



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

**AKCİĞER ADENOKARSİNOMLU VAKALARDA MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİN**  
**RADYOLOJİK BULGULARLA KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şerife KAYA**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Sevin BAŞER ÖNCEL**

**DENİZLİ- 2021**



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

**AKCİĞER ADENOKARSİNOMLU VAKALARDA MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİN**  
**RADYOLOJİK BULGULARLA KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Şerife KAYA**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Sevin BAŞER ÖNCEL**

**Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri**  
**Koordinasyon Birimi'nin 07.08.2020 tarih ve 2020TIPF015 nolu kararı ile**  
**desteklenmiştir.**

**DENİZLİ – 2021**

## TEŞEKKÜR

Covid pandemisinin ortasında yoğun ve stresli geçen tez çalışmamda desteğini, ilgisini ve bilgi birikimini esirgemeyen sayın tez danışmanım Prof. Dr. Sevin BAŞER ÖNCEL'e, uzmanlık eğitimim süresince göstermiş oldukları destek ve güler yüz için değerli hocalarım Prof. Dr. Sibel PEKCAN'a, Prof. Dr. Göksel ALTINIŞIK ERGUR'a, Prof. Dr. Neşe DURSUNOĞLU'na, Doç. Dr. Erhan UĞURLU'ya, tez jüri üyeliğini kabul eden sayın Prof. Dr. Gürsel ÇOK'a,

Sevgili asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyeleri, asistan, hemşire, personeline, Radyoloji ABD'dan Doç. Dr. Furkan UFUK'a, Patoloji ABD'dan Prof. Dr. Ferda BİR'e, Dr. Öğretim Üyesi Yeliz Arman KARAKAYA'ya, Moleküler Patoloji Laboratuvarından laborant (biyolog) Öznur KÖSEM'e, Bioistatistik ABD'dan Prof. Dr. Beyza ŞAHİN'e, Dr. Öğretim Üyesi Hande ŞENOL'a,

Her zaman yanımda olan, bana desteklerini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli aileme

TEŞEKKÜR EDERİM...

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
TABLOLAR DİZİNİ .....	V
GRAFİKLER DİZİNİ.....	VIII
RESİMLER DİZİNİ .....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
ÖZET .....	XI
SUMMARY .....	XIII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
1.AKCIĞER KANSERİ .....	3
1.1 Epidemiyoloji.....	3
1.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
1.3 Klinik Özellikler.....	5
1.4 Tanı.....	6
1.4.1 Radyolojik İnceleme .....	7
1.4.1.1 Toraks BT .....	7
1.4.1.2 Adenokarsinom Hücresel Alt Tipine Göre Akciğer Kanserinde Radyolojik Özellikler .....	8
1.4.1.3 FDG-18 PET BT.....	14
1.4.1.4 Toraks Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) .....	14
1.4.2 Balgam Sitolojisi.....	15
1.4.3 Biyokimyasal Analizler.....	15
1.4.4 Bronkoskopi ve Diğer İnvaziv Tanısal Yöntemler.....	15
1.5 Evreleme .....	16

1.5.1 T Faktörü Değerlendirmesi.....	16
1.5.2 N Faktörü Değerlendirmesi .....	19
1.5.3 M Faktörü Değerlendirmesi.....	19
1.6 Patoloji .....	22
1.6.1 Adenokarsinom .....	23
1.6.1.1 Preinvaziv Lezyonlar .....	23
1.6.1.2 Minimal İnvaziv Adenokarsinom.....	24
1.6.1.3 İnvaziv Adenokarsinom.....	24
1.6.2 Adenoskuamöz Karsinom (ADSK) .....	27
1.6.3 Büyük Hücreli Karsinom (BHK).....	27
1.6.4 Nöroendokrin Tümörler (NETM).....	27
1.6.4.1 Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu (KHAK) .....	27
1.6.4.2 Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom (BHNEK).....	28
1.6.4.3 Karsinoid Tümör .....	28
1.6.5 Akciğerin Tükruk Bezi Karsinomları.....	28
1.7 Akciğer Kanserinde Klinik Öneme Sahip Mutasyonlar .....	29
1.7.1 Akciğer Kanserinde Genetik ve Moleküler Değişiklikler .....	29
1.7.2 Hangi Olgulara Mutasyon Analizi Yapılır .....	29
1.7.3 EGFR Mutasyon Testi.....	30
1.7.4 ALK Rearranjmanı .....	31
1.7.5 ROS1 Rearranjmanı.....	33
1.8 Tedavi.....	34
1.8.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi .....	34
1.8.1.1 Hedeflenebilir Mutasyon Yoksa .....	35
1.8.1.2. Hedeflenebilir Mutasyon Varsa.....	35
1.8.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi.....	35

1.9 Prognoz .....	36
<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>37</b>
<b>1. Radyolojik Değerlendirme .....</b>	<b>39</b>
<b>1.1. Bilgisayarlı Tomografi Protokolü.....</b>	<b>39</b>
<b>1.2. Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Değerlendirilmesi .....</b>	<b>39</b>
<b>2. Patolojik Değerlendirme.....</b>	<b>41</b>
<b>2.1. EGFR Mutasyon Testi (PCR) .....</b>	<b>41</b>
<b>2.2. ALK Testi Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH).....</b>	<b>42</b>
<b>2.3. ROS1 Testi Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) .....</b>	<b>42</b>
<b>3. İstatiksel Analiz .....</b>	<b>44</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>45</b>
<b>1. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi ..</b>	<b>45</b>
<b>2. Radyolojik Özelliklere Göre Değerlendirme .....</b>	<b>48</b>
<b>3. Evrelerine Göre Değerlendirme .....</b>	<b>52</b>
<b>4. Mutasyon Durumlarına Göre Değerlendirme .....</b>	<b>54</b>
<b>5. Mutant Hastaların Değerlendirilmesi.....</b>	<b>54</b>
<b>6. EGFR Mutasyonuna Göre Değerlendirme .....</b>	<b>64</b>
<b>7. ALK Mutasyonuna Göre Değerlendirme.....</b>	<b>71</b>
<b>8. ROS1 Mutasyonuna Göre Değerlendirme .....</b>	<b>75</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>82</b>
<b>SONUÇ .....</b>	<b>109</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>111</b>

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

<b>Tablo 1. Akciğer Kanserinde Başlangıç Semptom ve Bulgularının Sıklığı. ....</b>	<b>5</b>
<b>Tablo 2. Akciğer Kanserinde Görülen Uzak Organ Metastazlarının Sıklığı. ....</b>	<b>6</b>
<b>Tablo 3. 8. Evrelemeye Göre T Tanımları. ....</b>	<b>18</b>
<b>Tablo 4. 8. Evrelemeye Göre N Tanımları.....</b>	<b>19</b>
<b>Tablo 5. 8. Evrelemeye Göre M Tanımları. ....</b>	<b>20</b>
<b>Tablo 6. Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi.....</b>	<b>21</b>
<b>Tablo 7. DSÖ Akciğer Kanseri Sınıflaması. (73).....</b>	<b>22</b>
<b>Tablo 8. Adenokarsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom ve Küçük Hücreli Karsinomun Özellikleri. ....</b>	<b>26</b>
<b>Tablo 9. Hastaların Ek Hastalıkları. ....</b>	<b>46</b>
<b>Tablo 10. Tanı Yöntemleri. ....</b>	<b>47</b>
<b>Tablo 11. Tümör Lokalizasyonları. ....</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 12. Amfizem Dağılımı.....</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 13. BT Bulguları-1.....</b>	<b>50</b>
<b>Tablo 14. Tümörlerin Kontrastlanma Paterni. ....</b>	<b>51</b>
<b>Tablo 15. BT Bulguları-2.....</b>	<b>52</b>
<b>Tablo 16. T Faktörüne Göre Dağılım.....</b>	<b>52</b>
<b>Tablo 17. N Faktörüne Göre Dağılım.....</b>	<b>53</b>
<b>Tablo 18. M faktörüne Göre Dağılım.....</b>	<b>53</b>
<b>Tablo 19. Hastaların Evrelerine Göre Dağılımları. ....</b>	<b>53</b>
<b>Tablo 20. Mutasyon Durumlarına Göre Dağılım.....</b>	<b>54</b>
<b>Tablo 21. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Cinsiyet Dağılımları. ....</b>	<b>55</b>
<b>Tablo 22. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Mortalite Durumları (Mart 2021 İtibariyle). ....</b>	<b>55</b>
<b>Tablo 23. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Yaş, Paket Yıl Ve Eks-Smoker Analizi. ....</b>	<b>56</b>
<b>Tablo 24. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Sigara Analizi. ....</b>	<b>56</b>
<b>Tablo 25. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Meslek Dağılımları. ....</b>	<b>57</b>

<b>Tablo 26. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Sigara, Asbest, Ek Malignite ve Soygeçmiş Analizleri. ....</b>	<b>57</b>
<b>Tablo 27. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Tümör Lokalizasyonları. ....</b>	<b>58</b>
<b>Tablo 28. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Tümör Santralitesi. ....</b>	<b>58</b>
<b>Tablo 29. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Tümör Dansitesi. ....</b>	<b>59</b>
<b>Tablo 30. Gen Mutasyonu Olan Hastaların BT Bulguları-1.....</b>	<b>59</b>
<b>Tablo 31. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Tümör Sınırları, Tümör Şekilleri ve Fibrozis Dağılımları. ....</b>	<b>60</b>
<b>Tablo 32. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Amfizem Durumları.....</b>	<b>60</b>
<b>Tablo 33. Gen Mutasyonu Olan Hastaların BT Bulguları-2.....</b>	<b>62</b>
<b>Tablo 34. Çok Değişkenli Lojistik Aşamalı Regresyon Modelleri. ....</b>	<b>63</b>
<b>Tablo 35. EGFR (+) Hastaların Cinsiyet Dağılımları. ....</b>	<b>65</b>
<b>Tablo 36. EGFR (+) Hastaların Mortalite Durumları (Mart 2021 İtibariyle). ..</b>	<b>65</b>
<b>Tablo 37. EGFR (+) Hastaların Yaş, Paket Yıl ve Eks-Smoker Analizi. ....</b>	<b>66</b>
<b>Tablo 38. EGFR (+) Hastaların Sigara Analizi. ....</b>	<b>66</b>
<b>Tablo 39. EGFR (+) Hastaların BT Bulguları-1.....</b>	<b>67</b>
<b>Tablo 40. EGFR (+) Hastaların Tümör Sınırları, Tümör Şekilleri ve Fibrozis Dağılımları. ....</b>	<b>68</b>
<b>Tablo 41. EGFR (+) Hastaların Amfizem Durumları. ....</b>	<b>68</b>
<b>Tablo 42. EGFR (+) Hastaların BT Bulguları-2.....</b>	<b>69</b>
<b>Tablo 43. EGFR Ekson 21 (+) Hastaların BT Bulguları. ....</b>	<b>70</b>
<b>Tablo 44. ALK (+) Hastaların Cinsiyet Dağılımları. ....</b>	<b>71</b>
<b>Tablo 45. ALK (+) Hastaların Mortalite Durumları (Mart 2021 İtibariyle).....</b>	<b>71</b>
<b>Tablo 46. ALK (+) Hastaların Yaş, Paket Yıl ve Eks-Smoker Analizi. ....</b>	<b>72</b>
<b>Tablo 47. ALK (+) Hastaların Sigara, Asbest, Ek Malignite Ve Soygeçmiş Analizleri.....</b>	<b>72</b>
<b>Tablo 48. ALK (+) Hastaların BT Bulguları-1. ....</b>	<b>73</b>
<b>Tablo 49. ALK (+) Hastaların Tümör Sınırları, Tümör Şekilleri ve Fibrozis Dağılımları. ....</b>	<b>74</b>
<b>Tablo 50. ALK (+) Hastaların BT Bulguları-2.....</b>	<b>75</b>
<b>Tablo 51. ROS1 (+) Hastaların Cinsiyet Dağılımları.....</b>	<b>75</b>
<b>Tablo 52. ROS1 (+) Hastaların Mortalite Durumları (Mart 2021 İtibariyle). ...</b>	<b>76</b>



<b>Tablo 53. ROS1 (+) Hastaların Yaş, Paket Yıl ve Eks-Smoker Analizi.....</b>	<b>77</b>
<b>Tablo 54. ROS1 (+) Hastaların Sigara, Asbest, Ek Malignite ve Soygeçmiş Analizleri.....</b>	<b>77</b>
<b>Tablo 55. ROS1 (+) Hastaların Tümör Lokalizasyonları.....</b>	<b>78</b>
<b>Tablo 56. ROS1 (+) Hastaların BT Bulguları-1. ....</b>	<b>79</b>
<b>Tablo 57. ROS1 (+) Hastaların Tümör Sınırları, Tümör Şekilleri ve Fibrozis Dağılımları. ....</b>	<b>80</b>
<b>Tablo 58. ROS1 (+) Hastaların Amfizem Durumları. ....</b>	<b>80</b>
<b>Tablo 59. ROS1 (+) Hastaların BT Bulguları-2. ....</b>	<b>81</b>

## GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

<b>Grafik 1. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşam süresi (ay) karşılaştırması. ....</b>	<b>47</b>
<b>Grafik 2. Mutasyonu olmayan hastalar ve mutasyonu (EGFR/ALK/ROS1) olan hastaların ortalama yaşam süresi karşılaştırması. ....</b>	<b>55</b>
<b>Grafik 3. Kontrastsız ortalama HU değeri için çok değişkenli analiz grafiği. ...</b>	<b>64</b>
<b>Grafik 4. EGFR (+) ve EGFR (-) hastaların ortalama yaşam süresi karşılaştırması. ....</b>	<b>65</b>
<b>Grafik 5. ALK(+) ve ALK(-) hastaların ortalama yaşam süresi karşılaştırması</b>	<b>71</b>
<b>Grafik 6. ROS1 (+) ve ROS1 (-) hastaların ortalama yaşam süresi karşılaştırması. ....</b>	<b>76</b>

## RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

<b>Resim 1. Sağ akciğerde santral yerleşimli kitle lezyonu ve lezyonun histogram analizi için segmentasyonu. ....</b>	<b>40</b>
<b>Resim 2. BT bulguları. ....</b>	<b>49</b>

## KISALTMALAR

EGFR	:Epidermal growth factor reseptör
ALK	:Anaplastic lymphoma kinase (anoplastik lenfoma kinaz)
ROS1	:c-ROS oncogene 1 reseptör tyrozin kinase
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
PCR	:Polimeraz zincirleme tepkimesi (polymerase chain reaction)
FISH	:Floresan in situ hibridizasyon
HU	:Hounsfield unit
EAA	:Eğri Altındaki Alan
DNA	:Deoksiribo nükleik asit
KHAK	:Küçük hücreli akciğer kanserinin
KHDAK	:Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
TSE	:Turbo spin eko
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
AIS	:Adenokarsinoma insitu
MIA	:Minimal invaziv adenokarsinom
AAH	:Atipik adenomatöz hiperplazi
IMA	:İnvaziv musinöz adenokarsinom
EML4	:Echinoderm microtubule-associated protein-like
ALP	:Alkalin fosfataz
EBUS	:Endobronşial ultrasonografi
TBİA	:Transbronşial iğne aspirasyonunun
BAL	:Bronkoalveoler lavaj
EUS	:Endoskopik ultrasonografi
WHO(DSÖ)	:Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
BAK	:Bronkioloalveoler karsinom
BRAF	:v-Raf murin sarkomu viral onkogen homologu B
ADSK	:Adenoskuamöz Karsinom
NOS	:Not otherwise specified
BHK	:Büyük Hücreli Karsinom

NETM	:Nöroendokrin Tümörler
NEK	:Nöroendokrin karsinom
KHK	:Küçük hücreli karsinom
IHK	:immünohistokimya
KHAK	:Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu
BHNEK	:Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom
TK	:Tipik karsinoid
AK	:Atipik karsinoidler
TKİ	:Tirozin kinaz inhibitörü
SNP	:Tekil nükleotid polimorfizmi
TK	:Tirozin kinaz
FDA	:U.S. Food and Drug Administration
RAS	:Rat sarkom
RUL	:Sağ üst lob
RML	:Sağ orta lob
RLL	:Sağ alt lob
LUL	:Sol üst lob
LLL	:Sol alt lob
LAP	:Lenfadenopati
ROI	:Region of interest
HU	:Hounsfield Unit
OR	:Odds ratio (olasılık oranı)

## ÖZET

### Akciğer Adenokarsinomlu Vakalarda Moleküler Belirteçlerin Radyolojik Bulgularla Korelasyonu

**Amaç:** Bu çalışmada, kliniğimizde akciğer adenokarsinomu tanısı almış hastalarda üç moleküler belirteç (EGFR, ALK ve ROS1) sıklığını, moleküler belirteçler ile radyolojik bulgular arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kasım 2019-Şubat 2021 tarihleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT)'si değerlendirilmeye uygun bulunan ve EGFR, ALK, ROS1 gen mutasyonu çalışılması için yeterli doku örneği olan primer akciğer adenokarsinom tanılı 50 hasta dahil edildi. Prospektif olarak planlanan çalışmamızda hastaların demografik ve klinik verileri kaydedildi. Evreleme TNM-8'e göre yapıldı. Toraks BT incelemeleri çok dedektörlü tarayıcı ile gerçekleştirildi. BT görüntüleri hastaların moleküler sonuçlarından habersiz altı yıllık deneyime sahip toraks radyoloğu tarafından değerlendirildi. PCR yöntemi ile EGFR, FISH yöntemi ile ALK ve ROS1 mutasyonu toraks patolojisi alanında deneyimli iki patolog tarafından tespit edildi.

**Bulgular:** 50 hastanın (30'u erkek) genel yaş ortalaması 62,74±12,30 yıl (yaş aralığı: 40-89) idi. Hastaların %34'ünde hiç sigara öyküsü yoktu. Tümör %30 sağ üst lobda ve %56 periferik yerleşimli idi. En sık saptanan adenokarsinom BT bulguları; plevral temas, peritümöral buzlu cam halosu, peritümöral fokal fibrozis, tümör lobunda satellit nodül, lenfanjitik karsinomatoz, vakuol işareti, vasküler yakınsama (convergence) ve hava bronkogramı (sırasıyla %56, %46, %30, %28, %26, %26, %24, %22) idi. Yirmibir (%42) hastada hedeflenebilir mutasyon (EGFR/ALK/ROS1) saptandı. Bunlar; 12 (%24) EGFR (7 ekson 21 kodon 858 mutasyonu, 5 ekson 19 delesyon mutasyonu), 7 (%14) ALK, 5 (%10) ROS1 mutasyonudur. Gen mutasyonu olan 21 hastanın %57'si kadın idi (p=0,035). Lojistik regresyon analizi ile de kadın cinsiyetin mutasyon için risk faktörü olduğu görüldü (OR:3,5). ALK (+) hastaların ailede akciğer kanseri öyküsü istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,016). Gen mutasyonu olan grupta mediasten penceresinde maksimum tümör çapı (p=0,048), parankim penceresinde ise maksimum (p=0,021) ve minimum tümör çapı (p=0,05) istatistiksel olarak anlamlı dercede daha küçük saptandı. Gen mutasyonu olan hastaların kontrastsız BT'de ortalama dansite (Hounsfield unit, HU) (p=0,012) ve maksimum HU (p=0,01) değerleri gen mutasyonu olmayanlara göre anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Kontrastsız BT görüntülerinde ortalama HU değeri ile yapılan ROC analizi sonucunda mutasyon varlığı için ayırt ediciliğin EAA değerinin 0,719 olduğu görüldü. Kontrastsız BT görüntülerinde ortalama HU değeri için cut-off değeri <33,30 HU olarak belirlendiğinde mutasyon varlığı için %95 duyarlı, %50 seçici olarak bulundu. Kontrastsız ortalama dansite, cinsiyet ve akciğerde amfizem varlığı ile kurulan modelden elde edilen değerler ile yapılan ROC analizi sonucunda mutasyon varlığı için ayırt ediciliğin EAA değerinin 0,790 olduğu görüldü (p=0,001; %95 CI 0,660-0,921). ROS1 (+) hastaların %80'inde plevral efüzyon (p=0,018) ve %80'inde satellit nodül (p=0,024) saptandı.

**Sonuç:** Hastalarımızın %42'sinde hedeflenebilir mutasyon saptandı. Bunlar içinde en sık görülen EGFR mutasyonu idi. Kadın cinsiyette mutasyon varlığı anlamlı olarak daha sık görüldü. ALK (+) hastaların ailede akciğer kanseri öyküsü anlamlı olarak daha yüksekti. Gen mutasyonu olan grupta tümör çapları daha küçük

tespit edildi. Kontrastsız BT görüntülerinde ortalama HU değeri ile yapılan ROC analizi sonucunda mutasyon varlığı için ayırt ediciliğın EAA değeri 0,719 olduğu görüldü. Kontrastsız BT görüntülerinde ortalama HU değeri için cut-off değeri <33,30 HU olarak belirlendiğinde mutasyon varlığı için %95 duyarlı, %50 seçici olarak bulundu. Kontrastsız ortalama dansite, cinsiyet ve akciğerde enfizem varlığı ile kurulan modelden elde edilen değerler ile yapılan ROC analizi sonucunda mutasyon varlığı için ayırt ediciliğın EAA değeri 0,790 olduğu görüldü.

## SUMMARY

### Correlation of Molecular Markers and Radiological Findings of Lung Adenocancer Cases

**Purpose:** In this study, we aimed to determine the frequency of three molecular markers (EGFR, ALK and ROS1) and the relationship between molecular markers and radiological findings in patients diagnosed with lung adenocarcinoma.

**Methods:** Between November 2019 and February 2021, 50 patients with a diagnosis of primary lung adenocarcinoma whose thoracic computed tomography (CT) were found suitable for evaluation and had sufficient tissue samples for EGFR, ALK, ROS1 gene mutation studies were included. The demographic and clinical data of the patients were recorded to our prospectively planned study. TNM-8 is used for staging patients. CT examinations were performed with a multi-detector scanner. CT images were evaluated by a thoracic radiologist with six years of experience, unaware of the molecular results of the patients. PCR is used for EGFR mutation detection. FISH is used for ALK and ROS1 mutations. Two thoracic pathologists evaluated the specimens.

**Findings:** The mean age of 50 patients (30 men) was  $62.74 \pm 12.30$  years (age range: 40-89). 34% of the patients had no smoking history. 30% of the tumors were located in the right upper lobe and 56% were located peripherally. The most common adenocarcinoma CT findings detected in all cases were; pleural contact, peritumoral ground glass halo, peritumoral focal fibrosis, satellite nodule in tumor lobe, lymphangitic carcinomatosis, vacuole sign, vascular convergence and air bronchogram (respectively 56%, 46%, 30%, 28%, 26%, 26%, 24%, 22%). The targetable mutation (EGFR/ALK/ROS1) was detected in 21 (42%) patients. These were; 12 (24%) EGFR (7 exon 21 codon 858 mutation, 5 exon 19 deletion mutation), 7 (14%) ALK, and 5 (10%) ROS1 mutation. Amongst 21 patients with gene mutations, 57% were female ( $p = 0.035$ ). With the logistic regression analysis, female gender was found a risk factor for mutation (OR: 3,5). Family history of lung cancer of ALK (+) patients was statistically significant ( $p = 0.016$ ). In the group with gene mutations, the maximum tumor diameter in the mediastinal window ( $p = 0.048$ ), and the maximum ( $p = 0.021$ ) and minimum tumor diameter ( $p = 0.05$ ) in the parenchymal window were found to be statistically significantly smaller. The mean density (Hounsfield unit, HU) ( $p = 0.012$ ) and maximum HU ( $p = 0.01$ ) values were found to be significantly lower in non-contrast CT in patients with gene mutations compared to those without gene mutations. As a result of the ROC analysis performed with the mean HU value on unenhanced CT images, the AUC value of the discrimination for the presence of mutation was found to be 0.719. When the cut-off value for the mean HU value was determined as  $<33.30$  HU in unenhanced CT images, it was found to be 95% sensitive and 50% selective for the presence of mutation. As a result of the ROC analysis performed with the values obtained from the model established with the uncontrolled mean density, gender and the presence of emphysema in the lung, the AUC of discrimination for the presence of mutations was found to be 0.790 ( $p = 0.001$ ; 95% CI 0.660-0.921). Pleural effusion ( $p = 0.018$ ) was found in 80% of ROS1 (+) patients, and satellite nodule ( $p = 0.024$ ) was found in 80%.

**Conclusion:** Targetable mutation was detected in 42% of our patients. Amongst these, EGFR mutation was the most common. The presence of mutations in female sex was significantly more frequent. Family history of lung cancer was significantly higher in ALK (+) patients. Tumor diameters were found to be smaller in the group with gene mutation. As a result of the ROC analysis performed with the mean HU value on unenhanced CT images, the AUC value of the discrimination for the presence of mutation was found to be 0.719. When the cut-off value for the mean HU value was determined as <33.30 HU in unenhanced CT images, it was found to be 95% sensitive and 50% selective for the presence of mutation. As a result of the ROC analysis performed with the values obtained from the model established with the uncontrolled mean density, gender and the presence of emphysema in the lung, the AUC value of the discrimination for the presence of mutation was found to be 0.790.



## GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, her iki cins için de küresel olarak kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda ülkemizde en sık rastlanan tip skuamöz olmayan hücreli karsinom iken 45 yaş altı genç popülasyonda ve kadınlarda en sık adenokarsinom saptanmaktadır. Akciğer kanserine yol açan yürütücü mutasyonların bulunması ve bunlara yönelik spesifik tedavilerin geliştirilmesi, moleküler epidemiyolojiyi tedavi planlamasında odak noktasına yapmıştır. Yeni tedavi stratejileri spesifik moleküler değişikliklere veya biyobelirteçlere dayanmakta ve hastalara kişiye özel tedavi yaklaşım olanağı sağlamaktadır.

Kişiye özel tedavi programları için en etkin biyobelirteç, onkogenik sürücü mutasyon olarak isimlendirilen somatik genlerdeki değişikliklerdir. Tüm ileri evre adenokarsinomlarda ve adenokarsinom komponenti olan mikst tümör tanısı alan hastalarda cinsiyet, sigara öyküsü, ırk veya diğer klinik özelliklere bakılmaksızın epidermal growth factor reseptör (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK), c-ROS oncogene 1 reseptör tyrozin kinase (ROS1) gibi mutasyon analizleri yapılmaktadır. Küçük biyopsi örneğinde ise skuamöz ve küçük hücreli karsinom histolojisi saptansa bile adenokarsinom komponenti dışlanamayacağı için, hasta genç ve sigara içmemişse, bu hastalarda da mutasyon analizleri önerilmektedir. Hedeflenebilir mutasyonu olan hastalarda bu mutasyonu hedefleyen ajanların kullanılmasının kemoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir.

Akciğer kanseri tedavisindeki yeni gelişmeler, küresel olarak en önemli kanser yükünün azaltılması yönünde ümitler vermektedir. Hedefe yönelik tedavi yaklaşımları kapsamında rutinde kullanılan akıllı ilaçlar, mortalitesi yüksek olan bu hasta grubunda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmesine neden olmuştur.

Türkiye’de kişiye özel tedavi programları için en etkin biyobelirteç, onkogenik sürücü mutasyon sıklığı ve ilişkili risk faktörleri ile ilgili yeterli veri; EGFR, ALK ve ROS1 gen mutasyonunun sıklığı ve ilişkili risk faktörleri hakkında yeterli bilgi henüz yoktur.

Bu çalışma, tedavi öncesinde radyolojik ve moleküler analizlerin öneminin ortaya koyulması ile tanı ve tedavi alanlarının daha geniş bir zemin üzerine yayılmasında katkıda bulunacaktır.

Bu çalışmada, kliniğimizde akciğer adenokarsinomu tanısı almış hastalarda bu 3 moleküler belirteç sıklığını araştırmayı, ayrıca moleküler belirteçler ile radyolojik bulgular arasındaki olası ilişkiyi saptamayı amaçladık. Moleküler belirteçler, klinik parametreler ve radyolojik bulgular arasındaki ilişkiyi prospektif olarak değerlendirmek planlanmıştır.

Gelecekte daha da çok faydalanacağımız bu alanda özellikle radyolojik bulgular ile moleküler belirteçlerin belirlenebilmesi, hangi moleküler testin öncelikli istenmesi gerektiğinin belirlenmesi, bu verilerin yapay zekâ ile birleştirilmesi, ileride teşhis ve tedavilerin daha hızlı ve non-invaziv olarak yönetiminde yol gösterecektir. Çalışmamızdaki verilerin bu alana da bir katkı sağlamasını beklemekteyiz.

Yapay zekâ sağlık sektöründe de kullanıma girmeye başlamıştır. Son dönemdeki bazı araştırmalarda moleküler belirteçlerin radyolojik bulgular ile belirlenebilirliğinin hastadan istenecek tetkiklerde ve tedavi planlamalarında yol gösterici olacağı vurgulanmaktadır. Bizim araştırmamızda da moleküler belirteçler ile radyolojik bulgular arasında bir korelasyon saptanırsa literatüre ek bilgi sağlayacaktır.

## GENEL BİLGİLER

### 1.AKCIĞER KANSERİ

#### 1.1 Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, her iki cins için de küresel olarak kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Dünyada 2018 yılı için 2,09 milyon hastaya akciğer kanseri teşhisi konulmuş olup, aynı yıl akciğer kanseri nedeni 1,76 milyon ölüm gerçekleşmiştir. Tüm dünyada yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı erkekler için 100.000'de 31,5, kadınlar için 100.000'de 14,6'dır. Her iki cinsiyet dikkate alındığında bu oran 100.000'de 22,5, mortalite ise 100.000'de 18,6'dır. Ülkeler arasında yaşa göre standardize edilmiş insidans hızları Kuzey Amerika'da 100.000'de 34,5, Batı Avrupa'da 33,9, Kuzey Avrupa'da 30,1 iken, mortalite oranları sırasıyla 100.000'de 22,3, 24,6 ve 21,3'tür. Cinsiyet dağılımına göre erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı Orta ve Doğu Avrupa'da 100.000'de 49,3, Batı Avrupa'da 43,3, Güney Avrupa'da 43,1, Kuzey Amerika'da 39,1 ve Kuzey Avrupa'da 34,0 iken, aynı ülkeler için kadınlarda yaşa göre standardize edilmiş insidans hızları sırasıyla 100.000'de 11,9, 25,7, 15,7, 30,7 ve 26,9'dur (1). Akciğer kanseri için ortanca yaşam süresi genel olarak 12 ay, 5-yıl sağ kalım yaklaşık %19 olarak bildirilmiştir (2). Bu noktada akciğer kanseri dünyanın en önemli kanser sorununu oluşturmakta, tüm ölümler içinde de sıklık itibariyle beşinci sıraya yükselmiş bulunmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 2017 Yılı Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre, ülkemizde akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100,000'de 52,5'tir. Tüm yaş grupları için erkeklerde görülen kanserlerin %21'i akciğer kanseridir. Akciğer kanseri kadınlarda en sık görülen beşinci kanser türü olup, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı 100,000'de 9'dur. Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de akciğer kanseri artış göstermekte, kanserler içinde kadın cins için görülme sıklık oranı da artmaktadır (3).

Akciğer kanseri en sık 50 ila 70 yaşları arasında görülmektedir. Sigaraya başlama yaşı düştükçe ve içilen sigara miktarı arttıkça akciğer kanserinin görülme yaşı da düşmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada akciğer kanserinin erkeklerde en sık 70 ila 74 yaşları arasında, kadınlarda ise en sık 80 ila 84 yaşları arasında görüldüğü saptanmıştır (4).

## 1.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Akciğer kanseri olgularının %85-90'ının nedeni sigaradır. İn hale edilen sigarada dumanında yüzlerce karsinojen madde bulunmaktadır (5). Bununla birlikte sigara içenlerde kanser gelişme riski risk sigarayı bırakma ile azalmaktadır, ancak bu azalan risk hiçbir zaman hiç sigara içmeyen biri ile aynı risk düzeyine ulaşmamaktadır. Sigara içme öyküsünün 20 paket/yıl olduğu bir maruziyet yüksek risk olarak tanımlanmaktadır. Sigara içiminin karsinojenik etkisi sigara içen erkek bireylerde içmeyen erkek bireylere oranlara 23,9, kadın içicilerde ise 8,7 kat daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde akciğer kanseri olgularının %90'ından, kadınlarda yaklaşık %60'ından sigara sorumludur. Sigara içme süresinin önemli olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. 40 yıl günde 1 paket sigara içenlerde, 20 yıl günde 2 paket sigara içenlere göre akciğer kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür (6,7). Sigara dumanının karsinojenik etkisi, karsinojenlerin DNA'ya ulaşması DNA'da hatalı kodlama ve mutasyon oluşumu şeklindedir. Sigaranın kanser riskini artırması, aynı zamanda maruziyetin özelliklerine bağlıdır. Bu özellikler sigara içme süresi, günlük sigara içme miktarı, sigaranın ağızda kalma süresi, izmaritin uzunluğu, filtre gibi faktörlerdir. Sigara dumanındaki major kanserojenler: polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunların içinde nitrozamin en potent ve mutajen karsinojendir ve nikotinin nitrozasyonundan oluşur (8).

Hava kirliliği havada düşük konsantrasyonlarda bulunan kanserojen maddelerden dolayı risk faktörü olarak sayılır. Bazı meslek gruplarında gelişen endüstriyle, fuel oil ve bazı kimyasal maddeler ile motor yakıtlarının kullanılmasındaki artışla birlikte açığa çıkan karsinojenler ile hava kirliliğinin artması sonucunda akciğer kanserinin riskinin arttığı da söylenebilir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, kırsal kesimde yaşayan insanlarda akciğer kanseri görülme sıklığı 100.000'de 14 iken, sanayileşmiş kesimde yaşayan insanlarda 100.000'de 26,2 olarak saptanmıştır (9).

Akciğer kanserinde mesleksel maruziyet önemli bir rol oynamaktadır. Radyasyon maruziyeti, asbest, eter, radon, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel, arsenik gibi karsinojenler mesleki temas olasılığı nedeniyle risk faktörleri arasındadır. Kömür madeninde arsenik, krom, nikel gibi maddelerin bulunduğu

madenlerde çalışanlar artmış akciğer kanseri riski altındadırlar. Asbest parçacıkları da akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle kırsal kesimlerde ısı ve su yalıtımı için kullanılan toprakta bulunmaktadır. Ayrıca ısıya ve kimyasal maddelere dayanıklılığı nedeniyle inşaat, gemi, uçak, otomobil yapımında ve tekstil endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Asbeste maruz kalan kişilerde, sigara içse de içmese de akciğer kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Asbest maruziyeti ve sigara içimi sigara içmeyen birine göre akciğer kanseri riskini 92 kat artırmaktadır (10). Ağır bir gaz olan radon içeren uranyum doğada bulunmaktadır. Radon radyoaktif formlarının bozulması ile radyasyon tehlikesi göstermektedir. Yeraltında çalışan maden işçilerinde radona olan maruziyet nedeniyle akciğer kanseri riskinde anlamlı derecede artış olduğu gösterilmiştir (11).

Tüm sigara içicilerinin %10-20'sinde akciğer kanseri gelişiminin genetik yatkınlığının önemi vardır. Akciğer kanserli hastaların hem sigara içen hem de içmeyen akrabalarında akciğer kanseri riski 2,4 kat artmıştır. Artmış ailesel riskin; yaş, cinsiyet, mesleki maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olduğu ve akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir bir otozomal genin Mendelyen kodominant kalıtımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Epidemiyolojik genetik bir çalışmada ailesel riski birinci dereceden olanlar riskli olarak saptanmıştır. Bu özellik daha çok genç yaşta teşhis konulan olgularda ilişkili bulunmuştur (12,13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1995 ve 2000 yılları arasında 1500 kişilik akciğer kanseri hasta grubunda aile hikayesinde kanser olan %40 olgu olduğu, bu kanserlerin %51,8 akciğer kanseri olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %5 kanser mevcuttur (14).

### 1.3 Klinik Özellikler

Tablo 1. Akciğer Kanserinde Başlangıç Semptom ve Bulgularının Sıklığı.

Semptom ve Bulgular	Sıklığı (%)	Semptom ve Bulgular	Sıklığı (%)
Öksürük	8-75	Çomak parmak	0-20
Kilo kaybı	0-68	Ateş	0-20
Nefes darlığı	3-60	Kuvvetsizlik	0-10
Göğüs ağrısı	20-49	VCS	0-4
Hemoptizi	6-35	Disfaji	0-2
Kemik ağrısı	6-25	Wheezing, stridor	0-2

Erken evre akciğer kanseri genellikle asemptomatiktir. Büyük boyutlara ulaşmadan belirti vermeyebilir. Dikkatli bir anamnez ve fizik muayeneye rağmen akciğer kanserlerinin %5'i asemptomatik olabilmektedir (6).

Hastalık ilerledikçe nefes darlığı, kilo kaybı, göğüs ağrısı ve öksürük çoğu hastada çıkmaktadır. Belirtiler tümörün bulunduğu yere, lokal ilerlemesine, metastaz bulgularına ve paraneoplastik sendromun varlığına göre değişir (15). Akciğer kanserinde erken dönemlerde görülen semptom ve bulgular ile görülme sıklıkları Tablo 1'de gösterilmiştir (16).

Tanı konulduğunda Küçük hücreli akciğer kanserinin (KHAK) %60'ı, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) ise %30-40'ı metastaz yapmış durumdadır. Akciğer kanseri en sık sürrenal, karaciğer, beyin, kemik metastazı oluşmaktadır. Metastaz bölgesine göre baş ağrısı, mental bozukluk, karın ağrısı, mide bulantısı, kemik ağrısı ile ortaya çıkmaktadır. Akciğer kanserinde en sık görülen uzak organ metastazları Tablo 2.'de gösterilmiştir (17).

Tablo 2. Akciğer Kanserinde Görülen Uzak Organ Metastazlarının Sıklığı.

<b>Tutulan organ</b>	<b>Görülme Sıklığı (%)</b>
<b>Santral sinir sistemi</b>	0-20
<b>Kemik</b>	25
<b>Kalp, perikard</b>	20
<b>Böbrek</b>	10-15
<b>Gastrointestinal sistem</b>	12
<b>Plevra</b>	8-15
<b>Sürrenal bezler</b>	2-22
<b>Karaciğer</b>	1-35

#### **1.4 Tanı**

Akciğer kanseri şüphesi genellikle tümörün lokal veya sistemik etkilerinin neden olduğu semptomlara eşlik eden anormal radyografik bulgular temelinde oluşmaktadır. Akciğer kanseri tanısı koymada invaziv ya da invaziv olmayan birçok yöntem kullanılmaktadır.

### **1.4.1 Radyolojik İnceleme**

Akciğer kanseri açısından klinik şüphe ya da anormal radyografi ileri inceleme gerektirir. Bilgisayarlı tomografi (BT) temel görüntüleme yöntemidir.

Akciğer kanserinde tanının konulması, kanserin evrelendirilmesi, operasyon endikasyonunun ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi radyolojik incelemelerin ana amaçları arasında yer almaktadır. Akciğer grafisi, Spiral Toraks BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) akciğer kanseri tanısının konulmasında ve özellikle evrelendirilmesinde kullanılabilecek görüntüleme yöntemleridir (18,19). Akciğer kanserlerinin yerleşim yeri ve hücresel alt tipe göre görüntüleme özellikleri değişmektedir (20).

#### **1.4.1.1 Toraks BT**

BT incelemesi primer akciğer kitlesinin anatomik evrelemesinin yapılmasını, nodal ve uzak metastazların varlığının gösterilmesini sağlar. Primer akciğer kanserleri BT'de solid, kısmi solid ya da buzlu cam dansitesinde olabilmektedir (21). Bilindiği üzere akciğer kanseri en sık akciğerlerin üst loblarında spiküle sınırlı pulmoner nodül şeklinde izlenmektedir (22). Solid nodüller için malignite yönünden kuşkulu durumlar lobüle kontur, plevral çekinti, hava bronkogramı varlığı ve internal lüensilerin (psödo-kavitasyon) varlığı olarak bildirilmektedir (23). Direkt grafi inceleme bulgularına paralel olacak şekilde, postobstrüktif konsolidasyon ya da periferik kollaps kitlenin yerleşim ve boyutuna bağlı olarak izlenebilmektedir. Tümörün boyutu, karina ile ilişkisi, kitle ile birlikte aynı akciğer ya da karşı akciğerde nodül varlığı saptanabilir (24).

T1 ve T2 evresindeki tümörlerin boyuta bağlı ayrımlarının yapılması oldukça kolaydır, ancak toraks duvarı ve mediastinal invazyon varlığını belirlemek bazı durumlarda sorun oluşturabilmektedir. Mediastinal vasküler yapılarla oluşan invazyon ve kemik destrüksiyonu ya da erozyonu primer bulgulardır. Mediastinal ve toraks duvarı invazyonunda, sekonder bulgular, plevral yüzey ile 3 cm'den daha fazla temas, plevral kalınlık artışı, yağ planlarının kaybı ve tümör ile toraks duvarı arasında geniş açılı varlığını kapsamaktadır (25). Reformat görüntüler BT incelemede invazyon kriterlerini değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır.

