



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ SÜREYYAPAŞA
GöğüS HASTALIKLARI VE GöğüS CERRAHİSİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GöğüS HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**METASTATİK AKCİğER ADENOKARSİNOMU TANISI OLAN
HASTALARDA SÜRÜCÜ MUTASYON VARLIğI İLE METASTAZ
YERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. BüŐra Akman

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Selahattin ztaŐ

UZMANLIK TEZİ

TEŞEKKÜR

Bilgisi, tecrübesi ve tüm insanlığa örnek davranışlarıyla ideal bir hekim, akademisyen ve insan kavramlarının belki de en mükemmel temsilcisi olarak gördüğüm saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Selahattin Öztaş' a,

Tıbbi, sosyal ve akademik anlamda ufkumuzu açan çalışmalarıyla her daim önümüze ışık tutan sayın hocam Prof. Dr. Zuhâl Karakurt' a,

Zorlu tez yazım döneminde desteklerini hiç esirgemeyen sayın Dr. Akın Öztürk' e,

Birbirinden güzel anılar biriktirdiğim, kimi zaman zorlu, kimi zaman hüznü ama her anında son derece öğretici olgularla dolu olan asistanlık sürecimde önüme ışık olmuş tüm hocalarıma, servis, acil ve yoğun bakımda mesai yaptığımız tüm uzman hekimlere ve tüm asistan hekim arkadaşlarıma ve ayrıca; tüm hemşirelere ve yardımcı sağlık personeline,

Varlığı şöyle dursun, ismini hatırladığımda bile sayesinde sonsuz özgüven duygusu hissettiğim, maddî, manevî her zorluğa göğüs gererek beni bugünlere getiren canım babam Mehmet Bağlar' a,

Fedakarlığı, özverisi, sevgi ve hoşgörüsüyle ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan, hakkımı ödeyemeyeceğim biricik annem İlknur Bağlar'a,

Hayata dair sevinci, üzüntüyü ve daha birçok şeyi birlikte paylaşarak yaşamayı öğrendiğim ikiz kardeşim Erdem Bağlar' a

Bir kız kardeşten beklenebilecek tüm sevecenlik, yardım ve özveriyi kendisinden fazlasıyla gördüğüm canım kardeşim Beyza Bağlar' a,

Ortak yönlerimizle bana aynadaki suretimmiş gibi hissettiren, tebessümüyle ruhumu aydınlatan, fikirleriyle yoluma ışık tutan, muhabbetiyle gönlüme neşe katan, desteğini her an hissettiğim hayat arkadaşım, biricik eşim ve meslektaşım Uz. Dr. Oğuzhan Akman' a

Gelişiyse hayatımıza renk katan ve anlam veren, evimizin en büyük neşesi, yaşam ve mutluluk kaynağım biricik canım oğlum Korkut'uma minnet ve şükranlarımla...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. AKCİĞER KANSERİ.....	2
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.1.2. ETİYOLOJİ.....	4
2.1.3. AKCİĞER KANSERİ VE MOLEKÜLER GENETİK.....	5
2.1.4. AKCİĞER KANSERİNDE UZAK ORGAN METASTAZLARI.....	11
2.1.5. AKCİĞER KANSERİ PATOLOJİK SINIFLAMASINDA GÜNCEL	
DEĞİŞİKLİKLER.....	12
2.1.6. AKCİĞER KANSERİ EVRELEMESİ.....	14
2.1.7. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ.....	33
7. KAYNAKLAR.....	34

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri	PD1: Programmed death-1
ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz	PDL1: Programmed death-ligand 1
BT: Bilgisayarlı Tomografi	ROS1: Proto-onkojen tirozin-protein kinaz 1
DM: Diabetes Mellitus	RT: Radyoterapi
DNA: Deoksiribo nükleik asit	SRT: Stereotaktik Radyoterapi
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü	TKI: Tirozin Kinaz İnhibitörü
EBUS: Endobronşiyal Ultrasonografi	VATS: Video destekli torakoskopik cerrahi
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor	VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü
ESMO: European Society for Medical Oncology	
FDA: Food and Drug Administration	
FISH: Floresan İn situ Hibridizasyon	
GLOBOCAN: Global Cancer Observatory	
HT: Hipertansiyon	
IARC: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı	
KAH: Koroner arter hastalığı	
KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	
KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	
KT: Kemoterapi	
K-RT: Kemoradyoterapi	
MAPK: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz	
MET: Mezenkimal Epitelyal Geçiş Geni	
NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı	
NTRK: Nörotrofik tropomiyozin reseptör kinaz	
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu	

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2020 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı

Tablo 2: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2020 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı

Tablo 3: 2015 DSÖ akciğer tümörleri sınıflandırması

Tablo 4: Akciğer kanseri evrelemesinde T tanımlamaları

Tablo 5: Akciğer kanseri evrelemesinde lenf nodu tutulumlarına göre N tanımlamaları

Tablo 6: Akciğer kanseri evrelemesinde metastaz bölgelerine göre M tanımlamaları

Tablo 7: Evre grupları

Tablo 8: Hastalarda saptanan mutasyonların dağılımı

Tablo 9: Demografik özelliklere göre EGFR mutasyonu değerlendirilmesi

Tablo 10: Demografik özelliklere göre ALK mutasyonu değerlendirilmesi

Tablo 11: EGFR mutasyonu ile ALK mutasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Tablo 12: Metastaz bölgelerine göre EGFR mutasyonu değerlendirilmesi

Tablo 13: Metastaz bölgelerine göre ALK mutasyonu değerlendirilmesi

Tablo 14: EGFR mutasyonu üzerine etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

Tablo 15: ALK mutasyonu üzerine etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: GLOBOCAN 2020 verilerine göre her iki cinsiyetteki kansere bağlı mortalite oranları

Şekil 2: Ekzon 18-21’de EGFR mutasyonlarının hedefe yönelik tedavilere karşı yanıtları gösterilmiştir.

Şekil 3: Hastaların klinik ve patolojik evrelemelerinin dağılımı



ÖZET

AMAÇ: Son dönemde tümör hücrelerinin moleküler analizinin ayrıntılı olarak araştırılması, yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesine, ileri evre hastalarda umut vaat edici tedavi sonuçlarının alınmasına neden olmuştur. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin alt tipi olan akciğer adenokarsinomları, sürücü mutasyonların sıklıkla karşımıza çıktığı tümör tipidir. Bu nedenle çalışma grubumuzu ileri evre akciğer adenokarsinomu tanısı alan hastalar olarak belirleyerek, moleküler alandaki bu çalışmalara katkı sağlamayı amaçladık. Metastatik akciğer adenokarsinomu tanısı olan hastalarda sürücü mutasyon varlığı ile metastaz yeri arasındaki ilişkiyi inceledik. Sürücü mutasyonların neden olacağı muhtemel metastaz bölgelerini tespit ederek yeni takip ve tedavi algoritmalarının geliştirilmesine katkı sağlamayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda 01.01.2013 ile 31.04.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi onkoloji polikliniğinde takip ve tedavi olan 818 akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dosyaları, kayıtları ve bilgileri incelendi. Çalışma retrospektif kohort çalışması olarak planlandı. Veriler, hasta dosyaları ve hastane kayıtlarından elde edildi. On sekiz yaşın üzerinde, primeri akciğer olan adenokarsinom tanılı ve metastazı saptanmış, sürücü mutasyon (EGFR, ALK) varlığı açısından tetkik edilmiş hastalar saptandı. Akciğer dışı başka organ kanseri olan, akciğer adenokarsinomu tanısı olsa da metastazı olmayan, sürücü mutasyon açısından tetkik edilmemiş hastalar çıkarıldı. Göğüs hastalıkları- göğüs cerrahisi, nükleer tıp, radyoloji ve onkoloji doktorlarınca yapılan biyopsi patoloji ve tetkiklerin (pet-ct, bilgisayarlı tomografisi, MR, sintigrafi) değerlendirilerek uzak metastaz tanısı ve metastaz bölgeleri belirlendi. Metastatik akciğer adenokarsinom tanılı ve EGFR mutasyon bakılmış 398 hasta ve ALK mutasyon bakılmış 384 hasta çalışmaya alındı.

Uzak metastaz bölgelerine göre gruplanan hastalar, sürücü mutasyonların (EGFR, ALK) olup olmamasına göre ayrıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılarak mutasyon varlığı ile metastaz yerleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

BULGULAR: EGFR mutasyonuna bakılan hastaların %26'sı kadın, %74'ü ise erkek cinsiyette saptandı. EGFR mutasyonuna bakılan hastalarda sigara kullanma durumları incelendiğinde, kullanmayanlar %20, sigara kullanmayı bırakmış olanlar %26, sigara kullanmaya devam edenler ise %54'ünü oluşturmaktaydı. EGFR pozitifliği saptanan hastaların yaş ortalaması 68, EGFR negatifliği saptanan hastaların yaş ortalaması ise 66 bulundu. Yine aynı şekilde ALK mutasyonuna bakılan hastaların %24'ü kadın, %76'sı ise erkek cinsiyette saptandı. Bu

hastalarda sigara kullanma durumu incelendiğinde, hastaların %19'u sigara kullanmamış, %26'sı sigara kullanımını bırakmış, %55'i ise sigara kullanmaya devam etmekteydi. ALK pozitif saptanan hastaların yaş ortalaması 58,5 iken ALK negatif saptanan hastaların yaş ortalaması 67 bulundu. EGFR mutasyonu pozitifliği %14,32, ALK mutasyonu pozitifliği %4,72 oranında bulundu. EGFR mutasyonları en sık ekzon 19'da tespit edildi. EGFR ve ALK mutasyonlarının kadın cinsiyette ve sigara kullanmayanlarda görülme sıklığının arttığı görüldü. Metastaz yerlerine ilişkin yapılan incelemede EGFR mutasyonuna bakılan hastaların %51'inde kemik metastazı, %37'sinde uzak lenf nodu metastazı, %29'unda karşı akciğer metastazı, %25'inde beyin metastazı, %24'ünde plevra metastazı, %20'sinde surrenal metastazı, %15'inde karaciğer metastazı ve %22'sinde diğer metastazlar saptanırken; ALK mutasyonuna bakılan hastaların %51'inde kemik metastazı, %35'inde uzak lenf nodu metastazı, %27'sinde karşı akciğer metastazı, %25'inde beyin metastazı, %24'ünde plevra metastazı, %21'inde surrenal metastazı, %15'inde karaciğer metastazı ve %23'sinde diğer metastazlar saptandı. EGFR mutasyon pozitifliğinin karşı akciğer, uzak lenf nodu ve plevra metastazlarına, ALK mutasyon pozitifliğinin ise karaciğer ve uzak lenf nodu metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği saptandı ($p<0,05$).

SONUÇ: Adenokarsinom tanılı hastalarla yaptığımız bu çalışmamızda EGFR mutasyonu ile plevra, karşı akciğer ve uzak lenf nodu metastazları arasında, ALK mutasyonu ile de karaciğer ve uzak lenf nodu metastazı arasında ilişki saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarının; mutasyon saptanan hastaların takiplerinde muhtemel metastazlara yönelik tetkiklerin planlanmasında ve hastaların tedavi planlamasına katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Nowadays, detailed investigation of the molecular analysis of tumor cells has led to the development of new treatment protocols and to get promising treatment results in patients which are in advanced stage. Lung adenocarcinomas, which is a subtype of non-small cell lung cancer, are the type of tumor in which driver mutations are frequently encountered. For this reason, we aimed to contribute to these studies in the molecular field by determining our study group as patients diagnosed with advanced lung adenocarcinomas. We were investigated the relationship between the presence of a driver mutation and the site of metastasis in patients with a diagnosis of metastatic lung adenocarcinoma. Our intention is contributing the development of new follow-up and treatment algorithms by determining possible metastasis regions which can be caused due to driver mutations.

MATERIALS AND METHODS: In our study; records and histories of 818 patients who had been being monitored and had treated between 01.01.2013 and 31.04.2021 in the Oncology Department of Sağlık Bilimleri University Süreyyapaşa Pulmonology and Thoracic Surgery Training and Research Hospital were investigated. The study was planned as a retrospective cohort study. Data were obtained from patient files and medical records in the hospital. The patients who were over age of 18, had been diagnosed with primary lung adenocarcinoma and detected metastasis, examined about the presence of driver mutations (EGFR, ALK) were determined. The patients who had cancer of other organs other than the lung, had not have metastasis despite the diagnosing with lung adenocarcinoma, had been not examined about driver mutations, were extracted. Diagnosis of distant mutations and metastasis sites were determined by evaluating biopsy pathology and examinations (pet-CT, computed tomography, MR, scintigraphy) which had been performed by doctors in department of pulmonology-thoracic surgery, nuclear medicine, radiology and oncology. 398 patients which had already been diagnosed with metastatic lung adenocarcinoma also, had been examined for EGFR mutation and 384 patients which had already been diagnosed with metastatic lung adenocarcinoma also had been examined for ALK mutation were included in the study. Patients which had been classified according to their distant metastasis sites, were separated considering if driver mutations (EGFR, ALK) were present or not. For statistical analyses, it was evaluated whether there was a relationship between the presence of mutation and metastasis sites, using the SPSS 22.0 statistical package program.

FINDINGS: When the patients which have EGFR mutations were examined; %74 of these patients in our study are male and %26 of them are female. As their smoking status; %54 of these patients still smoke, %26 of them quit smoking and %20 of them have never smoked. The average age of patients which diagnosed as EGFR positive was found 68 and which diagnosed as EGFR negative was 66. In the same way; when the patients which have ALK mutations were examined; %76 of these patients in our study are male and %24 of them are female. As their smoking status; %55 of these patients still smoke, %26 of them quit smoking and %19 of them have never smoked. The average age of patients which diagnosed as ALK positive was found 58,5 and which diagnosed as ALK negative was 67. Positivity of EGFR mutation was found as 14,32% and ALK mutation positivity was found as 4.72%. EGFR mutations were most frequently detected in exon 19. It was observed that the incidence of EGFR and ALK mutations are more common in females and non-smokers. In the examination about metastatic areas, it was detected that the incidence of the patients which were examined for EGFR mutations, having bond metastasis was 51%, distant lymph node metastasis was 37%, contralateral lung metastasis was 29%, brain metastasis was 25%, pleural metastasis was 24%, surrenal metastasis was 20%, liver metastasis was 15% and other metastasis was 22%. Similarly, it was detected that the incidence of the patients which were examined for ALK mutations, having bond metastasis was 51% , distant lymph node metastasis was 35%, contralateral lung metastasis was 27%, brain metastasis was 25%, pleural metastasis was 24%, surrenal metastasis was 21%, liver metastasis was 15% and other metastasis was 23%. A significant correlation was found between EGFR mutation and contralateral lung, pleura and distant lymph node metastasis. Likewise, a significant correlation was found between ALK mutation and liver and distant lymph node metastasis ($p<0,05$).

