre şeklinde akciğer parankimine yayılım olabilir. STAS'ın sınırlı rezeksiyon yapılmış evre I AK'lu hastalarda nüks oranlarını artırdığına dair deliller bulunmaktadır (32).

2.2.4. Akciğer Kanseri Histopatolojisi

2.2.4.1. Adenokarsinom

Dünya genelinde tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %40-50'sini oluşturur. Doğru ülkelerinde ve ülkemizde ise daha az oranda görülmektedir. Sigara içmeyen, asyalı kadın hastalarda daha siktir. Sıklıkla periferik ve subplevral alanlarda yerleşim gösterir (42). Hiç sigara içmemiş bir kişide gelişen pulmoner karsinomun adenokarsinom olma olasılığı, SHK ya da KHK olma olasılığından daha fazladır. Bu olasılık hasta gençse, kadınsa, tümör periferik yerleşimli ise daha da artar. Pediatrik maligniteler nedeni ile tedavi görmüş genç erişkinlerde de nadiren pulmoner adenokarsinomlar rapor edilmiştir (43).

Radyolojik olarak düzgün sınırlı, lobule veya spiküle kontürlü lezyonlar veya soliter pulmoner nodül şeklinde görülebilirler. Bilgisayarlı tomografide, kitle içinde hava bronkogramları izlenebilir. Periferik yerleşimli tümörler doğrudan plevra invazyonu yaparak, plevra boyunca dairesel büyüme gösterirler ve plevral effüzyon oluşturabilirler. Adenokarsinomlarda görülen ikinci patern santral veya endobronşial tümör paternidir. Üçüncü patern, zemindeki yapının korunduğu diffüz pnömoni benzeri lobar konsolidasyondur. Dördüncü patern diffüz bilateral akciğer hastalığı şeklinde ortaya çıkmaktadır. Beşinci paternde tümör, visseral plevra boyunca invazyon ve yayılım gösterir ve plevranın bir zırh gibi diffüz ya da multinodüler kalınlaşmasına neden olan mezotelyomayı taklit eden bir görünüme yol açar. Altıncı paternde ise tümör, lokalize bir skar veya diffüz interstisyel fibrozis şeklinde altta yatan bir fibrozis zemininde gelişir (42). Makroskopik olarak, akciğer adenokarsinomlarının büyük çoğunluğu, beyaz renkte ve antrakoz pigmenti içermekte olup, değişen boyutlarda tek ve periferik nodüller olarak ortaya çıkarlar. Sınırlar lobüle ya da stellat olabilir ve üstündeki plevra sıklıkla düzensizdir. Diğer makroskopik paternler, multiple nodüler, pnömoni benzeri konsolidasyon alanları ve lenfatik yayılıma bağlı diffüz interstisyel kalınlaşmalardır (14)

Akciğer adenokarsinomlarının, mikroskopik olarak 2011 sınıflamasına göre; lepidik baskın, asiner baskın, papiller baskın, mikropapiller baskın ve müsin üreten solid adenokarsinoma olmak üzere 5 ana tipi ve invaziv musinöz adenokarsinoma, fütal

adenokarsinoma, enterik adenokarsinoma, kolloid adenokarsinoma olmak üzere 4 varyantı vardır (42). Lepidik patern baskın tümörler, adenokarsinoma in situ (AİS), minimal invaziv adenokarsinoma (MİA) ve lepidik patern baskın adenokarsinoma olarak üç şekilde karşımıza çıkarlar. Adenokarsinoma in situ, atipik Tip II pnömositlerin ve/veya Clara hücrelerinin alveol çatısı boyunca ilerlemesiyle oluşur. Bu tümörlerde alveol duvarının 17 elastik yapısında bozulma olmaz. Tümörde invaziv diğer alt tiplerden biri bulunduğu; invazyon alanı 5 mm'den az ve tümör çapı ≤ 3 cm ise tümör MİA olarak; invazyon alanı 5 mm'den fazla ise lepidik patern baskın adenokarsinoma olarak adlandırılır. Ayrıca tümörde lenfovasküler invazyon, plevral invazyon, STAS veya nekroz bulunduğu AİS ve MİA terimleri kullanılmaz, tümör lepidik patern baskın adenokarsinoma olarak kabul edilir (42). Lepidik komponentli tümörlerde invaziv alan ölçümü; küçük bir tümör tek bir invaziv odak varsa mikroskopik ölçüm cetvel yardımıyla yapılabilir. İnvaziv odak çoksa, tek mikroskop sahasına sığmıyorsa, cetvelle ölçüm zordur. Bu durumda toplam tümör boyutunda invaziv alan yüzdesi verilir. Örneğin total tümör çapı 2cm, %20 invaziv alan, %80 lepidik komponent, bu durumda invaziv alan 0,4cm dir. Sonuç 0,5 cm üzerindeyse lepidik AK, küçükse MİA tercih edilmelidir (32). AİS ve MİA tanı kriterleri tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

Tablo 2. Minimal invaziv adenokarsinoma tanı kriterleri

Tümör çapı 3cm'e eşit veya daha küçük
Soliter adenokarsinom
Lepidik patern predominant
İnvaziv komponent en büyük olduğu yerde 0.5cm'den küçük
Ölçülen invaziv komponent lepidik patern dışında herhangi bir histolojik subtip olabilir (asiner, papiller, mikropapiller, solid, kolloid, fütal veya invaziv müsinöz adenokarsinom gibi) ve tümör hücreleri myofibroblastik stromayı infiltre etmiştir
Lenfatiklerde, kan damarlarında, hava boşluklarında (STAS) veya plevrada invazyon varsa; nekroz varsa MİA tanısı dışlanır
Hücre tipi sıklıkla müsinöz olmayan (tip 2 pnömosit veya clara hücreleri) ancak nadiren müsinöz (nükleusları bazalde sitoplazmik müsin içeren, bazen goblet hücrelerini andıran uzun kolumnar hücreler)

Tablo 3. Adenokarsinoma insitu tanı kriterleri

Tümör çapı 3cm'e eşit veya daha küçük
Soliter adenokarsinom
Pür lepidik patern
Stromal, vasküler veya plevral invazyon yok
İnvaziv adenokarsinom paternleri yok (asiner, papiller, mikropapiller, solid, kolloid, fötal veya invaziv müsinöz adenokarsinom gibi)
Hava boşlukları yoluyla yayılım yok
Hücre tipi sıklıkla müsinöz olmayan (tip 2 pnömosit veya clara hücreleri) ancak nadiren müsinöz (nükleusları bazalde sitoplazmik müsin içeren, bazen goblet hücrelerini andıran uzun kolumnar hücreler)
Nükleer atipi yoktur veya göze çarpmaz
Sklerozisli/elastosisli septal genişlemeler siktir, özellikle nonmüsinöz adenokarsinoma in situda

Bazı vakalarda invazyonun varlığı veya yokluğu konusunda karar ve bunu takip eden invazyon miktarını belirleme süreci zor olabilir. Özellikle alveolar kollaps, infiltrasyon gösteren bezleri taklit edebilir. Ek olarak önceki biyopsilere bağlı olarak adenokarsinomda gelişen reaktif değişiklikler invaziv odaklar olarak değerlendirilmemelidir. Küçük adenokarsinomalar üzerinde yapılan birçok çalışma, lepidik paternin iyi prognoza etkisini göstermiştir. Dahası mikroskopik olarak invaziv komponent ne kadar küçükse prognoz o kadar iyidir (44-47). Asiner adenokarsinom, tümör hücreleri ile çevrili oval yuvarlak lümenle sahip glandüler yapılar şeklinde izlenirler. Neoplastik hücrelerin sitoplazmalarında veya glandüler boşluklarda müsin bulunabilir. Asiner yapılar, tümör hücrelerinin gerçek bir lümen oluşturmaksızın periferik nükleer polarizasyonla yuvarlak şekilde dizilmesiyle de oluşabilir. Kribriform yapı asiner adenokarsinomda görülebilen bir paterndir ve kötü prognozla ilişkilidir (14). Papiller adenokarsinom, santral fibrovasküler bir kor çevresinde dizilim gösteren glandüler hücrelerden oluşur. Papiller yapılar halinde alveol boşluklarını doldururlar. Bu tümörlerde invazyon değerlendirmek için myofibroblastik stroma aranmaz (14). Mikropapiller adenokarsinomda, belirgin fibrovasküler koru olmayan daha küçük papiller

yapılar görülür. Tümör minimal atipi gösteren küçük hücrelerden meydana gelmektedir. Alveol boşluklarında yüzen glandüler yapılar görülebilir. Stromal ve vasküler invazyon sıktır. Bazılarında psammoma cisimcikleri görülebilir (14). Solid adenokarsinom, poligonal hücrelerin belirgin bir glandüler patern göstermeden tabakalar halinde dizilimiyle meydana gelir. Tümör tümüyle solid paternde ise adenokarsinoma tanısı için en az 2 büyük büyütme alanında 5 tane müsün içeren hücre görülmelidir ve müsün boyasıyla teyit edilmelidir (14). Kolloid adenokarsinom, alveol boşluklarını şişiren ve duvarlarını tahrip eden geniş müsün gölcükleri içerir. Goblet hücresi görünümünde kolumnar hücreler lepidik paternde büyüme gösterirken, müsün depozitleri genişleyerek akciğer parankimini parçalar ve müsün gölcüklerini oluşturur. Psödostratifiye epitel ve sitolojik atipi görülebilir. Ancak nekroz görülmez ve mitoz hızı düşüktür (14)

Fötal adenokarsinom, fötal akciğerin psödoglandüler fazındaki epitelini andıran silyasız glikojenden zengin hücrelerin kompleks glandüler yapılar oluşturmasıyla meydana gelir. Düşük dereceli fötal adenokarsinomda düşük nükleer atipi ve morül formasyonu görülür. Yüksek dereceli fötal adenokarsinomda ise belirgin nükleer atipi, morül kaybı ve nekroz görülür (14). Enterik adenokarsinom terimi asiner, kribriform ve papillotübüler yapılar sergileyen, kolorektal adenokarsinoma benzeyen tümörler için kullanılan bir terimdir. Veziküler nükleuslu, eozinofilik, uzun kolumnar hücrelerden oluşur. Heterojen bir adenokarsinomda bu tanıyı vermek için enterik paternin %50'den fazla olması gerekmektedir. Bazı tümörleri sadece enterik morfoloji sergilerken, bazıları enterik diferansiyasyon gösterir (14).

2.2.4.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Erkeklerde daha sıktır ve sigara öyküsü ile yakından ilişkilidir; ana bronşlarda ve santral olarak gelişme eğilimi vardır (27). SHK keratinize veya nonkeratinize olabilir. Keratinize SHK, keratinizasyon, inci formasyonu ve/veya interselüler köprüler bulundurmasıyla bilinir. Bunlar diferansiyasyon derecesine göre farklılık gösterir; iyi diferansiye tümörlerde tipik keratinizasyon belirginken, kötü diferansiye tümörlerde oldukça fokaldır. Nonkeratinize SHK'u büyük hücreli karsinomdan ayırmak için İHK gereklidir (14). Bazaloid SHK, lobüler yapı ve periferik palizatlanma gösteren küçük hücrelerin proliferasyonu ile oluşan kötü diferansiye malign epitelyal tümördür. Bu tümörde hücreler skuamöz morfolojiyi kaybetmiştir ancak İHK'sal olarak skuamöz markerlarla

boyanır. Keratinize veya nonkeratinize skuamöz hücre komponenti olan tümörlerde %50'nin üzerinde bazaloid komponent varsa bazaloid SHK olarak adlandırılır (14)

2.2.4.3. Adenoskuamöz Karsinom

Cerrahi olarak rezeke edilen akciğer kanserlerinin %0.5 - 3.5 kadarını oluşturur. Hastalar sıklıkla sigara içicisidir. Bu neoplazide net SHK veya AK alanları birbirinden ayrı veya sıkıca birbirine karışmış haldedir. Bir karsinoma adenoskuamöz demek için tanım 20 olarak her komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekir. Evreye göre sınıflandırıldığında konvansiyonel SHK veya AK'dan daha kötü pronozludur (48).

2.2.4.4. Nöroendokrin Tümörler

2.2.4.4.1. Küçük Hücreli Karsinom

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %13'ünü KHK oluşturmaktadır ve neredeyse hastaların hepsi ağır derece sigara içicisidir (49). Birçok KHDAK'larına kıyasla hızlı büyüdüğü için tümör tespit edildiğinde daha büyük ölçülerde ve daha ileri evrede olmaktadır. Nükleer özellik dışında belirgin nöroendokrin morfoloji göstermeyen tümöral hücrelerin sıkıca biraraya gelerek tabaka benzeri dizilimiyle meydana gelirler. Yuva, trabekül, periferik palizatlanma ve rozet formasyonu sık değildir. Tümör hücreleri, dar stoplazmalı, oval, yuvarlak ya da iğsi nükleuslu lenfositten daha küçük hücrelerdir. Nükleer kromatin ince granülerdir ve nükleol seçilemez. Hücre sınırları net değildir. Mitoz hızı yüksektir, yaygın nekroz, apoptotik aktivite ve ezilme artefaktı görülebilir. KHK'un prognozu kötüdür; ortalama yaşam süresi 12.7 aydır (14).

2.2.4.4.2. Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

KHK gibi sigarayla yakından ilişkilidir; vakaların %90'dan fazlası ağır derece sigara içicisidir. Mikroskopik olarak organoid yuvalar, trabeküler dizilim, rozet benzeri yapılar ve periferik palizatlanma gibi nöroendokrin özellikler gösterir. Tümör hücreleri geniş stoplazmalı büyük hücrelerdir. Sıklıkla belirgin nükleoller vardır; ki bu, KHK'dan ayırmada kolaylık sağlar. Nekroz sıklıkla geniş alanları kaplar. Bu tümör nüks etmeye meyillidir ve KHDK'lara göre hastaların yaşam süresi daha kısadır (14). 2.2.4.4.3. Karsinoid Tümörler Karsinoid tümörler tüm akciğer tümörlerinin yaklaşık %2 kadarını oluşturur. Tipik karsinoidler genellikle 4.-5. dekatlarda ortaya çıkarlar. Hastaların büyük kısmı sigara içicisi değildir. Atipik karsinoidler sık değildir ve tüm pulmoner nöroendokrin

tümörlerin %10'unu oluştururlar. Sigara öyküsü atipik karsinoidli hastaların en az yarısında mevcuttur. Makroskopik olarak tümör major bronşlarda geliştiğinde polipoid ve endobronşialdır. Mikroskopik olarak; santral karsinoidler, bol granüllü ve eozinofilik sitoplazmalı olup nükleusları santral veya ekzantrik yerleşimli, yuvarlak şekilli, ince granüler kromatinli yuvarlak hücrelerin proliferasyonu şeklindedir. Yuvalar, solid tabakalar, trabeküller, rozetler içeren büyüme paterni gözlenebilir. Periferik karsinoidler ise, arada girdap benzeri yapılar içeren içsi hücrelerden baskın büyüme paterni gösterirler. İHK'sal olarak, kromogranin A, sinaptofizin ve CD56 en spesifik ve sensitif nöroendokrin belirteçlerdir (48).

2.2.4.5. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom (BHK); KHK, AK veya SHK'un sitolojik, yapısal ve İHK'sal özelliklerini göstermeyen, andiferansiye bir KHDK'dur. Birçok hasta sigara içicisidir. Tipik olarak periferik kitlelerdir. Mikroskopik olarak tabakalar veya adalar oluşturan, veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü, orta miktarda sitoplazmalı poligonal hücrelerden oluşmaktadır. BHK; SHK, AK veya KHK morfolojisini, skuamöz ve adenokarsinomatöz diferansiyasyonu İHK ve müsin boyası ile kesin ekarte ettikten sonra koyulan bir dışlama tanısıdır. Morfoloji ve İHK'sal olarak nöroendokrin marker ekspresyonu olmaması ile büyük hücreli nöroendokrin karsinom tanısı dışlanır (14)

2.2.5. Akciğer Kanseri Evrelemesi

Kanser hastalarını prognoz özelliklerine göre sınıflayarak tedavilerini planlama ihtiyacı bir evreleme sisteminin gelişmesine yol açmıştır. İlk kez Denoix tarafından 1946'da tümörün durumu (T), bölgesel lenf nodu metastazı (N) ve uzak organ metastazı (M) varlığının değerlendirildiği klinik evreleme önerilmiştir. 1968'de TNM sistemi "Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği" (UICC) ve 1973'te "Amerikan Kanser Birliği" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine uyarlanmıştır. Bu iki farklı yaklaşım 1986'da AJCC ve UICC'nin toplantılarında yeniden gözden geçirilip "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir (50). Akciğer kanserinin evreleme sisteminin revizyonu 1997 yılında Mountain tarafından yapılmıştır. 2002 yılında TNM sınıflaması tekrar yapılmış ancak akciğer kanser evrelendirilmesinde

değişiklik yapılmamıştır (51). TNM sınıflandırılmasının en son hali 2009'da UICC ve AJCC tarafından düzenlenmiştir (Tablo 5-6) (52).

Tablo 4. Akciğer kanseri TNM sınıflaması

Tx	Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.
T0	Primer tümör belirtisi yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	En genişçapı 3 cm ya da daha küçük, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör (örneğin: ana bronşda olmayan)
T1a	Tümör çapı 2 cm veya daha küçük
T1b	Tümör çapı 2 cmden büyük fakat 3 cmden küçük veya eşit
T2	Tümör çapının 3 cmden büyük 7 cmden küçük olup aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması: -Ana bronş invaze ancak ana karinaya uzaklık 2 cm veya daha fazla -Visseral plevra invazyonu -Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
T2a	Tümör çapı >3-5 cm
T2b	Tümör çapı >5cm -7 cm
T3	Tümör çapının> 7 cm olması; herhangi bir büyüklükte olup ; göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; ya da bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte görülen tümör; veya aynı lobda ayrı nodül ya da nodüller olması
T4	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; ya da tümörle aynı tarafta farklı lob içinde ayrı tümör nodül ya da nodüllerinin olması
Nx	Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok.
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.