Biyomedikal görüntü işleme alanında yaşanan gelişmeler, hastalara ait görüntülerden çok sayıda sayısal verinin çıkarımını ve işlenmesini mümkün kılmıştır (26). Karar destek sistemleri, bu sayısal verileri işleyerek hastalıklarla ilgili hızlı ve non-invaziv tanı koyma ve tedavi yöntemlerinin seçimi konularında hekimlere yardımcı olabilmektedir (27). Akciğer adenokarsinom hastalarının BT görüntülerinden çıkarımı yapılan bazı özelliklerin (kontrast, korelasyon, ters farklar momenti vb.) EGFR mutasyon durumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (28,29,30).

Bronkojenik kanserlerin %6-7'sinde kalsifikasyon görülmektedir. Hem küçük hücreli hem de küçük hücre dışı akciğer kanserleri kalsifiye olabilir. Kalsifikasyon nekrotik tümör hücrelerine ait distrofik kalsifikasyonlar olabileceği gibi, müsinöz adenokarsinomda olduğu gibi tümörün kendisine de ait olabilir. Kalsifiye olan tümörler genellikle 5 cm'nin üzerinde tümörler olmakla birlikte amorf veya ince kalsifikasyonlar küçük periferik tümörlerde de saptanabilmektedir. Kalsifikasyonlar sıklıkla eksantrik yerleşimlidir (31).

#### **1.4.1.2 Adenokarsinom Hücresel Alt Tipine Göre Akciğer Kanserinde Radyolojik Özellikler**

Adenokarsinom tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %30' unu oluşturmakta ve histolojik olarak 4 alt tipi bulunmaktadır (asiner, papiller, solid ve lepidik) (32). Kadınlarda ve sigara içiciliği bulunmayan hastalarda görülen en sık akciğer kanseri tipidir (33). 8. Evreleme sistemine göre yeni sınıflama sistemi ile öncesinde var olmayan iki yeni durum tanımlanmıştır; adenokarsinoma insitu (AIS) ve minimal invaziv adenokarsinom (MIA).

Adenokarsinoma insitu, tümüyle alveol duvarından kaynaklanan (pür lepidik tip) ve 3 cm'den daha küçük invaziv olmayan tümörleri tanımlamaktadır. Bu lezyonlar cerrahi olarak çıkarıldıklarında, hastaliksız sağ kalım oranı %100 olarak bildirilmektedir. Boyut ölçütü gözetilmeksizin, AIS içerisinde invaziv bileşen varlığı halinde terminolojik olarak lepidik adenokarsinom isimlendirilmesi kullanılmaktadır. Lepidik adenokarsinom, bronkioloalveoler karsinomun yeni sınıflandırma sistemindeki karşılığıdır (33). Adenokarsinoma insitu grubu içinde diğer bir alt başlık olarak, atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) yer almaktadır. AAH, 5 mm'den daha küçük, solid olmayan ve BT incelemede buzlu cam opasitesinde izlenen lezyonlar



şeklinde karşımıza çıkan preinvaziv adenokarsinom tipidir. Radyolojik olarak tanımlanan her üç lezyonun birbirinden ayırımını yapmak mümkün değildir.

Minimal invaziv adenokarsinom, 5 mm ya da daha küçük bir odakta invaziv bileşen barındıran, toplamda 3 cm veya daha küçük boyutlarda lepidik predominant adenokarsinoma işaret etmektedir (34). Minimal invaziv adenokarsinom cerrahi olarak tamamen çıkarıldığında, 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı yaklaşık %100 olarak belirtilmektedir (33). Radyolojik olarak ince kesit BT incelemelerinde, solid bir kısım barındıran veya barındırmayan çoğunlukla buzlu cam opasitesinde lezyonlar şeklinde izlenirler. Rutin parametreler ile elde olunmuş BT incelemesinde, rastlantısal saptanan buzlu cam dansitelerinin olası adenokarsinom varlığı nedeniyle izlemi önerilmektedir. Boyut olarak 5 mm' den daha küçük lezyonların malignite olasılığı düşük iken, 1 cm ve üzeri olan lezyonların bazı çalışmalarda invaziv adenokarsinom gelişim oranı %20-80 olarak bildirilmiştir (35).

Lepidik predominant adenokarsinoma, eski terminolojide mikst tip adenokarsinomun 8. Evreleme sistemindeki karşılığıdır (36). Günlük pratikte, invaziv akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %90'ı histolojik olarak farklı alt gruplardan oluşmaktadır ve pratikte en sık karşılaşılan grup lepidik hücrelerin daha baskın olduğu tiptir (34). Mikst histolojik patern gösteren adenokarsinomların isimlendirilmesi, baskın hücre paternine göre gerçekleştirilmektedir. Örneğin; 5 mm'den daha büyük bir odakta invazyon gösteren (invaziv) adenokarsinomda, baskın patern asiner histolojik tip ise isimlendirme "asiner predominant adenokarsinoma" olarak yapılmaktadır (34). Mikropapiller tip de yeni tanımlanmış bir alt tiptir ve 5 yıllık sağ kalımın mikropapiller olmayan adenokarsinoma oranla belirgin olarak düşük olduğu bildirilmektedir (37).

İnvaziv müsinöz adenokarsinom (IMA), benzer şekilde 8. Evreleme sisteminin getirdiği önemli değişikliklerden birisidir. 7. Evreleme sistemindeki terminolojide müsinöz bronkioloalveoler karsinomun yeni sınıflama sistemindeki karşılığı IMA'dır (36). Öncesinde multisentrik bronkioloalveoler karsinom olarak bilinen tablo, son değişikliklerle multifokal IMA olarak tanımlanmıştır. Radyolojik olarak çoğunlukla, ağırlıklı olarak akciğerlerin alt kesimlerinde, multilobar yerleşimli, konsolidasyon, nodül ya da kitle görünümünde sentrilobüler veya

bronkosentrik lezyonlar olarak gelişirler (38). IMA radyolojik olarak yoğun pnömonik konsolidasyon, buzlu cam opasitesi ve nodüller ile karakterizedir (39).

Akciğer adenokarsinomu hastalarında BT taramalarında mutasyona uğramış tümörlerin fenotipik modellerini belirleme araçları olarak radyomiklerin güçlü etkinliğini gösterilmiştir.

Son zamanlarda yapılan radyo-genomik çalışmalarda ana araştırma yöntemlerinden biri görüntüleme ve moleküler fenotipler arasındaki ilişkileri araştırmak olmuştur (40). Birkaç çalışma, akciğer adenokarsinomunun alt sınıflarını kategorize etmek için gen mutasyonlarının geleneksel BT görüntüleme özellikleri ile olası ilişkilerini araştırmıştır (41,42). Bununla birlikte, geleneksel BT görüntüleme özellikleri kantitatif değildir, bu da onları görsel yargının öznelliğine karşı savunmasız kılar. EGFR mutasyonu olan tümörlerde buzlu cam dansitesi oranının oldukça yüksek olduğu ve ALK rearranjmanı olan tümörlerin genellikle solid nodüller olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (41,43,44,45). Bununla birlikte, solid BT tümörlerinin onkogen durumunu konvansiyonel BT ile tanımlamak güçtür. Bu arada, solid akciğer adenokarsinomlu hastalar için onkogen durumunun tanımlanması çok önemlidir, çünkü hedefe yönelik tedaviler genellikle ileri evrede solid tümörlere odaklanır (46).

ALK rearranjmanına sahip tümörlerin solid olma olasılığı daha yüksektir ve ALK negatif tümörlere kıyasla kavitasyon veya köpüksü görünüme sahip olma olasılığı daha düşüktür. ALK ile yeniden düzenlenmiş tümörleri olan hastaların EGFR mutant tümörleri olanlara kıyasla hava bronkogramları olma olasılığı daha düşüktür. Spikülasyon, lobulasyon, kalsifikasyon veya nekrozun boyutu ve varlığı veya yokluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (47).

Fukui T. ve arkadaşlarının yaptığı radyo-genomik bir çalışma, solid akciğer adenokarsinomlu olgularda EGFR ve KRAS mutasyonlarının yanı sıra ALK yeniden düzenlenmesini tahmin etme potansiyeline sahip olduğunu ilk kez ortaya koymuştur (46). Diğer moleküler düzey teknolojilerle karşılaştırıldığında BT, tümörü invaziv olmayan bir şekilde değerlendirmek için kapsamlı bir yaklaşım sağlayabilir ve bu yöntem kesin tanıda karar verme sürecine dâhil edilebilir (46).

BT'de hava kisti ile başvuran adenokarsinomu olan 10 hastanın 5'inde moleküler değişiklik gösterdiği saptanmış ve bu alt grupta sigara içme geçmişine

bakılmaksızın moleküler profili belirlememnin zorunlu olduğunu vurgulanmıştır (48).

Bir çalışmada, EGFR alt tiplerinin mutasyon durumlarını tahmin etmek için hasta BT görüntülerinden 580 radyomik özellik çıkarılmış; gözlemciler arasındaki farklılıklar karşılaştırıldığında oldukça tutarlı 544 radyomik özellik belirlenmiştir. Titiz istatistiksel analizler daha sonra EGFR 19 delesyonu ve L858R'nin tahmin edilmesine yardımcı olmuştur. Çalışma radyomiklerin EGFR mutasyon alt tiplerini tahmin etme yeteneğini göstermiştir (49). Bu çalışma EGFR 19Del ve L858R, KHDAK'li hastalar için daha doğru ve kişiselleştirilmiş tedavi programlarının seçimine rehberlik etmeye yardımcı olabilecek farklı görüntüleme fenotipleri sergilemiştir (49).

Çeşitli radyomik özellikler, akciğer adenokarsinomunun EGFR mutasyon durumları ile ilişkilidir. Radyomik özellikler, EGRF mutasyon durumlarının tanımlanması için potansiyel biyobelirteçleri barındırabilir.

296 hastadan 151 hastanın EGFR mutant saptandığı retrospektif bir çalışmada BT doku özellikleri ile EGFR mutasyon durumları arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Kadın ve sigara içmeyenlerin EGFR mutasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuş, ayrıca yaşın farklı ekson mutasyonları ile ilişkili olduğunu belirlenmiştir. Ekson 19 mutasyonu olan hastalar daha genç olma eğilimindeyken, ekson 21 mutasyonu olan hastalar daha yaşlı olma eğiliminde bulunmuştur (50).

Bir meta-analiz, BT'de subsolid buzlu cam opasitesine sahip KHDAK'nin EGFR mutasyonlu olma eğiliminde olduğunu göstermiştir, bu da moleküler hedefe yönelik tedavilerle tedavi edilen hastaların doğru seçimi için önemli bir ipucu sağlayabilir (51).

ALK rearranjanına sahip KHDAK, EGFR mutant ve ALK/EGFR negatif KHDAK ile karşılaştırıldığında farklı görüntüleme özelliklerine sahiptir. Bu görüntüleme özellikleri, ALK rearranjanı varlığı hakkında ipuçları sağlayabilir ve hızlandırılmış moleküler testlerden veya negatif bir testten sonra tekrar testten faydalanabilecek hastaların seçiminde yardımcı olabilir (47).

Görüntülemeye, ALK rearranjanına sahip KHDAK, solid olma eğilimindedir ve ALK negatif KHDAK'ye kıyasla kaviteye sahip olma olasılığı daha düşüktür. İleri evre ALK yeniden düzenlenmiş KHDAK'ların lenfadenopati,

lenfanjitik karsinomatoz ve plevral efüzyonlarla ilişkili olma olasılığı daha yüksektir ve plevra ve perikardda metastaz yapma olasılığı daha yüksektir (47).

ALK ile yeniden düzenlenmiş KHDAK'leri en yaygın solid tümörler olarak bulunur ve sırasıyla EGFR mutant ve ALK/EGFR negatif tümörlere kıyasla neredeyse dört kat ve iki kattan daha yüksek solid olma olasılığına sahiptir (47).

EGFR mutant KHDAK ile karşılaştırıldığında, ALK rearranjmanı pozitif tümörler, hava bronkogramlarına sahip olma olasılıklarının yaklaşık olarak %50 daha düşük ve kaviteye sahip olma olasılıklarının EGFR mutant ve ALK/EGFR negatif tümörlere kıyasla %50 daha düşüktür. Bu bulgular, EGFR mutant tümörlerin buzlu cam bileşenleri ve hava bronkogramları için daha fazla eğilimle ilişkili olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bununla birlikte, bu farklılıklara yol açan temel mekanizmalar belirsizdir. Özellikle, primer tümörün boyutu ve spikülasyon, lobülasyon, kalsifikasyon ve nekroz varlığı veya yokluğu açısından gruplar arasında önemli bir fark yoktur (47).

ALK rearranjmanına sahip KHDAK'lerin solid olma olasılığı daha yüksektir ve hava bronkogramları veya kaviteye sahip olma olasılıkları daha düşüktür. İleri vakalarda, ALK rearranjmanına sahip KHDAK'lerinin lenfadenopati, lenfanjitik karsinomatoz, plevral efüzyon ve plevral ve perikardiyal metastazlarla ilişkili olma olasılığı daha yüksektir. ALK yeniden düzenlemesi olmayan KHDAK ile karşılaştırıldığında, bu tümörlerin yaygın lenfadenopati, lenfanjitik karsinomatoz ve plevral efüzyonlarla ilişkili olma ve plevra ve perikardiyuma metastaz yapma olasılığı daha yüksektir. Bu farklı radyolojik paternler, ALK rearranjmanı ile ilgili patogeneizde farklılıklar önerebilir ve bu genetik değişikliklerin varlığına dair ipuçları sağlayabilir. Bu özellikler genetik testin yerini almasa da, beklenmedik bir negatif test sonucundan sonra hızlandırılmış moleküler testlerden veya tekrar testlerden yararlanabilecek hastaların seçiminde yardımcı olabilirler (47).

EGFR, KRAS ve EML4-ALK dâhil moleküler biyobelirteçleri tanımlamak için akciğer adenokarsinomunun buzlu cam opasitesindeki lezyonları tanımlamamız önemlidir. Bu belirteçler, akciğer adenokarsinomunu tedavi etmek için uygun stratejinin belirlenmesi yararlı bilgiler sunacaktır (43).

BT rekonstrüksiyon ayarlarının optimal seçiminin, standart bakım BT görüntülerini kullanarak akciğer adenokarsinomunda EGFR mutasyon durumunu

tahmin etmek için bir radyomik modelin oluşturulmasına imkân verip vermediğini değerlendirilmiştir. Çalışmada, erken evre akciğer adenokarsinomlarda EGFR mutasyon durumunun optimal tahmininin, konvolüsyon çekirdeklerinden bağımsız olarak ince BT tarama kesitleri kullanılarak elde edildiğini gösterilmiştir. Tahmin modelinden elde edilen sonuçlar, tümör heterojenliğinin EGFR mutasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (52).

Retrospektif bir çalışmada, klinik bilgi ve geleneksel CT özelliklerinin birleştirilmesi ile radyomik modelin doğrulama performansı ile kavite varlığı ve sol alt lob lokasyonu, ALK rearranjmanı ile ilişkili yeni görüntüleme fenotipik paternleri olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, akciğer adenokarsinomunda ALK rearranjmanını ayırt etmek için radyomik özellikleri, klinik verileri ve geleneksel CT özelliklerini birleştiren entegre bir model geliştirilmiştir (53).

ALK rearranjmanı olan, EGFR mutasyonu olan ve ALK/EGFR mutasyonu olmayan gruplar arasında ayırım yapmak için KHDAK hastalarının klinik ve BT bulgularını değerlendirmek için yapılmış bir çalışmada primer lezyonun BT bulguları, klinik özellikler ve ilişkili pulmoner anormallikler kaydedilmiştir. ALK rearranjmanı olan KHDAK'nin karakteristik BT bulguları, büyük bir solid kitle, daha az hava bronkogramı, santral yerleşim ve lenfadenopati olarak bildirilmiştir (54).

EGFR mutasyon alt tiplerini tahmin etmekte radyomik özelliklerin kapasitesini araştırmak için yapılan bir çalışmada klinik özellikleri, BT özelliklerini ve radyomik özellikleri içeren radyomik tabanlı nomogram, EGFR mutasyon durumunu invazif olmayan ve verimli bir şekilde tahmin edebileceği ve böylece potansiyel olarak hassas tıbbın nihai amacını yerine getirebileceği gösterilmiştir. Bu metodoloji, EGFR mutasyon alt tiplerini tahmin etmek için umut verici bir stratejidir ve klinik tedavi senaryosuna destek sağlar (55).

ROS proto-onkogen 1 (ROS1) rearranjmanları, KHDAK'de bilinen bir moleküler hedefdir. Primer tümörün görüntüleme özelliklerini ve bu hastalarda metastaz dağılımını değerlendirildiği bir çalışmada EGFR mutant KHDAK ile karşılaştırıldığında, ROS1 rearranjmanına sahip tümörlerin, lenfanjitik karsinomatozun görüntüleme özelliklerini gösterme olasılığı daha yüksek ve birincil tümörde hava bronkogramları olma olasılığı daha düşüktür. ROS1 rearranjmanına sahip tümörlerin uzak nodal metastazlar ve sklerotik tip kemik metastazları ile ortaya

çıkma olasılığı daha yüksektir. ROS1 rearranjanına sahip, ALK ile yeniden düzenlenmiş ve EGFR-mutant KHDAK'nin görüntüleme özelliklerinde önemli ölçüde örtüşme olmasına rağmen, ROS1 rearranjanına sahip KHDAK'nin belirli farklı görüntüleme özelliklerine ve yayılma modellerine sahip olduğunu bulunmuştur (56).

#### **1.4.1.3 FDG-18 PET BT**

Mediastinal lenf nodu metastazı varlığının, operasyon öncesi dönemde ortaya konmasında toraks BT incelemenin en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır. Değişik çalışmalarda, BT incelemenin mediastinal lenf nodu evrelemedeki sensitivitesi %40-65 ve spesifisitesi ise %45-90 olarak bildirilmiştir (57). Bu noktada, FDG-18 PET BT incelemesi ile nodal ve uzak metastazın saptanma oranı konvansiyonel BT incelemeye oranla daha yüksektir. Ek olarak PET BT uzak metastaz varlığını da büyük doğrulukla ortaya koymaktadır (58).

#### **1.4.1.4 Toraks Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG yumuşak dokuları görüntülemeye öncelikli olarak kullanılmaktadır. Özellikle Pancoast tümörlerinde vasküler ve brakial pleksus tutulumunu en iyi gösterebilen tanı yöntemi olarak bilinmektedir (19).

MRG, akciğer kanserinin tanısında BT'ye alternatif bir görüntüleme yöntemi değildir. Ancak belli endikasyonlarda, mediasten ve ana vasküler yapılar, toraks duvarı ve superior sulkus komşuluğundaki yumuşak dokular ile kitle ilişkisinin gösterilmesinde kullanılmaktadır. Özellikle superior sulkus tümörlerinde, nöral foramen, spinal kanal ve brakial pleksusun değerlendirilmesinde MRG incelemesinden yararlanılmaktadır. Kontrast madde kullanımıyla, kitleyle akciğer parankim değişiklikleri arasındaki ayırım yapılabilmekte ve mediasten ile kitlenin ilişkisi daha kolay gösterilebilmektedir. Mediastinal yağ dokusu invazyonu en iyi turbo spin eko (TSE) T1 ağırlıklı görüntüler ile plevral yayılım ve özellikle plevral nodül varlığı ise en iyi TSE T2 ve kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler ile ortaya konabilmektedir. Özellikle superior sulkus tümörlerinin çevre dokular ile ilişkisi

sagital ve koronal düzlemde elde edilen kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler ile ortaya konabilmektedir (59).

#### **1.4.2 Balgam Sitolojisi**

Balgam sitolojisi şüpheli akciğer kanseri olgularında kolay, hızlı, invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Balgam sitolojisinin ortalama sensitivite değeri santral lezyonlarda %71, periferik lezyonlarda %49 olarak raporlanmıştır. Tek örnek için tanı değeri %68, iki örnek için %78 ve üç örnek için %86 olarak saptanmıştır. Bu nedenle en az üç örnek almak tanı koyma olasılığını arttıracaktır (60).

#### **1.4.3 Biyokimyasal Analizler**

Laboratuar bulgularının hiçbiri akciğer kanserine spesifik olmamakla birlikte nonspesifik anemi, obstrüktif pnömoniye sekonder lökositoz ve kemik iliği tutulumuna bağlı trombositopeni, lökopeni izlenebilir. Transaminazların ve bilirubin değerlerinin yüksek olması karaciğer tutulumunu, kalsiyum (Ca) ve alkalen fosfataz (ALP) yükseklikleri de kemik tutulumunu düşündürebilir (61).

#### **1.4.4 Bronkoskopi ve Diğer İnvaziv Tanısal Yöntemler**

Akciğer kanseri tanısında en sık kullanılan yöntemlerden biri bronkoskopidir. Tanı konulmasının yanı sıra evreleme, tedavi ve tedavi takibinde de önemli rol oynamaktadır. Santral lezyon varlığında tanısal değeri daha da artar. Fiberoptik bronkoskopi ile segmental ve subsegmental bronş seviyelerine kadar bronşial alandan kaynaklanan tümörler direkt olarak gözlemlenebilir ve uygun alanlardan örnekler alınabilir (62,63).

Son yıllarda kullanıma giren endobronşial ultrasonografi (EBUS) ile lezyonlar periferik de olsa, daha yüksek tanı oranlarına ulaşmak mümkündür. 3 cm'den büyük lezyonlarda tanı oranı EBUS yardımı ile %93'e çıkmaktadır (64).

Periferik yerleşimli lezyonlarda fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığı düşüktür. Periferik yerleşimli lezyonlarda en yüksek duyarlılığa %57 oran ile

transbronşial biyopsi, bunu takiben %54 oran ile bronşial fırçalama ve %43 oran ile bronkoalveoler lavaj (BAL) sahiptir. Transbronşial iğne aspirasyonunun (TBİA) duyarlılığı ise %65'tir ve diğer tekniklerden daha fazladır. TBİA, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde tanı oranı %80 ila %95 arasındadır (65).

Mediastinal lenf nodlarına yönelik histopatolojik örnekleme için günümüzde en sık kullanılan iki minimal invaziv yöntem EBUS ve endoskopik ultrasonografi (EUS) yöntemleridir. Mediastinoskopi lenf nodu değerlendirmenin altın standart yöntemidir ve gerekli olgularda, EUS ve EBUS yöntemleriyle ulaşılamayan lenf nodlarından histopatolojik örnekleme için kullanılmaktadır (58).

Diğer yöntemlerle tanı konulamayan hastalarda mediastinoskopi, mediastinotomi, skalen lenf nodu biyopsisiyle de tanıya gidilebilir. Mediastinoskopi, mediastinostomi, torakoskopi, torakotomi tanı ve evrelemede yararlı yöntemlerdir. Ayrıca bu işlemler doku tanısında, pulmoner soliter nodüllerin değerlendirilmesinde, hiler ve mediastinal lenf nodunun örneklenmesinde lenf noduna metastaz saptanmasında operasyon öncesi önemli bilgiler sağlar. Mediasteninin normal görüldüğü santral yerleşimli akciğer kanserlerinin %50'sinde mediastinoskopik inceleme ile lenf bezi tutulumu saptanmıştır (66).

## **1.5 Evreleme**

Akciğer kanseri evrelemede tümörün özelliklerinin (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. En son önerilerle oluşturulan 8. TNM evreleme sistemi 2017 yılında kullanılmaya başlanmıştır (67,68,69).

### **1.5.1 T Faktörü Değerlendirmesi**

T faktörü primer tümörün özelliklerini tanımlamaktadır. Bunun için tümörün boyutu, komşuluk ve invazyon özellikleri ve ilişkili nodüller gibi faktörler dikkate alınarak değerlendirme yapılmaktadır (67,69,70). Primer tümörün saptanamadığı, balgam veya bronkoskopik sıvılarda malign hücrelerin görüldüğü ancak görüntüleme



yöntemleri ya da bronkoskopik olarak saptanamayan tümörler Tx, herhangi bir tümör bulgusunun olmaması T0, karsinoma in situ tümör ise Tis olarak olarak değerlendirilmektedir. Tümör boyutunun ölçümünde inspiyumda çekilen toraks BT'nin aksiyal kesitlerindeki uzun çap dikkate alınmaktadır. Tümör boyutu 5 santimetreye kadar olan tümörler birer santimetre arayla T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, 5 santimetreden büyük ancak 7 santimetre ve altındaki tümörler T3, 7 santimetreden büyük tümörler ise T4 olarak tanımlanmaktadır. Buzlu cam tarzı nodüllerin değerlendirilmesi için 8. TNM evrelemesinde yeni kavramlar gündeme gelmiştir. Bu tarz nodüller genellikle adenokarsinomlarda görülmektedir. Buna göre adenokarsinoma in situ tümör Tis (AIS) olarak sınıflanmıştır. Klinik Tis (AIS) 3 cm veya daha küçük buzlu cam nodüller için kullanılmaktadır. Patolojik Tis (AIS) ise invazyon olmaksızın lepidik büyüme gösteren 3 cm ve altındaki lezyonu tanımlamaktadır (69).

8. evrelemede minimal invaziv adenokarsinom kavramı da yer almıştır. Klinik T1mi, solid komponenti 0,5 cm veya altında olan 3 cm ve altındaki buzlu cam komponenti baskın nodülü tanımlar. Patolojik T1mi ise histolojik olarak invazyon komponenti 0,5 cm ve altında olup, 3 cm veya daha küçük lepidik baskın adenokarsinom için kullanılmaktadır (68,71) (Tablo 3).

Tablo 3. 8. Evrelemeye Göre T Tanımları.

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşial yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1		Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı $\leq 3$ cm, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronшта olmayan) <sup>1</sup>
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom <sup>2</sup>
	T1a	Tümörün en geniş çapı $\leq 1$ cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı $> 1$ cm, $\leq 2$ cm
T2		Tümörün en geniş çapı $> 3$ cm, $\leq 5$ cm veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan tümör <sup>3</sup> * Karinayı invaze etmeden, karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu tutan tümör * Visseral plevra invazyonu * Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni (atelektazi/pnömoni akciğerin bir bölümünü veya tümünü kapsayabilir)
	T2a	Tümörün en geniş çapı $> 3$ cm, $\leq 4$ cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı $> 4$ cm, $\leq 5$ cm
T3		Tümörün en geniş çapı $> 5$ cm, $\leq 7$ cm veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon; * Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard * Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı $> 7$ cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; * Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina * Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)
<p>1- Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşial duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör yayımı da T1a olarak sınıflandırılır.</p> <p>2- Soliter adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyuttaolmayan), daha baskın olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutta invazyona sahip olmayan</p> <p>3- Bu özellikleri ile T2 tümör; eğer <math>\leq 4</math> cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer <math>&gt; 4</math> cm fakat <math>\leq 5</math> cm ise T2b olarak sınıflandırılır.</p>		

### 1.5.2 N Faktörü Değerlendirmesi

Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemediğinde Nx, herhangi bir lenf bezi saptanmadığında N0, tümörle aynı tarafta peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon N1, tümörle aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz N2 (sayısı dikkate alınmaksızın), tümörün karşı tarafında mediastinal ve/veya hiler lenf bezlerine metastaz N3, aynı şekilde skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz da (aynı ya da karşı taraf) N3 olarak değerlendirilmektedir (Tablo 4). Bunların dışındaki lenf bezi metastazları uzak organ metastazı (M1) olarak kabul edilmektedir (69).

Tablo 4. 8. Evrelemeye Göre N Tanımları

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz

### 1.5.3 M Faktörü Değerlendirmesi

8. TNM evrelemesi tek uzak organda tek metastazı olan hastaların prognozunun tek veya çok organda çoklu metastazı olan hastalara göre daha iyi prognoza sahip oldukları görülerek evrelemede buna yer verilmiştir. Bu oligometastatik hastalığı daha iyi tanımlamayı ve tedavi ve prognozu daha net öngörmeyi amaçlamaktadır (68,69,72).

Tablo 5. 8. Evrelemeye Göre M Tanımları.

M0		Uzak metastaz yok
		Uzak metastaz var
M1	M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon <sup>4</sup>
	M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz <sup>5</sup>
	M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz
<p>4- Akciğer kanseriyle birlikte olan çoğu plevral (perikardiyal) efüzyonlar tümöre bağlı gelişir. Bazı hastalarda multipl mikroskopik incelemelerde plevral (perikardiyal) sıvı tümör açısından negatiftir ve sıvı hemorajik ve eksudatif değildir. Bu bulgular varsa ve klinik değerlendirme efüzyonun tümörle ilgili olmadığı yönündeyse, efüzyon evreleme belirleyicisi olmaktan çıkarılmalıdır.</p> <p>5- Bu durum bölgesel olmayan tek bir uzak lenf bezi metastazını kapsar.</p>		

(71,72)

Tablo 6. Akciğer Kanseri 8. TNM Evreleme Sistemi.

EVRE		T	N	M	
Gizli (occult) karsinom		Tx	N0	M0	
Evre 0		Tis	N0	M0	
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0	
		T1a	N0	M0	
	IA2	T1b	N0	M0	
	IA3	T1c	N0	M0	
		IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0	
	IIB	T1a	N1	M0	
		T1c	N1	M0	
		T2a	N1	M0	
		T2b	N1	M0	
		T3	N0	M0	
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0	
		T1b	N2	M0	
		T1c	N2	M0	
		T2a	N2	M0	
		T2b	N2	M0	
		T3	N1	M0	
		T4	N0	M0	
	IIIB	T4	N1	M0	
		T1a	N3	M0	
		T1b	N3	M0	
		T1c	N3	M0	
		T2a	N3	M0	
		T2b	N3	M0	
		T3	N2	M0	
IIIC	T4	N2	M0		
	T3	N3	M0		
		T4	N3	M0	
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c	

## 1.6 Patoloji

Tablo 7. DSÖ Akciğer Kanseri Sınıflaması. (73)

<b>EPİTELYAL TÜMÖRLER</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Adenokarsinom</b></li><li>• Lepidik adenokarsinom</li><li>• Asiner adenokarsinom</li><li>• Papiller adenokarsinom</li><li>• Mikropapiller adenokarsinom</li><li>• Solid adenokarsinom</li><li>• İnvaziv müsinöz adenokarsinom<ul style="list-style-type: none"><li>○ Mix invaziv müsinöz adenokarsinom</li><li>○ Nonmüsinöz adenokarsinom</li></ul></li><li>• Kolloid adenokarsinom</li><li>• Fetal adenokarsinom</li><li>• Enterik adenokarsinom</li><li>• Minimal invaziv adenokarsinom<ul style="list-style-type: none"><li>○ Nonmüsinöz</li><li>○ Müsinöz</li></ul></li><li>• Preinvaziv lezyonlar<ul style="list-style-type: none"><li>○ Atipik adenomatöz hiperplazi</li><li>○ Adenokarsinoma in situ</li></ul></li><li>• <b>Skuamöz hücreli karsinom</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Keratinize skuamöz hücreli karsinom</li><li>○ Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom</li><li>○ Bazaloid skuamöz hücreli karsinom</li><li>○ Preinvaziv lezyon<ul style="list-style-type: none"><li>- Skuamöz hücreli karsinoma in situ</li></ul></li></ul></li><li>• <b>Nöroendokrin tümörler</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>Küçük hücreli karsinom</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Kombine küçük hücreli karsinom</li></ul></li><li>○ <b>Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li></ul></li><li>○ <b>Karsinoid tümör</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Tipik karsinoid tümör</li><li>- Atipik karsinoid tümör</li></ul></li><li>○ <b>Preinvaziv lezyon</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücreli hiperplazi</li></ul></li></ul></li><li>• <b>Büyük hücreli karsinom</b></li><li>• <b>Adenoskuamöz karsinom</b></li><li>• <b>Sarkomatoid karsinom</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Pleomorfik karsinom</li><li>○ İğsi hücreli karsinom</li><li>○ Dev hücreli karsinom</li><li>○ Karsinosarkom</li><li>○ Pulmoner blastom</li></ul></li><li>• <b>Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Lenfoepitelyoma benzeri karsinom</li><li>○ NUT karsinom</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Tükruk bezi tipi tümörler</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Mukoepidermoid karsinom</li><li>○ Adenoid kistik karsinom</li><li>○ Epitelyal-miyoeptelyal karsinom</li><li>○ Pleomorfik adenom</li></ul></li><li>• <b>Papillomlar</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Skuamöz hücreli papillom</li><li>○ Glandüler papillom</li><li>○ Mikst skuamöz ve glandüler papillom</li></ul></li><li>• <b>Adenomlar</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Skleroza pnömositom</li><li>○ Alveoler adenom</li><li>○ Papiller adenom</li><li>○ Müsinöz kistadenom</li><li>○ Müköz gland adenomu</li></ul></li></ul> <p><b>MEZENKİMAL TÜMÖRLER</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pulmoner hamartoma</li><li>• Kondroma</li><li>• PEComatöz tümörler<ul style="list-style-type: none"><li>○ Lenfangioleiomyomatosis</li><li>○ PEComa, benign<ul style="list-style-type: none"><li>- Berrak hücreli tümör</li></ul></li><li>○ PEComa, malign</li></ul></li><li>• Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör</li><li>• Diffüz pulmoner lenfanjiomatosis</li><li>• İnflamatuvar miyofibroblastik tümör</li><li>• Epiteloid hemanjiyotelyoma</li><li>• Plevropulmoner blastom</li><li>• Sinovyal sarkom</li><li>• Pulmoner arter intimal sarkom</li><li>• Pulmoner miksoid sarkom, EWSR1-VREB1 translokasyonu</li><li>• Miyoeptelyal tümörler<ul style="list-style-type: none"><li>○ Miyoeptelyoma</li><li>○ Miyoeptelyal karsinoma</li></ul></li></ul> <p><b>LENFOHİSTİOSİTİK TÜMÖRLER</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• MALT lenfoma</li><li>• Diffüz büyük hücreli lenfoma</li><li>• Lenfomatoid granülomatosis</li><li>• İntravasküler büyük B hücreli lenfoma</li><li>• Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz</li><li>• Erdheim-Chester hastalığı</li></ul> <p><b>EKTOPIK KÖKENLİ TÜMÖRLER</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Germ hücreli tümörler<ul style="list-style-type: none"><li>○ Teratom, matür</li><li>○ Teratom, immatür</li></ul></li><li>• İntrapulmoner timoma</li><li>• Melanom</li><li>• Meningiom, NOS</li></ul> <p><b>METASTATİK TÜMÖRLER</b></p>

### 1.6.1 Adenokarsinom

Adenokarsinom akciğer kanserinin en sık gözlenen histolojik tipidir. Bütün akciğer kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur (73). Farklı klinik, radyolojik, moleküler ve patolojik özellikleri vardır. Bu nedenle multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. EGFR mutasyonlarının ve tirozin kinaz reseptör inhibitörlerinin keşfi ile hedefe yönelik tedavilerin odak noktası olmuştur. Adenokarsinomlar; asiner, papiller, lepidik, solid pattern yapan bazıları müsin oluşturan heterojen tümörlerdir. Bu nedenle adenokarsinomların %80–90'ı mikst tip olup 2015 WHO sınıflamasında mikst tip bir subtip olmaktan çıkarılmıştır (74).

2004 WHO sınıflamasındaki bronkioloalveoler karsinom (BAK) terimi çok çeşitli tümörler için kullanılmaktadır. Bu tümörlerin bir kısmı soliter, küçük, noninvaziv ya da minimal invazyonlu, 5 yıllık sağ kalımı %100 olan tümörler; mikst tip invaziv adenokarsinom, mikst tip müsinöz ve nonmüsinöz BAK olarak bilinen tümörler ile sağ kalımı daha düşük olan yaygın ileri evre tümörler için kullanılmaktaydı. Rezeke edilen nonmüsinöz bronkioloalveoler karsinomun 5 yıllık sağ kalımının %100 olması nedeniyle günümüzde bronkioloalveoler karsinom terimi yerini adenokarsinoma in situ'ya bırakmıştır (34,75).

Papiller ve mikropapiller karsinomlar agresiv klinik gidişle beraberdir (76). Çapı 30 mm altındaki tümörlerde oranın %25–75 arasında olması kötü survi ile beraberdir. Sadece bu paternlerden oluşan olgular, tüm adenokarsinom olgularının %3,8'ini oluşturmaktadır. İnvaziv komponenti 5 mm ve altı olan baskın lepidik patern içeren tümörler mikroinvaziv adenokarsinom olarak tanımlanmaktadır (73).

#### 1.6.1.1 Preinvaziv Lezyonlar

**1. Atipik Adenomatöz Hiperplazi:** Rezeke akciğer adenokarsinomlarında çevre akciğer parankiminde %5–23 oranında gözlenir. %7 olguda multipldir. Skuamöz displazinin karşılığı olarak önerilmiştir. Çapı 0,5 cm ve altında olmalıdır. Yuvarlak oval nükleuslu, kübik, kolumnar şekilli, alveol duvarlarını veya respiratuvar bronşioelleri döşeyen tip II pnömosit ve/veya Clara hücrelerinden oluşur (77).

**2.Adenokarsinoma In Situ:** 2004 WHO sınıflamasındaki nonmüsinöz BAK'ın karşılığıdır. Skuamöz karsinoma in situ'nun karşılığı olarak önerilmiştir. Çapı 3 cm ve altında ve soliter olmalıdır. Lepidik büyüme paterni göstermeli, stromal, vasküler, plevral invazyon ile papiller, mikropapiller, intraalveoler tümör hücresi olmamalıdır. Nükleer atipi içermemelidir. Nonmüsinöz tipte sklerozis ile septal genişleme görülebilir. Komşu akciğerde milier yayılım lobar konsolidasyon özellikle müsinöz olanlarda ekarte edilmelidir (73,78).

### **1.6.1.2 Minimal İnvaziv Adenokarsinom**

İnvazyonu 5 mm altında baskın lepidik paterni olan tümörlerdir. Çapı 3 cm ve altı soliter, çevre akciğerden farklı görünümde olmalıdır. Histolojik olarak baskın lepidik paternden oluşmalıdır. İnvaziv komponentin ölçümü bu olgularda önem taşır. Ölçüm tümör hücrelerinin infiltre ettiği miyofibroblastik stromada, lepidik paternin dışında kalan asiner, papiller, mikropapiller tiplerin olduğu alanda yapılmalıdır. Birden fazla invaziv odak varsa en büyük olan temel alınır. Eğer invazyon çapı ölçülemiyorsa, invaziv komponentlerin toplam yüzdesinin total tümör çapı ile çarpılması sonucu tahmini invazyon büyüklüğü bulunur. Lenfatik, kan damarı, plevral invazyon, tümör nekrozu MIA tanısını ekarte ettir. Dikkat edilmesi gereken nokta AIS ve MIA rezeksiyon materyali tanısı olup, kitlenin tamamı örneklenmelidir. Bu özelliği taşıyan 3 cm'den büyük soliter tümörlerde sağ kalım konusunda yeterli bilgi mevcut değildir. Bu olgular için lepidik baskın adenokarsinom, AIS ya da MIA şüpheli terimi önerilmektedir (73,79,80).

### **1.6.1.3 İnvaziv Adenokarsinom**

İnvazyon odağı 0,5 cm'nin üstünde olmalı ve lepidik patern dışında asiner, papiller, mikropapiller ve solid paternden oluşmalıdır. İnvaziv tümör hücrelerini içeren miyofibroblastik stroma olmalıdır. Subtiplendirme materyale baskın olan tip ile yapılır. Materyal incelenirken %5'i aşan tipler yüzdelenerek kaydedilir. %5'in kullanılması yüzdesi birbirine yakın olan tiplerin ayırt edilmesini sağlar. Ayrıca küçük oranda olsa bile solid ve mikropapiller gibi prognozu kötü olan subtiplerin



kaydedilmesini sağlar. Bu yüzdeleme ile multiple tümör odakları da karşılaştırılabilir (73,78).

**1.Lepidik Baskın Tip İnvaziv Adenokarsinom:** İnvazyonu 5 mm üzerinde olan baskın lepidik paternli tümörlerdir. Tümör nonmüsinöz tipte hücrelerden oluşur. İnvazyonu 5 mm üzerinde lepidik patern dışındaki asiner, papiller, mikropapiller ve solid komponent içermelidir. Nekroz, plevra, damar, lenfatik invazyonu MIA'dan ayırımını sağlar. Bu olgularda EGFR mutasyonları non-smoker olgularda %10–30, KRAS mutasyonu smokerlarda %10, BRAF mutasyonu %5 oranında gözlenir. Tomografilerde buzlu cam ve solid görünümoluşturur. Grade olarak iyi diferansiyedir (81,82).

Lepidik paternin ayırıcı tanısı önemlidir. Reaktif ve benign olaylar özellikle kor biyopsiler ve frozen kesitlerde lepidik paterni taklit edebilir. Kronik inflamatuvar durumlarda Tip II pnömosit hiperplazisi frozenda donma artefaktına bağlı lepidik paterni taklit edebilir. Metastatik karsinomlar lepidik patern şeklinde akciğeri infiltre edebilmektedir.