RESULTS: In this study, we conducted with patients which are diagnosed with adenocarcinoma; a correlation was found between EGFR mutation and pleura, contralateral lung and distant lymph node metastases, also between ALK mutation and liver and distant lymph node metastasis. We think that, results of our study are contributed in planning about examination about possible metastasis in follow up duration of patients were detected mutations, and in their treatment plannings.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada her iki cinsiyetteki kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden olan akciğer kanseri, bronş epitelinden köken almaktadır. Sigara kullanımı, hava kirliliğindeki artış, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, radyasyon vb. gibi nedenler de görülme sıklığını giderek arttırmıştır. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) 2020 verilerine göre 2.206.771 akciğer kanseri yeni vakası tespit edilmiştir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanseri birinci sırada yer alırken, kadınlarda ise ikinci sırada (ilk sırada meme kanseri görülmektedir) yer almaktadır (1). Ülkemizde kanser insidansı dünya genelinin biraz üstünde seyretmektedir. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre trakea, bronş, akciğer kanserlerinin erkeklerde birinci sırada olduğu görülürken, kadınlarda ise dördüncü en sık kanser türü olduğu görülmüştür (2).

Ülkemizde akciğer kanserinin rutin bir tarama programı yoktur. Tanıda balgam sitolojisi, radyolojik görüntüleme yöntemleri (direkt grafi, bilgisayarlı tomografi, BT anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, PET/CT) ve invaziv yöntemlerden (Bronkoskopi, Transtorasik İğne Aspirasyonu, EBUS, torasik cerrahi işlemler) yararlanılmaktadır. Akciğer kanserinin histopatolojik tipi, büyüme hızı, semptom görülme zamanı tanı gecikmesine neden olabilmektedir. Ülkemizde hastaların yarısından fazlası metastatik olduğu ileri evrede tanı almaktadır (2).

Kanser genetiğinin araştırılmasıyla malignite gelişiminin çok basamaklı bir olay olduğu, her basamakta değişik mutasyon ve farklı protein kodlamalarının olduğu anlaşılmıştır. Onkogenler, tümör supresör genler, DNA tamir genleri, apoptoz düzenleyici genler, telomeraz genleri gibi birçok farklı gen tipi rol oynamaktadır. Translokasyonlar, amplifikasyonlar, delesyonlar, nokta mutasyonlar gibi hücresel değişimden sorumlu komponentler genetik düzeydeki değişimlerden sorumludur. Akciğer kanserlerinin en sık görülen tipi olan adenokarsinomlarda da mutasyon, gen değişiklikleri ve amplifikasyonlar gibi somatik gen değişiklikleri gösterilmiştir (3). Bu nedenle ileri evre adenokarsinom olgularında moleküler testler yapılmakta olup Epidermal Büyüme faktörü (EGFR) mutasyonu, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ve ROS-1 rearanjmanı, PD1/PD-L1 (Programlanmış hücre ölümü ligandı 1) yolağı gibi ve daha birçok belirteçlere bakılarak hedefe yönelik tedaviler veya immünoterapiler planlanmaktadır.

Çalışmamızda uzak metastazı olan akciğer adenokarsinomu tanılı hastalarda EGFR mutasyonu ve ALK rearanjmanı olup olmadığı saptanarak, mutasyon varlığının metastaz yeri

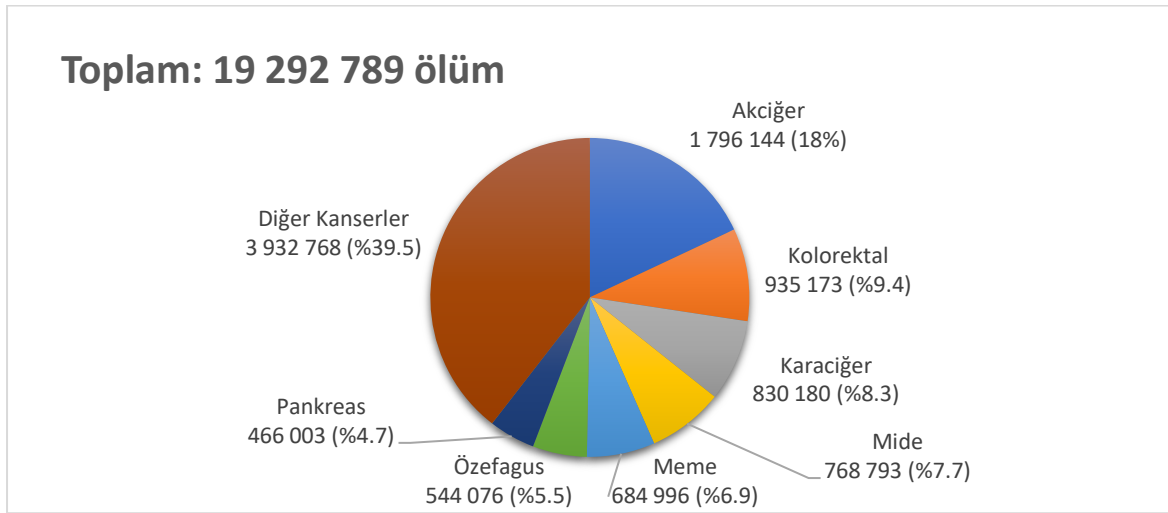
ile ilişkisini incelemeyi, mutasyon varlığının tümörün metastatik davranışında değişiklik yapıp yapmadığını saptayarak bu durumun tanı, tedavi ve takip algoritmasına katkısının olup olmadığını tespitini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık sebebi olan akciğer kanseri, Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2020 verilerine göre kanser ölümlerinin %18'ini oluşturmaktadır. Aynı veri tabanına göre 2020 yılında 2.206.771 yeni akciğer kanseri vakası tespit edilirken 1.796.144 kişi hayatını kaybetmiştir (Şekil 1). Erkeklerde en sık görülen kanser %14.3 oranıyla akciğer kanseridir. Kadınlarda görülme sıklığı azalmakla birlikte %8.4 oranıyla 3.sırada yer almaktadır (1).



Şekil 1: GLOBOCAN 2020 verilerine göre her iki cinsiyetteki kansere bağlı mortalite oranları

Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın 2017 kanser verileri Dünya, Batı Asya, Orta ve Doğu Avrupa ve ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de en son kanser verileri olan 2020 yılı GLOBOCAN verileri ile karşılaştırıldığında Türkiye kanser insidansı dünya

genelinde görülen kanser insidansının bir miktar üzerinde seyretmektedir. Erkeklerde trakea, bronş ve akciğer kanseri %21.7 en sık görülen kanser türü iken, kadınlarda %6 ile 4.sırada yer almaktadır (2).

GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye başta olmak üzere Asya, Avrupa, Amerika ve dünyadaki kanser türlerinin cinsiyetlere göre dağılımları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (Tablo1, Tablo 2). Erkeklerde akciğer kanseri, Asya ve Avrupa’da ilk sırada yer alırken, Amerika’da prostat kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kadınlarda ise Asya, Avrupa, Amerika ve Türkiye’de meme kanseri birinci sırada görülen kanserdir. Kadınlarda akciğer kanseri erkeklere kıyasla daha az sıklıkta görülmekle birlikte Amerika’da kadınlarda akciğer kanseri görülme sıklığının ikinci sıraya yükselmesi sigara kullanımının yaygınlığına bağlanabilir (4).

Tablo 1: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2020 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı

	TÜRKİYE	DÜNYA	BATI ASYA	ORTA VE DOĞU AVRUPA	ABD
1.	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Prostat
2.	Prostat	Prostat	Prostat	Prostat	Akciğer
3.	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4.	Mesane	Mide	Mesane	Mide	Mesane
5.	Mide	Karaciğer	Mide	Mesane	Deri Melanomu

Tablo 2: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2020 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı

	TÜRKİYE	DÜNYA	BATI ASYA	ORTA VE DOĞU AVRUPA	ABD
1.	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2.	Tiroit	Kolorektal	Tiroit	Kolorektal	Akciğer
3.	Kolorektal	Akciğer	Kolorektal	Uterus Korpusu	Kolorektal
4.	Akciğer	Uterus Serviksi	Akciğer	Akciğer	Uterus Korpusu
5.	Uterus Korpusu	Tiroit	Uterus Korpusu	Uterus Serviksi	Deri Melanomu

2.1.2. Etiyoloji

2.1.2.1. Sigara

Yapılan birçok klinik çalışma akciğer kanserlerinin en sık nedeni olarak başta sigara olmak üzere çeşitli tütün ürünlerinin kullanımı olduğunu göstermiştir. Yine sigara içme sıklığının yüksek olduğu ABD’ de pulmoner malign lezyonların %80-90’ından tütün ürünleri kullanımı sorumlu tutulmaktadır (4). Bu riski sigaraya başlangıç yaşı, tüketilen ürünün türü, tüketim miktarı, tüketim süresi, dumanının ne kadarını içine çektiği dahil birçok faktör etkilemektedir. Sigara içenlerle hiç sigara içmeyenler karşılaştırıldığında, akciğer kanseri gelişme riskinin yaklaşık 20 kat arttığı görülmüştür (5). Sigarayı bırakmanın hangi yaşta olursa olsun kanser riskini azaltacağı çalışmalarla gösterilmiştir (6).

2.1.2.2. Asbest lifleri

Asbest, etiyojide rol oynayan en önemli mineraldir. Gemicilik, otomotiv sanayi gibi endüstriyel alanlardaki ısı, elektrik, su izolasyonu işlerinde, çatı ve zemin kaplama işlerinde, çimento, boya, kağıt ürünleri, tekstil sanayi gibi birçok alanda kullanılmaktadır. 1955 yılında asbest ile temas eden tekstil işçilerinde akciğer kanseri görülme sıklığının 10 kat arttığı gösterilmiştir (7). Asbest liflerinin kanserojen olarak direkt mi etki ettiği yoksa akciğer dokusunda sebep olduğu kronik inflamasyona sekonder mi kanser geliştiği ise henüz bilinmemektedir (5). Fakat koruyucu hekimlik uygulamaları sonuçlarda önemli farklılıklar oluşturabilir.

2.1.2.3. Genetik Yatkınlık

Sigara içmeyen kişilerde de akciğer kanserinin görülmesi çevresel etmenlerle birlikte genetik yatkınlığın da nedenler arasında olabileceğini düşündürmektedir. Ailesel yatkınlık olduğu vaka kontrol ve kohort çalışmalarıyla gösterilmiştir. Sigara içmeyen bir grupla yapılan çalışmada, birinci derece akrabalarında akciğer kanseri olan kişilerde akciğer kanseri riskinin 2.6 kat arttığı ve bu ilişkinin yaşlı gruplarla karşılaştırıldığı 40-59 yaş grubunda daha güçlü olduğu görülmüştür (8). Bu durumda genç yaş hastalarda genetik yatkınlığın önemli olduğu düşünülebilir.

2.1.2.4. Beslenme

Antioksidanlar oksidatif DNA hasarını önleyerek kansere karşı koruyucu etki sağlarlar. Bu sebepten antioksidan içeriği zengin sebze ve meyveler kansere karşı koruyucu olabilir.

Olgu-kontrol ve prospektif kohort çalışmalarda diyetle yüksek düzey meyve sebze tüketen grupta, daha az meyve sebze tüketen gruba göre akciğer kanseri gelişme riskinin daha düşük olduğu görülürken, bazı geniş ölçekli çalışmalarda sebze tüketiminin değil, meyve tüketiminin akciğer kanseri riskini azalttığı görülmektedir (9). Yeşil sebzelerde ve balıkta bulunan beta karoten, A vitamininin öncülüdür. Bazı çalışmalarda beta karoten veya karotenoidlerin çok fazla sigara içen kişilerde en koruyucu etkiyi gösterdiği söylenirken, bazı çalışmalarda da sigarayı bırakmış ya da hiç kullanmamış kişilerde daha etkili olduğu belirtilmektedir. Akciğer kanseri gelişiminde beslenmenin etkisi net olarak aydınlatılamamıştır (10,11).

2.1.2.5. Radyasyon

Radyasyonun biyolojik sistemler üzerindeki etkisi yoğunluğuna, her bir fotonun sahip olduğu enerjiye ve maruz kalan doku tarafından soğurulan enerji miktarına bağlıdır (12). Yüksek frekanslı radyasyon dokularda daha fazla hasar oluşturur. İyonize radyasyon akciğer kanseri ve birçok farklı kansere neden olabilir. Düşük doz radyasyona maruz kaldığındaki kanser gelişme riskini, doz düzeyinin belirlenmesindeki zorluklar nedeniyle tespit etmek güçtür (13). Meme kanseri nedeniyle radyoterapi tedavisi almış hastalarda akciğer kanseri riski artarken, düşük doz radyoterapiye maruz kalmış nükleer sanayi çalışanları üzerinde yapılan çalışmalarda akciğer kanseri riskini arttığı gösterilememiştir (12).

Tüm etiyolojik nedenler göz önünde bulundurulduğunda sigara kullanımının azaltılması, mesleki maruziyetlerin önüne geçilmesi, radyasyon gibi çevresel kanserojenlerden uzak durmak gibi koruyucu tedbirler ile akciğer kanserinin büyük ölçüde önlenileceği sonucunu çıkarabiliriz.