N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal veya hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı
Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Karşı lobda ayrı tümör nodül ya da nodüllerinin olması; plevral nodüller veya plevral veya perikardiyal sıvıda malign hücrelerin olması
M1b	Uzak metastaz

Tablo 5. Akciğer kanseri evrelemesi

Okkült karsinom	Tx N0 M0
Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1A	T1a N0 M0 T1b N0 M0
Evre 1B	T2a N0 M0
Evre 2A	T1a N1 M0 T1b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0
Evre 2B	T2b N1 M0 T3 N0 M0
Evre 3A	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0 T4 N0 M0 T4 N1 M0
Evre 3B	T4 N2 M0 Herhangi bir T N3 M0
Evre 4	Herhangi bir T Herhangi bir N M1a Herhangi bir T Herhangi bir N M1b

2.2.6. Prognostik Faktörler

2.2.6.1. Yaş ve Cinsiyet

Tanı anında muhtemelen çok daha ilerlemiş bir hastalığa sahip olmalarında dolayı 40 yaşından daha genç hastalar daha kötü bir prognoza sahiptir. Kadınların erkeklere göre daha kötü bir sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur; bu kısmen daha fazla oranda ilerlemiş lezyon ve adenokarsinomatöz paternli tümöre sahip olmalarına bağlanmıştır (53).

2.2.6.2. Evre

Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir. Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde kullanılan TNM sistemi tanı sırasında hastalığın yaygınlığını gösteren önemli bir rehber olarak primer akciğer kanseri olan tüm hastalara uygulanabilmektedir (51). Yapılan çalışmalarda TNM evresi arttıkça hastaların sağkalım oranlarının düştüğü gözlenmiştir. Evrenin belirlenmesinde histopatolojik ve radyolojik verilerden yararlanır (54).

2.2.6.3. Tümör Çapı

Yapılan çalışmalarda 2, 3, 5 ve 7 cm boyutlarındaki tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı prognostik fark olduğu görülmüştür. Sağkalım sonuçları boyuta göre kıyaslandığında T1 (≤ 3 cm), T2 ($3\text{cm} < \text{tümör} < 7\text{cm}$) grupları oluşturulmuştur (54). Tümör çapı lepidik predominant tümörlerde ekstra dikkat gerektirmektedir. UICC, TNM sınıflamasına şu eklemeyi yapmıştır: “T kategorisi için tümör boyutu kriteri yazılırken invaziv komponent ölçülür.” Bu görüşe göre akciğer adenokarsinomunda lepidik komponent hariç tutulup, tümör boyutunu belirlemede sadece invaziv komponent

kullanılır. Birçok çalışma, erken evre tümörlerde, invaziv tümör boyutunun bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ve lepidik predominant tümörlerde tüm tümör boyutuna göre prognoz için daha iyi bir belirteç olduğunu öne sürmüştür (14). 2.2.6.4. Tümör Fokalitesi Yapılan çalışmalarda aynı lobda yer alan aynı histolojideki tümörlerin, farklı nedenlerle T4 olarak değerlendirilen olgulara göre daha iyi prognoza sahip olduğu ve T3 tümörler gibi davrandıkları belirlenmiştir. Aynı histolojideki tümörler eğer aynı akciğerde farklı loblarda izleniyorsa T4 olarak değerlendirilir. Farklı alanlarda yerleşmiş farklı histolojik tipteki iki tümör ise senkron tümörler kabul edilip ayrı ayrı evrenmektedir. Senkron tümörlerde TNM evresinde yüksek T'ye sahip olan tümör kullanılır ve yanına parantez içinde çok sayıda olduğu belirtilir veya tümör sayısı yazılır (54). 2.2.6.5. Histolojik Tip ve Diferansiyasyon Derecesi SHK en tedavi edilebilir akciğer kanseridir. Uzun süreli sağ kalım oranı olan akciğer karsinomu serilerinin yaklaşık yarısının skuamoz hücreli karsinom olduğu 25 görülmektedir. Kür amaçlı rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı iyi diferansiye tümörler için yaklaşık %40, orta derece diferansiye tümörler için %20 ve az diferansiye tümörler için %7'dir. Adenokarsinomlar için sağ kalım oranı yaklaşık %25 olup diferansiyasyondan etkilenmemektedir. Papiller adenokarsinomlar arasında mikropapiller paternli olanlar diğerlerinden daha kötü gidişlidir. İndiferansiye büyük hücreli karsinomlarda sağ kalım %15'e yakındır. Bir seride indiferansiye büyük hücre histolojisi ve herhangi histolojik tipte tümör dev hücrelerinin varlığı anlamlı olarak kötü bir klinik gidiş ile ilişkili bulunmuştur. Dev hücreli karsinom pratikte tedavi edilebilir değildir. Küçük hücreli karsinom klasik olarak kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur ve en erken serilerdeki 5 yıllık sağ kalım oranı %2'den azdır. Kısa süreli sağ kalımda kemoterapi ile bir düzelleme sağlansa da uzun dönemli sonuçlar halen kötüdür (53).

2.2.6.6. Visseral Plevra İnvazyonu

Tümörde visseral plevra invazyonunun kabul edilebilmesi için tümör hücrelerinin elastik lifleri aşmış olması gerekmektedir. Visseral plevra invazyonunun değerlendirilmesinde elastik boyaların kullanımını da içeren Hammar sınıflamasının modifiye edilmiş versiyonunun kullanılması önerilmiştir. Buna göre subplevral akciğer parankiminde yerleşmiş veya plevranın bağ dokusuna yüzeysel olarak invaze olupelastiktabakayı

aşmamış tümörler PL0, elastik tabakayı aşmış, visseral plevra invazyonu yapan tümörler PL1, visseral plevra yüzeyine invazyon gösteren tümörler PL2 ve pariyetal plevra veya göğüs duvarına invazyon gösteren tümörler ise PL3 olarak sınıflandırılmaktadır. PL1 veya PL2 visseral plevra invazyonu olarak değerlendirilmekte ve T2 faktörüne karşılık gelmektedir. PL3 ise pariyetal plevra invazyonunu göstermekte ve T3 faktörüne karşılık gelmektedir. Visseral plevra invazyonu gösteren, T2 faktörüne ulaşmış ve ≤ 5 cm olan bir tümör T2a, >5 cm, ≤ 7 cm olan bir tümör T2b ve >7 cm olan bir tümör ise T3 olarak kategorize edilmektedir. Komşuluk yoluyla olmayan pleural invazyonda ise tümör T4 olarak kabul edilmektedir (14,55,56).

2.2.6.7. Kan Damarı İnvazyonu

Bu özellik kaygı verici prognostik anlamlara sahiptir. Lenf nodu metastazları ile birlikteliğinde sağkalım üzerinde olumsuz etki artmaktadır (53).

2.2.6.8. Lenf Nodu Tutulumu

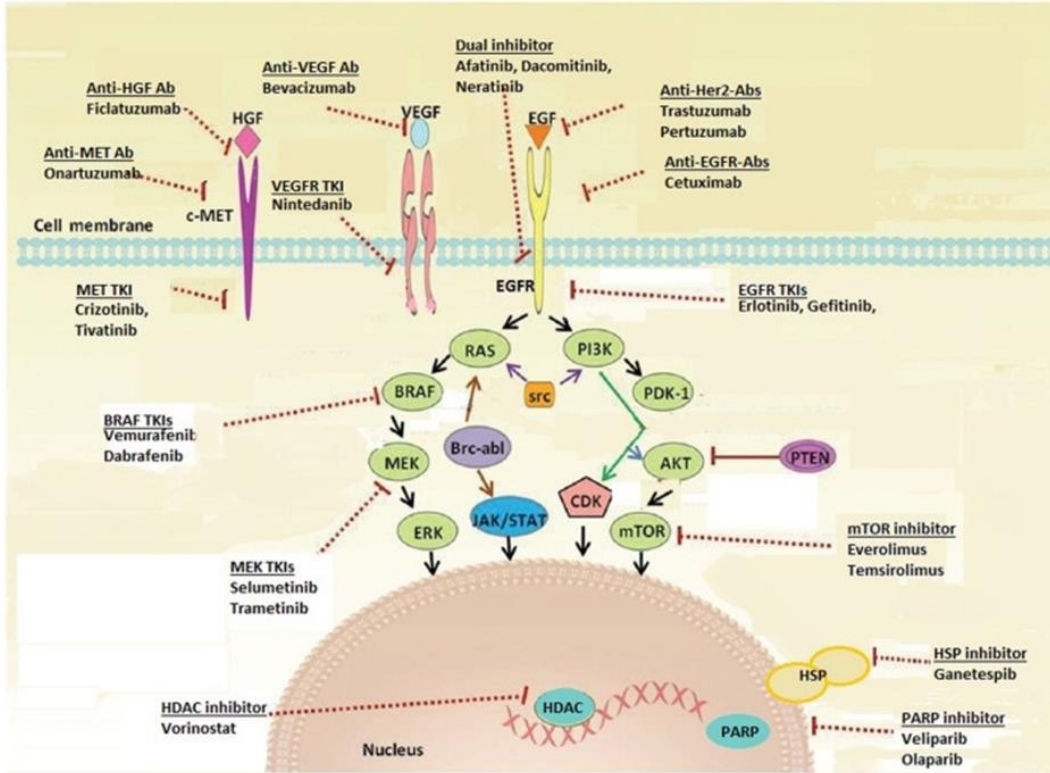
Evreleme sisteminin bir parçası olan bu parametre en önemli prognostik belirleyicilerden biridir. Bu sadece nodal metastazların varlığına değil, anatomik seviyesine de bağlıdır (53).

2.2.7. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Moleküler Biyoloji

Tümör hücreleri birçok genetik anormallik içerir ancak, sürücü mutasyon denen, belli anormallikler tümör hücrelerinin yaşamı için özeldir. Çünkü tümör hücreleri bu sürücü mutasyonlara bağımlıdır, bu mutasyonların inaktivasyonu kanser hücrelerinin ölümüne yol açar. Sürücü mutasyonlar tümörogenezde önemli rol oynamaktadır, dolayısıyla bu mutasyonların analizi, akciğer kanserinin kompleks moleküler patogenezi açığa çıkarmaya yardımcı olabilir (Şekil 3) (14). EGFR, KRAS ve ALK mutasyonları akciğer kanserinde prototip sürücü mutasyonlar olarak kabul edilmiştir. Ancak bu mutasyonların neredeyse tamamen akciğer adenokarsinomlarına özel olduğu

sonradan anlaşılmıştır. Bu sürücü mutasyonları gösteren adenokarsinomların içinde, EGFR veya ALK mutasyonları gösteren AK'lar, tercihen hiç sigara içmemiş kişilerde ve akciğer parankiminin periferinde gelişir. KRAS mutasyonu gösterenler ise, SHK ve KHK gibi, sıklıkla sigara içenlerde ve hiler bölgede görülür. Bu kompleks ilişki, anatomik kompartman modeliyle açıklanmaktadır. Bu model bölge spesifik kök hücre fikriyle desteklenmektedir; bazal hücreler santral havayolu bronşlarının, tip 2 pnömositler ise terminal solunum ünitesinin kök hücresi olarak kabul edilmektedir (14).

Akciğer kanserinin kompleks biyolojisini anlamamızı sağlayan son gelişmeler, özellikle mutasyonla onkogen aktivasyonu (EGFR, KRAS, BRAF, ERBB2), translokasyon (ALK, ROS1, RET) ve amplifikasyon (MET, FGFR1) yeni hedef tedavi imkanları ve tedaviye cevabı öngörebilen moleküler profile sahip tümör alt tipleri tanımlama imkanı sağlamaktadır. Bu buluşlar, EGFR geninde mutasyon içeren, ALK geninde füzyon aktivasyonu içeren akciğer AK tedavisine uygun şekilde düzenleme imkanı sağlamıştır. Kanser genomu değişiklikleri hakkındaki tanımlamaların genişlemesiyle, yakın gelecekte AK, SHK, BHK ve KHK'un yeni nesil sekans analizleri yapılabilecektir (Şekil 3) (14).



Şekil 3. Akciğer adenokarsinomlarında moleküler yollar ve inhibitörleri

Somatik EGFR mutasyonu Avrupa kökenli akciğer adenokarsinomlarının kabaca %10-20'sinde, doğu asya kökenli akciğer adenokarsinomlarının kabaca %50'sinde gözlemlenmiştir. Bu oranlar, bölgesel sigara içme miktarına göre değişiklik gösterir: fazla sigara içilen alanlarda EGFR mutasyonlu kanser oranı daha düşük, KRAS mutasyonlu kanser oranı daha yüksektir (14).

2.2.7.1 EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

EGFR büyüme sinyallerini hücreye ileten bir tirozin kinaz reseptörüdür. EGFR'yi kodlayan gen 7p24'de yerleşmiştir. ErbB ailesi ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2), ErbB3 ve ErbB4 olmak üzere dört hücre yüzey reseptöründen oluşmaktadır. Bu reseptörler hücre dışı faktör bağlayıcı bölge, transmembran bölgesi ve tirozin kinaz aktivitesi gösteren hücre içi bölgesi olmak üzere üç bölgeden oluşurlar. Bu reseptörlere hücre dışı bir sinyal (ligand) bağlandığında aktive olurlar. Ligand bağlanmasından sonra dimerizasyon gerçekleşir. Reseptör dimerize olduğunda hücre içi kuyruğunun tirozin kalıntılarına bir ATP (adenozin three fosfat) bağlanarak fosforile hale gelir. Aktiv GFR, RAS/RAF/MAPK, JAK/STAT ve PI-3K/Atk/mTOR sinyal yollarını aktifler ve bu yollar hücre siklusunu başlatacak birçok nükleer proteini aktive eder.

KHDAK'larında EGFR mutasyonu hücre içi tirozin bölgesini kodlayan ilk dört eksonda (ekson 18-22) meydana gelir. En sık ekson 19'daki delesyonlar (% 45) izlenir.

Akciğer kanserlerinde EGFR mutasyonları çok büyük oranda AK'da ve çok az miktarda ise adenoskuamöz karsinomalarda görülebilir. EGFR mutasyonları, genç, sigara içmeyen kadınlarda ve histolojik olarak en sık lepidik patern ile mikropapiller patern gösteren adenokarsinomalarda görülmektedir. SHK'da ise mutasyonlar oldukça nadir görülürken ekspresyon artışı ve kopya sayısı artışı sıklıkla görülmektedir. EGFR'nin hücre için tirozin kinaz bölgesine karşı ATP ile yarışacak küçük moleküller ile onkogenik EGFR sinyali engellemeyi sağlayan hedefe yönelik tedavi ajanları geliştirilmiştir. Bu bağlamda 2004 yılında yapılan üç ayrı çalışmada epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) tirozin kinaz bölgesindeki aktivasyon mutasyonu için kullanılan EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (EGFR-TKI) olan gefitinib ve erlotinibe karşı bazı

hastaların dramatik cevap vermesi akciğer kanserinde hedefe yönelik tedaviler açısından dönüm noktası olmuştur (57-59).

Laboratuvarlar, akciğer adenokarsinomlarının moleküler testinin etkinliğini arttırmak için test algoritmaları uygulayabilir. Adım adım test algoritmaları, kaynakların daha verimli kullanılmasını sağlar. Bu algoritmalar, EGFR ve ALK değişikliklerinin, çok nadir bildirilen istisnalar dışında, birbirini dışladığına dair gözlemlere dayanmaktadır. En basit algoritma ilk önce EGFR mutasyonlarını test etmek ve EGFR sonuçları negatifse ALK FISH'e geçmek olacaktır (34). Akciğer kanseri için diğer ana sürücü mutasyonlar olan KRAS, ROS1, BRAF, RET ve ERBB2 de EGFR ile birbirini dışlayıcı mutasyonlardır (14).

2.2.7.1 KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)

KRAS; NRAS ve HRAS ile birlikte RAS ailesinin bir üyesi olup, hücreye gelen büyüme sinyalini kontrol eden, hücre sinyal iletiminde çok önemli rolü olan bir protoonkogendir. RAS, guanozin nükleotidlerini (guanozin difosfat [GDP] ve guanozin trifosfat [GTP]) bağlayan küçük G proteini ailesinin bir üyesidir.

Normal RAS proteini, uyarılmış sinyal ileten durum ve sessiz durum arasında gidip gelir (61). KRAS'da en sık aktivasyon mutasyonları oluşur ve büyüme sinyali olmadan GTP sürekli aktif durumda oğalma sinyali üretir (62). RAS mutasyonları vücuttaki tümörlerin yaklaşık 1/3'ünde bulunur. Akciğerde ilk KRAS mutasyonu 1984 yılında tanımlanmıştır (60).

Akciğer kanserlerinde meydana gelen RAS mutasyonlarının %90'ından fazlasını KRAS mutasyonları oluşturur, NRAS ve HRAS mutasyonları ise akciğerde oldukça nadir görülürler. KRAS mutasyonu en sık AK'larda (%25-40) olmak üzere KHDAK'nin yaklaşık olarak %20-22'sinde görülmektedir (61).KRAS pozitif KHDAK hastalarında sıklıkla sigara öyküsü mevcut olmasına karşın sigara ile ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. KRAS mutasyonunun yaklaşık %17 kadarında ise sigara öyküsü mevcut değildir (63).

2.2.7.1. ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz)

ALK insülin reseptöraillesinden, 2. kromozomda yerleşmiş bir transmembran tirozin kinaz reseptörüdür (64). Enzim ilk olarak 1994 yılında anaplastik büyük hücreli lenfomada, t (2;5) (p23; q35) kromozom translokasyonundan kaynaklanan kimerik bir protein NPM (nucleophosmin)-ALK olarak bulunmuştur. NPM, ALK'nın en yaygın füzyon partneridir (65).