**2.Asiner Baskın Adenokarsinom:** Asiner paternbelirgin lümen oluşumu ya da belirgin lümen oluşturmayan periferik nükleer polarizasyonlu hücre toplulukları olarak tariflenir. Kribriiform yapılar da asiner patern olarak kaydedilir. Bu olgularda KRAS mutasyonu smokerlarda %20, EGFR mutasyonu non-smokerlarda %10'dan fazla, EML4/ALK translokasyonu ise %5'ten fazladır. Radyolojik olarak solid nodüller oluşturur. Diferansiyasyon olarak orta gruptadır (83,84).

**3.Papiller Baskın Tip Adenokarsinom:** Fibrovasküler kor içeren iyi gelişmiş papiller yapılardan oluşur. Bu papiller yapılar AIS içindeki tanjansiyel kesitten ayrılmalıdır. Alveol boşlukları içinde papiller yapı bulunduran lepidik paternli tümörler papiller adenokarsinomdur. Miyofibroblastik stroma bu paternin tanısı için gerekli değildir. Bu olgularda EGFR mutasyonu %10–30, KRAS mutasyonu %3, ERBB2 mutasyonu %3, P53 mutasyonu %30, BRAF mutasyonu %5 oranında görülür. Radyolojik olarak solid nodül oluşturur. Diferansiyasyonu ortadır (83,84).

**4.Mikropapiller Baskın Tip İnvaziv Adenokarsinom:** Sıklığı %1–5 oranındadır. Fibrovasküler kor içermez. Tümör hücreleri genellikle küçük ve kübiktir. Yüzük benzeri glandüler yapılar alveol boşlukları içinde yüzebilir. Kötü prognozu temsil eder. Bu olgularda KRAS mutasyonu %33, EGRF mutasyonu %20,

BRAF mutasyonu %20 oranında gözlenir. Radyolojik bulguları tam tarif edilememiştir. Kötü diferansiyedir (78,85,86).

**5.Solid Baskın Tip İnvaziv Adenokarsinom:** Belirgin asiner, papiller, mikropapiller ve lepidik patern göstermez. %100 solid ise 2 büyük büyütme alanında herbirinde en az 5 tümör hücresinde müsin tespit edilmelidir. Skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom ayırıcı tanıda yer alır. MUC1 pozitifdir. Bu olgularda smokerlarda %10–30 KRAS mutasyonu, non-smokerlarda %10–30 EGFR mutasyonu, EML4/ALK translokasyonu ise %5'in üzerinde gözlenir. Radyolojik olarak solid görünürler. Histolojik grade kötü diferansiyedir (83,84).

Tablo 8. Adenokarsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom ve Küçük Hücreli Karsinomun Özellikleri.

	<b>Adenokarsinom</b>	<b>Skuamöz hücreli karsinom</b>	<b>Küçük hücreli karsinom</b>
Lokalizasyon	Genellikle periferik Ancak santral yerleşimli olabilir	Üçte ikisi ana ya da lobar bronş yerleşimlidir, üçte biri periferaldir	Büyük hiler kitle ve büyük mediastinal lenf nodları
Histopatolojik özellikler	Lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, solid paternler	Tek hücre keratinizasyonu, keratin pearl, skuamoid morfoloji, Keratinize Nonkeratinize Bazaloid paternler	Dinlenme halindeki lenfositin üç katı büyüklüğünde hiperkromatik nükleolu, dar sitoplazmalı, nükleol içermeyen hücreler, rozet, trabekül, periferik palizasyon
İmmünohistokimyasal özellikler	Keratin5 negatif Keratin7 pozitif TTF1 ve Napsin A pozitif CD56 negatif	Keratin5 pozitif, Keratin7 genellikle negatif, p63 ve p40 pozitif TTF1 ve NapsinA negatif	Keratin5 negatif Keratin7 pozitif TTF1 pozitif CD56 pozitif
Moleküler özellikler	EGFR, ALK1,ROS1, KRAS, BRAF, RET, ERBB2	TP53, CDKN2A, PTEN,- PIK3CA, KEAP1, NOTCH1, FGFR1, SOX2	RB1, RLF-MYCL1, MYCL1, MYCN, MYC

(87)

### **1.6.2 Adenoskuamöz Karsinom (ADSK)**

Adenoskuamöz karsinom (ADSK) adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom subtiplerinden birinin en az %10 oranında bir arada içeren tümörlerdir (73). Rezeksiyon materyali tanısı olup, mutasyon analizi için aday tümörlerdir. Ancak küçük biyopsi örneklerinde adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom komponentleri tespit edilebilir. Bu olgular KHDAK, NOS (not otherwise specified: sınıflanamayan) olarak raporlanıp, yoruma adenoskuamöz karsinom olabileceği belirtilmelidir.

ADSK agresif seyirli tümörlerdir. Rezeke olgularda 5 yıllık yaşam %40'tır. Bu tümörlerde EGFR ve KRAS mutasyonları gözlenebilir (88).

### **1.6.3 Büyük Hücreli Karsinom (BHK)**

BHK; küçük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom sitolojik, yapısal ve immünohistokimyasal özelliklerinin olmadığı tümörlerdir. 1990 yıllarda BHK tanısı oranı %10 iken immünohistokimya (IHK) kullanımı bu oranı %2'lere indirmiştir. 2015 WHO sınıflamasında BHK tanısı için IHK ve müsin boyalarının kullanımı temel olup, yalnızca rezeksiyon materyallerinde bu tanı verilebilir (89).

### **1.6.4 Nöroendokrin Tümörler (NETM)**

2015 WHO sınıflamasında ise Nöroendokrin Tümörler Küçük hücreli karsinom (Kombine KHK), Büyük hücreli NE karsinom (Kombine Büyük hücreli NEK), Karsinoid Tumor (Tipik Karsinoid, Atipik Karsinoid) olarak sınıflanmaktadır (73)(87).

#### **1.6.4.1 Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu (KHAK)**

KHK'lar genellikle santral hava yollarından Kulchitsky hücrelerinden köken alan tümörlerdir. 2015 WHO sınıflamasında morfoloji ya da sınıflama için yeni bir terminoloji önerilmemiştir. Histolojik olarak dinlenim halindeki lenfositin 3–4 katı

büyükliğünde oval, hiperkromatik nükleuslu dar yada sitoplazması seçilemeyen hücrelerden oluşur (90).

#### **1.6.4.2 Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom (BHNEK)**

İlk kez 1991 yılında tarif edilmiştir. Organoid büyüme, periferal palizatlaşan rozetler gibi nöroendokrin morfoloji içeren tümördür. 10 mm<sup>2</sup> de 10'dan fazlamitoz içerir. Büyük çaplı, poligonal şekilli, geniş sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, nükleollü olan büyük hücreli morfolojisi vardır (91).

#### **1.6.4.3 Karsinoid Tümör**

Düşük ve orta dereceli NET'ler olup tipik ve atipik karsinod tümörlerdir. Nöroendokrin belirteçlerden CD56 membranöz, kromogranin yoğun sitoplazmik, sinaptofizin sitoplazmik boyanır. Tipik karsinoid (TK) tümörler 2 mm<sup>2</sup>'de 2'den az mitoz içerirken, nekroz gözlenmez; atipik karsinoidler (AK) ise 2–10 adet mitoz ve/veya nekroz içerir (92).

#### **1.6.5 Akciğerin Tükrük Bezi Karsinomları**

Tükrük bezi karsinomları bütün akciğer karsinomlarının %0,5'inden daha azını oluşturmaktadır. Santral hava yollarında submukozal seromüsinöz glandlardan köken alır. Hayatın beşinci ve altıncı dekatında pik yapar. Genellikle santral lezyonlar ve endobronşial kitleler oluştururlar. Bronşial obstrüksiyon bulguları en sık semptomlarıdır. Ayrıca diğer primer pulmoner tümörlerin solunum sıkıntısı, wheezing, dispne, öksürük, ateş ve göğüs ağrısı semptomları da bulunabilmektedir. Radyolojik olarak postobstrüktif pnömoni ve atelektazi izlenir (93).

## **1.7 Akciğer Kanserinde Klinik Öneme Sahip Mutasyonlar**

### **1.7.1 Akciğer Kanserinde Genetik ve Moleküler Değişiklikler**

Hastalıkların daha iyi anlaşılması ve daha etkin tedavi arayışları, moleküler patoloji uygulamalarının tanı, tedavi ve prognoz amacıyla rutin kullanım potansiyelini giderek genişletmektedir. Bu yönelim daha etkin bir sonuç için hastalığın ve hastanın ayrı ayrı değil de bir bütün olarak analiz edilmesini, yani kişiye özel hastalık yönetimi algoritmalarının uygulanmaya başlamasını sağlamıştır. Geçtiğimiz yıllarda, akciğer kanserinde potansiyel olarak ilaç bağlanabilecek moleküler değişimleri tanımlama yönünde çok büyük çabalar sarf edilmiştir (94).

### **1.7.2 Hangi Olgulara Mutasyon Analizi Yapılır**

Küçük biyopsiler ve sitoloji örneklerinde adenokarsinom, KHDAK öncelikle adenokarsinom ile uyumlu, KHDAK-NOS (sınıflanamayan) olgularına mutasyon analizi yapılabilir. Rezeksiyon veya eksizyon materyallerinde adenokarsinomla, büyük hücreli karsinom ve adenokarsinom komponenti içeren adenoskuamöz karsinom ve sarkomatöz karsinomlar analiz edilebilir.

EGFR mutasyon ve ALK rearranjman testleri için hasta seçimi klinik özellikler kullanılarak yapılmamalıdır. Klinik özellikler ile mutasyonların sıklığı arasında sıkı ilişkiye rağmen birçok istisnalar vardır. Tedaviden yarar sağlayacak önemli sayıda hasta atlanabilir. Lokal progresyon ve metastaz boyunca tümörlerin moleküler gelişimi nedeniyle; progresyonun her evresinde ve tedavi direncinde yeni örnekler ile moleküler test yapılmalıdır. Başlangıç tirozinkinaz inhibitör (TKİ) cevabından sonra metastaz çıkmışsa, metastaz da test edilir. Multipl primerleri olan olgularda eğer histolojiler farklı ise tümü test edilir. Bir tümörün çok sayıda alanında test yapılması gereksizdir (95). Tanıdan sonra eğer moleküler testler için yapılan tekrar biyopsilerde gereksiz tanısal immünohistokimya yapılmasından kaçınılmalı ve direkt moleküler test için gönderilmelidir.

Küçük hücreli karsinomlar, karsinoid tümörler, büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar ve müsinöz adenokarsinomlarda prediktif biyobelirteçler EGFR mutasyonları ve ALK rearranjmanları içermeyen dokulardır. Skuamöz hücreli

karsinomların %1'inden azında bildirilmiştir. Sonuç olarak, tüm non-skuamöz tümörlere (özellikle evre III ve IV) EGFR ve ALK testi yapılmalıdır (96).

### 1.7.3 EGFR Mutasyon Testi

EGFR aktive edici mutasyonları Türk toplumunda KHDAK'larında yaklaşık %14-16 oranında görülür (17). En yaygın EGFR somatik mutasyonları TK bölgesinde, yani 18 ila 24.cü eksonlar arasında yer almaktadır. E746\_A750del ve L858R dâhil çoğu, aktive edici veya "fonksiyon kazandırıcı" mutasyonları olarak sınıflandırılır ve triozin kinaz inhibitörlerine iyi cevap veren KHDAK hastalarında saptantığı bildirilmiştir. T790M gibi diğerleri, genellikle tedavi sırasında ortaya çıkar ve bu da TKI tedavisine ikincil dirence yol açmaktadır (97).

EGFR'de bulunan çok sayıda germline tekil nükleotid polimorfizmi (SNP) vardır, bunlardan en iyi çalışılmış olanlar -216G/T (rs712829) ve -191C/A (rs712830)'dır. SNP'ler TKI tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini etkilediğini ve uygun bir tedavi yaklaşımı hakkında karar vermedeki önemini ortaya koyduğunu göstermiştir (97).

Akciğer adenokarsinomuna ait genetik veriler arttıkça, aslında bu kanserin EGFR geninde (özellikle de ekson 18, 19, 20, 21) mutasyon gösteren ve göstermeyenler olarak ayrıldığı, aktive edici mutasyon gösterenlerin anti-EGFR tedavisine iyi yanıt verdiğini, yanıt vermeyenlerin ya da kısa tedavi süresini takiben yanıtızsızlık geliştiren olguların ise (baştan itibaren ya da sonradan kazanılmış) EGFR geninin 20. eksonda T790M olarak tanımlanan bir mutasyon ve MAP mutasyonları taşıdıkları bilinmektedir (98).

EGFR değişkenlerinin, beyaz ırkta daha yaygın olan KRAS mutasyonlarının aksine, Asya'da daha sık görüldüğü görülmüştür. Bu, akciğer kanserinin moleküler temelinde etnik açıdan farklılıklar olduğunu gösterebileceği bildirilmiştir (99).

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler), EGFR reseptörünün hücre içi tirozin kinaz (TK) alanına spesifik olarak bağlanır ve böylece malignite gelişimine yönelik bir sinyalin iletimini önler. KHDAK tedavisinde ilk kuşak TKI'ler gefitinib ve erlotinib içerir, ikinci kuşak TKI afatinib ve dacomitinib içerir ve üçüncü kuşak yakın zamanda onaylanmış osimertinib içermektedir (97).

#### 1.7.4 ALK Rearranjmanı

Akciğer adenokarsinomlu hastaların yaklaşık %4'ünde anaplastik lenfoma kinazın (ALK) yeniden düzenlenmesi saptanır ve bu hastalar genç yaşta ve çoğunlukla az veya hiç sigara içmeyenlerden oluşmaktadır (100). ALK geni, sinir sisteminin gelişiminde ve fonksiyonunda önemli bir rol oynayan bir reseptör tirozin kinazı kodlar, burada hücre çoğalmasına yanıt olarak hücre çoğalması, hayatta kalma ve farklılaşma temel mekanizmalarını kontrol etmektedir (101). Bu genin aktivasyonu, kinaz ünitesinin dimerizasyonu ve otofosforilasyonu ile sonuçlanır ve bunun sonucu olarak RAS/MAPK, PI3K/AKT ve JAK/STAT yollar gibi downstream sinyal yollarını aktive etmektedir (102). ALK, bilinmeyen ligandlara sahip bir reseptör olarak kabul edilir, ancak reseptörle etkileşime giren ve ALK downstream sinyali aktive eden çeşitli faktörler tarif edilmiştir (103). Fizyolojik koşullar altında, ALK sadece erken embriyonik dönemde eksprese edilir, ancak yetişkin akciğerinde ifade edilmemektedir. Patolojik koşullar altında, ALK translokasyonu olan KHDAK'de, ALK geni, kesilip birleşmesi sonucu yapısal bir kinazı aktive eder ve bu da downstream sinyal yollarının kontrolsüz olarak aktifleşmesine neden olduğu bildirilmiştir. Bu sinyal basamakları kontrolsüz hücre proliferasyonuna, hücre göçüne, anjiyogenez ve metastazına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (104).

ALK füzyonları, 2. kromozom üzerinde bulunan ALK geninin kırılmasına ve daha sonra ALK'nın 3' ucunun ve bunun farklı bir genin promotörünü de içeren 5' ucuna füzyonundan kaynaklanmaktadır. ALK kırılma noktası en sık intron 19 içinde ve nadiren ekson 20 içinde tirozin kinaz alanını korur. En yaygın füzyon partneri EML4'tür (echinoderm microtubule-associated protein-like 4), ancak, KIF5B, KLC1, TFG, TPR, HIP1, STRN, DCTN1, SQSTM1, BIRC6 dâhil olmak üzere birçok farklı gende 5' ucu ile translokasyon tanımlanmıştır (105). ALK gen düzenlemelerini tetikleyen kesin mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır. ALK'nın aksine EML4-ALK füzyon geninin farklı varyantlarına bağlı olarak EML4 kırık noktaları sıklıkla farklılık göstermektedir. Bugüne kadar, 15'ten fazla EML4-ALK varyantı tanımlanmıştır (106). Tüm varyantlar, ALK'nın hücre içi kinaz ünitesini paylaşır ve ALK'nın oligomerizasyon ve otofosforilasyon yoluyla yapısal aktivasyonu için gerekli olan EML4'ün trimerizasyon alanını içermektedir (107). Rutin klinik tanıda ALK düzenlemelerinin tespiti için çoğu laboratuvar, EML4'ten başka füzyon

partnerlerinin tespit edilemediği dezavantajına sahip olmakla beraber maliyet etkin ve kolayca uygulanabilir olan immünohistokimya (IHK) ve/veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniklerinin kullanması önerilmektedir (108).

TKI crizotinib tarafından ALK (+) akciğer tümörlerinde ALK'nın inhibisyonunun, çoğu hastada tümör küçülmesi veya stabil bir hastalıkla sonuçlandığını gösterilmiştir ve sadece bir yıl sonra crizotinib FDA tarafından ALK(+/-) KHDAK için ilk lisanslı ALK inhibitörü olarak onaylanmıştır (109).

Tedavi sonrası tümör doku örneklerinin ALK inhibitörlerine karşı geliştirdiği moleküler direnç mekanizmaları konusunda çalışmalar yapılmıştır. İki tip ALK inhibitör direnci tanımlanmıştır: ALK baskın tip vakaların %50'sini temsil eder ve ALK kinaz ünitesi içindeki ikincil mutasyonlar veya ALK geninin gen amplifikasyonları ile tanımlanırken; baskın olmayan tip, EGFR ve KRAS mutasyonları dâhil olmak üzere ALK'yı içermeyen onkogenik yolların aktivasyonu, KIT'in amplifikasyonu veya IGF1R yolağının aktivasyonu ile karakterize edilmiştir (110).

Son yıllarda artan bilgi birikimi ile birlikte, gelişmiş ALK (+) KHDAK için tedavi seçenekleri sürekli geliştirilmiş ve giderek daha güçlü ve seçici ALK inhibitörleri (örneğin, ceritinib ve alectinib) FDA tarafından onaylanmıştır (104). Yeni bir faz III çalışmasında, ikinci kuşak ALK inhibitörü alectinib'in, ALK (+) KHDAK'in primer tedavisinde üstün etkinlik ve düşük toksisite gösterdiği ve ayrıca SSS'ye karşı aktivite ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (111). Bu ilaç, ilk onaylı ALK inhibitörü crizotinib'den daha iyi performans göstermiş ve yakın zamanda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır. Brigatinib ve lorlatinib gibi yeni nesil inhibitörleri halen geliştirilme aşamasında olduğu bildirilmiştir (110). Son birkaç yılda, ALK (+) hastalarının başlangıçta "geleneksel" olarak kullandığı ilk nesil TKI'lerin yerini yeni nesil TKI'ler almıştır (112).

Direnç mekanizmalarının ileri düzeyde aydınlatılmasına rağmen, bazı hastaların neden daha hızlı nüks ettiğini ya da ALK inhibisyonu tedavisine daha kötü bir tepki gösterdiği henüz anlaşılamamıştır. Spesifik EML4-ALK varyantlarının, ALK (+) KHDAK'de ALK TKI'lere direnç mutasyonlarının gelişimi ile ilişkili olabileceğini gösterilmiştir (113). Yapılan başka bir çalışmada, genetik sekanslama, histolojik analizler ve fonksiyonel ilaç sonuçlarının bir kombinasyonunu kullanarak



TKI dirençli ALK (+) KHDAK hastalarından geniş bir hasta serisinin analizi gerçekleştirilmiştir. Her bir ALK inhibitörünün, farklı bir ALK direnç mutasyonları spektrumu ile ilişkili olduğunu ve ikinci nesil ajanlarla yapılan tedaviden sonra ALK geninde G1202R mutasyon sıklığının belirgin şekilde arttığı saptanmıştır. Ayrıca, ALK (+) tümörlerin %33'ünün TP53 içerisinde mutasyon gösterdiği de ortaya koyulmuştur, ancak bu mutasyonların tedaviden önce mevcut olup olmadığı veya TKI tedavisi sırasında ortaya çıktıkları ispatlanmamıştır (114). Bu hastalarda eş zamanlı TP53 mutasyonlarının azalmış bir sağ kalım ile ilişkili olduğunu, hem hedeflenebilir driver mutasyon değişikliklerinin hem de ek genetik değişikliklerin tespitini mümkün kılmak için, klinik özelliklere bakılmaksızın, akciğer adenokarsinomu olan tüm bireylerde moleküler testlerin yapılması gerektiği gösterilmiştir (115). Diğer taraftan, TP53 mutasyonlarının genetik instabilite ile sonuçlandığını ve böylece ALK (+) hastalarda hayatta kalma oranını azaltan hedefe yönelik çoklu direnç mekanizmalarının geliştirilmesini tetiklediğini bildirilmiştir. TP53 mutasyonlarının, tümör gelişiminin erken evresinde meydana geldiğini ve bu mutasyonların kromozomal instabiliteye neden olabileceğini saptanmıştır (110).

### 1.7.5 ROS1 Rearranjmanı

Akciğer adenokarsinomlarında çok düşük oranda, %1-2 oranında ROS1 mutasyonu bildirilmektedir (17). İnsülin reseptör ailesinin tirozin kinaz reseptörüdür. Füzyon partnerleri: CD74, SLC34A2/NaPi2b, ve FIG'dir. Sigara içmemiş genç hastalarda sık olupinsidans %0,9-1,7'dir. Üçlü negatif hastalarda, akciğer adenokarsinomlarının %7'sinde, (özellikle EGFR/KRAS/ALK) negatif hastalarda rutin bakılması önerilmektedir. FISH testi ile bakılmalıdır. İmmünohistokimya (D4D6) ile de gösterilebilmektedir (116).

2017-2018 KHDAK test rehberlerinde EGFR, ALK, ROS1'den sonra negatif bulunur ise BRAF mutasyonunun araştırılması önerisi gelmiştir. BRAF mutasyonu KHDAK'larda %2-4 oranında görülmektedir. Rat sarkom (RAS) gen ailesinden biri olan BRAF KHDAK'larda en sık (yaklaşık %50) V600E nokta mutasyonu şeklinde görülür. BRAF mutasyonunda en sık real-time PCR yöntemiyle test edilmektedir (117).

## 1.8 Tedavi

Akciğer kanserinde tedaviyi etkileyen en önemli faktörler tümörün tipi, evresi ve hastanın performans durumudur. Tedavi hastalığın evresi ve hastanın performans durumu göz önüne alınarak planlanmalıdır (118,119).

### 1.8.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisi hastalığın evresine göre değişim göstermektedir. Evre I ve Evre II'de ana tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi sonrası evre II hastalara 4 siklus adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Evre I hastalıkta ise cerrahi sonrası yüksek risk faktörlerinin varlığında kemoterapi önerilebilmektedir. Lokal ileri evre olarak adlandırılan evre III hastalıkta ise, ana tedavi yöntemi eş zamanlı kemoradyoterapi verilmesidir. Seçilmiş evre III hastalarda tedaviye cerrahi eklenebilir. Evre IV hastalıkta ana tedavi yöntemi sistemik tedavidir ve tedavi seçimi histolojik alt tip ve tümörde saptanan mutasyonlara göre kişiselleştirilir. Seçilmiş Evre IV vakalarda sistemik tedavi ile birlikte gerektiğinde palyatif amaçlı da olsa radyoterapi ya da cerrahi tedavi uygulanabilir. İleri evre KHDAK'li hastaların tedavisinde temel amaç sağ kalımı uzatmak ve hayat kalitesini artırmaktır. İleri evre KHDAK'nde başlangıç tedavi seçeneğini etkileyen anahtar faktörler şunlardır: hastaların genel durumu ve performansı, eşlik eden hastalıkları, hastalığın lokalizasyonu, yaygınlığı, metastaza ait semptomların varlığı, Skuamöz veya non-skuamöz histoloji, hedeflenebilir mutasyonunun varlığı (EGFR, ALK, ROS1 vs.). "Kişiyeye özel tedavi" yapılabilmesinin önündeki en önemli engel yeterli kalitede doku örneği alınmamasıdır. Tedavi öncesinde immünohistokimya ve moleküler analizlere yetecek kadar doku alınmalıdır. Kılavuzlar, tüm ileri evre adenokarsinomlu hastalarda cinsiyet, sigara öyküsü, ırk ve diğer klinik faktörlere bakılmaksızın EGFR mutasyonu ve ALK rearranjmanına eş zamanlı bakılmasını önermektedir. Bu öneriyeye adenokarsinom komponenti olan tüm mikst tümörler de dâhildir. Testin yapılacağı doku adenokarsinom komponenti olmayan bir rezeksiyon materyali ise, bu moleküler testlerin yapılmasına gerek yoktur. Ancak tümör dokusu biyopsi veya sitoloji gibi kısıtlı bir materyal ile temsil ediliyorsa, adenokarsinom komponenti kesin olarak ekarte edilemeyeceği için, bu durumda skuamöz hücreli

karsinom, küçük hücreli karsinom histoloji olmasına rağmen klinik özellikler (genç, sigara içmemiş) dikkate alınarak moleküler testler yapılabilir (118,119).

### **1.8.1.1 Hedeflenebilir Mutasyon Yoksa**

Başlangıç tedavisi olarak platin bazlı sistemik kemoterapi kullanılmaktadır. Kombinasyon kemoterapi destek tedavi veya tek ajanlı tedavi ile kıyaslandığında sağ kalımı uzatır. Sisplatin bazlı rejimler, nonplatin veya karboplatinli rejimlerden daha etkindir. Ancak sisplatin daha fazla nonhematolojik toksisiteye neden olduğu için daha az tercih edilmektedir. Optimum platin bazlı kemoterapi süresi 4-6 siklustur (118,119).

### **1.8.1.2 Hedeflenebilir Mutasyon Varsa**

Yürütücü mutasyonu pozitif olan olgular, EGFR mutasyonu ve ALK mutasyonu olan hastalarda bu mutasyonu hedefleyen ajanların kullanılmasının kemoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir. EGFR TKİ ve ALK TKİ ile birlikte kemoterapi verilmemelidir. Tedaviye progresyona kadar devam edilir. Tedavi sırasında izole progresyon durumunda lokal tedavi sonrası, asemptomatik progresyon durumunda ise semptom gelişene kadar EGFR TKİ ve ALK TKİ tedavisine devam edilebilir. Semptomatik progresyon durumunda verilmekte olan tedavi kesilerek 2. basamak tedaviye geçilmelidir. Hedeflenebilir mutasyonu olan ve ilk basamak tedavide bu mutasyona yönelik TKİ almış olan hastalarda uygun durumlarda 2. veya 3. jenerasyon TKİ kullanılmalı veya sistemik kemoterapiye geçilmelidir (118,119).

KHDAK'li hasta başlangıç sistemik tedavisinden sonra progrese olup ek tedavi gerektirir. Bu hastalarda tedavi hemen verilmelidir. Hedeflenebilir mutasyonu olmayan platin bazlı tedavi sonrası progrese olan hastalarda ikinci seride dosetaksel, pemetrekset ve erlotinib verilmesi standart seçeneklerdir (118,119).

## **1.8.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi**

Küçük hücreli akciğer kanseri genellikle metastatik hastalık olarak tanı almaktadır. Çok erken evre hastalık ve tanı dışında, KHDAK tedavisinden farklı olarak, tedavide cerrahinin yeri yoktur. Ana tedavi yöntemi evre I-III hastalıkta

kemoterapi ve radyoterapidir; evre IV'te ise sistemik kemoterapi ve gerektiğinde radyoterapidir. Platinum içerikli kombinasyonlar etki ve toksisite profili düşünüldüğünde tercih edilen tedavilerdir. Etoposid + karboplatin/sisplatin en çok kullanılan kombinasyonlardır. Etoposid yerine irinotekan da bir alternatif olabilir. Evre I-III'te tedavi mümkün olduğunca erken, eş zamanlı kemoradyoterapi verilmesidir ve toplam kemoterapi siklus sayısı 4'tür. Evre IV KHAK'de önerilen 4 ile 6 siklus kemoterapi verilmesidir. Tüm sınırlı evre hastalara ve tümör yanıtı olan yaygın evre KHAK hastalarına profilaktik kraniyal radyoterapi önerilmektedir. Kemoterapi cevabı iyi olan fakat toraksta rezidüel hastalığı olan yaygın evre KHAK hastalarına torasik radyoterapi önerilmektedir (118).

### **1.9 Prognoz**

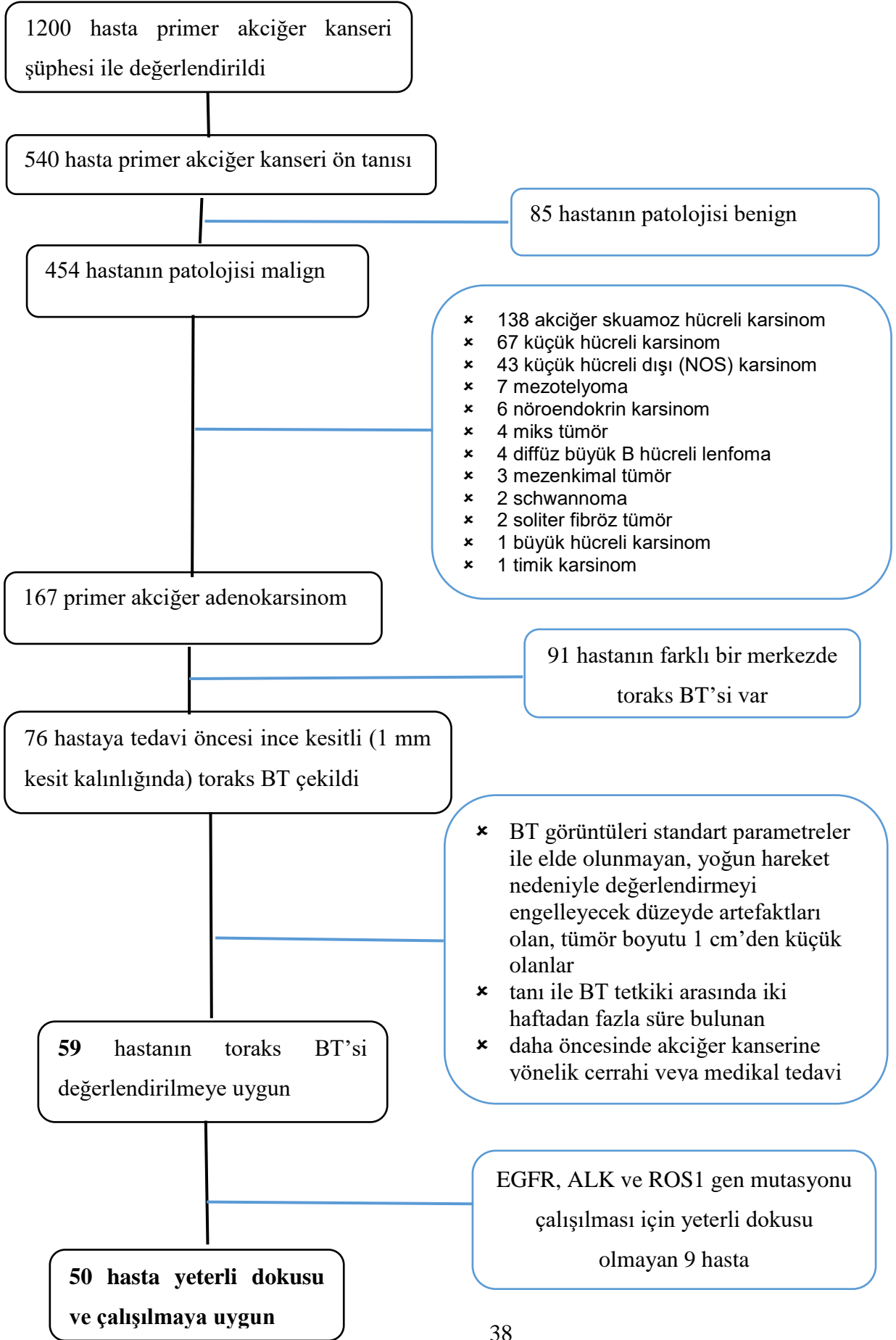
Akciğer kanserlerinde prognozu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar yaş, hastanın performans durumu, cinsiyet, kilo kaybı, hücre tipi, genetik faktörler, tümörün ikiye katlanma süresi (doubling time) ve tümörün evresidir. Morbidite yaş ile artar. Evre I den IV e gittikçe de prognoz kötüleşir (120,121).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif nitelikteki çalışmamızda Kasım 2019- Şubat 2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine, servisine, bronkoskopi ünitesine başvurarak primer akciğer kanseri şüphesi ile değerlendirilen 1200 hasta dâhil edildi. Klinik ve radyolojik ön inceleme ile akciğer kanseri düşünülüp biyopsi alınan 540 hasta primer akciğer kanseri ön tanısı ile patoloji sonuç takibine alındı ve 454 hastanın patolojisi malign olarak raporlandı. Malign patolojiler 167 primer akciğer adenokarsinom, 138 akciğer skuamöz hücreli karsinom, 67 küçük hücreli karsinom, 43 küçük hücreli dışı (NOS) karsinom, 7 mezotelyoma, 6 nöroendokrin karsinom, 4 miks tümör, 4 diffüz büyük B hücreli lenfoma, 3 mezenkimal tümör, 2 schwannoma, 2 soliter fibröz tümör, 1 büyük hücreli karsinom, 1 timik karsinom ve 9 primeri toraks dışında olan malignite metastazı olarak raporlandı. Hastaların tüm bilgilerine hastanemiz kayıt sistemleri üzerinden ulaşıldı. Bu araştırmanın etik açıdan uygunluğu, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.01.2020 tarih ve 02 sayılı toplantısında görüşülüp 22.01.2020 tarih ve 60116787-020/5773 sayılı etik kurul onay yazısı ile bildirildi.

Merkezimizde Kasım 2019 -Şubat 2021 tarihleri arasında toplam 167 hasta primer akciğer adenokarsinomu tanısı aldı. Bu hastalardan 91 tanesinde farklı bir merkezde elde olunan toraks BT tetkiki mevcut iken 76 tanesine hastanemiz radyoloji bölümünde tedavi öncesi ince kesitli (1 mm kesit kalınlığında) toraks BT çekildi. Bu hastalardan BT görüntüleri standart parametreler ile elde olunmayan, yoğun hareket nedeniyle değerlendirmeyi engelleyecek düzeyde artefaktları olan, tümör boyutu 1 cm'den küçük olanlar, tanı ile BT tetkiki arasında iki haftadan fazla süre bulunan ve daha öncesinde akciğer kanserine yönelik cerrahi veya medikal tedavi uygulanan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Toplam 59 hastanın toraks BT'si değerlendirilmeye uygun bulunarak çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların dosyaları incelendi ve yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, ek hastalıkları, akciğer kanseri tipi, tanı tarihi, evresi kaydedildi. Çalışmaya dâhil edilen akciğer kanserli hastaların evrelemesi TNM-8'e göre yapıldı.



## 1. Radyolojik Değerlendirme

### 1.1. Bilgisayarlı Tomografi Protokolü

Toraks BT incelemeleri çok dedektörlü tarayıcı (Philips Ingenuity CT 128, Philips Healthcare, Hollanda) kullanılarak gerçekleştirildi. İlgili alanı (FOV) 50 cm seçildi ve greklilik halinde hasta boyutuna göre uyarlandı. Matris 512 × 512, tüp voltajı 120 kV, akım 150 mA, kesit kalınlığı 1 mm olarak tercih edildi. Öncesinde kontrastsız görüntüler ardından intravenöz yolla 1,5 ml/kg noniyonik iyotlu kontrast madde (Iohexol; 350mg/100 ml Omnipaque, Opakim, Türkiye) uygulanması sonrasında 80 saniye gecikmeyle kontrastlı BT görüntüleri elde edildi. Kontrast madde alerjisi bulunan, böbrek fonksiyonlarında bozukluk veya böbrek yetmezliği bulunan hastalarda sadece kontrastsız görüntüler elde olundu. Elde olunan BT görüntüleri bilgi tabanlı yinelemeli yeniden yapılandırma algoritması (Iterative Model Reconstruction, IMR, Philips Healthcare, Hollanda) kullanılarak yeniden oluşturuldu ve ardından analiz edildi.

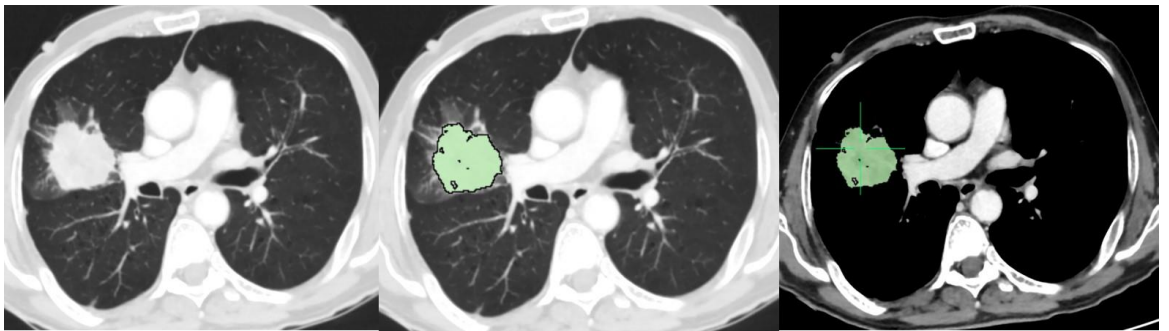
### 1.2. Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Primer akciğer adenokarsinomu olan hastaların toraks BT görüntüleri hastaların moleküler sonuçlarından habersiz altı yıllık deneyime sahip toraks radyoloğu tarafından değerlendirildi. Kontrastsız ve mevcut ise kontrastlı toraks BT görüntüleri hem akciğer hem de mediasten penceresi ayarlarıyla değerlendirilerek şu parametreler araştırıldı:

- tümörün lobar yerleşimi
- tümörün santralitesi (santral, periferik, mikst)
- peritümöral fokal amfizem varlığı (var/yok)
- tüm akciğerde amfizem varlığı (var/yok)
- amfizem mevcut ise amfizem hacminin toplam akciğer hacmine oranı (%)
- peritümöral fokal fibrozis varlığı (var/yok)
- tüm akciğer alanlarında fibrozis varlığı (var/yok)
- peritümöral buzlu cam halosu (var/yok)
- pnömonik infiltrasyon benzeri tümör (var/yok)

- tümörde spiküle kontur (var/yok)
- tümör şekli (yuvarlak/irregüler)
- tümör sınırları (belirli/belirsiz)
- mediasten ve akciğer penceresinde tümörün en geniş olduğu kesitteki (aksiyel, koronal veya sagittal planda) boyutları
- tümörün yoğunluğu (saf buzlu cam, semisolid, solid)
- lenfanjitik karsinomatöz varlığı (var/yok)
- plevral ve perikardiyal efüzyon varlığı (var/yok)
- tümörde kalsifikasyon varlığı (var/yok)
- kavitasyon varlığı (var/yok)
- vakuol işareti (var/yok)
- hava bronkogramı (var/yok)
- nekroz (var/yok)
- vasküler yakınsama-convergence (var/yok)
- mediastinal ve hiler lenfadenopati (var/yok)
- plevral temas (var/yok)
- plevral kalınlaşma (var/yok)
- tümör lobunda satellit nodül (var/yok)
- başka lobda satellit nodül (var/yok)
- tümörün kontrastlanma paterni (homojen/heterojen)

Ayrıca kontrastlı görüntüler mevcut ise tümörün kontrastlanma paterni (homojen/heterojen) görsel olarak değerlendirildi.



Resim 1. Sağ akciğerde santral yerleşimli kitle lezyonu ve lezyonun histogram analizi için segmentasyonu.



Daha sonrasında aynı gözlemci tarafından kontrastsız ve mevcut ise kontrastlı toraks BT görüntüleri Osirix yazılımı (Osirix, Pixmeo, İsviçre) kullanılarak histogram analizi için değerlendirildi. Aksiyel görüntülerde tümörün en geniş olduğu kesit seçilerek bu kesitte mümkün olan en geniş ilgi alanı (FOV) ile tümör içerisinde hava ve kistik alanlardan, tümör çevresindeki sağlıklı akciğer veya atelektazi alanlarından kaçınılarak histogram analizi yapıldı. Histogram analizinde tümörün ortalama, minimum ve maksimum dansitesi (Hounsfield unit), tümör dansitesinin histogram analizinde çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerleri araştırıldı.

Toraks Patolojisi alanında deneyimli iki patolog tarafından 59 hastadan EGFR, ALK ve ROS1 gen mutasyonu çalışılması için yeterli dokusu olan ve çalışılmaya uygun 50 hasta belirlendi.