2.1.3. Akciğer Kanseri ve Moleküler Genetik

Tüm akciğer kanserlerinin %80'den fazlasını küçük hücreli dışı akciğer kanseri oluşturmaktadır ve 5 yıllık sağ kalım %15'in altındadır (14). Erken evrede asemptomatik olan hastalar, ileri evrede metastatik hastalık tablosu ile tanı aldıklarından dolayı çoğu hasta cerrahi tedavi şansını kaçırmaktadır. Bu nedenle moleküler hedefe yönelik tedavilerin bu hastalarda sağ kalımı arttırmak için çok önemli bir çalışma alanı olduğunu, ilk basamak tedavilerden itibaren mutasyon analizinin yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

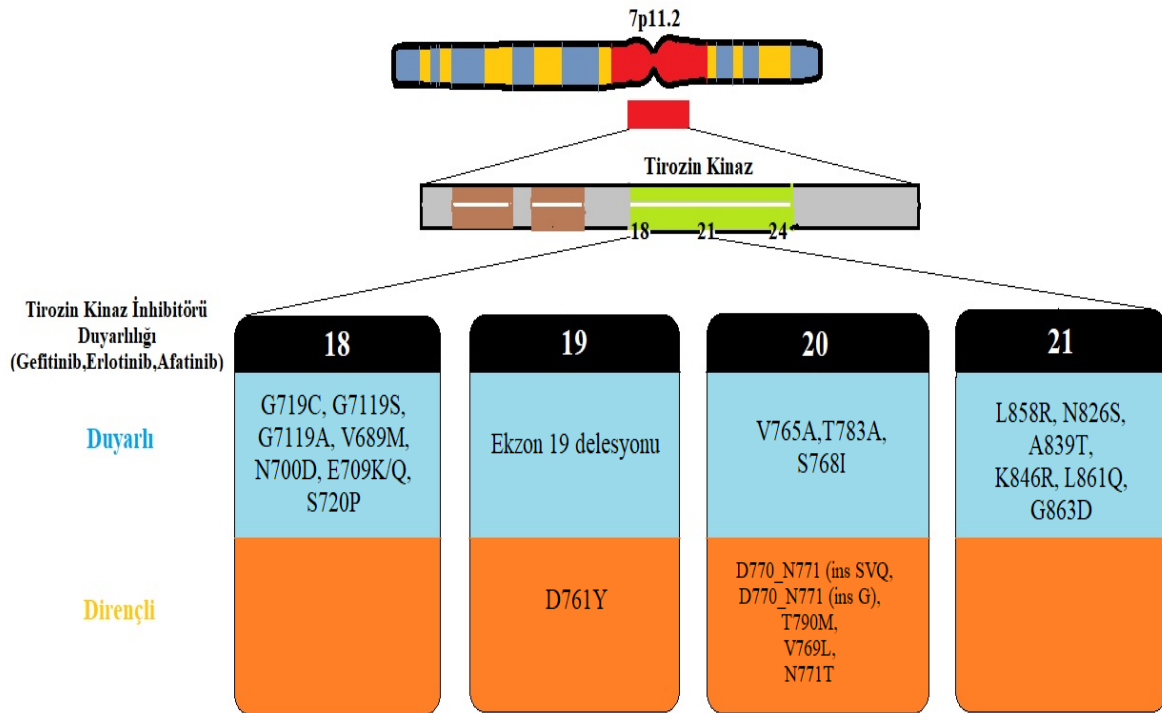
Kanser başlangıcından ve oluşumundan sorumlu 'Driver' mutasyonlar/moleküler değişiklikler tanımlanmıştır. Hedefe yönelik tedavilerde etkili, farklı farmakolojik formları da

olan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), ‘anoplastik lenfoma kinaz’ (ALK) ve ‘protoonkojen tirozin-protein kinaz 1 ROS’ (ROS1) gibi ve daha birçok moleküler değişiklikler akciğer kanserinin tedavisinde yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur (2).

2.1.3.1. EGFR mutasyonu

EGFR gen mutasyonu görülme sıklığı etnik köken ve coğrafi konuma bağlı olarak %14 ile %38 arasında değişir (15). EGFR geni üzerinde çok sayıda farklı mutasyonlar görülebilmektedir. Bu mutasyonlar en sık reseptör geni üzerindeki ekzon 18-21’de görülmektedir (16). Ekzon 21 L858R nokta mutasyonu ve Ekzon 19 mutasyonu EGFR mutasyonlarının yaklaşık %85’ini oluşturmaktadır. (17,18) EGFR geni üzerinde çok sayıda daha nadir görülen S786I, G719X, L861Q gibi mutasyonlar da tanımlanmıştır (19).

EGFR ailesi HER1(ErbB-1), HER2 (ErbB-2), HER3 (ErbB-3) ve HER4 (ErbB-4) olmak üzere 4 farklı reseptör içerir. (20) Bu reseptörler gefitinib, erlotinib gibi tirozin kinaz intihibörlerinin (TKI) hedef alanı olmakla birlikte primer veya tedavi sürecinde gelişen tedavi dirençleri de bu reseptör gen mutasyonlarından kaynaklanabilir (21). (Şekil 2)



Şekil 2: Ekzon 18-21’de EGFR mutasyonlarının hedefe yönelik tedavilere karşı yanıtları gösterilmiştir.

Ekzon 20 mutasyonları tedaviye dirençli olabilmektedir. Gefitinib ilişkili primer direnç saptanan ilk hastada G796A mutasyonu görülmüştür (22). Hastaların bir kısmında ise tedavi sürecinin bir noktasında ilaç direnci saptanmıştır. T790M mutasyonu, erlotinib ya da gefitinib direnci gelişmiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguların yaklaşık %50-60'ından sorumlu en yaygın mekanizmadır. (23,24) C797S mutasyonu, osimertinibe direnç kazandıran en yaygın mutasyondur. (25)

T790M mutasyonu daha önce tedavi almamış hastalarda tespit edildiğinde germline mutasyon olarak adlandırılır (26). Bu hastalarda herediter kanser sendromu düşünülebileceğinden genetik danışmanlık önerilmesi fayda sağlayabilir (27).

Tümör genotipleme invaziv bir yöntem olan doku biyopsisi ile yapılmaktadır. Sıvı biyopsi, dolaşımdaki tümör DNA'larının (sDNA) vücut sıvılarından tespit edilerek analiz edilmesine dayanan, halen gelişmekte olan minimal invaziv bir yöntemdir (28). Sıvı biyopsi tedavi etkinliğinin izlenmesi, tedavi sırasında gerçek zamanlı mutasyonların tespitine olanak sağlayan bir yöntemdir (29). Plazma ve idrarda saptanan EGFR mutasyonlarının tümör biyopsisi ile tanımlanan mutasyonlar ile uyumlu olduğu, arama yöntemi olarak kullanılabilirliği çalışmalarla gösterilmiştir (30). Sıvı biyopsilerin spesifik direnci saptamada %60-80 duyarlılık, %100'e yaklaşan özgüllük gösterdiği saptanmıştır (19).

EGFR mutasyonuna sahip küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalar tirozin kinaz inhibitörlerinden klinik ve radyolojik olarak çok fayda gördükleri için tüm hastalarda mutasyon analizinin yapılması bütün dünyada kabul görmüş bir yaklaşımdır. Birinci ve ikinci nesil tirozin kinaz inhibitörlerinin EGFR reseptörü üzerinde en yaygın görülen ekzon 19 delesyonu ve L858R nokta mutasyonuna duyarlılığı çok yüksekken, G719X, L861Q, S768I gibi daha az görülen diğer mutasyonlara olan duyarlılığı değişkenlik göstermektedir (31).

Birinci nesil EGFR TKI tedavisiyle çok iyi yanıtlar alınmış olmasına rağmen bu tedavilere karşı kazanılmış direnç görülmesi, ikinci nesil (afatinib, dacomitinib) ve üçüncü nesil TKI (osimertinib) geliştirilmesine neden oldu (32).

Yapılan çalışmalarda afatinib ve dacomitinibin ilerlemiş akciğer adenokarsinomlu ve tedaviye direnç gelişmiş hastalarda genel sağkalımı etkilemediği görülse de önceki EGFR TKI tedavisine göre hastaların bir miktar fayda sağlayabileceği düşünülmüştür (33,34)

Osimertinib EGFR mutasyonlarına karşı olduğu kadar T790M direnç mutasyonuna karşı da etkinliği gösterilmiş üçüncü nesil EGFR TKI'dır. Beyin omurilik sıvısı geçirgenliğinin daha fazla olması nedeniyle santral sinir sistemine etkisi daha fazladır. Beyin metastazı olan hastalar da dahil olmak üzere tedaviye dirençli hastalarda, diğer EGFR TKI'lara göre üstünlüğü

gösterilmiştir (35) Ayrıca osimertinibe bağlı ilaç direnci diğer EGFR TKI tedavilerine göre daha düşük görülmüştür (32)

2.1.3.2. ALK yeniden düzenlenmesi

Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %5'inde görülmektedir. ALK gen mutasyonu en yaygın olarak EML4-ALK birleşmesi şeklinde görülmektedir (36). Bazı çalışmalarda EML4-ALK gen birleşmesinin daha çok bayanlarda ve sigara içmeyenlerde görüldüğü, EGFR ve KRAS mutasyonu olmayan hastalarda pozitif saptanma oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (37).

ALK yeniden düzenlenmesini tespit etmede altın standart yöntem Floresan in situ hibridizasyon (FISH) parçalanma testidir. İlgili gen bölgesinin 5' ve 3' uçlarının işaretlenmesinin ardından immünfloresan ile 5' ucunun ayrılmasının gösterilmesi esasına dayanır. ALK yeniden düzenlenmesinin %15 ve üzerinde saptanması ALK pozitifliği olarak değerlendirilir (3).

Krizotinib klinik deneyleri yapılmış, ABD FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış ilk ALK inhibitörüdür. MET, ALK ve ROS1'e karşı etkili çok hedefli bir TKI'dır. Fakat çoğu hastada tedavi direnci ile karşılaşmaktadır. Bu nedenle seritinib, alektinib gibi yeni nesil ALK inhibitörlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur (36).

KHDAK tanımlı ALK pozitif hastalarda seritinib ve kemoterapinin etkilerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar yapıldığında seritinibin sağkalımı arttırdığı ve üstünlüğü gösterilmiştir (38).

2.1.3.3. ROS1 yeniden düzenlenmesi

ROS1 yeniden düzenlenmesi akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %1-2'sinde görülmektedir. ROS1 insülin reseptör ailesinden bir tirozin kinaz reseptörüdür. Aynı ALK gibi FISH, PCR, yeni nesil sekanslama gibi yöntemlerle ROS1 yeniden düzenlenmesi tespit edilebilir. FISH yöntemiyle %15 ve üzerinde saptanması pozitif olarak kabul edilir (39).

ROS1 yeniden düzenlenmesinin ALK ile bir diğer benzerliği genç yaş hastalarda ve sigara içmeyen hastalarda daha fazla görülmesidir. ROS1 pozitif ve ROS1 negatif iki hasta grubu karşılaştırıldığında sağkalımları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (40).

Krizotinib ve entrektinib, ROS1 yeniden düzenlenmesi olan KHDAK olan hastaların tedavisi için etkisi ve klinik yanıtı gösterilerek FDA tarafından onay almıştır. Seritinib de ROS1 pozitif hastalarda klinik yanıt alınmış, birinci basamak tedavide önerilen üç ilaçtan diğeridir. Fakat bu ilaçlara karşı kazanılmış direnç sık karşılaşılan bir klinik tablodur. Bu direnç

mekanizmalarına karşı yeni geliştirilen repotrektinib, taletrektinib, kabozantinib gibi birçok TKI ile çalışmalar yapılmaktadır (41).

2.1.3.4. BRAF mutasyonu

BRAF, hücre büyümesini kontrol etmede önemli bir görevi olan mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunun bir parçasıdır. MAPK yolunda meydana gelen BRAF mutasyonları kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olan kalıcı aktivasyonlarla sonuçlanır. KHDAK vakalarının %1-2' inde görülür ve en yaygın olarak da akciğer adenokarsinomlarında tanımlanmıştır. BRAF mutasyonlarının %50'sinden fazlasında tespit edilen en yaygın varyasyon V600E gen mutasyonudur (42,43).

Birçok farklı çalışmada BRAF mutasyonlarının etnik köken, cinsiyet, sigara içme durumu ile ilişkisi değişkenlik gösterdiğinden yorum yapmak zorlaşmıştır. Fakat bu çalışmalarda BRAF V600E mutasyonu olan hastalarda kemoterapi duyarlılığının olmadığı ve kötü prognozlu oldukları görülmüştür (42).

KHDAK tanısı alan hastalarda yapılan moleküler testlerde EGFR, ALK ve ROS1 negatifliği görüldüğünde BRAF mutasyonunun araştırılması önerilmektedir (44).

Ulusal kapsamlı kanser ağı (NCCN) ve Avrupa tıbbi onkoloji topluluğu (ESMO) yayınladıkları kılavuzlarda B-raf inhibitörü dabrafenib ve MEK inhibitörü trametinib kombinasyon tedavisinin bu ajanların tekli kullanımlarına kıyasla daha etkili olduklarını belirtmiştir. BRAF/MEK inhibitörü kombinasyonu BRAF V600E pozitif alt grubunda etkili görülürken, V600E mutasyonu bulunmayan alt gruplarda etkinliği henüz gösterilememiştir. Bu grupta tedavi seçenekleri arasında kemoterapi ve immünoterapi düşünülebilir (42).

2.1.3.5. RET yeniden düzenlenmesi

Akciğer adenokarsinomlarının %1-2'sinde görülmektedir. RET gen değişiklikleri FISH, PCR, yeni nesil sekanslama yöntemleriyle tespit edilebilir. ALK ve ROS1'de olduğu gibi daha genç hastalarda ve sigara içmeyen hastalarda görülme eğilimindedir (45).

Yapılmış çalışmalar bu hasta grubunda kabozantinib, vandetanib, alektinib gibi multikinaz inhibitörlerinin yanıtlarının sınırlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle birinci basamak kemoterapi tedavisi, ikinci basamak olarak RET TKI tedavisi düşünülmelidir (46).

2.1.3.6. KRAS mutasyonları

Akciğer adenokarsinomlarının %20-40'ında RAS mutasyonları görülürken, skuamöz hücreli akciğer kanserlerinin ise yaklaşık %5 kadarında görülmektedir. PCR ve sekanslama yöntemleriyle tespit edilebilir. Sigara kullanımı ile güçlü ilişkisi vardır. Asya toplumlarında batı toplumlarına kıyasla daha fazla görülmektedir. Monoterapiler ve kombinasyon tedavileri yönünden araştırmalar devam etmekle birlikte Sotorasib ve Adagrasib gibi hedefe yönelik tedavi ajanları bulunmaktadır (47).

2.1.3.7. NTRK mutasyonları

Nörotrofik tropomiyozin reseptör kinaz (NTRK), insan nöronal dokusundan salınarak merkezi ve periferik sinir sisteminin gelişiminde rol oynamaktadır. NTRK1, NTRK2, NTRK3 genlerini içeren füzyonlar onkojenik tropomiyozin reseptör kinaz (TRK) aktivasyonunun en yaygın mekanizmalarıdır. NTRK1, NTRK2 VE NTRK3 sırasıyla TRKA, TRKB, TRKC reseptörlerini kodlar (48).

NTRK füzyonu akciğer adenokarsinomlarında nadir (%1'den az) görülmektedir. TRK protein kinazların aktivasyonu ile sonuçlanan NTRK füzyonlarının, akciğer kanserindeki onkojenik nedenlerden biri olmasının yanı sıra bir diğer önemli nokta NTRK füzyonunun EGFR TKI'lara karşı gelişen direnç mekanizmalarından biri olduğunun düşünülmesidir (49). Bu durum direnç mekanizmalarının her yönüyle aydınlatılması için NTRK füzyonlarının tespitinin önemli olduğunu düşündürmektedir.

