

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EGFR MUTANT AKCİĞER ADENOKARSİNOM TANILI
HASTALARDA EGFR TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ
TEDAVİSİNİN PROGNOZ VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGÜR ERCAN ERAY

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ATİKE GÖKÇEN DEMİRAY

DENİZLİ-2023

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EGFR MUTANT AKCİĞER ADENOKARSİNOM TANILI
HASTALARDA EGFR TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ
TEDAVİSİNİN PROGNOZ VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGÜR ERCAN ERAY

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ATİKE GÖKÇEN DEMİRAY

DENİZLİ-2023

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Atike Gökçen DEMİRAY danışmanlığında **Arş. Gör. Dr. Özgür Ercan ERAY** tarafından yapılan “EGFR mutant akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda EGFR tirozin kinaz inhibitörleri tedavisinin prognoz ve sağkalım üzerine etkisi” başlıklı tez çalışması 27/10/2023 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Doç. Dr. Atike Gökçen DEMİRAY

ÜYE

Prof. Dr. Arzu Yaren

ÜYE

Prof. Dr. Gamze GÖKÖZ DOĞU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

27/10/2023

Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEL
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında desteklerini esirgemeyen, değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım tez danışmanın sayın Doç. Dr. Atike Gökçen DEMİRAY hocam başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim sırasında kazandırdıkları değerli bilgiler ve eğitime yaptıkları katkıları için tüm hocalarıma, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Varlığı ile hayatıma değer katan, destekleri ile her zaman bana güç veren, sonsuz sevgisi ve anlayışı ile her zaman yanımda olan sevgili eşim ve meslektaşım Gizem ERAY'a,

Hayatım boyunca sevgiyi ve doğruyu, hiç bıkmadan ve yorulmadan tüm anlayış ve destekleri ile gösteren, tüm fedakarlıkları ile bugünlere gelmemde en büyük pay sahipleri olan canım ailem, ilk ve her zaman öğretmenim annem Gülsün ERAY'a, varlığı ile her zaman bana güç veren babam Metin ERAY'a ve kardeşim İrem ERAY'a,

Üzerimde büyük emeği olan, sevgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Melek KARAKOÇ'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgür Ercan ERAY

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKCİĞER ADENOKARSİNOMU.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.1.3. Klinik Bulgular.....	5
2.1.4. Histopatoloji.....	7
2.1.5. Moleküler Patoloji ve İmmün Yanıt.....	8
2.1.6. Görüntüleme ve Tanı	10
2.1.7. Evreleme.....	11
2.1.8. Tedavi.....	13
2.1.9. Prognostik Faktörler ve Sağkalım	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
4. BULGULAR.....	21
4.1. Sosyodemografik Özelliklerin Analizi.....	21
4.2. Histopatolojik ve Klinik Özelliklerin Analizi	22
4.3. Tedavi Kullanımına Göre Analiz.....	24
4.4. TKİ Tedavisi Altında Progresyonsuz Sağkalım Analizi.....	25
4.5. Genel Sağkalım Analizi	35
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADK	Akciğer Adenokarsinomu
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
DDHBT	Düşük Doz Helikal Bilgisayarlı Tomografi
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
FDG	F18-Florodeoksiglukoz
HYT	Hedefe Yönelik Tedavi
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
İNA	İnvaziv Nonmüsinöz Adenokarsinom
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KRAS	Kirsten Sıçan Sarkom Virüsü
KT	Kemoterapi
MET	Mezenkimal Epitelyal Geçiş Geni
NTRK	Nötrofilik Tropomiyozin Reseptör Kinaz
OS	Genel Sağkalım
PD-1	Programlanmış Ölüm Reseptörü - 1
PD-L1	Programlanmış Ölüm Ligandı - 1
PD-L2	Programlanmış Ölüm Ligandı - 2
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PNS	Paraneoplastik Sendrom
PS	Performans Skoru
RT	Radyoterapi
SUV	Standardize Tutulum Değeri
TK	Tirozin Kinaz
TKİ	Tirozin Kinaz İnhibitörü
TPS	Tümör Proporsiyon Skoru
UICC	Union for International Cancer Control
VCSS	Vena Kava Süperior Sendromu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. EGFR TK aktivasyonu ve EGFR kinaz mutasyonları.....	9
Şekil 2. Genel PFS eğrisi	26
Şekil 3. Yaş gruplarına göre PFS eğrisi.....	26
Şekil 4. ECOG Performans Skoruna göre PFS eğrisi.....	27
Şekil 5. Tedavi öncesi CEA değerine göre PFS eğrisi	28
Şekil 6. Hastalık evresine göre PFS eğrisi.....	29
Şekil 7. Metastaz durumuna göre PFS eğrisi.....	29
Şekil 8. Karaciğer metastaz durumuna göre PFS eğrisi.....	30
Şekil 9. Sürrenal metastaz durumuna göre PFS eğrisi.....	31
Şekil 10. TKİ kullanım sırası gruplarına göre PFS eğrisi.....	31
Şekil 11. TKİ altında en iyi yanıtı göre PFS eğrisi	32
Şekil 12. Genel OS eğrisi.....	35
Şekil 13. ECOG Performans Skoruna göre OS eğrisi.....	36
Şekil 14. Tedavi öncesi CEA değerine göre OS eğrisi	36
Şekil 15. Hastalık evresine göre OS eğrisi.....	37
Şekil 16. Metastaz durumuna göre OS eğrisi.....	38
Şekil 17. Beyin metastazı durumuna göre OS eğrisi	39
Şekil 18. Karaciğer metastazı durumuna göre OS eğrisi	39
Şekil 19. TKİ altında en iyi yanıtı göre OS eğrisi.....	40

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2021 WHO Akciğer Adenokarsinom Sınıflaması.....	7
Tablo 2. İnvaziv Nonmüsinöz Adenokarsinom Derecelendirmesi	8
Tablo 3. Akciğer kanseri TNM sınıflaması – T faktörü.....	12
Tablo 4. Akciğer kanseri TNM sınıflaması – N faktörü	13
Tablo 5. Akciğer kanseri TNM sınıflaması – M faktörü.....	13
Tablo 6. TNM sınıflamasına göre evreleme.....	13
Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre veriler	21
Tablo 8. Histopatolojik ve klinik özelliklere göre veriler	23
Tablo 9. SUVmax ve tümör çapının mortaliteyi ayırt etmede öngörücü değerlerinin analizi	24
Tablo 10. Hastaların tedavilerine göre veriler	25
Tablo 11. Hastaların genel PFS değerleri.....	25
Tablo 12. Yaş gruplarına göre PFS karşılaştırmaları	26
Tablo 13. ECOG Performans Skoruna göre PFS karşılaştırmaları	27
Tablo 14. Tedavi öncesi CEA değerine göre PFS karşılaştırmaları.....	28
Tablo 15. Hastalık evresine göre PFS karşılaştırmaları	28
Tablo 16. Metastaz durumuna göre PFS karşılaştırmaları	29
Tablo 17. Karaciğer metastaz durumuna göre PFS karşılaştırmaları	30
Tablo 18. Sürrenal metastaz durumuna göre PFS karşılaştırmaları	30
Tablo 19. TKİ kullanım sırasına göre PFS karşılaştırmaları	31
Tablo 20. TKİ altında en iyi yanıtı göre PFS karşılaştırmaları.....	32
Tablo 21. Sonuçları anlamlı saptanmayan PFS karşılaştırmaları.....	34
Tablo 22. Hastaların genel OS değerleri	35
Tablo 23. ECOG Performans Skoruna göre OS karşılaştırmaları.....	35
Tablo 24. Tedavi öncesi CEA değerine göre OS karşılaştırmaları	36
Tablo 25. Hastalık evresine göre OS karşılaştırmaları.....	37
Tablo 26. Metastaz durumuna göre OS karşılaştırmaları.....	38
Tablo 27. Beyin metastazı durumuna göre OS karşılaştırmaları.....	38
Tablo 28. Karaciğer metastazı durumuna göre OS karşılaştırmaları	39
Tablo 29. TKİ altında en iyi yanıtı göre OS karşılaştırmaları	40
Tablo 30. Sonuçları anlamlı saptanmayan OS karşılaştırmaları	42

ÖZET

EGFR mutant akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda EGFR tirozin kinaz inhibitörleri tedavisinin prognoz ve sağkalım üzerine etkisi

Dr. Özgür Ercan ERAY

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser ilişkili ölümlerin en sık görüldüğü kanser türü olmakla beraber yeni geliştirilen hedefe yönelik tedavilerin klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. EGFR mutasyonu saptanmış olan akciğer adenokarsinomu hastalarında, EGFR TKİ tedavisinin kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Sağkalımı etkileyen faktörlerin bilinmesi, önemi gittikçe artmakta olan bu tedavinin kullanımında, hastanın takip ve tedavisinde fayda sağlayabilecektir. Çalışmamızda tedavisinde EGFR TKİ kullanılan, EGFR mutant akciğer adenokarsinomu hastalarında prognoz ve sağkalımı etkileyebilecek faktörleri inceledik.

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde Ocak 2010 ile Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran, tedavisi sırasında EGFR TKİ kullanılmış EGFR mutant akciğer adenokarsinomu tanılı 153 hasta retrospektif olarak incelendi.

Hastaların demografik özellikleri ve prognostik faktör olabileceği düşünülen parametreleri tarandı. Yaş, cinsiyet, tanı tarihi, sigara kullanım durumu, ailede akciğer kanseri öyküsü, performans skoru, tedavi öncesi CEA değerleri, primer kitlenin tanı anındaki büyüklüğü, primer kitlenin tanı anındaki SUVmax değeri, primer kitlenin yeri, EGFR mutasyonu durumu ve türü, tanı anında T790M mutasyonu varlığı, PDL-1 durumu, tanı anında metastaz durumu, metastaz var ise yeri, TKİ kullanım sırası, almış olduğu TKİ tedavisi, tedavi altında progresyon durumu, son kontrol tarihi ve exitus tarihi bilgileri tarandı.

Sonuç olarak tedavisinde EGFR TKİ kullanılan EGFR mutant akciğer adenokarsinomu hastalarında sağkalım için etkili olabilecek ve klinisyenler için çıkarımlar sağlayabilecek parametreler tespit edilmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısı geniş bir örneklem oluşturmamaktadır. Literatürdeki farklı sonuçların nedenini ortaya koymak için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akciğer adenokarsinomu, EGFR mutasyonu, EGFR TKİ tedavisi, sağkalım, prognoz

SUMMARY

Effect of EGFR tyrosine kinase inhibitors treatment on prognosis and survival in patients diagnosed with EGFR mutant lung adenocarcinoma

Dr. Özgür Ercan ERAY

Lung cancer is the type of cancer with the most common cancer-related deaths worldwide, and newly developed targeted therapies have been shown to improve clinical outcomes. The use of EGFR TKI treatment is becoming increasingly common in patients with EGFR mutations in lung adenocarcinoma. Understanding the factors that affect survival can be beneficial in the use of this treatment, which is becoming increasingly important in the follow-up and treatment of patients. In our study, we examined factors that could affect prognosis and survival in patients with EGFR mutant lung adenocarcinoma treated with EGFR TKI.

Between January 2010 and December 2021, 153 patients diagnosed with EGFR mutant Lung Adenocarcinoma who were treated with EGFR TKI during their treatment were retrospectively examined at Pamukkale University Hospital Medical Oncology Clinic. The demographic characteristics of the patients and parameters that were thought to be prognostic factors were screened. Age, gender, date of diagnosis, smoking status, family history of lung cancer, performance status, CEA values before treatment, size of the primary tumor at the time of diagnosis, SUVmax value of the primary tumor at the time of diagnosis, location of the primary tumor, EGFR mutation status and type, presence of T790M mutation at the time of diagnosis, PDL-1 status, presence of metastasis at the time of diagnosis, location of metastases if present, the order of TKI use, TKI treatment received, progression status during treatment, last follow-up date, and date of death were screened.

As a result, parameters that could be effective for survival in patients with EGFR mutant lung adenocarcinoma treated with EGFR TKI have been identified, which may provide insights for clinicians. The number of patients evaluated in our study does not constitute a large sample. Further studies with a larger number of patients are needed to determine the reasons for different results in the literature.

Keywords: Lung adenocarcinoma, EGFR mutation, EGFR TKI treatment, survival, prognosis

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser ilişkili ölümlerin en sık görüldüğü kanser türüdür(1). Akciğer kanseri küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki farklı histopatolojik gruba ayrılır. Dünya geneli verilerde akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %85'i küçük hücre dışı akciğer kanseri grubundadır. Bu grubun en yaygın histopatolojik alt türü ise akciğer adenokarsinomlardır (ADK)(2).

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların tanı sonrası ilk yıl içinde mortalitesi %50'den fazla olup, 5 yıllık sağkalım %17.8 civarındadır(3). Hastaların yaklaşık %70'i tanı aldığı anda lokal ileri veya metastatik evrede olup, cerrahi tedavi seçenekleri bulunmamaktadır(4). Tanı anında metastatik olan çoğu hastada görülen yüksek mortalite, sağkalımda artış için çok daha etkili sistemik tedavilerin gerekliliğini göstermektedir(2).

Hedefe yönelik tedavi (HYT), ileri evre KHDAK hastalarının önemli bir bölümünde klinik sonuçları iyileştirmiştir(5). Hedeflenebilir gen değişikliklerinin tanımlanması akciğer kanser tedavisini değiştirmiş, kişiselleştirilmiş tedavinin önünü açmıştır(2). Çok merkezli bir çalışmada ADK hastalarının %64'ünde hedeflenebilir onkogenik sürücü mutasyonları gözlemlenmiştir. HYT ile tedavi edilen hastalar, HYT kullanılmayan hastalara göre artmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir(6).

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR, epidermal growth factor receptor), ErbB ailesine ait bir tirozin kinaz reseptörüdür. EGFR sinyal yolağı, hücre proliferasyonu, farklılaşması, ayrılması, sağkalımı ve kanser gelişimi üzerine anahtar rol oynamaktadır(7). EGFR'nin fazla ekspresyonunun, akciğer kanseri dahil çoğu kanser dokusunda yaygın görülen bir durum olup, tümör agresyonu ve kötü klinik sonuçları olduğu bildirilmiştir(8). EGFR tirozin kinazın (TK) uygun olmayan aktivasyonu, tümör hücre apoptozunu kısıtlayıp tümör progresyonuna katkıda bulunmaktadır. EGFR ayrıca integrin yolağı ile etkileşime girerek ve matriks metalloproteinazları aktive ederek hücresel adezyonu değiştirerek, hücre motilitesini ve invazyonunu arttırarak metastazları desteklemektedir. EGFR geninin fonksiyon kazanımı ve aktive edici mutasyonları bazı KHDAK'lerinde ortaya çıkması, yapısal TK aktivitesine yol açar. Bu bulgular EGFR'yi terapötik müdahaleler için rasyonel bir

hedef haline getirip, EGFR'yi hedefleyen yeni antikanser ajanların geliştirilmesini desteklemektedir(4,9).

EGFR mutasyonu saptanmış olan KHDAK hastalarında EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) tedavi olarak kullanılmaktadır. İlk jenerasyon EGFR-TKİ'ler olarak KHDAK'de kullanılmak üzere Erlotinib ve Gefitinib geliştirilmiştir(10). EGFR mutant KHDAK hastalarının büyük çoğunluğu Erlotinib ve Gefitinib ile tedavi yanıtı vermesine rağmen, genellikle tedavi başlangıcından bir yıl sonra progresyon göstermişlerdir. Bu durumun kazanılmış dirence bağlı olduğu, TK reseptörleri üzerinde sonradan gelişen çeşitli mutasyonlardan kaynaklandığı öne sürülmüştür(11). EGFR-TKİ ajanlarda ikinci jenerasyon olarak Afatinib ve Dakomitinib geliştirilmiştir. Üçüncü jenerasyon EGFR-TKİ olarak selektif inhibisyon yapan Osimertinib geliştirilmiştir(10).

Akciğer kanserlerinde demografik özellikler, bazı laboratuvar sonuçları, görüntüleme sonuçları, histopatolojik gruplar, genetik mutasyonları içeren çok sayıda prognostik faktör olarak değerlendirilebilecek faktörleri inceleyen çalışmalar mevcuttur. Hastada tedaviye yanıtı belirleyebilecek prognostik faktörlerin bilinmesi, hastanın takip ve tedavisinde fayda sağlayabilecektir(12–17).

Bu çalışmada EGFR mutasyonu olan, tedavisinde EGFR-TKİ kullanılan ADK hastalarının, prognostik faktörlerle birlikte prognoz ve sağkalıma etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER ADENOKARSİNOMU

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser ilişkili ölümlerin en sık görüldüğü kanser türüdür(1). Dünya çapında 2020 yılı içinde 2.2 milyon yeni kanser vakası görülmüş ve 1.8 milyon kanser nedeni ölüm olmuştur. 2020 yılı için akciğer kanseri, tüm kanserlerin %11.4'ü ile en sık tanı alan ikinci kanser türü olarak bulunmuş ve akciğer kanseri nedeni ölümler, tüm ölümlerin %18'ini oluşturmuştur. Erkeklerde kanser ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Kadında meme kanseri ve kolorektal kanserden sonra insidansı üçüncü sırada olup, kanser ilişkili ölümlerde meme kanserinden sonra ikinci sıradadır. Genel dünya verilerinde erkeklerde kadınlardan ortalama iki kat fazla görülmekte ve iki kat daha fazla mortal seyretmektedir(18,19). Türkiye'de 2020 yılında 41.000 yeni akciğer kanseri vakası görülmüş olup, insidansı 100.000'de olmak üzere erkekte 41.7 ve kadında 8.7 bulunmuştur(20).

Akciğer kanseri KHAK ve KHDAK olarak iki farklı histopatolojik gruba ayrılır. Dünya geneli verilerde akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %85'i küçük hücre dışı akciğer kanseri grubundadır. Bu grubun en yaygın histopatolojik alt türü ise akciğer adenokarsinomudur(2). Türkiye 2020 verilerine göre, 2020 yılında tanı alan 41.000 yeni akciğer kanseri vakasında %80 oranında KHDAK görülmüş, bunun yaklaşık yarısı ADK olarak tanımlanmıştır. ADK içerisindeki cinsiyet dağılımı, akciğer kanserinden farklıdır. Erkeklerde görülen akciğer kanserlerinin %43.2'si ADK olarak bulunurken, kadında görülen akciğer kanserlerinin %68.9'u ADK'dır(20).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Tütün ve tütün ürünleri, tüm akciğer kanseri türlerinin oluşması açısından en önemli etiyolojik etkidir. Tüm dünya çapındaki akciğer kanseri vakalarına bakıldığında, vakaların yaklaşık olarak erkeklerde %80'i, kadınlarda %50'si sigara nedenlidir(21). Doz ve yanıt ilişkisine dair bol kanıt bulunması, sigara ve akciğer kanseri arasındaki nedensel bir ilişki varlığını desteklemektedir(22,23). Sigara içme süresi, sigara içen bireylerde kanser riskinin en önemli belirleyicisidir(24). Bazı çalışmalar, akciğer kanseri gelişme riski açısından sigara içme süresinin, günlük içilen

sigara miktarından daha fazla risk oluşturduğunu göstermiştir(25). Pasif içicilikte akciğer kanseri riski artmıştır. Akciğer kanserlerinin %1.6'sının pasif içicilik kaynaklı olabileceği öne sürülmektedir(26). Sigara içen bireylerle evli sigara içmeyen bireylerin, akciğer kanseri riskinin %20-30 arttığı gösterilmiştir(24).

ADK ile sigara ilişkisi, diğer akciğer kanseri alt türlerinin sigara ile ilişkisinden daha az görülmesine rağmen son yıllarda bu durum değişmiştir. Düşük katranlı ve filtreli sigaralar ile katran solunumu azaldığı ancak nitrozamin solunumun arttığı gösterilmiştir. Filtre ile inhale edilen sigara dumanı bronş içinde daha periferik ulaşabilmektedir. Bu durumun akciğer kanserinde, ADK insidansının artmasında etkisi olduğu öne sürülmüştür(27).

Hava kirliliği, kapalı alanlar ve açık alanlarda akciğer kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Otomobillerin ve fabrikaların neden olduğu kirli havaya, yemek pişirirken açığa çıkan dumanlara, ev dekorasyonu kaynaklı formaldehite uzun süreli maruziyet akciğer kanseri riskini arttırmaktadır(28,29). Açık hava kirliliği çoğunlukla araç egzozundan, ısıtma sistemlerinden ve endüstriyel yanan atıklardan kaynaklanmaktadır. Fosil yakıtların yakılması sonucu oluşan kanserojenler, polisiklik aromatik hidrokarbonları ve arsenik, nikel, krom gibi metalleri içermektedir(30).