## **2. Patolojik Değerlendirme**

### **2.1. EGFR Mutasyon Testi (PCR)**

İlk bronkoskopi biyopsisinden formalinle fikse edilmiş, parafine gömülmüş tümör örnekleri 5 um FFPE dokuya kesilmiş ve parafinden arındırılmıştır. PCR testine yönelik numuneler, klinik uygulamadaki genomik testler için rutin olarak yaptığımız gibi mümkün olduğunca minimal nekrozlu örnekleri seçtik. Bir kör patolog, her bir numuneden seri bir hematoksilin ve eozinle boyanmış bölümü gözden geçirdi ve slayt üzerindeki tümör içeriği oranını (yani tümör hücrelerinin toplam hücrelere oranı) hesapladı. İzole edilen DNA'ya COBAS 4800 Real-Time PCR cihazında EGFR için hazırlanmış olan COBAS EGFR Mutasyon Analiz Kiti kullanılarak mutasyon incelemesi yapıldı (KİT'in hassasiyeti %1). EGFR geninin ekson 18 Kodon 719 bölgesi, ekson 19 delesyonları, ekson 20 insersiyonları ve Kodon 768 ile Kodon 790 bölgeleri, ekson 21 Kodon 858 ile Kodon 861 bölgeleri analiz edildi. Mutasyon tespit edilenler pozitif olarak değerlendirildi.

## 2.2. ALK Testi Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH)

ALK'in genetik durumunu değerlendirmek için, 443 çinko parmak protein (ZNF443), DNA kontrol probu ile eşleşen Leica-Kreatech ALK Breakapart IVD onaylı prob (2p23) probu seti kullanıldı. (KBI-10747, Kreatech Diagnostics). Etanol ile yıkanmış, deparafinize lamlar pepsin sindirimi için Sigma histolojik FISH yardımcı kiti ile işlem gördü.

Lamlar 0.2 M HCL ile ön işleme uygulandı ve oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Lamlar dH<sub>2</sub>O içine konup oda sıcaklığında 3 dakika inkübe edildi. dH<sub>2</sub>O içinde lamlar 80 °C' de ön ısıtma uygulandı ve %8 sodyum tiyosiyonata konup 30 dakika denatüre edildi.

Kullanıma hazır ALK Kreatech FISH probu uygulandı. 37 °C'de Thermobrite (TS-01/02) cihazında gece boyunca inkübe edilerek hibridizasyon sağlandı. Hibridizasyon sonrası, bu lamlar yıkama tamponu (0.01 M sodyum sitrat pH 6,0 ön ısıtma 96-98 °C'de) ile yıkandı. Sonra 2 dakika salin sodyum sitrat ile yıkayıp ve etanol ile dehidrate edildi. Karşıt boyama için 15 mg/ml DAPI kullanıldı. Sonuçlar yeşil (yeşil spektrum), turuncu (turuncu spektrum) ve mavi (4',6-diamino-2-phenylindol dihydrochloride) bant geçiş filtreleri ile tek yüz filtre seti kullanarak floresan mikroskobunda analiz edildi. Monokromatik görüntüler yakalandı ve Cyto Vision workstation kullanarak birleştirildi. Her hücredeki kırmızı (ALK) ve yeşil (ZNF443) break sinyaller sayıldı. Her olgu için en az 50 sinyal alan hücre sayılmıştır. %15 oranında pozitif sinyal görüldüğünde FISH pozitif, diğerleri FISH negatif olarak değerlendirilmiştir.

## 2.3. ROS1 Testi Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH)

Rastgele seçilen 50 olguya ROS1 gen bölgesindeki mutasyonu saptamak üzere ROS1 exon 42- GOP1 exon 30 bölgelerini işaretleyen breakApart FISH probu seti kullanılmıştır. (KBI-10752, Kreatech Diagnostics).

Uygulama; Leica Biosystems ThermoBrite® Elite cihazında gerçekleşmiştir. Parafine gömülü dokulardan 4u lamlara kesit alınan örnekler; 56°C'de 16 saat boyunca bekletildikten sonra lamlar cihaza yerleştirilip, kit uyguluma protokolüne göre (KBI-10752, Kreatech Diagnostics); 20dk clearane uygulaması ile deparafinize

edilip, 30dk. Preatreatment uygulaması (Leica, LK-100C, Pretreatment Solution B-1 L) ve 15dk 37°C'de 0,01 M HCl içinde %0,005 pepsin aşamalarından geçirilmiştir. Etanol ile yıkanan slaytlar cihazdan alınıp kurutulduktan sonra 10 ul prob damlatılarak 20x20mm'lik lamelle kapatılıp denatürasyon ve hibridizasyon aşamaları için ThermoBrite Elite cihazına yerleştirilmiştir. Denatürasyon işlemi 80°C'de 10dk.; hibridizasyon işlemi 37°C'de 16 saat sürmüştür. Hibridizasyon işlemi tamamlanan slaytlara yıkama işlemi protokolü ile devam edilmiştir. Lamelleri çıkarılan slaytlar cihaza yüklenip yıkama protokolü başlatılmıştır. (Leica, LK-141C, 10x Wash Buffer V- 1 L) Yıkama işlemi sonunda DAPI karşıt boyama yapıp görüntüleme istasyonunda analiz edilmiştir. (Leica, Cytovision, MB8)

Sonuçlar yeşil (yeşil spektrum) ve turuncu (turuncu spektrum) tek yüz filtre seti kullanarak floresan mikroskopunda analiz edilmiştir. Monokromatik görüntüler yakalanıp Cyto Vision workstation kullanarak birleştirilmiştir. Her hücredeki orange (GOP-1) ve yeşil (ROS1) sinyaller sayılmıştır. %15'in üstündeki füzyon olmayan; ayrık sinyalleri içeren tümör hücreleri çekirdekleri break olarak değerlendirilmiştir. Break olarak tanımlananlar gen anomalisi ya da FISH pozitif, diğerleri (füzyon, normal, monosomi, düşük polisomi) FISH negatif olarak tanımlanmıştır.

Hastalar mesleklerine göre 5 farklı grupta sınıflandırıldı:

- Tarım işçileri ve çiftçiler
- İnorganik toz maruziyeti olanlar: Silika maruziyeti olabilecek ortamda çalışan işçiler, seramik yapımında çalışanlar, çömlek yapımında çalışanlar, inşaat işçileri, maden ve taş ocağı çalışanları
- Organik toz maruziyeti olanlar: Tekstil işçileri, fırın çalışanları, şeker ve tatlı üretimine çalışanlar ve aşçılar
- İritan maruziyeti olanlar: Elektrik ve elektronik cihaz montajı ile uğraşanlar, kauçuk ve plastik üretiminde çalışanlar, demir ve çelik dökümünde çalışanlar, temizlik işçileri, ressamlar ve şoförler
- Solunumsal maruziyeti olmayanlar: Ofis çalışanı olan ya da herhangi bir solunumsal ürün ya da madde maruziyeti olmayanlar (122).

Sigara öyküsü açısından hastalar değerlendirildiğinde;

- Hayatı boyunca 100 sigaradan fazla sigara içmiş olanlar ve içmeye devam edenler ‘aktif sigara içicisi’ olarak;

Hayatı boyunca 100 sigaradan fazla sigara içip, en az 1 yıl önce bırakmış olanlar ‘sigarayı bırakmış’ olarak; Hiç sigara içmemiş olanlar ya da hayatı boyunca 100 sigaranın altında sigara tüketmiş olanlar ‘hiç sigara içmemiş’ olarak kabul edildi (122).

### 3. İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 25. 0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (en küçük- en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi. Sağ kalım analizlerinde, Kaplan Meier eğrileri kullanılarak bağımsız grupların sağ kalım farklılıkları için Logrank yöntemi kullanıldı. Risk faktörlerinin belirlenmesi için Lojistik regresyon analizi uygulandı. Değişkenler tek değişkenli lojistik regresyon kullanılarak tarandı ve öngörücü faktörlerin çok değişkenli lojistik aşamalı regresyon modelini oluşturmak için ileri olasılık oranı (likelihood ratio (LR)) kullanıldı. Cut-off değerlerini belirlemek ve lojistik regresyon modelinin performansını değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. Model oluşturmak için çok değişkenli analiz yapıldı; olasılık oranı (odds ratio (OR)), %95 güven aralığı (Confidence Interval (CI)) ve eğri altındaki alan (EAA) hesaplandı. Youden indeksi kullanılarak optimal bir cut-off değeri belirlendi; cut-off değerinin %95 CI değerleri hesaplandı. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Merkezimizde Kasım 2019-Şubat 2021 tarihleri arasında toplam 50 primer akciğer adenokarsinom tanısı almış hasta çalışmaya alınmış ve sonuçları aşağıda verilmiştir.

### 1. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

Çalışmaya dâhil edilen, mutasyon analizi yapılmış olan 50 hastanın 30 (%60)'u erkek, 20 (%40)'si kadın idi. 50 hastanın genel yaş ortalaması 62,74±12,30 yıl (median:64.50; Yaş aralığı: 40-89) olarak saptandı.

Hastaların %66'sının (n=33) ortalama 56,6 paket/yıl sigara öyküsü vardı. Bu 33 hastanın 23'ü (%46) tanı anında aktif sigara içicisi 9'u (%18) ise ortalama 10,55 yıldır eks-smokerdi. Non-smoker olan 17 hastanın 13 tanesinin pasif içicilik öyküsü vardı.

50 hastanın meslek öyküleri şu şekildeydi;

- 19 (%38)'u tarım işçileri ve çiftçiler
- 5 (%10) 'i inorganik toz maruziyetinde çalışanlar
- 3 (%6)'ü organik toz maruziyetinde çalışanlar
- 6 (%12)'sı iritan maruziyeti olan meslek grubunda
- 17 (%34)'si maruziyeti olmayan meslek gruplarında yer almaktaydı.

50 Akciğer adenokarsinomlu hastanın özgeçmiş bilgileri şu şekildeydi;

- 7 hastada KOAH
- 5 hastada astım
- 1 hastada tüberküloz
- 9 hastada akciğer dışı malignite
- 26 hastada akciğer dışı hastalıklar bulunmaktaydı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Ek Hastalıkları.

Özgeçmiş	n:50	%
Özellik yok	13	%26
KOAH	7	%14
Astım	5	%10
Tüberküloz	1	%2
Akciğer dışı malignite	9	%18
DM	11	%22
HT	20	%40
KAH	3	%6
KBY	3	%6
Tiroid	2	%4
Psikoz	2	%4
SVH	1	%2
Diğer	2	%4
Ek hastalığı olan toplam	37	%74

Hastaların 9’unda akciğer dışı malignite bulunmaktaydı ve bunların dağılımı şu şekilde idi;

- 4 meme ca
- 2 prostat ca
- 1 tiroid ca
- 1 serviks ca
- 1 uterus ca
- 1 cilt ca
- 1 larinks ca

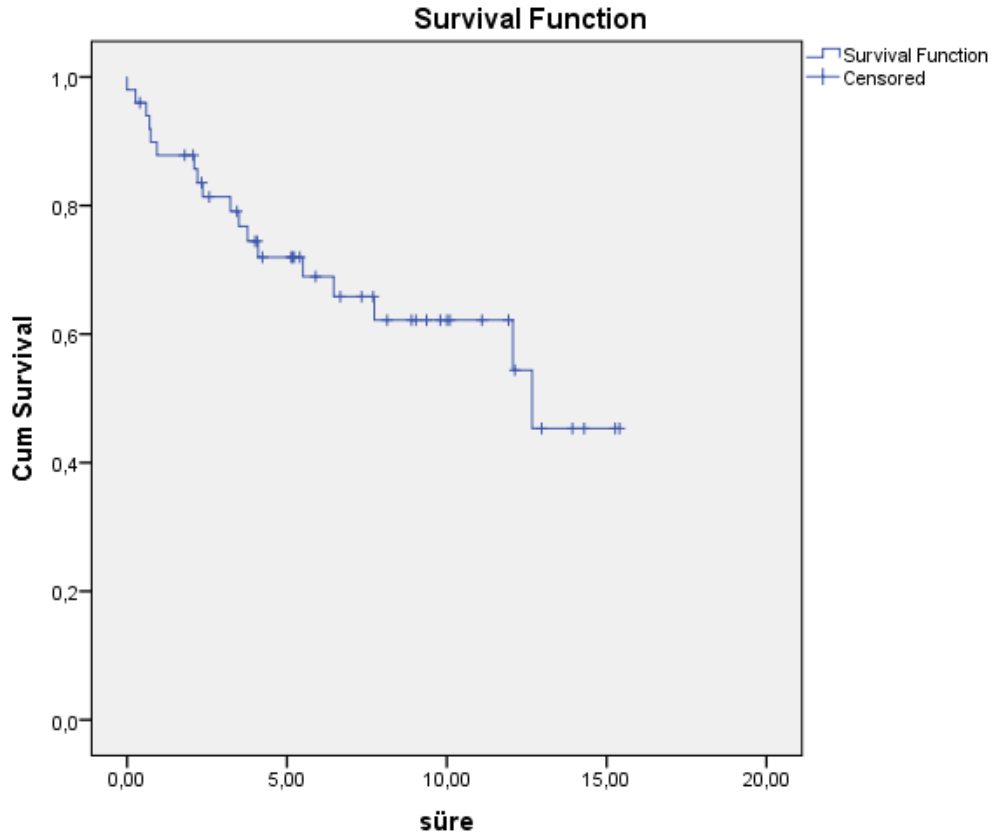
1 hastanın meme ve tiroid malignitesi, 1 hastanın uterus ve cilt malignitesi akciğer adenokarsinomuna birlikte eşlik etmekteydi. Meme ve tiroid malignitesi olan hastanın EGFR ekson 21 pozitifliği, uterus ve cilt malignitesi olan hastanın ise ALK rearanjman pozitifliği saptandı.

Hatalarımızın tanı yöntemleri Tablo 10’te özetlenmiştir. Çalışmamızda en sık tanı yöntemi %40 ile transtorasik akciğer biyopsisidir (Tablo 10).

Tablo 10. Tanı Yöntemleri.

	n:50	%
Fleksible bronkoskopi	13	%26
Transtorasik biyopsi	20	%40
Cerrahi rezeksiyon	9	%18
Torakoskopi	4	%8
Mediastinoskopi	2	%4
Diğer	2	%4
Toplam	50	%100

Mart 2021 itibariyle 50 hastanın 18 (%36)'i hayatını kaybetmiş, 32 (%64) hasta ise yaşıyordu. 18 hastanın ortalama sağ kalımı  $10,27 \pm 0,927$  ay [%95 Güven aralığı (Confidence Interval (CI)):8,45-12,08] hesaplandı.



Grafik 1. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşam süresi (ay) karşılaştırması.

## 2. Radyolojik Özelliklere Göre Değerlendirme

Hastaların tümörlerin lokalizasyonları şu şekilde idi. %30'unda (n=15) sağ üst lob (RUL), %12'sinde (n=6) sağ orta lob (RML), %20'sinde (n=10) sağ alt lob (RLL), %26'sında (n=13) sol üst lob (LUL), %12'sinde (n=6) sol alt lob (LLL) saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Tümör Lokalizasyonları.

Lob	n:50	%
RUL	15	%30
RML	6	%12
RLL	10	%20
LUL	13	%26
LLL	6	%12
Toplam	50	%100

RUL:sağ üst lob, RML:sağ orta lob, RLL:sağ alt lob, LUL:sol üst lob, LLL:sol alt lob

Hastaların %32'sinde (n=16) santral, %56'sında (n=28) periferik ve %12'sinde (n=6) mikst yerleşimli tümör saptandı.

Hastaların %76'sında (n=38) peritümöral fokal amfizem, %50'sinde (n=25) tüm akciğerde amfizem; amfizem olan hastalarda mevcut amfizem hacminin toplam akciğer hacmine oranı %8,092 olarak saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Amfizem Dağılımı.

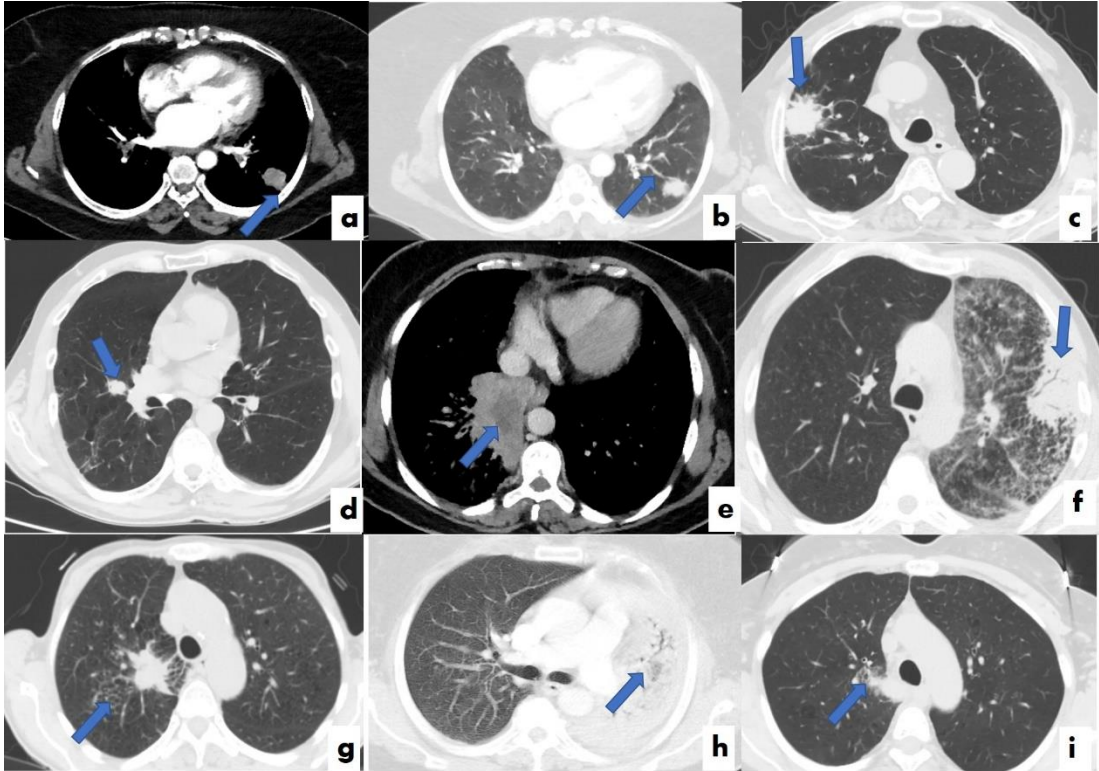
Amfizem	n:50	%
Peritümöral fokal amfizem	38	%76
Tüm akciğerde amfizem	25	%50

Hastaların tümör yoğunluğu değerlendirildiğinde hastaların %60'ında (n=30) solid, %40'ında (n=20) semisolid nodül veya kitle saptanmıştır. Çalışmamızdaki olgulardan hiçbirinde saf buzlu cam dansitesinde tümör saptanmadı.



Hastaların %30'unda (n=15) peritümöral fokal fibrozis, %10'unda (n=5) diğer (tümör dışındaki) akciğer alanlarında fibrozis, %46'sında (n=23) peritümöral buzlu cam halosu, %20'unda (n=10) pnömonik infiltrasyon benzeri tümör varlığı, %56'sında (n=28) tümörde spiküle kontur saptandı (Tablo 13).

Hastaların tümör şekilleri sınıflandırıldığında %54'ünde (n=27) yuvarlak ve %46'sında (n=23) irregüler şekilli tümör görüldü (Tablo 13).



Resim 2. BT bulguları.

**a.**Plevral temas **b.**Vasküler convergence **c.**Spikülasyon **d.**Genel amfizem ve lezyon **e.**Nekroz **f.**Lenfanjitik karsinomatoz, pnömoni tipi tümör ve hava bronkogramları **g.**Spikülasyon ve fokal fibrozis **h.**Pnömoni tipi tümör ve hava bronkogramları **i.**Vakuol işareti

Tümör sınırlarına bakıldığında %50'sinde (n=25) tümör sınırları belirli ve %50'sinde (n=25) tümör sınırları belirsizdi (Tablo 13).

Hastaların %26'sında (n=13) lenfanjitik karsinomatoz, %28'inde (n=14) plevral ve %4'ünde (n=2) perikardiyal efüzyon, %4'ünde (n=2) tümörde kalsifikasyon, %4'ünde (n=2) kavitasyon, %26'sında (n=13) vakuol işareti,

%22'sinde (n=11) hava bronkogramı, %36'sında (n=18) nekroz, %24'ünde (n=12) vasküler yakınsama (convergence) varlığı, %54'ünde (n=27) mediastinal lenfadenopati (LAP) ve %54'ünde (n=27) hiler lenfadenopati, %58'inde (n=29) plevral temas, %56'sında (n=28) plevral kalınlaşma, %28'inde (n=14) tümör lobunda satellit nodül, %30'ünde (n=15) başka lobda satellit nodül vardı (Tablo 13).

Tablo 13. BT Bulguları-1.

BT bulguları	Hasta Populasyonu (N:50)
Peritümöral fokal fibrozis	%30 (n=15)
Tüm akciğer alanlarında fibrozis	%10 (n=5)
Peritümöral buzlu cam halosu	%46 (n=23)
Pnömonik infiltrasyon benzeri tümör	%20 (n=10)
Spiküle kontur	%56 (n=28)
Şekil	Yuvarlak %54 (n=27), İrregüler %46 (n=23)
Tümör sınırları	Belirli %50 (n=25), Belirsiz %50 (n=25)
Lenfanjitik karsinomatoz	%26 (n=13)
Plevral efüzyon	%28 (n=14)
Perikardiyal efüzyon	%4 (n=2)
Kalsifikasyon	%4 (n=2)
Kavitasyon	%4 (n=2)
Vakuol işareti	%26 (n=13)
Hava bronkogramı	%22 (n=11)
Nekroz	%36 (n=18)
Vasküler convergence	%24 (n=12)
Mediastinal LAP	%54 (n=27)
Hiler LAP	%54 (n=27)
Plevral temas	%58 (n=29)
Plevral kalınlaşma	%56 (n=28)
Tümör lobunda satellit nodül	%28 (n=14)
Başka lobda satellit nodül	%30 (n=15)

Ayrıca 30 hastanın kontrastlı görüntüleri elde olundu ve tümörün kontrastlanma paterni görsel olarak değerlendirildi; %32'sinde (n=16) homojen, %28'inde (n=14) heterojen patern saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Tümörlerin Kontrastlanma Paterni.

Kontrastlanma paterni	n:50	%
Homojen patern	16	%32
Heterojen patern	14	%28
Toplam	30	%60

45 hastanın mediasten ve parankim penceresinde tümörün en geniş olduğu kesitteki (aksiyel, koronal veya sagittal planda) en büyük (maksimum) boyutu ve en büyük boyuta dik eksendeki tümörün en geniş yerinden en küçük (minimum) boyutları ölçüldü. Ancak beş hastada tüm lobu tutan pnömoni tarzında tümör varlığı nedeniyle veya tümör sınırları postobstrüktif atelektaziden ayırt edilememesi nedeni ile boyut ölçülemedi (Tablo 15).

Kontrastlı toraks BT tetkiki elde olunan 31 hastanın minimum, maksimum, ortalama yoğunluğu (Hounsfield Unit, HU) değerleri; skewnessness ve kurtosis değerleri hesaplandı (Tablo 15).

Kontrastsız toraks BT tetkiki elde olunan 46 hastada minimum, maksimum, ortalama HU değerleri; skewnessness ve kurtosis değerleri hesaplandı (Tablo 15).

48 hastada tümör sınırları belirlenerek tümör dokusu içerisinde çizilen ilgi alanı (region of interest) ile ölçüm yapılabildi. İki hastada ise tümör dokusu, postobstrüktif atelektazi veya pnömoni alanından ayırt edilemediğinden ROI ile ölçüm yapılamadı. Region of interest (ROI) alanı ortalaması 60,28 mm<sup>2</sup> saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. BT Bulguları-2.

	<b>n:50</b>	<b>A.O ± S.S</b>	<b>med (min - maks)</b>
Amfizem yüzdesi	50	8,092±5,84	6,5 (1- 23)
MaxTm_Mediasten	45	40,86 ± 23,77	37 (5 – 96,2)
MinTm_Mediasten	45	28,3 ± 16,63	25 (3 – 64,4)
MaxTm_parankim	45	43,57 ± 23,42	40 (11 – 96,2)
MinTm_Parankim	45	30,95 ±16,33	28,5 (8 – 64,4)
ROI_alanı	48	60,28 ± 45,68	46,15 (8 -176)
Kontrastlı_Ort_HU	31	53,26 ± 25,46	55,1 (-41,6-86,9)
Kontrastlı_Min_HU	31	2,16 ± 43,79	12 (-160-57)
Kontrastlı_Max_HU	31	101,74 ± 28,4	102 (29-167)
Kontrastlı_Skewness	31	-0,1 ± 0,34	-0,1 (-1,23-0,67)
Kontrastlı_Kurtosis	31	0,13 ± 0,81	-0,03 (-1,48-3,38)
Kontrastsız_Ort_HU	46	23,55 ± 24,36	27,75 (-103-50,5)
Kontrastsız_Min_HU	46	-12,7 ± 36,34	-5 (-182-31)
Kontrastsız_Max_HU	46	56,57 ± 25	56 (-34-103)
Kontrastsız_Skewness	46	-0,2 ± 0,71	-0,1 (-4,4-1,34)
Kontrastsız_Kurtosis	46	1,21 ± 9,14	-0,07 (-2,5-61,72)

### 3. Evrelerine Göre Değerlendirme

Çalışmaya dâhil edilen akciğer kanserli hastaların evrelemesi TNM-8'e göre yapıldı (Tablo 16-19).

Tablo 16. T Faktörüne Göre Dağılım.

	<b>Klinik T</b>		<b>Patolojik T</b>	
	<b>n:50</b>	<b>%</b>	<b>n:13</b>	<b>%</b>
T1A	0	%0	1	%7,7
T1B	5	%10	5	%38,5
T1C	6	%12	-	-
T2A	6	%12	4	%30,8
T2B	4	%8	2	%15,4
T3	9	%18	1	%7,7
T4	20	%40	-	-
Toplam	50	%100	13	%100

Tablo 17. N Faktörüne Göre Dağılım.

	Klinik N		Patolojik N	
	n:50	%	n:13	%
N0	19	%38	12	%92,3
N1	1	%2	1	%7,7
N2	16	%32	-	-
N3	14	%28	-	-
Toplam	50	%100	13	%100

Tablo 18. M faktörüne Göre Dağılım.

	Klinik M		Patolojik M	
	n:50	%	n:13	%
M0	22	%44	11	%84,6
M1A	2	%4	-	-
M1B	8	%16	2	%15,4
M1C	18	%36	-	-
Toplam	50	%100	13	%100

Tablo 19. Hastaların Evrelerine Göre Dağılımları.

	Klinik Evre		Patolojik Evre	
	n:50	%	n:13	%
Evre1A1	0	%0	1	%7,7
Evre1A2	3	%6	3	%23,1
Evre1A3	1	%2	-	-
Evre1B	4	%8	4	%30,8
Evre2A	2	%4	2	%15,4
Evre2B	2	%4	1	%7,7
Evre3A	2	%4	-	-
Evre3B	7	%14	-	-
Evre3C	1	%2	-	-
Evre4A	9	%18	2	%15,4
Evre4B	19	%38	-	-
Toplam	50	%100	13	%100

#### 4. Mutasyon Durumlarına Göre Değerlendirme

50 hastanın 21 (%42)'inde hedeflenebilir mutasyon (EGFR/ALK/ROS1) saptanmıştır. 50 hastanın 12 (%24)'si EGFR pozitif, 38 (%76)'i EGFR negatif. EGFR pozitif olan 12 hastadan 7 tanesinde ekson 21 kodon 858 mutasyonu, 5 tanesinde ise ekson 19 delesyon mutasyonu saptanırken; ekson 18 kodon 719 mutasyonu ve ekson 20 kodon 768 /kodon 790 mutasyonu saptanmadı. 50 hastanın 7 (%14)'si ALK pozitif, 43'ü (%86)'i ALK negatif; 5 (%10)'i ROS1 pozitif, 45'i (%90)'i ROS1 negatif (Tablo 20).

Bir hastada EGFR ekson 19 ve ALK pozitifliği, bir hastada EGFR ekson 19 ve ROS1 pozitifliği, bir hastada EGFR ekson 21 ve ROS1 pozitifliği birlikte saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Mutasyon Durumlarına Göre Dağılım.

	Pozitif		Negatif	
	n	%	N	%
<b>Mutant</b>	21	%42	29	%58
<b>EGFR</b>	12	%24	38	%76
<b>Ekson 19</b>	5	%10	45	%90
<b>Ekson 21</b>	7	%14	43	%86
<b>ALK</b>	7	%14	43	%86
<b>ROS1</b>	5	%10	45	%90

#### 5. Mutant Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların 21'inde (%42) hedeflenebilir mutasyon (EGFR/ALK/ROS1) saptanmıştır (Tablo 21).

Gen mutasyonu olan 21 hastanın %57,1'i (n=12) kadın, %42,9'u (n=9) erkekti; iki cinsiyet gen mutasyonu açısından karşılaştırıldığında, kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla mutasyon varlığı saptandı (p=0,035). Lojistik regresyon analizi ile de kadın cinsiyetin mutasyon için risk faktörü görülme oranını artırıyor olduğu görüldü (OR:3,5; p=0,038; %95 CI 1,067-11,476) (Tablo 21).

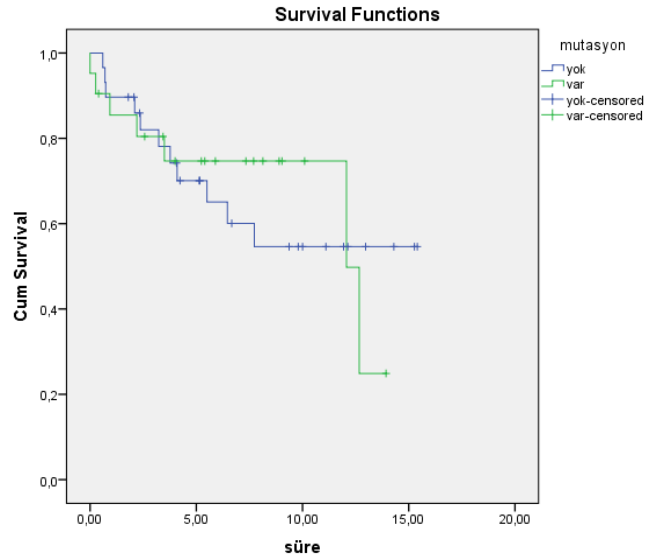
Tablo 21. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Cinsiyet Dağılımları.

Cinsiyet	Mutasyon yok		Mutasyon var		p
	n:29	%	n:21	%	
Erkek	21	%72,4	9	%42,9	0,035
Kadın	8	%27,6	12	%57,1	

Mart 2021 itibariyle gen mutasyonu olan 21 hastanın 7 tanesi (%33,3) hayatını kaybetmiş, 14 hasta (%66,6) ise yaşıyordu; hayatını kaybetmiş olan 7 hastanın ortalama sağ kalımı  $9,99 \pm 1,17$  ay (%95 CI:7,69-12,30) olarak hesaplandı. Gen mutasyonu olmayan 29 hastanın 11'i hayatını kaybetmiş, 18'i ise yaşıyordu; hayatını kaybetmiş olan 11 hastanın ortalama sağ kalımı  $10,11 \pm 1,21$  ay (%95 CI: 7,72-12,50) hesaplandı. İki grup mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,917$ ) (Tablo 22).

Tablo 22. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Mortalite Durumları (Mart 2021 İtibariyle).

	Mutasyon yok			Mutasyon var			p
	n:	A.O±S.S	%95 CI	n:	A.O±S.S	%95 CI	
	29			21			
Mortalite	11	10,11±1,21	(7,72-12,50)	7	9,99±1,17	(7,69-12,30)	0,917



Grafik 2. Mutasyonu olmayan hastalar ve mutasyonu (EGFR/ALK/ROS1) olan hastaların ortalama yaşam süresi karşılaştırması.

Gen mutasyonu olan 21 hastanın yaş ortalaması  $61,61 \pm 13,65$  yıl; gen mutasyonu olmayan 29 hastanın yaş ortalaması  $63,55 \pm 11,41$  yıl hesaplandı. İki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,589$ ) (Tablo 23).

Gen mutasyonu bulunan 21 hastada %52,4 ( $n=11$ ), gen mutasyonu olmayan 29 hastada ise %75,9 ( $n=22$ ) oranında sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0,084$ ) (Tablo 24).

Paket/yıl ve eks-smoker süreleri açısından gen mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 23). Lojistik regresyon analizi ile de paket/yıl süresi mutasyon için risk faktörü olarak bulunmadı.

Tablo 23. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Yaş, Paket Yıl Ve Eks-Smoker Analizi.

	Mutasyon yok			Mutasyon var			p
	n:	A.O $\pm$ S.S	med(min - maks)	n:	A.O $\pm$ S.S	med(min - maks)	
	29			21			
<b>Yaş</b>	29	$63,55 \pm 11,41$	66(40-83)	21	$61,61 \pm 13,65$	64(40-89)	0,589
<b>Paket/yıl</b>	22	$61,45 \pm 38,07$	50(22-200)	11	$46,9 \pm 42,45$	30(1-150)	0,114
<b>Eks-smoker</b>	4	$7,5 \pm 5,44$	6(3-15)	5	$13 \pm 10,58$	10(2-30)	0,556

Gen mutasyonu olan hastaların sigara analizi tablo 24’de verilmiş olup sigara ile gen mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,060$ ). Lojistik regresyon analizi ile de sigara öyküsü mutasyon için risk faktörü olarak bulunmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Sigara Analizi.

Sigara Öyküsü	Tanı Anında	Mutasyon yok		Mutasyon var		p
		n:29	%	n:21	%	
<b>Yok</b>	Non-smoker	7	%24,1	10	%47,6	0,060
<b>Var</b>	Eks-smoker	4	%13,8	5	%23,8	
	Smoker	18	%62,1	6	%28,6	

Hastaların meslek öyküleri ile gen mutasyonu varlığı açısından anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,467$ ) (Tablo 25).



Tablo 25. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Meslek Dağılımları.

	Mutasyon yok		Mutasyon var		p
	n:29	%	n:21	%	
Tarım işçileri ve çiftçiler	12	%41,4	7	%33,3	0,467
İnorganik toz maruziyeti	4	%13,8	1	%4,8	
Organik toz maruziyeti	1	%3,4	2	%9,5	
İrritan maruziyeti	3	%10,3	3	%14,3	
Maruziyet olmayanlar	9	%31,0	8	%38,1	

Gen mutasyonu olan ve olmayan hastaların ek malignite ve soygeçmiş özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 26).

Gen mutasyonu olan 21 hastanın 5'inde (%23,8), gen mutasyonu olmayan 29 hastanın 15'inde (%51,7) asbest maruziyeti vardı ve istatistiksel olarak gen mutasyonu varlığı ile asbest maruziyeti arasında anlamlı ilişki bulundu (**p=0,047**) (Tablo 26). Lojistik regresyon analizi ile de asbest maruziyeti olan hastalarda mutasyon daha az görüldü (OR:0,29; p=0,052; %95 CI 0,084-1,008).

Tablo 26. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Sigara, Asbest, Ek Malignite ve Soygeçmiş Analizleri.

	Mutasyon yok		Mutasyon var		p
	n:29	%	n:21	%	
Sigara öyküsü	22	%75,9	11	%52,4	0,084
Asbest maruziyeti	15	%51,7	5	%23,8	<b>0,047</b>
Ek malignite	4	%13,8	5	%23,8	0,464
Soygeçmiş öyküsü	2	%6,9	3	%14,3	0,638

Bir hastanın meme ve tiroid malignitesi, bir hastanın uterus ve cilt malignitesi akciğer adenokarsinomuna eşlik etmekteydi. Meme ve tiroid malignitesi olan hastanın EGFR ekson 21 pozitifliği, uterus ve cilt malignitesi olan hastanın ise ALK rearanjman pozitifliği saptandı.

Gen mutasyonu olan hastalarda TNM-8 evrelemesine göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,288).

Gen mutasyonu olan grupta tümör lokalizasyonları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,523) Ancak mutasyon olan olgularda en sık lezyon yerleşimi sağ alt lob (%28,6) iken mutasyon olmayan olgularda en sık lezyon yerleşimi sağ üst lob (%37,9) olarak bulundu (Tablo 27).

Tablo 27. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Tümör Lokalizasyonları.

	Mutasyon yok		Mutasyon var		p
	n:29	%	n:21	%	
<b>RUL</b>	11	%37,9	4	%19	0,523
<b>RML</b>	3	%10,3	3	%14,3	
<b>RLL</b>	4	%13,8	6	%28,6	
<b>LUL</b>	8	%27,6	5	%23,8	
<b>LLL</b>	3	%10,3	3	%14,3	

Gen mutasyonu olan 21 hastanın %47,6'sında (n=10) santral, %47,6'sında (n=10) periferik ve %4,8'inde (n=1) mikst yerleşimli tümör görüldü ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,084) (Tablo 28).

Tablo 28. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Tümör Santralitesi.

Tümörün santralitesi	Mutasyon yok		Mutasyon var		p
	n:29	%	n:21	%	
<b>Santral</b>	6	%20,7	10	%47,6	0,084
<b>Periferik</b>	18	%62,1	10	%47,6	
<b>Miks</b>	5	%17,2	1	%4,8	

Gen mutasyonu olan 21 hastanın %61,9'unda (n=13) solid, %38,1'inde (n=8) subsolid tümör saptanmıştır. Tümör yoğunluğu ile gen mutasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,815) (Tablo 29).

Tablo 29. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Tümör Dansitesi.

Tümör dansitesi	Mutasyon yok		Mutasyon var		p
	n:29	%	n:21	%	
<b>Solid</b>	17	%58,6	13	%61,9	0,815
<b>Subsolid</b>	12	%41,4	8	%38,1	

Gen mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında lenfanjitik karsinomatoz, peritümöral buzlu cam halosu, plevral ve perikardiyal efüzyon, pnömoni tipi tümör, spikülasyon, kalsifikasyon, kavitasyon, hava bronkogramı, vakuol işareti, nekroz, vasküler convergence varlığı, mediastinal ve hiler lenfadenopati, plevral temas, plevral kalınlaşma, tümör lobunda satellit nodül, başka lobda satellit nodül varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 30). Lojistik regresyon analizi ile de lenfanjitik karsinomatoz mutasyon için risk faktörü olarak bulunmadı.

Tablo 30. Gen Mutasyonu Olan Hastaların BT Bulguları-1.

	Mutasyon yok		Mutasyon var		p
	n:29	%	n:21	%	
<b>Lenfanjitik karsinomatoz</b>	5	%17,2	8	%38,1	0,097
<b>Peritümöral buzlu cam halosu</b>	13	%44,8	10	%47,6	0,845
<b>Plevral efüzyon</b>	6	%20,7	8	%38,1	0,176
<b>Perikardiyal efüzyon</b>	1	%3,4	1	%4,8	1,000
<b>Pnömonik infiltrasyon benzeri tümör</b>	6	%20,7	4	%19,0	1,000
<b>Spikülasyon</b>	17	%58,6	11	%52,4	0,661
<b>Kalsifikasyon</b>	2	%6,9	0	%0,0	0,503
<b>Kavitasyon</b>	2	%6,9	0	%0,0	0,503
<b>Hava bronkogramı</b>	6	%20,7	5	%23,8	1,000
<b>Vakuol işareti</b>	9	%31,0	4	%19,0	0,340
<b>Nekroz</b>	12	%41,4	6	%28,6	0,352
<b>Vasküler convergence varlığı</b>	5	%17,2	7	%33,3	0,189
<b>Mediastinal LAP</b>	14	%48,3	13	%61,9	0,340
<b>Hiler LAP</b>	14	%48,3	13	%61,9	0,340
<b>Plevral temas</b>	19	%65,5	10	%47,6	0,206
<b>Plevral kalınlaşma</b>	18	%62,1	10	%47,6	0,310
<b>Tümör lobunda satellit nodül</b>	7	%24,1	7	%33,3	0,475
<b>Başka lobda satellit nodül</b>	7	%24,1	8	%38,1	0,288

Gen mutasyonu olan hastaların tümör sınırları, tümör şekilleri, kontrastlanma paterni ve fibrozis dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 31).

Tablo 31. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Tümör Sınırları, Tümör Şekilleri ve Fibrozis Dağılımları.

		Mutasyon yok		Mutasyon var		p
		n:29	%	n:21	%	
<b>Tümör Sınırları</b>	<b>Belirsiz</b>	14	%48,3	11	%52,4	0,774
	<b>Belirli</b>	15	%51,7	10	%47,6	
<b>Tümör Şekilleri</b>	<b>Yuvarlak</b>	16	%55,2	11	%52,4	0,845
	<b>İrregüler</b>	13	%44,8	10	%47,6	
<b>Kontrastlanma paterni</b>	<b>Homojen</b>	10	%55,6	6	%50	0,765
	<b>Heterojen</b>	8	%44,4	6	%50	
<b>Peritümöral fokal fibrozis</b>		9	%31,0	6	%28,6	0,851
<b>Genel fibrozis</b>		5	%17,2	0	%0,0	0,066

Toplam 25 hastada (%50) akciğerlerde amfizematöz değişiklikler mevcutken, 12 hastada (%24) tümör alanı çevresinde (peri-tümöral) amfizem saptandı. Gen mutasyonu olan 21 hastanın %14,3'ünde (n=3) peritümöral amfizem, %62,1'inde (n=18) ise akciğerlerde amfizematöz değişiklikler saptandı. Tüm akciğerde amfizem yüzdesi ile gen mutasyonu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (**p=0,045**) (Tablo 32). Lojistik regresyon analizi ile akciğerde akciğerlerde amfizematöz değişiklikleri olan hastalarda mutasyon görülme oranı daha düşük bulundu (OR:0,30; p=0,048; %95 CI 0,094-0,992). Amfizem olan hastalardaki amfizem hacminin toplam akciğer hacmine oranı %2,38 hesaplandı ve amfizem hacmi ile gen mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 32).