NCCN, NTRK füzyonu saptanan KHDAK hastalarında birinci nesil TRK inhibitörleri larotrektrinib ve entrektrinib tedavisini önermektedir. Gelişebilecek direnç mekanizmalarına karşı ikinci nesil TRK inhibitörleri önerilmektedir (50).

2.1.3.8. PD1/ PDL-1

Bağışıklık sistemindeki T hücrelerinin kontrol noktası reseptörü olan PD-1, T hücrelerinin tümör hücrelerini öldürme sürecinde önemli rol oynar. PD-1 reseptörü için hücre yüzeyinde çok sayıda PDL-1 ligandı bulunmaktadır. PD-1 reseptörü PDL-1'e bağlandığında tümör hücresi T hücresinin sitotoksik etkisinden kaçır (51).

Anti-PD1/PDL-1 immünoterapisi, lenfosit reseptörü PD-1'i bloke ederek bağışıklık sisteminin tümör hücrelerini öldürme sürecini hızlandırır. İmmünoterapinin etkinliği PDL-1'in tümör hücrelerinden salınımı ve yüksek tümör mutasyon yükü ile ilişkilidir. EGFR, ALK, BRAF gibi sürücü mutasyonların anti-PD1/PDL-1 direncini arttırabileceği düşünülmektedir (52).

EGFR mutasyonlu KHDAK hastalarında PDL-1 salınım düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunan çalışmalar bildirilmiştir (52). HER2 mutasyonlu KHDAK tanılı bir hasta grubunda PDL-1 salınımının düşük olduğu görüldü (53). NTRK gen füzyonu olan hasta grubunda diğer moleküler olarak tanımlanmış alt gruplara kıyasla PDL-1 salınımının daha yüksek olduğu gösterilmiş. T790M negatif tümörlerin PDL-1 salınım olasılığı yüksek olduğu için hastalarının immünoterapiden daha fazla yarar sağladığını gösteren çalışmalar vardır (54). Bu nedenle KHDAK hastalarında tedavi planını belirlemeden önce PDL-1 statüsünü belirlemek daha doğru bir yaklaşım olacaktır (55).

Hedeflenebilir mutasyonları olmayan KHDAK hastalarında, tümör hücrelerinin en az %50'sinde PDL-1 salınımı mevcutsa birinci basamak tedavide pembrolizumab kemoterapinin yerini almıştır. Ayrıca PDL-1 seviyelerinden bağımsız olarak kemoterapi tedavisine pembrolizumab eklenmesinin genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Tümör hücrelerinin %1'inde PDL-1 salınımı varsa kemoterapiden sonra ikinci basamak tedavi olarak düşünülebilir (56).

2.1.4. Akciğer Kanserinde Uzak Organ Metastazları

Metastaz; angiogenezis, hipoksi, dolaşıma geçiş, yeni tümör odağı oluşumu gibi basamaklardan oluşmaktadır (57). Tümör hücreleri, VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) gibi anjiogenik faktörlerin doğrudan veya makrofajlar aracılığıyla dolaylı olarak salınımını arttırabilirler (57,58). Yeni kan damarlarının oluşumu tümör hücrelerinin büyüme hızını artırır. Tümör hücrelerinin büyüme hızına angiogenez hızının yetişememesiyle hipoksi oluşmaya başlar. Tümör hücreleri hipoksinin tetiklediği apoptozdan metabolizma hızını ve büyüme hızını azaltarak kaçmaya çalışır. Aynı zamanda büyük ölçüde bilinmeyen mekanizmalarla hipoksi nedeniyle tümör hücrelerinden salınan çeşitli proteinler hücre göçünü tetikleyerek metastaz potansiyelini arttırırlar (59,60). Lenf damarları veya kan damarlarına invazyon ile sistemik dolaşıma geçen tümör hücrelerinin nihai odaklarını nasıl seçtiği tam olarak aydınlatılamamıştır (57).

Akciğer kanserlerinin uzak organ metastazları çoğunlukla kemik (%34.3), karşı akciğer (%32.1), beyin (%28.4), adrenal bezler (%16.7) ve karaciğere (%13.4) olmaktadır. Kemik metastazları en yaygın omurgada tutulum yapmaktadır (57).

Adenokarsinomlar daha çok beyin ve kemiklere metastaz yapma eğilimindedir. Periferik yerleşimli olduklarından adenokarsinomlar plevraya erken invaze olurlar. Malign pelvral effüzyon en sık adenokarsinomlarda görülmektedir (57,61).

Skuamöz hücreli karsinomlar adrenal bezlere metastaz yapma eğilimindedir. Adrenal bez metastazları çoğunlukla tek taraflıdır. Adrenal metastaz ile başvuru, KHDAK hastalarının %10'undan azında görülmektedir (57,62).

KHAK beyin metastazı yapma eğilimindedir. Hastaların yaklaşık %10'u ilk başvurusunda beyin metastazı ile gelmektedir. Metastazlı KHAK hastalarının hayatta kalma süresi yaklaşık 1 yıl iken, beyin metastazı olan hastalarda bu süre 5 aya kadar düşmektedir (63).

23.679 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve KHAK hastalarının metastaz bölgelerinin prognoza etkileri incelenmiştir (64). Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomda en yaygın metastaz yeri kemik iken, KHAK hastalarında en yaygın metastazın karaciğere olduğu görülmüştür. KHDAK hastalarının %25-40'ında beyin metastazı görülürken, KHAK hastalarının %10'unda beyin metastazı görülmüştür. Tek metastatik bölgesi olan hastaların prognozunun çoklu metastaz bölgesi olan hastalardan daha iyi olduğu görülmüştür. Karaciğer metastazlarının diğer uzak organ metastazlarına kıyasla kötü prognoza sahip olduğu, mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (64).

2.1.5. Akciğer Kanseri Patolojik Sınıflamasında Güncel Değişiklikler

Akciğer kanserleri histopatolojik özelliklerine göre küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak 2 ana başlık altında sınıflandırılmıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri de kendi arasında adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom olarak alt gruplara ayrılmıştır. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'i KHAK iken, %85'ini KHDAK oluşturmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri de kendi arasında adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom olarak alt gruplara ayrılmıştır (65).

Zamanla tümörlerin sadece histopatolojik özelliklerinin değil, protein yapılarının da patolojik tanıda, tedavide ve sınıflandırmada önemli olduğu görülmüştür. Tümörlerin genetik yapılarının moleküler testlerle ortaya konması ve bu farklılıklarla hedefe yönelik tedavilerin uygulanmaya başlanması mevcut sınıflandırmanın güncellenmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu nedenle DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) ve IARC (Uluslararası Kanser Ajansı) iş birliği ile akciğer kanserinin sınıflandırmasına güncellemeler getirilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: 2015 DSÖ akciğer tümörleri sınıflandırması

<p>Epitelyal tümörler</p> <p>Adenokarsinom</p> <ul style="list-style-type: none">Lepidik adenokarsinomAsiner adenokarsinomPapiller adenokarsinomSolid adenokarsinomİnvaziv müsinöz adenokarsinomKolloid adenokarsinomFetal adenokarsinomEnterik adenokarsinomMinimal invaziv adenokarsinomNonmüsinözMüsinöz <p>Preinvaziv lezyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">Atipik adenomatöz hiperpilaziAdenokarsinoma in situNonmüsinözMüsinöz <p>Yassı epitel hücreli karsinom</p> <ul style="list-style-type: none">Keratinize yassı hücreli karsinomNonkeratinize yassı hücreli karsinomBazaloid yassı epitel hücreli karsinomIn situ yassı epitel hücreli karsinoma <p>Nöroendokrin tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">Küçük hücreli karsinomKombine küçük hücreli karsinomBüyük hücreli nöroendokrin karsinomKombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom <p>Karsinoid tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">Tipik karsinoid tümörAtipik karsinoid tümörDiffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi <p>Büyük hücreli karsinom</p> <p>Adenoskuamöz karsinom</p> <p>Sarkomatoid karsinomlar</p> <ul style="list-style-type: none">Pleomorfik karsinomİğsi hücreli karsinomDev hücreli karsinomKarsinosarkomPulmoner blastom <p>Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar</p> <ul style="list-style-type: none">Lenfoepitelyomabenzeri karsinomNUTkarsinomu <p>Tükruk bezi tipi tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">Mukoepidermoid karsinomAdenoid kistik karsinomEpitelyal-miyoeptelyal karsinomPleomorfik adenom	<p>Papillom</p> <ul style="list-style-type: none">Yassı epitel hücreli papillomGlandüler papillomMikst skuamöz ve glandüler papillom <p>Adenomlar</p> <ul style="list-style-type: none">Skleroza pnömositomAleveoler adenomPapiller adenomMüsinöz kistadenomMüköz gland adenomu <p>Mezenkimal tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">Pulmoner hamartomaKondromaPEComatöz tümörlerLenfangiomyomatozisPEComa, benignBerrak hücreli tümörPEComa, malignKonjenital peribronşial miyofibroblastik tümörDiffüz pulmoner lenfanjiomatozisİnflamatuvar miyofibroblastik tümörEpiteloid hemanjiyotelyomaPlevropulmoner blastomSinovyal sarkomPulmoner arter intimal sarkomPulmoner mikroid sarkom, EWSR1-VREB1 <p>Miyoeptelyal tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">MiyoeptelyomaMiyoeptelyal karsinoma <p>Lenfohistiyositik tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">MALT lenfoma-Düşük gradeli marjinal zon B hücreliDiffüz büyük hücreli lenfomaLenfomatoid granülomatozisİntravasküler büyük B hücreli lenfomaPulmoner Langerhans hücreli histiositozErdheim-Chester hastalığı <p>Ektopik kökenli tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">Germ hücreli tümörlerTeratom, matürTeratom, immatürİntrapulmoner timomaMelanomMeningiom, NOS <p>Metastatik tümörler</p>
---	--

2015 DSÖ Akciğer tümörleri sınıflandırmasındaki değişiklikleri şu şekilde sıralayabiliriz;

1. En önemli değişiklikler akciğer kanserlerinin en yaygın histolojik tipi olan adenokarsinomların sınıflandırmasında yapılmıştır. Adenokarsinomun alt tipi olan bronkoalveolar karsinomda, musinöz komponentin varlığı ve invazyon derecesinin önemli olduğu görüldü. Bronkoalveolar karsinom yerine 'in situ adenokarsinom, minimal invaziv karsinom ve lepidik baskın adenokarsinom' terimlerinin kullanılmasına karar verildi (66).
2. Yassı epitel hücreli karsinom yassı epitel yönünden farklılaşmasına göre 'keratinize, nonkeratinize ve bazoloid' alt gruplarına ayrıldı.
3. Büyük hücreli karsinom tanısının morfolojik ve immünohistokimyasal farklılaşmanın görülmediği biyopsi materyallerinde kullanılmasına karar verildi.
4. Küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, karsinoid tümörler ve diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi 'Nöroendokrin tümörler' başlığı altında toplandı.
5. Sklerozan hemangiomlar, 'Sklerozan pnömositom' ismiyle adenomlar başlığı altına alındı.
6. PEComatöz tümörler ayrı bir başlıkta tanımlandı.
7. Akciğerde izole germ hücreli tümörler, intrapulmoner timoma, melanom ve meningiomlar 'Ektopik kökenli tümörler' başlığı altında sınıflandırıldı.
8. Hamartom terimi 'Pulmoner hamartom' olarak düzenlendi.
9. Nadir görülen ve moleküler testlerle tanı konulan bazı tümörler ayrı bir başlık altında toplandı;
 - a. Sınıflandırılmayan tümörler başlığı altında NUT karsinomu,
 - b. EWSR1-CREB1 translokasyonu gösteren pulmoner miksoid sarkom,
 - c. EWSR1 gen yeniden düzenlenmesi gösteren miyoepitelyoma ve miyoepitelyal karsinom,
 - d. Lenfoproliferatif tümörler grubu altına eklenen Erdheim-Chester hastalığı.
10. WTR1-CAMTA1 füzyonunun Epiteleoid hemangioendotelyoma tanısında tanı değeri olmadığı kabul edildi (66).

2.1.6. Akciğer Kanseri Evrelemesi

Akciğer kanserinde evreleme prognoz tayini ve tedavi yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Mevcut klinik takipler ve tedaviler ışığında prognostik belirteçlerde yenilikler ortaya konulduka kılavuzlar tekrar gözden geçirilerek yeniden düzenlenmektedir. Kullanılan TNM evrelemede T tümör boyutunu, N lenf nodu sayısını ve lokalizasyonunu, M metastaz durumunu ifade etmektedir. Son çalışmalar tümör boyutundaki her santimetrelik artışın kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle 7. TNM evrelemede T ve M faktörleri

üzerinde değişiklikler yapılarak şu an kullandığımız 8.TNM evrelemesi oluşturulmuştur (Tablo 4-6). 2018 yılından itibaren uluslararası geçerliliği olan en güncel evrelemedir (67).

Tablo 4: Akciğer kanseri evrelemesinde T tanımlamaları

Tx	Balgam veya bronşiyal yıkamalarda malign hücrelerin tespit edildiği, fakat görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopi ile tümörün belirlenemediği durumlar
T0	Primer tümöre ait herhangi bir veri yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	T1(mi): Minimal invaziv karsinom T1a: Tümör çapı ≤ 1cm T1b: Tümör >1cm ve ≤2cm T1c: Tümör >2cm ve ≤3cm
T2	Tümör >3cm ve ≤5cm veya tümör aşağıdaki özelliklerden birine sahip olmalı; -Ana karina invazyonu olmaksızın ana bronşu tutan tümör olması -Visseral plevra invazyonu olması - Bir akciğerin tamamını veya bir kısmını tutan, hiler bilgeye uzanım gösteren obstrüktif pnömoni veya atelektazi olması T2a: Tümör >3cm ve ≤4cm T2b: Tümör >4cm ve ≤5cm
T3	Tümör >5cm ve ≤7cm veya tümör aşağıdaki özelliklerden birine sahip olmalı; -Göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri de dahil), frenik sinir ve parietal perikard invazyonu olması -Primer tümörle aynı lobta tümör nodul/nodülleri
T4	Tümör >7cm veya aşağıdaki yapılardan birine direk invazyon varlığı; -Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra, ana karina -Aynı akciğerde fakat farklı lobta bulunan tümör nodul/nodülleri

Tablo 5: Akciğer kanseri evrelemesinde lenf nodu tutulumlarına göre N tanımlamaları

Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilememiştir.
N0	Herhangi bir bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarının ve/veya intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

Tablo 6: Akciğer kanseri evrelemesinde metastaz bölgelerine göre M tanımlamaları

M1a	-Plevral/perikardiyal malign sıvı -Karşı akciğer/bilateral tümör nodülleri -Plevra/perikardiyal nodüller
M1b	Beyin, karaciğer, kemik gibi tek organ metastazı varlığı
M1c	Tek organda multipl metastazların olması veya multipl organda multipl metastazların olması

Tablo 7: Evre grupları

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

2.1.7. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Akciğer kanserinde tedavi belirlenirken tümör histolojisi, hastalığın evresi, pulmoner fonksiyonlar, yaş ve komorbiditeler gibi hasta ilişkili faktörler dikkate alınır. Genel olarak KHDAK hastalarının 5 yıllık sağkalımı yaklaşık %18 iken anatomik rezeksiyon şansı olan evre 1 ve evre 2 hastalarda bu oran %60-80'lere çıkmaktadır (68). Bu sebeple tedavi yaklaşımlarında evreleme çok önemlidir. Operasyon öncesi tanısal yöntemlerle yapılan klinik evreleme ile cerrahi olarak yapılan patolojik evreleme arasındaki uyum %50-60 olarak bildirilmiştir (69,70). Bu nedenle yapılan TNM evrelemesinin kabaca bir değerlendirme olduğunu belirtmekte fayda olduğunu düşünüyoruz.