2007'de KHDAK'da farklı bir ALK translokasyonu bulundu. Soda ve arkadaşları, 62 yaşında akciğer adenokarsinomu olan hastanın rezeksiyon materyalinden izole ettikleri cDNA ile fare 3T3 fibroblastlarını infekte etmişler ve onkogenik aktivitesi olan EML4-ALK (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) füzyon genini keşfetmişlerdir (66).

ALK translokasyonu sonrası oluşan ALK reseptörü ligand gereksinimi duymadan sitoplazmada aktive olur. Bu sürekli kontrolsüz aktivasyon hücre proliferasyonu, yaşam süreleri ve apoptozis üzerinde sürekli bir uyarıya neden olarak karsinogeneze katkıda bulunur (67).

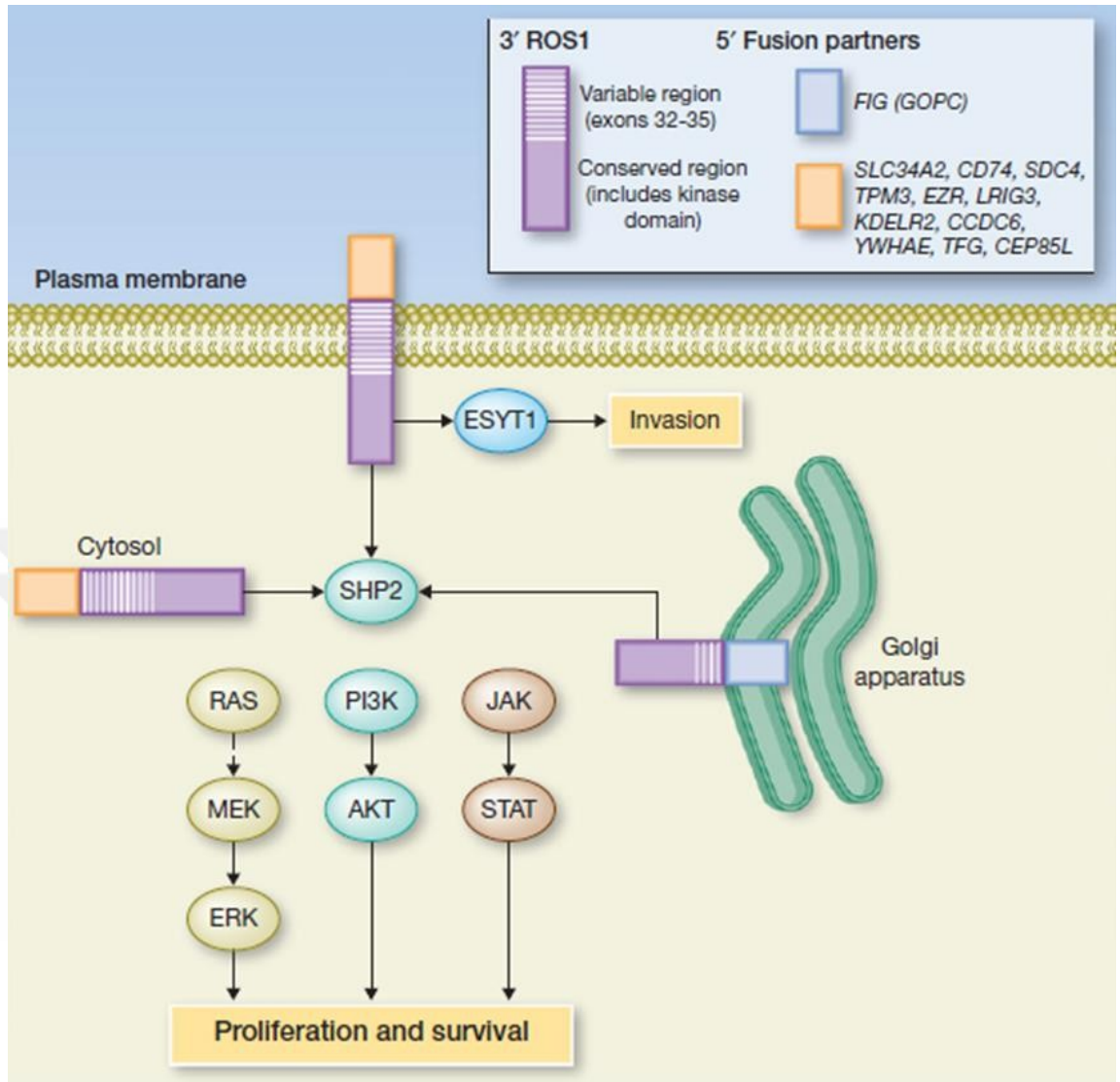
Yapılan çalışmalar ALK pozitif KHDAK'unda solid büyüme paterninin, kribriform yapının, müköz hücre varlığının, yaygın ekstrasellüler mütin birikiminin daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Lepidik patern ve nükleer pleomorfizm, EGFR pozitif tümörlerin aksine ALK pozitif KHDAK'da çok nadir görülmektedir. EML4-ALK translokasyonu bulunan tümörlerde EGFR mutasyonu görülmemektedir. ALK pozitif KHDAK'nde hedefe yönelik tedavi son birkaç yılda ön plana çıkmıştır (66, 68-70).

2.2.7.2. ROS1 (v-ros avian UR2 sarkoma virüs onkogen homolog 1)

2.2.7.2.1. Keşfedilmesi ve Etki Mekanizması

ROS1 ilk kez 1982'de avian sarkoma RNA tümör virüs UR2 ürünü olan bir onkogen olarak keşfedilmiş ve aynı yıllarda UR2'de ayrı bir onkojenik sekans olarak v-ROS1 tanımlanmıştır. 1984'te mf3 geninin, ki bu gen daha sonra c-ROS1 olarak adlandırılacaktır, NIH3T3 hücrelerinin malign transformasyonunu indüklediği raporlanmıştır. ROS1 (v-ros avian UR2 sarkoma virüs onkogen homolog 1) kromozom 6q16-6q22'de yerleşmiştir. Bu bölgenin kromozomal yeniden gen düzenlenmeleri ile akciğer adenokarsinomu, kolanjiokarsinom ve glioblastomu içeren farklı maligniteler gelişebilmektedir (71).

ROS1 reseptör tirozin kinaz, ekstraselüler domain, hidrofobik transmembran bölgesi ve intraselüler kinaz domaini içerir. ROS1, ALK ve insülin reseptör ailesi ile kısmen ilişkili bir reseptördür. ROS1'in ekstraselüler bölgesi 3 kıvrımlı bir pervane zincir ve 9 tip fibronektin zincir içerir. ROS1 geniş bir ekstraselüler alana sahip olmasına rağmen, şimdiye kadar bir ligand bulunamamıştır. Fibronektin 3 zinciri varlığı hücre adezyon moleküllerinin (CAMs) genel bir özelliğidir. ROS1'in ekstraselüler bölgesindeki fibronektin 3 zincir kombinasyonu, intraselüler kinaz aktivitesi ile bağlantılıdır (72-73). ROS1 aktivasyonu çok sayıda sinyal yolağı aktive olur; bunlar STAT3, PI3K/AKT ve RAS/MAPK/MEK yolaklarıdır (71) (Şekil 4).



Şekil 4. ROS1 füzyon proteinlerini ve aktivasyon yollarını gösteren şematik bir resim

Diğer ROS1 füzyon varyantları sitozolik veya plazma membranı ilişkiliyken, FIG- ROS1 füzyonu Golgi cisimciğinde bulunmuştur. ESYT1 aktivasyonunun, invazyon ve metastazı etkileyen spesifik bir sinyal yolağı komponenti olduğu düşünülmektedir (71).

ROS1 proteini erişkin insanda en fazla böbrekte bulunur ancak serebellum periferel nöral dokular, mide, ince barsak ve kolonda da bulunur. Dikkat çekici bir şekilde normal insan akciğer dokusunda ROS1 proteini yoktur (74).

İlk kez 1987'de, glioblastoma hücre dizesinde ROS1'i ilgilendiren somatik yeniden gen düzenlenmelerinin keşfiyle, insan kanseri ve ROS1 arasındaki bağlantı kurulmuştur. FIG (Fused in Glioblastoma) geni ile ROS1 füzyonu, 2003'te Charest ve ark. Tarafından keşfedilmiştir.

FIG-ROS1 füzyonu, küçük intrakromozomal delesyonla oluşur ve translokasyon veya inversiyon sonucu oluşmayan tirozin kinaz füzyon protein reseptörünün ilk örneğidir. İn vivo ortamda sanral sinir sisteminde FIG-ROS füzyon proteini ekspresyonu glioblastom ve kolanjiokarsinom oluşumuna neden olabilmektedir (71).

2.2.7.2.2. KHDAK'da ROS1

KHDAK'da ROS1 yeniden gen düzenlenmesi ilk kez 2007'de Rikova ve ark. tarafından keşfedilmiştir. KHDAK hücre dizesinin fosfoprotein şablonunda ve 150 KHDAK tümöründe, iki ROS1 füzyonu tespit edilmiştir (SLC34A2-ROS1 ve CD74-ROS1). SLC34A2-ROS1 ilk kez HCC78 hücre dizesinde keşfedilmiştir. SLC34A2 solüt taşıyıcı ailenin bir üyesi olup, akciğer, meme bezleri, testis ve karaciğer gibi farklı birçok organda bulunur (71). SLC34A2 gen ürünü NaPI2b sodyum bağımlı fosfat taşıyıcı ailenin bir üyesidir. Normal dokuda, fırçalı yüzey membranında üretilir ve akciğer alveolünde sürfaktan sentezinde rol oynar (75). Bu proteinin hücre membranından 8 kıvrımla geçtiği düşünülmektedir. SLC34A2 mutasyonu normal protein fonksiyonunu kaldırır ve pulmoner alveolar mikrolitiazis ile ilişkilidir. Bu gen füzyonunun iki varyantı vardır; SLC34A2'nin ekzon 4'ü ile ROS'un ekzon 32'si arasında veya SLC34A2'nin ekzon 4'ü ile ROS1'in ekzon 34'ü arasında bulunur. Her iki durumda da füzyon geni, iki transmembran zincirli protein eksprese eder. CD74-ROS1 füzyonu sigara içmeyen kadınlarda görülen adenokarsinomda keşfedilmiştir. Bu tümörde CD74'ün ekzon 6'sı ile ROS1'in ekzon 34'ünün füzyon yaptığı bulunmuştur (71).

Son zamanlarda ROS1 yeniden gen düzenlenmelerine bakmak için KHDAK tanısı alan 2000'den fazla hasta içeren iki büyük çalışma yapılmış ve ROS1 yeniden gen düzenlenmesi sıklığı yaklaşık %2 olarak bulunmuştur (76,77). ROS1 füzyonu olan hastaların klinik özellikleri ALK translokasyonu gösteren hastalara çok benzemektedir. ROS1 füzyonu pozitif tümürlü hastaların sıklıkla, az miktarda sigara içen (yılda 10 paketten az) veya hiç içmeyen, daha genç yaşta hastalar olduğu ve

tümörlerinin adenokarsinom histolojisinde olduğu bulunmuştur. Bergethon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 18 ROS1 pozitif tümörden 7'si asiner baskın subtip, 5'i papiller baskın subtip, 5'i solid ve biri de lepidik baskın subtip olarak raporlanmıştır (77)

2.2.7.2.3. ROS1 inhibitörleri

Uzun süredir ROS1'in glioblastomda bir onkogen olarak rol oynadığı bilinmesine rağmen selektif ROS1 inhibitörleri henüz klinik olarak test edilmemiştir. ROS1 kinaz, ALK ile yüksek derecede benzer dizeye sahip olduğundan, ALK kinaz inhibitörlerinin aktivitesi, ROS1 füzyon proteini barındıran tümör ve hücre dizelerinde test edilmiştir. ALK inhibitörü olan TAE684, akciğer kanserinde HCC78 hücre dizesinde aktivite gösterir. HCC78 hücre dizesi, SLC34A2-ROS1 füzyon geni ve BaF3 hücrelerinde eksprese olan FIG-ROS füzyon proteini barındırır (71).

Krizotinib, ALK translokasyonu barındıran KHDAK hastaları için onaylanmış bir ALK/MET inhibitörü olup aynı zamanda HCC78 hücre dizesinde de aktivite göstermektedir. Bu bilgilerin ardından, ROS1 mutasyonu barındıran solid tümürlü hastalar, Krizotinibin birinci faz denemelerine dahil edilmiştir. Başlangıçtaki sonuçlar 2012'de ASCO (Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology) ve ESMO (European Society for Medical Oncology)'da sunulmuş, ROS1 mutasyonlu KHDAK'da krizotinib sonuçlarının umut verici olduğu gösterilmiştir (71).

Günümüzde ROS1 KHDK'da onaylanmış bir hedef tedavidir. Bir birinci faz çalışmasında, çok hedefli MET/ALK/ROS1 inhibitörü crizotinib ROS1 yeniden gen düzenlenmesi bulunan KHDK'larda kayda değer etkinlik gösterdi ve sonuç olarak ABD FDA tarafından onaylandı. İleri KHDK'da ROS1 geninin test edilmesi rutin olmalıdır. Şu anda ROS1 füzyonu KHDK için onaylanmış analizler bulunmamaktadır. ALK ile deneyime dayanarak, ROS1 füzyon tespiti için yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında FISH, immünohistokimya ve PCR bulunmaktadır (79).

2.2.8.Klinik

Akciğer kanserli hastaların %90'ından fazlası semptomatiktir. Semptomatik hastaların da %27'sinde primer tümörle ilişkili semptomlar görülür. Anoreksiya, kilo kaybı ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlar hastaların %34 ünde mevcuttur. Semptomatik hastaların %32 si de metastatik hastalığa bağlı semptomlar nedeni ile başvurur (80,90).

Erken dönemde semptomların özgün olmaması, sağlam kişilerde dahi görülebilen belirtiler ve/veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle akciğer kanseri ilk planda akla gelmeyebilir. Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomlarının sıklığı ve nedenleri Tablo 7' de özetlenmiştir (90)

Tablo 7: Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomları, sıklığı ve nedenleri

Semptom ve bulgular	Sıklık %	Oluş Nedeni
Öksürük	75	Bronş obstrüksiyonu, tümöral infiltrasyon, dıştan bası , enfeksiyon
Kilo kaybı	68	İlerlemiş kanser, karaciğere metastaz
Nefes darlığı	58-60	Ana bronş obstrüksiyonu, plevral sıvı birikimi, diyafragma paralizisi
Göğüs ağrısı	45-49	Torakal sinirlerin invazyonu, basısı, brakiyal pleksus infiltrasyonu
Hemoptizi	29-35	Bronşların tümörle tutulumu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazı
Çomak parmak	20	Osteoid birikim ve el ve ayak parmak kemikleri iç yüz periostalarında yeni kemik oluşumu
Ateş	15-20	Obstrüktif pnömoni, karaciğer metastazı, bilinmeyen nedenler
Halsizlik	10	Periferel nöropati, miyastenik sendrom
Vena kava superior sendromu	4	Vena kava superiorun tümör veya lenf bezleriyle bası altında olması
Disfaji	2	Özofagusa baskı veya infiltrasyon
Vizing, stridor	2	Tümörün trakea veya anabronşta obstrüksiyon yapması

*90 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Akciğer kanserine bağlı semptom ve klinik bulguları 4 grupta toplanabilir (21,32):

1. Primer lezyona bağlı,

2. İntratorasik yayılıma bağlı,
3. Uzak metastazlara bağlı,
4. Paraneoplastik sendromlara bağlı.

Akciğer kanserinin histolojik tipleri, yerleşim yeri (santral veya periferik havayolları), neoplazinin biyolojik aktivitesi ve varolan diğer hastalık durumları hastaların klinik durumlarını tanımlamaya yardımcı olur.

2.2.8.1. Primer Tümörle İlişkili Semptomlar

Öksürük

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastlanan bir semptomdur. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya hemoptizi ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir (92). Öksürük reseptörleri havayollarında yerleştikleri için akciğer parankimini tutan tümörlerden çok havayollarında yerleşenlerde öksürük daha çok görülür. Özellikle skuamoz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom santral havayollarında yerleşme eğiliminde oldukları için ilk semptom olarak öksürük görülür. Öksürük semptomu tümörün mukozadaki ülserasyonlar, postobstruktif pnömoni, plevral effuzyon, atelektazi ve pek çok diğer intratorasik komplikasyonları nedeniyle de meydana gelebilir (93).

Hemoptizi

Hemoptizi tek başına görüldüğünde akciğer kanserini vurgulamada pozitif kestirim değeri (PKD) %2,4 olarak verilmesine karşın, eşlik eden diğer bir semptomla beraber PKD %17' ye çıkabilmektedir (94). Genellikle balgamla karışık olsa da nadiren ciddi boyutlarda da olabilir. Öksürük ve hemoptizi ilk belirti olarak hastaların %30'undan

fazlasında görülür. Genellikle tümör içindeki damarların lokal nekroz ve inflamasyonu sorumludur. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, özellikle de santral yerleşimli

skuamoz hücreli karsinomda gelişen hemoptizi aşırı kavitasyon ve direkt bronşial veya pulmoner artere invazyon ile asfiksiye neden olup mortal seyredebilir (93).

Göğüs Ağrısı

Primer tümörün göğüs duvarı ve plevral invazyonu nedeni ile göğüs ağrısı yaygın olarak görülür. Hastalık seyri sırasında akciğer kanserli hastaların yarısından fazlası göğüs ağrısından yakınır. Ağrı tipik olarak tümörle aynı tarafta ve gençlerde yaşlılara oranla daha yaygındır. Künt ağrı, mediastinal, plevral yada göğüs duvarı tutulumuna yada kosta metastazına bağlı olarak gelişebilir. Fizik muayenede kostalarda tutulum veya yumuşak doku kitlesi palpe edilebilir.

Plöritik ağrı ise direkt olarak plevra tutulumu, obstruktif pnömoni ya da hiperkoagulabilite nedeni ile oluşan pulmoner emboliye bağlı görülebilir (93).