Tablo 32. Gen Mutasyonu Olan Hastaların Amfizem Durumları.

<b>Amfizem</b>	Mutasyon yok		Mutasyon var		p
	n:29	%	n:21	%	
<b>Peritümöral Fokal amfizem</b>	3	%14,3	9	%31,0	0,171
<b>Genel amfizem</b>	18	%62,1	7	%33,3	<b>0,045</b>

Mediasten penceresinde maksimum tümör çapı (**p=0,048**), parankim penceresinde ise maksimum (**p=0,021**) ve minimum tümör çapı (**p=0,05**) gen mutasyonu bulunan ve bulunmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi (Tablo 33).

Lojistik regresyon analizi ile mediasten penceresinde maksimum tümör çapının (OR:0,96; **p=0,015**; %95 CI 0,930-0,992), parankim penceresinde maksimum tümör çapının (OR:0,96; **p=0,015**; %95 CI 0,929-0,992), ve parankim penceresinde minimum tümör çapının (OR:0,94; **p=0,018**; %95 CI 0,901-0,990) düşmesi mutasyon varlığını arttırdığı saptandı (Tablo 33).

Kontrastlı toraks BT'si elde olunan 14 hastanın minimum, maksimum, ortalama HU değerleri; skewness ve kurtosis değerleri hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 33).

Kontrastsız toraks BT'si elde olunan 20 hastada histogram analizi ile minimum, maksimum, ortalama dansite, skewnessness ve kurtosis değerleri hesaplandı. Minimum dansite, skewnessness ve kurtosis değerleri ile mutasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ortalama dansite (**p=0,012**) ve maksimum dansite (**p=0,01**) değerleri mutasyon varlığı olan grupta anlamlı derecede düşük saptandı (Tablo 33). Lojistik regresyon analizi ile kontrastsız ortalama HU (OR:0,94; p=0,041; %95 CI 0,893-0,998) ve kontrastsız maksimum HU (OR:0,95; **p=0,016**; %95 CI 0,924-0,992) değerlerinin düşmesi mutasyon varlığını artırıyor (Tablo 33).

Değişkenler tek değişkenli lojistik regresyon kullanılarak tarandı ve öngörücü faktörlerin çok değişkenli lojistik aşamalı regresyon modelini oluşturmak için ileri olasılık oranı (likelihood ratio (LR)) kullanıldı.

Tablo 33. Gen Mutasyonu Olan Hastaların BT Bulguları-2.

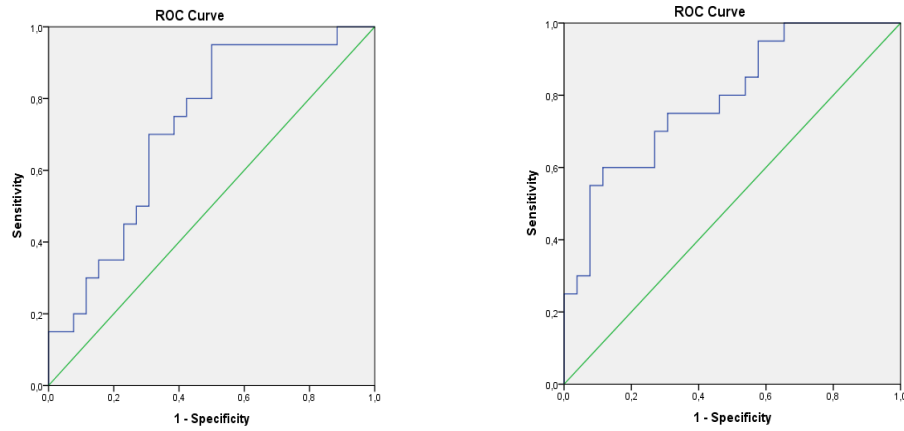
	Mutasyon yok			Mutasyon var			p
	n:29	A.O ± S.S	med (min – maks)	n:21	A.O ± S.S	med (min – maks)	
Amfizem yüzdesi	29	8,46 ± 6,03	6,75 (2-23)	21	7,14 ± 5,66	5,5 (1-15,5)	0,495
MaxTm_Mediasten	27	48,33 ± 4,49	49 (11 – 96,2)	18	29,66 ± 17,98	29,5 (5 – 78)	<b>0,048</b>
MinTm_Mediasten	27	33,24 ± 7,01	31(7,5 – 64,4)	18	20,9 ± 13,27	20 (3 – 57)	0,073
MaxTm_parankim	27	50,93 ± 4,43	49 (15 – 96,2)	18	32,52 ± 17,08	33 (11 – 79)	<b>0,021</b>
MinTm_Parankim	27	35,96 ± 6,85	32,7(10,1-64,4)	18	23,43 ± 12,5	21,75(8 – 58)	<b>0,05</b>
KontrastH_Ort_HU	17	61,18 ± 19,4	67,5(26,3-86,9)	14	43,64 ± 29,18	49,8(-41,6 – 75,8)	0,059
KontrastH_Min_HU	17	11,59 ± 4,63	13 (-62 – 57)	14	-9,29 ± 1,88	11 (-160 – 31)	0,161
KontrastH_Max_HU	17	107,53 ± 3,29	109 (69 – 148)	14	94,71 ± 33,12	100 (29 – 167)	0,539
KontrastH_Skewness	17	-0,19 ± 0,35	-0,17 (-1,23-0,3)	14	0,02 ± 0,31	-0,05 (-0,4 – 0,67)	0,149
KontrastH_Kurtosis	17	0,24 ± 0,89	-0,03 (-0,58-3,38)	14	0 ± 0,72	-0,03(-1,48-1,34)	0,653
Kontrastsız_Ort_HU	26	30,68 ± 12,2	32,1 (5,8 – 50,5)	20	14,28 ± 32,4	24,75(-103-45,6)	<b>0,012</b>
Kontrastsız_Min_HU	26	-7,04 ± 27,11	-2 (-90 – 31)	20	-20,05 ± 45,39	-6 (-182 – 25)	0,324
Kontrastsız_Max_HU	26	65,27 ± 21,3	67,5 (20 – 103)	20	45,25 ± 25,38	49 (-34 – 83)	<b>0,01</b>
Kontrastsız_Skewness	26	-0,26 ± 0,88	-0,04(-4,4 – 0,21)	20	-0,12 ± 0,42	-0,21(-0,75-1,34)	0,34
Kontrastsız_Kurtosis	26	2,25 ± 12,15	-0,02(-2,5-61,72)	20	-0,14 ± 0,59	-0,15(-1,45-1,22)	0,458

Cut-off değerlerini belirlemek ve lojistik regresyon modelinin performansını değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. Model oluşturmak için çok değişkenli analiz yapıldı; olasılık oranı (odds ratio (OR), %95 güven aralığı (Confidence Interval (CI)) ve eğri altındaki alan (EAA) hesaplandı. Youden indeksi kullanılarak optimal bir cut-off değeri belirlendi; cut-off değerinin %95 CI değerleri hesaplandı.

Tablo 34. Çok Değişkenli Lojistik Aşamalı Regresyon Modelleri.

Model		Wald	p	O.R.	95% C.I.for O.R.	
					Lower	Upper
1	Kontrastsız_Ort_HU	3,034	0,082	0,950	0,897	1,006
	ROI_alanı	2,327	0,127	0,986	0,969	1,004
	AMFİZEM_akciğer	2,199	0,138	0,264	0,045	1,536
	Cinsiyet	0,463	0,496	1,859	0,312	11,091
	Yer(1)	1,200	0,273	0,403	0,079	2,048
	Yer(2)	1,373	0,241	0,198	0,013	2,972
2	Kontrastsız_Ort_HU	2,661	0,103	0,953	0,900	1,010
	ROI_alanı	2,998	0,083	0,985	0,969	1,002
	AMFİZEM_akciğer	1,650	0,199	0,335	0,063	1,777
	Cinsiyet	0,831	0,362	2,209	0,402	12,135
3	Kontrastsız_Ort_HU	2,540	0,111	0,955	0,902	1,011
	ROI_alanı	3,327	0,068	0,985	0,968	1,001
	Cinsiyet	3,483	0,062	3,959	0,933	16,790
4	Kontrastsız_Ort_HU	3,983	0,046	0,944	0,893	0,999
	Cinsiyet	3,949	0,047	3,979	1,019	15,537
5	Cinsiyet	3,925	0,048	3,753	1,014	13,886
	ROI_alanı	4,719	0,030	0,982	0,967	0,998
6	ROI_alanı	3,489	0,062	0,984	0,968	1,001
	Kontrastsız_Ort_HU	2,602	0,107	0,955	0,902	1,010
7	<b>ROI_alanı</b>	4,792	<b>0,029</b>	0,982	0,966	0,998
	<b>Cinsiyet</b>	1,456	0,228	2,506	0,563	11,148
	<b>AMFİZEM_akciğer</b>	1,112	0,292	0,452	0,103	1,976
8	<b>Cinsiyet</b>	0,591	0,442	1,930	0,361	10,333
	<b>AMFİZEM_akciğer</b>	2,192	0,139	0,286	0,054	1,501
	<b>Kontrastsız_Ort_HU</b>	4,132	<b>0,042</b>	0,942	0,889	0,998
9	AMFİZEM_akciğer	3,582	0,058	0,291	0,081	1,045
	ROI_alanı	4,903	0,027	0,982	0,966	0,998
10	AMFİZEM_akciğer	3,576	0,059	0,290	0,080	1,046
	ROI_alanı	4,849	0,028	0,982	0,966	0,998
	Pnömoni tipi	0,008	0,930	0,931	0,186	4,662
11	AMFİZEM_akciğer	3,536	0,060	0,292	0,081	1,053
	ROI_alanı	4,899	0,027	0,982	0,966	0,998
	Hava bronkogramı	0,001	0,979	1,020	0,225	4,624
12	Lenfanjitik_Kars	2,468	0,116	3,082	0,757	12,556
	Buzlu cam opasitesi	0,072	0,789	1,220	0,285	5,226
	Hava bronkogramı	0,009	0,926	0,929	0,197	4,389
	Vakuol işareti	1,167	0,280	0,420	0,087	2,025

Çalışmamız kontrastsız BT görüntülerinde ortalama dansite değerinin EAA'sının 0,719 olduğunu gösterdi; kontrastsız ortalama dansite (Hounsfield unit, HU) değerinin kadın cinsiyet ve akciğerde genel amfizem varlığı modelini kullanan daha ileri analizler, 0,790 EAA ile sonuçlandı (**p=0,001**; %95 CI 0,660-0,921) (Grafik). Kontrastsız BT görüntülerinde ortalama HU değeri için cut-off değeri <33,30 HU olarak belirlendiğinde mutasyon varlığı için %95 duyarlı, %50 seçici olarak bulundu. Kontrastsız BT görüntülerinde ortalama HU değeri, kadın cinsiyet ve akciğerde genel amfizem varlığı modellenmesi için cut-off değeri >0,28 olarak belirlendiğinde mutasyon varlığı için %80 duyarlı, %50 seçici olarak bulundu.



Grafik 3. Kontrastsız ortalama HU değeri için çok değişkenli analiz grafiği.

## 6. EGFR Mutasyonuna Göre Değerlendirme

Gen mutasyonu (EGFR, ALK, ROS1) bulunduran 21 hastanın büyük bir çoğunluğu (%57, n=12) EGFR mutasyonu olarak saptandı ve bu sebeple tüm hasta popülasyonu EGFR (+) ve EGFR (-) olarak iki gruba ayrıldı.

EGFR (+) 12 hastanın %50(n=6)'si kadın, %50(n=6)'si erkekti; iki cinsiyet gen mutasyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,506) (Tablo 35).



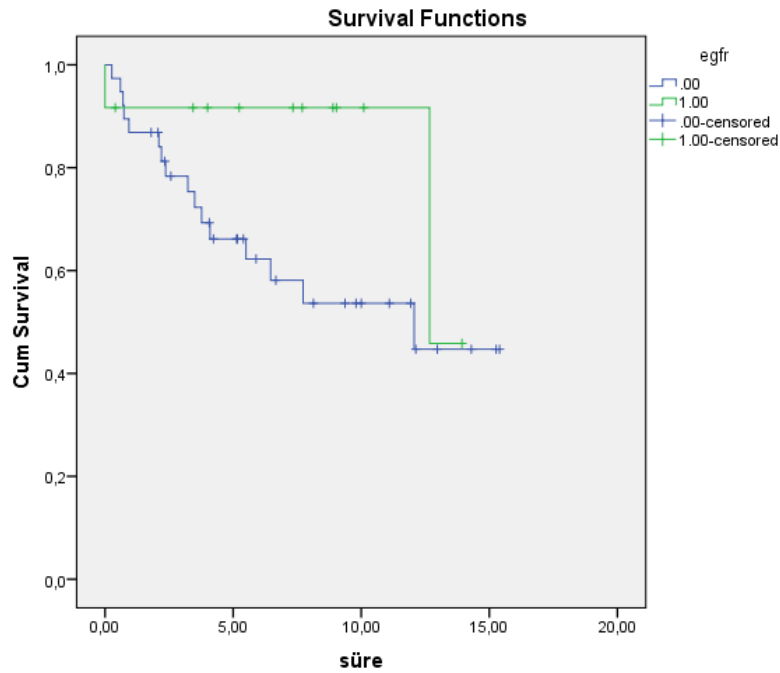
Tablo 35. EGFR (+) Hastaların Cinsiyet Dağılımları.

Cinsiyet	EGFR (-)		EGFR (+)		p
	n:38	%	n:12	%	
Erkek	24	%63,2	6	%50	0,506
Kadın	14	%36,8	6	%50	

Mart 2021 itibariyle EGFR (+) 12 hastanın 2'si hayatını kaybetmiş, 10 hasta ise yaşıyordu; hayatını kaybetmiş olan 2 hastanın ortalama sağ kalımı  $12,19 \pm 1,13$  ay (%95 CI: 9,96-14,42) hesaplandı. Gen mutasyonu olmayan 38 hastanın 16'sı hayatını kaybetmiş, 22'si ise yaşıyordu; hayatını kaybetmiş olan 16 hastanın ortalama sağ kalımı  $9,51 \pm 1,08$  ay (%95 CI: 7,39-11,62) hesaplandı. İki grup mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,152$ ) (Tablo 36).

Tablo 36. EGFR (+) Hastaların Mortalite Durumları (Mart 2021 İtibariyle).

	EGFR (-)			EGFR (+)			p
	n:	A.O±S.S	%95 CI	n:	A.O±S.S	%95 CI	
	38			12			
<b>Mortalite</b>	16	$9,51 \pm 1,08$	(7,39-11,62)	2	$12,19 \pm 1,13$	(9,96-14,42)	0,152



Grafik 4. EGFR (+) ve EGFR (-) hastaların ortalama yaşam süresi karşılaştırması.

EGFR (+) 12 hastanın yaş ortalaması 57,5±14,10 yıl; EGFR (-) 38 hastanın yaş ortalaması 64,39±11,38 yıl hesaplandı. İki grup arasında yaş anlamlı bulunmadı (p=0,091) (Tablo 37).

Sigara maruziyeti EGFR (+) 12 hastada %50 (n=6), gen mutasyonu olmayan 38 hastada %71,1 (n=27) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,294).

Eks-smoker süreleri açısından EGFR (+) ve EGFR (-) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p=0,381); paket/yıl süresi açısından EGFR (+) ve EGFR (-) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (**p=0,000**) (Tablo 37).

Tablo 37. EGFR (+) Hastaların Yaş, Paket Yıl ve Eks-Smoker Analizi.

	EGFR (-)			EGFR (+)			p
	n: 38	A.O ± S.S	med(min- maks)	n: 12	A.O ± S.S	med(min- maks)	
Yaş	38	64,39±11,38	65,5(40-89)	21	57,5±14,10	56(40-76)	0,091
Paket/yıl	27	63,96±39,85	50(10-200)	6	23,5±11,72	30(1-30)	<b>0,000</b>
Eks-smoker/yıl	6	12,50±10,01	11,5(3-30)	3	6,66±4,16	8(2-10)	0,381

EGFR (+) hastaların tanı anında smoker, eks-smoker, non-smoker olmaları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,175) (Tablo 38).

Tablo 38. EGFR (+) Hastaların Sigara Analizi.

Sigara Öyküsü	Tanı Anında	EGFR (-)		EGFR (+)		p
		n:38	%	n:12	%	
Yok	Non-smoker	11	%28,9	6	%50	0,175
Var	Eks-smoker	6	%15,8	3	%25	
	Smoker	21	%55,3	3	%25	

Meslek öyküleri EGFR (+) hastalarda anlamlı bulunmadı (p=0,967).

EGFR (+) hastaların sigara öyküsü, asbest maruziyeti, ek malignite ve soygeçmiş analizleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

EGFR (+) hastalarda TNM-8 evrelemesine göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,570).

EGFR (+) grupta tümör lokalizasyonları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,562).

EGFR (+) 12 hastanın %41,7'sinde (n=5) santral, %58,3'ünde (n=7) periferik yerleşimli tümör görüldü ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,154).

EGFR (+) 12 hastanın %50'sinde (n=6) solid, %50'inde (n=6) subsolid tümör saptandı. Tümör yoğunluğu açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,506).

EGFR (+) hastalarda lenfanjitik karsinomatoz, peritümöral buzlu cam halosu, plevral ve perikardiyal efüzyon, pnömonik infiltrasyon benzeri tümör, spikülasyon, kalsifikasyon, kavitezyon, hava bronkogramı, vakuol işareti, nekroz, vasküler convergenca varlığı, mediastinal ve hiler lenfadenopati, plevral temas, plevral kalınlaşma, tümör lobunda satellit nodül, başka lobda satellit nodül açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 39).

Tablo 39. EGFR (+) Hastaların BT Bulguları-1.

	EGFR (-)		EGFR (+)		p
	n:38	%	n:12	%	
<b>Lenfanjitik karsinomatoz</b>	8	%21,1	5	%41,7	0,256
<b>Peritümöral buzlu cam halosu</b>	15	%39,5	8	%66,7	0,099
<b>Plevral efüzyon</b>	10	%26,3	4	%33,3	0,718
<b>Perikardiyal efüzyon</b>	1	%2,6	1	%8,3	0,426
<b>Pnömonik infiltrasyon benzeri tümör</b>	7	%18,4	3	%25	0,686
<b>Spikülasyon</b>	22	%57,9	6	%50	0,631
<b>Kalsifikasyon</b>	2	%5,3	0	%0	1,000
<b>Kavitezyon</b>	2	%5,3	0	%0	1,000
<b>Hava bronkogramı</b>	8	%21,1	3	%25	1,000
<b>Vakuol işareti</b>	10	%26,3	3	%25	1,000
<b>Nekroz</b>	15	%39,5	3	%25	0,497
<b>Vasküler convergenca varlığı</b>	7	%18,4	5	%41,7	0,129
<b>Mediastinal LAP</b>	21	%55,3	6	%50	0,750
<b>Hiler LAP</b>	20	%52,6	7	%58,3	0,730
<b>Plevral temas</b>	23	%60,5	6	%50	0,520
<b>Plevral kalınlaşma</b>	20	%52,6	8	%66,7	0,393
<b>Tümör lobunda satellit nodül</b>	10	%26,3	4	%33,3	0,718
<b>Başka lobda satellit nodül</b>	10	%26,3	5	%41,7	0,471

EGFR (+) hastaların tümör sınırları, tümör şekilleri, kontrastlanma paterni ve fibrozis dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 40).

Tablo 40. EGFR (+) Hastaların Tümör Sınırları, Tümör Şekilleri ve Fibrozis Dağılımları.

		EGFR (-)		EGFR (+)		p
		n:38	%	n:12	%	
<b>Tümör Sınırları</b>	<b>Belirsiz</b>	20	%52,6	5	%41,7	0,508
	<b>Belirli</b>	18	%47,4	7	%58,3	
<b>Tümör şekilleri</b>	<b>Yuvarlak</b>	22	%57,9	5	%41,7	0,325
	<b>İrregüler</b>	16	%42,1	7	%58,3	
<b>Kontrastlanma paterni</b>	<b>Homojen</b>	14	%58,3	2	%33,3	0,378
	<b>Heterojen</b>	10	%41,7	4	%66,7	
<b>Peritümöral fokal fibrozis</b>		11	%28,9	4	%33,3	1,000
<b>Genel fibrozis</b>		5	%13,2	0	%0	0,319

EGFR (+) 12 hastanın %8,3'ünde (n=1) peritümöral fokal amfizem, %25'inde (n=3) tüm akciğerde yaygın amfizem saptandı. Tüm akciğerde yaygın amfizem istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,047**) (Tablo 41). Amfizem olan hastalarda mevcut amfizem hacminin toplam akciğer hacmine oranı hesaplanamadı (Tablo 41).

Tablo 41. EGFR (+) Hastaların Amfizem Durumları.

<b>Amfizem</b>	EGFR (-)		EGFR (+)		p
	n:38	%	n:12	%	
<b>Peritümöral Fokal amfizem</b>	11	%28,9	1	%8,3	0,248
<b>Genel amfizem</b>	22	%57,9	3	%25	<b>0,047</b>

EGFR (+) 12 hastanın 11 tanesinin mediasten ve parankim penceresinde tümörün en geniş ve en dar olduğu kesitteki (aksiyel, koronal veya sagittal planda)

maksimum ve minimum boyutları ölçüldü ancak 1 hastanın tüm lobu tutan pnömoni-atelektazi nedeni ile boyut ölçülemedi.

Mediasten penceresinde maksimum tümör çapı (**p=0,02**) ve minimum tümör çapı (**0,016**); parankim penceresinde ise minimum tümör çapı (**p=0,022**) istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 42).

12 hastanın ilgilenilen bölge (region of interest=ROI) alanı ölçümü yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,015**) (Tablo 42).

Kontrastlı toraks BT'si elde olunan 8 hastanın minimum, maksimum, ortalama HU değerleri; skewness ve kurtosis değerleri hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 42).

Kontrastsız toraks BT tetkiki elde olunan 11 hastanın minimum, maksimum, ortalama HU değerleri; skewness ve kurtosis değerleri hesaplandı; minimum, maksimum, ortalama HU ve skewness değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmazken ve kontrastsız Kurtosis değeri anlamlı saptandı (**p=0,038**) (Tablo 42).

Tablo 42. EGFR (+) Hastaların BT Bulguları-2.

	EGFR (-)			EGFR (+)			p
	n:	A.O ± S.S	med (min – maks)	n:	A.O ± S.S	med (min – maks)	
	<b>38</b>			<b>12</b>			
Amfizem yüzdesi	22	8,35 ± 5,96	6,75 (2 – 23)	3	6,17 ± 5,53	5,5 (1 – 12)	-
MaxTm_Mediasten	34	44,76 ± 24,72	42,05 (11 – 96,2)	11	28,8 ± 16,04	31 (5 – 51)	<b>0,02</b>
MinTm_Mediasten	34	31,63 ± 16,83	30,25 (7,5 – 64,4)	11	18,02 ± 11,32	20 (3 – 40)	<b>0,016</b>
MaxTm_parankim	34	47,14 ± 24,74	42,5 (15 – 96,2)	11	32,53 ± 14,72	34 (11 – 52)	0,094
MinTm_Parankim	34	34,05 ± 16,78	31 (10,1 – 64,4)	11	21,37 ± 10,52	22,5 (8 – 41)	<b>0,022</b>
ROI alanı	36	68,81 ± 47,6	50,5 (8 -176)	12	34,7 ± 27,47	25,3 (11,3 – 113)	<b>0,015</b>
Kontrastlı_Ort_HU	23	56,71 ± 20,42	57,7 (12,5 -86,9)	8	43,34 ± 36,28	49,8 (-41,6 – 75,8)	0,437
Kontrastlı_Min_HU	23	9,78 ± 30,41	12 (-62 -57)	8	-19,75± 67,62	15,5 (-160 – 31)	0,464
Kontrastlı_Max_HU	23	101,96 ± 6,32	102 (29 – 148)	8	101,13 ± 35,76	104,5 (41 – 167)	0,945
Kontrastlı_Skewness	23	-0,14 ± 0,33	-0,1 (-1,23 – 0,43)	8	0,03 ± 0,38	-0,08 (-0,4 – 0,67)	0,52
Kontrastlı_Kurtosis	23	0,17 ± 0,84	-0,03 (-0,76 – 3,38)	8	0,02 ± 0,79	-0,03 (-1,48 – 1,34)	0,982
Kontrastsız_Ort_HU	35	28,11 ± 1,87	27,6 (5,5 – 50,5)	11	9,02 ± 43,43	28 (-103 – 45,6)	0,333
Kontrastsız_Min_HU	35	-7,17 ± 23,47	-5 (-90 – 31)	11	-30,27 ± 60,2	-5 (-182 – 25)	0,525
Kontrastsız_Max_HU	35	60,74 ± 0,89	60 (19 – 103)	11	43,27 ± 32,75	49 (-34 – 83)	0,137
Kontrastsız_Skewness	35	-0,19 ± 0,8	-0,09 (-4,4 – 1,34)	11	-0,22 ± 0,26	-0,21 (-0,75 – 0,12)	0,24
Kontrastsız_Kurtosis	35	1,71 ± 10,46	-0,01 (-2,5 – 61,72)	11	-0,38 ± 0,48	-0,29 (-1,45 – 0,19)	<b>0,038</b>

EGFR (+) 12 hastadan 7 tanesinde ekson 21 kodon 858 mutasyonu, 5 tanesinde ise ekson 19 delesyon mutasyonu saptandı. Ekson 19 delesyonu olan hastaların radyolojik parametreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Ekson 21 mutasyonu olan hastalardan kontrastlı toraks BT'si elde olunan 6 hastanın maksimum ve ortalama HU değerleri; skewness değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 43).

Tablo 43. EGFR Ekson 21 (+) Hastaların BT Bulguları.

	EKSON 21 (-)			EKSON 21 (+)			p
	n: 43	A.O ± S.S	med (min – maks)	n: 7	A.O ± S.S	med (min – maks)	
Amfizem yüzdesi	23	8,51 ± 5,87	7 (2 – 23)	2	3,25 ± 3,18	3,25 (1 – 5,5)	-
MaxTm_Mediasten	38	43,41 ± 23,77	38,75 (11 – 96,2)	7	27,04 ± 19,9	29 (5 – 51)	0,101
MinTm_Mediasten	38	30,5 ± 16,26	27,5 (7,5 – 64,4)	7	16,39 ± 14,17	14 (3 – 40)	<b>0,027</b>
MaxTm_parankim	38	45,89 ± 23,75	41 (15 – 96,2)	7	30,97±18,01	34 (11 – 52)	0,123
MinTm_Parankim	38	32,94 ± 16,24	29,5 (10,1 – 64,4)	7	20,16 ± 12,97	21 (8 – 41)	<b>0,045</b>
ROI_alanı	41	66,42 ± 46,57	50 (8 – 176)	7	24,34 ± 10,98	22,6 (11,3 – 45)	<b>0,007</b>
Kontrastlı_Ort_HU	26	56,52 ± 19,84	56,4 (12,5 – 86,9)	5	36,32 ± 44,43	52,4 (-41,6 – 67,5)	0,417
Kontrastlı_Min_HU	26	7,27 ± 33,66	11,5 (-78 – 57)	5	-24,4 ± 79,03	20 (-160 – 26)	0,62
Kontrastlı_Max_HU	26	103,62 ± 28,49	105 (29 – 167)	5	92 ± 28,91	100 (41 – 110)	0,696
Kontrastlı_Skewness	26	-0,15 ± 0,31	-0,11 (-1,23 – 0,43)	5	0,16 ± 0,41	-0,04 (-0,24 – 0,67)	0,214
Kontrastlı_Kurtosis	26	0,17 ± 0,79	-0,01 (-0,76 – 3,38)	5	-0,08 ± 1	-0,06 (-1,48 – 1,34)	0,696
Kontrastsız_Ort_HU	40	28,53 ± 11,56	27,95 (5,5 – 50,5)	6	-9,68 ± 52,68	12,05 (-103 – 31,3)	<b>0,03</b>
Kontrastsız_Min_HU	40	-6,4 ± 23,03	-4,5 (-90 – 31)	6	-54,67± 72,93	-45,5 (-182 – 13)	0,132
Kontrastsız_Max_HU	40	61,03 ± 20,05	61,5 (19 – 103)	6	26,83 ± 35,62	48 (-34 – 50)	<b>0,012</b>
Kontrastsız_Skewness	40	-0,17 ± 0,75	-0,08 (-4,4 – 1,34)	6	-0,39 ± 0,23	-0,35 (-0,75 - -0,11)	<b>0,015</b>
Kontrastsız_Kurtosis	40	1,45 ± 9,79	-0,03 (-2,5 – 61,72)	6	-0,38 ± 0,56	-0,23 (-1,45 – 0,19)	0,203

## 7. ALK Mutasyonuna Göre Değerlendirme

ALK (+) 7 hastanın %85,7'si (n=6) kadın, %14,3'ü (n=1) erkekti; iki cinsiyet gen mutasyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,012$ ) (Tablo 44).

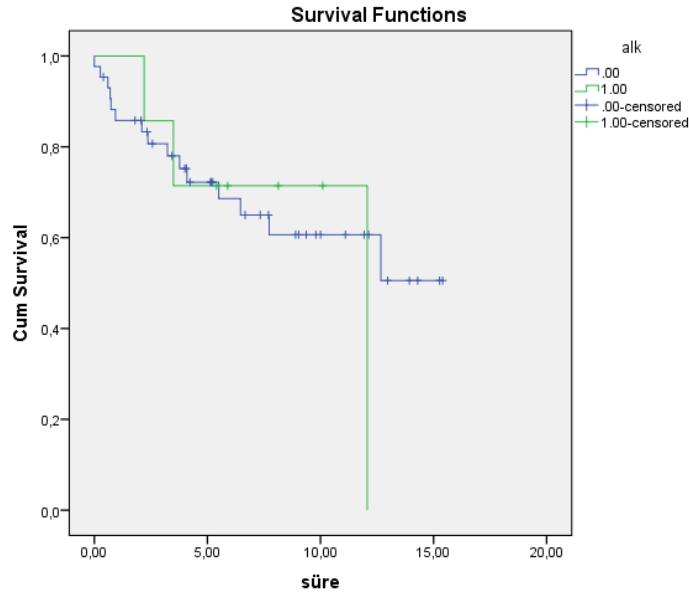
Tablo 44. ALK (+) Hastaların Cinsiyet Dağılımları.

Cinsiyet	ALK (-)		ALK (+)		p
	n:43	%	n:7	%	
Erkek	29	%67,4	1	%14,3	<b>0,012</b>
Kadın	14	%32,6	6	%85,7	

Mart 2021 itibariyle ALK (+) 7 hastanın 3'ü hayatını kaybetmiş, 4 hasta ise yaşıyordu; hayatını kaybetmiş olan 3 hastanın ortalama sağ kalımı  $9,43\pm 1,93$  ay (%95 CI: 5,64-13,22) hesaplandı. ALK (-) 43 hastanın 15'i hayatını kaybetmiş, 28'i ise yaşıyordu; hayatını kaybetmiş olan 15 hastanın ortalama sağ kalımı  $10,33\pm 1,02$  ay (%95 CI: 8,33-12,33) hesaplandı. ALK (+) olan grupta sağ kalım ALK (-) olan gruba göre daha düşük olmakla birlikte iki grup mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,819$ ) (Tablo 45).

Tablo 45. ALK (+) Hastaların Mortalite Durumları (Mart 2021 İtibariyle).

	ALK (-)			ALK (+)			p
	n:43	A.O±S.S	%95 CI	n:7	A.O±S.S	%95 CI	
Mortalite	15	$10,33\pm 1,02$	(8,33-12,33)	3	$9,43\pm 1,93$	(5,64-13,22)	0,819



Grafik 5. ALK (+) ve ALK (-) hastaların ortalama yaşam süresi karşılaştırması.

ALK (+) 7 hastanın yaş ortalaması 65,85±12,72 yıl; ALK (-) 43 hastanın yaş ortalaması 62,23±12,31 yıl hesaplandı. İki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,763) (Tablo 46).

Paket/yıl ve eks-smoker süreleri hasta sayısı az olduğu için hesaplanamadı (Tablo 46).

Tablo 46. ALK (+) Hastaların Yaş, Paket Yıl ve Eks-Smoker Analizi.

	ALK (-)			ALK (+)			p
	n: 43	A.O ± S.S	med(min- maks)	n: 7	A.O ± S.S	med(min- maks)	
Yaş	43	62,23±12,31	65(40-83)	7	65,85±12,72	64(48-89)	0,763
Paket/yıl	30	56,76±40,24	50(1-200)	3	55,00±39,05	75(10-80)	-
Eks-smoker/yıl	8	10±9,11	8(2-30)	1	-	-	-

Sigara maruziyeti ALK (+) 7 hastada %42,9 (n=3), gen mutasyonu olmayan 43 hastada %69,8 (n=30) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,210) (Tablo 47).

ALK (+) hastaların tanı anında smoker, eks-smoker, non-smoker olmaları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,387).

Meslek öyküleri ALK (+) hastalarda anlamlı bulunmadı (p=0,707).

ALK (+) hastaların sigara öyküsü, asbest maruziyeti ve ek malignite analizleri anlamlı bulunmazken; soygeçmiş öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,016**) (Tablo 47).

Tablo 47. ALK (+) Hastaların Sigara, Asbest, Ek Malignite Ve Soygeçmiş Analizleri.

	ALK (-)		ALK (+)		p
	n:43	%	n:7	%	
Sigara öyküsü	30	%69,8	3	%42,9	0,210
Asbest maruziyeti	18	%41,9	2	%28,6	0,687
Ek malignite	7	%16,3	2	%28,6	0,595
Soygeçmiş öyküsü	2	%4,7	3	%42,9	<b>0,016</b>



ALK (+) hastalarda TNM-8 evrelemesine göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,396).

ALK (+) grupta lobar yerleşimler açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,714).

ALK (+) 7 hastanın %57,1'inde (n=4) santral, %42,9'unda (n=3) periferik yerleşimli tümör görüldü ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,180).

ALK (+) 7 hastanın %85,7'sinde (n=6) solid, %14,3'ünde (n=1) subsolid tümör saptandı. Tümör yoğunluğu açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,219).

ALK (+) hastalarda peritümöral buzlu cam halosu varlığı anlamlı bulunurken (**p=0,011**); lenfanjitik karsinomatoz, plevral ve perikardiyal efüzyon, pnömonik infiltrasyon benzeri tümör, spikülasyon, kalsifikasyon, kavitasyon, hava bronkogramı, vakuol işareti, nekroz, vasküler convergence varlığı, mediastinal ve hiler lenfadenopati, plevral temas, plevral kalınlaşma, tümör lobunda satellit nodül, başka lobda satellit nodül açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 48).

Tablo 48. ALK (+) Hastaların BT Bulguları-1.

	ALK (-)		ALK (+)		p
	n:43	%	n:7	%	
<b>Lenfanjitik karsinomatoz</b>	11	%25,6	2	%28,6	1,000
<b>Peritümöral buzlu cam halosu</b>	23	%53,5	0	%0	<b>0,011</b>
<b>Plevral efüzyon</b>	12	%27,9	2	%28,6	1,000
<b>Perikardiyal efüzyon</b>	2	%4,7	0	%0	1,000
<b>Pnömonik infiltrasyon benzeri tümör</b>	10	%23,3	0	%0	0,319
<b>Spikülasyon</b>	25	%58,1	3	%42,9	0,684
<b>Kalsifikasyon</b>	2	%4,7	0	%0	1,000
<b>Kavitasyon</b>	2	%4,7	0	%0	1,000
<b>Hava bronkogramı</b>	11	%25,6	0	%0	0,324
<b>Vakuol işareti</b>	12	%27,9	1	%14,3	0,660
<b>Nekroz</b>	16	%37,2	2	%28,6	1,000
<b>Vasküler convergence varlığı</b>	9	%20,9	3	%42,9	0,337
<b>Mediastinal LAP</b>	21	%48,8	6	%85,7	0,107
<b>Hiler LAP</b>	22	%51,2	5	%71,4	0,430
<b>Plevral temas</b>	26	%60,5	3	%42,9	0,434
<b>Plevral kalınlaşma</b>	26	%60,5	2	%28,6	0,217
<b>Tümör lobunda satellit nodül</b>	12	%27,9	2	%28,6	1,000
<b>Başka lobda satellit nodül</b>	13	%30,2	2	%28,6	1,000

ALK (+) hastaların tümör sınırları, tümör şekilleri, kontrastlanma paterni ve fibrozis dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 49).

Tablo 49. ALK (+) Hastaların Tümör Sınırları, Tümör Şekilleri ve Fibrozis Dağılımları.

		ALK (-)		ALK (+)		p
		n:43	%	n:7	%	
<b>Tümör Sınırları</b>	<b>Belirsiz</b>	21	%48,8	4	%57,1	1,000
	<b>Belirli</b>	22	%51,2	3	%42,9	
<b>Tümör şekilleri</b>	<b>Yuvarlak</b>	21	%48,8	6	%85,7	0,107
	<b>İrregüler</b>	22	%51,2	1	%14,3	
<b>Kontrastlanma paterni</b>	<b>Homojen</b>	13	%50	3	%75	0,602
	<b>Heterojen</b>	13	%50	1	%25	
<b>Peritümöral fokal fibrozis</b>		13	%30,2	2	%28,6	1,000
<b>Genel fibrozis</b>		5	%11,6	0	%0	1,000

ALK (+) 7 hastanın %14,3'ünde (n=1) peritümöral fokal amfizem, %28,6'sında (n=2) tüm akciğerde yaygın amfizem saptandı ve istatistiksel anlamlı bulunmadı. Amfizem olan hastalarda mevcut amfizem hacminin toplam akciğer hacmine oranı hesaplanamadı.

ALK (+) 7 hastanın 6 tanesinin mediasten ve parankim penceresinde tümörün en geniş ve en dar olduğu kesitteki (aksiyel, koronal veya sagittal planda) maksimum ve minimum boyutları ölçüldü ve istatistiksel anlamlılık saptanmadı. 1 hastanın tüm lobu tutan pnömoni-atelektazi nedeni ile boyut ölçülemedi (Tablo 50).

7 hastanın ilgilenilen bölge (region of interest=ROI) alanı ölçümü yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,014**) (Tablo 50).

Kontrastlı toraks BT'si elde olunan 4 hastanın minimum, maksimum, ortalama HU değerleri; skewness ve kurtosis değerleri hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 50).

Kontrastsız toraks BT'si elde olunan 7 hastanın minimum, maksimum, ortalama dansite (HU) değerleri; Skewness ve Kurtosis değerleri hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 50).

Tablo 50. ALK (+) Hastaların BT Bulguları-2.

	ALK (-)			ALK (+)			p
	n: 43	A.O ± S.S	med (min – maks)	n: 7	A.O ± S.S	med (min – maks)	
Amfizem yüzdesi	23	8,23 ± 5,93	6,5 (1 – 23)	2	6,5 ± 6,36	6,5 (2 – 11)	-
MaxTm_Mediasten	39	43,3 ± 24,46	41,1 (5 – 96,2)	6	25 ± 8,67	27,5 (14 – 34)	0,114
MinTm_Mediasten	39	29,5 ± 17,34	28 (3 – 64,4)	6	20,5 ± 7,97	21 (11 – 31)	0,286
MaxTm_parankim	39	46,18 ± 23,96	43 (11 – 96,2)	6	26,6 ± 8,14	29 (16,6 – 34)	0,074
MinTm_Parankim	39	32,36 ± 16,91	30 (8 – 64,4)	6	21,77 ± 7,54	22 (12,6 – 31)	0,17
ROI_alanı	41	64,56 ± 44,74	48 (11,3 – 176)	7	35,21± 46,26	22 (8 – 139,3)	<b>0,014</b>
Kontrastlı_Ort_HU	27	54,59 ± 25,92	55,1 (-41,6 – 86,9)	4	44,28±23,21	49,9 (12,5 – 64,8)	0,316
Kontrastlı_Min_HU	27	1,07 ± 46,85	12 (-160 – 57)	4	9,5 ± 8,35	11 (-2 – 18)	0,67
Kontrastlı_Max_HU	27	105,22 ± 25,91	108 (41 – 167)	4	78,25± 37,43	83,5 (29 – 117)	0,214
Kontrastlı_Skewness	27	-0,1 ± 0,37	-0,12 (-1,23 – 0,67)	4	-0,06 ± 0,03	-0,05 (-0,1 – -0,03)	0,476
Kontrastlı_Kurtosis	27	0,18 ± 0,86	0,01 (-1,48 – 3,38)	4	-0,21 ± 0,29	-0,28 (-0,45 – 0,15)	0,193
Kontrastsız_Ort_HU	39	23,76 ± 26,28	28,8 (-103 – 50,5)	7	22,34± 8,64	25,7 (5,5 – 31,7)	0,239
Kontrastsız_Min_HU	39	-13,59 ± 39,4	-5 (-182 – 31)	7	-7,71 ± 6,21	-7 (-17 – 0)	0,697
Kontrastsız_Max_HU	39	57,87 ± 26,15	60 (-34 – 103)	7	49,29± 16,75	49 (19 – 70)	0,264
Kontrastsız_Skewness	39	-0,21 ± 0,77	-0,09 (-4,4 – 1,34)	7	-0,13 ± 0,22	-0,2 (-0,34 – 0,23)	0,929
Kontrastsız_Kurtosis	39	1,43 ± 9,93	-0,1 (-2,5 – 61,72)	7	-0,04 ± 0,46	-0,02 (-0,68 – 0,62)	0,719

## 8. ROS1 Mutasyonuna Göre Değerlendirme

ROS1 (+) 5 hastanın %60(n=3)'ü kadın, %40(n=2)'ü erkekti; iki cinsiyet gen mutasyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000) (Tablo 51).