2.1.6.1. Evre 1-2 küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisi

Klinik olarak cerrahiye uygun, mediyasten invazyonu ve metastazı olmayan evre 1 ve evre 2 hastalarda standart tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyondur. Erken evre lezyonlarda video eşlikli torakoskopik cerrahi (VATS), torakotomiye alternatif olmakla birlikte evre 1 tümörlerde öncelikli tedavi olarak tavsiye edilmektedir (68).

Radyolojik olarak 2 cm üzerindeki solid lezyonlarda lobektomi önerilirken, buzlu cam dansitesinde minimal invaziv adenokarsinom, adenokarsinom in situ veya lepidik paternli adenokarsinomda sınırlı rezeksiyonların yeterli olabileceği düşünülmektedir (71).

Patolojik evre 2 hastalarında, tümör boyutu 4 cm ve üzerinde olan hastalarda rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi endikasyonu vardır (72).

Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen veya komorbiditeleri nedeniyle cerrahi tedavi uygun olmayan hastalarda uygulanabilecek stereotaktik radyoterapi (SRT), 5 yıllık lokal kontrol

oranları %90'lara varan seçkin bir tedavi seçeneğidir. SRT, periferik yerleşimli tümörleri olan evre 1 hastalarına da uygulanabilmektedir (73).

2.1.6.2. Evre 3 küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisi

Evre 3 farklı tedavi yaklaşımlarının uygulanabileceği heterojen bir gruptur. Uluslararası rehber görüşlerine göre tedavilere şu şekilde karar verilmektedir;

-Rezeksiyona uygun olan lokal ileri evre hastalarda yaklaşım: Patolojik evrelemede mediastinal lenf nodu tutulum saptanmayan hastalarda evre 1 ve 2 hastalarında olduğu gibi cerrahi rezeksiyondur. N2 tespit edilen hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası kemoterapi (KT) verilmelidir. N2 hastalarında indüksiyon KT sonrasında cerrahi veya indüksiyon kemoradyoterapi (K-RT) sonrasında cerrahi de alternatif tedavi yaklaşımlarıdır (74).

-Rezeksiyona uygun olmayan lokal ileri evre hastalarda yaklaşım: Eş zamanlı K-RT tedavisidir. Hastanın klinik durumu uygun değilse K-RT tedavisi de uygulanabilir. Bu grupta profilaktik kranial RT önerilmemektedir (74).

2.1.6.3. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisi

Bu hasta grubunda tedavi hedefi, hastanın yaşam kalitesini bozmadan, tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirerek beklenen yaşam süresini mümkün oldukça uzatabilmektir. Bu nedenle tedaviyi belirlerken hastanın performans durumu, metastaz yeri ve sayısı, metastazla ilişkili semptomların varlığı, tümör histolojisi, adenokarsinomlu hastalarda sürücü mutasyon varlığı gibi birçok değişkenler değerlendirilir.

Sürücü mutasyon saptanmayan hastalarda kombinasyon kemoterapisinin destek tedaviye üstünlüğü gösterilmiştir. Adenokarsinomlu hastalarda EGFR, ROS1, anaplastik lenfoma kinaz gibi sürücü mutasyonların varlığı saptandığında ilgili mutasyonla ilişkili hedefe yönelik tedaviler uygulanabilmektedir. Tümörde PDL-1 salınımı yüksek düzeyde olan hastalarda immünoterapinin kemoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir (56,75).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 15.09.2021 tarih ve 60884 sayılı akademik kurul kararı ile onay alınarak başlanmıştır.

Çalışmamız retrospektif, gözlemsel, kesitsel planlanmıştır. 01.01.2013 ile 31.04.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi onkoloji polikliniğinden takip edilen akciğer adenokarsinomu tanısı almış 818 hastanın bilgilerine hasta dosyası ve hastane kayıtlarından ulaşıldı. Onsekiz yaşın üzerinde, primeri akciğer olan adenokarsinom tanılı ve uzak metastazı saptanmış hastalar seçildi. Uzak metastaz varlığı göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, nükleer tıp, radyoloji ve onkoloji doktorlarınca yapılan biyopsi patoloji ve tetkiklerin (pet-ct, bilgisayarlı tomografisi, MR, sintigrafi) değerlendirilerek 8. TNM evrelemesine göre tespit edildi. Akciğer dışı başka organ kanseri olan, akciğer adenokarsinomu tanısı olsa da metastazı olmayan hastalar dışlandı. Metastatik Akciğer adenokarsinom tanılı 421 hasta, sürücü mutasyon EGFR varlığı açısından tetkik edilmiş 398 hasta ve ALK tetkik edilmiş 384 hasta çalışmaya alındı. Sürücü mutasyon açısından tetkik edilmemiş hastalar çıkarıldı.

Çalışmaya alınan EGFR bakılmış 398 hasta ve ALK bakılmış 384 hasta, uzak metastaz bölgelerine göre alt gruplara ayrıldı. Hastalarda metastaz bölgelerine göre sürücü mutasyonların (EGFR, ALK) olup olmadığına bakıldı. Metastaz bölgeleri ile mutasyon varlığı arasında ilişki olup olmadığına bakıldı.

3.1. Çalışmanın Amacı

Uzak organ metastazı olan akciğer adenokarsinom hastalarında sürücü mutasyon varlığı (EGFR VE ALK) ile metastaz yeri arasındaki ilişkiyi inceleyerek mutasyon varlığının tümörün metastatik davranışında değişiklik yapıp yapmadığına bakıldı. Böylece metastatik akciğer adenokarsinom tanılı hastaların metastaz davranışları hakkında bilgi edinerek bu konuda bir öngörü oluşturarak bunu takip ve tedavi algoritmalarına yansıtılabilmeyi amaçladık.

3.2. Hastaların Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri;

- 1- 18 yaş üstü olgular
- 2- Primeri akciğer olan adenokarsinomu olan olgular
- 3- Metastatik olan hastalar (uzak metastazı olan akciğer adenokarsinomları)
- 4- Sürücü mutasyon varlığı tetkik edilmiş olan hastalar

Dışlanma kriterleri;

- 1-Akciğer dışı başka organ kanseri olması
- 2-Metastazı olmayan akciğer adenokarsinomları
- 3-Sürücü mutasyon tetkiki yapılmamış olan hastalar
- 4-18 yaş altı hastalar

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Öncelikle katılımcılara ilişkin sosyal demografik özelliklere ilişkin tanımlayıcı istatistikler incelenmiştir. Sonrasında niteliksel verilerin karşılaştırılmasında, Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanılmıştır. Ayrıca değişkenler arasındaki nedensellik lojistik regresyonla test edilmiştir. İstatistiksel testler %95 güven aralığında; $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi onkoloji polikliniğinden takip edilen adenokarsinom tanılı 818 hastanın dosyaları ve verileri incelenmiştir. Bu hastalardan 421'inde metastaz olduğu saptanmıştır. Metastaz saptanan hastaların 398'inde EGFR mutasyonuna ve 384'ünde ise ALK mutasyonuna bakılabilmektedir. EGFR ve ALK mutasyonlarının analizi yapılan bu hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Metastatik adenokarsinom tanısı alan hastalardaki mutasyonların analizi tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastalarda saptanan mutasyonların dağılımı

Değişkenler		Frekans	Yüzde
EGFR MUT	Negatif	341	85,68
	Pozitif	57	14,32
	Total	398	100,00
EXON 18	Negatif	396	99,50
	Pozitif	2	0,50
	Total	398	100,00
EXON 19	Negatif	359	90,20
	Pozitif	39	9,80
	Total	398	100,00
EXON 20	Negatif	395	99,25
	Pozitif	3	0,75
	Total	398	100,00
EXON 21	Negatif	384	96,48
	Pozitif	14	3,52
	Total	398	100,00
ALK	Negatif	364	94,79
	Pozitif	20	5,21
	Total	384	100,00

Tablo 8’de görüldüğü gibi hastaların %14,32’sinde EGFR mutasyonu, %5,21’inde ALK mutasyonu pozitif saptanmıştır. EGFR mutasyonu en sık ekzon 19 üzerinde tespit edilmiştir. Hastaların birinde hem ekzon 19, hem de ekzon 20 üzerinde mutasyon birlikte görülmüştür. %0,50 oranında ekzon 18, %9,8 oranında ekzon 19, %0,75 oranında ekzon 20 ve %3,52 oranında ekzon 21 mutasyonu görülmüştür (Tablo 8).

Tablo 9’da hastaların demografik özelliklerine göre EGFR mutasyonu değerlendirilmiştir. EGFR mutasyonunun cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği söylenebilir ($p<0,05$). Bu durumda kadınların pozitif saptanma oranı (%37,50), erkeklerin pozitif saptanma oranından (%6,12) daha yüksek olarak incelenmiştir (Tablo 9).

EGFR mutasyonu bakılan hastalar arasından 1 kişinin sigara kullanım bilgisine ulaşamamıştır. EGFR mutasyonunun sigara kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği söylenebilir ($p<0,05$). Bu durumda sırasıyla sigara kullanmayanların pozitif saptanma oranı (%40,51), sigarayı bırakanların pozitif saptanma oranından (%13,73) ve sigara kullananların pozitif saptanma oranından (%5,09) daha yüksek olarak incelenmiştir (Tablo 9).

EGFR mutasyonu bakılan hastalar arasından 1 kişinin eşlik eden hastalık öyküsüne ulaşamamıştır. EGFR mutasyonunun eşlik eden hastalığa göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir ($p>0,05$). Hastalardaki DM, HT, KAH, KOAH tanıları eşlik eden hastalıklar olarak değerlendirilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Demografik özelliklere göre EGFR mutasyonu değerlendirilmesi

			EGFR MUT		χ^2	p
			Negatif	Pozitif		
CİNSİYET	Kadın	f	65	39	59,111 ^b	0,000*
		%	62,50%	37,50%		
	Erkek	f	276	18		
		%	93,88%	6,12%		
SİGARA	Kullanmıyor	f	47	32	59,042 ^b	0,000*
		%	59,49%	40,51%		
	Bırakmış	f	88	14		
		%	86,27%	13,73%		
	Kullanıyor	f	205	11		
		%	94,91%	5,09%		
EŞLİK EDEN HASTALIK	Yok	f	166	30	0,283 ^b	0,595
		%	84,69%	15,31%		
	Var	f	174	27		
		%	86,57%	13,43%		
AİLE KANSER ÖYKÜSÜ	Yok	f	191	36	0,669 ^a	0,413
		%	84,14%	15,86%		
	Var	f	148	21		
		%	87,57%	12,43%		
Yaş		n	Ort. ± S.s	Medyan (Min-Max)	t	p
	NEGATİF	347	66,01 ± 10,56	66 (31-96)	-2,066 ^d	0,0039*
	POZİTİF	51	69,12 ± 10,51	68 (41-89)		

*p<0,05; a: Pearson Ki-Kare Testi; b: Pearson Ki-kare testi (Yates Düzeltmesi); d: Bağımsız t Testi

EGFR mutasyonu bakılan hastalar arasında 2 kişinin aile kanser öyküsüne ulaşamamıştır. EGFR mutasyonunun aile kanser öyküsüne göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir (p>0,05) (Tablo 9).

EGFR mutasyonunun yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği söylenebilir (p<0,05). Bu durumda EGFR mutasyonu pozitif olanların yaş ortalaması (69,12 ± 10,51), EGFR mutasyonu negatif olanların yaş ortalamasından daha yüksek olduğu söylenebilir (66,01 ± 10,56) (Tablo 9).

Tablo 10'da hastaların demografik özelliklerine göre ALK mutasyonu değerlendirilmiştir. ALK mutasyonunun cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği söylenebilir (p<0,05). Bu durumda kadınların pozitif saptanma oranı (%12,90), erkeklerin pozitif saptanma oranından (%2,75) daha yüksek olarak incelenmiştir.

ALK mutasyonu bakılan hastalar arasında 1 kişinin sigara kullanım öyküsüne ulaşamamıştır. ALK mutasyonunun sigara kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği söylenebilir (p<0,05). Bu durumda sırasıyla sigara kullanmayanların pozitif

saptanma oranı (%16,90), sigarayı bırakanların pozitif saptanma oranından (%4,00) ve sigara kullananların pozitif saptanma oranından (%1,89) daha yüksek olarak incelenmiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Demografik özelliklere göre ALK mutasyonu değerlendirilmesi

		ALK		χ^2	p	
		Negatif	Pozitif			
CİNSİYET	Kadın	f	81	12	14,718 ^c	0,000*
		%	87,10%	12,90%		
	Erkek	f	283	8		
		%	97,25%	2,75%		
SİGARA	Kullanmıyor	f	59	12	24,635 ^a	0,000*
		%	83,10%	16,90%		
	Bırakmış	f	96	4		
		%	96,00%	4,00%		
	Kullanıyor	f	208	4		
		%	98,11%	1,89%		
EŞLİK EDEN HASTALIK	Yok	f	184	5	4,029 ^b	0,045*
		%	97,35%	2,65%		
	Var	f	179	15		
		%	92,27%	7,73%		
AİLE KANSER ÖYKÜSÜ	Yok	f	206	12	0,0016 ^b	0,968
		%	94,50%	5,50%		
	Var	f	156	8		
		%	95,12%	4,88%		
Yaş		n	Ort, ± S,s	Medyan (Min-Max)	t	p
	NEGATİF	364	66,94 ± 9,96	67 (38-96)	3,255 ^d	0,004*
	POZİTİF	20	55,95 ± 14,92	58,50 (31-84)		

*p<0,05; a: Pearson Ki-Kare Testi b: Pearson Ki-kare testi (Yates Düzeltmesi);c: Fisher Exact Testi; d: Bağımsız t Testi

ALK mutasyonu bakılan hastalar arasında 1 kişinin eşlik eden hastalık öyküsüne ulaşamamıştır. ALK mutasyonunun eşlik eden hastalığa göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği söylenebilir (p<0,05). Bu durumda eşlik eden hastalığı olanların pozitif saptanma oranı (%7,73), eşlik eden hastalığı olmayanların pozitif saptanma oranından (%2,65) daha yüksek olarak incelenmiştir. Hastalardaki DM, HT, KAH, KOAH tanıları eşlik eden hastalıklar olarak değerlendirilmiştir (Tablo 10).