İnsan akciğeri için kanserojen olarak kabul edilen ve mesleki maruziyetin rol oynadığı faktörler, alüminyum üretimi, arsenik, asbest, bis-klorometil eter, berilyum, kadmiyum, krom, kok ve kömür gazlaşma dumanları, kristal silika, nikel, radon ve kurum olarak belirlenmiştir(31,32).

İyonize radyasyon akciğer kanser gelişiminde rol oynayan faktörlerdendir. Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek dozda radyasyon maruziyetinin akciğer kanser ile ilişkili bulunmuştur(33).

Beslenme alışkanlıklarının ve bazı besinlerin akciğer kanseri riski üzerine de etkileri olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda retinol ve beta-karoten gibi antikanserojen etkiye sahip olduğu düşünülen birçok mikro besin bulunmuştur. Bu mikro besinlerin çoğu meyve ve sebzelerde bulunmaktadır. Bu sebeple daha fazla meyve ve sebze tüketiminin akciğer kanseri riskini azaltabileceği düşünülmektedir(34).

Kronik inflamasyon, akciğer tüberkülozu, genetik polimorfizmler, immünolojik işlev bozuklukları ADK etiyolojisinde gösterilmiş diğer faktörlerdir(24,35–37).

2.1.3. Klinik Bulgular

Çoğu hasta ADK tanısı aldığıında semptomatiktir ve ileri evrededir. Hastaların başvuru semptomları akciğer kanserine spesifik olmayan sistemik şikayetler (halsizlik yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık vb.) olabileceği gibi, primer tümörün veya metastazlarının neden olduğu spesifik şikayetler de olabilmektedir. Hastaların az bir kısmı ise paraneoplastik sendromlar (PNS) ile bulgu verebilmektedir(38).

2.1.3.1. Primer Tümöre Bağlı Semptomlar

Öksürük, hastaların %75'inde mevcut olup primer tümöre bağlı en yaygın semptomdur. Çoğu vakada bronş içindeki kitleye ya da obstrüksiyon sonrası oluşan tıkanmaya sekonder ortaya çıkar. Nefes darlığı, hastaların %60'ında görülmektedir. Genelde tümörün havayolunu tıkaması nedeniyle olmaktadır. Aralıklı olarak görülen göğüs ağrısı, tanı anında %50 hastada mevcuttur. Tümörün toraks yapılarına yayılımı nedeniyle olabilmektedir. Hemoptizi, hastaların %35'inde mevcuttur. Hemoptizinin en yaygın nedeni akut bronşit olmasına rağmen, 40 yaş üstü hemoptizisi olan hastalarda kanserden şüphelenilmelidir(39,40).

2.1.3.2. İntratorasik Yayılıma Sekonder Semptomlar

Tanı alan hastaların %40 başvuru nedeni intratorasik nedenli semptomlardır. İntratorasik yayılım tümörün invazyonu şeklinde olabileceği gibi lenfanjitik olarak da yayılabilmektedir(38).

Ses kısıklığı rekürren laringeal sinir paralizisine bağlı %2-18 hastada görülebilir. Frenik sinir paralizisi, nefes darlığı ile kendini gösterebilir(39). Brakial pleksopati ve sinir kökleri boyunca ağrı ile karakterize bir süperior pulmoner sulkus tümörü olan Pancoast tümörüne bağlı Horner sendromu görülebilir(41). Göğüs duvarına invazyon sürekli devam eden bir plöretik ağrı ile görülebilir. Plevral yayılım kendini plevral kalınlaşma, plevral efüzyon, solunum seslerinde azalma, nefes darlığı ile gösterebilir(42). Süperior vena kavaya dışarıdan bası ile vena cava süperior sendromu (VCSS) oluşabilir ve kendini üst vücut yarısında, kollarda ve omuzlarda dilate venler, yüzde şişme, pletore ile gösterebilir(43). Nadiren de olsa perikardiyal efüzyon ve kardiyak tamponad görülebilmektedir(44).

2.1.3.3. Ekstratorasik Yayılma Sekonder Semptomlar

Hastaların yaklaşık üçte biri ekstratorasik yayılım semptomları ile bulgu verir. Ekstratorasik yayılma genelde kemik, karaciğer, beyin, adrenal bezler, lenf nodları ve spinal korda olmaktadır(38).

Beyin metastazı akciğer kanseri hastalarında %18-61 arası görülmektedir(45). Baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbet, fokal nörolojik bozukluklar, konfüzyon veya kişilik değişiklikleri ile belirti verebilmektedir(38). KHDAK hastalarında beyin metastazı olma ihtimali, primer tümörün büyüklüğü, intratorasik lenf nodu evresi ve hücre tipi ile ilişkilidir(46).

Kemik metastazı, ağrı ve spontan kırık ile kendini gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, ADK'nin diğer kanser tiplerine göre daha fazla kemik metastazı yaptığı gösterilmiştir(47). KHDAK hastalarında kemik metastazı insidansına bakılan başka bir çalışmada, insidans %13.2 olarak bulunmuş ve ADK subtipi kemik metastazı için risk faktörü olarak gösterilmiştir(48).

Karaciğer metastazı epigastrik ağrı, iştahsızlık ve ileri dönemlerde sarılık ile kendini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada akciğer kanseri hastalarında karaciğer metastazı %20 oranında olduğu gösterilmiş ve KHAK hastalarında, KHDAK hastalarına göre daha fazla görülmüştür(47). Transaminaz düzeylerinin artması genelde nadirdir(38).

Adrenal beze olan metastazlar genellikle asemptomatiktir. KHDAK hastalarının %15'inde görülmektedir(49).

2.1.3.4. Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptomlar

Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %10'u PNS ile ilişkili semptomlar gösterirler. PNS, tümör tarafından veya tümöre cevap olarak üretilen biyoaktif maddeler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Hastalığın her döneminde ortaya çıkabilir(38). Endokrin olarak cushing sendromu, uygunsuz ADH sendromu, malign hiperkalsemi, karsinoid sendromlar görülebilir. Nörolojik olarak Lambert-Eaton myastenik sendromu, periferik nöropati ve kortikal serebellar dejenerasyon görülebilir. Bunlar dışına hematolojik PNS'ler, venöz tromboemboli gibi hiperkoagülabilité durumları, hipertrofik pulmoner osteoartropati de görülebilmektedir(38,50).

2.1.4. Histopatoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından akciğer kanseri sınıflandırılması 2021 yılında güncellenmiştir. Akciğer tümör sınıflaması yapılırken, öncelikle morfoloji kullanılmakta, immünohistokimya ve moleküler tekniklerle desteklenmektedir. Yeni WHO sınıflaması içindeki Adenokarsinom sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Yeni WHO sınıflandırmasında invaziv adenokarsinom, nonmüsinöz ve müsinöz olmak üzere 2 ana kategoriye bölünmüştür. Nonmüsinöz tip ile klinik pratikte daha sık karşılaşılmaktadır. Müsinöz tip ise invaziv adenokarsinomların %3-10’unu oluşturmaktadır(51).

Tablo 1. 2021 WHO Akciğer Adenokarsinom Sınıflaması(51)

Adenokarsinom
Minimal İnvaziv Adenokarsinom
Minimal İnvaziv Adenokarsinom, Nonmüsinöz
Minimal İnvaziv Adenokarsinom, Müsinöz
İnvaziv Nonmüsinöz Adenokarsinom
Lepidik Adenokarsinom
Asiner Adenokarsinom
Papiller Adenokarsinom
Mikropapiller Adenokarsinom
Solid Adenokarsinom
İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom
Miks İnvaziv Müsinöz ve Nonmüsinöz Adenokarsinom
Kolloid Adenokarsinom
Fetal Adenokarsinom
Adenokarsinom, Enterik Tip
Adenokarsinom, NOS

İnvaziv Nonmüsinöz Adenokarsinomlar (İNA), morfolojik ve immünohistokimyasal olarak glandüler farklılaşma kanıtı olan ve diğer adenokarsinom türleri için kriterleri karşılamayan tümörlerden oluşmaktadır(51). Yeni sınıflamada akciğer kanserinin en yaygın alt tipi olan İNA için bir derecelendirme sistemi getirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. İnvaziv Nonmüsinöz Adenokarsinom Derecelendirmesi(51)

Derece	Paternler
1.Derece (İyi Diferansiye)	Lepidik baskın ve <20% yüksek dereceli patern*
2.Derece (Orta Diferansiye)	Asiner ve Papiller baskın ve <20% yüksek dereceli patern*
3.Derece (Kötü Diferansiye)	Herhangi bir tümör ve >20% yüksek dereceli patern*

*Yüksek dereceli patern: Mikropapiller, solid, kribriform ve kompleks glandüler paterneler

2.1.5. Moleküler Patoloji ve İmmün Yanıt

Onkojenik sürücü mutasyonları, akciğer adenokarsinomunun moleküler karakterizasyonu ile tanımlanır. Akciğer adenokanseri için bu mutasyonları bazıları neredeyse benzersizdir (EGFR ekzon 19 delesyonları, ekzon 21 nokta mutasyonları, EML4-ALK translokasyonları). Nokta mutasyonları, çerçeve içi delesyonları, translokasyonlar mevcut tedavilerde onaylanmış ajanlarla hedeflenebilir genetik değişikliklerdir. Bunlara örnek olarak EGFR, ALK, BRAF, RET, NTRK1-3, ROS1, MET ve KRAS verilebilir(51).

Bağışıklıktan kaçış, tümör hücrelerinin konağın immün yanıtından kaçmak, büyümek ve uzak organlara yayılmak için kullandığı ana yollardan bir tanesidir. Programlanmış Ölüm Reseptörü -1'in (PD-1) kanser bağışıklığının düzenlenmesinde önemli yeri bulunmaktadır(52).

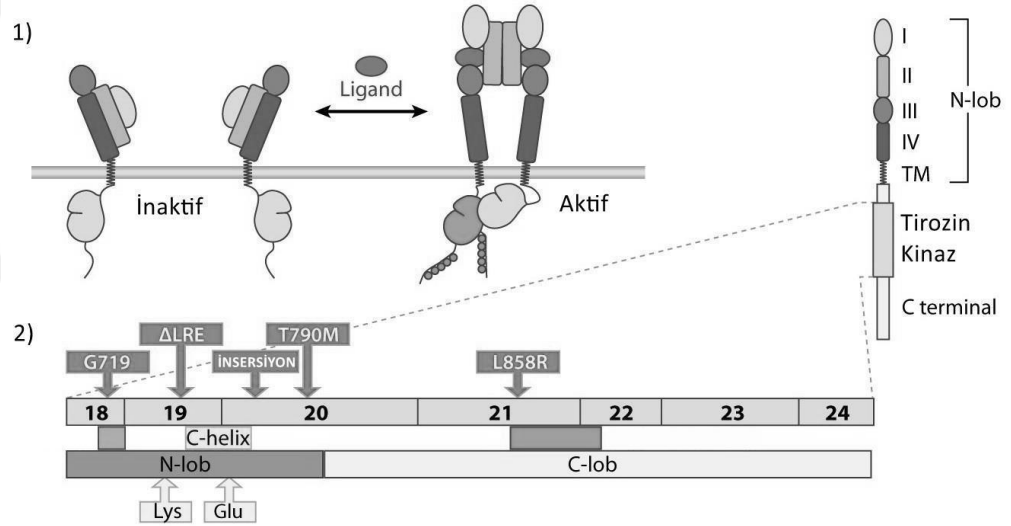
2.1.5.1. EGFR Mutasyonu

EGFR, ErbB ailesine ait bir tirozin kinaz reseptörüdür. ErbB ailesi HER1(EGFR/erbB1), HER2(neu/erbB2), HER3(erbB3) ve HER4(erbB4) TK reseptörlerini içermektedir(4).

TK reseptörlerinin, ekstraselüler bölgede bir ligand bağlanma bölgesi, tek transmembran sarmalı ve sitoplazmik bölgeleri mevcuttur. Sitoplazmik bölge TK aktivitesine sahip olan bölgedir(53). Ekstraselüler ligand bağlandıktan sonra, EGFR reseptörü dimerize olur ve sitoplazmik TK aktivitesi sağlanır(54) (Şekil 1). İntraselüler sinyaller için RAS-RAF-MEK-MAPK yolağı, PI3K-PTEN-AKT yolağı ve STAT yolağı kullanılır(4). EGFR sinyal yolağı, hücre proliferasyonu, farklılaşması, ayrılması, sağkalımı ve kanser gelişimi üzerine anahtar rol oynamaktadır(7). Bu

yapıdaki değişiklik ve mutasyonlar, yapısal anormalliklerin gelişmesine ve hastalıklara yol açar(53). KHDAK hastalarının yarısında EGFR fazla ekspresyonu gözlemlenmiş ve kötü prognoz ile korele bulunmuştur(55).

EGFR-TK'nin uygun olmayan aktivasyonu, tümör hücre apoptozunu kısıtlayıp tümör progresyonuna neden olmaktadır. EGFR ayrıca integrin yolağı ile etkileşime girerek ve matriks metalloproteinazları aktive ederek hücrel adezyonu değiştirerek, hücre motilitesini ve invazyonunu artırarak metastaz oluşumunu arttırmaktadır. EGFR geninin fonksiyon kazanımı ve aktive edici mutasyonları bazı KHDAK'lerinde ortaya çıkması, yapısal TK aktivitesine yol açar. Bu bulgular EGFR'yi terapötik müdahaleler için rasyonel bir hedef haline getirip, EGFR'yi hedefleyen yeni antikanser ajanların geliştirilmesinin önünü açmaktadır(4,9).



Şekil 1. EGFR TK aktivasyonu ve EGFR kinaz mutasyonları(54).

1) Ekstraselüler ligand bağlandıktan sonra, EGFR reseptörü dimerize olur ve sitoplazmik TK aktivitesi sağlanır. 2) Ekzon sınırlarını gösteren harita, EGFR-TK alanı içindeki bölgelerin konumunu gösterir. Burada mutasyonlar, liganddan bağımsız bir mekanizma ile kinaz aktivitesini aktive eder.

Nükleotid değişimlerine göre mutasyonlar üç sınıfa ayrılmıştır. Sınıf 1 mutasyonlar ekzon 19 tarafından kodlanan 4-6 amino asidin kaybı ile sonuçlanan kısa çerçeve içi silinmeleri içerir. Sınıf 2 mutasyonlar, ekzon 18-21 arası oluşabilecek tek nükleotid değişikliklerini içerir. Sınıf 3 mutasyonlar çoğunlukla ekzon 20'de olmak üzere çerçeve içi duplikasyonlar ve/veya insersiyonlardan oluşmaktadır. Tüm TK mutasyonlarının %85-90'ını oluşturan ekzon 19 sınıf 1 delesyonları ve ekzon 21 L858R mutasyonlarıdır(54). İlk raporlar ekzon 19 delesyonları ve L858R mutasyonlarının

neredeyse eşit bir dağılım gösterdiğini öne sürse de daha sonra yapılan çalışmaların sonuçlarında delesyonların, nokta mutasyonlarından daha sık olduğu bulunmuştur(56).

Yapılan bir çalışmada EGFR aktive edici mutasyonlarının, uzak doğu kökenli olmak ile, adenokarsinom alt türünün olması ile, kadın cinsiyet ile ve hiç sigara içmemiş olmak ile korele olduğu bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla (kadında %42, erkek %14); hiç sigara içmemiş olan hastalarda sigara içenlere göre daha fazla (hiç sigara içmemiş %51 – sigara içmiş %10); adenokarsinom alt türünde, diğer alt türlere göre daha fazla (adenokarsinom %40, diğerleri %3) olduğu gözlemlenmiştir(56).

2.1.5.2. Programlanmış Ölüm Reseptörü

CD28/CTLA4 ailesinin moleküllerinin, fizyolojik yanıtla birlikte immün süreçte önemli rolü vardır. Bunlarla birlikte Programlanmış Ölüm Reseptörü-1 (PD-1), Programlanmış Ölüm Ligandı-1(PD-L1) ve Programlanmış Ölüm Ligandı-2 (PD-L2) doğrudan kanser bağışıklığının düzenlenmesinde yer almakta ve en önemli inhibitör kontrol noktalarından biri olarak kabul edilmektedir.

Lenfositlerdeki PD-1 in tümör hücrelerinde veya başka lökositlerde bulunan PD-L1 ile ilişkisi immün hücre fonksiyonunu azaltan moleküler yolakları tetikler. PD-1/PD-L1 blokajı, T hücrelerin aktivasyonuna yol açarak kanser hücrelerini tanımasını ve saldırmasını sağlar(52).

2.1.6. Görüntüleme ve Tanı

Akciğer kanseri görüntülemelerinde akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), düşük doz helikal bilgisayarlı tomografi (DDHBT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve PET-BT kullanılabilecek yöntemlerdendir.

ADK'nin akciğer grafisinde tipik görünümü soliter pulmoner nodül şeklinde olmakla birlikte (%43), ikinci en sık görünümü konsolidasyondur (%30)(57). Akciğer grafisinin tümör tespiti için sensitivitesi yaklaşık 1 cm çaptır. Bu boyuttaki tümörlerde bronşiyal ve vasküler epitelin bozulmuş olma potansiyeli mevcut olup, 10⁹'dan fazla hücre içermektedirler(58).

BT periferel akciğer lezyonlarını tespit etmede akciğer grafisine göre daha üstündür. DDHBT taramaları, daha kısa tarama süresi, daha düşük radyasyon maruziyeti ve daha gelişmiş teşhis doğruluğuna sahiptir. Bu teknik, tüm toraksı çok

kısa bir süre içinde (bir veya iki nefes tutma) görüntüleyebilir. 1-5 mm kadar küçük nodüller modern DDHBT teknolojisi ile gösterilebilir(58).

F18 Florodeoksiglukoz (FDG) PET-BT, çoğu uluslararası kılavuzda akciğer kanseri evrelemesi için noninvaziv bir teknik olarak benimsenmiştir(59). Standardize tutulum değeri (SUV, standardized uptake value) FDG tutulumunun bir ölçümü olarak kullanılır. SUVmax klinik pratikte en yaygın kullanılan metotlardan olup, neoplazmın glukoz metabolizmasının yarı-niceliksel indikatörü olarak kabul edilmektedir. Tüm vücut FDG PET-BT görüntülemesi, bilinmeyen uzak lenf nodu ve organ metastazlarını göstermede kullanılabilir. Çok sayıda çalışma KHDAK hastalarında SUVmax değerinin prognostik ve prediktif değerini göstermiştir(60).

Histopatolojik tanı için çeşitli yöntemler mevcuttur. Tümör yerleşimine göre girişimsel yöntem tercih edilmektedir. Tanı için girişimi minimize etmeye ve mümkünse tek girişimde tanıya ulaşmaya ve evrelendirmeye çalışmak önemlidir. Tanı için sıkça kullanılan yöntemler bronkoskopi, torasik iğne aspirasyonu, endobronşiyal ultrasonografi, transbronşiyal aspirasyon, torasentez ve plevral biyopsidir(61).

2.1.7.Evreleme

Akciğer kanserinin evrelemesi hasta için optimal tedavi seçeneklerinin bulunması, prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için gereklidir(62). AK evrelemesinde kullanılan TNM sınıflaması, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) verileri ve analizleri ile American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC) tarafından en son 8. Baskı olarak güncellenmiştir. (62).

TNM sınıflamasının üç faktörü bulunmaktadır. T, primer tümörün özelliklerini (Tablo 3); N, bölgesel lenf nodu tutulumunu (Tablo 4); M, uzak metastazları (Tablo 5) içermektedir. TNM sınıflamasına göre evreleme Tablo 6’da detaylandırılmıştır.