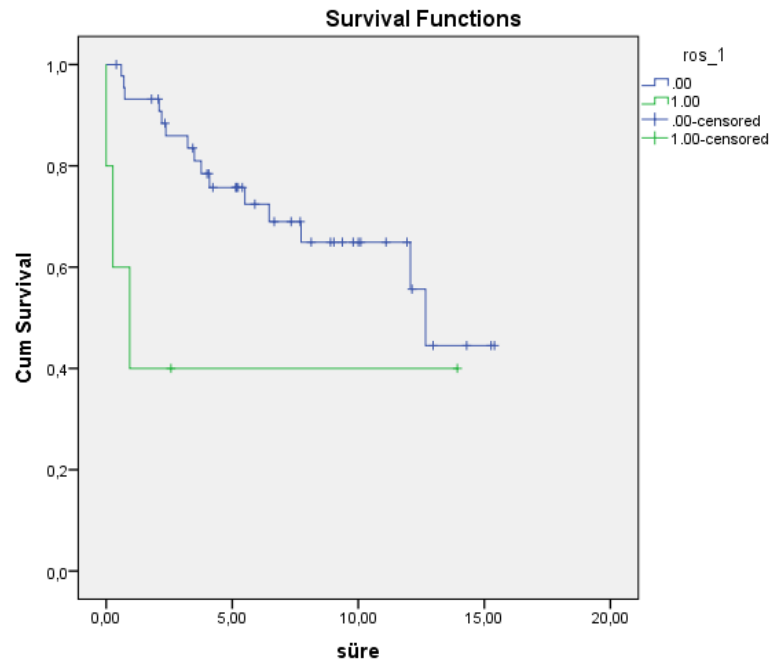
Tablo 51. ROS1 (+) Hastaların Cinsiyet Dağılımları.

Cinsiyet	ROS1 (-)		ROS1 (+)		p
	n:45	%	n:5	%	
Erkek	27	%60	3	%60	1,000
Kadın	18	%40	2	%40	

Mart 2021 itibariyle ROS1 (+) 5 hastanın 3'ü hayatını kaybetmiş, 2 hasta ise yaşıyordu; hayatını kaybetmiş olan 3 hastanın ortalama sağ kalımı  $5,81 \pm 2,96$  ay (%95 CI: 0,00-11,63) hesaplandı. Gen mutasyonu olmayan 45 hastanın 15'i hayatını kaybetmiş, 30'u ise yaşıyordu; hayatını kaybetmiş olan 15 hastanın ortalama sağ kalımı  $10,68 \pm 0,93$  ay (%95 CI: 8,84-12,52) hesaplandı. İki grup mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,072$ ) (Tablo 52).

Tablo 52. ROS1 (+) Hastaların Mortalite Durumları (Mart 2021 İtibariyle).

	ROS1 (-)			ROS1 (+)			p
	n:	A.O±S.S	%95 CI	n:	A.O±S.S	%95 CI	
<b>Mortalite</b>	15	10,68±0,93	(8,84-12,52)	3	5,81±2,96	(0,00-11,63)	0,072



Grafik 6. ROS1 (+) ve ROS1 (-) hastaların ortalama yaşam süresi karşılaştırması.

ROS1 (+) 5 hastanın yaş ortalaması  $66,20 \pm 10,08$  yıl; ROS1 (-) 45 hastanın yaş ortalaması  $62,35 \pm 12,56$  yıl hesaplandı. İki grup arasında yaş anlamlı bulunmadı ( $p=0,508$ ) (Tablo 53).

Paket/yıl ve eks-smoker süreleri hasta sayısı az olduğu için hesaplanamadı (Tablo 53).

Tablo 53. ROS1 (+) Hastaların Yaş, Paket Yıl ve Eks-Smoker Analizi.

	ROS1 (-)			ROS1 (+)			p
	N: 45	A.O ± S.S	med(min- maks)	N: 5	A.O ± S.S	med(min- maks)	
Yaş	45	62,35±12,56	64(40-89)	5	66,20±10,08	65(55-77)	0,508
Paket/yıl	30	54,26±37,33	50(1-200)	3	80,00±62,44	60(30-150)	-
Eks-smoker/yıl	7	9,00±4,76	8(3-15)	2	16,00±19,79	16(2-30)	-

Tanı anında ROS1 (+) 5 hastanın 1'i smoker, 2'si eks-smoker, 2'si non-smokerdi ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,310).

Meslek öyküleri ROS1 (+) hastalarda anlamlı bulunmadı (p=0.467).

Sigara maruziyeti ROS1 (+) 5 hastada %60 (n=3), gen mutasyonu olmayan 45 hastada %66,7 (n=30) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=1,000) (Tablo 54).

ROS1 (+) hastaların sigara öyküsü, asbest maruziyeti, ek malignite ve soygeçmiş analizleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 54).

Tablo 54. ROS1 (+) Hastaların Sigara, Asbest, Ek Malignite ve Soygeçmiş Analizleri.

	ROS1 (-)		ROS1 (+)		p
	n:45	%	n:5	%	
<b>Sigara öyküsü</b>	30	%66,7	3	%60	1,000
<b>Asbest maruziyeti</b>	18	%40	2	%40	1,000
<b>Ek malignite</b>	9	%20	0	%0	0,570
<b>Soygeçmiş öyküsü</b>	5	%11,1	0	%0	1,000

ROS1 (+) hastalarda TNM-8 evrelemesine göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,214).

ROS1 (+) grupta tümör lokalizasyonları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,009) (Tablo 55).

Tablo 55. ROS1 (+) Hastaların Tümör Lokalizasyonları.

	ROS1 (-)		ROS1 (+)		p
	n:45	%	n:5	%	
<b>RUL</b>	15	%33,3	0	%0	<b>0,009</b>
<b>RML</b>	5	%11,1	1	%20	
<b>RLL</b>	6	%13,3	4	%80	
<b>LUL</b>	13	%28,9	0	%0	
<b>LLL</b>	6	%13,3	0	%0	

ROS1 (+) 5 hastanın %40'ında (n=2) santral, %40'ında (n=2) periferel, %20'sinde (n=1) miks yerleşimli tümör görüldü ve istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,728).

ROS1 (+) 5 hastanın %80'inde (n=4) solid, %20'sinde (n=1) subsolid tümör saptandı. Tümör yoğunluğu açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,636).

ROS1 (+) hastalarda lenfanjitik karsinomatoz, peritümöral buzlu cam halosu, perikardiyal efüzyon, pnömonik infiltrasyon benzeri tümör, spikülasyon, kalsifikasyon, kavitasyon, hava bronkogramı, vakuol işareti, nekroz, vasküler convergence varlığı, mediastinal ve hiler lenfadenopati, plevral temas, plevral kalınlaşma, tümör lobunda satellit nodül açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken plevral efüzyon (**p=0,018**) ve başka lobda satellit nodül (**p=0,024**) varlığı anlamlı saptandı (Tablo 56).

Tablo 56. ROS1 (+) Hastaların BT Bulguları-1.

	ROS1 (-)		ROS1 (+)		p
	n:45	%	n:5	%	
Lenfanjitik karsinomatoz	10	%22,2	3	%60	0,103
Peritümöral buzlu cam halosu	19	%42,2	4	%80	0,167
Plevral efüzyon	10	%22,2	4	%80	<b>0,018</b>
Perikardiyal efüzyon	2	%4,4	0	%0	1,000
Pnömonik infiltrasyon benzeri tümör	8	%17,8	2	%40	0,258
Spikülasyon	25	%55,6	3	%60	1,000
Kalsifikasyon	2	%4,4	0	%0	1,000
Kavitasyon	2	%4,4	0	%0	1,000
Hava bronkogramı	9	%20	2	%40	0,301
Vakuol işareti	13	%28,9	0	%0	0,309
Nekroz	16	%35,6	2	%40	1,000
Vasküler convergence varlığı	12	%26,7	0	%0	0,319
Mediastinal LAP	24	%53,3	3	%60	1,000
Hiler LAP	24	%53,3	3	%60	1,000
Plevral temas	26	%57,8	3	%60	1,000
Plevral kalınlaşma	25	%55,6	3	%60	1,000
Tümör lobunda satellit nodül	11	%24,4	3	%60	0,126
Başka lobda satellit nodül	11	%24,4	4	%80	<b>0,024</b>

ROS1 (+) hastaların tümör sınırları, tümör şekilleri, kontrastlanma paterni ve fibrozis dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 57).

Tablo 57. ROS1 (+) Hastaların Tümör Sınırları, Tümör Şekilleri ve Fibrozis Dağılımları.

		ROS1 (-)		ROS1 (+)		p
		n:45	%	n:5	%	
<b>Tümör Sınırları</b>	<b>Belirsiz</b>	22	%48,9	3	%60	1,000
	<b>Belirli</b>	23	%51,1	2	%40	
<b>Tümör şekilleri</b>	<b>Yuvarlak</b>	25	%55,6	2	%40	0,651
	<b>İrregüler</b>	20	%44,4	3	%60	
<b>Kontrastlanma paterni</b>	<b>Homojen</b>	14	%53,8	2	%40	1,000
	<b>Heterojen</b>	12	%46,2	2	%40	
<b>Peritümöral fokal fibrozis</b>		14	%31,1	1	%20	1,000
<b>Genel fibrozis</b>		5	%11,1	0	%0	1,000

ROS1 (+) 5 hastanın %20'sinde (n=1) peritümöral fokal amfizem, %40'ında (n=2) tüm akciğerde yaygın amfizem saptandı ve istatistiksel anlamlı bulunmadı (Tablo 58). Amfizem olan hastalarda mevcut amfizem hacminin toplam akciğer hacmine oranı hesaplanmadı.

Tablo 58. ROS1 (+) Hastaların Amfizem Durumları.

<b>Amfizem</b>	ROS1 (-)		ROS1 (+)		p
	n:45	%	n:5	%	
<b>Peritümöral Fokal amfizem</b>	11	%24,4	1	%20	1,000
<b>Genel amfizem</b>	23	%51,1	2	%40	1,000

ROS1 (+) 5 hastanın 4 tanesinin mediasten ve parankim penceresinde tümörün en geniş ve en dar olduğu kesitteki (aksiyel, koronal veya sagittal planda) maksimum ve minimum boyutları ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı; 1 hastanın tüm lobu tutan pnömoni-atelektazi nedeni ile boyut ölçülemedi (Tablo 59).



Kontrastlı toraks BT'si elde olunan 5 hastanın minimum, maksimum, ortalama HU değerleri; skewness ve kurtosis değerleri hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 59).

Kontrastsız toraks BT'si elde olunan 4 hastanın minimum, maksimum, ortalama HU değerleri; Skewness ve Kurtosis değerleri hesaplandı ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 59).

Tablo 59. ROS1 (+) Hastaların BT Bulguları-2.

	ROS1 (-)			ROS1 (+)			p
	n: 45	A.O ± S.S	med (min - maks)	n: 5	A.O ± S.S	med (min - maks)	
<b>Amfizem yüzdesi</b>	23	7,99 ± 5,79	6,5 (1 - 23)	2	9,25 ± 6,72	9,25 (3 - 15,5)	-
<b>MaxTm_Mediasten</b>	41	40,2 ± 23,96	34 (5 - 96,2)	4	47,63 ± 23,76	45,75 (21 - 78)	0,551
<b>MinTm_Mediasten</b>	41	27,62 ± 16,66	25 (3 - 64,4)	4	35,25 ± 16,88	32 (20 - 57)	0,428
<b>MaxTm_parankim</b>	41	43,04 ± 23,65	39 (11 - 96,2)	4	49 ± 23,34	47 (23 - 79)	0,551
<b>MinTm_Parankim</b>	41	30,41 ± 16,41	28,5 (8 - 64,4)	4	36,5 ± 16,66	33,5 (21 - 58)	0,525
<b>ROI_alanı</b>	43	59,96 ± 47,46	41,8 (8 - 176)	5	63,08 ± 29,18	76 (22 - 95)	0,646
<b>Kontrastlı_Ort_HU</b>	26	54,7 ± 27,43	62,15 (-41,6 - 86,9)	5	45,78 ± 8,79	47,2 (33,5 - 55,1)	0,159
<b>Kontrastlı_Min_HU</b>	26	4,73 ± 44,69	12,5 (-160 - 57)	5	-11,2 ± 40,38	9 (-78 - 21)	0,257
<b>Kontrastlı_Max_HU</b>	26	100,04 ± 27,85	104 (29 - 148)	5	110,6 ± 32,9	102 (86 - 167)	0,897
<b>Kontrastlı_Skewness</b>	26	-0,14 ± 0,34	-0,11 (-1,23 - 0,67)	5	0,12 ± 0,34	0 (-0,21 - 0,55)	0,176
<b>Kontrastlı_Kurtosis</b>	26	0,08 ± 0,81	-0,06 (-1,48 - 3,38)	5	0,41 ± 0,85	0,2 (-0,76 - 1,34)	0,235
<b>Kontrastsız_Ort_HU</b>	42	23,54 ± 25,44	27,95 (-103 - 50,5)	4	23,68 ± 7,64	23,4 (14,8 - 33,1)	0,462
<b>Kontrastsız_Min_HU</b>	42	-13,76 ± 37,81	-5 (-182 - 31)	4	-1,5 ± 9,4	-0,5 (-13 - 8)	0,693
<b>Kontrastsız_Max_HU</b>	42	56,93 ± 26,1	59,5 (-34 - 103)	4	52,75 ± 6,55	52,5 (45 - 61)	0,665
<b>Kontrastsız_Skewness</b>	42	-0,24 ± 0,7	-0,12 (-4,4 - 0,23)	4	0,29 ± 0,73	0,1 (-0,37 - 1,34)	0,173
<b>Kontrastsız_Kurtosis</b>	42	1,29 ± 9,57	-0,09 (-2,5 - 61,72)	4	0,39 ± 0,65	0,28 (-0,23 - 1,22)	0,16

## TARTIŞMA

Üç önemli gen (EGFR, ALK, ROS1) mutasyonu ile BT bulguları arasındaki ilişkinin prospektif olarak araştırıldığı 50 akciğer adenokarsinom hastasının 30'u erkek, 20'si kadındı. Yaş ortalaması 62,74±12,30 yıldı. BT bulguları; plevral temas, peritümöral buzlu cam halosu, peritümöral fokal fibrozis, tümör lobunda satellit nodül, lenfanjitik karsinomatöz, vakuol işareti, vasküler yakınsama (convergence) ve hava bronkogramı (sırasıyla %56, %46, %30, %28, %26, %26, %24, %22) idi. 21 (%42) hastada hedeflenebilir mutasyon (EGFR/ALK/ROS1) saptanmıştır. Lojistik regresyon analizi ile de kadın cinsiyetin mutasyon için risk faktörü olduğu görüldü. Sigara ile gen mutasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmasa da; hiç sigara içmemiş kişilerde gen mutasyonları daha çok bulunmuştu. Gen mutasyonu olan hastaların kontrastsız BT'de ortalama dansite HU ve maksimum HU değerleri gen mutasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Kontrastsız BT'de ortalama HU değeri ile yapılan ROC analizi sonucunda mutasyon varlığı için ayırt ediciliğin EAA değerinin 0,719 olduğu görüldü. Kontrastsız BT'de ortalama HU değeri için cut-off değeri <33,30 HU olarak belirlendiğinde mutasyon varlığı için %95 duyarlı, %50 seçici olarak bulundu. Kontrastsız ortalama HU, cinsiyet ve akciğerde amfizem varlığı ile kurulan modelden elde edilen değerler ile yapılan ROC analizinde mutasyon varlığı için ayırt ediciliğin EAA değerinin 0,790 olduğu görüldü (p=0,001). Kontrastsız BT görüntülerinde ortalama HU değeri, kadın cinsiyet ve akciğerde genel amfizem varlığı modellenmesi için cut-off değeri 0,28'den büyük olarak belirlendiğinde mutasyon varlığı için %80 duyarlı, %50 seçici olarak bulundu.

Akciğerlerin periferik kısımlarında alışılmış bir şekilde ortaya çıkan akciğer adenokarsinomu, son yıllarda akciğer kanserinin en yaygın patolojik tipi olarak akciğer skuamöz hücreli karsinomunu geride bırakmıştır ve glandular farklılaşması ve/veya müsin üretimi ile karakterizedir (73). Adenokarsinomlar, tüm akciğer kanserlerinin %35-40'ını oluşturur ve ülkemizdeki oranı ise %32,3'tür (123). Çalışmalar, hiç sigara içmeyenlerde akciğer kanserinin, farklı bir epidemiyoloji, demografi ve moleküler biyoloji ile sigara içenlerden farklı olduğunu göstermiştir (124). Literatürde genç hastaların yaşlı hastalara göre farklı klinikopatolojik özelliklere sahip olduğu; kadın cinsiyette adenokarsinom hâkimiyetinin daha sık

olduğu doğrulanmıştır (125,126,127). Bizim çalışmamıza dâhil edilen, mutasyon analizi yapılmış olan 50 hastanın 30’u erkek, 20’si kadın idi. 50 hastanın genel yaş ortalaması  $62,74 \pm 12,30$  yıl (median:64.50; Yaş aralığı: 40-89) olarak saptandı. Çalışmamızdaki bu bulgular literatür ile uyumludur.

Akciğer kanserinin diğer histolojik tiplerinin aksine adenokarsinomlar ile sigara içimi arasında zayıf bir ilişki olup çoğunlukla sigara içmeyen kadın hastalarda görölür. Hiç sigara içmemiş kişilerde teşhis edilen en yaygın alt tiptir (128). *Hye-Rin Kang ve arkadaşları* Mayıs 2003-Haziran 2016 tarihleri arasında düşük doz toraks BT taraması yapılan 28.807 hastanın olduğu tek merkezli bir çalışmada hiç sigara içmeyen 12.176 kişin 55 (% 0.45)’inde akciğer kanseri teşhisi koymuşlardır (129). *T Sobue ve arkadaşları* 1376 akciğer kanseri tanılı hastanın dâhil edildiği çok merkezli çalışmada diğer akciğer kanseri türleri ile kıyaslandığında adenokarsinomun sigaradan daha az etkilendiği görölmüştür (130). *Peter N Lee ve arkadaşlarının* 287 çalışmayı ele aldığı derleme sonucunda sigaranın etkisi küçük hücreli akciğer kanseri ve skuamöz hücreli akciğer kanserinde güçlü, büyük hücreli akciğer kanserinde orta ve akciğer adenokarsinomda zayıf olduğu görölmüştür (131). Bizim alışmamızdaki 50 akciğer adenokarsinom tanılı hastanın %34’ünün (n=17) hiç sigara öyküsü yoktu. Aradaki fark *Hye-Rin Kang ve arkadaşlarının* alışmasının BT taraması ile erken tanı alan asemptomatik akciğer adenokarsinom hastalarından; bizim çalışmamızın ise akciğer kanseri ön tanısı olan semptomatik hastalardan oluşturmasına bağlı düşünöldü. Ayrıca alışmamızda non-smoker olan 17 hastanın 13 tanesinin pasif içicilik öyküsü vardı. *Brownson C. ve arkadaşlarının* alışmasında pasif sigara dumanı maruziyeti olan non-smoker hastalarda adenokarsinomun anlamlı derecede daha sık göröldüğu vurgulanmıştır (132).

Çalışmaların da gösterdiği gibi akciğer kanseri en sık akciğerlerin üst loblarında spiküle sınırlı pulmoner nodül şeklinde izlenmektedir (22). Çalışmamızda hastalarda en sık (%30) sağ üst lob tümör yerleşimi saptanmıştır ve bu literatür ile uyumludur. Bu durum Toraks BT’nin tanı öncesi iyi bir yol gösterici tetkik olduğunu desteklemektedir.

Akciğer adenokarsinomu genellikle periferik ve subplevral alanlarda yerleşim gösterir ve çoğu zaman skar zemininde veya kronik inflamasyon alanlarında gelişebilir (133,134). Çalışmamıza alınan hastaların %56’sında periferik, %32’sinde

santral ve %12'sinde miks yerleşimli tümör saptandı. Bu adenokarsinomun periferik yerleşim sıklığı ile uyumlu bir sonuçtur. Periferik yerleşimli lezyonlarda fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığı düşüktür (65). Çalışmamızda hastalarımızın tanıya ulaşması için kullanılan tanı yöntemi sıklıkla transtorasik akciğer biyopsisi (%40) olup bu adenokarsinomun periferik yerleşimine bağlı tercih ettiğimiz durumdur.

Adenokarsinomlar radyolojik olarak BT'de iyi sınırlı lobule veya spiküle konturlu lezyonlar şeklinde görülebilirler. Kitle içerisinde hava bronkogramları izlenebilir. Akciğer adenokarsinomu, hava bronkogramları ile enfeksiyona çok benzer bir radyoloji gösterebilir. Solid ve semisolid nodüllerin yanı sıra konsolidasyon bölgeleri de genellikle hava bronkogramlarına sahiptir. Solid bir nodülün bir kısmı içinde hava bronkogramlarının varlığı, invazyon olasılığının arttığını gösterir (135). Periferik yerleşimli kitleler doğrudan plevra invazyonu yaparak plevra boyunca dairesel büyüme gösterirler (133,136,137,138). Çalışmamıza alınan hastaların %56'sında tümörde spiküle kontur %22'sinde hava bronkogramı saptanmıştır. Elli hastanın %28'inde plevral ve %4'ünde perikardiyal efüzyon, %58'inde plevral temas, %56'sında plevral kalınlaşma olduğu görülmüştür. Adenokarsinomda nonmüsinöz komponent varlığında kitle radyolojik olarak saf buzlu cam dansitesinde veya semisolid, müsinöz komponent arttıkça ise solid lezyon veya konsolidasyon şeklinde prezente olmaktadır (133). Çalışmamızdaki hastaların tümör yoğunluğu değerlendirildiğinde %60'ında solid, %40'ında semisolid nodül veya kitle saptanırken; hiç saf buzlu cam dansitesinde tümör saptanmamıştır. *Ge Xiaojun ve arkadaşlarının* çalışmasında adenokarsinomda lezyonda buzlu cam opasitesi varlığı ve solid bileşenin oranı analiz edilmiş adenokarsinomun patolojik tiplerini belirlemek için preoperatif BT incelemesinin faydalı olacağı düşünülmüştür (139). BT'de semisolid buzlu cam nodüllerin çoğu akciğer adenokarsinomları veya bunların preinvazif lezyonlarıdır. İleri genetik analizler ve klinik deneyler, preinvazif adenokarsinomun biyolojik yönlerinin aydınlatılmasına ve buzlu cam nodüllerin hastalar için daha az invaziv tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir (140). Literatürde lezyonun solid komponenti arttıkça adenokarsinomda lenf nodu metastazı sıklığının arttığı belirtilmiştir (133). Çalışmamızdaki hastaların %54'ünde mediastinal lenfadenopati ve %54'ünde hiler lenfadenopati vardı.

Akciğer lezyonları içindeki kalsifikasyon genellikle benign bir patoloji işaretidir, ancak kalsifikasyonun morfolojisine göre primer akciğer tümörlerinde de görülebilir. Kalsifikasyon paterni histolojik alt tip hakkında fikir vermez; ancak kalsifikasyon diğer akciğer kanseri alt tiplerine göre adenokarsinomda daha sık görülür (141). Çalışmamızdaki 50 hastanın %4'ünde (n=2) tümörde kalsifikasyon vardır.

Kavitasyonlu akciğer lezyonlarının etiyolojisi enfeksiyon (örn. tüberküloz, septik emboli, pulmoner apse), granülomatozlu polianjit, pulmoner enfarkt, romatoid artrit ve malignite olmak üzere genişdir. Akciğer kanserlerinden en sık skuamöz hücreli karsinomda kaviteasyon görülür. Kaviteasyon daha nadir olmakla birlikte akciğer adenokarsinomunda da görülebilmektedir (142). Çalışmamızdaki 50 hastanın %4'ünde (n=2) kaviteasyon vardır.

Sıklıkla adenokarsinom spektrum lezyonları ile tarif edilen diğer morfolojik özellikler vakuol işaretidir (136,137,138). Bizim çalışmamızda da hastaların %26'sında vakuol işareti vardı. Hastalarımızın neredeyse dörtte birinde bulunan ve köpüksü lusensi olarak da isimlendirilen bu bulgu radyolojik olarak nadir tanımlanan, ancak dikkatli incelendiğinde saptanabilen ve klinisyene yol gösteren bir radyolojik bulgudur.

Ailevi akciğer kanseri vakaları üzerinde yapılan araştırmalar, akciğer kanserinin bir nesilden sonraki nesile kalıtsal geçişine dair kanıtlar sağlamıştır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %8'i kalıtsaldır veya genetik yatkınlığın bir sonucu olarak ortaya çıkar (143,144). Son yıllarda gerçekleşen moleküler belirteç araştırmaları, akciğer kanserini anlamada ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır (145). Elli adenokarsinom vakasını prospektif olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızda vakaların 21'inde (%42) hedeflenebilir mutasyon (EGFR/ALK/ROS1) saptanmıştır. Elli hastanın 12'si (%24) EGFR pozitif, 38'i (%76) EGFR negatifti. EGFR pozitif olan 12 hastadan 7 tanesinde ekson 21 kodon 858 mutasyonu, 5 tanesinde ise ekson 19 delesyon mutasyonu saptanırken; ekson 18 kodon 719 mutasyonu ve ekson 20 kodon 768 /kodon 790 mutasyonu saptanmadı.

Radyo-genomik, güncel literatürde kullanılan ve imaj fenotipi (BT, MR) ile moleküler fenotip arasındaki ilişkiyi tanımlamaya çalışan bir terimdir. Son çalışmalar, KHDAK radyomiklerinin erken kanser teşhisinde yardımcı olabileceğini,

tedavi etkinliğini değerlendirdiğini ve tedaviyle ilişkili sonuçları tahmin ettiğini göstermiştir (146,147,148,149,150). *Zhou M. ve arkadaşları* son zamanlarda radyo-genomiklerin akciğer kanserinde invaziv olmayan tanısal ve prognostik biyobelirteçler olarak etkinliğini göstermiştir (147). *Reza Forghani ve arkadaşları* akciğerin adenokarsinomu ve skuamöz hücreli karsinomu arasında invaziv olmayan bir şekilde ayırım yapmaya yardımcı olmak için radyomiklerin ve yapay zekâ platformunun kullanılabilceğini göstermiştir (151). Gen ekspresyonu (EGFR, ALK, ROS1) içeren KHDAK hastalarındaki klinik bulgular ile bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları korelasyonu; hastalığın yeniden tanımlanmasına, evrelendirilmesine ve klinik yaklaşımda değişikliğe sebep olacaktır. Radyo-genomik, kişiye özel tedavi yaklaşımlarını değerlendirerek tedavi sürecini etkileyebilir (152). Radyo-genomikleri hesaplamak ve incelemek nispeten uzun sürmekte ve kompleks analizler gerektirmekte olup günlük pratikte kullanımı şu an için sınırlıdır. Biz bu nedenle çalışmamızda çok daha pratik ve basit bir yöntem olan BT histogram analizinin ve BT bulgularının görsel değerlendirmenin mutasyonları n görmedeki başarısını araştırdık. Bulgularımız mutasyonları saptamada histogram analizinin ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesinin yardımcı olabileceği yönündedir.

EGFR mutasyonları, hiç sigara içmeyenlerde spesifik olarak meydana geldiği bilinen ilk moleküler değişimidir (153). EGFR mutasyon pozitifliği, beyaz ırkta daha yaygın olan KRAS mutasyonlarının aksine, Asya'da daha sık (%38) görülmüş ve akciğer kanserinin moleküler temelinde etnik açıdan farklılıklar olduğunu gösterebileceği bildirilmiştir (99). *Shigematsu H. ve arkadaşlarının* yaptığı Doğu Asya, Japonya, Tayvan, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'dan 617 KHDAK tanılı hastanın bulunduğu çok merkezli bir çalışmada, mutasyon durumu, klinikopatolojik özellikler ve akciğer kanserlerinde sıklıkla mutasyona uğrayan EGFR sinyal yolundaki bir gen olan KRAS'daki mutasyonların varlığı ile karşılaştırılmıştır. Doğu Asya etnik kökeninin EGFR mutasyonlarının sıklığı ile ilişkili olduğunu tanımlamıştır. Araştırmacılar 617 KHDAK hastasının 130'unda (%21) EGFR mutasyonu tespit etmişlerdir (153). Yine *Z. Cheng ve arkadaşlarının* yaptığı 2146 KHDAK hastasından oluşan çoğunun Çin, Japonya, Kore, Tayvan merkezli olduğu toplam 13 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde hastaların %51,12'sinde EGFR mutasyonları saptanmıştır (51). Avrupa merkezli alışmalar

EGFR'de %10-15'lik bir mutasyon sıklığı göstermektedir, Orta Doğu merkezli çalışmalar %21-37'lik bir mutasyon frekansı göstermektedir ve Asya popülasyon tabanlı çalışmalar %27-62'lik bir heterojen mutasyon frekansı göstermektedir (153,154,155,156). Türk popülasyonundaki EGFR mutasyon sıklığını araştıran çalışmalara bakıldığında *Bircan S. ve arkadaşları* 25 KHDAK'li hastanın 11'inde (%44); *Unal O. ve arkadaşları* KHDAK'li 48 hastanın 18'inde (%42,6) EGFR mutasyonları tespit etmişlerdir (157,158). Bu çalışmalarda EGFR mutasyonlarının sıklığı ve kümelenmesi Doğu ülkelerinde görülenlerle benzerdir. Bizim çalışmamızda %24'lük EGFR mutasyon sıklığı tespit edilmiş olup hem ülkemizdeki diğer çalışmalar ile benzer hem de dünyadaki Avrupa verilerinden daha sık Asya verilerinden daha azdır. Bu heterojen EGFR sıklığı Türkiye'nin coğrafi olarak Asya ile Avrupa'nın geçiş noktasında yer almasına ve ülkemizdeki çeşitli etnik kökenler arasındaki EGFR mutasyon insidansının farklılığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bizim bu yorumumuz *Unal O. ve arkadaşları* tarafından da vurgulanmıştır. Türkiye'de yakın zamanda *Kocal G. ve arkadaşlarının* yaptığı bir çalışmada 409 KHDAK hastasında EGFR'nin Türk popülasyonunda mutasyon sıklığı %16,6 bulunmuştur (159). Aynı şekilde *Yılmaz Ş. ve arkadaşlarının* yakın zamanda ülkemizde on iki ayrı merkezden prospektif olarak yaptığı çok merkezli bir çalışmada 1904 akciğer adenokarsinom tanılı hasta çalışmaya dâhil edilmiş, EGFR, ALK ve ROS1 mutasyonların akciğer adenokarsinomunda sıklığı değerlendirilmiş, EGFR için mutasyon oranı %14,5 bulunmuştur (160). Bu farklılık çalışmamızdaki hastaların tümünün KHDAK gibi genel bir histolojik tipden ziyade mutasyonun daha sık görüldüğü alt tip olan adenokarsinomlardan oluşması ve hasta sayısının daha az olmasına bağlı olabilir.

Amerikan Kanser Derneği'nin (American Cancer Society) 2017 verilerine göre akciğer adenokarsinomlu hastaların yaklaşık %4'ünde anaplastik lenfoma kinazın (ALK) yeniden düzenlenmesi saptanır ve bu hastalar genç yaşta ve çoğunlukla az sigara içen veya hiç sigara içmeyenlerden oluşmaktadır (100). Dünyada hiçbir ön eleme yapılmamış KHDAK'li olgularda, ALK füzyon onkogen sıklığı %3-8 civarındadır (161). Türkiye'de İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yapılan bir araştırmaya göre ise adenokarsinomlarda ALK mutasyon %6,1'dir (162). *Yılmaz Ş. ve arkadaşlarının* yakın zamanda ülkemizde yaptığı bir

çalışmada primer akciğer adenokarsinomundaki ALK translokasyonunun sıklığı değerlendirildiğinde %3,7 bulunmuştur (160). Bizim çalışmamızda ise ALK mutasyon sıklığı %14 (n=7) oranında bulunmuştur. Çalışmamızdaki ALK mutasyon sıklığı oranı literatüre göre yüksek saptanmıştır. *Soda M. ve arkadaşlarının* çalışmasında incelenen KHDAK hastalarının %6,7' sinde (75'in 5'inde) ALK mutasyonu tespit edilmiştir (163). *Rikova K. ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK yeniden düzenlenmesi 96 KHDAK hastasının %3'ünde pozitif bulunmuştur (164). *Chen Z. ve arkadaşlarının* genç hastalarda yaptığı çalışmada patolojik olarak akciğer adenokarsinom tanısı almış yaş≤35 olan 89 hasta retrospektif olarak değerlendirildiğinde ALK sıklığı %16,9 bulunmuştur (127). Öncelikle erken evre, rezeke edilebilir hastalığı olan Asyalı hastaları içeren çalışmalarda %1 ile %4.9 arasında değişen daha düşük bir hasta yüzdesinde tespit edilmiştir (164,165,166).

ROS1 geninin yeniden düzenlenmesi, KHDAK dâhil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde bildirilmiştir. Epidemiyolojik veriler, ROS1 gen yeniden düzenlenmesinin KHDAK hastalarının yaklaşık %1-2'sinde gerçekleştiğini göstermektedir. Mevcut veriler çalışmaların küçük örnek boyutları nedeniyle yalnızca belirli bölgelerdeki veya ülkelerdeki hastaların özelliklerini temsil etmektedir ve dünyanın herhangi bir yerinde ROS1 geninin yeniden düzenlenmesiyle ilgili en son istatistiksel analiz hala yoktur (167). Akciğer adenokarsinomlarında EGFR ve ALK mutasyonların göre çok düşük oranda, %1-2 oranında ROS1 mutasyonu bildirilmektedir (17). Çalışmamızda ise ROS1 mutasyon sıklığı %10 (n=5) oranında bulunmuştur. Çalışmamızdaki ROS1 mutasyon sıklığı oranı literatüre göre yüksektir. Literatürde akciğer kanserli hastaların genetik analiz ile değerlendirildiği çalışmalarda genel olarak izlenen protokol, daha sık görülmesi nedeniyle öncelikle EGFR mutasyonu çalışılmasıdır. EGFR mutasyonu pozitif saptanması halinde bu hastalara uygun hedefe yönelik tedaviler başlanmakta ve diğer mutasyon analizleri yapılmamaktadır. EGFR mutasyonu negatif saptanan hastalarda ikinci sıklıkla daha çok görülen ALK mutasyon analizi yapılmaktadır. Bu hastalarda da eğer ALK mutasyonu pozitif ile uygun hedefe yönelik tedavi başlanmakta, başka bir mutasyon analizi yapılmamaktadır. EGFR ve ALK mutasyonlarının ikisi de negatif saptanması durumunda ROS1 mutasyon analizi yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda EGFR ve ALK mutasyonlarının pozitif veya negatif olmasından



bağımsız olarak tüm hastalara ROS1 mutasyon analizi yapılmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda diğer mutasyon analizleri pozitif olan hastalar dışlanmadan ROS1 analizi yapıldığı için toplamda saptanan ROS1 mutasyon pozitifliğinin daha yüksek oranda olduğu görülmektedir. Çalışmamızda ROS1 mutasyon pozitifliği oranının literatürdeki çalışmalardan daha yüksek görülmüş olmasının bir diğer sebebinin ise bizim çalışmamızda sadece adenokarsinom tanılı hastalara yer verilmiş olmasıdır. Birçok çalışmada akciğer kanserinde genetik mutasyon analizleri değerlendirilirken grup ayrımı KHAK ve KHDAK şeklinde ayrılmakta ve mutasyon analizleri KHDAK grubunda daha yoğun incelenmektedir. KHDAK içerisinde alt tip ayrımı yapılmaksızın yapılan analizlerde mutasyon sıklığının daha az görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise sadece adenokarsinom tanılı hastalarda mutasyon analizi yapılmış ve diğer mutasyonların pozitif olup olmamasından bağımsız olarak inceleme yapılmıştır. Bu metod ile çalışmamızdaki 2 hastada hem EGFR hem de ROS1 mutasyonu birlikte pozitif tespit edilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda olduğu gibi EGFR mutasyon analizi sonucunda EGFR mutasyonu saptanan hastalara ROS1 mutasyon analizi yapılmasaydı toplam 3 hastamızda ROS1 mutasyonu saptanacaktı ve ROS1 mutasyon sıklığı %6 olarak hesaplanacaktı. Bu nedenlerle çalışmamızda saptanan ROS1 mutasyon pozitifliği oranının literatürdeki çalışmalardan yüksek saptanmış olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızdaki hasta sayısının az olması da ROS1 mutasyon oranının yüksekliğini açıklayabilir.

*Yılmaz Ş. ve arkadaşları* tarafınca yakın zamanda ülkemizde yapılmış olan kapsamlı ve çok merkezli bir çalışmada sadece akciğer adenokarsinomu tanılı hastalar dahil edilerek genetik mutasyon analizlerinin değerlendirildiği bir çalışmada saptanan ROS1 mutasyon pozitifliği sıklığının %0,9 olarak bildirildiği görülmüştür (160). Ancak bu çalışmanın verileri detaylı incelendiğinde çalışma tasarımının bir hedef kitle seçilerek tüm analizlerin yapılması şeklinde değil de çok merkezde onkoloji ve göğüs hastalıkları kliniklerinden istenen tetkik sonuçları değerlendirilerek yapıldığı görülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada tüm hastalara ROS1 mutasyon analizi yapılmamıştır. EGFR, ALK, ROS1 analizleri değişen oranlarda yapılmıştır. Hasta grubunun sadece yarısından ROS1 mutasyonu değerlendirmesi yapıldığı görülmektedir. Hastaların tamamına EGFR, ALK, ROS1 mutasyon incelemeleri yapılmış olsaydı mutasyon saptanma sıklığı sonuçları

değişkenlik gösterebilirdi. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de ROS1 sıklığı ile ilgili yeterli analiz ve çalışma yoktur. Çalışmamızda ROS1 sıklığının yüksek bulunmasının bir başka nedeni de ülkemizdeki etnik ve coğrafi farklılıklar olabilir.