ALK mutasyonu bakılan hastalar arasında 2 kişinin aile kanser öyküsüne ulaşamamıştır. ALK mutasyonunun aile kanser öyküsüne göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir (p>0,05) (Tablo 10).

ALK mutasyonunun yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği söylenebilir (p<0,05). Bu durumda ALK mutasyon değeri negatif olan hastaların yaş ortalaması

(66,94 ± 9,96), ALK mutasyon değeri pozitif olan hastaların yaş ortalamasından (55,95 ± 14,92) daha yüksektir (Tablo 10).

Tablo 11: EGFR mutasyonu ile ALK mutasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

			ALK		χ^2	p
			Negatif	Pozitif		
EGFR MUT	Negatif	f	324	17	0,001 ^c	1,000
		%	95,01%	4,99%		
	Pozitif	f	39	2		
		%	95,12%	4,88%		
EXON 18	Negatif	f	361	19	0,105 ^c	1,000
		%	95,00%	5,00%		
	Pozitif	f	2	0		
		%	100,00%	0,00%		
EXON 19	Negatif	f	335	17	0,197 ^c	0,653
		%	95,17%	4,83%		
	Pozitif	f	28	2		
		%	93,33%	6,67%		
EXON 20	Negatif	f	360	19	0,158 ^c	1,000
		%	94,99%	5,01%		
	Pozitif	f	3	0		
		%	100,00%	0,00%		
EXON 21	Negatif	f	356	19	0,373 ^c	1,000
		%	94,93%	5,07%		
	Pozitif	f	7	0		
		%	100,00%	0,00%		

*p<0,05; c: Fisher Exact Testi

Tablo 11’de ALK mutasyonunun EGFR ve ekzon 18-21 ile ilişkisi incelenmiştir. ALK mutasyonu, EGFR mutasyonu ve ekzon 18-21 mutasyonlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir (p>0,05).

Tablo 12’de hastaların metastaz bölgelerine göre EGFR mutasyonu değerlendirilmiştir. EGFR mutasyonunun beyin metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir (p>0,05).

EGFR mutasyonunun karaciğer metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir (p>0,05) (Tablo 12).

EGFR mutasyonunun kemik metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir (p>0,05) (Tablo 12).

EGFR mutasyonunun sürrenal metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir (p>0,05) (Tablo 12).

EGFR mutasyonunun karşı akciğer metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği söylenebilir (p<0,05). Bu durumda karşı akciğer metastazı olanların pozitif

saptanma oranı (%27,12), karşı akciğer metastazı olmayanların pozitif saptanma oranından (%8,93) daha yüksek olarak incelenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12: Metastaz bölgelerine göre EGFR mutasyonu değerlendirilmesi

			EGFR MUT		χ^2	p
			Negatif	Pozitif		
Beyin	Yok	f	254	46	0,709 ^b	0,400
		%	84.67%	15.33%		
	Var	f	87	11		
		%	88.78%	11.22%		
KC	Yok	f	290	47	0,092 ^b	0,762
		%	86.05%	13.95%		
	Var	f	51	10		
		%	83.61%	16.39%		
KEMİK	Yok	f	168	24	1,003 ^a	0,317
		%	87.50%	12.50%		
	Var	f	173	33		
		%	83.98%	16.02%		
SÜRRENAL	Yok	f	266	50	2,254 ^b	0,133
		%	84.18%	15.82%		
	Var	f	75	7		
		%	91.46%	8.54%		
KARŞI AC	Yok	f	255	25	20,927 ^b	0,000*
		%	91.07%	8.93%		
	Var	f	86	32		
		%	72.88%	27.12%		
UZAKL LN	Yok	f	227	20	19,241 ^b	0,000*
		%	91.90%	8.10%		
	Var	f	114	37		
		%	75.50%	24.50%		
PLEVRA	Yok	f	271	29	20,002 ^b	0,000*
		%	90.33%	9.67%		
	Var	f	70	28		
		%	71.43%	28.57%		
DİĞER	Yok	f	258	49	2,385 ^b	0,122
		%	84.04%	15,96%		
	Var	f	83	8		
		%	91,21%	8,79%		

*p<0,05; a: Pearson Ki-Kare Testi; b: Pearson Ki-kare testi (Yates Düzeltmesi)

EGFR mutasyonunun plevra metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği söylenebilir (p<0,05). Bu durumda plevra metastazı olanların pozitif saptanma oranı (%28,57), plevra metastazı olmayanların pozitif saptanma oranından (%9,67) daha yüksek olarak incelenmiştir (Tablo 12).

EGFR mutasyonunun diğer metastaz bölgelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 13: Metastaz bölgelerine göre ALK mutasyonu değerlendirilmesi

			ALK		χ^2	p
			Negatif	Pozitif		
Beyin	Yok	f	271	16	0,085 ^b	0,770
		%	94.43%	5.57%		
	Var	f	93	4		
		%	95.88%	4.12%		
KC	Yok	f	314	12	10,198 ^c	0,005*
		%	96.32%	3.68%		
	Var	f	50	8		
		%	86.21%	13.79%		
KEMİK	Yok	f	177	10	0,000 ^b	1,000
		%	94.65%	5.35%		
	Var	f	187	10		
		%	94.92%	5.08%		
SÜRENAL	Yok	f	287	15	0,167 ^c	0,779
		%	95.03%	4.97%		
	Var	f	77	5		
		%	93.90%	6.10%		
KARŞI AC	Yok	f	263	14	0,000 ^b	1,000
		%	94.95%	5.05%		
	Var	f	101	6		
		%	94.39%	5.61%		
UZAKL LN	Yok	f	238	8	4,261 ^b	0,039*
		%	96.75%	3.25%		
	Var	f	126	12		
		%	91.30%	8.70%		
PLEVRA	Yok	f	276	15	0,007 ^c	1,000
		%	94.85%	5.15%		
	Var	f	88	5		
		%	94.62%	5.38%		
DİĞER	Yok	f	278	16	0,139 ^c	0,795
		%	94,56%	5,44%		
	Var	f	86	4		
		%	95,56%	4,44%		

* $p<0,05$; b: Pearson Ki-kare testi (Yates Düzeltmesi);c: Fisher Exact Testi

Tablo 13'te hastaların metastaz bölgelerine göre ALK mutasyonu değerlendirilmiştir. ALK mutasyonunun beyin metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir ($p>0,05$).

ALK mutasyonunun karaciğer metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği söylenebilir ($p<0,05$). Bu durumda karaciğer metastazı olanların pozitif

saptanma oranı (%13,79), karaciğer metastazı olmayanların pozitif saptanma oranından (%3,68) daha yüksek olarak incelenmiştir.

ALK mutasyonunun kemik metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir ($p>0,05$).

ALK mutasyonunun sürrenal metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir ($p>0,05$).

ALK mutasyonunun karşı akciğer metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir ($p>0,05$).

ALK mutasyonunun uzak lenf nodu metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği söylenebilir ($p<0,05$). Bu durumda uzak lenf nodu metastazı olanların pozitif saptanma oranı (%8,70), uzak lenf nodu metastazı olmayanların pozitif saptanma oranından (%3,25) daha yüksek olarak incelenmiştir.

ALK mutasyonunun plevra metastazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir ($p>0,05$).

ALK mutasyonunun diğer metastaz bölgelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği söylenebilir ($p>0,05$).

EGFR Mutasyonu Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 14: EGFR mutasyonu üzerine etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

EGFR	B	Standart Hata	Wald	Sd	p	Odds Oranları Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)		Hosmer and Lemeshow Test		
							Lower	Upper	χ^2	df	p
YAŞ (yıl)	0,016	0,014	1,253	1	0,263	0,263	0,988	1,045	8,224	8	0,412
CİNSİYET [0=Kadın, 1=Erkek]	-1,767	0,398	19,704	1	0,000*	0,171	0,078	0,373			
SİGARA [0= Sigara Kullanmıyor]			12,610	2	0,002*						
SİGARA [1= Bırakmış]	-0,330	0,457	0,521	1	0,470	0,719	0,293	1,762			
SİGARA [2= Sigara Kullanıyor]	-1,492	0,446	11,195	1	0,001*	0,225	0,094	0,539			
Constant	-1,178	1,021	1,331	1	0,249	0,308					

* $p<0,05$; χ^2 =Chi-square; Classification Overall Percentage =85,6; Nagelkerke R Square=0,296; Cox & Snell R Square=0,166.

Tablo 14’te yer alan Lojistik Regresyon modelinde bağımlı değişken EGFR mutasyonu; bağımsız değişkenler yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı olarak belirlenmiştir. Öncelikli olarak, Hosmer ve Lemeshow testine göre verinin modelle uyumlu olduğu söylenebilir ($\chi^2=8,224_{(8)}$ $p=0,412$; $p>0,05$). Modelin doğru sınıflama oranı %85,6 olarak hesaplanmıştır. Modelin açıklayıcı katsayıları Nagelkerke R Square=0,296 ve Cox & Snell R Square=0,166 olarak elde edilmiştir. Modeldeki katsayılar tablo 14’te test edilmiştir.

Yaşın EGFR mutasyonu üzerinde etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Cinsiyetin EGFR mutasyonu üzerinde etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenebilir ($p<0,05$). Erkeklerin pozitif EGFR mutasyonlarının, kadınların pozitif EGFR mutasyonlarına göre 0,171 oranında daha azdır ($W=19,704$; $CI=0,078-0,373$).

Sigara kullanımının EGFR mutasyonu üzerinde etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenebilir. ($p<0,05$). Sigarayı bırakmış olanların pozitif EGFR mutasyonlarının, sigara kullanmayanların pozitif EGFR mutasyonlarına istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur ($p>0,05$). Sigarayı kullananların pozitif EGFR mutasyonlarının, sigara kullanmayanların pozitif EGFR mutasyonlarına göre 0,225 oranında daha azdır ($W=11,195$, $p<0,05$; $CI=0,094-0,539$).

ALK Mutasyonu Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 15: ALK Mutasyonu Üzerine Etki Eden Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

ALK	B	Standart Hata	Wald	sd	p	Odds Oranları Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)		Hosmer and Lemeshow Test		
							Lower	Upper	χ^2	df	p
YAŞ	-0,092	0,022	17,035	1	0,000*	0,912	0,873	0,953	10,115	8	0,257
CİNSİYET [0=Kadın, 1=Erkek]	-0,563	0,657	0,735	1	0,391	0,570	0,157	2,062			
SİGARA [0= Sigara Kullanmıyor]			8,948	2	0,011*						
SİGARA [1= Bırakmış]	-1,108	0,754	2,159	1	0,142	0,330	0,075	1,148			
SİGARA [2= Sigara Kullanıyor]	-2,254	0,754	8,944	1	0,003*	0,105	0,024	0,460			
Constant	4,351	1,380	9,939	1	0,002*	77,29					

* $p<0,05$; χ^2 =Chi-square; Classification Overall Percentage =95,3; Nagelkerke R Square=0,304; Cox & Snell R Square=0,102.

Tablo 15'te yer alan Lojistik Regresyon modelinde bağımlı değişken ALK mutasyonu; bağımsız değişkenler yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı olarak belirlenmiştir. Öncelikli olarak, Hosmer ve Lemeshow testine göre verinin modelle uyumlu olduğu söylenebilir ($\chi^2=10,115_{(8)}$ $p=0,257$; $p>0,05$). Modelin doğru sınıflama oranı %95,3 olarak hesaplanmıştır. Modelin açıklayıcı katsayıları Nagelkerke R Square=0,304 ve Cox & Snell R Square=0,102 olarak elde edilmiştir. Modeldeki katsayılar tablo14'te test edilmiştir.

Cinsiyetin ALK mutasyonu üzerinde etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı söylenebilir ($p>0,05$).

Yaşın ALK mutasyonu üzerinde etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir($p<0,05$). Bu durumda yaştaki artış pozitif ALK mutasyonu olma durumunda %8,8 (Exp (B)=0,912) oranında bir azalmaya neden olmaktadır ($W=17,035$; $CI=0,873-0,953$).

Sigara kullanımının ALK mutasyonu üzerinde etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenebilir. ($p<0,05$). Sigarayı bırakmış olanların pozitif ALK mutasyonlarının, sigara kullanmayanların pozitif ALK mutasyonlarına istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur ($p>0,05$). Sigarayı kullananların pozitif ALK mutasyonlarının, sigara kullanmayanların pozitif ALK mutasyonlarına göre 0,105 oranında daha azdır ($W=8,944$, $p<0,05$; $CI=0,024-0,460$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda EGFR mutasyonu ile plevra metastazı, karşı akciğere metastaz ve uzak lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. ALK mutasyonu ile karaciğer metastazı ve uzak lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Akciğer kanseri genel olarak erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Son yıllarda sigara kullanımının kadınlarda da yaygınlaşması nedeniyle kadın cinsiyette görülme sıklığı da artmaya başlamıştır (76). Akciğer adenokarsinomları ise genellikle sigara içmeyen kadın hastalarda görülmektedir (77). Çalışmamızda EGFR mutasyonuna bakılan hastaların %26'sı kadın, %74'ü ise erkek cinsiyette saptandı. EGFR mutasyonuna bakılan hastalarda sigara kullanma durumları incelendiğinde, kullanmayanlar %20, sigara kullanmayı bırakmış olanlar %26, sigara kullanmaya devam edenler ise %54'ünü oluşturmaktaydı. Yine aynı şekilde ALK mutasyonuna bakılan hastaların %24'ü kadın, %76'sı ise erkek cinsiyette saptandı. Bu

hastalarda sigara kullanma durumu incelendiğinde, hastaların %19'u sigara kullanmamış, %26'sı sigara kullanımını bırakmış, %55'i ise sigara kullanmaya devam etmekteydi. Verilerimizi, literatür bilgisinin aksine her iki mutasyon grubunda da erkek cinsiyetin ve sigara kullanan kişilerin oluşturduğu görülmektedir. Çalışma tek merkezde ve bir poliklinikten takip edilen hastalar ile yapılmış olduğundan popülasyon dağılımının değişkenlik göstermiş olabileceği düşünülebilir.