Tablo 3. Akciğer kanseri TNM sınıflaması – T faktörü(62)

T	Tanımlama
Tx	Bronkopulmoner sekresyon ve yıkamalarda tümör hücreleri görülen ancak görüntüleme ve bronkoskopi ile görüntülenemeyen tümör
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ: Skuamöz karsinoma in situ Adenokarsinoma in situ (saf lepidik patern, en geniş yerinde ≤ 3 cm)
T1	En geniş yerde boyut ≤ 3 cm Havayolu lokalizasyonu: Lober bronş içinde veya distalinde Lokal invazyon yok
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom*
T1a**	En geniş yerde ≤ 1 cm
T1b	$1\text{ cm} < \text{En geniş yerde boyut} \leq 2\text{ cm}$
T1c	$2\text{ cm} < \text{En geniş yerde boyut} \leq 3\text{ cm}$
T2	Aşağıdakilerden herhangi bir tanesi: $3\text{ cm} < \text{En geniş yerde boyut} \leq 5\text{ cm}$ - Havayolu lokalizasyonu: Karinadan uzaklığı bağımsız olarak ana bronşa invazyon veya atelektazi veya obstrüksiyon olması - Hiler bölgeye yayılan pnömonit - Lokal invazyon: Visseral plevra
T2a	$3\text{ cm} < \text{En geniş yerde boyut} \leq 4\text{ cm}$
T2b	$4\text{ cm} < \text{En geniş yerde boyut} \leq 5\text{ cm}$
T3	Aşağıdakilerden herhangi bir tanesi: $5\text{ cm} < \text{En geniş yerde boyut} \leq 7\text{ cm}$ - Lokal invazyon: Göğüs duvarına direk invazyon (süperior sulkus tümörleri dahil), parietal plevra, frenik sinir veya parietal perikard. - Primer tümörle aynı lobda ayrı tümör nodülü/nodülleri
T4	Aşağıdakilerden herhangi bir tanesi: $7\text{ cm} \leq \text{En geniş yerde boyut}$ - Havayolu lokalizasyonu: Karina veya trakea invazyonu - Lokal invazyon: diyafram, mediastinum, kalp, büyük damarlar, rekürren laringeal sinir, özofagus veya vertebra. - Primer tümör ile ipsilateral farklı lobda ayrı tümör nodülü/nodülleri

*Minimal invaziv adenokarsinom: Saf lepidik patern, en geniş yerde $\leq 3\text{ cm}$ ve invazyon $\leq 5\text{ mm}$

** Bronş duvarı ile sınırlı invaziv komponente sahip nadir görülen yüzeysel yayılan tümörler, ana bronş yayılımına ve boyutuna bakılmaksızın T1a olarak sınıflandırılır.

Tablo 4. Akciğer kanseri TNM sınıflaması – N faktörü(62)

N	Tanımlama
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodu tutulumu (intrapulmoner nodlara direk yayılım da dahil)
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu tutulumu
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarından herhangi birinin tutulumu

Tablo 5. Akciğer kanseri TNM sınıflaması – M faktörü(62)

M	Tanımlama
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Primer tümörün kontralateral lobunda ayrı tümör nodül/nodülleri veya plevral/perikardiyal nodülleri olan tümörler veya malign efüzyon
M1b	Tek ekstratorasik metastaz
M1c	Bir veya birden fazla organa çoklu ekstratorasik metastaz

Tablo 6. TNM sınıflamasına göre evreleme(62)

Evresi	TNM Tanımlaması
Okült Karsinom	TxN0M0
Evre 0	TisN0M0
Evre I	Evre IA1 T1aN0M0, T1miN0M0
	Evre IA2 T1bN0M0
	Evre IA3 T1cN0M0
	Evre IB T2aN0M0
Evre II	Evre IIA T2bN0M0
	Evre IIB T(1-2)N1M0, T3N0M0
Evre III	Evre IIIA T(1-2)N2M0, T3N1M0, T4N(0-1)M0
	Evre IIIB T(1-2)N3M0, T(3-4)N2M0
	Evre IIIC T(3-4)N3M0
Evre IV	Evre IVA Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1(a-b)
	Evre IVB Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1c

2.1.8. Tedavi

ADK’de tedavi hastalığın evresi, histolojisi, genetik değişiklikleri ve hastanın durumuna bağlı olarak değişmektedir. Genel tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi

(RT), kemoterapi (KT), immünoterapi, moleküler hedefli terapilerdir. Bu tedaviler tek tek veya kombine olarak da kullanılabilir. Bu tedaviler tek tek veya kombine olarak da kullanılabilir.

Küratif amaçlı cerrahi rezeksiyon, medikal olarak uygun olan erken evre hastalarında (Evre I ve Evre II ve bazen cerrahi sırasında N2 lenf nodu tutulumu fark edildiğinde Evre IIIA'lar da olmak üzere) önerilmektedir(5). Cerrahiye kabul etmeyen veya yüksek preoperatif risk nedeniyle cerrahi yapılamayan hastalarda küratif RT önerilmektedir(63). Stereotaktik vücut radyoterapisi tercih edilen yöntem olup lokal hastalığı kontrolü 5 yıllık yaklaşık %90'dır(63).

Opere edilen hastalarda kalmış olabilecek mikro metastazlar, hastada ileride nüks görülmesine neden olabilmektedir. Genel sağkalımı (OS, overall survival) arttırmak ve hastaya kür sağlayabilmek açısından adjuvan KT'ler önemli tedavi stratejilerindendir(64). Adjuvan KT için ilk tercih sisplatin içeren rejimler olmaktadır. Önde gelen ve çalışmaları en çok olan kombinasyon ise sisplatin-vinorelbindir(63). Evre IA için postoperatif KT kötü sonuçlar vermiştir. Evre IB için küçük bir genel yarar bulunmuştur(65). Yapılan alt grup analizi bulunun yararın genelde tümör boyu 4 cm üstü olan hastalardan kaynaklandığı gösterilmiştir(66). Adjuvan KT evre II ve IIIA hastalar için önerilmektedir. 5 yıllık ölüm riskini %5.4 oranında azaltmaktadır(67).

KHDAK hastaların yaklaşık %30'u lokal ileri (T3-4, N2-3, Evre IIIA-C) evrededir(5). Rezeksiyon yapılabilecek evre III hastalarda adjuvan KT önerilmektedir. Evre III hastaların çoğunda rezeksiyon yapılamamakta olup, mevcut standart ilk sıra tedavi eşzamanlı kemo-radyoterapidir. Platin bazlı KT lokal ileri KHDAK tedavisinin önemli bölümünü oluşturmakta olup, rezeksiyon yapılabilen tümörlerde olduğu gibi rezeksiyon yapılamayan tümörlerde de sağkalımı arttırmaktadır(63).

Evre IV hastalarda tedavinin asıl amacı hayat kalitesini arttırmak ve sağkalımı uzatmaktır. Tedavi kararı verilmeden hedefe yönelik tedavi için moleküler testlerin (özellikle EGFR, ALK, ROS1) ve PDL-1 için immünohistokimyasal testlerin yapılması önerilmektedir(68). Metastatik hastalarda semptom palyasyonu veya bölgesel belirti veren beyin metastazları gibi durumlar dışında cerrahi tedavi önerilmemektedir(69). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Skoru (PS) 0-1 olan ve KT planlanacak hastaların, ikili sitotoksik kombinasyon tedavisi alması ve tedavinin platin bazlı olması önerilmektedir. PS 2 olan ve agresif

tedavi istenen hastalarda risk-yarar göz önünde bulundurularak KT planlanabilmektedir(68).

HYT ileri seviye KHDAC hastalarının önemli bir kısmında iyi klinik sonuçlar vermektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF V600E, MET, NTRK genetik değişikliklerini hedeflemektedir. Hedeflenebilir bir genetik değişiklik olmaması durumunda PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesi tedavi kararında yararlı olmaktadır(5).

2.1.8.1. EGFR-TKİ Tedavisi

ADK hastalarında sürücü mutasyonlarının tanımlanmasıyla birlikte etkin kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesinin önü açılmıştır. EGFR'yi hedefleyen çeşitli TKİ'ler klinik deneylerde test edilmiş ve kullanım onayı almıştır(70).

Birinci jenerasyon EGFR-TKİ'ler olarak KHDAC'de kullanılmak üzere erlotinib ve gefitinib geliştirilmiştir(71). Erlotinib ve gefitinib, kanser hücreleri tarafından hücre içine alınıp ATP'nin fosfat bağlanma bölgesine rekabetçi ve geri dönüşümlü olarak bağlanmakta ve inhibisyon yapmaktadır. Yapılan bu inhibisyon otofosforilasyon ve aşağı akış sinyal yollarının aktivasyonunu inhibe ederek, proliferasyon inhibisyonuna ve kanser hücrelerinde apoptozun aktivasyonuna yol açmaktadır(72). EGFR mutant hastalarda birinci jenerasyon EGFR-TKİ kullanımının platin bazlı KT ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarında, birinci jenerasyon EGFR-TKİ'nin daha uzun progresyonsuz sağkalım (PFS, progression free survival) sağladığı gösterilmiştir(73,74). EGFR mutant KHDAC hastalarının büyük çoğunluğu erlotinib ve gefitinib ile tedavi yanıtı vermesine rağmen, genellikle tedavi başlangıcından bir yıl sonra progresyon göstermişlerdir. Bu durum kazanılmış dirence bağlı düşünülmüş olup, TK reseptörleri üzerinde sonradan gelişen çeşitli mutasyonlardan kaynaklandığı öne sürülmüştür(11).

Kazanılmış direncin gelişmesine neden olan en yaygın mekanizma, EGFR geni ekzon 20 kodon 790'da meydana gelen Treonin>Metiyonin değişimi olup(T790M), birinci jenerasyon TKİ ile tedavi edilen hastaların %50-60'ında görülmektedir(75). T790M mutasyonu ATP'nin bağlanma afinitesini arttırıp, birinci jenerasyon EGFR-TKİ'nin bağlanma afinitesini azaltmakta ve birinci jenerasyon EGFR-TKİ varlığında bile TK alanına ATP bağlanarak TK aktivasyonunun sağlanmasına neden olabilmektedir(76).

Bu kazanılmış dirence karşı ikinci jenerasyon EGFR-TKİ'ler olan afatinib ve dakomitinib geliştirilmiştir. Bu ajanların TK bölgesi kodon 797'deki sisteine geri dönüşümsüz ve kovalent bağlanmakta ve TK aktivitesini daha güçlü inhibe etmektedir(77). İlk sıra tedavide ilk jenerasyon EGFR-TKİ'lere göre daha uzun PFS sağladıkları gösterilmiştir(78,79). Ancak klinik çalışmalarda afatinibin, birinci jenerasyon EGFR-TKİ sonrası progresyon gösteren hastalarda kısıtlı anti tümöral aktivite gösterdiği görülmüştür(80,81). Ayrıca afatinibin ve dakomitinibin, TK reseptörlerine bağlanma şekilleri nedeniyle toksisitelerinin daha yüksek olduğu ve bu sebeple bazı hastalarda kazanılmış direnci yenebilecek dozlarda tedavi verilemeyebileceği görülmüştür(10).

Üçüncü jenerasyon EGFR-TKİ olarak selektif olarak geri dönüşümsüz inhibisyon yapan osimertinib geliştirilmiştir. Osimertinib selektif bağlanması nedeniyle ciddi yan etkileri, diğer EGFR-TKİ'lere göre daha az sıklıkla oluşturmaktadır(82). İlk jenerasyon EGFR-TKİ sonrası T790M ile kazanılmış direnç geliştirmiş hastalarda yapılan bir faz 3 çalışmasında osimertinib ve platin bazlı KT karşılaştırılmış ve osimertinibin KT'ye göre daha uzun PFS sağladığı gösterilmiştir(83). Bu sonuçlardan sonra gefitinib, erlotinib, afatinib tedavisi sonrası gelişen T790M kazanılmış direncinde kullanılması onaylanmış ve önerilmiştir. Daha yakın zamanlı çalışmalarda osimertinibin ilk sıra tedavide, birinci jenerasyon EGFR-TKİ'lere göre daha uzun PFS sağladığı gösterilmiştir(82).

Birinci jenerasyon EGFR-TKİ'lerin ortaya çıkması ile EGFR mutant KHDAAK tedavisi değişmiş ve ilk sırada tek ajan tedavi olarak birinci jenerasyon EGFR-TKİ'ler çoğunlukla tercih edilmiştir. Ancak güncel çalışmalarda gösterilen ikinci ve üçüncü sıra EGFR-TKİ'lerin daha uzun PFS sonuçlarıyla birlikte, ilk sıra tedavide artık değişikliğe gidilmektedir(78,79,82). İlk sıra tedavide hasta uygunluğuyla birlikte tek ajan ikinci ya da üçüncü sıra EGFR-TKİ'ler veya KT ile kombine halde birinci jenerasyon EGFR-TKİ'ler daha uygun tedavi seçenekleri olarak görülmektedir. Ancak KT ile kombine birinci jenerasyon EGFR-TKİ'lerin artmış toksisite ile ilişkili bulunması nedeniyle hastaların çoğunda ilk sıra tek ajan ikinci veya üçüncü jenerasyon EGFR-TKİ tercih edilmektedir(84,85).

2.1.9. Prognostik Faktörler ve Sağkalım

ADK ve KHDAK için birçok prognostik faktörlerle ilgili çalışmalar mevcuttur. Hastanın yaşının, cinsiyetinin, sigara kullanımının, performans durumunun, mevcut komorbidite sayısının, tanı anındaki karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyelerinin, tanı anındaki metastaz sayısının ve metastaz yerlerinin, hastalık evresinin, tümör histopatolojisinin, tanı anındaki SUVmax değerinin ve tümörün büyüklüğünün ve genetik mutasyonların prognostik faktörler olarak gösterilen önemli kriterlerdir(16,86–89).

Bazı çalışmalarda yaşın prognostik faktör olduğu, bir çalışmada 60 yaşın altının, başka bir çalışmada ise 70 yaşın altının iyi prognoz bulgusu olduğu gösterilmiştir(86,90).

Kadın cinsiyet birçok çalışmada iyi prognostik faktör olarak bulunmuş olup daha yavaş hastalık progresyonu ve daha iyi EGFR-TKİ yanıtı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(87,90).

EGFR mutasyonunun ADK hastalarında iyi prognozla ilişkili olabileceği gösterilmiştir(91). EGFR mutasyonu olan hastaların EGFR TKİ tedavisine daha iyi yanıt verdiği gösterilen başka bir çalışmada, PFS, kadın cinsiyette ve sigara öyküsü olmayanlarda daha uzun bulunmuştur. Bu durumun kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre daha az sigara öyküsü olmasına ve EGFR mutasyonu oranının daha yüksek olmasına bağlı olabileceği, bu durumun sonucu olarak EGFR-TKİ'ye daha iyi yanıt ve daha uzun PFS ile sonuçlanmış olabileceği düşünülmüştür(87).

Yapılan bir çalışmada sigara içmemiş olan bireylerin, sigara içen/bırakmış bireylere göre daha uzun OS sahibi olduğu gösterilmiş, ancak PFS açısından anlamlı fark saptanamamıştır(92).

CEA'nın genel sağkalım açısından prognostik bir faktör olduğunu gösteren bir çalışma(87) mevcut olduğu gibi başka bir çalışmada da CEA yüksekliğinin, sigara içen/bırakmış hastalarda daha çok görüldüğü gösterilmiştir(92).

Primer tümörün PET ile ölçülen SUVmax değerinin 12'den düşük olmasının iyi prognostik faktör olduğu ve daha uzun PFS sağladığı gösterilmiştir(87).

Evre 4 ADK hastalarında yapılan bir çalışmada beyin, kemik ve karaciğer metastazlarının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(93).

TNM evrelemesi için yapılan çalışmalarda 5 yıllık genel sağkalım oranları Evre IA1 için %92, Evre IA2 için %83, Evre IA3 için %77, Evre IB için %68, Evre IIA için %60, Evre IIB için %53, Evre IIIA için %36, Evre IIIB için %26, Evre IIIC için %13, Evre IVA için %10, Evre IVB için %0 olarak verilmiştir(94).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza başlanmadan önce Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 14/12/2021 tarih ve 22 sayılı toplantıda E-60116787-020-145186 sayılı onay kararı alındı.

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde Ocak 2010 ile Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran, tedavisi sırasında EGFR TKİ kullanılmış EGFR mutant Akciğer Adenokarsinomu tanımlı hastaların çalışmaya alınması planlandı.

Takibi hastanemizde yapılmayan, akciğer adenokarsinomu dışında eş zamanlı ikinci kanser tanısı olan, araştırma kriterlerine hasta dosyası ve hastane bilgi sistemi üzerinden ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Kriterlerimize uyan, tedavisi sırasında EGFR TKİ tedavisi kullanılmış, akciğer adenokarsinomu tanımlı 153 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve prognostik faktör olabileceği düşünülen parametreleri tarandı. Yaş, cinsiyet, tanı tarihi, sigara kullanım durumu, ailede akciğer kanseri öyküsü, performans skoru, tedavi öncesi CEA değerleri, primer kitlenin tanı anındaki büyüklüğü, primer kitlenin tanı anındaki SUVmax değeri, primer kitlenin yeri, EGFR mutasyonu durumu ve türü, tanı anında T790M mutasyonu varlığı, PDL-1 durumu, tanı anında metastaz durumu, metastaz var ise yeri, TKİ kullanım sırası, almış olduğu TKİ tedavisi, tedavi altında progresyon durumu, son kontrol tarihi ve exitus tarihi bilgileri hasta dosyalarından ve hastane bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak tarandı ve kaydedildi.

Performans durumu hesaplanmasında ECOG performans ölçeği kullanıldı. Tanı anındaki hastalık evresi lokal erken, lokal ileri ve metastatik olarak gruplandırıldı ve evrelemede TNM evrelemesi kullanıldı. Evre 1 ve 2 hastalar lokal erken, Evre 3 hastalar lokal ileri ve Evre 4 hastalar metastatik olarak kaydedildi.

Tedavi öncesi CEA değeri için cut-off 4.7 ug/L olarak kullanıldı. Bu değerin altı normal, üstü yüksek olarak kabul edildi.

PDL-1 değerlendirilmesi amacıyla tümör proporsiyon skoru (TPS, tumor proportion score) kullanıldı.

Hastaların tanı tarihleri, TKİ başlanma tarihi, TKİ altında progresyon tarihi ve exitus tarihi kaydedildi. Çalışmanın birincil sonuç değişkeni TKİ tedavisi altında PFS olup, hastaya TKİ başlandıktan itibaren ilk kez progresyon görülen zaman ya da

herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen zaman progresyonsuz yaşam süresi olarak hesaplandı. Çalışmanın ikincil sonlanım noktası ise OS olup tanıdan itibaren herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen zaman genel yaşam süresi olarak hesaplandı.

İstatistiksel analizler “IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)” kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Median (IQR) olarak sunuldu. Çeşitli laboratuvar parametrelerin mortaliteyi öngörücülüğünün analizde ROC curve kullanıldı. Çeşitli klinik parametre grupları arasında sağ kalım ve PFS sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özelliklerin Analizi

Çalışmaya dahil edilen 153 hastadan, 65 yaş ve altında olan hasta sayısı 85(%55.6), 65 yaş üzerinde hasta sayısı 68(%44.4) olarak bulundu. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 63.20 ± 11.92 olarak hesaplandı. En küçük hasta 25 en büyük hasta 88 yaşındaydı. Hastaların 76(%49.7) tanesi erkek, 77(%50.3) tanesi kadındı.

Hastaların sigara kullanım durumlarına bakıldığında, 91(%59.5) hiç sigara kullanmamış hasta, 34(%22.2) daha önce düzenli sigara kullanmış ve bırakmış hasta, 28(%18.3) aktif sigara içicisi hasta olarak bulundu.

Ailede birinci derece yakınlarında akciğer kanseri öyküsü olan hasta sayısı 17(%11.1) olarak bulundu.

Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 7’de gösterildi.

Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre veriler (n=153)

	n	%
Tanı Anında Yaş		
Mean $\pm$ SD	63.20 $\pm$ 11.92	
Median (min-max)	64.00 (25.00-88.00)	
≤ 65	85	55.6
> 65	68	44.4
Cinsiyet		
Erkek	76	49.7
Kadın	77	50.3
Sigara Kullanım Durumu		
Hiç içmemiş	91	59.5
Bırakmış	34	22.2
Aktif içici	28	18.3
Ailede Akciğer Kanseri Öyküsü		
Yok	136	88.9
Var	17	11.1

4.2. Histopatolojik ve Klinik Özelliklerin Analizi

Tanı anında bakılan ECOG Performans Skorlamasına göre, ECOG-0 hasta sayısı 87(%56.9), ECOG-1 hasta sayısı 53(%34.6), ECOG-2 hasta sayısı 13(%8.5) olarak bulundu. ECOG-3 ve ECOG-4 hasta bulunmamaktaydı.

Primer tümörün lokalizasyonu sağ akciğer olan hasta sayısı 89(%58.2), sol akciğer olan hasta sayısı 64(%41.8) olarak görüldü. Tanı anında PET-FDG ile ölçülen SUVmax değer ortalaması 7.98 ± 3.95 olarak hesaplandı. Tanı anında tümör çapı ortalaması 41.30 ± 21.46 mm olarak hesaplandı.

Tanı anında lokal erken evrede olan hasta sayısı 5(%3.3), lokal ileri olan hasta sayısı 16(%10.5), metastatik evre olan hasta sayısı 132(%86.3) olarak bulundu. Tanı anında lokal erken ve lokal ileri evrede olan 21 hastanın, takiplerinde metastatik olduğu görüldü. Tanı anındaki metastazlara göre bakıldığında akciğer metastazı olan hasta sayısı 78(%59.1), kemik metastazı olan hasta sayısı 72(%54.5), beyin metastazı olan hasta sayısı 42(%31.8), karaciğer metastazı olan hasta sayısı 16(%12.1), sürrenal metastazı olan hasta sayısı 14(%10.6) olarak bulundu.