Nefes Darlığı

Tanı sırasında yaygın olarak saptanan semptomlardandır. Havayoluna dıştan bası veya intraluminal obstruksiyon, obstruktif pnömoni veya atelektazi, lenfanjitik yayılım, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral effuzyon veya perikardial effuzyon ve/veya tamponad gibi nedenler dolayısı ile oluşabilir. Nefes darlığı komorbid bir hastalık olan KOAH ile de ilgili olabilir. Frenik sinir tutulumuna bağlı tek taraflı diyafragma paralizisi de nefes darlığı nedeni olabilir (93).

2.2.8.2 İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Etkiler

Ses Kısıklığı

Akciğer kanserinde rekurren laringeal sinir paralizisi nedeni ile ses kısıklığı görülür ve hastaların %2-18'inde rapor edilmektedir. Genellikle mediastinal yayılım veya

adenopatiler nedeni ile ve daha sık olarak da sol akciğer yerleşimli tümörlerde sol rekurren laringeal sinir paralizi ve sonuçta sol vokal kord paralizi meydana gelir. Bu durum cerrahi olarak anrezeke tabiliteyi gösterir (93).

Frenik Sinir Paralizi

Perikard boyunca bilateral olarak uzanan frenik sinir primer tümör tarafından veya lenfadenopatiler ile hasara uğrayabilir. Sol hemitoraks yerleşimli tümörlerde daha sık tutulur. Frenik sinir tutulumuna bağlı diyafram paralizi görülür. Lokal ileri hastalık bulgusudur (95).

Disfaji

Hiler ve mediastinal lenfadenopatiler nedeni ile özofagus basısı olduğunda disfaji gelişir. Lenfadenopatiler sık olmasına karşın bu semptom çok yaygın görülmez.

Vena Kava Superior Sendromu (VCSS)

Küçük hücreli akciğer kanserinde daha sık görülür. Primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılım sonucu genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava superiora basısı obstruksiyona neden olur. Bunun sonucunda hastalarda nefes darlığı, baş ve boyunda ağrı ve şişlik, dolgunluk ve ağırlık hissi, göğüste ağrı, öksürük ve yutma güçlüğü şikayetleri gelişebilir. Fizik muayenede baş ve boyunda şişlik, siyanoz, üst gövde, omuz ve kollarda dilate ve torsiyone venler, pletorik görünüm saptanır (93).

Superior Sulcus Tümörü (Pancoast Tümörü)

Primer akciğer kanserlerinin %3-5'ini oluşturur. Apekten orjinini alan, 8. servikal ile 1. ve 2. torasik trunkusların dağılımı boyunca omuz ve kol ağrısı, el kaslarında atrofi ve güçsüzlük, Horner sendromunun eşlik ettiği semptom ve bulgular topluluğuna

Pancoast sendromu, bu tümörlere de pancoast tümörü ya da superior sulkus tümörü denir. Semptom ve bulgular aylar öncesinde başlamasına rağmen solunum semptomları olmadığı için gözden kaçabilmekte ve tanı ve tedavi gecikebilmektedir (93).

Plevra Tutulumu

Akciğer kanserinde plevra tutulumu %8-15 oranında görülür. Malign plevra tutulumu başlangıçta plöretik ağrıya neden olurken pleural sıvı geliştikten sonra ağrı kaybolabilir. Pleural sıvı gelişimi sonrası nefes darlığı şikayeti görülür. Ayrıca kansere bağlı atelektazi ya da ileri dönem hastalarda protein kaybı nedeniyle transüda nitelikli sıvı da birikebilir. Bu tip pleural sıvılara paramalign pleural sıvı adı verilir (96).

2.2.8.3 Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Etkiler

Akciğer kanserinde uzak metastaz, genellikle karaciğer, surrenal bezler, kemik, beyin ve akciğere olurken, kadınlarda plasenta ve erkeklerde testis hariç her organa metastaz gelişebilir. Akciğer kanserine bağlı uzak organ metastazları ve sıklığı Tablo 8' de verilmektedir (97).

Tablo 8. Akciğer kanserine bağlı uzak organ metastazları ve sıklığı

Kalp,perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	8-15
Surrenal	2-22
Karaciğer	1-35
Deri ve yumuşak dok	1-3

*97 numaralı referanstan uyarlanmıştır.

Karaciğer Metastazı

Hastanın öyküsü, fizik muayene ve rutin biyokimyasal tetkikler karaciğer metastazını bütün olgularda göstermeyebilir. Metastaz sayısı ve büyüklüğü arttığında veya hepatik

kanallar obstrukte olduğunda olağan biyokimyasal testlerde karaciğer fonksiyon testleri yükselebilir, batında dolgunluk şeklinde semptom verebilir. Halsizlik, kilo kaybı gibi şikayetler de karaciğer metastazını düşündürebilir ve bunlar esas olarak kötü prognoza işaret eder.

Ancak asemptomatik hastalarda da karaciğer metastazının olabileceği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada akciğer kanseri hastalarında BT ile karaciğer metastazı saptanma oranı %6 olarak verilmektedir (39). Başka bir çalışmada PET/BT ile karaciğer ve surrenal metastaz sıklığı %4 olarak tespit edilmiştir (40). Karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde halen yaygın olarak abdomen ultrasonografisi (USG) ve/veya abdomen BT kullanılmaktadır. Bazı olgularda batin USG ile kist veya hemanjiyom ayırımları daha kolay yapılabilir. Bazı olgularda ise dinamik MRG yöntemi karar vermede gerekebilmektedir (41).

PET-BT' nin de karaciğer metastazlarını değerlendirmede yeri vardır. Farklı primer tümörlerin karaciğer metastazlarını saptamada abdomen BT nin duyarlılığı %93, özgüllüğü %75, PET' in duyarlılığı ve özgüllüğü ise sırasıyla %75 ve %88 olarak bulunmuştur. PET ile değerlendirmede karaciğer abseleri yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir (42). İlerleyen görüntüleme yöntemleri sayesinde perkütan biyopsi gereken hasta sayısı artık oldukça düşüktür.

Adrenal Metastazlar

Adrenal bezler sık görülen metastaz bölgesi olmasına rağmen, yerleşimi ve fonksiyonları nedeniyle metastazları oluştuğunda nadiren semptom verirler. Ancak, büyük ve/veya etraf dokuları invaze eden tutulum olduğunda abdominal ağrı, bilateral surrenallerin %90'dan fazlasının tutulduğu nadir durumlarda ise surrenal yetmezlik görülebilir (43).

Adrenal kitlelerinde metastaz olasılığı lezyonun boyutuyla da ilişkilidir, üç cm'nin üstündeki lezyonlarda metastaz olasılığı artmaktadır (44). Adrenal metastazları klinik yaklaşımda genellikle abdomen USG ve/veya abdomen BT ile değerlendirilmektedir. Klasik BT veya USG ile adrenal bezlerin normal bulunduğu bir çalışmada perkütan biyopsi ile %12 oranında metastatik hastalık saptandığı bildirilmiştir (44). Ancak son yıllarda şüpheli olgularda dinamik spiral BT ile ileri inceleme yapılması büyük ölçüde metastaz ayırıcı tanısı yapabilmektedir. Konu edilen son teknik sayesinde surrenal biyopsi gereken hasta oranı da çok azalmıştır.

Adrenal metastazlarının saptanmasında PET-BT' nin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü ise %80-100 olarak belirtilmektedir (41). Bu yöntemin yüksek negatif kestirim değerinin olması, adrenal kitleler için biyopsi gereksinimini azaltabilir (45).

Kemik Metastazı

Tanı sırasında kemik metastazı KHDAK'inde yaklaşık % 20, KHAK'inde ise %30-40 oranında görülmektedir (102). Osteolitik metastazlar osteoblastik metastazlara oranla daha sık görülmektedir. En sık tutulum yerleri vertebral korpuslar, kostalar ve uzun kemiklerdir.

Kemik metastazı klinik olarak asemptomatik olabildiği gibi, hastaların %25'inde semptom verir. Yaygın kemik metastazlarında serum alkalin fosfataz ve kalsiyum düzeyleri yükselebilir. Sintigrafide birden fazla metastaz ile uyumlu belirgin aktivite artışı saptanırsa ileri inceleme önerilmemektedir. İzole ve kuşkulu alanlar direkt grafi ile doğrulanmalıdır (105). Kemik sintigrafisinin metastatik tutulumu göstermede duyarlılığı yüksek (%90) ancak özgüllüğü düşüktür (%60). Kemik döngüsünün arttığı dejeneratif hastalıklar, posttravmatik durumlar ve inflamatuvar patolojilerde yanlış pozitiflik oranı artmaktadır. Eğer tutulum bölgesinde ağrı yoksa ek olarak direkt grafi, BT, MRG gibi tetkikler gerekli olmaktadır (100).

Kemik metastazı saptanmasında PET ile kemik sintigrafisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada da 109 hastanın 37'sinde iki tetkik farklı sonuçlar vermiş ve 37 hastanın 35' inde PET doğru sonuç vermiştir (106). Benzer iki çalışmada da PET-BT'nin kemik sintigrafisinden belirgin olarak üstün olduğu öne sürülmüştür (107).

Santral Sinir Sistemi Metastazları

Beyin metastazlarında görülebilecek en sık semptomlar baş ağrısı, kusma, görme alanı kaybı, hemiparezi, kranial sinir defisiti ve felç sayılabilir. Santral sinir sistemi metastazlarında genellikle asimetric, soliter nörolojik defisitlere radyolojik anormallikler eşlik eder. Primer akciğer kanserli beyin metastazı olan hastaların yaklaşık %70'inde başlangıçta semptomatik beyin metastazı vardır (92).

Klinik değerlendirmenin negatif olduğu olgularda BT veya MRG ile % 10 oranına yaygın metastaz saptanabildiği belirtilmektedir (103). Adenokarsinomlarda ve N2 hastalıkta, hasta asemptomatik olsa da beyin metastazı olasılığı artmaktadır (95).

MRG incelemesi beyin metastazını saptamada BT'ye göre daha duyarlıdır (103). Beyin ve kalp kası hücreleri ile malign hücrelerin birçoğunda glukoz-6-fosfataz konsantrasyonu düşük olduğundan buralarda 18- FDG aktivitesi daha yoğun olmaktadır. Bu nedenle PET, şimdilik beyin metastazı görüntülemesinde uygun bir yöntem olarak yaygın kabul görmemektedir (104).

Plevra Metastazı

Plevra, akciğer kanserinde sık tutulan yerlerden birisidir. Görülme sıklığı en yüksek adenokanser hücre tipinde olur. Genel olarak olguların tanı aşamasında %15 olguda malign plevral sıvı vardır. Takipte bu oran %60'ı bulur. Akciğer kanserinde malign sıvı gelişim yolları şu şekilde olabilir: Mediastinal lenfatik tutulum sonucu, akciğer periferinden doğrudan plevraya tümör yayılması, kan yoluyla plevraya yayılımı, lenfatik yolla plevraya yayılım.

Plevral tutulum olan bir hastada ağrı, nefes darlığı sık görülen iki ek yakınmadır. Plevral sıvı, muayene ile, standart grafi ile kolaylıkla tanımlanabilir. Hemorajik plevral sıvı esas olarak malign kabul edilir. Sitolojik inceleme sonuç vermezse, BT bulguları yararlı olabilir. Mezotelyoma'dan ayırım gereken periferik akciğer kanseri tutulumu olabilecek olgularda plevra biyopsisi ayırım için gerekebilir. PET-BT'nin malign plevral tutulumu saptamada tanı-ayırıcı tanı için kullanımı sınırlıdır (96).

2.3.Sistemik Metastazların Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Akciğer kanserli bir hastada, tanı aşaması sonrası temel sorun hastalığın toraks içi ve toraks dışı yayımının doğru belirlenmesidir. Çünkü hem tedavi şekli ve kombinasyonlarını belirlemede hem de doğru bir prognoz analizi yapmada doğru evreleme ana yol göstericidir (80).

Evreleme için, tanı sonrası metastaz yönünden ileri görüntüleme yöntemleri ile taranırlar. Yakın yıllara kadar toraks BT, abdomen BT veya toraks BT kesitlerinin ek kontrast enjeksiyonu ile böbrek altına indirilmesi, kemik sintigrafisi ve beyin MRG'si kullanılırdı. Nadiren tutulum açısından kuşkulu durumlarda ise invaziv işlemle alınan örneklerin histopatolojik değerlendirmesi gerekebilmektedir (80). Halen birçok merkezde bu işlem olağan olarak yürütülmektedir.

Ancak bazı yazarlar ve merkezler, metastaz olan hastada büyük oranda klinik yakınma, bulgu veya laboratuvar bulgusu olacağını belirterek, sadece bu olguların taranması gerektiğini, klinik yakınma/bulgu ve laboratuvar bulguların tarama sırasındaki yüksek negatif kestirim değerleri nedeniyle, yakınma ve/veya bulgu olmayan hastalarda taramaya gerek olmadığını belirtmektedirler (108). Bu tartışma kısmen devam etmektedir.

Akciğer kanserli bir hastanın klinik değerlendirmesinde, metastaza özgü semptom, klinik ve laboratuvar bulgular Tablo 9 'da verilmektedir (90,109).

Tablo 9. Klinik değerlendirmede elde edilen semptom, klinik ve laboratuvar bulguları

Semptomlar	Bulgular	Laboratuvar testleri
Son 3 ayda >%10 kg kaybı	>1 cm ele gelen LAP	Hematokrit değeri: Kadınlarda <%35 Erkeklerde <%40
	Ses kısıklığı	
Kas iskelet: bölgesel ağrılar	Kemiklerde hassasiyet	
	Hepatomegali	Alkalin fosfataz yüksekliği
Nörolojik: baş ağrısı, senkop, inme, ekstremitelerde güçsüzlük veya mental durumda değişiklik	Fokal nörolojik bulgular, papil ödemi	Gama-glutemil transferaz veya serum transaminazlarında yükseklik
	Yumuşak dokuda kitleler	

*90 ve 109 numaralı referanslardan uyarlanmıştır.

2.4.Akciğer Kanseri Tanı ve Metastaz Tarama Yöntemleri

2.4.1.PA ve Lateral Akciğer Grafileri

Nodül-kitle, hiler-mediastinal genişleme, atelektazi, konsolidasyon, plevral sıvı, diyafragma yüksekliği gibi lezyonlar görülebilir.

2.4.2.Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tümör çapının ve mediasten tutulumunun belirlenmesi için BT, değerli bir tanı yöntemidir. Toraks BT'de tümörün mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, göğüs duvarı ve karina ile ilişkisi değerlendirilir. Bu bölgelerin tutulup tutulmamasına bağlı olarak evre ve tümörün rezektabilitesine karar verilir (110).

Toraks BT' de kısa çapı 1 cm 'den daha büyük olan mediastinal lenf nodları patolojik kabul edilir. Bu bulgunun yanlış pozitiflik oranı nispeten yüksek olarak (%30) bildirilmiştir (111,112).

Karaciğer ve surrenal bezlerin metastazları da üst abdominal BT ile değerlendirilir (102).Son zamanlarda geliştirilen tüm genom sıralama çalışmaları geleneksel olarak bilinen temel histolojik subtiplendirmeyi ilerleterek, onkogenlerdeki spesifik somatik mutasyonların varlığına ve yokluğuna göre sınıflayıp kanserin başlangıcı,prognozu ve metastazı hakkında bilgi verir hale gelmiştir.Özellikle hedefe yönelik terapötiklerin geliştirilmesi bu yolakların blokajına ve dolayısıyla tedavide yüz güldürücü sonuçlar alınmasına sebep olmuştur.Fakat bilindiği üzere terapötiklerin etkili olması doku örneklemesi ve gen mutasyonunun saptanması gerekmektedir. Bu moleküler temelli terapötik çağda, somatik mutasyonların görüntüleme parametleri (BT, MR gibi) ile korelasyonu yeni bir "moleküler profil" görüntüleme tanımını ortaya çıkarabilir. Radyogenomics, radyoproteomics ve radyolojik görüntüleme bazlı fenotip paternler kanserlerin histolojik subtiplerini tahmin etmek için kullanılmaktadır. Fonksiyonel, morfolojik, moleküler görüntüleme parametreleri canlılarda biyolojik proseslerin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. (157)

2.4.3.Pozitron Emisyon Tomografisi Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)

PET/BT son yıllarda akciğer kanseri tanı ve evreleme sürecinde kullanımı gittikçe yaygınlaşan bir yöntemdir. Glukoz tüketiminin fazla olduğu bölgelerin belirlenmesi temeline dayanır. Çünkü glukoz tüketimi, beyin, kalp kasları, nispeten mesane ve böbrekler hariç bir lokalizasyonda yüksek ise orada güçlü bir inflamatuvar reaksiyona işaret eder. Dolayısıyla işlem olarak radyoaktif bir madde ile işaretlenmiş glukoz vücuda verilerek tutulumun yüksek olduğu bölgeler belirlenir. Radyoaktif işaretleyici olarak genellikle flor-18 ile işaretli 2-deoksi 2-floro-de-glikoz (FDG) kullanılmaktadır. Vücudun herhangi bir yerindeki FDG tutulum değeri standart uptake value (SUV) denen bir birimle ifade edilir. Tümör hücrelerinin metabolik hızları yüksek olduğundan yüksek glukoz tüketimine sahiptir. SUV değeri ne kadar yüksekse malign olma olasılığı da o kadar artar (113).

Ancak, genel olarak PET değerlendirmesinin mutlaka BT ile beraber yapılması önerilmektedir. Çünkü PET bir metabolik görüntülemedir. Bu görüntülenmenin olduğu yerin morfolojik ayrıntılı analizi de aynı anda gerekir. Böylece birleştirilmiş bulgular oldukça yararlı olur.