Adenokarsinomlarda sigara etkisinin zayıf olduğu düşüncesi, genetik yatkınlık olabileceği fikrini ön plana çıkarmıştır. Birçok çalışma genetik yatkınlığın akciğer kanseri gelişimine zemin hazırladığını göstermektedir (78,79). Shaw ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka-kontrol çalışmasında, birinci derece ailedeki kanser öyküsünün akciğer kanseri gelişme riskine etkisi incelenmiştir. Bu risk adenokarsinom tanısı almış olan hastalarda %2.1, yassı hücreli karsinoma tanısı alan hastalarda %1.9, küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan hastalarda %1.7 olarak bildirilmiştir (80). Çalışmamızda EGFR ve ALK mutasyonlarında aile öyküsünün istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Sigara kullanan hastaların çoğunluğu oluşturması, genetik yatkınlık etkisinin düşük olma durumunu desteklemektedir.

Akciğer kanseri, ileri yaş ve sigara kullanımı ile görülme sıklığı artan bir kanser türüdür. KHDAK genellikle 50-80 yaş aralığında görülmektedir. Akciğer kanseri tanısı olan 571 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların %13,4'ü 45 yaşın altında, %86,5'i 46 yaş ve üzerinde saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak hastaların yaş ortalaması 45'in üzerinde bulunmuştur. EGFR pozitif saptanan hastaların yaş ortalaması 68 iken ALK negatif hastaların yaş ortalaması 66 bulunmuştur. ALK pozitif saptanan hastaların yaş ortalaması 58,5 iken ALK negatif hastaların yaş ortalaması 67 bulunmuştur.

Akciğer kanseri hastaları çoğunlukla ileri evrelerde başvurmaktadır. Birçok hasta şikayetleri başlamış olmasına rağmen hastane başvurusunu geciktirmektedir. Bazı hastaların kullandıkları antiinflamatuvar/analjezik, antibiyotik tedavileri tanı süresini geciktirmektedir (76). Bircan ve arkadaşlarının akciğer kanseri tanısı alan 87 hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada, hastalar radyolojik, klinik ve patolojik özellikleriyle değerlendirilmiştir. KHDAK hastalarının %66'sının rezeke edilemeyen evrede, KHAK hastalarının %54'ünün ileri evrede tanı aldığını göstermişlerdir. Hastaların %42,5'inde metastaz saptanmıştır (82). Çalışmamıza başlarken incelediğimiz 818 hasta içerisinde rezeke edilemeyen evrede olan hastalar çoğunluğu oluşturmaktaydı; patolojik evrelemeye göre hastaların %23,07'si evre 3, %50,31'i evre 4 olarak saptanmıştır. Hastaların %22,11'i lokal ileri evre, %51,72'si metastatik saptanmıştır. Metastaz saptanan bu grupta EGFR ve ALK mutasyonlarına bakılabilen hastaları çalışmamıza dahil edip diğer hastaları çıkardık.

Akciğer karsinomlarında en sık kemik, karşı akciğer, lenf nodları, beyin, karaciğer, adrenal bez metastazları görülmektedir (57). Çalışmamızda EGFR mutasyonuna bakılan hastaların %51'inde kemik metastazı, %37'sinde uzak lenf nodu metastazı, %29'unda karşı akciğer metastazı, %25'inde beyin metastazı, %24'ünde plevra metastazı, %20'sinde surrenal metastazı, %15'inde karaciğer metastazı ve %22'sinde diğer metastazlar saptanırken; ALK mutasyonuna bakılan hastaların %51'inde kemik metastazı, %35'inde uzak lenf nodu metastazı, %27'sinde karşı akciğer metastazı, %25'inde beyin metastazı, %24'ünde plevra metastazı, %21'inde surrenal metastazı, %15'inde karaciğer metastazı ve %23'sinde diğer metastazlar saptandı. Her iki grupta metastaz yerleri ve görülme sıklıkları benzer görüldü. Bulgular literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Metastazlar hücrel ve moleküler düzeyde araştırılarak hedefe yönelik tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bir çalışmada KHDAK hastalarının kemik metastazı olan tümör dokularındaki nükleer aktivatör kappa B reseptörü (RANK), RANK ligandı (RANKL) ve osteoprotegerin (OPG) reseptöründeki artışın, iskelet sistemine metastaz potansiyeli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (83). RANKL monoklonal antikoru olan donesumabın, kemik ve akciğer metastazlarını azaltabildiği Dougall ve arkadaşları tarafından gösterilmiş olsa da genel sağkalıma etkisi yönünden çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir (84).

Akciğer metastazları küçük hücreli akciğer kanserinde ve adenokarsinomlarda yaygın olarak görülmektedir. Akciğer endotel hücrelerine adezyonu kolaylaştıran ve tümör hücrelerinden yüksek oranda eksprese edilen connexin-43 ile çalışmalar yapılmış olsa da spesifik mekanizmalarla ilgili çok az şey bilinmektedir (57,85).

KHDAK'da, özellikle de adenokarsinomlarda EGFR ve ALK mutasyonlarından birinin varlığının diğerini dışladığı kabul edilir. Nadir olarak EGFR ve ALK mutasyonlarının birlikteliğinin olduğu vakalar görülmekle birlikte tedavileri konusunda fikir birliği henüz yoktur (86,87). Bizim çalışmamızda EGFR mutasyonu ile ALK mutasyonu birlikteliği görülmemiştir. Bu nedenle de değerlendirmeyi iki ayrı grup olarak yapmayı daha uygun bulduk.

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, 63.000'den fazla akciğer kanseri hastanı kapsayan epidemiyolojik çalışmalar incelenerek gen mutasyonlarının profiline bakılmıştır. KHDAK ile adenokarsinomlar karşılaştırıldığında EGFR ve ALK mutasyonlarının adenokarsinomlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Sigara kullanan hastalarla kıyaslandığında sigara kullanmayan hastalarda EGFR ve ALK mutasyonlarının görülme olasılığı fazla bulunmuştur. Kadın cinsiyette erkeklere kıyasla EGFR mutasyonu görülme sıklığı yüksek bulunmuştur (88).

Çalışmamızda EGFR ve ALK mutasyonlarına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi yapılmıştır. EGFR mutasyonu için cinsiyet ve sigara bağımsız risk faktörü iken, ALK mutasyonu için yaş ve sigaranın bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. EGFR mutasyonu, kadınlarda erkeklere oranla ve sigara içmeyenlerde sigara kullananlara oranla daha yüksek oranda saptanmıştır. Genç hastalarda ALK mutasyonu görülme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. ALK mutasyonu, sigara içmeyenlerde sigara kullananlara oranla daha daha yüksek oranda saptanmıştır. Her iki grupta sigarayı bırakanların, mutasyonların görülme sıklığına anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Literatür ile uyumlu olan bu bulgular çalışmamızın gücünü desteklemektedir.

Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %14-38'inde EGFR mutasyonu, yaklaşık %5'inde ALK mutasyonları görülmektedir (15,36). Çalışmamızda bu verilerle uyumlu olarak hastaların %14.32'sinde EGFR mutasyonu, %5,21'inde ALK mutasyonu saptanmıştır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da EGFR mutasyonları en sık ekzon 19'da (%9,8) saptanmıştır (17,18).

KHDAK hastalarında saptanan mutasyonların prognoza ve tedavi yanıtlarına etkisi birçok çalışmada incelenmiştir. Beyin metastazı olan KHDAK tanılı 2649 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde EGFR ve ALK mutasyonlarının sağ kalıma etkisi, RT tedavisine TKI eklenmesinin prognoza etkisi incelenmiştir. Mutasyon olan beyin metastazlı grup ile mutasyon saptanmayan grup karşılaştırıldığında genel sağkalımın mutasyon olan beyin metastazlı KHDAK hastalarında daha iyi olduğu görülmüştür. RT tedavisine TKI eklenmesinin ise genel sağkalıma ve progresyonsuz sağkalıma etkisi gösterilememiştir (89). Bu çalışmaların artırılması, hasta merkezli tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda mutasyonlarla metastazlar arasındaki ilişki incelenerek bu alana katkı sağlamayı amaçladık.

Adenokarsinom tanılı hastalarda EGFR mutasyonu ile beyin metastazı arasındaki ilişkinin araştırıldığı ve 314 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, EGFR mutasyonu olan 138 hasta içinde beyin metastazı görülme sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. (%64,7, beyin metastazı; %39,8, metastaz yok; %40,2, ekstrakraniyal metastazı; $p = 0,005$). Ekstrakraniyal metastazlar ile EGFR mutasyonu arasında ise anlamlı ilişki bulunamamıştır (90). Bir başka çalışmada KHDAK hastalarında EGFR mutasyonunun kemik ve beyin metastazları ile ilişkisi incelenmiştir. Dahil edilen 189 hastanın 62'sinde EGFR mutasyonu, 65'inde KRAS mutasyonu, 62'sinde EGFR/KRAS mutasyonu saptanmış olup beyin ve kemik metastazları ile mutasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (91). Yine bir çalışmada EGFR mutasyonu pozitif olan ve evre 4 adenokarsinom tanısı olan hastalarda uzak organ metastazlarının özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmada adenokarsinom tanılı 277 hastanın

246'sında EGFR mutasyonuna bakılmıştır. EGFR mutasyonu pozitif olan hastalarda daha fazla akciğer, kemik ve beyin metastazlarının görüldüğü sonucuna varılmıştır (92). Adenokarsinomlarda EGFR mutasyonu ile plevra metastazları arasındaki ilişkinin 37 hasta ile incelendiği bir çalışmada, EGFR mutasyonu ile plevra metastazları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (93).

Az sayıda hasta ile yapılan bazı çalışmalarda EGFR mutasyonu ile beyin metastazı arasındaki ilişki gösterilememiş olsa da, genel olarak birçok çalışmada EGFR ve ALK mutasyonu ile beyin metastazları arasında anlamlı ilişki olduğu görüşü ileri sürülmektedir (57,94). Fakat bizim çalışmamızda EGFR mutasyonu ile beyin metastazı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Adenokarsinomlar periferik yerleşimli olduklarından plevra metastazları daha sık görülmektedir. ALK mutasyonu olan adenokarsinom hastaları mutasyon olmayan grupla karşılaştırıldığında ALK mutasyon pozitifliği olan hastaların plevra metastazlarına daha eğilimli olduğu görülmüştür (95).

Bir çalışmada metastatik KHDAK tanılı 333 hasta ALK+, EGFR+, EGFR-/ALK- gruplar olarak şeklinde retrospektif olarak belirlenerek metastaz dağılımları incelenmiştir. ALK+ hastaların, EGFR+ ve EGFR-/ALK- olan gruplarla karşılaştırıldığında uzak lenf nodu metastazı görülme olasılığının daha yüksek olduğu, fakat diğer iki gruba kıyasla akciğer metastazı görülme olasılığının daha düşük olduğu bulunmuştur. ALK+ tümörler EGFR+ tümörlerle karşılaştırıldığında beyin metastazı sıklığı daha düşük bulunmuştur. ALK+ tümörler, EGFR-/ALK- tümörlerle kıyaslandığında karaciğer metastazı sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kemik metastazları sıklığı açısından üç grup arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (96).

Bizim çalışmamızda EGFR mutasyonuna bakılan 398 hasta EGFR+/EGFR- olarak, ALK mutasyonuna bakılan 384 hasta ALK+/ALK- olarak gruplandırılmıştır. EGFR+ tümörlerin, EGFR- tümörlere kıyasla daha fazla karşı akciğer, uzak lenf nodu ve plevra metastazları yaptığı saptanmıştır. ALK+ tümörlerin, ALK- tümörlere kıyasla daha fazla karaciğer ve uzak lenf nodu metastazı yaptığı saptanmıştır. Literatürde plevra metastazları daha çok ALK mutasyonları ile ilişkilendirilirken, bizim çalışmamızda EGFR mutasyonlarında plevra metastazı olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak ALK mutasyonu ile karaciğer ve uzak lenf nodu metastazları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızın limitasyonları da mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olduğundan kayıtlı dosyalardan elde edilen veriler kullanılmıştır. Fakat tek hekim tarafından takip edilip, dosya kayıtları düzenli olarak tutulduğundan sonuçların değerli olduğunu düşünmekteyiz. Bir diğer