Tedavi öncesi bakılan CEA değeri 26 hasta sonuçlarında bulunamamış olup kalan 127 hastada yapılan analize göre 35(%27.6) hastada normal, 92(%72.4) hastada yüksek bulundu.

Hastaların EGFR mutasyon türlerine bakıldığında del19 mutasyonu 78(%51) hastada, L858R mutasyonu 38(%24.8) hastada pozitif saptandı. Kalan 37(%24.2) hasta diğer mutasyonlar olarak gruplandırıldı. Tanı anında T790M mutasyonu 4(%2.6) hastada pozitif saptandı.

PDL-1 sonucu 109 hastada bulunamamış olup, kalan 44 hastada yapılan analize göre 13(%29.5) hastada negatif, 22(%50) hastada %0-50 pozitif, 9(%20.5) hastada %50 ve üstü pozitif saptandı.

Histopatolojik ve klinik özellikler Tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. Histopatolojik ve klinik özelliklere göre veriler (n=153)

	n	%
Tedavi Öncesi CEA değeri		
Normal	35	27.6
Yüksek	92	72.4
ECOG Performans Skoru		
0	87	56.9
1	53	34.6
2	13	8.5
Primer Tümör Yeri		
Sağ	89	58.2
Sol	64	41.8
SUVmax	7.98±3.95	
Tümör Çapı (mm)	41.30±21.46	
Hastalık Evresi		
Lokal erken	5	3.3
Lokal ileri	16	10.5
Metastatik	132	86.3
Metastaz durumu		
Tanı Anında metastatik	132	86.3
Sonradan metastatik	21	13.7
Tanı Anında Akciğer Metastazı		
Var	78	59.1
Yok	54	40.9
Tanı Anında Kemik Metastazı		
Var	72	54.5
Yok	60	45.5
Tanı Anında Beyin Metastazı		
Var	42	31.8
Yok	90	68.2
Tanı Anında Plevral Metastazı		
Var	19	14.4
Yok	113	85.6
Tanı Anında Karaciğer Metastazı		
Var	16	12.1
Yok	116	87.9
Tanı Anında Sürrenal Metastazı		
Var	14	10.6
Yok	118	89.4
EGFR Mutasyonu Türü		
19del	78	51.0
L858R	38	24.8
Diğer	37	24.2
Tanı Anında T790M Mutasyonu		
Var	4	2.6
Yok	149	97.4
PDL-1		
Negatif	13	29.5
%0-50 pozitif	22	50.0
%50 ve üstü pozitif	9	20.5

SUVmax ve tümör çapının mortaliteyi öngörücülüğünün analizde ROC curve kullanıldı. Mortalite varlığının ayırımı yapmak için SUVmax ve tümör çapı parametresinin tahmini istatistikçe anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. SUVmax ve tümör çapının mortaliteyi ayırt etmede öngörücü değerlerinin analizi

Değişkenler	AUC*	%95 CI**	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	p
SUVmax	0.517	0.410-0.623	≥ 6.84	57.0	56.0	0.767
Tümör Çapı	0.606	0.511-0.702	≥ 34.50	57.9	56.4	0.060

* AUC: Eğrinin altında kalan alan

** %95CI: Güven aralığı

4.3. Tedavi Kullanımına Göre Analiz

TKİ kullanım sırasına göre gruplandırmada, 95(%62.1) hastada KT sonrası TKİ, 58(%37.9) hastada ilk sırada TKİ kullanıldığı görüldü. Erlotinib kullanılan hasta sayısı 102(%66.7), afatinib kullanılan hasta sayısı 33(%10.5), gefitinib kullanılan hasta sayısı 16(%10.5), osimertinib kullanılan hasta sayısı 2(%1.3) olarak görüldü.

TKİ tedavisi almakta olan hastaların ara değerlendirmelere görülen en iyi yanıtlara bakıldığında 5(%3.3) hastada komplet yanıt, 77(%50.3) hastada parsiyel yanıt, 27(%17.6) hastada stabil yanıt, 44(%28.8) hastada ise progresif hastalık görüldü.

TKİ tedavisi altında 139(%90.8) hastada progresyon görülürken, 14(%9.8) hastanın progresyonsuz izlemlerine devam ettiği görüldü.

Hastaların 39(%25.5) tanesi hala hayatta ve izlemleri devam etmekte olup, 114(%74.5) tanesinin izlemleri sırasında hayatını kaybettiği görüldü. Genel takip süresi 26.88 ± 23.93 ay olarak hesaplandı.

Hastaların tedavilerine göre verileri Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Hastaların tedavilerine göre veriler (n=153)

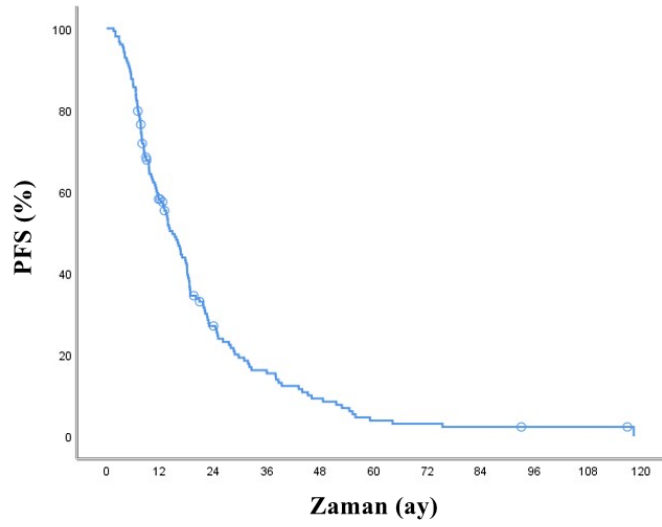
	n	%
TKİ Kullanım Sırası		
KT sonrası TKİ	95	62.1
İlk sıra TKİ	58	37.9
Kullanılan TKİ		
Erlotinib	102	66.7
Afatinib	33	21.6
Gefitinib	16	10.5
Osimertinib	2	1.3
TKİ Altında En İyi Yanıt		
Komplet yanıt	5	3.3
Parsiyel yanıt	77	50.3
Stabil yanıt	27	17.6
Progresif hastalık	44	28.8
Progresyon		
Var	139	90.8
Yok	14	9.2
Mortalite		
Sağ	39	25.5
Exitus	114	74.5
Genel Takip Süresi (ay)	26.88±23.93	

4.4. TKİ Tedavisi Altında Progresyonsuz Sağkalım Analizi

Hastaların genel median PFS (ay) 17.76 (%95CI:12.04-17.49) olarak belirlendi (Tablo 11) (Şekil 2).

Tablo 11. Hastaların genel PFS değerleri

PFS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Genel	58.2	27.0	3.9	17.76 (12.04-17.49)	

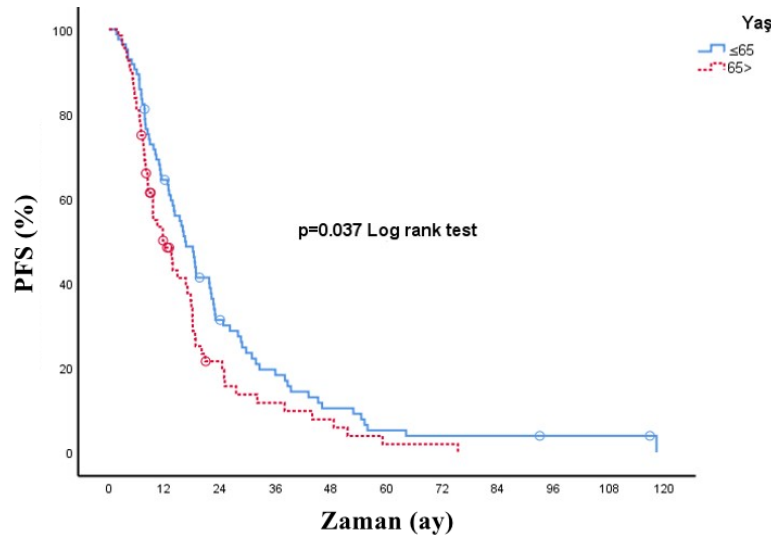


Şekil 2. Genel PFS eğrisi

Yaş gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.037$). ≤ 65 grupta median PFS (ay) 16.43 (%95CI:12.21-20.65), >65 yaş grupta median PFS (ay) 12.06 (%95 CI:7.73-16.39) olarak belirlendi (Tablo 12) (Şekil 3).

Tablo 12. Yaş gruplarına göre PFS karşılaştırmaları

PFS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Yaş					
≤ 65	64.5	31.3	5.2	16.43 (12.21-20.65)	0.037
>65	50.1	21.5	2.0	12.06 (7.73-16.39)	

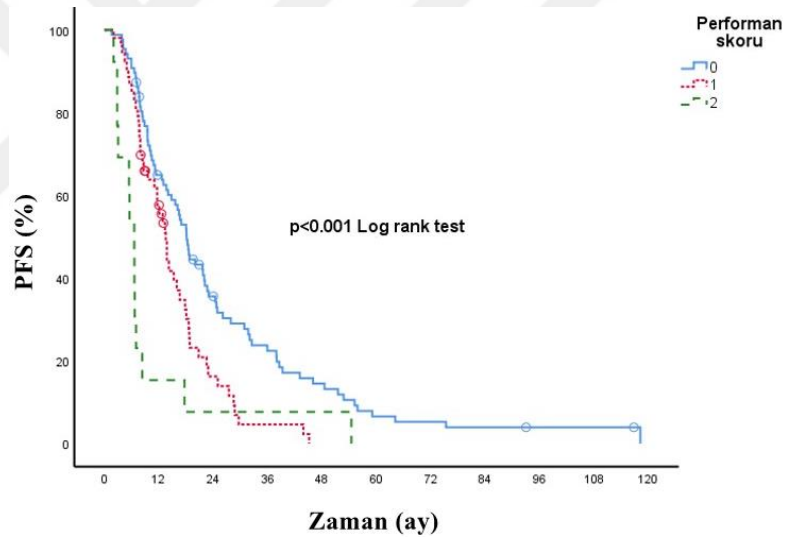


Şekil 3. Yaş gruplarına göre PFS eğrisi

ECOG Performans Skoru gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). ECOG-0 olan grupta median PFS (ay) 18.10 (%95CI:15.83-20.36), ECOG-1 olan grupta median PFS (ay) 13.50 (%95CI:11.47-15.52), ECOG-2 olan grupta ise median PFS (ay) 8.56 (%95CI:5.15-7.97) olarak belirlendi (Tablo 13) (Şekil 4).

Tablo 13. ECOG Performans Skoruna göre PFS karşılaştırmaları

PFS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
ECOG Performans Skoru					
0	65.0	35.6	6.6	18.10 (15.83-20.36)	<0.001
1	57.7	16.2	-	13.50 (11.47-15.52)	
2	7.7	-	-	8.56 (5.15-7.97)	

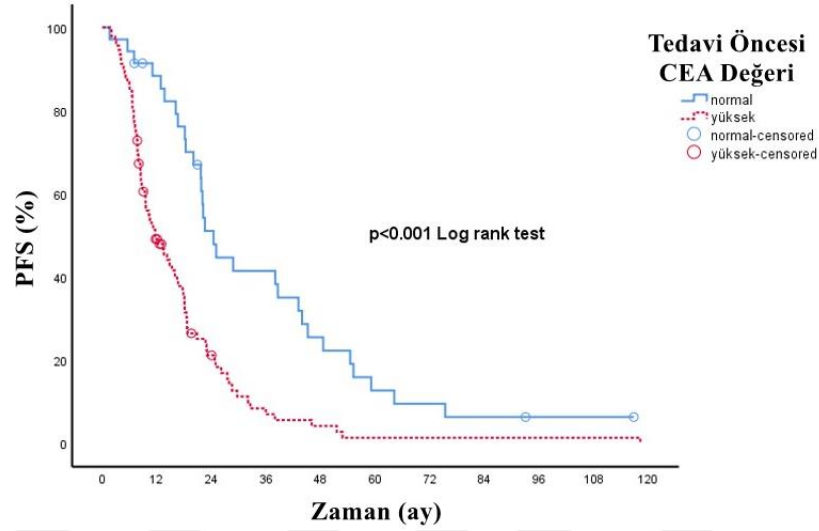


Şekil 4. ECOG Performans Skoruna göre PFS eğrisi

Tedavi öncesi CEA değeri gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). CEA normal grupta median PFS (ay) 24.43 (%95CI:20.37-28.49), CEA yüksek grupta median PFS (ay) 11.60 (%95 CI:7.55-15.64) olarak belirlendi (Tablo 14) (Şekil 5).

Tablo 14. Tedavi öncesi CEA değerine göre PFS karşılaştırmaları

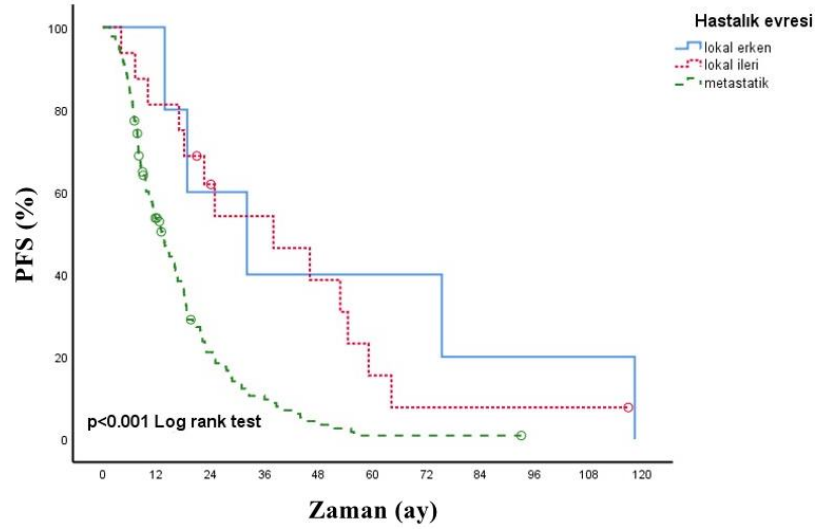
PFS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Tedavi Öncesi CEA Değeri					
Normal	88.4	51.1	12.8	24.43 (20.37-28.49)	<0.001
Yüksek	49.1	21.2	1.4	11.60 (7.55-15.64)	

**Şekil 5.** Tedavi öncesi CEA değerine göre PFS eğrisi

Hastalık evresi gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Lokal erken olan grupta median PFS (ay) 32.00 (%95CI:3.51-60.48), Lokal ileri olan grupta median PFS (ay) 37.90 (%95CI:11.68-64.11), metastatik olan grupta ise median PFS (ay) 13.33 (%95CI:10.57-16.09) olarak belirlendi (Tablo 15) (Şekil 6).

Tablo 15. Hastalık evresine göre PFS karşılaştırmaları

PFS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Hastalık Evresi					
Lokal erken	100.0	60.0	40.0	32.00 (3.51-60.48)	<0.001
Lokal ileri	81.3	61.9	15.5	37.90 (11.68-64.11)	
Metastatik	53.7	21.1	9.0	13.33 (10.57-16.09)	

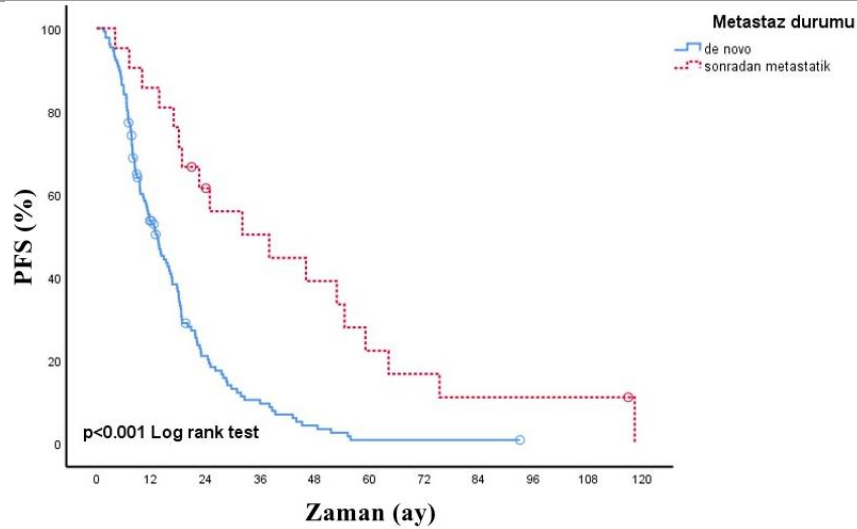


Şekil 6. Hastalık evresine göre PFS eğrisi

Metastaz durumu gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Tanı anında metastatik olan grupta median PFS (ay) 13.33 (%95CI:10.57-16.09), sonradan metastatik grupta median PFS (ay) 37.90 (%95CI:11.98-63.81) olarak belirlendi (Tablo 16) (Şekil 7).

Tablo 16. Metastaz durumuna göre PFS karşılaştırmaları

PFS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Metastaz Durumu					
Tanı anında metastatik	53.7	21.1	9.0	13.33 (10.57-16.09)	<0.001
Sonradan metastatik	85.7	61.5	22.4	37.90 (11.98-63.81)	

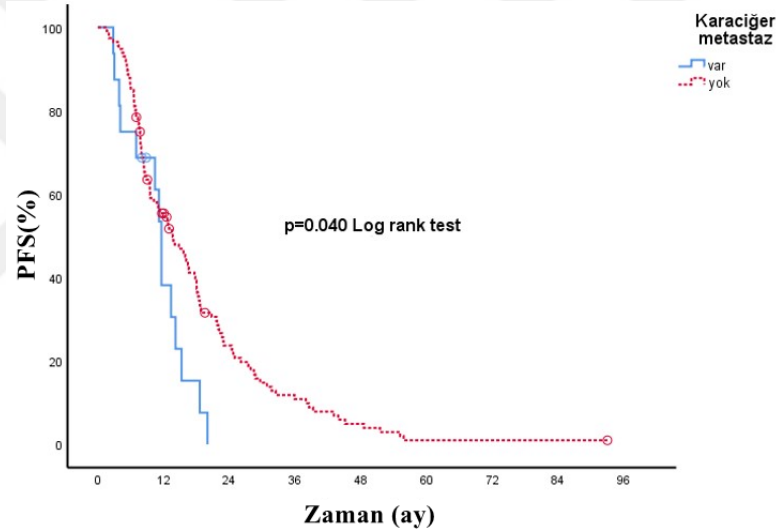


Şekil 7. Metastaz durumuna göre PFS eğrisi

Karaciğer metastazı gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.040$). Metastaz olan grupta median PFS (ay) 11.60 (%95CI:10.25-12.94), metastaz olmayan grupta median PFS (ay) 13.63 (%95CI:9.53-17.37) olarak belirlendi (Tablo 17) (Şekil 8).

Tablo 17. Karaciğer metastaz durumuna göre PFS karşılaştırmaları

PFS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Karaciğer Metastazı					
Var	38.2	-	-	11.60 (10.25-12.94)	0.040
Yok	55.0	23.7	1.0	13.63 (9.53-17.37)	

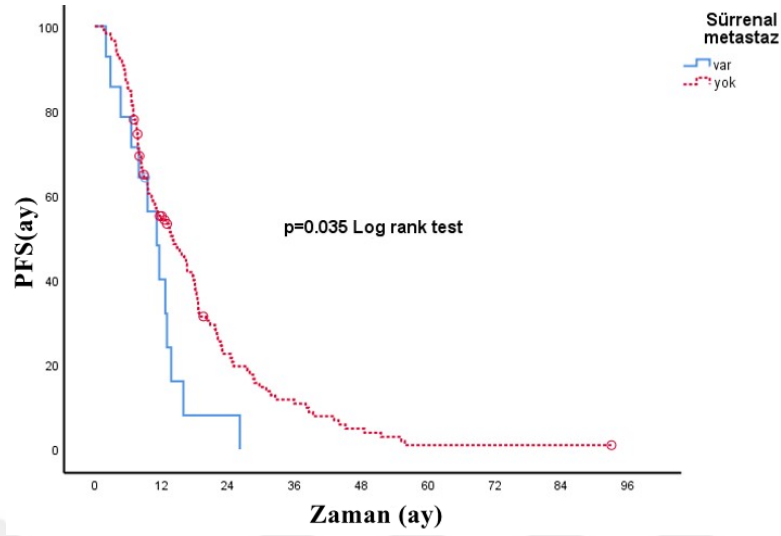


Şekil 8. Karaciğer metastaz durumuna göre PFS eğrisi

Sürrenal metastazı gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.035$). Metastaz olan grupta median PFS (ay) 11.33 (%95CI:7.55-14.71), metastaz olmayan grupta median PFS (ay) 14.00 (%95CI:10.02-17.97) olarak belirlendi (Tablo 18) (Şekil 9).