Mediasten lenf nodlarının tutulumunun değerlendirilmesinde PET-BT, yakın zamana kadar önemli bir yere sahip olacağı düşünülmekteydi (104,114). Ancak PET ile bazı enfeksiyon ve enflamasyonlarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilmesi nedeniyle PET pozitif olgularda mediastinoskopi veya diğer invaziv işlemlerle histolojik kanıtlara ulaşılması gerekliliği görüşü kabul görmektedir (115).

Malign tümörlerin SUV değeri genellikle 2.5'in üzerindedir. Ancak, bronşiyal karsinoid ve bronkoalveoler karsinom gibi tümörler düşük metabolik aktivite gösterdiklerinden PET-BT ile malign oldukları gösterilemeyebilir (116).

2.4.4.Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

Radyonuklid kemik sintigrafisi erken metabolik değişiklikleri gösteren bir yöntem olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Aksiyel ve uzun kemikleri kapsayan, iskeletin anterior ve posterior planar görüntüleri elde edilir. Duyarlılığının yüksek ve ek radyasyon riski olmaması nedeniyle de klinik açıdan avantajlı bir yöntemdir. Ancak özgüllüğünün düşük olması dikkate alınmalıdır (100).

2.4.5.Beyin MRG/BT

Beyin metastazlarının görüntülemesinde BT ve/veya MRG standart görüntüleme yöntemleridir (90). MRG incelemesi BT'ye göre daha duyarlıdır (103).

2.4.6.Bronkoskopi

Akciğer kanseri kuşkusu olan hastada tanı, evreleme, tedavi ve tedaviyi takip etmekte kullanılmaktadır. Akciğer kanserlerinde endobronşiyal tümör, submukozal tümör, peribronşiyal tümör şeklinde bronkoskopik görünüm olabir. Bronkoskopi ile saptanan lezyon tipine göre bronş biyopsisi, transbronşiyal biyopsi (TBB), bronşiyal fırçalama, bronş lavajı, transbronşiyal iğne aspirasyonunu (TBİA), bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılmaktadır (117).

2.4.7.Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu

BT veya USG eşliğinde perkütan olarak uygulanmaktadır. Akciğerlerde malignite şüpheli nodül, kitle ve konsolidasyon oluşturan lezyonların tanısında, mediastinal kitlelerin tanısında kullanılmaktadır (80).

2.4.8.Plevral Sıvı Aspirasyonu/Plevral Biyopsi

Plevra sıvısının sitolojik incelemesinin tanı değeri %60-75'tir. Adenokanserlerde sitolojik tanı diğer tip tümörlere göre daha yüksektir.

Kapalı plevra biyopsisinin tanı oranları ise %40-70' dir. Birlikte uygulandığında tanı oranı sınırlı oranda artabilir (118).

2.4.9.Video Eşliğinde Torakoskopi (VATS)

Tanı konulamamış plevral sıvı ve kalınlaşmalarda, periferik parankimal lezyonlarda, mediastinal kitlelerde tanı, aortikopulmoner pencere, azigos ve subkarinal lenf bezlerinde tanı ve evrelemede kullanılmaktadır (119).

2.4.10.Mediastinoskopi ve/veya Anterior Mediastinotomi

Mediastinoskopi trakea, karina, vena cava süperior komşuluğundaki lezyonların tanısı, üst ve alt paratrakeal, pretrakeal, hiler, subkarinal, supraaortik lenf bezlerinin preoperatif evrelemesi amacıyla yapılmaktadır.

Anterior mediastinotomi, anterior mediasten tümörleri ve özellikle aortikopulmoner pencerede mevcut lenf bezlerinin incelemelerinde uygulanmaktadır (80). Endobronşial ultrasonografi uygulamaları sonrası kullanımında ciddi gereksinim azalması olmuştur (120).

2.4.11.Lenf Bezi Biyopsisi

Supraklavikuler bölge ve servikal bölge gibi lokalizasyonlarda palpabl lenf bezi varlığında yapılır. Lenf nodu malign olarak raporlanırsa inoperabilite kriteridir (80).

2.4.12.Torakotomi

Nadiren tanı gereken durumlarda yapılır. Esasen erken olgularda, diğer yöntemlerle tanı konulmadığı durumlarda, rezeksiyon şansı da varsa doğrudan hasta torakotomiye verilebilir (80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Öncelikle çalışma protokolü planlanarak Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan Etik Kurul onayı alındı. (Etik Kurul Onay Tarih: 25 Ekim 2018 Karar No: 2018 /27-31)

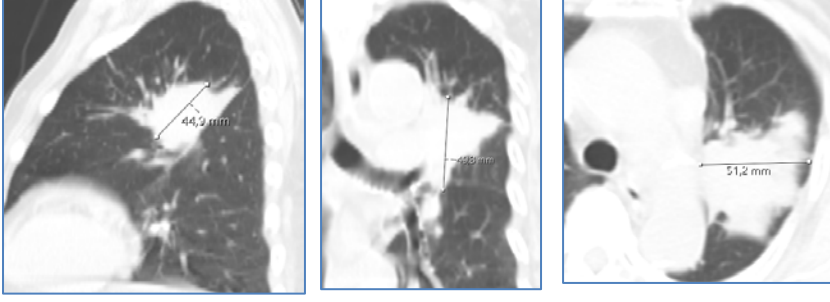
Çalışmaya 2013-2018 yıllarında histopatolojik verifikasyonu yapılmış akciğer adenokarsinomu tanısı alan 155 hasta alındı. Buna göre hastaların % 67.1 'i (104) erkek, % 32.9 (51) kadınlardan oluşmaktadır. Hastaların genel yaş ortalaması 63.4 ± 0.8 (28-89 yaş aralığı) saptandı. Moleküler tiplendirmeye göre mutant (EGFR/ALK/ROS1 ekspresyonu pozitif) non-mutant (gen ekspresyonu yok) olarak iki gruba ayrıldı. Buna göre 77 adet gen mutasyonlu (EGFR, ALK, c-ROS 1), 78 adet mutasyon içermeyen akciğer adenokarsinomu tanısı almış hasta çalışmaya dahil edildi. Olgularda yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, operasyon/biyopsi tipi bilgileri kaydedildi. Hastanemiz radyolojik görüntüleme arşivinde bulunan tedavi öncesi Toraks BT görüntülemeleri retrospektif olarak, moleküler tip konusunda bilgisi bulunmayan tek gözlemci tarafından incelendi. Dış merkez BT incelemeleri olan hastalar, arşivimizde BT tetkiki bulunmayan hastalar ve histolojik tanısı akciğer adenokarsinomu olmayan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Aktif başka organ kanserleri bulunan, rezidüel ve/veya rekürren akciğer kanseri olan, patolojik konfirmasyonu yapılmayan değerlendirmeye alınmadı.

BT incelemesi ; bölümümüzde yer alan 64 ve 156 kesit BT cihazları aracılığıyla intravenöz non iyonik kontrast madde verilerek veya kontrastsız 5 mm kesit kalınlığında aksiyel plandaki kesitler ile elde olundu.

3.2 Toraks BT İnceleminde göz önünde bulundurulacak kriterler

3.2.1 Boyut

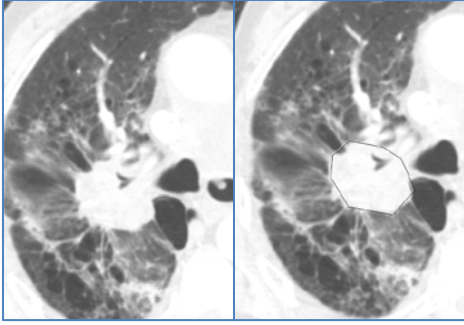
Akciğerde yer alan kitlenin aksiyel, sagittal ve koronal kesitlerde yer alan en uzun aksı seçildi.



Şekil 5 : Sol akciğer üst lobda spiküle konturlu kitlesel lezyon.

3.2.2 Lezyon Konturu

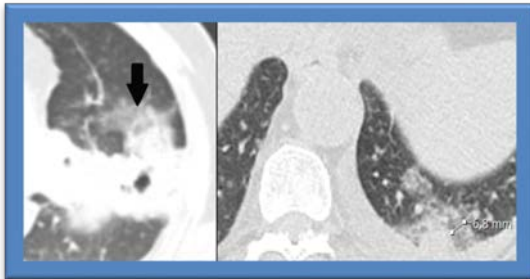
Lezyonun kontur yapısı spiküle/irregüler veya düzgün olarak değerlendirilip iki gruba ayrıldı.



Şekil 6 : Sağ akciğer santral yerleşimli kitlesel lezyonun spiküle kontur demonstrasyonu.

3.2.3 Buzlu Cam

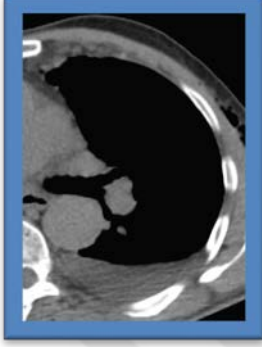
Kitle eşlik eden buzlu cam dansitesine göre var veya yok olarak değerlendirildi. Buzlu cam alanının hacmi veya kapladığı alan önemsenmedi.



Şekil 7 : Her iki akciğerde kitlesel lezyon etrafındaki buzlu cam alanları.

3.2.4 Plevral Efüzyon

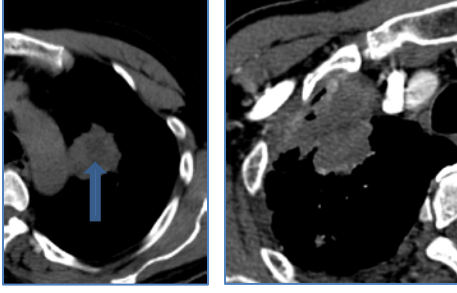
Akciğer lezyonunun bulunduğu lobda efüzyon varlığı veya yokluğu kalitatif olarak değerlendirildi.



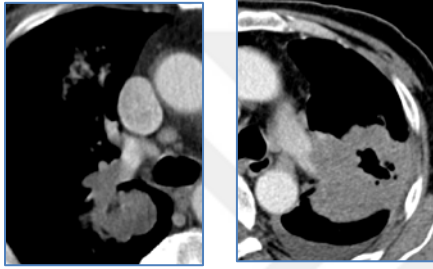
Şekil 8 : Sol akciğerde plevral efüzyon gösterilmektedir.

3.2.5 Lezyon iç yapısı (Kavitasyon, Santral Nekroz, Vasküler İnvazyon, Kalsifikasyon)

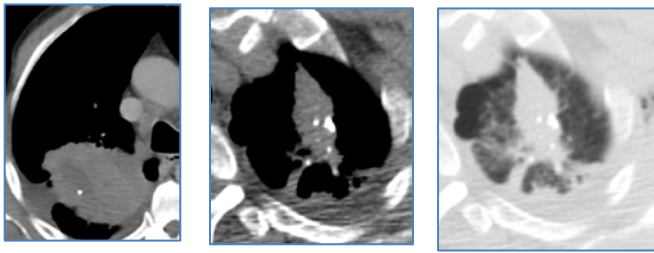
Belirtilen parametreler var veya yok olarak, kalitatif olarak değerlendirildi. Alan, hacim hesabı yapılmadı. Kavitasyon değerlendirilirken sadece kitle içinde bulunan, kalın duvarlı, hava dansitesi içeren alan olarak belirlendi. Bleb, bül ve kistik akciğer yapıları, eşlik eden intrakaviter enfeksiyonlar ve granülomatöz odaklar dahil edilmedi. Santral nekroz değerlendirilirken Kontrastlı Toraks BT de kitle santralinde hipodens alan görülmesi veya Kontrastlı Toraks BT tetkiklerinde ölçülen dansitenin 15-20 HU düşmesi kriter olarak belirlendi. Vasküler invazyon olarak ise kitlenin vasküler lezyonla herhangi bir düzeyde teması veya komşu vasküler demetin kalınlaşması kriter olarak alındı. Ayrıca kalsifikasyon içermesi de kalitatif olarak değerlendirildi.



Şekil 9: İki farklı hastada sol akciğer yerleşimli lezyonlarda, santral nekroz örnekleri.



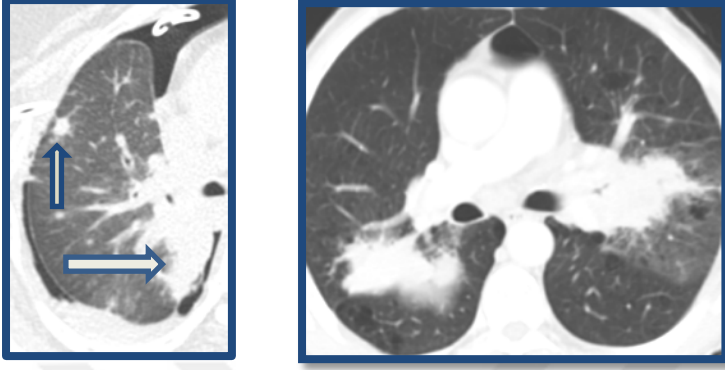
Şekil 10 : Vasküler invazyona ait örnekler.



Şekil 11 : İki farklı hastada santral kalsifikasyona ait örnekler.

3.2.6 Eşlik eden nodül

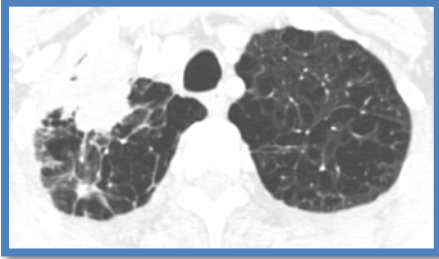
Kitlenin bulunduğu lobdan farklı bir lobda nodül ve/veya kitle bulunması evreyi değiştireceğinden bu bulgu sayıdan kalitatif olarak değerlendirildi.



Şekil 12 : İki farklı hastada farklı lob yerleşimli, senkron lezyonlar.

3.2.7 Amfizem

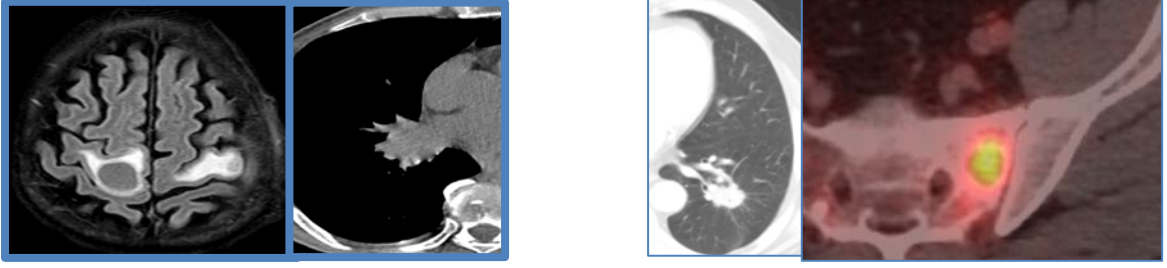
Hastalar Toraks BT lerine bakılarak amfizem varlığı değerlendirildi. Fibrotik paterne sahip olanlar ise ayrı kategorize edildi.



Şekil 13 : Sağ akciğer üst lob yerleşimli lezyona eşlik eden amfizem görünümü.

3.2.8 Uzak Metastaz

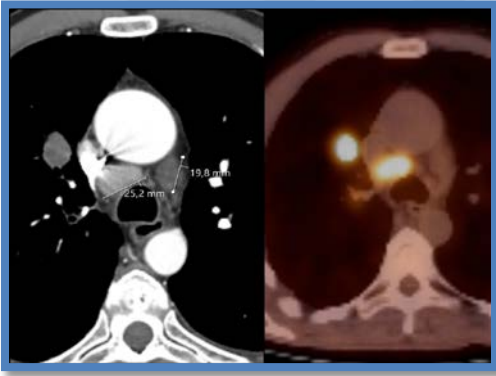
Uzak metastaz değerlendirilirken intraabdominal lenf nodları dahil hastalığın yayıldığı tüm alanlar belirtildi. Metastaz düşünülen alanlar elde olunan PET BT tetkiki ve/veya operasyon sonucuna göre tekrar değerlendirildi.



Şekil 14 : İki farklı hastada yer alan akciğer kanseri eşlik eden beyin ve kemik metastazına ait görünüm

3.2.9 Mediastinal lenf nodu

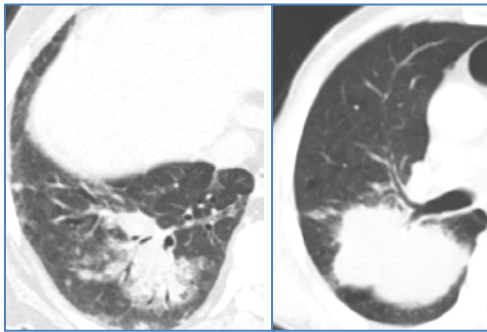
Mediastinal lenf nodlarında patolojik boyut ölçütü 1 cm olarak belirlendi.



Şekil 15 : Mediasten yerleşimli lenf nodlarına ait görünüm

3.2.10 Lezyon Yerleşimi

Lezyon santral veya periferik yerleşimine göre değerlendirildi.



Şekil 16 : Farklı iki hastada yer alan lezyonların santral ve periferik yerleşimine ait görünüm.

3.3 Histopatolojik olarak EGFR, ALK, c-Ros 1 gen mutasyonlarının değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda biyopsi materyali veya cerrahi spesmen, tek patolog tarafından polimeraz zincir reaksiyonu ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle EGFR, ALK ve c-Ros 1 mutasyonu varlığı yönünden değerlendirildi.