limitasyon ise tek merkezli bir çalışma olduğundan genelleme yapılamamasıdır. Fakat çalışmamızın örneklem sayısı yapılmış birçok çalışmaya kıyasla daha fazladır. Bu nedenle elde edilen sonuçlar, bu alanda yapılacak çalışmalar için önemlidir. Mutasyonlarla metastazlar arasındaki ilişki gösterildiği takdirde, erken evre hastalarda ön görü oluşturmak kolaylaşacak, takipleri süresince gerekli tetkikler zamanında istenerek hastaya zaman kazandırılabilir ve hedefe yönelik tedavilerle daha iyi sonuçlar alınabilecektir. Çalışmamızın KHDAK alt grubu adenokarsinom hastaları ile yapılmış olması, adenokarsinom hastalarının takip ve tedavi süreçlerine katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Sürücü mutasyonların muhtemel metastazları ve prognoza etkileri hakkında ön görü oluşturabilmek için yapılacak çalışmaların, bu hasta grubundaki takip ve tedavi sürecine katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Spesifik bir grup olan adenokarsinom hastalarıyla yaptığımız bu çalışmada EGFR mutasyonu ile plevra, karşı akciğer ve uzak lenf nodu metastazları arasında, ALK mutasyonu ile de karaciğer ve uzak lenf nodu metastazı arasında ilişki saptanmıştır. Adenokarsinom tanısı alan hastaların takiplerinde muhtemel olan bu metastazlara yönelik tedbirli olarak gerekli tetkiklerin takip süresince belirli aralıklarla tekrarlanmasının ve metastaz bölgelerine farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan etkili ilaçların kullanımının hastaların prognoz ve sağkalımlarına fayda sağlayacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Sung, Hyuna, et al. "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* 71.3 (2021): 209-249.
2. Bakanlığı, TC Sağlık. "Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri. 2017. Ankara." (2017).
3. Bozkurtlar, Emine, and Handan Kaya. "Molecular pathology of lung cancer." *Nukleer Tıp Seminerleri* 4.1 (2018): 26.
4. Alberg, Anthony J., and Jonathan M. Samet. "Epidemiology of lung cancer." *Chest* 123.1 (2003): 21S-49S.
5. Özlü, T., Metintaş, M., Karadağ, M., & Kaya, A. (2010). Solunum sistemi ve hastalıkları. 1. baskı. *İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi*
6. Doll, Richard, et al. "Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors." *Bmj* 328.7455 (2004): 1519.
7. Doll, Richard. "Mortality from lung cancer in asbestos workers." *British journal of industrial medicine* 12.2 (1955): 81.
8. Kreuzer, Michaela, et al. "Risk factors for lung cancer in young adults." *American journal of epidemiology* 147.11 (1998): 1028-1037.
9. Sauvaget, Catherine, et al. "Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study." *British journal of cancer* 88.5 (2003): 689-694.
10. Holick, Crystal N., et al. "Dietary carotenoids, serum β -carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study." *American Journal of Epidemiology* 156.6 (2002): 536-547.
11. Smith-Warner, Stephanie A., et al. "Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies." *International journal of cancer* 107.6 (2003): 1001-1011.
12. Boyle, P., and B. Levin. "Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu." *Dünya Kanser Raporu* (2008): 390-396.
13. MacMahon, Brian. "Some recent issues in low-exposure radiation epidemiology." *Environmental Health Perspectives* 81 (1989): 131-135.
14. Miller, Kimberly D., et al. "Cancer treatment and survivorship statistics, 2019." *CA: a cancer journal for clinicians* 69.5 (2019): 363-385.
15. Zhang, Yue-Lun, et al. "The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis." *Oncotarget* 7.48 (2016): 78985.
16. Hsu, W-H., et al. "Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC." *Annals of Oncology* 29 (2018): i3-i9.
17. Ahsan, Aarif. "Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors and therapeutic approaches: an update." *Lung Cancer and Personalized Medicine* (2016): 137-153.
18. Gazdar, AFea. "Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors." *Oncogene* 28.1 (2009): S24-S31.
19. Harvey, R. Donald, et al. "Afatinib for the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC: A review of clinical findings." *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 26.6 (2020): 1461-1474.

20. Herbst, Roy S., Daniel Morgensztern, and Chris Boshoff. "The biology and management of non-small cell lung cancer." *Nature* 553.7689 (2018): 446-454.
21. Westover, D., et al. "Mechanisms of acquired resistance to first-and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors." *Annals of oncology* 29 (2018): i10-i19.
22. Uramoto, Hidetaka, et al. "A new mechanism for primary resistance to gefitinib in lung adenocarcinoma: the role of a novel G796A mutation in exon 20 of EGFR." *Anticancer research* 27.4B (2007): 2297-2303.
23. Kobayashi, Susumu, et al. "EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib." *New England Journal of Medicine* 352.8 (2005): 786-792.
24. Yu, Helena A., et al. "Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung CancersMechanisms of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy." *Clinical cancer research* 19.8 (2013): 2240-2247.
25. Papadimitrakopoulou, V. A., et al. "Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study." *Annals of Oncology* 29 (2018): viii741.
26. Helena, A. Yu, et al. "Germline EGFR T790M mutation found in multiple members of a familial cohort." *Journal of thoracic oncology* 9.4 (2014): 554-558.
27. Benusiglio, Patrick R., et al. "Lung cancer is also a hereditary disease." *European Respiratory Review* 30.162 (2021).
28. Singh, Aditi P., Shenduo Li, and Haiying Cheng. "Circulating DNA in EGFR-mutated lung cancer." *Annals of Translational Medicine* 5.18 (2017).
29. Ni, Jianjiao, et al. "Dynamic monitoring of EGFR mutations in circulating cell-free DNA for EGFR-mutant metastatic patients with lung cancer: early detection of drug resistance and prognostic significance." *Oncology Letters* 13.6 (2017): 4549-4557.
30. Reckamp, Karen L., et al. "A highly sensitive and quantitative test platform for detection of NSCLC EGFR mutations in urine and plasma." *Journal of Thoracic Oncology* 11.10 (2016): 1690-1700.
31. Westover, D., et al. "Mechanisms of acquired resistance to first-and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors." *Annals of oncology* 29 (2018): i10-i19.
32. Cooper, Alissa J., Lecia V. Sequist, and Jessica J. Lin. "Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management." *Nature Reviews Clinical Oncology* (2022): 1-16.
33. Miller, Vincent A., 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." *The lancet oncology* 13.5 (2012): 528-538.
34. Ellis, Peter M., et al. "Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR. 26): a double-blind, randomised, phase 3 trial." *The Lancet Oncology* 15.12 (2014): 1379-1388.
35. Mok, Tony S., et al. "Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer." *New England Journal of Medicine* 376.7 (2017): 629-640.
36. Du, Xue, et al. "ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC)." *Thoracic cancer* 9.4 (2018): 423-430.
37. Lei, Yu, et al. "EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer." *Oncology letters* 24.2 (2022): 1-6.

38. Shaw, Alice T., et al. "Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial." *The Lancet Oncology* 18.7 (2017): 874-886.
39. Pan, Yunjian, et al. "ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features." *Lung cancer* 84.2 (2014): 121-126.
40. Bergethon, Kristin, et al. "ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers." *Journal of clinical oncology* 30.8 (2012): 863.
41. Wang, Zixi, et al. "Molecular pathways, resistance mechanisms and targeted interventions in non-small-cell lung cancer." *Molecular Biomedicine* 3.1 (2022): 1-38.
42. O'Leary, Connor Gerard, et al. "Targeting BRAF mutations in non-small cell lung cancer." *Translational lung cancer research* 8.6 (2019): 1119.
43. Caparica, Rafael, et al. "BRAF mutations in non-small cell lung cancer: has finally Janus opened the door?." *Critical reviews in oncology/hematology* 101 (2016): 32-39.
44. Lindeman, Neal I., et al. "Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology." *Journal of Thoracic Oncology* 13.3 (2018): 323-358.
45. Tsuta, K., et al. "RET-rearranged non-small-cell lung carcinoma: a clinicopathological and molecular analysis." *British journal of cancer* 110.6 (2014): 1571-1578.
46. Gautschi, Oliver, et al. "Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: results from the global, multicenter RET registry." *Journal of Clinical Oncology* 35.13 (2017): 1403.
47. Reck, M., et al. "Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: Recent progress and new approaches." *Annals of Oncology* 32.9 (2021): 1101-1110.
48. Cocco, Emiliano, Maurizio Scaltriti, and Alexander Drilon. "NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy." *Nature reviews Clinical oncology* 15.12 (2018): 731-747.
49. Cocco, Emiliano, Maurizio Scaltriti, and Alexander Drilon. "NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy." *Nature reviews Clinical oncology* 15.12 (2018): 731-747.
50. Ettinger, David S., et al. "Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 20.5 (2022): 497-530.
51. Öz, Büge. "Akciğer kAnserinde Hedefe Yönelik TedAviler."
52. Dantoing, Edouard, et al. "Anti-PD1/PD-L1 immunotherapy for non-small cell lung cancer with actionable oncogenic driver mutations." *International Journal of Molecular Sciences* 22.12 (2021): 6288.
53. Lai, Wei-Chu Victoria, et al. "PD-L1 expression, tumor mutation burden and response to immune checkpoint blockade in patients with HER2-mutant lung cancers." (2018): 9060-9060.
54. Haratani, K., et al. "Tumor immune microenvironment and nivolumab efficacy in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer based on T790M status after disease progression during EGFR-TKI treatment." *Annals of oncology* 28.7 (2017): 1532-1539.
55. Lindeman, Neal I., et al. "Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the

International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology." *Journal of Thoracic Oncology* 13.3 (2018): 323-358.

56. Gandhi, Leena, et al. "Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer." *New England journal of medicine* 378.22 (2018): 2078-2092.

57. Popper, Helmut H. "Progression and metastasis of lung cancer." *Cancer and*

58. Decaussin, Myriam, et al. "Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF-R1-Flt1 and VEGF-R2-Flk1/KDR) in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival." *The Journal of pathology* 188.4 (1999): 369-377.

59. Wei, Ling, et al. "Lysyl oxidase may play a critical role in hypoxia-induced NSCLC cells invasion and migration." *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 27.10 (2012): 672-677.

60. Liu, Yong-Lei, et al. "Regulation of the chemokine receptor CXCR4 and metastasis by hypoxia-inducible factor in non small cell lung cancer cell lines." *Cancer biology & therapy* 5.10 (2006): 1320-1326.

61. Acar, Pınar, Meftun Ünsal, and Nejat Altıntaş. "Evaluation of lung cancer patients with distant organ metastasis." *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi* (2016).

62. Karanikiotis, Charisios, et al. "Large bilateral adrenal metastases in non-small cell lung cancer." *World Journal of Surgical Oncology* 2.1 (2004): 1-7.

63. Zhu, Yingze, et al. "Small-cell lung cancer brain metastasis: From molecular mechanisms to diagnosis and treatment." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* (2022): 166557.

64. Ren, Yijiu, et al. "Prognostic effect of liver metastasis in lung cancer patients with distant metastasis." *Oncotarget* 7.33 (2016): 53245.

65. Blandin Knight, Sean, et al. "Progress and prospects of early detection in lung cancer." *Open biology* 7.9 (2017): 170070.

66. Travis, William D., et al. "The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification." *Journal of thoracic oncology* 10.9 (2015): 1243-1260.

67. Lim, Wanyin, et al. "The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications." *Quantitative imaging in medicine and surgery* 8.7 (2018): 709.

68. Howington, John A., et al. "Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines." *Chest* 143.5 (2013): e278S-e313S.

69. Macia, Ivan, et al. "Quality study of a lung cancer committee: study of agreement between preoperative and pathological staging." *European journal of cardio-thoracic surgery* 37.3 (2010): 540-545.

70. Cetinkaya, Erdogan, et al. "Comparison of clinical and surgical-pathologic staging of the patients with non-small cell lung carcinoma." *European journal of cardio-thoracic surgery* 22.6 (2002): 1000-1005.

71. Nakamura, Kenichi, et al. "A phase III randomized trial of lobectomy versus limited resection for small-sized peripheral non-small cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L)." *Japanese journal of clinical oncology* 40.3 (2010): 271-274.

72. Heineman, David J., Johannes M. Daniels, and Wilhelmina H. Schreurs. "Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy." *Therapeutic advances in medical oncology* 9.9 (2017): 599-609.

73. Louie, Alexander V., et al. "Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons." *Radiotherapy and Oncology* 114.2 (2015): 138-147.
74. Ramnath, Nithya, et al. "Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines." *Chest* 143.5 (2013): e314S-e340S.
75. Hanna, Nasser, et al. "Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update." *Journal of Clinical Oncology* (2017).
76. Özsu, Savaş, and Tevfik Özlü. "Türkiye’de akciğer kanseri epidemiyolojisi." *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 1.3 (2013): 7-11.
77. Kefeli, Umut, et al. "Akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen klinikopatolojik özellikler." *Marmara Medical Journal* 28.1 (2015): 21-26.
78. Ergün, Dilek, et al. "Akciğer kanseri ve ailesel kanser hikâyesi." *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 57.3 (2009): 251-8.
79. McKay, James D., et al. "Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes." *Nature genetics* 49.7 (2017): 1126-1132.
80. Shaw, Gail L., et al. "Lung cancer risk associated with cancer in relatives." *Journal of clinical epidemiology* 44.4-5 (1991): 429-437.
81. Ernam, Dilek, Figen Atalay, and Şükran Atikcan. "A retrospective evaluation of 571 lung carcinoma patients." *Turkish Respiratory Journal* 4.2 (2003): 67-69.
82. Bircan, H. Ahmet, et al. "Akciğer kanseri tanısı alan olgularımızın Retrospektif değerlendirilmesi." *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 12.3 (2005): 1-6.
83. Peng, Xianbo, et al. "Differential expression of the RANKL/RANK/OPG system is associated with bone metastasis in human non-small cell lung cancer." *PLoS One* 8.3 (2013): e58361.
84. Dougall, William C., Ingunn Holen, and Eva González Suárez. "Targeting RANKL in metastasis." *BoneKEY reports* 3 (2014).
85. Elzarrad, M. Khair, et al. "Connexin-43 upregulation in micrometastases and tumor vasculature and its role in tumor cell attachment to pulmonary endothelium." *BMC medicine* 6.1 (2008): 1-16.
86. Zhao, Dashi, et al. "Two different patterns of lung adenocarcinoma with concomitant EGFR mutation and ALK rearrangement." *Tumori Journal* 108.1 (2022): 12-18.
87. Thumallapally, Nishitha, et al. "Concomitant presence of EGFR and ALK fusion gene mutation in adenocarcinoma of lung: a case report and review of the literature." *Journal of Pharmacy Practice* 31.2 (2018): 244-248.
88. Chapman, Aaron M., et al. "Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers." *Lung Cancer* 102 (2016): 122-134.
89. Singh, Raj, et al. "Brain metastases from non-small cell lung cancer with EGFR or ALK mutations: A systematic review and meta-analysis of multidisciplinary approaches." *Radiotherapy and Oncology* 144 (2020): 165-179.
90. Shin, Dong-Yeop, et al. "EGFR mutation and brain metastasis in pulmonary adenocarcinomas." *Journal of Thoracic Oncology* 9.2 (2014): 195-199.

- 91.** Hendriks, Lizza EL, et al. "EGFR mutated non-small cell lung cancer patients: more prone to development of bone and brain metastases?." *Lung cancer* 84.1 (2014): 86-91.
- 92.** Fujimoto, Daichi, et al. "Features and prognostic impact of distant metastasis in patients with stage IV lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations: importance of bone metastasis." *Clinical & experimental metastasis* 31 (2014): 543-551.
- 93.** Han, Hye-Suk, et al. "EGFR mutation status in primary lung adenocarcinomas and corresponding metastatic lesions: discordance in pleural metastases." *Clinical lung cancer* 12.6 (2011): 380-386.
- 94.** Fujimoto, Daichi, et al. "Features and prognostic impact of distant metastasis in patients with stage IV lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations: importance of bone metastasis." *Clinical & experimental metastasis* 31 (2014): 543-551.
- 95.** Kim, Soyeon, et al. "Heterogeneity of genetic changes associated with acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancer." *Journal of Thoracic Oncology* 8.4 (2013): 415-422.
- 96.** Mendoza, Dexter P., et al. "Imaging features and metastatic patterns of advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer." *AJR. American journal of roentgenology* 214.4 (2020): 766.