Tablo 18. Sürrenal metastaz durumuna göre PFS karşılaştırmaları

PFS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Sürrenal Metastazı					
Var	40.2	8.0	-	11.33 (7.55-14.71)	0.035
Yok	55.2	22.6	1.0	14.00 (10.02-17.97)	

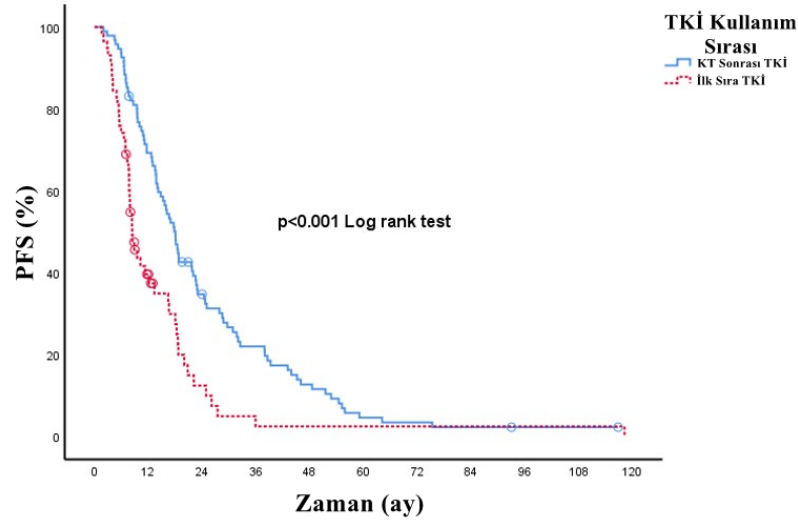


Şekil 9. Sürrenal metastaz durumuna göre PFS eğrisi

TKİ kullanım sırası gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). KT sonrası TKİ olan grupta median PFS (ay) 18.03 (%95CI:15.50-20.56), ilk sıra TKİ olan grupta median PFS (ay) 8.40 (%95CI:6.82-9.97) olarak belirlendi (Tablo 19) (Şekil 10).

Tablo 19. TKİ kullanım sırasına göre PFS karşılaştırmaları

PFS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
TKİ Kullanım Sırası					
KT sonrası TKİ	69.3	34.8	4.6	18.03 (15.50-20.56)	<0.001
İlk sıra TKİ	39.7	12.5	2.5	8.40 (6.82-9.97)	

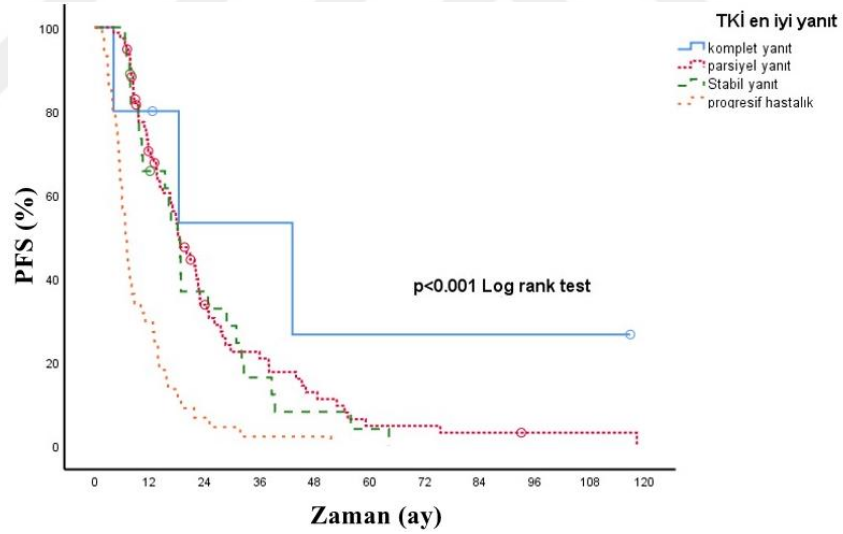


Şekil 10. TKİ kullanım sırası gruplarına göre PFS eğrisi

TKİ altında en iyi yanıt gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Komplet yanıt olan grupta median PFS (ay) 43.06 (%95CI:10.71-75.42), Parsiyel yanıt olan grupta median PFS (ay) 18.46 (%95CI:14.63-22.29), stabil yanıt olan grupta median PFS (ay) 18.03 (%95CI:14.98-21.08), progresif hastalık olan grupta ise median PFS (ay) 6.67 (%95CI:5.36-7.96) olarak belirlendi (Tablo 20) (Şekil 11).

Tablo 20. TKİ altında en iyi yanıtı göre PFS karşılaştırmaları

PFS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
TKİ Altında En İyi Yanıt					
Komplet yanıt	80.0	53.3	26.7	43.06 (10.71-75.42)	<0.001
Parsiyel yanıt	70.5	33.8	4.8	18.46 (14.63-22.29)	
Stabil yanıt	65.7	37.0	4.1	18.03 (14.98-21.08)	
Progresif hastalık	29.5	6.8	-	6.67 (5.36-7.96)	



Şekil 11. TKİ altında en iyi yanıtı göre PFS eğrisi

Cinsiyet gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.960$) (Tablo 21).

Sigara içme durumu gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.677$) (Tablo 21).

Ailede akciğer kanseri öyküsü gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.950$) (Tablo 21).

Primer tümör yeri gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.810$) (Tablo 21).

EGFR mutasyon türü gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.292$) (Tablo 21).

Tanı anında T790M mutasyonu gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.363$) (Tablo 21).

PDL-1 gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.875$) (Tablo 21).

Beyin metastazı gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.139$) (Tablo 21).

Akciğer metastazı gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.075$) (Tablo 21).

Kemik metastazı gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.227$) (Tablo 21).

Kullanılan TKİ gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.614$) (Tablo 21).

Tablo 21. Sonuçları anlamlı saptanmayan PFS karşılaştırmaları

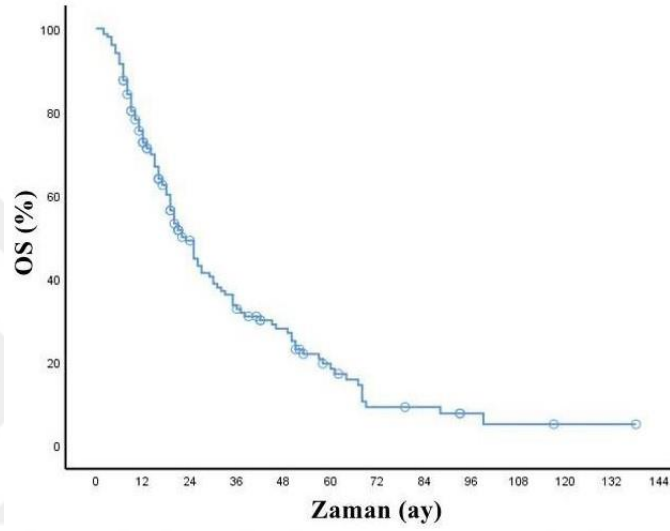
PFS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Cinsiyet					
Erkek	55.8	26.2	3.1	14.00 (9.03-18.96)	0.960
Kadın	60.4	27.8	4.6	15.93 (11.73-20.13)	
Sigara					
Hiç içmemiş	59.9	29.1	5.3	16.43 (12.98-19.88)	0.677
Bırakmış	54.9	28.9	3.6	12.66 (9.58-15.75)	
Aktif içici	52.8	18.8	-	12.96 (7.62-18.30)	
Ailede Akciğer Kanseri Öyküsü					
Yok	58.8	26.2	4.4	14.76 (12.27-17.25)	0.950
Var	52.9	33.6	-	12.96 (0.17-25.75)	
Primer Tümör Yeri					
Sağ	61.3	27.0	3.7	15.60 (11.40-19.79)	0.810
Sol	53.8	27.2	4.2	13.73 (8.86-18.60)	
EGFR Mutasyonu Türü					
19del	62.4	33.0	6.6	16.93 (12.90-20.96)	0.292
L858R	53.0	20.6	-	13.33 (9.55-17.11)	
Diğer	54.1	21.6	2.7	13.73 (7.05-20.40)	
Tanı Anında T790M Mutasyonu					
Yok	58.4	27.1	4.0	14.76 (11.83-17.70)	0.363
Var	25.0	-	-	7.00 (0.00-21.62)	
PDL-1					
Negatif	61.5	19.2	9.6	15.26 (7.47-23.05)	0.875
%0-50 pozitif	47.4	21.7	-	11.13 (7.15-15.10)	
%50 ve üstü pozitif	55.6	22.2	-	16.60 (0.00-44.74)	
Beyin Metastazı					
Var	46.4	13.7	-	11.00 (7.07-14.92)	0.139
Yok	57.0	24.5	1.3	14.76 (10.46-19.06)	
Akciğer Metastazı					
Var	47.7	22.1	-	11.30 (6.42-16.17)	0.075
Yok	62.4	20.2	2.0	15.26 (11.18-19.34)	
Kemik Metastazı					
Var	48.2	13.3	1.7	11.13 (7.70-14.56)	0.227
Yok	60.0	29.6	-	16.56 (11.27-21.86)	
Kullanılan TKİ					
Erlotinib	61.5	31.6	4.9	16.56 (12.72-20.41)	0.614
Gefitinib	45.0	30.0	-	9.43 (6.84-12.02)	
Afatinib	63.6	19.6	6.5	13.63 (8.17-19.09)	
Osimertinib	50.0	-	-	1.60 (-)	

4.5. Genel Sağkalım Analizi

Hastaların genel median OS (ay) 23.00 (%95CI:18.64-27.35) olarak belirlendi (Tablo 22) (Şekil 12).

Tablo 22. Hastaların genel OS değerleri

OS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Genel	72.7	49.2	18.4	23.00 (18.64-27.35)	

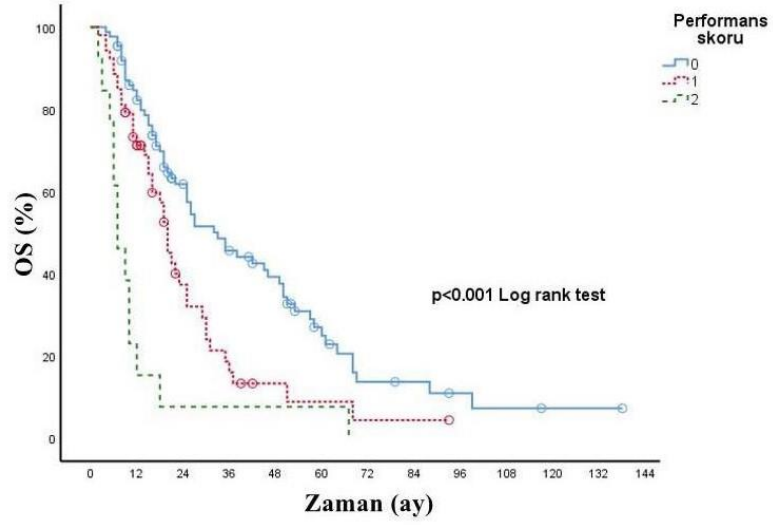


Şekil 12. Genel OS eğrisi

ECOG Performans Skorları gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). ECOG-0 olan grupta median OS (ay) 33.00 (%95CI:21.90-44.09), ECOG-1 olan grupta median OS (ay) 20.0 (%95CI:17.03-22.96), ECOG-2 olan grupta ise median OS (ay) 7.0 (%95CI:3.47-10.52) olarak belirlendi (Tablo 23) (Şekil 13).

Tablo 23. ECOG Performans Skoruna göre OS karşılaştırmaları

OS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
ECOG Performans Skoru					
0	82.3	61.9	27.1	33.00 (21.90-44.09)	<0.001
1	71.3	37.4	8.9	20.0 (17.03-22.96)	
2	15.4	0.0	0.0	7.0 (3.47-10.52)	

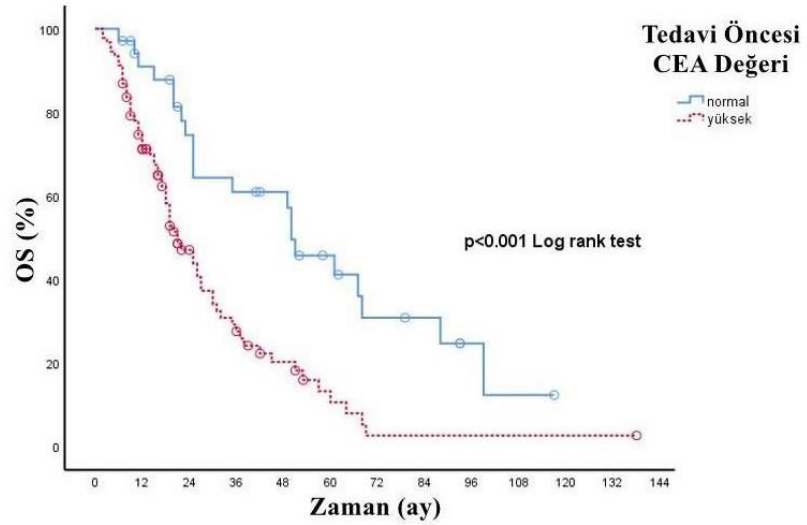


Şekil 13. ECOG Performans Skoruna göre OS eğrisi

Tedavi öncesi CEA değeri gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). CEA normal grupta median OS (ay) 50.00 (%95CI:36.28-63.71), CEA yüksek grupta median OS (ay) 21.00 (%95 CI:15.67-26.32) olarak belirlendi (Tablo 24) (Şekil 14).

Tablo 24. Tedavi öncesi CEA değerine göre OS karşılaştırmaları

OS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Tedavi Öncesi CEA Değeri					
Normal	91.0	74.5	45.7	50.00 (36.28-63.71)	<0.001
Yüksek	74.7	47.1	10.6	21.00 (15.67-26.32)	

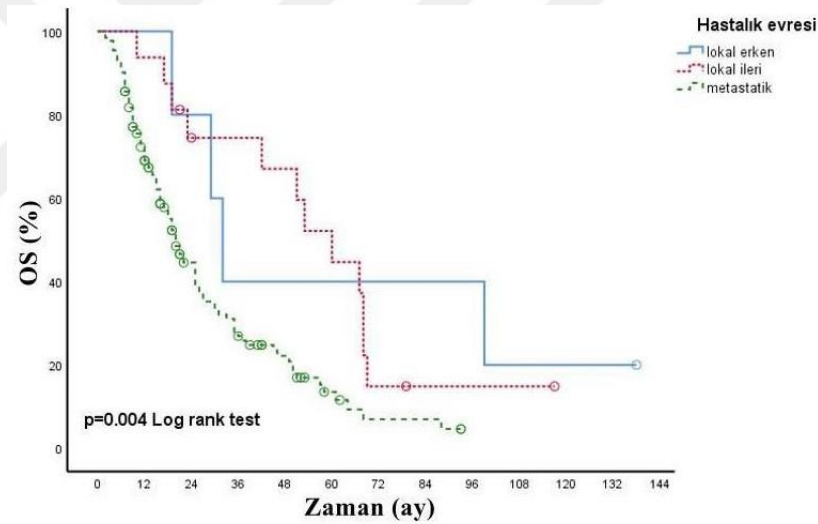


Şekil 14. Tedavi öncesi CEA değerine göre OS eğrisi

Hastalık evresi gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$). Lokal erken olan grupta median OS (ay) 32.00 (%95CI:25.55-38.44), Lokal ileri olan grupta median OS (ay) 60.00 (%95CI:44.24-75.75), metastatik olan grupta ise median OS (ay) 20.00 (%95CI:16.56-23.43) olarak belirlenmiştir (Tablo 25) (Şekil 15).

Tablo 25. Hastalık evresine göre OS karşılaştırmaları

OS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Hastalık Evresi					
Lokal erken	100.0	80.0	20.0	32.00 (25.55-38.44)	0.004
Lokal ileri	93.8	74.5	44.7	60.00 (44.24-75.75)	
Metastatik	69.0	44.5	13.6	20.00 (16.56-23.43)	

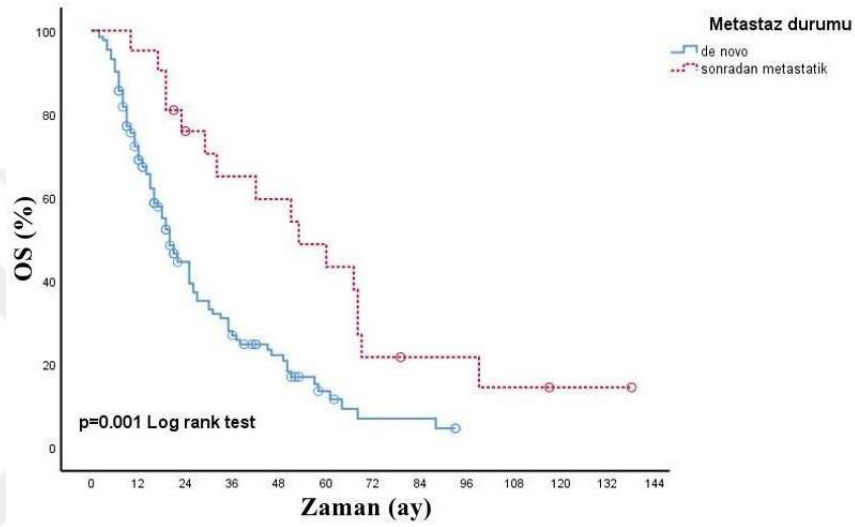


Şekil 15. Hastalık evresine göre OS eğrisi

Metastaz durumu gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Tanı anında metastatik grupta median OS (ay) 20.00 (%95CI:16.56-23.43), iken sonradan metastatik grupta median OS (ay) 53.00 (%95CI:28.16-77.83) olarak belirlendi (Tablo 26) (Şekil 16).

Tablo 26. Metastaz durumuna göre OS karşılaştırmaları

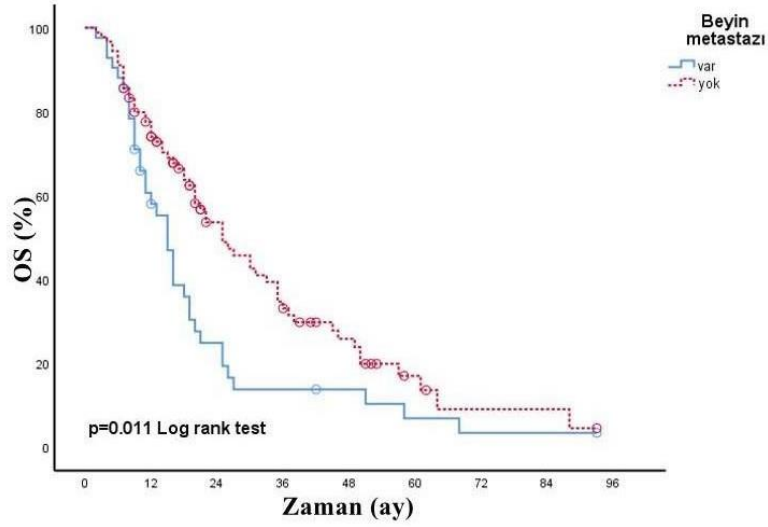
OS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Metastaz Durumu					
Tanı anında metastatik	69.0	44.5	13.6	20.00 (16.56-23.43)	0.001
Sonradan metastatik	95.2	75.9	43.4	53.00 (28.16-77.83)	

**Şekil 16.** Metastaz durumuna göre OS eğrisi

Beyin metastazı gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.011$). Metastaz olan grupta median OS (ay) 15.00 (%95CI:12.14-17.85), iken metastaz olmayan grupta median OS (ay) 25.00 (%95CI:17.78-32.22) olarak belirlendi (Tablo 27) (Şekil 17).