3.4 İstatiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler), ortalama ve standart sapma değerleri ile kategorik değişkenler (nitel değişkenler) ise frekans ve yüzde değerleri ile sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Chi-Square testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanıldı. Nicel değişkenlerin istatistiksel değerlendirmesinde ilk olarak parametrik test koşullarının sağlanıp sağlanmadığı Kolmogorov-Smirnov ile araştırıldı. İki grubun karşılaştırılması amacıyla parametrik test koşullarının sağlandığı nicel değişkenler için Student's t testi, parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bütün istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Hasta Populasyonunun Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen, mutasyon analizi yapılmış olan 155 hastaya ait genel veriler **Tablo 10** da gösterildi. Buna göre olguların % 67.1 'i (n=104) erkek, % 32.9 'u (n=51) kadınlardan oluşmaktadır. 155 hastanın genel yaş ortalaması 63.4±0.8 (Yaş aralığı: 28-89) olarak saptandı. Olguların tamamı histopatolojik olarak kanıtlanmış akciğer adenokarsinomu tanısını almaktaydı. Çalışma materyali birbirine yakın oranlarda biyopsi, rezeksiyon ve sitoloji materyali içermekteydi.

Tablo 10: Hasta popülasyonu demografik özellikleri

Değişkenler	Hasta Populasyonu
Hasta Sayısı	155
Gen mutasyonu negatif	78
EGFR mutasyonu pozitif	62
ALK mutasyonu pozitif	9
c-Ros 1 mutasyonu pozitif	6
Yaş	63.4± 0.8 (Ortalama yaş)
Cinsiyet	Erkek: % 67.1 (n=104) Kadın: % 32.9 (n=51)
Sigara	% 61.9 (n= 96)

Hastaların tamamı gen mutasyonu açısından değerlendirildi. İncelemeye alınan hastaların %40 'nda (n=62) EGFR gen mutasyonu, %5.8 'nde (n=9) ALK gen mutasyonu, %3.9'unda (n=6) c-Ros 1 gen mutasyonu mevcuttur. Ortalama yaş sırasıyla gen mutasyonu saptanan grupta 64.0 ±1.1, gen mutasyonu saptanmayan grupta 62.9±1.0 bulundu. İstatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p =0.454). (**Tablo 11**)

Değerlendirilen 155 hastanın % 61.9 'unun (n=96) sigara maruziyeti vardır. Gen mutasyonu bulunan akciğer adenokanserli grupta sigara maruziyeti % 51.9 (n=40), gen mutasyonu izlenmeyen akciğer adenokarsinomu hastalarında % 71.8 (n=56) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (**p=0.011**) (Tablo 11)

Akciğer adenokarsinomu tanısı alan 54 kadın hastanın %74.5 'nde (n=38), erkeklerin ise %37.5 'nda (n=39) gen mutasyonu saptandı. Gen mutasyonu olanlarda kadın cinsiyet olma gen mutasyonu olmayanlara göre 4.87 kat fazladır. Buna göre iki cinsiyet gen mutasyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. (**p <0.01**) (Tablo 11)

Tablo 11: Gen mutasyonu bulundurmasına göre her iki grubun demografik olarak karşılaştırılması

Değişkenler	Gen (+) (n=77) (EGFR=62, ALK=9, c- ROS1=6)	Gen (-) (n=78)	Toplam	p değeri
Yaş	64.0±1.1	62.9±1.0	63.4± 0.8	
Cinsiyet	Erkek: % 37.5 (n= 39) Kadın: % 74.5 (n=38)	Erkek: % 62.5 (n=65) Kadın: % 25.5 (n=13)	Erkek: % 67.1 (n=104) Kadın: % 32.9 (n=51)	p<0.01
Sigara	% 51.9 (n=40)	% 71.8 (n= 56)	% 61.9 (n= 96)	p= 0.011

4.2 Hasta popülasyonunun BT görüntü karakteristikleri

Hastaların % 26.5' nde (n=41) buzlu cam dansitesi, %11.0' nda (n=17) kavitasyon, %5.8' nde (n=9) kalsifikasyon, %27.1'nde (n=42) plevral effüzyon, %21.3'nde (n=33) amfizem, %14.2'sinde (n=22) vasküler invazyon, %11.0' nda (n=17) santral nekroz,

%81.9' nda (n=127) mediastinal lenf nodu, %54.8'inde (n=85) uzak metastaz saptandı. Hastaların % 63.9' nun kontürü spiküler, kalanı ise düz/ regüler olarak değerlendirildi. Hastaların % 69.7 'sinde (n=108) aynı lobda, % 55.5 'nde (n=86) farklı lobda nodül mevcuttu. Tümör olgularının % 56.8 'i (n=88) santral, %43.2 'si (n=67) periferik yerleşimlidir. **(Tablo 12)**

Tablo 12: Hasta popülasyonu BT bulguları

BT Bulguları	Hasta Populasyonu
Buzlu Cam	% 26.5 (n=41)
Kalsifikasyon	% 5.8 (n=9)
Kavitasyon	% 11.0 (n=17)
Plevral Efüzyon	% 27.1 (n=42)
Vasküler İnvazyon	% 14.2 (n=22)
Santral Nekroz	% 11.0 (n=17)
Amfizem	% 21.3 (n=33)
Mediastinal Lenf Nodu	% 81.9 (n=127)
Uzak Metastaz	% 54.8 (n=85)
Aynı lobda nodül	% 60.7 (n=108)
Farklı lobda nodül	% 55.5 (n=86)
Tümör Yerleşimi	Santral: % 56.8 (n=88) Periferik: % 43.2 (n=67)
Kontur	Düz: % 36.1 (n=56) Spiküler: % 63.9 (n=99)

Gen mutasyonu olan ve olmayan olgular aynı veya farklı lobda nodül varlığı, vasküler invazyon varlığı, santral nekroz varlığı, plevral effüzyon varlığı, uzak metastaz varlığı, tümör yerleşimi, kontur özellikleri açısından, mediastinal lenf nodu varlığı, kavitasyon, buzlu cam varlığına göre karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. **(Tablo 13)**

Gen mutasyonu olan olgularda uzak metastaz olma sıklığı %43.5 iken, gen mutasyonu olmayan olgularda bu sıklık %57.1'e yükselmektedir ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0.092$). **(Tablo 13)**



Tablo 13: Gen mutasyonuna göre değerlendirilen akciğer adenokanseri hastalarında BT bulguları

Değişkenler	Gen (+) (n=77)	Gen (-) (n=78)	Toplam	p değeri
Yaş	64.0±1.1	62.9±1.0	63.4± 0.8	
Cinsiyet	Erkek: % 37.5 (n= 39) Kadın: % 74.5 (n=38)	Erkek: % 62.5 (n=65) Kadın: % 25.5 (n=13)	Erkek: % 67.1 (n=104) Kadın: % 32.9 (n=51)	p<0.01
Sigara	% 51.9 (n=40)	% 71.8 (n= 56)	% 61.9 (n= 96)	p= 0.011
Buzlu cam	% 29.9 (n=23)	% 23.1 (n=18)	% 26.5 (n=41)	
Kavitasyon	% 10.4 (n=8)	% 11.5 (n=9)	% 11.0 (n=17)	
Kalsifikasyon	% 1.3 (n=1)	% 10.3 (n=8)	% 5.8 (n=9)	
Plevral Efüzyon	% 24.7 (n=19)	% 29.5 (n= 23)	% 27.1 (n=42)	
Amfizem	% 18.2 (n= 14)	% 24.4 (n= 19)	% 21.3 (n=33)	
Vasküler İnvazyon	% 11.7 (n= 9)	% 16.7 (n= 13)	% 14.2 (n=22)	
Santral Nekroz	% 11.7 (n=9)	% 10.3 (n= 8)	% 11.0 (n=17)	
Mediastinal Lenf Nodu	% 79.2 (n= 61)	% 84.6 (n= 66)	% 81.9 (n=127)	
Uzak Metastaz	% 47.1 (n= 37)	% 61.5 (n= 48)	% 54.8 (n=85)	
Aynı lobda nodül	% 75.3 (n=58)	% 64.1 (n=50)	% 60.7 (n=108)	
Farklı lobda nodül	% 57.1 (n=44)	% 53.8 (n=42)	% 55.5 (n=86)	
Tümör yerleşimi	Santral: % 51.9 (n=40) Periferik: % 48.1 (n=37)	Santral: % 61.5 (n=48) Periferik: % 38.5 (n=30)	Santral: % 56.8 (n=88) Periferik: % 43.2 (n=67)	
Kontur	Düz: % 37.7 (n=29) Spiküler: % 62.3 (n=48)	Düz: % 34.6 (n=27) Spiküler: % 65.4 (n=51)	Düz: % 36.1 (n=56) Spiküler: % 63.9 (n=99)	
	N=77 (EGFR=62, ALK=9, cROS1=6)	N=78		

Uzak metastazı olan 85 adenokarsinomlu hasta incelendiğinde en sık metastaz olan organın % 55.3 ile kemik olarak saptandı. Olguların % 87.1 'nde (n=74) multiorgan metastaz vardır. Tablo sırasıyla en fazla metastaz olan 4 organın yüzdesi verilmiştir.

Tablo 14: Uzak metastaz yerleri

Metastaz yeri	Metastaz sayısı	Tüm metastazlar içinde yüzdesi
Kemik	47	% 55.3
Karaciğer	18	% 21.2
Beyin	16	% 18.8
Sürrenal	15	% 17.6

4.3 Hastaların EGFR mutasyonu bulundurmasına göre değerlendirilmesi ;

Gen mutasyonu (EGFR, ALK, c-Ros 1) bulunduran hastaların büyük bir çoğunluğu (%40, n=62) EGFR mutasyonu olarak saptandı ve bu sebeple tüm hasta popülasyonu EGFR mutant ve EGFR non-mutant olarak iki gruba ayrıldı. **(Tablo 15)**

Buna göre hastalar yalnızca EGFR gen mutasyonu varlığına göre incelendiğinde EGFR gen mutasyonu olan olguların yaşı 64.3 ± 1.2 iken olmayan olguların yaş ortalaması 62.9 ± 1.0 'dir ve aralarında anlamlı fark yoktur ($p=0.372$).

İki grup tümör boyutu açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

EGFR gen mutasyonu olan olguların %50 'si kadın (n=31) iken, EGFR gen mutasyonu olmayan olguların %21.5 'i kadındır ve aralarındaki fark anlamlıdır ($p<0.01$)

EGFR gen mutasyonu olan olgularda sigara kullanım sıklığı %50 (n=31) iken, gen mutasyonu olmayan olgularda bu sıklık %69.9'a (n=65) yükselmektedir ve aralarındaki fark anlamlıdır ($p=0.012$).

Hastalar yalnızca EGFR gen mutasyonu varlığına göre incelendiğinde EGFR gen mutasyonu olan olguların %100 'nde (n=0), gen mutasyonu olmayan olguların ise

%90.39 'nde (n=9) kalsifikasyon olmadığı saptanmıştır ve aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur (**p=0.012**).

EGFR gen mutasyonu olan olguların %45.2 'sinde (n=28), olmayan olguların ise %61.3'nde (n=57) uzak metastaz vardır ve aralarındaki fark anlamlıdır (**p=0.048**).

EGFR gen mutasyonu olan olguların %74.2'sinde (n=46), olmayan olguların ise %87.1 'nde (n=81) mediastinal lenf nodu vardır ve aralarındaki fark anlamlı olarak saptandı. (**p=0.041**).

EGFR gen mutasyonu olan ve olmayan olgular aynı veya farklı lobda nodül varlığı, vasküler invazyon varlığı, santral nekroz varlığı, plevral effüzyon varlığı, kavitasyon varlığı ve buzlu cam varlığına göre karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Tablo 15: EGFR mutasyonu durumuna göre değerlendirme

Değişkenler	EGFR (+)	EGFR (-)	Toplam	P value
Yaş	64.3±1.2	62.9±1.0	63.4±0.8	
Cinsiyet	Erkek : 50 % (n=31) Kadın : 50 % (n=31)	Erkek : 78.5% (n=73) Kadın : 21.5% (n=20)	Erkek : 67.1 % (n=104) Kadın : 32.9 % (n=51)	p <0.01
Sigara	50 % (n=31)	69.9 % (n=65)	61.9 % (n=96)	p=0.012
Buzlu Cam	30.6 % (n=19)	23.7 % (n=22)	26.5% (n=41)	
Kavitasyon	11.3 % (n=7)	10.8 % (n=10)	11.0 % (n=17)	
Kalsifikasyon	0 % (n=0)	9,7 % (n=9)	5.8 % (n=9)	
Plevral Efüzyon	25.8 % (n=16)	28 % (n=26)	27.1% (n=42)	
Amfizem	14.5 % (n=9)	25.8 % (n=24)	21.3 % (n=33)	
Vasküler İnvazyon	9.7 % (n=6)	17.2 % (n=16)	14.2 % (n=22)	
Santral Nekroz	11.3 % (n=7)	10.8 % (n=10)	11 % (n=17)	
Mediastinal Lenf Nodu	74.2% (n=46)	87.1 % (n=81)	81.9 % (n=127)	(p=0.041)
Uzak Metastaz	45.2 % (n=28)	61.3 % (n=57)	54.8 % (n=85)	(p=0.048).
Aynı lobda nodül	77.4 % (n=48)	64.5 % (n=60)	69.7 % (n=108)	
Farklı lobda nodül	58.1 % (n=36)	53.8 % (n=50)	55.5 (n=86)	
Tümör Yerleşim Yeri	Santral: 50 % (n=31) Periferik: 50 % (n=31)	Santral: 61.3 % (n=57) Periferik: 38.7 % (n=36)	Santral: 56.8 % (n=88) Periferik: 43.2% (n=67)	
Kontur	Düz: 38.7 % (n=24) Spiküler: 61.3 % (n=38)	Düz: 34.4 % (n=32) Spiküler:65.6 % (n=61)	Düz: 36.1 % (n=56) Spiküler: 63.9 % (n=99)	

5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada yeni tanı kanserlerin %13'ünü oluşturmaktadır. Ayrıca kansere bağlı ölümlerde en ön sıradadır (1). Tüm akciğer kanseri vakalarının %85'den fazlası küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) grubudur ve bu grubun en sık görülen histolojik tipini adenokanser oluşturur (2).

Son senelerde gerçekleşen moleküler gen araştırmaları, akciğer kanserini anlamada ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır (3). Yapılan araştırmalar göstermektedir ki Avrupa ırkından olan KHDAK hastaların %15'inde ve sigara içme hikayesi bulunmayan KHDAK hastalarının %50'sinde Epidermal growth factor reseptörleri (EGFR) mutasyonu saptanmıştır. (4) Anaplastik lenfoma kinaz geni (ALK) mutasyonu ise KHDAK hastalarının yaklaşık %7'sinde saptanmıştır. Ayrıca Bergethon ve ark. tarafından yapılan ve bu konudaki en fazla sayıda hasta içeren çalışmada c-ros onkogen1 (ROS1) gen mutasyonu KHDAK hastaların %1.7 oranında saptanmıştır (5). Bu mutasyonların saptandığı hastalarda hedefe yönelik tedavi sayesinde akciğer kanseri tedavisindeki başarı artırmaktadır.

Epidermal growth factor reseptörleri (EGFR)'ni hedefleyen küçük tirozin kinaz inhibitörleri KHDAK tedavisinde ilk olarak kullanılan hedefe yönelik tedavi ilaçlarıdır. EGFR mutasyonu olan hastaların mutasyon saptanmayan veya mutasyon durumu bilinmeyen hastalara oranla hedefe yönelik tedaviye cevap verme olasılığı daha yüksektir (6). Buna göre lokal ileri ve metastatik KHDAK hastalarında gen mutasyonlarına bakılması önerilmektedir.

Radiogenomics, güncel literatürde kullanılan ve imaj fenotipi (BT, MR) ile moleküler fenotip arasındaki ilişkiyi tanımlandırmaya çalışan bir terimdir (7). Gen ekspresyonu (EGFR, ALK, ROS1) içeren KHDAK hastalarındaki klinik bulgular ile bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları korelasyonu; hastalığın yeniden tanımlanmasına, evrelendirilmesine ve klinik yaklaşımda değişikliğe sebep olacaktır. Daha önceki yapılan çalışmalarda KHDAK hastalarında sıklıkla tek gen mutasyonu içeren durumlardaki BT bulguları değerlendirilmiş olup bu üç gen ekspresyonunu da içeren (EGFR, ALK, ROS1) çalışma sayısı azdır.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki radyogenomics, hastaya özgü tedavi yaklaşımlarını değerlendirerek terapi sürecini etkileyebilir. (120)

Son zamanlarda yapılan çalışmalardan; Jain ve arkadaşları (ark.) uzun zamandır anlaşılakta zorlanılan, kontrastlanma göstermeyen glioblastomalarda klinik, görüntüleme ve genomik işaretlerin önemli ve değerli bilgiler sağladığını gösterdiler. (121)

I-SPY 2 deneme çalışmasına göre; bilgisayar analizleri ile değerlendirilen meme lezyonlarının kanserin moleküler tiplendirmesiyle ilgili olabileceğini bildirdiler. (122)

Karlo ve ark. kontrastlı BT 'de berrak hücreli renal kanserin fenotipik özellikleri ile anlamlı yakınlık gösteren gen mutasyonlarını tanımladılar. (123)

Bir yandan, tümör molekülünün analizi için ucuz ve kolay elde edilebilir bir malzeme kaynağına olan ihtiyaç, öte yandan NCI çalıştay raporunun belirttiği üzere, doğrulanmış görüntüleme yaklaşımları, ekstraksiyon yöntemleri ile akciğer BT, tekrarlanan biyopsiler yerine veri toplama için öncelik listesinde ilk araştırma alanı olarak gösterilmiştir. (123)

EGFR mutasyonu saptanan akciğer adenokanseri hastaların EGFR-tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavilerinde hastalıksız sağkalım oranları ve hayat standartlarında belirgin artış izlenmiştir. (57,125) Bu sebeple EGFR mutasyonunun saptanması akciğer adenokarsinomu tedavisinde önemli klinik belirteç olarak görülmektedir.