*Chen Z. ve arkadaşlarının* çalışmasında patolojik olarak akciğer adenokarsinom tanısı almış yaş≤35 olan 89 hasta retrospektif olarak değerlendirildiğinde ROS1 sıklığı %1,1 bulunmuştur (127). Ancak dikkat etmek gerekir ki bu çalışmada sadece 35 yaş ve altında adenokarsinom saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu nedenle mutasyon saptanma sıklığı oranları genel topluma göre farklılık gösterebilir. *Wu S. ve arkadaşlarının* çalışmasında EGFR ve KRAS mutasyonları ve ALK rearranjmanı olmayan 127 akciğer adenokarsinomlu hastanın beşinde (%3,9) ROS1 yeniden düzenlenmesi saptanmıştır (168). Bu çalışmada sadece EGFR, KRAS mutasyonu veya ALK rearranjmanı olmayan hastalar dahil edilmiştir. Diğer onkojenik mutasyonlar dışlanıp sadece ROS1 mutasyonu olan hastalar saptanıp klinikopatolojik özellikleri incelenmiştir. Diğer mutasyonları olan hastalar dışlandığı için bu çalışmanın verilerinde ROS1 oranı düşük saptanmış olabilir. *Bergethon K. ve arkadaşları* tarafından yapılan ve bu konuda en fazla sayıda 1073 hastanın ele alındığı çalışmada ROS1 gen mutasyonu KHDAK hastaların %1,7 oranında saptanmıştır (169). *Zhu Q. ve arkadaşlarının* 18 çalışmanın ele alındığı 9898 KHDAK hastasından oluşan meta-analizde adenokarsinom histolojisindeki tümörlerde ROS1 mutasyonu oranı %2,4 ve adenokarsinom dışı tümörlerde ise %0,2 bulunmuştur (170). Benzer şekilde *Bi H. ve arkadaşlarının* 25055 KHDAK hastasından oluşan otuz dokuz çalışmanın alındığı meta-analizde adenokarsinomda ROS1 yeniden düzenleme prevalansının %2,49 olduğu görülmüştür (167). Literatürdeki bu çalışmaların verileri de göz önüne alındığında genel olarak KHDAK hastalarında ROS1 mutasyon pozitifliğinin daha düşük oranda olduğu, adenokarsinom alt grubunda ise ROS1 mutasyonu pozitif saptanma oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu bakımdan ROS1 rearranjmanı akciğer adenokarsinomu için üzerinde durulması gereken bir moleküler biyobelirteç olarak dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda gen mutasyonu olan (EGFR, ALK, ROS1) 21 hastanın %57,1 (n=12)'i kadın, %42,9 (n=9)'u erkekti; iki cinsiyet gen mutasyonu açısından karşılaştırıldığında, kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla

mutasyon varlığı saptandı. Lojistik regresyon analizi ile de kadın cinsiyetin mutasyon için risk faktörü olduğu görüldü. EGFR mutasyonu için günümüzde bilinen en önemli klinik prediktörlerden birisi cinsiyettir ve kadın cinsiyeti erkek cinsiyetine göre baskın görünmektedir (171). *Shigematsu H. ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada EGFR mutasyon pozitifliği kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık bulunmuştur (153). *Xiaowei Qiu ve arkadaşlarının* çalışmasında kadın cinsiyetin (OR:3.23) EGFR mutasyonu ile ilgili bağımsız risk faktörleri olduğunu gösterilmiştir. Yine *S. Toyooka ve arkadaşlarının* yaptığı 1467 hastanın dâhil edildiği çok merkezli bir çalışmada cinsiyetin EGFR mutasyon spektrumunu etkilediği gösterilmiştir (171). *Dongdong Mei ve arkadaşlarının* yaptığı 296 hastadan 151 hastanın EGFR mutant saptandığı retrospektif bir çalışmada kadın cinsiyet EGFR mutasyonları için öngörücü olarak belirlenmiştir (50). *Yılmaz Ş. ve arkadaşlarının* ülkemizde yaptığı bir çalışmaya göre EGFR mutasyon pozitifliği kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (160). Çalışmamızda EGFR (+) hastaların kadın erkek oranı eşit (n=6, %50) saptanmıştır. Ancak kadın hastalarda EGFR (+) ve EGFR (-) oranı kıyaslanmış; aynı şekilde erkek hastalarda EGFR (+) ve EGFR (-) oranı kıyaslanmıştır. Bu iki kıyaslama sonucunda kadınlarda (%30) EGFR (+) oranının erkeklerden (%20) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna göre kadın cinsiyetin mutasyon için risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Yakın zamanda ülkemizde *Kocal G. ve arkadaşlarının* yaptığı bir çalışmada 409 KHDAK hastasında kadın hastalar ile EGFR mutasyonu varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (159).

*Yılmaz Ş. ve arkadaşlarının* çalışmasına göre ALK translokasyonunu kadınlarda daha yüksek olarak saptanmıştır (160). Bizim çalışmamızda ALK (+) grupta kadın oranı erkek oranından daha yüksek; ALK (+) grupta kadın cinsiyet (%85) istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptandı. *Mori M. ve arkadaşlarının* çalışmasında 201 KHDAK hastasında ALK rearranjmanı olan, EGFR mutasyonu olan ve ALK/EGFR mutasyonu olmayan gruplar arasında yapılan analiz ile ALK rearranjmanı olan hastalarda kadın cinsiyet anlamlı bulunmuştur (54).

*Wu S. ve arkadaşlarının* çalışmasında ROS1 (+) ve ROS1 (-) hastalar karşılaştırıldığında, kadın hastalarda ROS1 mutasyonu erkek hastalara göre önemli ölçüde daha fazla bulunmuştur (168). Çalışmamızda ise ROS1 (+) 5 hastanın %60 (n=3)'ü kadın, %40 (n=2)'ü erkekti; iki cinsiyet gen mutasyonu açısından

karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. *Zhu Q. ve arkadaşlarının* yaptığı meta-analizde kadın hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda ROS1 füzyon geni saptandığı gösterilmiştir (170). *Bi H. ve ark.* 25055 KHDAK hastasından oluşan otuz dokuz çalışmanın alındığı bir başka meta-analizde ROS1 (+) hastalarda kadın oranı belirgin daha yüksek saptanmıştır (167). Bizim çalışmamızda cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı saptanmaması hasta sayısının azlığına bağlı düşünülmüştür.

Akciğer kanseri olgularının %85-90'nın nedeni sigaradır (8). Diğer akciğer kanserlerinin aksine adenokarsinomlar ile sigara içimi arasında zayıf bir ilişki olup çoğunlukla sigara içmeyen kadın hastalarda görülür (133). Bizim çalışmamızda hastaların %66'sının ortalama 56,6 paket/yıl sigara öyküsü vardı. Türkiye'de yakın zamanda *Kocal G. ve arkadaşlarının* yaptığı bir çalışmada 409 KHDAK hastasında hiç sigara içmeyen hastalar ile EGFR mutasyonu varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (159). *Cao Y. ve arkadaşlarının* 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmasında EGFR (+) grupta hiç sigara içmeyen ve kadınların oranı anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (172). *S. Toyooka ve arkadaşlarının* yaptığı 1467 hastanın dâhil edildiği çok merkezli bir çalışmada sigara öyküsü EGFR mutasyon spektrumunu etkilediği gösterilmiştir (171). *Zou J. ve arkadaşlarının* çalışmasında EGFR mutasyonu kadınlarda, hiç sigara içmeyenlerde ve karsinoembriyonik antijen düzeyi <2,6 ng/ml olan hastalarda daha sık görülmüştür (173). *Yılmaz Ş. ve arkadaşlarının* ülkemizde yaptığı çalışmaya göre EGFR mutasyon pozitifliği sigara içmeyenlerde yüksek bulunmuştur (160). *Shigematsu H. ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada EGFR mutasyon pozitifliği hiç sigara içmeyen hastalarda diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık bulunmuştur (153). *Dongdong Mei ve arkadaşlarının* çalışmasında sigara içmeme durumu EGFR mutasyonları için öngörücü olarak belirlenmiştir (50). *Liu Y. ve arkadaşlarının* 385 hastanın alındığı çalışmada EGFR mutasyonu kadın ve non-smoker olan hastalarda anlamlı düzeyde daha çok görülmüştür (174). Bizim çalışmamızda gen mutasyon sıklığı saptanma oranı ile sigara tüketimi arasındaki ilişki analiz edildiğinde sonuçlarımız istatistiksel anlamlılık açısından sınır düzeyde kalmaktadır (p=0,08). Hasta sayımızın kısıtlılığı istatistiksel anlamlılık açısından sınırdan kalmasına sebep olmuş olabilir. Ayrıca, gruplar arası kıyaslama yapıldığında

sayısal olarak belirgin fark görülmekte olup; mutasyon pozitifliği saptanan grubun %47,6'sının non-smoker olduğu, %53,4'ünün smoker veya eks-smoker olduğu görüldü. Bu durum akciğer kanseri etiyojisinde sigara tüketimi dışında genetik faktörlerin de önemli rol oynadığını gösterme açısından literatürde yer alan veriler ile uyumludur. Buna ek olarak mutasyon analizleri negatif olan adenokarsinom hastaları içerisinde %75,9'u smoker veya eks-smoker; %24,1'i non-smoker olarak saptanmıştır. Bu durum da bu hastalarda malignite etiyojisinde primer nedenin sigara tüketimi olduğu yönünde destekleyici bir bulgudur.

Çalışmamızda paket/yıl ve eks-smoker süreleri açısından analiz edildiğinde gen mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da gen mutasyonu olan (EGFR, ALK, ROS1) grupta paket/yıl sürelerinin ortalamasının daha az, eks-smoker sürelerinin ortalamasının daha çok olduğu görülmüştür. Eks-smoker süreleri açısından EGFR (+) ve EGFR (-) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken; paket/yıl süresi açısından EGFR (+) ve EGFR (-) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Ayrıca hastaların tanı anında smoker, eks-smoker, non-smoker durumları analiz edildiğinde gen mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da non-smoker hasta oranının gen mutasyonu olan (EGFR, ALK, ROS1) grupta %47,6; mutasyonu olmayan grupta ise %24,1 olması dikkat çekmiştir.

Çalışmalar ALK pozitifliğini tipik olarak hiç sigara içmemiş veya hafif sigara içme öyküsü olan genç hastalarda ortaya çıkan ve adenokarsinom histolojik özelliklerine sahip KHDAK alt grubunda tanımlamıştır (175,176). *Yılmaz Ş. ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK translokasyonu sigara içmeyenlerde istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (160). Sigara öyküsünün olmaması ile ALK mutasyonu saptanması arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir, çalışmamızda da ALK (+) hastaların %57,1'inde sigara öyküsü olmadığı görüldü ancak çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılık saptanmaması ALK (+) hasta sayısının azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür. *Mori M. ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK (+) 21 hasta ile EGFR/ALK (-) 56 hasta arasında yapılan analizde hiç sigara içmeyen olgularda ALK reorganizasyonu anlamlı bulunmuştur (54).

*Bergethon ve arkadaşlarının* çalışmasında ROS1 (-) grupla karşılaştırıldığında, ROS1 (+) hastaların hiç sigara içmemiş olma oranı önemli ölçüde daha yüksek tespit edilmiştir (169). *Shan L. ve arkadaşlarının* çalışmasında ROS1 (+) hastalarda hiç sigara içmeyenlerin sigara içenlere oranı 13:3 saptanmıştır (177). Aynı şekilde *Zhu Q. ve arkadaşlarının* yaptığı meta-analizde sigara öyküsü olmayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda ROS1 füzyon geni görülmüştür (170). Yine *Bi H. ve arkadaşlarının* yaptığı meta-analizde ROS1 (+) hastalarda hiç sigara öyküsü olmayan hasta oranı belirgin daha yüksektir (167). Çalışmamızda ROS1 (+) 5 hastanın 2'si non-smokerdi ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda sigara öyküsünün istatistiksel olarak anlamlı saptanmaması hasta sayısının azlığına bağlı düşünülmüştür. Diğer taraftan *Wu S. ve arkadaşlarının* çalışmasına EGFR, KRAS ve ALK mutasyonları olmayan 127 akciğer adenokarsinom hastası alınmış; 127 hastanın 5'inde (%3,9) ROS1 pozitif tespit edilmiş; ROS1 pozitif ve ROS1 negatif hastalar arasında sigara içme durumu açısından fark bulunmamıştır (168).

*Yılmaz Ş. ve arkadaşlarının* çalışmasına göre EGFR mutasyon pozitifliği uç yaşlarda ( $\geq 70$  yaş ve  $< 50$  yaş) olanlarda daha yüksek bulunmuştur (160). Bununla birlikte, Doğu Asya popülasyonlarında, EGFR mutasyonlarının sıklığının genç hastalarda yaşlı hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür (178,179,180). Çalışmamızda EGFR (+) hastaların yaş ortalaması (57,5) istatistiksel olarak anlamlı olmasada EGFR (-) hastaların yaş ortalamasına (64,39) göre daha küçüktür. *Dongdong Mei ve arkadaşlarının* 151 hastanın EGFR mutant saptandığı retrospektif çalışmada yaşın farklı ekson mutasyonları ile ilişkili olduğunu belirlenmiştir; Ekson 19 mutasyonu olan hastalar daha genç olma eğilimindeyken, ekson 21 mutasyonu olan hastalar daha yaşlı olma eğiliminde bulunmuştur (50). Bizim çalışmamızda ise ekson 19 ve ekson 21 mutasyonu olan hastaların yaş ortalaması aynı bulunmuştur. Bir başka çalışmada *Shigematsu H. ve arkadaşları* EGFR mutasyon durumunu tanı sırasındaki hasta yaşı ile ilişkili bulunmamıştır (153). *Cao Y. ve arkadaşları* tarafından 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada tanı anındaki hasta yaşı ile EGFR mutasyonu arasında istatistiksel anlamlılık olmadığı görülmüştür (172). Bizim çalışmamızda gen mutasyonu bulunan 21 hastada tanı sırasındaki hasta yaşı anlamlı bulunmamıştır.

Sadece EGFR (+), ALK (+) veya ROS1 (+) hasta grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde de EGFR (+), ALK (+) ve ROS (+) hastalarda tanı sırasındaki hasta yaşı anlamlı bulunmamıştır.

*Wang H. ve arkadaşlarının* çalışmasında retrospektif 41 ALK (+) ve 66 EGFR (+) hasta değerlendirilmiş ALK (+) hastaların EGFR (+) hastalara göre önemli ölçüde daha genç olduğu görülürken; cinsiyet, sigara içme durumu ve ameliyat öncesi CEA düzeyinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (44). Bizde ise bu çalışmanın aksine ALK (+) hastaların (65,8) yaş ortalaması EGFR (+) hastalara (57,5) göre daha büyük bulunmuştur. Bulgulardaki tutarsızlığın hasta seçimindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. *Wang H. ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK (+) ve EGFR (+) gruplar oluşturmak için retrospektif ve çok sayıda hasta seçilmiş olup bizim çalışmamızda ise EGFR, ALK ve ROS1 mutasyonları bakılmak üzere prospektif kısıtlı sayıda hasta alınabilmiştir. *Yılmaz Ş. ve arkadaşlarının* ülkemizdeki çalışmasına göre ise ALK translokasyonu genç yaşta (<50 yaş) daha yüksek saptanmıştır (160). Dünyadaki çalışmalarda da akciğer kanserli genç hastalarda yüksek sıklıkta ALK füzyonu bildirmiştir (178,179,181). *Mori M. ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK (+) 21 hasta ile EGFR/ALK (-) 56 hasta arasında yapılan analizde ALK rearanjmanı genç yaşta anlamlı bulunmuştur (54).

*Bergethon ve arkadaşlarının* çalışmasında ROS1 (-) grupla karşılaştırıldığında, ROS1 (+) hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha genç olduğu görülmüştür (169). Çalışmamızda ise ROS1 (+) 5 hastanın yaş ortalaması 66,20±10,08 yıl; ROS1 (-) 45 hastanın yaş ortalaması 62,35±12,56 yıl olup iki grup arasında yaş anlamlı bulunmamıştır.

*Liu Y. ve arkadaşlarının* çalışmasında kanserin evresi ile EGFR mutasyonunun varlığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (174). *Cao Y. ve arkadaşları tarafından* 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada tanı anındaki tümör evresi ile EGFR mutasyonu arasında istatistiksel anlamlılık olmadığı görülmüştür (172). Çalışmamızda da gen mutasyonu bulunan 21 hastada tanı sırasındaki klinik evre anlamlı bulunmamıştır. Sadece EGFR (+), ALK (+) veya ROS1 (+) hasta grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde de EGFR (+), ALK (+) ve ROS-hastalarda tanı klinik

evre anlamlı bulunmamıştır. *Wu S. ve arkadaşlarının* çalışmasında ROS1 pozitif ve ROS1 negatif hastalar arasında evre veya histolojik alt tip açısından fark yoktur (168). *Bi H. ve ark.* 25.055 KHDAK hastasından oluşan otuz dokuz çalışmanın alındığı meta-analizde ROS1 (+) hastalarda evre III – IV hastalık oranı belirgin daha yüksektir (167). Çalışmamız prospektif olarak planlanmış ve yeni tanı hastalar dâhil edilmiş olduğu için doğru survi hesaplamak için yeterli zamanın geçmediği düşünüldü.

*Shigematsu H. ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada EGFR mutasyon durumu genel sağ kalım ile ilişkili bulunmamıştır (153). Çalışmamızda da gen mutasyonu bulunan 21 hastada genel sağ kalım anlamlı bulunmamıştır. Sadece EGFR (+), ALK (+) veya ROS1 (+) hasta grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde de EGFR (+), ALK (+) ve ROS (-) hastalarda genel sağ kalım anlamlı bulunmamıştır. *Bergethon ve ark.* çalışmasında ROS1 (+) ve ROS1 (-) gruplar genel sağ kalımda hiçbir fark görülmemiştir (169). *Yine Wu S. ve arkadaşlarının* çalışmasında ROS1-pozitif ve ROS1-negatif hastalar arasında sağ kalımda anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (168).

Akciğer kanserinin genetik modeli poligenetiktir. Akciğer kanserli kadınların genetik duyarlılığı, erkeklerinkinden daha yüksektir. Çin'de yapılan bir araştırma akciğer kanseri olan bir hastanın akrabaları arasında akciğer kanseri riskini belirlemiş akciğer kanserinin kalıtılabilirliği %24,6; erkeklerde %14,6 ve kadınlarda %37,8 bulmuştur (182). Özellikle Xuanwei'deki (Yunnan, Çin) kadınlarda yapılan bir başka çalışmada çevresel faktörlerin yanı sıra, genetik faktörler de akciğer kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir (183). Çalışmamızda gen mutasyonu olan hasta grubunun %23,8'inde akciğer dışı ek malignite ve %14,3'ünde ailede akciğer kanseri öyküsü var iken gen mutasyonu olmayan hasta grubunun %13,8'inde akciğer dışı ek malignite ve %6,9'unda ailede akciğer kanseri öyküsü vardır. Gen mutasyonu olan ve olmayan hastaların ek malignite ve soygeçmiş özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da oransal farklılık dikkat çekmektedir. Sadece EGFR (+), ALK (+) veya ROS1 (+) hasta grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde ise EGFR (+) ve ROS1 (+) hastalarda ek malignite ve soygeçmiş özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ALK (+) hastaların ek malignite analizleri anlamlı bulunmazken; ailede akciğer kanseri öyküsü istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.



Çalışmamıza alınan hastaların %56'sında periferal, %32'sinde santral ve %12'sinde mikst yerleşimli tümör saptandı. Bu adenokarsinomun periferik yerleşim sıklığı ile uyumlu bir sonuçtur. Periferal yerleşimli lezyonlarda fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığı düşüktür, transbronşial iğne aspirasyonunun (TBİA) duyarlılığı ise %65'tir ve diğer tekniklerden daha fazladır (65). Çalışmamızda hastalarımızın tanıya ulaşması için kullanılan tanı yöntemi sıklıkla transtorasik akciğer biyopsisi (%40) olup bu adenokarsinomun periferal yerleşimine bağlı tercih ettiğimiz durumdur. *Mori M. ve arkadaşlarının* çalışmasında adenokarsinomun periferik yerleşim sıklığının aksine ALK rearranjmanı olan KHDAK'nin karakteristik BT bulgularında büyük solid santral kitleler olarak tanımlanmıştır (54). Çalışmamızda da bu veri ile uyumlu şekilde ALK (+) 7 hastanın %57,1'inde (n=4) santral, %42,9'unda (n=3) periferal yerleşimli tümör görülmüş ancak hasta sayısı azlığı nedeni ile istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

*Yılmaz Ş. ve arkadaşlarının* ülkemizde prospektif olarak oniki ayrı merkezden 1904 hastanın dâhil edildiği çok merkezli çalışmada EGFR, ALK ve ROS1 mutasyonlarının sıklığı ile kırsal alanda önemli bir sorun olan asbest temasının ilişkisinin tartışılması amaçlanmıştır. Mutasyon pozitiflik riskinin analiz edildiği lojistik regresyon modelinde EGFR ve ROS1 mutasyonu ile yaş, cinsiyet ve sigaradan bağımsız olarak asbest teması ile ilişki olmadığı gözlenmiştir. Ancak ALK translokasyonunda yaş, cinsiyet ve sigara öyküsünden bağımsız olarak asbest temasının etkisi gösterilmiştir (160). Bizim çalışmamızda ise aksine gen mutasyonu olan 21 hastanın 5'inde (%23,8), gen mutasyonu olmayan 29 hastanın 15'inde (%51,7) asbest maruziyeti vardı. Gen mutasyonu olmayanlarda asbest maruziyeti daha fazla görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak EGFR (+), ALK (+) veya ROS1 (+) hasta grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde asbest maruziyeti anlamlı bulunmadı. *Yılmaz Ş. ve arkadaşlarının* çalışmasında primer olarak asbest araştırılmış olup, multisentrik ve çok sayıda hasta içeren bir çalışmadır. Bizim çalışmamızda hem hasta sayısının azlığı hem de radyolojik olarak asbest bulguları olmayıp verilerimiz sadece öyküye dayanmaktadır. Çalışmamızda görüşme sırasında asbest temas öyküsü sorgulanmış ve hastanın asbeste maruziyetininin olduğunu belirtmesi durumunda pozitif kabul edilmiş ayrıca asbest temas öyküsünün yanında asbestin radyolojik bulgularına rastlanmamıştır.

*Z. Cheng ve arkadaşlarının yaptığı* bir meta-analizde tümör boyutu bireysel olarak EGFR mutasyonları ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermemiştir (51). *Liu Y. ve arkadaşlarının* çalışmasında 168 kişilik EGFR (+) grupta 217 kişilik EGFR (-) gruba göre anlamlı düzeyde daha küçük çapta tümörler görülmüştür (174). *Cao Y. ve arkadaşları* tarafından 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada mediasten penceresinde maksimum tümör çapı EGFR (-) grupta anlamlı düzeyde büyük saptanırken, mediasten penceresinde minimum tümör çapı EGFR (-) grupta ekson 21 mutasyonu olan EGFR (+) gruba göre anlamlı düzeyde daha büyük bulunmuştur (172). Çalışmamızda da gen mutasyonu olan grupta mediasten penceresinde maksimum tümör çapı, parankim penceresinde ise maksimum ve minimum tümör çapı gen mutasyonu bulunan olgularda istatistiksel olarak anlamlı dercede daha küçük saptandı. EGFR (+) hastaların mediasten penceresinde maksimum tümör çapı ve minimum tümör çapı; parankim penceresinde ise minimum tümör çapı istatistiksel olarak anlamlı dercede daha küçük saptandı. ALK (+) ve ROS1 (+) gruplarda ise tümör çapıları istatistiksel olarak anlamlılık saptanmazken, oransal olarak kıyaslandığında tümör çapları ALK (+) grupta daha küçük iken ROS1 (+) grupta daha büyüktür. *Mori M. ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK rearranjmanı olan KHDAK'nin karakteristik BT bulgularında büyük solid kitleler olarak tanımlanmıştır (54). *J Y Zhou ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK (+), EGFR (+) ve EGFR (-), ALK (-) hastalar arasında yapılan radyolojik analizde tümör çapı açısından bir fark olmadığı bulunmuştur (184).

*Zou J. ve arkadaşlarının* çalışmasında alt loblara kıyasla üst loblarda daha yüksek bir EGFR mutasyonu sıklığı olduğu görülmüştür (173). Diğer taraftan *Cao Y. ve arkadaşları tarafından* 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada lezyonların lokalizasyonu ile EGFR mutasyonu arasında ilişki olmadığı görülmüştür (172). Bizim çalışmamızda ise gen mutasyonu olan grupta tümör lokalizasyonları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak mutasyon olan olgularda en sık lezyon yerleşimi sağ alt lob iken mutasyon olmayan olgularda en sık lezyon yerleşimi sağ üst lob olarak saptanmıştır. EGFR (+) ve ALK (+) gruplarda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken ROS1

(+) grupta en sık tümör lokalizasyonu %80 ile RLL olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

*Liu Y. ve arkadaşlarının* çalışmasında EGFR (+) tümörlerde homojen kontrastlanma, EGFR (-) tümörlerde ise heterojen kontrastlanma anlamlı düzeyde daha sık görülmüştür (174). Bizim çalışmamızda ise gen mutasyonu bulunan 21 hastada kontrastlanma paterni anlamlı bulunmamıştır. Sadece EGFR (+), ALK (+) veya ROS1 (+) hasta grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde de EGFR (+), ALK (+) ve ROS (+) hastalarda kontrastlanma paterni anlamlı bulunmamıştır.

*Zhou M. ve arkadaşlarının* KHDAK için BT görüntü özelliklerini ve gen ekspresyon profillerini içeren bir radyo-genomik harita oluşturmak için prospektif BT verileri ve mevcut tümör dokusu bulunan 113 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında KHDAK'de epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekspresyonunu ve diğer transkripsiyonel faktörleri tanımlamak için radyo-genomiklerin kullanılabilceğini vurgulamıştır. *Zhou M. ve arkadaşlarının* ayrıca akciğer kanserinde BT'de ortalama dansite (Hounsfield unit, HU) değerinin küçük olmasının, lezyonda irregüler belirsiz sınırların ve buzlu cam opasitelerinin varlığının, akciğer kanserinde EGFR ekspresyonu ve hücre döngüsü genleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (147). Ayrıca *Meng Li ve arkadaşlarının* çalışmasında EGFR (+) hastalarda Slope  $\lambda$  HU değerinin küçük olması bizim çalışmamız ile benzer şekilde olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (185). Bizim çalışmamızda da *Zhou M. ve ark.* ile benzer bir biçimde gen mutasyonu olan hastaların kontrastsız BT görüntülerinde ortalama dansite değerleri gen mutasyonu olmayanlara göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Ayrıca gen mutasyonu (EGFR, ALK, ROS1) olan hasta grubunda cut-off değerlerini belirlemek ve lojistik regresyon modelinin performansını değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. Çalışmamız kontrastsız BT görüntülerinde ortalama dansite değerinin EAA'sının 0,719 olduğunu gösterdi. *Dongdong Mei ve arkadaşlarının* çalışmasında retrospektif olarak 296 hasta değerlendirilmiş 151 (%51) hasta EGFR mutant saptanmıştır. Araştırmacılar ekson 19 mutasyonunu, ekson 21 mutasyonunu ve diğer EGFR mutasyonlarını tahmin etmek için klinik ve radyomik özelliklerle kombinasyonun eğri altındaki alanlar (EAA) sırasıyla bizim çalışmamızdaki değerler ile benzer şekilde 0.655, 0.675 ve 0.664 hesaplanmıştır (50). Çalışmamızda kontrastsız BT

görüntülerinde ortalama HU değeri için cut-off değeri <33,30 HU olarak belirlendiğinde mutasyon varlığı için %95 duyarlı, %50 seçici olarak bulundu. Kontrastsız ortalama dansite (Hounsfield unit, HU) değerinin kadın cinsiyet ve akciğerde genel amfizem varlığı modelini kullanan daha ileri analizler EAA=0,790 ile sonuçlandı (p=0,001; %95 CI 0,660-0,921). Kontrastsız BT görüntülerinde ortalama HU değeri, kadın cinsiyet ve akciğerde genel amfizem varlığı modellemesi için cut-off değeri 0,28'den büyük olarak belirlendiğinde mutasyon varlığı için %80 duyarlı, %50 seçici olarak bulundu. Çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeni ile EGFR (+), ALK (+) veya ROS1 (+) hasta gruplarının ayrı ayrı analiz edilmesi tercih edilmemiştir. *Liu Y. ve arkadaşlarının* EGFR mutasyon durumu ile ilişkili BT özelliklerini retrospektif olarak analiz etmek amaçlı yapılan çalışmasında 385 adenokarsinom hastası alınmış, EGFR (+) saptanan 168 (%43) hastanın ROC eğrisi analizinde, CT özellikleriyle (ROC eğrisinin altındaki alan = 0.778) birlikte klinik değişkenlerin kullanımının, tek başına klinik değişkenlerin kullanımından (ROC eğrisi altındaki alan = 0.690) daha üstün olduğunu gösterilmiştir (174). Bu çalışmada hem klinik değişkenler hem de BT özellikleri ile model oluşturmak için EGFR'yi aktive eden mutasyonu barındırmanın en önemli ve anlamlı bağımsız prognostik faktörleri olan hiç sigara içmemiş olmak ve daha küçük çapta tümöre sahip olmak, vaküol işareti (BLL), homojenite artışı, plevral retraksiyon, patolojik grade ve bronkovasküler bundle bulunmuştur (174). *Zou J. ve arkadaşlarının* çalışmasında cerrahi rezeksiyon uygulanan 209 evre I/II akciğer adenokarsinomunun 171'ine tedavi öncesi toraks BT çekilerek hem klinik değişkenler hem de BT özellikleri ile bir model oluşturmak için tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan dört klinik özellik (cinsiyet, sigara öyküsü, histolojik alt tip ve CEA) kullanılmış ve ROC analizi ile EGFR mutasyonunu tanımlamak için EAA=0.737 bulunmuştur (173). Ayrıca *Zou J. ve arkadaşlarının* çalışmasında EGFR ekson 21 kodon 858 mutasyonu ve EGFR ekson 19 delesyon mutasyonu arasındaki BT özelliklerinin benzerliği vurgulanmıştır (173). Ayrıca *Meng Li ve arkadaşlarının* çalışmasında EGFR (+) hastalarda Slope  $\lambda$  HU değerinin küçük olması bizim çalışmamız ile benzer şekilde olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (185). *Meng Li ve arkadaşlarının* çalışmasında 120 hastanın 66'sında (%55) EGFR mutasyonu tespit edilmiş; tek değişkenli analizde cinsiyet, sigara öyküsü, BT özellikleri,

normalleştirilmiş iyot konsantrasyonu (NIC) ve slope  $\lambda_{HU}$ 'nun EGFR mutasyon durumu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koyulmuştur. Çok değişkenli lojistik analizi ile NIC ve sigara öyküsünün EGFR mutasyonları ile ilişkili iki önemli prediktif faktör olduğunu ortaya koyulmuştur. Araştırmacılar akciğer adenokarsinomunda EGFR mutasyon tahmini için NIC'nun ROC analizinde EAA=0.650 hesaplanmış; kombine NIC ve sigara öyküsü için ROC analizinde EAA=0.702 hesaplanmıştır (185). *Cao Y. ve arkadaşları* tarafından 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada EGFR'de ekson 19 delesyon mutasyonu tahmini için cinsiyet, sigara öyküsü, amfizem, mediasten penceresinde maksimum tümör çapı, tümör gölge kaybolma oranı (TDR) ve buzlu cam opasitesi ile ROC analizi yapılmış EAA=0,670 bulunmuş ve cut-off değeri hesaplanmıştır (172). Aynı çalışmada Ekson 21 mutasyonu tahmini için cinsiyet, sigara içme öyküsü, amfizem, mediasten penceresinde maksimum tümör çapı, mediasten penceresinde minimum tümör çapı ile ROC analizi yapılmış EAA=0.791 bulunmuş ve cut-off değeri hesaplanmıştır (172). *Shi Z. ve arkadaşlarının* çalışmasına 721 Akciğer adenokarsinomlu hasta alınmış ekson 19 EGFR mutasyonu tahmini için küçük maksimum tümör çapı, kadın cinsiyet, plevral retraksiyon ve fibrozis yokluğu ile ROC analizi yapılmış EAA sırasıyla 0.607,0.636,0.602 ve 0.571 bulunmuştur. Ekson 21 EGFR mutasyonu tahmini için spiküle sınırlar, subsolid dansite ve non-smoker parametreleri ile ROC analizi yapılmış en büyük EAA=0.681 ile hiç sigara içmemiş olmak saptanmıştır (186).

*Z. Cheng ve arkadaşları* 2146 KHDAK hastasından oluşan toplam 13 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde BT'de semisolid buzlu cam opasitesine sahip KHDAK'nin saf buzlu cama göre EGFR mutasyonlu olma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Bunun moleküler hedefe yönelik tedavilerle tedavi edilen hastaların doğru seçimi için önemli bir ipucu sağlayabileceği vurgulamıştır (51). *Zou J. ve arkadaşlarının* çalışmasında EGFR mutasyonları, tamamen solid tümörlere göre buzlu cam opasitesi içeren tümörlerde önemli ölçüde daha sık bulunmuştur (173). *Xiaowei Qiu ve arkadaşlarının* çalışmasında semisolid lezyon yoğunluğunun (OR:3.56) EGFR mutasyonu ile ilgili bağımsız risk faktörleri olduğunu gösterilmiştir (187). Çalışmamıza alınan hastaların tümör yoğunluğu değerlendirildiğinde %60'ında solid, %40'ında semisolid nodül veya kitle saptanmıştır. Çalışmamızdaki

olgulardan hiçbirinde saf buzlu cam dansitesinde tümör saptanmamıştır. Gen mutasyonu olan 21 hastanın %61,9'unda solid, %38,1'inde (n=8) semisolid tümör saptanmıştır. EGFR (+) grupta solid ve subsolid tümör eşit saptanırken; ALK (+) grubun %85,7'sinde solid, %14,3'ünde semisolid; ROS1 (+) grubun ise %80'inde solid, %20'sinde semisolid tümör saptanmıştır. Tümör yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da oransal olarak bakıldığında ALK (+) ve ROS1 (+) grupta solid tümör daha fazla bulunmuştur. *Mori M. ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK rearranjmanı olan KHDAK'nin karakteristik BT bulgularında büyük solid kitleler olarak tanımlanmıştır (54). Benzer şekilde *Wang H. ve arkadaşlarının* çalışmasında retrospektif 41 ALK (+) ve 66 EGFR (+) hasta değerlendirilmiş ALK (+) hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha solid lezyonlara sahip olduğu görülmüştür (44).

*Zhou M. ve arkadaşlarının* çalışması KHDAK'de lezyonda irregüler şeklinin EGFR ekspresyonu ve hücre döngüsü genleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (147). *Cao Y. ve arkadaşları* tarafından 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada lezyonların şekli (yuvarlak/irregüler) ile EGFR mutasyonu arasında ilişki olmadığı görülmüştür (172). Çalışmamızda ise gen mutasyonu (EGFR, ALK, ROS1) olan grupta analiz edildiğinde tümör şekilleri (yuvarlak/irregüler) açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda tümör şekillerinin istatistiksel olarak anlamlı saptanmaması hasta sayısının azlığına bağlı düşünülmüştür. *J Y Zhou ve arkadaşlarının* çalışmasında lobule sınırları olan tümörlerin ALK (+) grupta EGFR (+) ve EGFR/ALK (-) gruplara göre daha az olduğu görülmüştür (184). *Z. Cheng ve arkadaşlarının* yaptığı bir meta-analizde lobule sınırlar ile EGFR mutasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmemiştir (51).

*Zhou M. ve arkadaşlarının* çalışması KHDAK'de lezyonda belirsiz sınırların EGFR ekspresyonu ve hücre döngüsü genleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (147). *Liu Y. ve arkadaşlarının* çalışmasında EGFR mutasyonu olan grupta, EGFR mutasyonu olmayan gruba göre lezyon sınırlarında belirsizlik anlamlı düzeyde daha sık görülmüştür (174). Çalışmamızda ise gen mutasyonu (EGFR, ALK, ROS1) olan grupta ve sadece EGFR (+), ALK (+), ROS1 (+) hasta grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde tümör sınırları (belirli/belirsiz) açısından istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır. *Cao Y. ve arkadaşları* tarafından 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada tümör sınırları (belirli/belirsiz) ile EGFR mutasyonu arasında ilişki olmadığı görülmüştür (172).

*Xiaowei Qiu ve arkadaşlarının* 192 adenokarsinom ( 61 EGFR (+), 131 EGFR (-)) hastası üzerinde yaptığı çalışmada lenfanjitik karsinomatozanın (OR:2.66) EGFR mutasyonu ile ilgili bağımsız risk faktörleri olduğunu gösterilmiştir (187). Bizim çalışmamızda ise lenfanjitik karsinomatoza EGFR (+) grupta EGFR (-) gruba göre daha çok bulunmuştur ancak hasta sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Yine çalışmamızda gen mutasyonu (EGFR, ALK, ROS1) olan grupta ve sadece ALK (+), ROS1 (+) hasta grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde lenfanjitik karsinomatoza istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, ROS1 (+) hastaların %60'ında lenfanjitik karsinomatoz görülmesi dikkat çekmiştir ancak hasta sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. *Digumarthy S.R. ve arkadaşları* 257 ( 117 EGFR (+), 87 ALK (+), 53 ROS1 (+)) KHDAK'li hastanın alındığı çalışmada EGFR pozitif hastalar ile karşılaştırıldığında, ROS1 pozitif tümörlerin, lenfanjitik karsinomatozun görüntüleme özelliklerini gösterme olasılığı daha yüksek saptamıştır (56). Çalışmamızda ALK (+) ve ALK (-) hastalar ise benzer oranda lenfanjitik karsinomatoza bulundurmaktadır.

*Zhou M. ve arkadaşlarının* çalışması KHDAK için BT'de buzlu cam opasitelerinin varlığının akciğer kanserinde EGFR ekspresyonu ve hücre döngüsü genleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (147). *Zou J. ve arkadaşlarının* çalışmasında BT'de buzlu cam opasitesi veya mix buzlu cam opasitesi gösteren tümörlerde EGFR mutasyonları daha sık saptanmıştır. Ayrıca BT'de buzlu cam opasitesi çok değişkenli analizlerde önemli ölçüde bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (173). Yine *Cao Y. ve arkadaşları* tarafından 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada buzlu cam opasitesinin ekson 19 delesyonu olan EGFR (+) grupta anlamlı düzeyde daha yaygın olduğu görülmüştür (172). Çalışmamızda, gen mutasyonu (EGFR, ALK, ROS1) olan grupta peritümöral buzlu cam halosu varlığı anlamsız bulunurken; ALK (+) hastalarda hiç peritümöral buzlu cam halosu görülmemesi dikkat çekici olmuştur ve ALK (+) grupta peritümöral buzlu cam halosu olmaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. *Mori M. ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK rearranjmanı olan

KHDAK'nin karakteristik BT bulgularında anlamlı olarak daha az peritümöral buzlu cam halosu tanımlanmıştır (54). Çalışmamızda yine EGFR (+) ve ROS1 (+) grupların EGFR (-) ve ROS1 (-) gruplar ile oranı kıyaslanmış ayrı ayrı analiz edilmiştir. EGFR (+) ve ROS1 (+) gruplarda peritümöral buzlu cam halosu varlığı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla saptanmıştır. ROS1 (+) hastalarda %80 peritümöral buzlu cam halosu görülmesi dikkat çekmiştir ancak hasta sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. *Yang Y. ve arkadaşlarının* Shanghai Akciğer Hastanesinde cerrahi olarak rezeke edilen 788 akciğer adenokarsinomu üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında 158 tümörde buzlu cam opasitesi tespit edilmiş olup buzlu cam opasitesi paterni daha genç, kadın ve sigara içmeyen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta ortaya çıkmış; ayrıca buzlu cam opasitesi hacmi ve çapı EGFR mutasyonu ile korelasyon göstermiştir. Akciğer adenokarsinom histolojik alt tipleri ve buzlu cam opasitesi özellikleri arasındaki ilişki ile ilgili olarak, buzlu cam opasitesi oranı, adenokarsinom in situ, minimal invaziv adenokarsinom ve lepidik baskın invaziv adenokarsinom dâhil lepidik baskın adenokarsinomlarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Akciğer adenokarsinomunun alt tipleri arasında sürücü gen mutasyonlarında önemli bir fark bulunmamıştır (43). *J Y Zhou ve arkadaşlarının* çalışmasında 48 ALK (+), 166 EGFR (+) ve 132 EGFR/ALK (-) hasta arasında yapılan radyolojik analizde ALK yeniden düzenlemesi olan tümörlerde EGFR mutasyonlu tümörlere ve EGFR/ALK (-) olanlara göre buzlu cam opasitesi hacmi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (184).

*Liu Y. ve arkadaşlarının* çalışmasında EGFR mutasyonu olan tümörlerde, EGFR mutasyonu olmayan tümörlere göre hava bronkogramı daha sık bulunmuştur (174). *Z. Cheng ve arkadaşlarının* yaptığı bir meta-analizde hava bronkogram bireysel olarak EGFR mutasyonları ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermemiştir (51). *Cao Y. ve arkadaşları* tarafından 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada pnömoni tipi tümör ve hava bronkogramı varlığı ile EGFR mutasyonu arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (172). Çalışmamızda, gen mutasyonu (EGFR, ALK, ROS1) olan grupta ve sadece EGFR (+), ALK (+), ROS1 (+) hasta grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde hava bronkogramı ve pnömoni tipi tümör istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



*Digumarthy S.R. ve arkadaşları* 257 (ROS1 pozitif:53, ALK pozitif :87, EGFR pozitif:117) KHDAK'li hastanın alındığı çalışmada EGFR pozitif hastalar ile karşılaştırıldığında, ROS1 pozitif tümörlerin, hava bronkogramları içerme olasılığı daha düşük saptanmıştır (56). *Mori M. ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK rearranjmanı olan KHDAK'nin karakteristik BT bulgularında anlamlı olarak daha az hava bronkogramı tanımlanmıştır (54). Bu çalışma ile uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da ALK (-) 43 hastanın %25,6'sında hava bronkogramı bulunurken ALK (+) 7 hastanın hiçbirinde hava bronkogramı saptanmamıştır.