Tablo 27. Beyin metastazı durumuna göre OS karşılaştırmaları

OS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Beyin Metastazı					
Var	58.0	24.9	6.9	15.00 (12.14-17.85)	0.011
Yok	77.6	53.6	17.0	25.00 (17.78-32.22)	

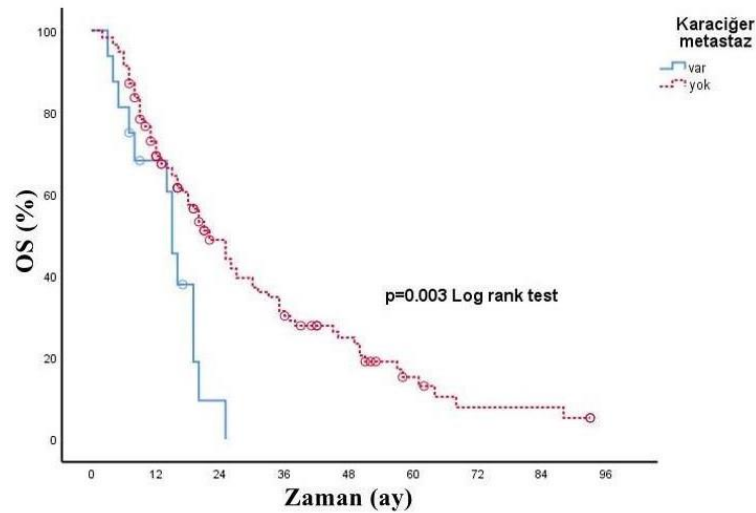


Şekil 17. Beyin metastazı durumuna göre OS eğrisi

Karaciğer metastazı gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). Metastaz olan grupta median OS (ay) 15.00 (%95CI:12.70-17.29), iken metastaz olmayan grupta median OS (ay) 22.00 (%95CI:17.27-26.72) olarak belirlendi (Tablo 28) (Şekil 18).

Tablo 28. Karaciğer metastazı durumuna göre OS karşılaştırmaları

OS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Karaciğer Metastazı					
Var	68.2	9.5	-	15.00 (12.70-17.29)	0.003
Yok	69.3	48.8	15.2	22.00 (17.27-26.72)	

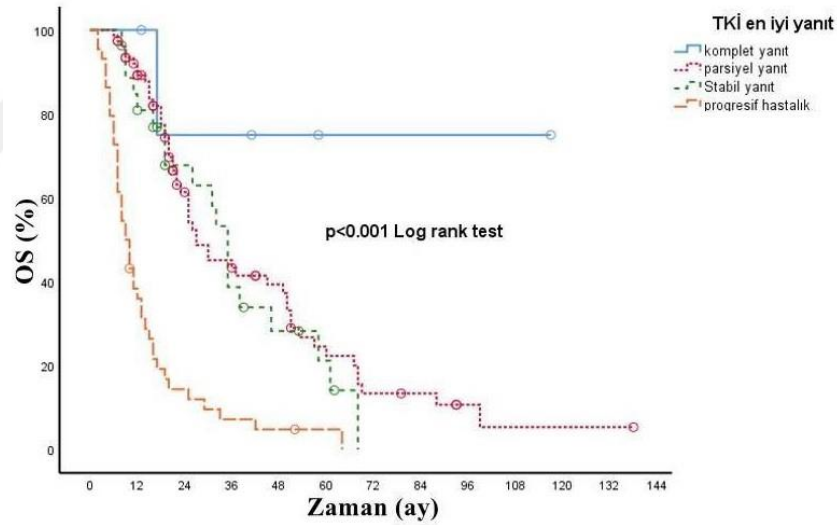


Şekil 18. Karaciğer metastazı durumuna göre OS eğrisi

TKİ altında en iyi yanıt gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Komplet yanıt olan grupta median OS (ay) erişilemezken, parsiyel yanıt olan grupta median OS (ay) 27.0 (%95CI:17.96-36.23), stabil yanıt olan grupta median OS (ay) 35.0 (%95CI:30.76-39.23), progresif hastalık olan grupta ise median OS (ay) 9.0 (%95CI:6.58-11.43) olarak belirlendi (Tablo 29) (Şekil 19).

Tablo 29. TKİ altında en iyi yanıtla göre OS karşılaştırmaları

OS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
TKİ Altında En İyi Yanıt					
Komplet yanıt	100.0	75.0	75.0	- (-)	<0.001
Parsiyel yanıt	89.2	61.4	22.3	27.00 (17.96-36.03)	
Stabil yanıt	80.9	67.8	14.1	35.00 (30.76-39.23)	
Progresif hastalık	36.0	14.4	4.8	9.00 (6.58-11.43)	



Şekil 19. TKİ altında en iyi yanıtla göre OS eğrisi

Cinsiyet gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.347$) (Tablo 30).

Yaş gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.149$) (Tablo 30).

Sigara içme durumu gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.123$) (Tablo 30).

Ailede akciğer kanseri öyküsü gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.755$) (Tablo 30).

Primer tümör yeri gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.248$) (Tablo 30).

EGFR mutasyonu türü gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.104$) (Tablo 30).

Tanı anında T790M mutasyonu gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.733$) (Tablo 30).

PDL-1 gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.887$) (Tablo 30).

Akciğer metastazı gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.382$) (Tablo 30).

Sürrenal metastazı gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.052$) (Tablo 30).

Kemik metastazı gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.289$) (Tablo 30).

TKİ kullanım sırası gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.209$) (Tablo 30).

Kullanılan TKİ gruplarına göre median OS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.985$) (Tablo 30).

Tablo 30. Sonuçları anlamlı saptanmayan OS karşılaştırmaları

OS (ay)	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Cinsiyet					
Erkek	70.6	49.3	13.6	23.00 (16.92-29.07)	0.347
Kadın	80.3	49.1	20.9	21.00 (14.64-27.36)	
Yaş					
≤65	80.8	54.1	19.2	26.00 (15.20-36.79)	0.149
>65	67.2	42.6	17.4	20.0 (16.67-23.32)	
Sigara					
Hiç içmemiş	78.8	54.6	22.6	25.00 (16.46-33.53)	0.123
Bırakmış	60.9	40.0	14.4	19.0 (7.77-30.23)	
Aktif içici	63.4	43.0	10.8	20.0 (11.04-28.95)	
Ailede Akciğer Kanseri Öyküsü					
Yok	73.0	47.1	18.8	21.00 (16.61-25.38)	0.755
Var	70.6	64.7	12.9	35.0 (17.59-52.40)	
Primer Tümör Yeri					
Sağ	72.6	44.2	18.1	20.00 (15.86-24.13)	0.248
Sol	77.9	56.4	18.8	30.00 (18.99-41.00)	
EGFR Mutasyonu Türü					
19del	80.4	53.7	21.6	30.00 (16.63-43.36)	0.104
L858R	70.1	45.5	21.0	20.00 (14.06-25.93)	
Diğer	62.2	42.9	10.7	18.00 (7.52-28.47)	
Tanı Anında T790M Mutasyonu					
Yok	72.0	48.9	20.1	22.00 (17.67-26.32)	0.733
Var	100.0	50.0	0.0	16.00 (-)	
PDL-1					
Negatif	76.9	53.8	28.7	25.00 (10.98-39.01)	0.887
%0-50 pozitif	74.8	68.0	-	25.00 (13.25-36.74)	
%50 ve üstü pozitif	66.7	55.6	-	- (-)	
Akciğer Metastazı					
Var	63.2	40.9	12.9	19.00 (14.84-23.15)	0.382
Yok	77.4	49.8	14.6	22.00 (14.85-29.14)	
Sürrenal Metastazı					
Var	70.7	17.7	-	15.00 (11.13-18.86)	0.052
Yok	69.8	47.4	14.6	21.00 (16.30-25.70)	
Kemik Metastazı					
Var	62.9	36.4	16.5	18.00 (14.07-21.92)	0.289
Yok	76.3	53.5	10.6	25.00 (20.65-29.34)	
TKİ Kullanım Sırası					
KT sonrası TKİ	77.8	53.9	19.6	25.00 (20.12-28.87)	0.209
İlk sıra TKİ	64.2	32.4	18.9	19.00 (14.60-23.39)	
Kullanılan TKİ					
Erlotinib	70.0	44.9	16.1	20.00 (15.57-24.42)	0.985
Gefitinib	46.7	46.7	25.0	11.00 (0.00-26.14)	
Afatinib	79.3	37.7	28.3	19.00 (16.22-21.77)	
Osimertinib	100.0	-	-	25.00 (-)	

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser ilişkili ölümlerin en sık görüldüğü kanser türü olmakla beraber yeni geliştirilen hedefe yönelik tedavilerin klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. EGFR mutasyonu saptanmış olan ADK hastalarında, EGFR TKİ tedavisinin kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Sağkalımı etkileyen faktörlerin bilinmesi, önemi gittikçe artmakta olan bu tedavinin kullanımında, hastanın takip ve tedavisinde fayda sağlayabilecektir. Çalışmamızda tedavisinde EGFR TKİ kullanılan, EGFR mutant ADK hastalarında prognoz ve sağkalımı etkileyebilecek faktörleri inceledik.

Yaşın ADK hastalarında prognostik faktör olabileceğini, yaş arttıkça sağkalımın azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Taş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada akciğer kanserli hastalar taranmış, sağkalımın 60 yaşın altında olan grupta, 60 yaşın üstündeki gruba göre daha yüksek olduğu görülmüş ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.009$)(13). Abbasi ve ark. metastatik KHDAK hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada da yaşın 60 altında olması istatistiksel anlamlı olarak daha uzun sağkalımla ilişkilendirilmiştir($p=0.016$)(86). Çalışmamızda ≤ 65 grupta median PFS 16.43 ay (%95 CI:12.21-20.65), >65 yaş grupta median PFS 12.06 ay (%95 CI:7.73-16.39) olarak belirlendi. 65 yaş altında olan grupta bulunan daha uzun PFS süresi istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0.037$). OS açısından bakıldığında 65 yaş altında olan grubun median OS değeri, 65 yaş üzerinde olan gruptan uzundu ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı($p=0.149$). Çalışmamız bu sonuçlarla literatür ile uyumlu bulundu.

EGFR mutant ADK hastalarında kadın cinsiyetin daha sık olduğu(95,96) ve daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(87). Johnson ve ark. ADK hastalarında yaptığı bir çalışmada %59 kadın ve %41 erkek dağılımı görülmüş ve kadın cinsiyetin daha uzun sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p<0.001$)(97). Inoue ve ark tarafından EGFR TKİ ile tedavi edilmiş ADK hastalarında yapılan retrospektif çalışmada %64.8 kadın, %35.2 erkek hasta olduğu görülmüş ve hem PFS hem OS açısından kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre risk oranının daha az olduğu gösterilmiştir (kadın cinsiyet HR sıra ile 0.819 ve 0.812)(98). Çalışmamızda kadın hastalar %50.3 ve erkek hastalar %49.7 dağılımı görüldü ve iki cinsiyet arasında median PFS ($p=0.96$) ve median OS ($p=0.347$) açısından anlamlı farklılık

saptanamadı. Literatür ile farklılık gösteren bu sonuçlar, kadın cinsiyetin sağkalımının literatürde gösterildiği gibi daha uzun olması, çalışmamızdaki cinsiyet dağılımında kadın cinsiyet baskın olmaması nedeniyle olduğu düşünülebilir.

Sigara kullanım öyküsünün akciğer kanserinde sağkalımı azaltacağı çalışmalarda gösterilmiştir. Zhang ve ark. tarafından EGFR TKİ tedavisi alan KHDAK tanıli hastalarla yapılan meta analizde hiç sigara içmemiş grup, sigara içen/içmiş gruba göre daha uzun PFS ile ilişkilendirilmiştir($p=0.001$)(99). Sing ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da hiç sigara içmeyen grup, sigara içen/içmiş gruba göre daha uzun PFS ile ilişkilendirilmiştir($p=0.041$)(87). Çalışmamızdaki hastalarda %59.5 hiç sigara kullanmamış hasta, %22.2 daha önce düzenli sigara kullanmış ve bırakmış hasta, %18.3 aktif sigara içicisi hasta bulunmaktaydı. Hiç sigara içmemiş grubun median PFS süresi, sigara içmiş bırakmış ve aktif içici grubun median PFS süresinden uzun bulundu ancak bu fark istatistiksel anlamlı saptanmadı($p=0.677$). Hastaların median OS karşılaştırmalarında da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı($p=0.123$). Bir sistematik derleme çalışmasında kadınların erkeklere göre daha az sigara içtiği ve EGFR mutasyonunun erkeklere göre daha fazla olduğu(100) gösterilmiş olup, çalışmamızdaki cinsiyet dağılımının sigara verisi üzerinde etkili olabileceği düşünülebilir.

Performans skorunun hastanın tedavisinin belirlenmesinde etkisi olduğu gibi, sağkalımı açısından prognostik faktör olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur. ECOG PS ≥ 2 olanlar hastalar için negatif prognostik belirteç olduğunu gösteren, Paralkar ve ark. tarafından metastatik KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada %79 ECOG-0 ve ECOG-1 hasta, %14 ECOG-2 hasta, %7 ECOG-3 hasta, ECOG-4 hasta görülmüş olup ECOG ≥ 2 olan grup ile ECOG < 2 olan grup arasından istatistiksel anlamlı OS farkı saptanmıştır($p=0.02$)(16). De Marinis ve ark. tarafından tedavide afatinib kullanılan lokal ileri ve metastatik EGFR mutant KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada ECOG-0 %35.7, ECOG-1 %56.6 ECOG-2 %7.5 olarak gruplandırılmış ve verisi olmayan %0.2 hasta saptanmıştır. Sağkalım analizinde ECOG-0 ve ECOG-1 olan grupta, ECOG-2 olan gruba göre daha uzun PFS bulunmuştur (sırayla 15.8 ay- 8.9 ay)(101). Çalışmamızdaki hasta dağılımı ECOG-0 %56.9, ECOG-1 %34.6, ECOG-2 %8.5 olarak bulundu. ECOG-3 ve ECOG-4 hasta bulunmamaktaydı. ECOG-0 olan grupta median PFS 18.10 ay (%95 CI:15.83-20.36)

ve median OS 33.00 ay (%95 CI:21.90-44.09), ECOG-1 olan grupta median PFS 13.50 ay (%95 CI:11.47-15.52) ve median OS 20.0 ay (%95 CI:17.03-22.96), ECOG-2 olan grupta ise median PFS 8.56 ay (%95 CI:5.15-7.97) ve median OS 7.0 ay (%95 CI:3.47-10.52) olarak belirlendi. Hem PFS hem OS açısından ECOG performans skoru arttıkça sağkalımın azaldığı görüldü ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Sonuçlarımız literatür ile uyumluydu.

Akciğer kanserinde primer tümör yerinin sağkalıma etkisi birkaç çalışmada araştırılmıştır. Kilkovits ve ark. tarafından ADK hastalarının primer tümör yerleri ile ilgili yapılan çok merkezli bir çalışmada primer tümör %38 hastada sol akciğer, %60 hastada sağ akciğerde görülmüş ve %2 hastada verilere ulaşılamamıştır. Hastaların primer tümör yerlerine göre yapılan sağkalım analizinde anlamlı bir fark saptanamamıştır(102). Radeckzy ve ark tarafından ADK hastalarında yapılan çalışmada primer tümör %43 sol akciğer, %57 sağ akciğerde görülmüş ancak her iki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır($p=0.941$)(103). Çalışmamızda primer tümörün lokalizasyonu %41.8 sol akciğer, %58.2 sağ akciğer olduğu görüldü. PFS ve OS açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar literatür ile uyumluydu.

Primer tümör SUVmax değerinin ve primer tümör büyüklüğünün sağkalımı etkileyen faktörler olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Al-Sarraf ve ark. tarafından KHDAK tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada $SUV_{max} \leq 15$ olan hastaların, $SUV_{max} > 15$ olanlara göre daha uzun sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir($p=0.0005$)(104). Horne ve ark. tarafından erken evre KHDAK hastalarında yapılan başka bir çalışmada $SUV_{max} \leq 5$ olan hastaların, $SUV_{max} > 5$ olanlara göre daha uzun sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir($p=0.024$)(105). Vessele ve ark tarafından yapılan KHDAK hastalarında yapılan çalışmada tümör boyutunun OS açısından anlamlı olduğu saptanmış olsa da SUVmax değerinin sağkalım açısından ek prognostik değer taşımadığı gösterilmiştir(106). Çalışmamızda SUVmax ve tümör çapı değerinin mortalite varlığının ayrımı için yapılan ROC analizinde her iki parametrenin de tahmini istatistikçe anlamlı bulunmadı($p>0.05$). EGFR mutant ADK hastalarında SUVmax ve tümör çapının mortaliteye etkisini gösterecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tedavi öncesi CEA değerinin sağkalımı etkileyebilecek faktör olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Takamochi ve ark. tarafından yapılan EGFR mutant ADK hastalarında CEA değeri normal olan grubun, CEA değeri yüksek olan gruba göre daha uzun sağkalım sahibi olduğu gösterilmiştir($p<0.001$)(107). Sing ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada $CEA \leq 40$ ng/ml olan hasta grubunun, $CEA > 40$ olan gruba göre daha uzun PFS sahibi olduğu gösterilmiştir($p=0.023$)(87). Çalışmamızda CEA normal grupta median PFS 24.43 ay (%95 CI:20.37-28.49), median OS 50.00 ay (%95 CI:36.28-63.71), CEA yüksek grupta median PFS 11.60 ay (%95 CI:7.55-15.64), median OS 21.00 ay (%95 CI:15.67-26.32) olarak belirlendi. Tedavi öncesi CEA değeri gruplarına göre PFS ve OS istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.001$). Bu sonuçlarla çalışmamız literatür ile uyumluydu.

Tanı anında hastalığın evresi, hastalığın metastaz yapıp yapmamış olması sağkalımı etkileyen faktörlerdendir. Kim ve ark. EGFR mutant ADK hastalarında yaptığı bir çalışmada klinik evre I-IIIa olan grupla evre IIIB-IV olan grup karşılaştırılmış ve evre I-IIIa olan grup hem PFS (HR=1.64, $p=0.007$) hem de OS (HR=4.38, $p<0.001$) açısından evre IIIB-IV olan gruba göre daha uzun sağkalımla ilgili bulunmuştur(108). Vessele ve ark tarafından KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada evre I hastalara göre evre II hastalarda HR 3.55, evre III hastalarda HR 5.01, evre IV hastalarda HR 18.20 olarak bulunmuş ve tanı anında hastalık evresi ilerledikçe sağkalım oranının düştüğü bulunmuştur(106). Çalışmamızda tanı anında metastaz durumuna göre yapılan analizde tanı anında metastatik hastaların sağkalımları, sonradan metastatik (lokal erken + lokal ileri hasta grupları) olan gruba göre hem median PFS [sırayla 13.33 ay (%95 CI:10.57-16.09) – 37.90 ay (%95 CI:11.98-63.81)] hem median OS [sırayla 20.00 ay (%95 CI:16.56-23.43) – 53.00 ay (%95 CI:28.16-77.83)] açısından daha kısaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0.001$). Hastalık evresi gruplarına bakıldığında lokal erken olan grupta median OS 32.00 ay (%95 CI:25.55-38.44), median PFS 32.00 ay (%95 CI:3.51-60.48), lokal ileri olan grupta median OS 60.00 ay (%95 CI:44.24-75.75), median PFS 37.90 ay (%95 CI:11.68-64.11), metastatik olan grupta ise median OS 20.00 ay (%95 CI:16.56-23.43), median PFS 13.33 ay (%95 CI:10.57-16.09) olarak belirlendi. Hastalık evresi gruplarına göre median OS($p=0.004$) ve median PFS($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Lokal ileri olan grubun sağkalımının lokal erken olan gruba göre

daha uzun olmasının nedeni olarak, çalışmamızdaki hasta grubunun EGFR TKİ kullanılmış hastalardan oluşması, bu hastaların EGFR TKİ tedavisi için metastatik evrede olmasının gerekmesi, tanı anında lokal erken evrede olan hastaların sonradan metastatik olması, prognozlarının kötü olmasından ve lokal erken evredeki hasta sayısının tüm hastaların %3.3'ü olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Hastaların metastatik evrede olmasının daha uzun sağkalımla ilişkili olduğu çalışmamızda da gösterilmiştir. Bu metastazların yerinin prognostik faktör olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Campos-Balea ve ark. tarafından SEER veri tabanı üzerinde metastatik ADK hastalarının analizi ile yapılan bir çalışmada kemik metastazı %41.3, beyin metastazı %28.9, karaciğer metastazı %17.1 oranında görülmüş ve bu üç yerde de metastaz varlığının OS açısından anlamlı azalma yaptığı gösterilmiştir ($p<0.0001$) (93). Lin ve ark. tarafından EGFR TKİ ile tedavi edilmiş metastatik ADK hastaları ile yapılan bir çalışmada karaciğer metastazı %15, sürrenal metastaz %3, kemik metastazı %43, beyin metastazı %22 oranında görülmüş ve bu metastaz yerlerinden sadece beyin metastazının sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak düşürdüğü bulunmuştur ($p=0.003$) (109). Gutierrez ve ark. tarafından ileri evre EGFR mutant ADK hastalarında yapılan çalışmada tanı anında kemik metastazı %41.2 akciğer metastazı %37.6, beyin metastazı %16.8, karaciğer metastazı %14.5, sürrenal metastazı %8.9 hastada görülmüş, sağkalım çalışmalarında beyin ($p=0.001$), karaciğer ($p=0.001$), sürrenal ($p<0.001$) metastazlarının istatistiksel olarak sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (110). Çalışmamızda tanı anında akciğer metastazı %59.1, kemik metastazı %54.5, beyin metastazı %31.8, karaciğer metastazı %12.1, sürrenal metastazı %10.6 oranında görüldü. PFS için yapılan analizde bu metastazlardan karaciğer metastazının ($p=0.04$) ve sürrenal metastazının ($p=0.035$) PFS süresini anlamlı olarak azalttığı gösterildi. OS için yapılan analizlerde bu metastazlardan beyin metastazının ($p=0.011$) ve karaciğer metastazının ($p=0.003$) OS süresini anlamlı olarak azalttığı gösterildi. Hem PFS hem OS açısından bakılan diğer metastazların median sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu gözlemlendi ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı ($p>0.05$). Sonuçlarımız literatürle çoğu sonuçta örtüşmüş olsa da daha anlamlı sonuçlar için daha fazla hasta sayısının bulunduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

EGFR mutasyonunun ADK hastalarında daha iyi prognozla ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir(91). EGFR mutasyon türünün sağkalıma etkisinin incelendiği birkaç çalışma mevcuttur. Kobayashi ve ark. tarafından tedavisinde EGFR TKİ kullanılmış ADK hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalar %49.9 del19 mutasyonu, %44.1 L858R mutasyonu, %6 diğer mutasyonlar olarak dağılmış, del19 mutasyonu ve L858R mutasyonu arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır($p=0.944$)(88). Sing ve ark. tarafından EGFR mutant metastatik ADK hastalarında yapılan bir çalışmada EGFR mutasyon yerinin PFS ilişkisine bakılmış, hastalar %41.5 del19 mutasyonu, %53.6 L858R mutasyonu, %4.9 G719X mutasyonu olarak dağılmış, del19 mutasyonu ve L858R mutasyonu arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır($p=0.849$)(87). Lin ve ark. tarafından EGFR mutant metastatik ADK hastalarında yapılan bir çalışmada, %55.5 del19 mutasyonu, %34.3 L858R mutasyonu, %10.2 diğer mutasyonlar olarak dağılmış, del19 mutasyonu ve L858R mutasyonu arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır($p=0.09$)(109). Çalışmamızda hastalarımız %51 del19, %24.8 L858R, %24.2 diğer mutasyonlar olarak dağılım gösterdi. Sağkalım analizinde istatistiksel açıdan mutasyon grupları arasında hem PFS($p=0.292$) hem OS($p=0.104$) açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Bu sonuçlarımız sağkalım açısından literatür ile uyumluydu.