Güncel literatürde küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda, EGFR gen mutasyonu kadın cinsiyette ve sigara tüketimi bulunmayan hastalarda daha sık olarak belirtilmiştir. (126,127)

Bizim çalışmamızda da gen mutasyonu (EGFR, ALK, c-Ros 1) kadın cinsiyet ve sigara tüketmeyen hastalarda daha sık saptandı. (sırasıyla $p<0.01$, $p= 0.011$) Ayrıca hasta grubu EGFR gen mutasyonuna göre gruplandırıldığında da EGFR mutant akciğer adenokanseri hastalarda kadın cinsiyet ve sigara hikayesinin bulunmaması ağırlıkta idi. İki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. ($p <0.01$, $p=0.012$)

Youcai ve ark. akciğer kanserlerinde EGFR gen mutasyonun kontrastlı serilerde tümörün dansitesini artırdığını, ayrıca tümör invazyonunun ve uzak metastazın daha

kolay ve muhtemel olduğunu belirtmişlerdir. Fakat bizim çalışmamızda bu çalışmayı desteklemeyecek şekilde, gen mutasyonu içeren ve içermeyen grupta anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca EGFR gen mutasyonlu hastalar yalnız değerlendirildiğinde EGFR mutasyonu taşımayan akciğer adenokanserli hastalara nazaran daha nadiren uzak metastaz ve mediastinal lenf nod metastazı yapmaktaydı. Aralarındaki fark anlamlı bulundu. (sırasıyla $p=0.041$, $p=0.048$) (128)

Yano ve ark. EGFR gen mutasyonu ile vasküler invazyon arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da her iki grupta anlamlı bir farklılık saptanmadı (129)

Hsu ve ark. EGFR gen mutasyonlu hastaların daha küçük tümör boyutu ile, mutasyon içermeyen adenokanserli hastaların ise daha büyük tümör boyutu ile prezente olduklarını ve buna bağlı olarak prognozunu K-RAS ve ALK mutasyonuna oranla daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Fakat bizim çalışmamızda her üç aksta ölçülen tümör boyutlarının ortalamalarına bakıldığında, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (130) Hastaların farklı evrelerde değerlendirilmiş olmasının buna sebep olabileceği düşünülmüştür

Rizzo ve ark. yaptığı çalışmada EGFR gen mutasyonu içeren hastaların, mutant olmayan akciğer adenokanserli hastalarla karşılaştırıldığında akciğer fibrozisinin daha nadiren saptandığını belirtmişlerdir. (126) Bizim çalışmamızda ise EGFR mutasyonu saptanan 62 hastada fibrozis bulgusu saptanmadı. Bu bulgunun yani fibrozisin, sigara tüketimine sekonder olabileceği ve EGFR mutasyonu içeren hastalarda sigara tüketiminin azlığına bağlı görülemeyebileceği düşünülebilir.

Literatürden birçok örnek EGFR gen mutasyonu ile buzlu cam dansitesinde alanların belirgin ilişkisi olduğunu göstermiştir. (131,132) Rizzo ve ark. nın yaptığı 122 hastalık çalışmada her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da mutant ve non-mutant gruplar buzlu cam dansitesinde alanlar içermesine bağlı olarak karşılaştırıldığında sırasıyla %29.9 (n=23), % 23.1 (n=18) olarak saptandı ve anlamlı farklılık saptanmadı.

Ayrıca mevcut çalışmamızda buzlu cam dansitesinde alanların patolojik korelasyonu yapılmamasına karşın birçok çalışma, buzlu cam dansitesinde alanların adenomatöz hiperplazi, atipik adenomatöz hiperplazi, adenokarsinoma in situ ve lepidik predominansi gösteren EGFR mutasyonu ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. (133, 134)

Evre 1 akciğer kanserlerinde kaviteasyon varlığı BT sınırlarında %22 oranında tespit edilmiştir. Özellikle squamöz hücreli kanserli hastalarda %39 oranında, adenokanserli olgularda ise %8.7 oranında saptanmıştır. (135) Kaviteasyon varlığı, literatürde konsolidasyon, kitle veya nodül içerisinde nekrotik alanların bronşial ağaç aracılığıyla dışarı atılması ile hava dolu boşlukların ortaya çıkması olarak değerlendirilmektedir (136) Hasegawa ve ark. primer tümör içerisinde yerleşen kaviteasyon varlığının non-EGFR adenokarsinomlu hastalarla ilişkilendirilebileceğini saptamıştır. (137) Onn ve ark. kaviteasyon içeren evre 1 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının EGFR overekspresyonu ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Literatürdeki diğer çalışmalara göre ise EGFR overekspresyonu, EGFR mutasyonunun bulunmaması ve kaviteasyon kötü prognoz ile ilişkilidir. (138, 139, 140)

Zaibo ve ark. ise santral nekrozun EGFR den ziyade ALK ve KRAS mutasyonu ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. (141) Bizim çalışmamızda ise mutasyon varlığı ile santral nekroz ve kaviteasyon varlığına bir etkisi saptanmamıştır. EGFR mutasyonu saptanan 62 hastada %11.3 (n=7), EGFR gen mutasyonu saptanmayan 93 hastada ise %10.8 (n=10) kaviteasyon saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Park ve ark. EGFR mutasyonu bulunan akciğer kanseri hastalarının akciğer parankimi ve plevra metastazı yapma eğiliminin fazla olduğunu ayrıca bu mutasyonu içeren hastalarda lenf nodu metastazının ve extranodal invazyonun K-RAS ve ALK mutasyonuna oranla daha nadiren görüldüğünü belirtmişlerdir. (142)

Literatürdeki farklı çalışmalarda uzak metastazın daha çok EGFR mutasyonu olan hastalarda hematojen yayılımına bağlı olduğu belirtilmiştir. (143, 144) Ek olarak Shin ve ark. tanı sırasında beyin metastazı bulunduran akciğer adenokanserli hastaların EGFR mutasyonu bulundurmasıyla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. (145)

Togashi ve ark., Hasegawa ve ark. EGFR mutasyonu saptanan akciğer adenokanserli hastalarda diffüz ve dağınık pulmoner metastazların daha sık olduğunu savunmuşlardır. Buna ek olarak, önceki çalışmalarında EGFR mutasyonu saptanmayan dağınık, diffüz pulmoner metastazı bulunan 4 hastanın 2 'sinde Gefitinib (Tirozin Kinaz İnhibitörü) tedavisi sonrası parsiyel tedavi yanıtının alındığını belirtmişlerdir. (146)

Bizim çalışmamızda EGFR mutasyonu saptanan adenokanserli hastalar aynı lobda ve/veya farklı lobda nodül içermesine bağlı değerlendirildi. EGFR mutant hastalarda tümörün yerleştiği lobda nodül oranı, tümörün bulunmadığı lobda nodül oranı sırasıyla 77.4 % (n=48), 58.1 % (n=36) saptandı. EGFR mutasyonu saptanmayan hastalarda ise

sırasıyla 64.5 % (n=60), 53.8 % (n=50) saptandı. EGFR mutasyonu içeren hastalarda nodül bulunma oranları daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hasegawa ve ark. eşlik eden plevral efüzyonun daha çok non mutant adenokarsinomlu hastalarda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir (137) Bizim çalışmamızda plevral efüzyon gen mutasyonu bulduran ve bulundurmeyan grupta yakın oranlarda saptandı ve anlamlı farklılık izlenmedi.

ALK gen mutasyonu bilindiği üzere bir tirozin kinaz reseptörüdür. Mutasyonları nadir olmasına rağmen genç ve sigara öyküsü bulunmayan, ileri evre akciğer adenokanserli hastalarda saptanmaktadır.(147)

Rizzo ve ark. yaptıkları çalışmada, 31 ALK translokasyonu içeren 270 hastalık seride ALK mutasyonu bulduran hastaların daha ağırlıklı gençlerden oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca Rizzo ve ark. ALK mutasyonu ile lezyon konturları, hava bronkogramı ve plevral çekinti arasında bir ilişki saptamamışlardır. (126)

Ayrıca Yamamoto ve ark. yaygın plevral efüzyon ile ALK mutasyonunun yakın ilişki gösterdiğini belirtmişlerdir. (148) Bizim çalışmamızda 9 adet ALK mutasyonuna sahip adenokanserli hastada sadece 1 hastada plevral efüzyon saptandı.

Literatürde belirtilen olgularda, ALK mutasyonu bulduran akciğer adenokanserli hastalarda lenf nodu metastazının EGFR mutasyonu taşıyan hastalara nazaran daha belirgin olduğunu ileri sürülmüştür. (142, 148, 149, 150) Bizim çalışmamızda ise literatürü destekler nitelikte ALK mutasyonu taşıyan 9 akciğer adenokanserli hastanın tamamında mediastinal lenf nodu saptanmıştır. Fakat Wang ve ark. yaptığı çalışmada da söz konusu olan, değerlendirilen BT de lenf nodlarının kısa akslarının 10 mm 'nin üzerinde bulunması kriter olarak alındığı için patolojik korelasyonu bulunmayan bu lenf nodlarının metastaz ya da reaktif olduğunu değerlendirmek zordur. (151)

Choi ve ark., Kim ve ark. ALK mutasyonu taşıyan akciğer adenokanserli hastalarda lobule konturun daha sık olduğunu belirtmişlerdir. (149, 152) Zhou ve ark. ise lobule konturun ALK mutasyonlu hastalarda EGFR mutasyonuna oranla daha nadiren olduğunu ileri sürmüşlerdir. (153)

Wang ve ark. ise her iki hasta grubunu karşılaştırdığında iki grup arasında kontur özellikleri açısından bir farklılık saptamamışlardır. (151) Biz de çalışmamızda 9 hasta içeren ALK mutasyonu olgularında kontur açısından bir farklılık saptamadık. Fakat bu durumun hasta popülasyonunun az olmasına bağlı olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda değerlendirilen diğer hasta grubu c-ROS 1 gen mutasyonu taşıyan adenokanserli hastalar idi. C - Ros 1 gen mutasyonu tirozin reseptör kinaz grubuna ait olmakla birlikte mutasyonunda küçük hücreli dışı akciğer kanseri gelişiminde önemli rol oynadığı belirtilmiştir. (154)

ROS 1 mutasyonuna ait literatürde belirtilmiş ilk çalışma Bergethon ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş ve buna göre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının yaklaşık %1.7 (18/1073) 'si ROS 1 gen mutasyonu taşımaktaydı. Bu çalışma ayrıca hastaların sıklıkla histopatolojik olarak adenokanser subtipi olduğunu, mutasyonun genç ve sigara öyküsü bulunmayan hasta grubunda rastlandığını belirtmiştir. (77) Bizim çalışmamızda da adenokanser tanısı alan hastaların %3.9 'nda (6/155) c-Ros 1 gen mutasyonu taşımaktaydı. Bulgumuz oran açısından literatürü desteklemektedir. Fakat çalışmamızda ROS-1 gen mutasyonu taşıyan hastaların yaş ortalamaları popülasyonla benzerdi. Ayrıca mutasyon bulunduran hastaların çoğunda sigara öyküsü bulunmaktaydı. (5/6)

Cai ve ark. ROS1 mutasyonun herhangi spesifik bir klinikopatolojik bulgusu olmadığını savunmuşlardır. (155)

Warth ve ark ise ROS1 mutasyonunun ağırlıklı olarak kadınlarda, erken evre tümörlerinde, adenokanserlerde, histopatolojik olarak lepidik-asiner ve solid paternlerde görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. (156) Bizim çalışmamızda ise ROS1 mutasyonu bulunan hastaların çoğu (5/6) erkek cinsiyetteydi. Çalışmamızda subtip analizi yapılmadı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Öncelikle çalışmamızda hasta yer alan hasta sayısı özellikle ALK ve c-ROS1 gen mutasyonu taşıyan olgular kısıtlıydı. İkinci olarak, çalışmamızda yer alan histopatolojik tanımlar biyopsi veya rezeksiyon materyaline ait idi. Tedavi öncesi BT bulguları değerlendirilmesine karşın bazı hastalarda klinik bilginin yetersiz olması tedavisinin süreci hakkında soru işaretleri doğurmaktadır. Hastalar evrelerine göre sınıflandırılmadı. Bunun anlamı ise ileri evre akciğer adenokanserli hastalar farklı klinik ve BT bulguları ile prezente olabilir. Ek olarak hastalarda PET-BT değerlendirilmesi pre-operatif evreleme açısından oldukça değerli olabilir. Fakat çalışmamızda bazı hastalarda PET-BT tetkiki bulunmamaktadır. (n= 41/155) Çalışmamızın diğer kısıtlılıkları ise retrospektif ve tek gözlemci tarafından değerlendirilmiş olmasıdır.

6.SONUÇ

Akciğer kanseri dünya genelinde kanser bağımlı ölümlerin en sık sebebidir. Son yıllarda moleküler metodlarla yapılan çalışmaların sonucu olarak kanser patogenezinde genetik değişimlerin bulunduğu bilinmektedir. Özellikle AK'larda EGFR mutasyonları, ALK ve ROS1 mutasyonlarını belirlemek, bu hastalarda hedefe yönelik tedavi için kritik önem taşımaktadır.

Akciğer adenokanserli hastalarda BT bazlı radiogenomics tümör fenotipini değerlendirerek yararlı bilgiler sağlayabilir.

Bizim çalışmamızda mutant grup (EGFR, ALK, ROS 1) ve non-mutant grup karşılaştırıldığında kadın cinsiyet ve sigara tüketimi açısından anlamlı farklılık saptandı. (sırasıyla **$p<0.01$, $p= 0.011$**)

Ayrıca hasta popülasyonunu EGFR açısından gruplandırıp karşılaştırdığımızda uzak metastaz ve mediastinal lenf nodu metastazı açısından anlamlı farklılık saptandı. (sırasıyla **$p=0.048$, $p=0.041$**)

7.KAYNAKLAR

1. Li C, Fang R, Sun Y, Han X, Li F, Gao B, Iafrate AJ, Liu XY, Pao W, Chen H, Ji H. Spectrum of oncogenic driver mutations in lung adenocarcinomas from East Asian never smokers. PLoS One. 2011;6(11):e28204.
2. Kim HR, Lim SM, Kim HJ, Hwang SK, Park JK, Shin E, Bae MK, Ou SH, Wang J, Jewell SS, Kang DR, Soo RA, Haack H, Kim JH, Shim HS, Cho BC. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. Ann Oncol. 2013;24(9):2364-70.
3. MacConaill LE. Advancing personalized cancer medicine in lung cancer. Archives of pathology & laboratory medicine. 2012;136:1210-6.
4. Plodkowski AJ, Drilon A, Halpenny DF, O'Driscoll D, Blair D, Litvak AM, Zheng J, Moskowitz CS, Ginsberg MS. From genotype to phenotype: Are there imaging characteristics associated with lung adenocarcinomas harboring RET and ROS1 rearrangements? Lung Cancer. 2015;90(2):321-5.
5. Shan L, Lian F, Guo L, Qiu T, Ling Y, Ying J, Lin D. Detection of ROS1 gene rearrangement in lung adenocarcinoma: comparison of IHC, FISH and real-time RT-PCR. PLoS One. 2015;10(3):e0120422.
6. Wu S, Wang J, Zhou L, Su D, Liu Y, Liang X, Zhang S, Zeng X. Clinicopathological characteristics and outcomes of ROS1-rearranged patients with lung adenocarcinoma without EGFR, KRAS mutations and ALK rearrangements. Thoracic Cancer. 2015;6(4):413-20.
7. Moore KL, Persaud T.V.N: İnsan Embriyolojisi (Çev. M. Yıldırım, İ. Okar, H. Dalçık) Nobel Tıp Kitabevi, 2002:268.
8. Leonhardt H. Taschen atlas der Anatomie, Band 2 Innere Organe. Çeviri: Prof. Dr. Aykut Kazancıgil. Anatomi Atlası Karın ve İç Organlar Cilt 2. İstanbul: Arkadaş Tıp Kitapları. 1986:126-132.
9. Hasleton PS, Curry A. Anatomy of the Lung. Hasleton PS (editor). Spencer' s Pathology of the Lung. Fifth Edition, Manchester, United Kingdom, 1996: 1-41.
10. Eroschenko VP. Histoloji Atlası. Demir R (Çeviren). Ankara, Palme Yayıncılık, 2001: 235-250
11. Jungueira L. C, Carneiro J, Robert O. K. Basic Histology. Çeviri: Prof. Dr. Yener Aytekin. Temel Histoloji. İstanbul: Barış Kitapçılık, 1998;17:344-405.

12. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
13. Kaya Ö. Ş, Çırak K. A. Çeviri editörleri, Gebitekin C. IASLC editörü. Goldstraw P. FRCS, Executive editor. *Staging Manuel in Thoracic Oncology.* 2. Baskı. Meta Basım; 2012.
14. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. (4th edition) Lyon, 2015.
15. Kanser Daire Başkanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri, Erişim Adresi:<http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html> Erişim Tarihi: 01.03.2017
16. US Environmental Protection Agency (EPA): Respiratory health effect of passive smoking: Lung cancer and other disorders. 1992; Epa Publication No:600/006F. Washington, DC: US Government Printing Office.
17. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest Journal* 2003;123:21-49.
18. Hoffmann D, Hoffmann I, El Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue. A tribute to Ernst L. Wynder. *Chem Res Toxicol* 2001;14:767- 90.
19. Hecht, S.S. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst,* 1999; 91 (14):1194-210.
20. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health,* 2003;117:149–156.
21. Rom WN. Asbestos related lung disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, ds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders,* 3rd Ed., New York: Mc Graw Hill, 1998; 877-891.
22. Baris Yİ. 1987. Asbestos and erionite related chest diseases. Department of Chest Diseases, Hacettepe University, School of Medicine.
23. Gilliland FD, Samet JM. Lung cancer. *Cancer surveys* 1994;19-20:175-95.
24. GinsbergRJ, Vokes EE, Rosenweig K. Non-small cell lung cancer. *Cancer Principles and Practice of Oncology,* 6th ed. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. (ed) Lippicott Williams and Wilkins: 2001:925-983.
25. Kocabaş A. Kanser ve Vitamin A. *Sağlık Dergisi* 1985:89-96.
26. Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. *Clinics in chest medicine* 2000;21:95-106.
27. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Akciğer. In: *Robbins Temel Patoloji. Çeviri*

Editörleri: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2013:505-511.