Tanı anında EGFR T790M mutasyonu nadir görülmektedir. Riely ve ark. tarafından yapılan tanı anında T790M mutasyonu olan hastaların erlotinib tedavisine yanıtının araştırıldığı yapılan bir çalışmada, tanı anında T790M mutasyonu olan hastaların EGFR mutasyonu olan tüm hastaların sadece %2'sini oluşturduğu gösterilmiştir. Tanı anında T790M mutasyonu olan hastaların %76'sı L858R mutasyonu ile, %24'ü 19del mutasyonu ile birliktelik göstermektedir. Yapılan sağkalım analizinde tanı anında T790M mutasyonuna sahip hastaların OS süresi, 19del veya L858R mutasyonları olan hastalarda görülenden daha kısa bulunmuş ve EGFR mutasyonu olmayan hastalarla benzer görülmüştür(111). Rosell ve ark. tarafından tedavi öncesi T790M mutasyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, tanı anında T790M mutasyonu olan hastalarda eş zamanlı olarak %51.1 del19 mutasyonu olduğu, %48.9 L858R mutasyonu olduğu görülmüştür. Yapılan sağkalım analizinde ilk sıra erlotinib kullanılan hastalarda T790M mutasyonu olan grubun PFS süresi 8 ay

görülürken, T790M mutasyonu olmayan grubun PFS süresi 18 ay olarak görülmüş, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.004$)(112). Su ve ark. tarafından ADK hastalarında tedavi öncesi saptanan T790M mutasyonunun tedavi yanıtını araştırmak için yapılan bir çalışmada T790M mutasyonu olan grupta median PFS 6.7 ay, T790M mutasyonu olmayan grupta median PFS 10.2 ay görülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.03$). Ancak OS açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır($p=0.646$)(113). Çalışmamızda tanı anında T790M mutasyonu 4 hastada (%2.6) mevcuttu. Bu hastalardan 2 tanesi del19 ile 2 tanesi de L858R mutasyonu ile birlikteydi. PFS analizinde T790M mutasyonu olan grubun median PFS süresi 7 ay (%95 CI:0.00-21.62), olmayan grubun median PFS süresi 14.76 ay (%95 CI:11.83-17.70) olarak bulundu ancak bu fark istatistiksel anlamlı saptanmadı($p=0.363$). OS analizinde T790M mutasyonu olan grubun median OS süresi 16 ay(%95 CI:-), olmayan grubun median OS süresi 22 ay (%95 CI:17.67-26.32) olarak bulundu ancak bu fark istatistiksel anlamlı saptanmadı($p=0.733$). Tanıda T790M mutasyonu olan hasta sayısı artırılarak yapılacak çalışmaların, daha anlamlı istatistiksel sonuçlar verebileceği düşünülebilir.

PDL-1 pozitifliği oranı ile EGFR mutant KHDAK hastalarında sağkalım açısından fark olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Liu ve ark. tarafından EGFR mutant ADK hastalarında yapılan PDL-1 pozitifliği ile sağkalım ilişkisi araştırılan bir çalışmada PDL-1 negatif olan %50 hasta, %1<PDL-1<%50 olan %38 hasta, PDL-1 $\geq$ %50 olan %12 hasta olduğu görülmüştür. Sağkalım açısından yapılan analizde PDL-1<%50(median PFS 13 ay, median OS 32.9 ay) ve PDL-1 $\geq$ %50(median PFS 6.6 ay, median OS 11.5 ay) olan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır($p<0.001$)(114). Hsu ve ark. tarafından EGFR mutant ADK hastalarında yapılan bir çalışmada PDL-1 negatif olan %69.9 hasta, %1<PDL-1<%50 olan %17.1 hasta, PDL-1 $\geq$ %50 olan %13 hasta olduğu görülmüştür. Sağkalım açısından yapılan analizde PDL-1<%50(median PFS 4.9 ay, median OS 38.2 ay) ve PDL-1 $\geq$ %50(median PFS 1.6 ay, median OS 10.1 ay) olan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır($p<0.001$)(115). Peng ve ark. tarafından EGFR mutant KHDAK hasatlarında PDL-1 ekspresyonu konulu bir meta analizde PDL-1<%50 ve PDL-1 $\geq$ %50 hasta gruplarına ayrılmış, aralarında sağkalım açısından istatistiksel fark saptanmış ($p=0.000$), PDL-1 $\geq$ %50 olan grupta HR 3.020

olarak hesaplanmıştır(116). Çalışmamızda 109 hastamızın PDL-1 sonucuna ulaşamadı. PDL-1 sonucu mevcut olan 44 hastadan PDL-1 negatif olan %29.5 hasta, $1 < \text{PDL-1} < 50$ olan %50 hasta, $\text{PDL-1} \geq 50$ olan %20.5 hasta olduğu görüldü. Üç grup arasında sağkalım açısından yapılan analizde hem PFS($p=0.875$) hem OS($p=0.887$) açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. PDL-1 tetkikinin akciğer kanserli hastalarda çalışılmasının gün geçtikçe yaygınlaşması, daha eski tarihli hastalarda PDL-1 bakılamamış olması çalışmamızdaki PDL-1 grubundaki ana hasta eksikliğinin sebebi olarak düşünüldü. PDL-1 çalışılan hasta sayısı arttıkça, yapılacak çalışmalarda daha anlamlı sonuçlar verebileceği düşünülebilir.

EGFR TKİ tedavisinin veriliş sırasını ve bu sıranın sağkalıma etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Lin ve ark. tarafından EGFR TKİ ile tedavi edilmiş metastatik EGFR mutant ADK hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların %67.9'u TKİ tedavisini ilk sıra, %27.7'si ikinci sıra, %4.4'ü üç veya daha sonraki bir sırada almıştır. EGFR TKİ tedavisinin kullanım sırasının sağkalım analizi incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır($p=0.74$)(109). Kim ve ark. tarafından EGFR TKİ tedavisi alan EGFR mutant ADK hastalarında yapılan bir çalışmada EGFR TKİ kullanım sırasına göre hastalar ilk sıra(%18.5), ikinci sıra(%61.3), üç veya daha fazla sıra (%20.3) olarak gruplandırılmış, bu gruplarda PFS ve OS açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır [PFS ilk sıra referans($p=0.390$) olmak üzere ikinci sıra HR 1.25($p=0.346$), üç ve daha fazla sıra HR 1.43($p=0.170$); OS ilk sıra referans($p=0.846$) olmak üzere ikinci sıra HR 1.16($p=0.585$), üç ve daha fazla sıra HR 1.09($p=0.811$)](108). Çalışmamızda hastaların %62.1'i KT sonrası TKİ tedavisi, %37.9 ilk sıra TKİ tedavisi almıştır. KT sonrası TKİ olan grupta median PFS 18.03 ay (%95 CI:15.50-20.56), ilk sıra TKİ olan grupta median PFS 8.40 ay (%95 CI:6.82-9.97) olarak belirlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). TKİ kullanım sırası gruplarına göre median OS ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.209$). Çalışmamızda KT sonrası TKİ grubunun, ilk sıra TKİ grubuna göre daha uzun PFS ile ilişkili olması ve bu sonucun literatür ile uyumlu olmadığının görülmesi nedeniyle grup içi dağılımlarına bakıldı. Çalışmamızdaki KT sonrası TKİ olan grubun %81.1'i tanı anında metastatik olan grupta iken, ilk sıra TKİ olan grubun %94.8'inin tanı anında metastatik olan grupta olduğu görüldü. Tanı anında metastatik olan hasta grubunun hem PFS hem OS açısından daha kısa sağkalımla ilişkili olması da göz

önünde bulundurulduğunda, KT sonrası TKİ tedavisi almış olan hasta grubunun daha uzun PFS ile ilişkili olması açıklanabilir.

Birinci jenerasyon EGFR TKİ'ler erlotinib ve gefitinib, ikinci jenerasyon EGFR TKİ'ler afatinib ve dacomitinib, üçüncü jenerasyon EGFR TKİ'ler osimertinib EGFR mutant hastaların tedavilerinde kullanılmaktadır(71,77,82). Bu TKİ'lerin sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Liu ve ark. tarafından EGFR TKİ ile tedavi edilen EGFR mutant ADK hastalarında yapılan bir çalışmada ilk sıra kullanılan TKİ gruplarında gefitinib kullanılan %25.2, erlotinib kullanılan %69.9, afatinib kullanılan %4.9 hasta olarak dağılmış ve ilk sıra kullanılan TKİ tedavileri arasında PFS(p=0.5) ve OS(p=0.8) açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir(114). Lin ve ark. tarafından EGFR TKİ ile tedavi edilmiş metastatik EGFR mutant ADK hastalarında yapılan bir çalışmada kullanılan TKİ gruplarının %88.3 erlotinib, %11.7 gefitinib olarak dağıldığı görülmüş, kullanılan EGFR TKİ ajanlar arasında sağkalım analizi incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır(p=0.38)(109). Kim ve ark. tarafından EGFR TKİ tedavisi alan EGFR mutant ADK hastalarında yapılan bir çalışmada, %75.7 gefitinib, %24.3 erlotinib kullanılmış bu iki grup arasında PFS ve OS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.349 ve p=0.811)(108). Paz-Ares ve ark. tarafından afatinib ve gefitinib tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada çalışmasında iki grup arasında OS açısından istatistiksel anlamlı fark olmamasına rağmen (p=0.258), PFS açısından afatinib tedavisi, gefitinib tedavisine üstün bulunmuştur(p=0.016)(78). Soria ve ark. tarafından lokal ileri veya metastatik KHDAK hastalarında ilk sırada osimertinib ve standart EGFR TKİ (gefitinib ve erlotinib) tedavilerinin karşılaştırılması için yapılan bir çalışmada PFS açısından osimertinib tedavisinin, standart EGFR TKİ tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir(p<0.001)(82). Çalışmamızda kullanılan EGFR TKİ'ler %66.7 erlotinib, %21.6 afatinib, %10.5 gefitinib, %1.3 osimertinib olarak dağılım gösterdi. Kullanılan TKİ gruplarına göre median PFS istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.614). Kullanılan TKİ gruplarına göre median OS istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.985). Literatürdeki verilerin genellikle ilk sıra tedaviye yönelik çalışılmış olduğu görüldü. Çalışmamızda ilk sıra TKİ kullanımının analizinde dağılımın istatistiksel anlamlı olmaması nedeniyle ilk sıra tedavi seçenekleri arasında karşılaştırma yapılamadı. İlk

sıra tedavilerin analizi için hasta sayısının arttırılarak yapılacak çalışmaların daha anlamlı istatistiksel sonuçlar verebileceği düşünülebilir.

Hastalık takibinde tedavi yanıtı 4 grupta incelenmektedir. Bu gruplar komplet remisyon, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalıktır. Bu yanıt gruplarının sağkalıma etkisi birkaç çalışmada gösterilmiştir. Chen ve ark. tarafından EGFR mutant evre 3 ve evre 4 ADK hastalarında yapılan bir çalışmada EGFR TKI tedavisine en iyi yanıt gruplarına göre %2 komplet remisyon, %84.3 parsiyel yanıt, %5.9 stabil hastalık, %7.8 progresif hastalık olarak görülmüş, stabil hastalık + progresif hastalık ve komplet remisyon + parsiyel yanıt olarak iki gruba bölünmüştür. Komplet remisyon + parsiyel yanıt olan grup, stabil hastalık + progresif hastalık olan gruba göre daha uzun PFS ve OS süreleri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.001$)(117). Çalışmamızda TKİ tedavisi altında en iyi yanıt grupları dağılımı %3.3 komplet yanıt, %50.3 parsiyel yanıt, %17.6 stabil yanıt, %28.8 progresif hastalık şeklindeydi. Komplet yanıt olan grupta median PFS 43.06 ay (%95 CI:10.71-75.42), parsiyel yanıt olan grupta median PFS 18.46 ay (%95 CI:14.63-22.29), stabil yanıt olan grupta median PFS 18.03 ay (%95 CI:14.98-21.08), progresif hastalık olan grupta ise median PFS 6.67 ay (%95 CI:5.36-7.96) olarak belirlendi TKİ altında en iyi yanıt gruplarına göre median PFS istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Komplet yanıt olan grupta median OS erişilemezken, parsiyel yanıt olan grupta median OS 27.0 ay (%95 CI:17.96-36.03), stabil yanıt olan grupta median OS 35.0 ay (%95 CI:30.76-39.23), progresif hastalık olan grupta ise median OS 9.0 ay (%95 CI:6.58-11.43) olarak belirlendi. TKİ altında en iyi yanıt gruplarına göre median OS istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). PFS için yapılan analiz literatür ile uyumluydu. OS için yapılan analizde 1 ve 5 yıllık OS oranları cevap iyileştikçe artmaktayken 2 yıllık ve median OS sürelerinde stabil hastalık olan hastaların sağkalım süresi parsiyel yanıt olan hastalardan daha uzun bulunmuştur. Hasta sayısı arttırılarak yapılacak çalışmalarda median OS açısından daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülebilir.

6. SONUÇLAR

1. 65 yaş ve altında olan hasta sayısı 85(%55.6), 65 yaş üzerinde hasta sayısı 68(%44.4) olarak bulundu. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 63.20 ± 11.92 olarak hesaplandı. En küçük hasta 25 en büyük hasta 88 yaşındaydı. 65 yaş üzerinde olan grubun PFS süresi 65 ve altındaki yaş grubuna göre kısaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0.037$). OS açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p=0.347$).

2. Hastaların 76(%49.7) tanesi erkek, 77(%50.3) tanesi kadın cinsiyetteydi. Cinsiyet gruplarına göre median PFS ve OS istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla $p=0.960$ ve $p=0.149$).

3. Hastaların sigara kullanım durumlarına bakıldığında, 91(%59.5) hiç sigara kullanmamış hasta, 34(%22.2) daha önce düzenli sigara kullanmış ve bırakmış hasta, 28(%18.3) aktif sigara içicisi hasta olarak bulundu. Sigara içme durumu gruplarına göre median PFS ve OS istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla $p=0.677$ ve $p=0.123$).

4. Ailede birinci derece yakınlarında akciğer kanseri öyküsü olan hasta sayısı 17(%11.1) olarak bulundu. Ailede akciğer kanseri öyküsü gruplarına göre median PFS ve OS istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla $p=0.950$ ve $p=0.755$).

5. Tanı anında bakılan ECOG Performans Skorlamasına göre, ECOG-0 hasta sayısı 87(%56.9), ECOG-1 hasta sayısı 53(%34.6), ECOG-2 hasta sayısı 13(%8.5) olarak bulundu. ECOG-3 ve ECOG-4 hasta bulunmamaktaydı. Hastaların ECOG performans skoru değerleri arttıkça PFS ve OS süreleri azalmaktaydı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

6. Primer tümörün lokalizasyonu sağ akciğer olan hasta sayısı 89(%58.2), sol akciğer olan hasta sayısı 64(%41.8) olarak görüldü. Primer tümör yeri gruplarına göre median PFS ve OS istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla $p=0.810$ ve $p=0.248$).

7. Tanı anında PET-FDG ile ölçülen SUVmax değer ortalaması 7.98 ± 3.95 olarak hesaplandı. Tanı anında tümör çapı ortalaması 41.30 ± 21.46 mm olarak hesaplandı. Mortalite varlığının ayrımını yapmak için SUVmax ve tümör çapı parametresinin tahmini istatistikçe anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

8. Tanı anında lokal erken evrede olan hasta sayısı 5(%3.3), lokal ileri olan hasta sayısı 16(%10.5), metastatik evre olan hasta sayısı 132(%86.3) olarak bulundu. Tanı anında lokal erken ve lokal ileri evrede olan 21 hastanın, takiplerinde metastatik olduğu görüldü. Tanı anında metastatik olan hasta grubunun PFS ve OS süreleri, sonradan metastatik (lokal ileri + lokal erken) olan hasta grubuna göre daha kısaydı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

9. Tanı anındaki metastaza göre gruplandırmada, akciğer metastazı olan hasta sayısı 78(%59.1), kemik metastazı olan hasta sayısı 72(%54.5), beyin metastazı olan hasta sayısı 42(%31.8), karaciğer metastazı olan hasta sayısı 16(%12.1), sürrenal metastazı olan hasta sayısı 14(%10.6) olarak bulundu. Karaciğer metastazı olan hastaların PFS ve OS süreleri metastaz olmayanlara göre daha kısaydı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırayla $p=0.04$ ve $p=0.003$). Sürrenal metastazı olan hastaların PFS süresi metastaz olmayanlara göre daha kısaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.035$). OS açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.052$). Beyin metastazı olan hastaların OS süresi metastaz olmayanlara göre daha kısaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.011$). Beyin metastazı gruplarına göre median PFS (ay) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.139$). Akciğer metastazı gruplarına göre median PFS ve OS istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla $p=0.075$ ve $p=0.382$). Kemik metastazı gruplarına göre median PFS ve OS istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla $p=0.227$ ve $p=0.289$).

10. Tedavi öncesi bakılan CEA değeri 26 hasta sonuçlarında bulunamamış olup kalan 127 hastada yapılan analize göre 35(%27.6) hastada normal, 92(%72.4) hastada yüksek bulundu. Tedavi öncesi CEA değeri yüksek olanların PFS ve OS süreleri, CEA değeri normal olanlara göre daha kısaydı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

11. Hastaların EGFR mutasyon türlerine göre gruplandırmada, del19 mutasyonu 78(%51) hastada, L858R mutasyonu 38(%24.8) hastada pozitif saptandı. Kalan 37 hasta diğer mutasyonlar olarak gruplandırıldı. Tanı anında T790M mutasyonu 4(%2.6) hastada pozitif saptandı. EGFR mutasyon türü gruplarına göre median PFS ve OS istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla $p=0.292$ ve $p=0.104$). Tanı anında T790M mutasyonu gruplarına göre median PFS ve OS istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla $p=0.363$ ve $p=0.733$).

12. PDL-1 sonucu 109 hastada bulunamamış olup, kalan 44 hastada yapılan analize göre 13(%29.5) hastada negatif, 22(%50) hastada %0-50 pozitif, 9(%20.5) hastada %50 ve üstü pozitif saptandı. PDL-1 gruplarına göre median PFS ve OS istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla $p=0.875$ ve 0.887).

13. TKİ kullanım sırasına göre gruplandırmada, 95(%62.1) hastada KT sonrası TKİ, 58(%37.9) hastada ilk sırada TKİ kullanıldığı görüldü. KT sonrası TKİ kullanan grubun PFS süresi, ilk sıra TKİ kullanan hastalardan daha uzundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). İki grup arasında OS açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.209$).

14. Kullanıla TKİ'ye göre erlotinib kullanılan hasta sayısı 102(%66.7), afatinib kullanılan hasta sayısı 33(%10.5), gefitinib kullanılan hasta sayısı 16(%10.5), osimertinib kullanılan hasta sayısı 2(%1.3) olarak görüldü. Kullanılan TKİ gruplarına göre median PFS ve OS istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla $p=0.614$ ve $p=0.985$).

15. TKİ tedavisi almakta olan hastaların ara değerlendirmelere görülen en iyi yanıtlara göre sınıflandırmada 5(%3.3) hastada komplet yanıt, 77(%50.3) hastada parsiyel yanıt, 27(%17.6) hastada stabil yanıt, 44(%28.8) hastada ise progresif hastalık görüldü. TKİ altında en iyi yanıt gruplarına göre yanıt iyileştikçe PFS süresi artmaktaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) 1 ve 5 yıllık OS için bakıldığında yanıt iyileştikçe OS süresi artmaktayken, 2 yıllık ve median OS sürelerinde stabil hastalığın, parsiyel yanıttan daha uzun OS sahibi olduğu görüldü($p<0.001$).

16. TKİ tedavisi altında 139(%90.8) hastada progresyon görülürken, 14(%9.8) hastanın progresyonsuz izlemlerine devam ettiği görüldü.

17. Hastaların 39(%25.5) tanesi hala hayatta ve izlemleri devam etmekte olup, 114(74.5) tanesinin izlemleri sırasında hayatını kaybettiği görüldü. Genel takip süresi 26.88 ± 23.93 ay olarak hesaplandı.

Sonuç olarak bu çalışmada tedavisinde EGFR TKİ kullanılan EGFR mutant akciğer adenokanser hastalarında prognoz ve sağkalımı etkileyebilecek faktörleri inceledik. Çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısı geniş bir örneklem oluşturmamaktadır. Literatürdeki farklı sonuçların nedenlerini ortaya koymak için daha fazla hastayı içeren daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Kuhn E, Morbini P, Cancellieri A, Damiani S, Cavazza A, Comin CE. Adenocarcinoma classification: patterns and prognosis. *Pathologica* . 2018 Mar ;110(1):5–11.
2. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* . 2018 Jan 24 ;553(7689):446–54.
3. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res* . 2016 Jun 1 ;5(3):288.
4. Da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR mutations and lung cancer. *Annu Rev Pathol* . 2011 Feb 28 ;6:49–69.
5. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung* . 2020 Dec 1 ;198(6):897–907.
6. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* . 2014 May 21 ;311(19):1998–2006.
7. Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Curr Top Med Chem* . 2020 Mar 3 ;20(10):815–34.
8. Talukdar S, Emdad L, Das SK, Fisher PB. EGFR: An essential receptor tyrosine kinase-regulator of cancer stem cells. *Adv Cancer Res* . 2020 Jan 1 ;147:161–88.
9. Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther* . 1999 May ;82(2–3):241–50.
10. Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, Tanaka F. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with EGFR-mutations. *J UOEH* . 2019 ;41(2):153–63.
11. Zhou C, Yao L Di. Strategies to Improve Outcomes of Patients with EGRF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Review of the Literature. *J Thorac Oncol* . 2016 ;11(2):174–86.
12. Garcia AL. Prognostic factors in non small cells lung cancer. *Portuguese journal of cardiac thoracic and vascular surgery* . 2023 Apr 4 ;30(1):9–10.
13. Tas F, Ciftci R, Kilic L, Karabulut S. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncol Lett* . 2013 Nov ;6(5):1507–13.
14. Pitz MW, Musto G, Navaratnam S. Sex as an independent prognostic factor in a population-based non-small cell lung cancer cohort. *Can Respir J* . 2013 ;20(1):30–4.
15. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* . 2008 ;83(5):584–94.

16. Paralkar VR, Li T, Langer CJ. Population Characteristics and Prognostic Factors in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Fox Chase Cancer Center Retrospective. *Clin Lung Cancer*. 2008 Mar 1;9(2):116–21.
17. Motono N, Mizoguchi T, Ishikawa M, Iwai S, Iijima Y, Uramoto H. Invasive area to tumor ratio is a significant prognostic factor for non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* . 2022 Nov 1 ;13(21):2935–40.
18. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* . 2020 Mar 1 ;41(1):1–24.
19. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* . 2021 May ;71(3):209–49.
20. Cangir AK, Yumuk PF, Sak SD, Akyürek S, Eralp Y, Yılmaz Ü, et al. Lung Cancer in Turkey. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022 Oct 1;17(10):1158–70.
21. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* . 2016 ;25(3):439–45.
22. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*. 2007 Sep 1;132(3):29S–55S.
23. Whitrow MJ, Smith BJ, Pilotto LS, Pisaniello D, Nitschke M. Environmental exposure to carcinogens causing lung cancer: epidemiological evidence from the medical literature. *Respirology* . 2003 Dec ;8(4):513–21.
24. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal* . 2016 Sep 1 ;48(3):889–902.
25. Peto R. Influence of dose and duration of smoking on lung cancer rates. *IARC Sci Publ*. 1986;(74):23–33.
26. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res* . 2006 Sep 28 ;608(2):157–62.
27. Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer*. 1997 Aug 1;80(3):382–8.
28. Raaschou-Nielsen O, Bak H, Sørensen M, Jensen SS, Ketznel M, Hvidberg M, et al. Air pollution from traffic and risk for lung cancer in three Danish cohorts. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2010 May;19(5):1284–91.
29. Liu Q, Sasco AJ, Riboli E, Hu MX. Indoor Air Pollution and Lung Cancer in Guangzhou, People's Republic of China. *Am J Epidemiol* . 1993 Jan 15 ;137(2):145–54.

30. Alberg AJ, Yung RC, Strickland P, Nelson J. Respiratory cancer and exposure to arsenic, chromium, nickel, and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Clin Occup Environ Med*. 2002;2(4):779–801.
31. Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med*. 1996 May;29(5):474–90.
32. Normohammadi M, Kakooei H, Omid L, Yari S, Alimi R. Risk Assessment of Exposure to Silica Dust in Building Demolition Sites. *Saf Health Work*. 2016 Sep 1;7(3):251–5.
33. Hendee WR. Estimation of Radiation Risks: BEIR V and Its Significance for Medicine. *JAMA* . 1992 Aug 5 ;268(5):620–4.
34. Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981 290:5803 . 1981 ;290(5803):201–8.
35. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous Lung Disease and Risk of Lung Cancer among Men and Women Nonsmokers. *Am J Epidemiol* . 1999 Jan 1 ;149(1):13–20.
36. Aoki K. Excess Incidence of Lung Cancer among Pulmonary Tuberculosis Patients. *Jpn J Clin Oncol* . 1993 Aug 1 ;23(4):205–20.
37. Zhang L, Li M, Wu N, Chen Y, Yang F. Time Trends in Epidemiologic Characteristics and Imaging Features of Lung Adenocarcinoma: A Population Study of 21,113 Cases in China. *PLoS One* . 2015 Aug 28 ;10(8):e0136727.
38. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung Cancer: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* . 2007 Jan 1 ;75(1):56–63.
39. 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 Jan ;123(1 Suppl):97S-104S.
40. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer* . 2015 ;87(2):193–200.
41. Paulson DL. Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975 Dec;70(6):1095–104.
42. Rodríguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, López Mejías J. Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J*. 1989 Apr;2(4):366–9.
43. Wudel LJ, Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome. *Curr Treat Options Oncol* . 2001 ;2(1):77–91.
44. Press OW, Livingston R. Management of malignant pericardial effusion and tamponade. *JAMA*. 1987 Feb 27;257(8):1088–92.

45. Rybarczyk-Kasiuchnicz A, Ramlau R, Stencel K. Treatment of Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Int J Mol Sci* . 2021 Jan 2 ;22(2):1–21.
46. Mujoomdar A, Austin JHM, Malhotra R, Powell CA, Pearson GDN, Shiau MC, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology* . 2007 Mar ;242(3):882–8.
47. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer* . 2014 Oct 1 ;86(1):78–84.
48. da Silva GT, Bergmann A, Thuler LCS. Incidence and Risk Factors for Bone Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* . 2019 Jan 1 ;20(1):45–51.
49. Niu FY, Zhou Q, Yang JJ, Zhong WZ, Chen ZH, Deng W, et al. Distribution and prognosis of uncommon metastases from non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* . 2016 Feb 24 ;16(1):1.
50. Yeung SCJ, Habra MA, Thosani SN. Lung cancer-induced paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Pulm Med* . 2011 Jul ;17(4):260–8.
51. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology* . 2022 Mar 1 ;17(3):362–87.
52. Marletta S, Fusco N, Munari E, Luchini C, Cimadamore A, Brunelli M, et al. Atlas of PD-L1 for Pathologists: Indications, Scores, Diagnostic Platforms and Reporting Systems. *J Pers Med* . 2022 Jul 1 ;12(7).
53. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor-tyrosine kinases. *Cell* . 2010 Jun 6 ;141(7):1117.
54. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* . 2009 ;28(Suppl 1):S24.
55. Sharma S V., Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* . 2007 Mar ;7(3):169–81.
56. Sakurada A, Shepherd FA, Tsao MS. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer: Impact of Primary or Secondary Mutations. *Clin Lung Cancer*. 2006 May 1;7(SUPPL. 4):S138–44.
57. Ergelen R, Çimşit NÇ. Akciğer Tümörleri. *Toraks Cerrahisi Bulteni*. 2013 Nov 1;4(3):178–88.
58. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci* . 2021 Aug 2 ;22(16).
59. Farsad M. FDG PET/CT in the Staging of Lung Cancer. *Curr Radiopharm* . 2020 Dec 23 ;13(3):195–203.

60. Cheng G, Huang H. Prognostic Value of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography in Non-Small-Cell Lung Cancer. *PET Clin* . 2018 ;13(1):59–72.
61. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am* . 2019 May 1 ;103(3):463–73.
62. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *Oncologist* . 2018 Jul 1 ;23(7):844.
63. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* . 2017 ;28(suppl_4):iv1–21.
64. Pirker R, Filipits M. Adjuvant Therapy in Patients With Completely Resected Non-small-cell Lung Cancer: Current Status and Perspectives. *Clin Lung Cancer*. 2019 Jan 1;20(1):1–6.
65. Cortés ÁA, Urquizu LC, Cubero JH. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. *Transl Lung Cancer Res* . 2015 ;4(2):191–7.
66. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* . 2008 Nov 1 ;26(31):5043–51.
67. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti G V., Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE collaborative group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Sep 21;26(21):3552–9.
68. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* . 2017 Oct 20 ;35(30):3484–515.
69. Mordant P, Arame A, De Dominicis F, Pricopi C, Foucault C, Dujon A, et al. Which metastasis management allows long-term survival of synchronous solitary M1b non-small cell lung cancer? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* . 2012 Mar 1 ;41(3):617–22.
70. Denisenko T V., Budkevich IN, Zhivotovsky B. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma. *Cell Death Dis* . 2018 Feb 1 ;9(2).
71. Castillo L, Etienne-Grimaldi MC, Fischel JL, Formento P, Magné N, Milano G. Pharmacological background of EGFR targeting. *Ann Oncol* . 2004 ;15(7):1007–12.

72. Tang J, Salama R, Gadgeel SM, Sarkar FH, Ahmad A. Erlotinib resistance in lung cancer: current progress and future perspectives. *Front Pharmacol* . 2013 ;4.
73. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* . 2010 Jun 24 ;362(25):2380–8.
74. Wu YL, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* . 2015 Sep 1 ;26(9):1883–9.
75. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* . 2013 Apr 15 ;19(8):2240–7.
76. Yun CH, Mengwasser KE, Toms A V., Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 2008 Feb 12 ;105(6):2070–5.
77. Hossain M, Lasheen DS, Abouzid KAM. Covalent EGFR Inhibitors: Binding Mechanisms, Synthetic Approaches, and Clinical Profiles. *Arch Pharm (Weinheim)* . 2016 Aug 1 ;349(8):573–93.
78. Paz-Ares L, Tan EH, O’Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of Oncology*. 2017 Feb 1;28(2):270–7.
79. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov 1;18(11):1454–66.
80. Miller VA, Hirsh V, Cadranet J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 May 1;13(5):528–38.
81. Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al. LUX-lung 4: A phase ii trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Sep 20;31(27):3335–42.
82. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer . *New England Journal of Medicine* . 2018 Jan 11 ;378(2):113–25.

83. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* . 2017 Feb 16 ;376(7):629–40.
84. Nakamura A, Inoue A, Morita S, Hosomi Y, Kato T, Fukuhara T, et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). https://doi.org/10.1200/JCO20183615_suppl9005. 2018 Jun 1;36(15_suppl):9005–9005.
85. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* . 2019 May 1 ;20(5):625–35.
86. Abbasi S, Badheeb A. Prognostic Factors in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Patient Characteristics and Type of Chemotherapy. *Lung Cancer Int* . 2011 Dec 19 ;2011:1–4.
87. Ng KS, King Sun C, Boom Ting K, Ting Kun AY. Prognostic factors of EGFR-mutated metastatic adenocarcinoma of lung. *Eur J Radiol* . 2020 Feb 1 ;123.
88. Kobayashi K, Soejima K, Fukunaga K, Shintani Y, Sekine I, Shukuya T, et al. Key prognostic factors for EGFR-mutated non-adenocarcinoma lung cancer patients in the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database. *Lung Cancer* . 2020 Aug 1 ;146:236–43.
89. Vansteenkiste J, Buccheri G, Carney D, Eberhardt W, Fontanini G, Jeremic B, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* . 2002 Dec ;122(3):156–71.
90. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* . 1991 ;9(9):1618–26.
91. Yoon HY, Ryu JS, Sim YS, Kim D, Lee SY, Choi J, et al. Clinical significance of EGFR mutation types in lung adenocarcinoma: A multi-centre Korean study. *PLoS One* . 2020 Feb 1 ;15(2):e0228925.
92. Yi JH, Choi PJ, Jeong SS, Bang JH, Jeong JH, Cho JH. Prognostic Significance of Cigarette Smoking in Association with Histologic Subtypes of Resected Lung Adenocarcinoma. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* . 2019 ;52(5):342–52.
93. Campos-Balea B, de Castro Carpeño J, Massutí B, Vicente-Baz D, Pérez Parente D, Ruiz-Gracia P, et al. Prognostic factors for survival in patients with metastatic lung adenocarcinoma: An analysis of the SEER database. *Thorac Cancer* . 2020 Nov 1 ;11(11):3357–64.
94. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision

- of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* . 2016 ;11(1):39–51.
95. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, Joshi VA, Willers H, Engelman JA, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer. *Neuro Oncol* . 2010 Nov 1 ;12(11):1193–9.
 96. Tseng CH, Chiang CJ, Tseng J Sen, Yang TY, Hsu KH, Chen KC, et al. EGFR mutation, smoking, and gender in advanced lung adenocarcinoma. *Oncotarget* . 2017 Nov 11 ;8(58):98384.
 97. Johnson ML, Sima CS, Chaft J, Paik PK, Pao W, Kris MG, et al. Association of KRAS and EGFR mutations with survival in patients with advanced lung adenocarcinomas. *Cancer*. 2013 Jan 15;119(2):356–62.
 98. Inoue A, Yoshida K, Morita S, Imamura F, Seto T, Okamoto I, et al. Characteristics and overall survival of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* . 2016 May 1 ;46(5):462–7.
 99. Zhang Y, Kang S, Fang W, Hong S, Liang W, Yan Y, et al. Impact of smoking status on EGFR-TKI efficacy for advanced non-small-cell lung cancer in EGFR mutants: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* . 2015 Mar 1 ;16(2):144-151.e1.
 100. Mitchell P, Mok T, Barraclough H, Strizek A, Lew R, Van Kooten M. Smoking history as a predictive factor of treatment response in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Clin Lung Cancer* . 2012 Jul ;13(4):239–51.
 101. de Marinis F, Laktionov KK, Poltoratskiy A, Egorova I, Hochmair M, Passaro A, et al. Afatinib in EGFR TKI-naïve patients with locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Interim analysis of a Phase 3b study. *Lung Cancer*. 2021 Feb 1;152:127–34.
 102. Klikovits T, Lohinai Z, Fábíán K, Gyulai M, Szilasi M, Varga J, et al. New insights into the impact of primary lung adenocarcinoma location on metastatic sites and sequence: A multicenter cohort study. *Lung Cancer*. 2018 Dec 1;126:139–48.
 103. Radeczky P, Moldvay J, Fillinger J, Szeitz B, Ferencz B, Boettiger K, et al. Bone-Specific Metastasis Pattern of Advanced-Stage Lung Adenocarcinoma According to the Localization of the Primary Tumor. *Pathology and Oncology Research*. 2021 Sep 23;27:1609926.
 104. Al-Sarraf N, Gately K, Lucey J, Aziz R, Doddakula K, Wilson L, et al. Clinical implication and prognostic significance of standardised uptake value of primary non-small cell lung cancer on positron emission tomography: analysis of 176 cases. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* . 2008 Oct 1 ;34(4):892–7.
 105. Horne ZD, Clump DA, Vargo JA, Shah S, Beriwal S, Burton SA, et al. Pretreatment SUVmax predicts progression-free survival in early-stage non-

small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol* . 2014 Jan 30 ;9(1).

106. Vesselle H, Freeman JD, Wiens L, Stern J, Nguyen HQ, Hawes SE, et al. Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-small cell lung cancer at positron emission tomography: new contrary data on prognostic role. *Clin Cancer Res* . 2007 Jun 1 ;13(11):3255–63.
107. Takamochi K, Oh S, Matsunaga T, Suzuki K. Prognostic impacts of EGFR mutation status and subtype in patients with surgically resected lung adenocarcinoma. ;
108. Kim MH, Kim HR, Cho BC, Bae MK, Kim EY, Lee CY, et al. Impact of cigarette smoking on response to epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma with activating EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2014 May 1;84(2):196–202.
109. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016 Apr 1;11(4):556–65.
110. Gutiérrez L, Royuela A, Carcereny E, López-Castro R, Rodríguez-Abreu D, Massuti B, et al. Prognostic model of long-term advanced stage (IIIB-IV) EGFR mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) survivors using real-life data. *BMC Cancer* . 2021 Dec 1 ;21(1):1–11.
111. Riely GJ, Yu HA, Arcila ME, Hellmann MD, Ladanyi M, Kris MG. Response to erlotinib and prognosis for patients with de novo epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutations. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.8018 *Journal of Clinical Oncology* 31, no. 15_suppl (May 20, 2013) 8018-8018.
112. Rosell R, Molina MA, Costa C, Simonetti S, Gimenez-Capitan A, Bertran-Alamillo J, et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* . 2011 Mar 1 ;17(5):1160–8.
113. Su KY, Chen HY, Li KC, Kuo ML, Yang JCH, Chan WK, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* . 2012 Feb 1 ;30(4):433–40.
114. Liu J, Itchins M, Nagrial A, Cooper WA, De Silva M, Barnet M, et al. Relationship between PD-L1 expression and outcome in EGFR-mutant lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer*. 2021 May 1;155:28–33.
115. Hsu KH, Huang YH, Tseng J Sen, Chen KC, Ku WH, Su KY, et al. High PD-L1 expression correlates with primary resistance to EGFR-TKIs in treatment naïve advanced EGFR-mutant lung adenocarcinoma patients. *Lung Cancer*. 2019 Jan 1;127:37–43.

116. Peng Z, Lin H, Zhou K, Deng S, Mei J. Predictive value of pretreatment PD-L1 expression in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* . 2021 Dec 1 ;19(1):1–13.
117. Chen YH, Wang TF, Chu SC, Lin C Bin, Wang LY, Lue KH, et al. Incorporating radiomic feature of pretreatment 18F-FDG PET improves survival stratification in patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *PLoS One*. 2020 Dec 1;15(12 December).