28. Bailey –Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, Andrade M, Wiest JS, Fain P. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* 2004;75:460-474.
29. Kreyberg L ve diğ. 1967. Histological typing of lung tumours. World health organization.
30. Organization WH. 1981. Histological typing of lung tumours. World Health Organization.
31. Travis WD et al. Histological typing of lung and pleural tumours, 1999. World Health Organization, Geneva.
32. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG and 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;10(9):1243-60.
33. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thoracic Oncol* 2011;6:244–285.
34. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8:823–859.
35. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:3673–3679.
36. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, Fyfe MN, Kerr KM. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol* 2010;5:442–447.
37. Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac*

Oncol 2010;5:436–441.

38. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011;24:653–664.
39. Warth A, Muley T, Meister M, et al. The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/ European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage- independent predictor of survival. *J Clin Oncol* 2012;30:1438–1446.
40. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/ European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:668–68
41. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/ European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:685–705.
42. Travis WD et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2011;6:244- 85.
43. Kayton M, He M, Zakowski M, et al. Primary lung adenocarcinomas children and adolescents treated for pediatric malignancies. *Am J Surg Pathol* 2010;5:1764-1771.
44. Borczuk AC. Assessment of in invasion lung adenocarcinoma classification, including adenocarcinoma insitu and minimally invasive adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2012;25:S1-S10.
45. Doxtader EE, Mukhopadhyay S, Katzenstein ALA. Biopsy site changes in lung adenocarcinoma with prior core needle biopsy. A potential pitfall in the assessment of stromal invasion. *Am J Surg Pathol* 2013;37:443-446.
46. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma : prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 2011;24:653-664.
47. Xu L, Tarova F, Burke A. Histologic features associated with metastatic potential

in invasive adenocarcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1100-1108.

48. Mills Stacey E, Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, (6th edition) Philadelphia, 2015;26:1160-1207.
49. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, et al. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117:294-9.
50. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *CHEST Journal* 1986;89:225S-33S.
51. Yurdakul A. S. The New Lung Cancer Staging System, *Tur Toraks Der* 2010;11:173-80.
52. TNM, Classification of malignant tumours , 7th edition.
53. Rosai J., Lung and pleura, in Rosai and Ackerman's Surgical pathology, R. J, Editor. (10th edition) Mosby: Toronto, 2011.
54. Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2007;2:593-602.
55. Bunker M. et all. The diagnosis and significance of visceral pleural invasion in lung carcinoma. Histologic predictors and the role of elastic stains. *American journal of clinical pathology* 1999;112:777-83.
56. Shimizu K et all. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2005;130:160-5.
57. Lynch TJ et all. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2129-39.
58. Paez JG et all. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
59. Pao W et all. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101:13306-11.
60. Santos E et all. Malignant activation of a K-ras oncogene in lung carcinoma but

not in normal tissue of the same patient. *Science* 1984;223:661-4.

61. Riely GJ et al. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2009;6:201-5.
62. Forbes S et al. COSMIC 2005. *British journal of cancer* 2006;94:318-22.
63. Riely GJ et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research* 2008;14:5731-4.
64. Iwahara, T., Fujimoto, J., Wen, D., Cupples, R., Bucay, N., Arakawa, T., Mori, S., Ratzkin, B. and Yamamoto, T. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene* 1997;14:439-449.
65. Morris SW, Xue L, Ma Z, Kinney MC. Alk+ CD30+ lymphomas: a distinct molecular genetic subtype of non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2001;113:275-295.
66. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in nonsmall-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
67. Ruth H. Palmer, Emma Vernerson, Caroline Grabbe and Bengt Hallberg Review Article Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease *Biochem. J.* 2009;420:345-361.
68. Choi YL et al. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer research* 2008;68:4971-6.
69. Horn L, Pao W. EML4-ALK: Honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:4232-5.
70. Koivunen JP et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2008;14:4275-83.
71. Bos M, Gardizi M, Schildhaus HU, Buettner R, Wolf J. Activated RET and ROS: two new driver mutations in lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res.* 2013;2(2):112-21.
72. Birchmeier C, O'Neill K, Riggs M, et al. Characterization of ROS1 cDNA from a human glioblastoma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4799-803.
73. Acquaviva J, Wong R, Charest A. The multifaceted roles of the receptor tyrosine kinase ROS in development and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2009;1795:37-52

74. Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4040-5.
75. Shames DS, Wistuba II. The evolving genomic classification of lung cancer. *J Pathol.* 2014;232(2):121-33.
76. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18:382-4.
77. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-70.
78. Govindan R, Ding L, Griffith M, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never smokers. *Cell* 2012;150:1121-34.
79. Lin JJ, Shaw AT. Recent advances in targeting ROS1 in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12:1611–25.
80. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003; 123 :97-104.
81. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ (Clin Res Ed).*1981; 282: 183-5
82. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, Dement JM, Kuschner M, Nicholson W, Peto J, Rosenstock L. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect .*1986;70:51-56.
83. Tatar D, Kılınc O, Yorgancıoğlu A. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkulozu birlikteliği. *Solunum.* 2000; 2: 56-60.
84. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. İç: Haydaroğlu A editör, Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir,Ege Üniversitesi Basımevi,;2000.15-34
85. Kreuzer M, Kreienbrock L, Gerken M, Heinrich J, Bruske-Hohlfeld I, Muller KM, Wichmann HE. Risk factors for lung cancer in young adults. *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 1028-37
86. Metintaş S: Akciğer kanseri epidemiyolojisi. İç:Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A,editör.Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s 1319-1337

87. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*. 2005; 117:294-9
88. Thammakumpee K. Clinical manifestation and survival of patients with non-small lung cancer. *J Med Assoc Thai*. 2004; 87: 503-7
89. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, Turrisi AT 3rd, Bonnell C, Ziegler KM, Aronson N; American College of Chest Physicians. Evidence for management of small cell lung. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2 nd edition). *Chest*. 2007; 132:314-323.
90. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, paraneoplastic syndromes. ACCP Evidence-Based clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132: 149-160
91. In KH, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Jung MH, Lee KH, Kim SY, Ryu JS, Lee SY, Jeong ET, Lee SY, Yum HK, Lee CG, Kim WS, Zo JI, Kim H, Kim YW, Kim SK, Lee JC, Kim YC. Lung cancer patients who are asymptomatic at diagnosis show favorable prognosis: a Korean Lung Cancer Registry Study. *Lung Cancer*. 2009; 64:232-7
92. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129:147-153
93. Alfred PM, Mitchell LM. Nonsmall cell lung cancer clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman HA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editör. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York : McGraw-Hill, Health Professions Division;1998. p.1759-1781
94. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax*. 2005; 60: 1059-65
95. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass IH, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, editör. *Lung Cancer Principles and Practice*. 2 nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Company; 2000. p.521-34.
96. Metintaş M. Plevra hastalıkları. İç: Metintaş M, editör. *Sistemik Hastalıklarda ve Özel Durumlarda Akciğer*. ASD Toraks Yayınları No:3, Eskişehir; 2004.s.725-778

97. Akkoçlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. In: Göksel T, Özlü T (Editor). Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi, Poyraz yayıncılık, Ankara, 2008;15.
98. Bilgin S, Yılmaz A, Ozdemir F, Akaya E, Karakurt Z, Poluman A. Extrathoracic staging of non-small cell bronchogenic carcinoma: relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Respirology*. 2002; 7:57-61
99. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J*.2007;29:995-1002
100. Schrevens L, Lorent N, Doms C, Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non- small cell lung cancer. *Oncologist* .2004; 9: 633-43.
101. Vansteenkiste JF. PET scan in the staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* .2003; 42: 27-37.
102. Kurt B. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde klinik özellikler. İç: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A ,editör. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi;2010.s 1387-1396
103. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non – small cell lung cancer, *Chest* .2003; 123:147-156.
104. Goldsmith SJ, Kostakoglu LA, Somrov S, Palestro CJ. Radionuclide imaging of thoracic malignancies. *Thorac Surg Clin* .2004; 14:95-112.
105. McCain TW, Dunagan DP, Chin R Jr, Oaks T, Harkness BA, Haponik EF. The usefulness of positron emission tomography in evaluating patients for pulmonary malignancies. *Chest* .2000; 118: 1610-15
106. Fischer MB B, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol*.2001;2: 659-66.
107. Stroobants S, Verschakelen J, Vansteenkiste J. Value of FDG-PET in the management of non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol*. 2003;45: 49-59.
108. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax*.1994;49:14-9

109. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 ;152:225-30.
110. Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, Poletini E, Di Biasi C, Gualdi GF, Ricci C. Computed tomography for preoperative assessment of T3 and T4 bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992;6:238-41
111. Bollen EC, Goei R, van 't Hof-Grootenboer BE, Versteeg CW, Engelshove HA, Lamers RJ. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1994 ;58:158-6
112. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J.*1997;10:1547-51
113. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003; 348:2500-7.
- 113 Patel AM, Dunn WF, Trastek VF. Staging systems of lung cancer. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:475-482.
114. Enön S, Tokat AO, Güngör A. The superiorities of invasive procedures in nodal staging of non-small cell lung cancers. *Tuberk Toraks.*2005;53:401-6.
115. Chin A Yi, MD , Kyung Soo Lee, MD, Byung-Tae Kim, MD , Joon Young Choi, MD , O. Jung Kwon, MD , Hojoong Kim, MD , Young Mog Shim, Mdand Myung Jin Chung, MD , Tissue Characterization of Solitary Pulmonary Nodule: Comparative Study Between Helical Dynamic CT and Integrated PET/CT. *J Nucl Med March.*2006; 47:443-450
116. Kayacan O, Beder S. Tanısal Bronkoskopi. İç: Özönel C, Üstün U, editör. *Göğüs hastalıkları.* Ankara, Poyraz Yayıncılık; 2009. s.167-169
117. Özlü T, Torasentez ve plevra biyopsisi. İç: Zamani A, Ardiç S, editör. *Göğüs Hastalıklarında Ayrıcı Tanı, Toraks kitapları.* Sayı 7, Ankara, 2009; s.421-435
118. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Fitzgibbon LD, Dowling RD, Acuff TE, Keenan RJ, Ferson PF. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: Useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 106: 554-8

119. Kılınç O. Endobronşial Ultrasonografi (EBUS). İç: Zamani A, Ardıç S, editör. Göğüs Hastalıklarında Ayrıcı Tanı, Toraks kitapları, Sayı 7, Ankara, 2009; s.338-343
120. Colen R, Foster I, Gatenby R et al (2014) NCI Workshop Report: Clinical and Computational Requirements for Correlating Imaging Phenotypes with Genomics Signatures. *Transl Oncol* 24(7(5)):556–569
121. Jain R, Poisson L, Gutman D et al (2014) Outcome prediction in patients with glioblastoma using imaging, clinical and genomic biomarkers: focus on the non-enhancing component of the tumor. *Radiology* 272(2):484–493
122. (östrojen TARTIŞ- progesteron reseptör ve HER2 durumu) (I-SPY 2 Trial. Accessed at: <http://www.ispy2trial.org/about/i-spy2-trial>; 2014)
123. Karlo CA, Di Paolo PL, Chaim J et al (2013) Radiogenomics of Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Associations between CT Imaging Features and Mutations. *Radiology* 270(2):464–471
124. Colen R, Foster I, Gatenby R et al (2014) NCI Workshop Report: Clinical and Computational Requirements for Correlating Imaging Phenotypes with Genomics Signatures. *Transl Oncol* 24(7(5)):556–569
125. Dacic S, Shuai Y, Yousem S et al (2010) Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Mod Pathol* 23:159–168)
126. Rizzo S, Petrell F, Buscarin V. CT radiogenomic characterization of EGFR, K-RAS, and ALK mutations in non-small cell lung cancer. *Eur Radiol* 2016; 26: 32-42.)
127. Vallee A, Sagan C, Le Loupp AG. Detection of EGFR gene mutations in non-small cell lung cancer: lessons from a single-institution routine analysis of 1403 tumor samples. *Int J Oncol* 2013; 43: 1045-1051.)
128. Zhu YC, Du KQ, Yin MX. The expression and clinical significance of EGFR in non-small cell lung cancer. *J Oncol* 2016; 16: 618-619)
129. Yano M, Sasaki H, Kobayashi Y. Epidermal growth factor receptor gene mutation and computed tomographic findings in peripheral pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 413-416.

130. Hsu JS, Huang MS, Chen CY et al (2014) Correlation between EGFR mutation status and computed tomography features in patients with advanced pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Imaging* 29:357–363
131. Usuda K, Sagawa M, Motono N, et al. Relationship between EGFR mutation status of lung cancer and preoperative factors—are they predictive? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:657–662.)
132. Sugano M, Shimizu K, Nakano T, et al. Correlation between computed tomography findings and epidermal growth factor receptor and KRAS gene mutations in patients with pulmonary adenocarcinoma. *Oncol Report.*2011;26:1205–1211
133. Lee HJ, Kim YT, Kang CH, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinomas: relationship with CT characteristics and histologic subtypes. *Radiology.* 2013;268:254–264.
134. Song Z, Zhu H, Guo Z, et al. Correlation of EGFR mutation and predominant histologic subtype according to the new lung adenocarcinoma classification in Chinese patients. *Med Oncol.* 2013;30:645.
135. Onn A, Choe DH, Herbst RS, et al. Tumor cavitation in stage 1 non-small cell lung cancer: epidermal growth factor receptor expression and prediction of poor outcome. *Radiology.* 2005;237:342–347.
136. (Tuddenham WJ. Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Am J Roentgenol.* 1984;143: 509–517.)
137. CT Features of Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Adenocarcinoma of the Lung: Comparison with Nonmutated Adenocarcinoma) Onn A, Choe DH, Herbst RS, et al. Tumor cavitation in
138. stage 1 non-small cell lung cancer: epidermal growth factor receptor expression and prediction of poor outcome. *Radiology.* 2005;237:342–347.)
139. (Lee Y, Lee HJ, Kim YT, et al. Imaging characteristics of stage 1 non-small cell lung cancer on CT and FDG-PET: relationship with epidermal growth factor receptor protein expression status and survival. *Korean J Radiol.* 2013;14:375–383.)
140. Sasaki H, Shimizu S, Okuda K, et al. Epidermal growth factor receptor gene amplification in surgical resected Japanese lung cancer. *Lung Cancer.* 2009;64:295–300.)

141. Zaibo L, Dacic S, Pantanowitz L, et al. Correlation of cytomorphology and molecular findings in EGFR \pm , KRAS \pm , and ALK \pm lung adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2014;141:420–428.)
142. Park J, Kobayashi Y, Driver Mutations in EGFR, KRAS, and ALK among Treatment Naïve Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma)
143. Doebele RC, Lu X, Sumei C, Maxson DA, Weickhardt AJ, Oton AB, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naïve nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2012; 118: 4502– 4511. doi: 10.1002/cncr.27409 PMID: 22282022)
144. Laack E, Simon R, Regier M, Andritzky B, Tennstedt P, Habermann C, et al. Miliary never-smoking adenocarcinoma of the lung: strong association with epidermal growth factor receptor exon 19 deletion. *J Thorac Oncol.* 2011; 6: 199–202. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181fb7cf1 PMID: 21178715)
145. Shin DY, Na II, Kim CH, Park S, Baek H, Yang SH. EGFR mutation and brain metastasis in pulmonary adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: 195–199. doi: 10.1097/JTO.000000000000069 PMID: 24419416)
146. Togashi Y, Masago K, Kubo T, et al. Association of diffuse, random pulmonary metastasis, including miliary metastases, with epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. *Cancer.* 2011;15:819–825.)
147. (Dacic S (2013) Molecular genetic testing for lung adenocarcinomas: a practical approach to clinically relevant mutations and translocations. *J Clin Pathol* 66(10):870–874)
148. Yamamoto S, Korn RL, Oklu R et al (2014) ALK molecular phenotype in non-small cell lung cancer: CT radiogenomic characterization. *Radiology* 272(2):568–576)
149. Choi CM, Kim MY, Hwang HJ, Lee JB, Kim WS. Advanced adenocarcinoma of the lung: comparison of CT characteristics of patients with anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement and those with epidermal growth factor receptor mutation. *Radiology.* 2015; 275(1):272–9. [PubMed: 25575117]
150. (Halpenny DF, Riely GJ, Hayes S, Yu H, Zheng J, Moskowitz CS, Ginsberg MS. Are there imaging characteristics associated with lung adenocarcinomas harboring ALK rearrangements? *Lung Cancer.* 2014; 86(2):190–4. [PubMed: 25312988])

151. Wang H, Schabath M B, Clinical and CT characteristics of surgically resected lung adenocarcinomas harboring ALK rearrangements or EGFR mutations)
152. Kim TJ, Lee CT, Jheon SH, Park JS, Chung JH. Radiologic Characteristics of Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer With ALK Rearrangement or EGFR Mutations. *The Annals of thoracic surgery*. 2016; 101(2):473–80. [PubMed: 26454747]
153. Zhou JY, Zheng J, Yu ZF, Xiao WB, Zhao J, Sun K, Wang B, Chen X, Jiang LN, Ding W. Comparative analysis of clinikoradiologic characteristics of lung adenocarcinomas with ALK rearrangements or EGFR mutations. *Eur Radiol*. 2015; 25(5):1257–66. [PubMed: 25577516]
154. Rikova K, Guo A, Zeng Q *et al*. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007; **131**: 1190–203
155. Cai W, Li X, Su C *et al*. ROS1 fusions in Chinese patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; **24**: 1822–7.
156. Warth A, Muley T, Dienemann H *et al*. ROS1 expression and translocations in non-small cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases. *Histopathology* 2014; **65**: 187–94.
157. Djekidel M (2013) Radiogenomics and Radioproteomics. *OMICS J Radiology* 2: 115 doi:10.4172/2167-7964.1000115