*J. Lv ve arkadaşları* 313 akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği bir çalışmada çok değişkenli analiz ile EGFR mutasyonunu multiple spikülasyonu olan hastalarda daha çok saptamıştır (188). *Xiaowei Qiu ve arkadaşlarının* çalışmasında spikülasyonun (OR:1.61) EGFR mutasyonu ile ilgili bağımsız risk faktörleri olduğunu gösterilmiştir (187). Aynı şekilde *Liu Y. ve arkadaşlarının* çalışmasında EGFR mutasyonu olan tümörlerde, EGFR mutasyonu olmayan tümörlere göre spikülasyon daha sık bulunmuştur (174). Diğer taraftan *Z. Cheng ve arkadaşlarının* yaptığı bir meta-analizde spikülasyon bireysel olarak EGFR mutasyonları ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermemiştir (51). Yine *Cao Y. ve arkadaşları* tarafından 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada tümörlerde lobülasyon ve spikülasyon varlığı ile EGFR mutasyonu arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (172). Çalışmamızda ise gen mutasyonu (EGFR, ALK, ROS1) olan grupta ve sadece EGFR (+), ALK (+), ROS1 (+) hasta grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde spikülasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *J Y Zhou ve arkadaşlarının* çalışmasında spikülasyon ALK (+) grupta EGFR (+) ve EGFR/ALK (-) gruplara göre daha az görülmüştür (184).

*Z. Cheng ve arkadaşlarının* yaptığı bir meta-analizde kavitasyon bireysel olarak EGFR mutasyonları ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermemiştir (51). Yine *Cao Y. ve arkadaşları* tarafından 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada kalsifikasyon ve kavitasyon varlığı ile EGFR mutasyonu arasında ilişki olmadığı görülmüştür (172). Çalışmamızda, gen mutasyonu (EGFR, ALK, ROS1) olan grupta ve sadece EGFR (+), ALK (+), ROS1 (+) hasta grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde

kavitasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *J Y Zhou ve arkadaşlarının* çalışmasında kavitasyon ALK (+) grupta EGFR (+) ve EGFR/ALK (-) gruplara göre daha az görülmüştür (184).

*Cao Y. ve arkadaşları* tarafından 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada ekson 19 delesyonu olan EGFR (+) grupta şiddetli genel amfizem varlığı EGFR (-) ve ekson 21 mutasyonu olan EGFR (+) gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (172). Çalışmamızda da benzer şekilde genel amfizem varlığı gen mutasyonu olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi de yapıldığında akciğerde amfizematöz değişiklikleri olan hastalarda mutasyon görülme oranı daha düşük bulunmuştur (OR:0,30; p=0,048; %95 CI 0,094-0,992). Gen mutasyonu olmayan hastalarda amfizemin daha çok görülmesinin nedeni sigara içme oranının daha yüksek olmasına bağlandı. EGFR, ALK, ROS1 mutasyonu olan akciğer adenokarsinomların ise sigaradan daha az etkilenen bir kesimi oluşturmasına bağlı düşünüldü. Amfizem olan hastalardaki amfizem hacminin toplam akciğer hacmine oranı %2,38 hesaplandı ve amfizem hacmi ile gen mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. EGFR (+) 12 hastanın %8,3'ünde (n=1) peritümöral fokal amfizem, %25'inde (n=3) tüm akciğerde yaygın amfizem saptandı. Yine EGFR (+) olan grupta tüm akciğerde yaygın amfizem istatistiksel olarak anlamlı saptandı. *Mori M. ve arkadaşlarının* çalışmasında amfizem birlikteliği, ALK rearranjmanı olan KHDAK hastalarında ALK/EGFR mutant olmayanlara göre anlamlı olarak daha az sıklıkta bulunmuştur (54).

*Liu Y. ve arkadaşlarının* çalışmasında 168 kişilik EGFR (+) grupta 217 kişilik EGFR (-) gruba göre anlamlı olarak daha çok vakuol işareti görülmüştür (174). *Wang H. ve arkadaşlarının* 41 ALK rearranjmanı ve 66 EGFR mutasyonu barındıran hastanın kıyaslandığı çalışmada buzlu cam opasitesi ve vakuol işareti (bubblelike lucency=BLL) olmayan nispeten büyük bir solid kitlenin EGFR pozitif KHDAK'ye göre ALK pozitif olma olasılığının daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (44). Bizim çalışmamızda ise ALK (+) hastaların %14,3'ünde EGFR (+) hastaların %25'inde vakuol işareti görülmüştür. *J Y Zhou ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK (+) grupta EGFR (+) ve EGFR/ALK (-) gruplara göre daha az vakuol işareti görülmüştür (184).

*Wang H. ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK rearranjmanı olan 41 hastanın 3'ünde nekroz görülürken ve EGFR mutasyonu olan 66 hastanın hiçbirinde görülmemesine dikkat çekilmiştir (44). *J Y Zhou ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK (+), EGFR (+) ve EGFR/ALK (-) hastalar arasında yapılan radyolojik analizde nekroz açısından bir fark olmadığı görülmüştür (184). Bizim çalışmamızda ise gen mutasyonu (EGFR, ALK, ROS1) olan grupta ve sadece EGFR (+), ALK (+), ROS1 (+) hasta grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde nekroz istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

*Liu Y. ve arkadaşlarının* çalışmasında vasküler yakınsama (convergence) EGFR (+) grupta anlamlı düzeyde daha çok görülmüştür (174). *Cao Y. ve arkadaşları* tarafından 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada lezyonların vasküler yakınsama bulgusu ile EGFR mutasyonu arasında ilişki olmadığı görülmüştür (172). Çalışmamızda ise EGFR (+) ve ALK (+) hastalarda vasküler yakınsama sırasıyla %41 ve %43 görülürken ROS1 (+) hastaların hiçbirinde vasküler yakınsama görülmemiştir. Diğer taraftan çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeni ile vasküler yakınsama (convergence) açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

*Liu Y. ve arkadaşlarının* çalışmasında EGFR (-) tümörlerde lenfadenopati EGFR (+) tümörlere göre daha sık bulunmuştur (174). *Mori M. ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK rearranjmanı olan KHDAK'nin karakteristik BT bulguları santral yerleşim ve lenfadenopatidir (54). Bizim çalışmamızda da ALK (+) grupta %85,7 mediastinal lenfadenopati ve %51,2 hiler lenfadenopati saptanmış olup literatür ile uyumludur. Benzer şekilde *Wang H. ve arkadaşlarının* çalışmasında N2 veya N3 lenfadenopati ALK rearranjmanı olan 41 kişilik grupta EGFR mutasyonu olan 66 kişilik gruba göre anlamlı düzeyde daha yaygın saptanmıştır (44).

Çalışmamızda ROS1 (+) hastalarda plevral efüzyon istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (%80) daha çok saptanmıştır. Literatür incelendiğinde ROS1 (+) hastalarda hedefe yönelik tedavi ilaçlarına bağlı gelişmiş plevral efüzyon vakalarına rastlanmıştır (189). Ancak bizim hastalarımızda tedavi öncesi çekilmiş olan BT'lerde plevral efüzyon görülmüş olması dikkat çekmiştir. *Sjang-Ging Wu ve arkadaşlarının* prospektif kohort çalışmasında 50 yaş altında 142 ve 50 yaş üzerinde 730 malign plevral efüzyonu (MPE) olan hasta değerlendirilmiş; 50 yaş altı hastalarda (%91), 50

yaş üstü hastalara (%84) göre daha yüksek sürücü gen mutasyonları insidansı saptanmıştır (190). Literatür tarandığında ROS1 mutasyonu ile plevral efüzyon birlikteliğini vurgulayan çalışmaya rastlanmamıştır. *Cao Y. ve arkadaşları* tarafından 100 EGFR (+) ve 56 EGFR (-) akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği çalışmada plevral girinti, plevral efüzyon ve perikardiyal efüzyon varlığı ile EGFR mutasyonu arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (172). *Liu Y. ve arkadaşlarının* çalışmasında 168 kişilik EGFR (+) grupta 217 kişilik EGFR (-) gruba göre anlamlı düzeyde daha çok plevral retraksiyon (çekilme) görülmüştür (174). *J Y Zhou ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK (+) grupta EGFR (+) ve EGFR/ALK (-) gruplara göre daha az plevral retraksiyon (çekilme) görülmüştür (184). Bizim çalışmamızda ise plevral temas ve plevral kalınlaşma bakılmış olup mutasyon grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

*J. Lv ve arkadaşları* 313 akciğer adenokarsinom tanılı hastanın dâhil edildiği bir çalışmada çok değişkenli analiz ile EGFR mutasyonu olan hastalarda her iki akciğerde çok sayıda küçük metastatik nodül varlığını anlamlı saptanmıştır (188). *J Y Zhou ve arkadaşlarının* çalışmasında ALK (+), EGFR (+) ve EGFR/ALK (-) hastalar arasında yapılan radyolojik analizde satellit nodül açısından bir fark olmadığı görülmüştür (184). Bizim çalışmamızda ise ROS1 (+) hastalarda başka lobda satellit nodül (**p=0,024**) varlığı anlamlı saptandı. Literatür tarandığında ROS1 mutasyonu ile başka lobda satellit nodül birlikteliğini vurgulayan çalışmaya rastlanmamıştır.

## SONUÇ

Merkezimizde Kasım 2019-Şubat 2021 tarihleri arasında toplam 50 primer akciğer adenokarsinom tanısı almış hasta ile prospektif olarak planlanan çalışmada;

- 50 hastanın 30'u erkek, 20'si kadın idi. Yaş ortalaması 62,74±12,30 yıl saptandı.
- Hastaların %66'sının (n=33) ortalama 56,6 paket/yıl sigara öyküsü vardı.
- Hastaların %30'unda peritümöral fokal fibrozis, %10'unda diğer (tümör dışındaki) alanlarda fibrozis, %46'sında peritümöral buzlu cam halosu, %20'unda pnömonik infiltrasyon benzeri tümör varlığı, %56'sında tümörde spiküle kontur saptandı.
- En sık adenokarsinom BT bulguları; plevral temas, peritümöral buzlu cam halosu, peritümöral fokal fibrozis, tümör lobunda satellit nodül, lenfanjitik karsinomatöz, vakuol işareti, vasküler yakınsama (convergence) vehava bronkogramı (sırasıyla %56, %46, %30, %28, %26, %26, %24, %22) idi.
- 21 (%42) hastada hedeflenebilir mutasyon (EGFR/ALK/ROS1) saptanmıştır. Bunlar; 12 (%24) EGFR (7 tanesinde ekson 21 kodon 858 mutasyonu, 5 tanesinde ise ekson 19 delesyon mutasyonu), 7 (%14) ALK, 5 (%10) ROS1 mutasyonudur.
- 21 hastanın %57,1 (n=12)'i kadın, %42,9 (n=9)'u erkekti, kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla mutasyon varlığı saptandı. Lojistik regresyon analizi ile de kadın cinsiyetin mutasyon için risk faktörü olduğu görüldü.
- Sigara ile gen mutasyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmasa da; non-smoker hasta oranının gen mutasyonu olan (EGFR, ALK, ROS1) grupta %47,6; mutasyonu olmayan grupta ise %24,1 olması dikkat çekmiştir.
- Hastaların 9'unda akciğer dışı malignite bulunmaktaydı. 1 hastanın meme ve tiroid malignitesi, 1 hastada uterus ve cilt malignitesi akciğer adenokarsinomuna eşlik etmekteydi. Meme ve tiroid malignitesi olan hastanın EGFR ekson 21 pozitifliği, uterus ve cilt malignitesi olan hastanın ise ALK rearranjman pozitifliği saptandı.
- ALK (+) hastaların ek malignite analizleri anlamlı bulunmazken; ailede akciğer kanseri öyküsü istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

- Gen mutasyonu olan grupta mediasten penceresinde maksimum tümör çapı, parankim penceresinde ise maksimum ve minimum tümör çapı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük saptandı.
- Gen mutasyonu olan hastaların kontrastsız BT’de ortalama dansite HU ve maksimum HU değerleri gen mutasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.
- Kontrastsız BT’de ortalama HU değeri ile yapılan ROC analizi sonucunda mutasyon varlığı için ayırt ediciliğin EAA değerinin 0,719 olduğu görüldü.
- Kontrastsız BT’de ortalama HU değeri için cut-off değeri <33,30 HU olarak belirlendiğinde mutasyon varlığı için %95 duyarlı, %50 seçici olarak bulundu.
- Kontrastsız ortalama HU, cinsiyet ve akciğerde amfizem varlığı ile kurulan modelden elde edilen değerler ile yapılan ROC analizinde mutasyon varlığı için ayırt ediciliğin EAA değerinin 0,790 olduğu görüldü (p=0,001)
- Kontrastsız BT görüntülerinde ortalama HU değeri, kadın cinsiyet ve akciğerde genel amfizem varlığı modellemesi için cut-off değeri 0,28’den büyük olarak belirlendiğinde mutasyon varlığı için %80 duyarlı, %50 seçici olarak bulundu.
- Genel amfizem varlığı mutasyonu olmayan hastalarda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi de yapıldığında akciğerde amfizematöz değişiklikleri olan hastalarda mutasyon oranı daha düşük bulunmuştur (p=0,048).
- ROS1 (+) hastalarda plevral efüzyon anlamlı düzeyde fazla (%80) saptanmıştır.
- Radyo-genomikler erken kanser teşhisinde yardımcı olabilecek, tedavi etkinliğini değerlendirebilecek ve tedaviyle ilişkili sonuçları ön görmede kullanılacak yeni ve gelişmekte olan umut verici bir alandır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız Türkiye’de üç önemli gen mutasyonunun da birlikte araştırıldığı ilk radyo-genomik çalışmadır. Çalışmamızın akciğer kanseri alanında yapay zekânın geliştirilmesine de katkı sağlamasını beklemekteyiz. Bu konuda daha yüksek sayıda ve çok merkezli araştırmalar konuyu daha iyi aydınlatacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 394 CA: A Cancer Journal for Clinicians Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN. 2018;68:394–424.
2. Cancer Statistics Review, 1975-2016 - SEER Statistics [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 10]. Available from: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/)
3. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11588/istatistik-yilliklari.html>.
4. Özsu S, ÖZLÜ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi T, Hastalıkları Anabilim Dalı G. Türkiye’de Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi Epidemiology of Lung Cancer in Turkey Yazışma Adresi / Address for Correspondence. Vol. 1, Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2013.
5. Zhang P, Huang Z, Ma Y, Li Y, Ali N, Li Q, et al. On-line detection of radioactive and non-radioactive heavy metals in tobacco smoke using portable laser-induced breakdown spectroscopy. Analyst [Internet]. 2019 Jun 7 [cited 2021 May 6];144(11):3567–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31062786/>
6. Xu C, Hao K, Song Y, Yu L, Hou Z, Zhan P. Early diagnosis of solitary pulmonary nodules. J Thorac Dis [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 10];5(6):830–40. Available from: [/pmc/articles/PMC3886703/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC3886703/?report=abstract)
7. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int J Cancer [Internet]. 2001 Mar 15 [cited 2020 Oct 10];91(6):876–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11275995/>
8. KARLIKAYA C, ÖZTUNA F, SOLAK AZ, ÖZKAN M, ÖRSEL O. Tütün kontrolü. Toraks Derg [Internet]. 2006 [cited 2020 Oct 10];7(1):51–64. Available from: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TmpReU1EazU>
9. James DG. Crofton and Douglas’s Respiratory Diseases [Internet]. Vol. 65, Postgraduate Medical Journal. 1989 [cited 2020 Oct 10]. p. 709–709. Available from: <https://www.wiley.com/en-us/Crofton+and+Douglas%27s+Respiratory+Diseases%2C+5th+Edition-p-9780470695241>
10. Murray and Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine - 5th Edition [Internet]. [cited 2020 Oct 10]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/murray-and-nadels-textbook-of-respiratory-medicine/mason/978-1-4557-0873-4>
11. Murray and Nadel’s Textbook of Respiratory Medicine E-Book: 2-Volume Set - Robert J. Mason, V.Courtney Broaddus, Thomas R Martin, Talmadge E King, Dean Schraufnagel, John F. Murray, Jay A. Nadel - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2020 Oct 10]. Available from: [https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=-BHi9cT6JJMC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Nadel+JA,+Murray+JF,+Mason+R.+Textbook+of+respiratory+medicine:+Saunders%3B+2000.&ots=IslQzpKPcU&sig=tm3yjqkX5liGuTws5VIFL7ssmUw&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Nadel+JA%2C+Murray+JF%2C+Mason+R.+Textbook+of+respiratory+medicine%3A+Saunders%3B+2000.&f=false](https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=-BHi9cT6JJMC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Nadel+JA,+Murray+JF,+Mason+R.+Textbook+of+respiratory+medicine:+Saunders%3B+2000.&ots=IslQzpKPcU&sig=tm3yjqkX5liGuTws5VIFL7ssmUw&redir_esc=y#v=onepage&q=Nadel+JA%2C+Murray+JF%2C+Mason+R.+Textbook+of+respiratory+medicine%3A+Saunders%3B+2000.&f=false)
12. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. Am J Epidemiol [Internet]. 1996 Sep 15 [cited 2020 Oct 11];144(6):554–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8797515/>
13. Ang L, Chan CPY, Yau WP, Seow WJ. Association between family history of lung cancer and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. 2020 Oct 1;148:129–37.
14. Ailesel kanser hikayesi ve akciğer kanseri - Zeynep TOPU, Füsün ÜLGER, Numan

NUMANOĞLU | Sobiad Atif Dizini [Internet]. [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://atif.sobiad.com/index.jsp?modul=makale-detay&Alan=tip&Id=AV7R-ffDylTLcd5mnyHy>

15. ATICI AG, ERKAN L, FINDIK S, UZUN O, KANDEMİR B. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların klinik özellikleri. *Tuberk Toraks* [Internet]. 2004 [cited 2020 Oct 11];52(2):150–8. Available from: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TVRrek13PT0>
16. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* [Internet]. 2007 [cited 2020 Oct 11];132(3 SUPPL.):149S-160S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873166/>
17. Dubus T, Training I. VII . Ulusal Akciğer Kanseri Kongresi. 2016 Nov [cited 2020 Oct 11];(November). Available from: [ww.ulusalakciger2016.org](http://www.ulusalakciger2016.org)
18. Chao F, Zhang H. PET/CT in the staging of the non-small-cell lung cancer [Internet]. Vol. 2012, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. Hindawi Limited; 2012 [cited 2020 Oct 11]. Available from: [/pmc/articles/PMC3346692/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446692/)
19. Analysis of bronchoscopy and computed tomography findings in response evaluation of lung cancer treatment. 2005 Jul 1;7(3):107–14.
20. Balci P, Altay C. Akciğer Kanserinde Radyolojik Bulgular. *Türk Radyoloji Semin*. 2015;2(3):304–15.
21. Ravenel JG. Evidence-based imaging in lung cancer: A systematic review. *J Thorac Imaging* [Internet]. 2012 Sep [cited 2020 Oct 12];27(5):315–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22914125/>
22. Swensen SJ. The Probability of Malignancy in Solitary Pulmonary Nodules. *Arch Intern Med* [Internet]. 1997 Apr 28 [cited 2020 Oct 12];157(8):849. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/623212>
23. Godoy MCB, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management [Internet]. Vol. 253, *Radiology*. Radiology; 2009 [cited 2020 Oct 12]. p. 606–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19952025/>
24. Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DKM. Small-cell lung cancer. In: *The Lancet* [Internet]. Lancet; 2011 [cited 2020 Oct 12]. p. 1741–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565397/>
25. Glazer HS, Duncan-Meyer J, Aronberg DJ, Moran JF, Levitt RG, Sagel SS. Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* [Internet]. 1985 [cited 2020 Oct 12];157(1):191–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4034965/>
26. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 Oct 12];278(2):563–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579733/>
27. Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, Bristow E, Bastian L, Coeytaux RR, et al. Effect of clinical decision-support systems: A systematic review [Internet]. Vol. 157, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2012 [cited 2020 Oct 12]. p. 29–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22751758/>
28. Yano M, Sasaki H, Kobayashi Y, Yukiue H, Haneda H, Suzuki E, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation and Computed Tomographic Findings in Peripheral Pulmonary Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2020 Oct 12];1(5):413–6. Available from: <http://www.jto.org/article/S155608641531604X/fulltext>
29. Hsu KH, Chen KC, Yang TY, Yeh YC, Chou TY, Chen HY, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in stage i lung adenocarcinoma with different image



- patterns. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2011 [cited 2020 Oct 12];6(6):1066–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21512404/>
30. Ozkan E, West A, Dedelow JA, Chu BF, Zhao W, Yildiz VO, et al. CT gray-level texture analysis as a quantitative imaging biomarker of epidermal growth factor receptor mutation status in adenocarcinoma of the lung. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2020 Oct 12];205(5):1016–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26496549/>
  31. Mahoney MC, Shipley RT, Corcoran HL, Dickson BA. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1990 Jan 19 [cited 2021 Feb 22];154(2):255–8. Available from: [www.ajronline.org](http://www.ajronline.org)
  32. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer [Internet]. Vol. 156, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 1997 [cited 2021 Feb 22]. p. 320–32. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.156.1.ats156.1>
  33. Austin JHM, Garg K, Aberle D, Yankelevitz D, Kuriyama K, Lee HJ, et al. Radiologic implications of the 2011 classification of adenocarcinoma of the lung [Internet]. Vol. 266, *Radiology*. Radiological Society of North America, Inc.; 2013 [cited 2020 Oct 10]. p. 62–71. Available from: [www.rsna.org/rsnarights](http://www.rsna.org/rsnarights).
  34. Borczuk AC, Qian F, Kazeros A, Eleazar J, Assaad A, Sonett JR, et al. Invasive size is an independent predictor of survival in pulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 Feb 22];33(3):462–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092635/>
  35. Schaefer-Prokop C. Konventionelle und CT-diagnostik des bronchialkarzinoms. *Radiologe* [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Feb 22];50(8):675–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20628724/>
  36. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 22];6(2):244–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252716/>
  37. Makimoto Y, Nabeshima K, Iwasaki H, Miyoshi T, Enatsu S, Shiraishi T, et al. Micropapillary pattern: A distinct pathological marker to subclassify tumours with a significantly poor prognosis within small peripheral lung adenocarcinoma ( $\leq 20$  mm) with mixed bronchioloalveolar and invasive subtypes (Noguchi's type C tumours). *Histopathology* [Internet]. 2005 Jun [cited 2021 Feb 22];46(6):677–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15910599/>
  38. Akira M, Atagi S, Kawahara M, Iuchi K, Johkoh T. High-resolution CT findings of diffuse bronchioloalveolar carcinoma in 38 patients. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1999 [cited 2021 Feb 22];173(6):1623–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10584811/>
  39. Masuzawa K, Minematsu N, Sasaki M, Ohsawa K, Yamamoto T, Iwamaru A, et al. Invasive mucinous adenocarcinoma of the lung presenting as a large, thin-walled cyst: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol*. 2017 Mar;6(3):433–7.
  40. Kuo MD, Jamshidi N. Behind the numbers: Decoding molecular phenotypes with radiogenomics- guiding principles and technical considerations [Internet]. Vol. 270, *Radiology*. Radiology; 2014 [cited 2021 Feb 22]. p. 320–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24471381/>
  41. Liu Y, Kim J, Qu F, Liu S, Wang H, Balagurunathan Y, et al. CT Features Associated with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Radiology* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Oct 10];280(1):271–80. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2016151455>
  42. Rizzo S, Petrella F, Buscarino V, De Maria F, Raimondi S, Barberis M, et al. CT Radiogenomic Characterization of EGFR, K-RAS, and ALK Mutations in Non-Small

- Cell Lung Cancer. *Eur Radiol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Feb 22];26(1):32–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25956936/>
43. Yang Y, Yang Y, Zhou X, Song X, Liu M, He W, et al. EGFR L858R mutation is associated with lung adenocarcinoma patients with dominant ground-glass opacity. *Lung Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Feb 22];87(3):272–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582278/>
  44. Wang H, Schabath MB, Liu Y, Han Y, Li Q, Gillies RJ, et al. Clinical and CT characteristics of surgically resected lung adenocarcinomas harboring ALK rearrangements or EGFR mutations. *Eur J Radiol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Feb 22];85(11):1934–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27776643/>
  45. Fukui T, Yatabe Y, Kobayashi Y, Tomizawa K, Ito S, Hatooka S, et al. Clinicoradiologic characteristics of patients with lung adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion oncogene. *Lung Cancer* [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 Feb 22];77(2):319–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22483782/>
  46. Li M, Zhang L, Tang W, Ma PQ, Zhou LN, Jin YJ, et al. Quantitative features of dual-energy spectral computed tomography for solid lung adenocarcinoma with EGFR and KRAS mutations, and ALK rearrangement: A preliminary study. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):401–12.
  47. Mendoza DP, Stowell J, Muzikansky A, Shepard JAO, Shaw AT, Digumarthy SR. Computed Tomography Imaging Characteristics of Non-Small-Cell Lung Cancer With Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangements: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2019;20(5):339–49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.05.006>
  48. Snoeckx A, Reyntiens P, Pauwels P, Van Schil PE, Parizel PM, Van Meerbeeck JP. Molecular profiling in lung cancer associated with cystic airspaces. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med* [Internet]. 2019;00(00):1–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/17843286.2019.1680134>
  49. Li S, Ding C, Zhang H, Song J, Wu L. Radiomics for the prediction of EGFR mutation subtypes in non-small cell lung cancer. *Med Phys*. 2019;46(10):4545–52.
  50. Mei D, Luo Y, Wang Y, Gong J. CT texture analysis of lung adenocarcinoma: Can Radiomic features be surrogate biomarkers for EGFR mutation statuses. *Cancer Imaging*. 2018;18(1):1–9.
  51. Cheng Z, Shan F, Yang Y, Shi Y, Zhang Z. CT characteristics of non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med Imaging* [Internet]. 2017;17(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12880-016-0175-3>
  52. Li Y, Lu L, Xiao M, Dercle L, Huang Y, Zhang Z, et al. CT Slice Thickness and Convolution Kernel Affect Performance of a Radiomic Model for Predicting EGFR Status in Non-Small Cell Lung Cancer: A Preliminary Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–10.
  53. Song L, Zhu Z, Mao L, Li X, Han W, Du H, et al. Clinical, Conventional CT and Radiomic Feature-Based Machine Learning Models for Predicting ALK Rearrangement Status in Lung Adenocarcinoma Patients. *Front Oncol*. 2020;10(March):1–14.
  54. Mori M, Hayashi H, Fukuda M, Honda S, Kitazaki T, Shigematsu K, et al. Clinical and computed tomography characteristics of non-small cell lung cancer with ALK gene rearrangement: Comparison with EGFR mutation and ALK/EGFR-negative lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019;10(4):872–9.
  55. Zhao W, Wu Y, Xu Y, Sun Y, Gao P, Tan M, et al. The Potential of Radiomics Nomogram in Non-invasively Prediction of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status and Subtypes in Lung Adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2020;9(January).

56. Digumarthy SR, Mendoza DP, Lin JJ, Chen T, Rooney MM, Chin E, et al. Computed Tomography Imaging Features and Distribution of Metastases in ROS1-rearranged Non-Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Feb 24];21(2):153-159.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708389/>
57. Backhus L, Puneet B, Bastawrous S, Mariam M, Michael M, Varghese T. Radiographic evaluation of the patient with lung cancer: Surgical implications of imaging [Internet]. Vol. 42, *Current Problems in Diagnostic Radiology. Curr Probl Diagn Radiol*; 2013 [cited 2020 Oct 12]. p. 84–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23683850/>
58. Hochhegger B, Marchiori E, Irion K, Moreira J, Zanetti G. MRI in assessment of lung cancer [Internet]. Vol. 66, *Thorax. BMJ Publishing Group*; 2011 [cited 2020 Oct 12]. p. 357. Available from: <http://thorax.bmj.com/>
59. Biederer J, Mirsadraee S, Beer M, Molinari F, Hintze C, Bauman G, et al. MRI of the lung (3/3)-current applications and future perspectives [Internet]. Vol. 3, *Insights into Imaging. Insights Imaging*; 2012 [cited 2020 Oct 12]. p. 373–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695943/>
60. Meyer MG, Hayenga JW, Neumann T, Katdare R, Presley C, Steinhauer DE, et al. The Cell-CT 3-dimensional cell imaging technology platform enables the detection of lung cancer using the noninvasive LuCED sputum test. Vol. 123, *Cancer Cytopathology. John Wiley and Sons Inc.*; 2015. p. 512–23.
61. Muzaffer Demir Gül Öngen Doç Deniz Tural AH. KANSERLE İLİŞKİLİ VENÖZ TROMBOEMBOLİZM Profilaksi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2016.
62. Öztürk Ayperi. TÜSAD Tanısal ve Terapötik Bronkoskopi Uzlaş Raporu. 2015.
63. Neuman Y, Koslow M, Matveychuk A, Bar-Sef A, Guber A, Shitrit D. Increased hypoxemia in patients with COPD and pulmonary hypertension undergoing bronchoscopy with biopsy. *Int J COPD* [Internet]. 2015 Dec 7 [cited 2020 Oct 11];10(1):2627–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26674252/>
64. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, Maeda A, Oiwa H, Miyazu Y, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* [Internet]. 2004 [cited 2020 Oct 11];126(3):959–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364779/>
65. Suzuki S, Ichikawa K, Kouno Y, Takeda N, Suzuki Y, Suzuki A. Transbronchial biopsy of peripheral lung lesions using fluoroscopic guidance combined with an enhanced ray-summation display. *Radiol Phys Technol*. 2020 Mar 1;13(1):52–61.
66. Um SW, Kim HK, Jung SH, Han J, Lee KJ, Park HY, et al. Endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for mediastinal nodal staging of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Feb 6;10(2):331–7.
67. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, et al. The IASLC lung cancer staging project: The new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2020 Oct 13];9(11):1618–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25436796/>
68. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project: Proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the tnm classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2016 Mar 23 [cited 2020 Oct 13];11(3):300–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26723244/>
69. Çok G. Akciğer kanserinde TNM evrelemesi. *Nucl Med Semin*. 2018;4:1–6.
70. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung

- cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 13];11(1):39–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762738/>
71. Göğüs T, Cerrahisi KD, Turna A, Ak G, Kömürçüoğlu BE, Yurt S, et al. Derleme / Review The eighth staging system of non-small cell lung cancer and its practical implications. *Dergisi* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 19];25(3):484–98. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2017.14362Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulama da etkileri>
  72. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer [Internet]. Vol. 10, *Journal of Thoracic Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015 [cited 2020 Oct 13]. p. 1515–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26536193/>
  73. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification [Internet]. Vol. 10, *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc; 2015 [cited 2021 Apr 29]. p. 1243–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291008/>
  74. Chilosi M, Murer B. Mixed adenocarcinomas of the lung: place in new proposals in classification, mandatory for target therapy. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2010 [cited 2020 Oct 11];134(1):55–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20073606/>
  75. Yim J, Zhu LC, Chiriboga L, Watson HN, Goldberg JD, Moreira AL. Histologic features are important prognostic indicators in early stages lung adenocarcinomas. *Mod Pathol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2020 Oct 11];20(2):233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192789/>
  76. Cakir E, Yilmaz A, Demirag F, Oguztuzun S, Sahin S, Yazici UE, et al. Prognostic significance of micropapillary pattern in lung adenocarcinoma and expression of apoptosis-related markers: Caspase-3, bcl-2, and p53. Vol. 119, *APMIS*. 2011. p. 574–80.
  77. Mori M, Rao SK, Popper HH, Cagle PT, Fraire AE. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: A probable forerunner in the development of adenocarcinoma of the lung. *Mod Pathol* [Internet]. 2001 [cited 2020 Oct 11];14(2):72–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11235908/>
  78. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. STATE OF THE ART: CONCISE REVIEW International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma [Internet]. 2011 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <http://links.lww.com/JTO/A59>,
  79. Weichert W, Warth A. Early lung cancer with lepidic pattern: Adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and lepidic predominant adenocarcinoma [Internet]. Vol. 20, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014 [cited 2020 Oct 11]. p. 309–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811831/>
  80. Kadota K, Villena-Vargas J, Yoshizawa A, Motoi N, Sima CS, Riely GJ, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 11];38(4):448–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24472852/>
  81. Strand TE, Rostad H, Strøm EH, Hasleton P. The percentage of lepidic growth is an independent prognostic factor in invasive adenocarcinoma of the lung. *Diagn Pathol*

- [Internet]. 2015 Jul 9 [cited 2020 Oct 11];10(1):1–7. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13000-015-0335-8>
82. Motono N, Funasaki A, Sekimura A, Usuda K, Uramoto H. Prognostic value of epidermal growth factor receptor mutations and histologic subtypes with lung adenocarcinoma. *Med Oncol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Oct 11];35(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387978/>
  83. Motoi N, Szoke J, Riely GJ, Seshan VE, Kris MG, Rusch VW, et al. Lung adenocarcinoma: Modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2020 Oct 11];32(6):810–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18391747/>
  84. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* [Internet]. 2008 Oct 23 [cited 2020 Oct 11];455(7216):1069–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18948947/>
  85. Lee HJ, Kim YT, Kang CH, Zhao B, Tan Y, Schwartz LH, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinomas: Relationship with CT characteristics and histologic subtypes. *Radiology* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2020 Oct 10];268(1):254–64. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.13112553>
  86. Demirağ F, Yilmaz A, Demirci NY, Yilmaz Ü, Erdoğan Y. EGFR, KRAS, and BRAF mutational profiles of female patients with micropapillary predominant invasive lung adenocarcinoma. *Turkish J Med Sci* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 11];47(5):1354–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151304/>
  87. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC eds. *Pathology & Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC/Press. 2004;344.
  88. Cakir E, Demirag F, Aydin M, Unsal E. Clinicopathologic features and prognostic significance of lung tumours with mixed histologic patterns. In: *Acta Chirurgica Belgica* [Internet]. ARSMB-KVBMG; 2009 [cited 2021 May 8]. p. 489–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19803261/>
  89. Rekhtman N, Tafe LJ, Chaft JE, Wang L, Arcila ME, Colanta A, et al. Distinct profile of driver mutations and clinical features in immunomarker-defined subsets of pulmonary large-cell carcinoma. *Mod Pathol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Oct 12];26(4):511–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23196793/>
  90. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, Witte B, Beasley MB, Chung JH, et al. The Use of Immunohistochemistry Improves the Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and Its Differential Diagnosis. An International Reproducibility Study in a Demanding Set of Cases. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2020 Oct 12];12(2):334–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998793/>
  91. Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, Naidoo J, Arora A, Won H, et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-like subsets. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2016 Jul 15 [cited 2020 Oct 12];22(14):3618–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26960398/>
  92. Nonaka D, Papaxoinis G, Mansoor W. Diagnostic utility of orthopedia homeobox (OTP) in pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 12];40(6):738–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927888/>
  93. Qin BD, Jiao XD, Liu K, Wu Y, He X, Liu J, et al. Clinical, pathological and treatment factors associated with the survival of patients with primary pulmonary salivary gland-type tumors. *Lung Cancer* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Oct 12];126:174–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527184/>
  94. Pauwels P. AKCIĞER KANSERİNDE KLİNİK ÖNEME SAHİP

## MUTASYONLAR.

95. Chung C, Christianson M. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: A systemic review of current development, evidence, and recommendation [Internet]. Vol. 20, *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. *J Oncol Pharm Pract*; 2014 [cited 2020 Oct 11]. p. 11–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23493335/>
96. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European respiratory society classification [Internet]. Vol. 137, *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. *Arch Pathol Lab Med*; 2013 [cited 2020 Oct 11]. p. 668–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970842/>
97. Jurišić V, Obradovic J, Pavlović S, Djordjevic N. Epidermal growth factor receptor gene in non-small-cell lung cancer: The importance of promoter polymorphism investigation [Internet]. Vol. 2018, *Analytical Cellular Pathology*. Hindawi Limited; 2018 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30406002/>
98. TAKD A. *Ulusal Akciğer Kanseri Kongre Kitabı*. 2013.
99. Soh J, Toyooka S, Matsuo K, Yamamoto H, Wistuba II, Lam S, et al. Ethnicity affects EGFR and KRAS gene alterations of lung adenocarcinoma. *Oncol Lett* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2020 Oct 11];10(3):1775–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26622749/>
100. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 Oct 11];67(1):7–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28055103/>
101. Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, Cupples R, Bucay N, Arakawa T, et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene* [Internet]. 1997 [cited 2020 Oct 11];14(4):439–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9053841/>
102. Solomon B, Wilner KD, Shaw AT. Current status of targeted therapy for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Oct 11];95(1):15–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24091716/>
103. Murray PB, Lax I, Reshetnyak A, Ligon GF, Lillquist JS, Natoli EJ, et al. Heparin is an activating ligand of the orphan receptor tyrosine kinase ALK. *Sci Signal* [Internet]. 2015 Jan 20 [cited 2020 Oct 11];8(360). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25605972/>
104. Holla VR, Elamin YY, Bailey AM, Johnson AM, Litzenburger BC, Khotskaya YB, et al. ALK: a tyrosine kinase target for cancer therapy. *Mol Case Stud* [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 Oct 11];3(1):a001115. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050598/>
105. Iyevleva AG, Raskin GA, Tiurin VI, Sokolenko AP, Mitiushkina N V., Aleksakhina SN, et al. Novel ALK fusion partners in lung cancer. *Cancer Lett* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 11];362(1):116–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813404/>
106. Sabir SR, Yeoh S, Jackson G, Bayliss R. EML4-ALK variants: Biological and molecular properties, and the implications for patients [Internet]. Vol. 9, *Cancers*. MDPI AG; 2017 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872581/>
107. Richards MW, O'Regan L, Roth D, Montgomery JM, Straube A, Fry AM, et al. Microtubule association of EML proteins and the EML4-ALK variant 3 oncoprotein require an N-terminal trimerization domain. *Biochem J* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2020 Oct 11];467(3):529–36. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25740311/>
108. Vendrell JA, Taviaux S, Béganton B, Godreuil S, Audran P, Grand D, et al. Detection of known and novel ALK fusion transcripts in lung cancer patients using next-generation sequencing approaches. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Oct 11];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28970558/>
  109. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Oct 28 [cited 2020 Oct 11];363(18):1693–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20979469/>
  110. Alidousty C, Baar T, Heydt C, Wagener-Ryczek S, Kron A, Wolf J, et al. Advance of theragnosis biomarkers in lung cancer: From clinical to molecular pathology and biology [Internet]. Vol. 11, *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company; 2019 [cited 2020 Oct 11]. p. S3–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775023/>
  111. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug 31 [cited 2020 Oct 11];377(9):829–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586279/>
  112. Recondo G, Facchinetti F, Olausson KA, Besse B, Friboulet L. Making the first move in EGFR-driven or ALK-driven NSCLC: first-generation or next-generation TKI? [Internet]. Vol. 15, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2020 Oct 11]. p. 694–708. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30108370/>
  113. Lin JJ, Zhu VW, Yoda S, Yeap BY, Schrock AB, Dagogo-Jack I, et al. Impact of EML4-ALK variant on resistance mechanisms and clinical outcomes in ALK-positive lung cancer. In: *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2018 [cited 2020 Oct 11]. p. 1199–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29373100/>
  114. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2020 Oct 11];6(10):1118–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27432227/>
  115. Aisner DL, Sholl LM, Berry LD, Rossi MR, Chen H, Fujimoto J, et al. The impact of smoking and tp53 mutations in lung adenocarcinoma patients with targetable mutations—the lung cancer mutation consortium (LCMC2). *Clin Cancer Res* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Oct 11];24(5):1038–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217530/>
  116. Chen YF, Hsieh MS, Wu SG, Chang YL, Shih JY, Liu YN, et al. Clinical and the prognostic characteristics of lung adenocarcinoma patients with ros1 fusion in comparison with other driver mutations in east asian populations. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 11];9(8):1171–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25157770/>
  117. Cancer TT. Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler Targeted Treatments IN Lung Cancer. 2017;39–44.
  118. Uluç BO, Demir G, Çelik İ, Çetingöz R, Altın S, Eser S, et al. Akciğer Kanseri Yol Haritası. İmmüno-Onkoloji Derneği, Türk Akciğer Kanseri Derneği, Türk Tıbbi Onkol Derneği ve Türk Toraks Derneği. 2016;Şubat:5–6.
  119. Uzmanlari H. Akciğer kanseri tedavi algoritmaları 2019. 2019;
  120. Konsensusu Editörler ProfDr Adnan Aydın -ProfDr Turhan Ece -ProfDr Erkan Topuz A. Akciğer Kanseri Tanı-Tedavi-Takip. 2010.
  121. Tıp Dergisi Derleme S, Alar T, Melih Şahin E, Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı O, Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı O. Smyrna Tıp Dergisi-68-Akciğer kanseri: birinci basamakta tanı, tedavi ve

- korunma Lung cancer: Diagnosis, treatment and prevention in primary care.
122. Baser S, Duzce O, Evyapan F, Ozkurt S KG. Occupational exposure and thoracic malignancies, is there a relationship? 2013.
  123. SAĞLIK ARAŞTIRMALARI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ SAĞLIK İSTATİSTİKLERİ YILLIĞI.
  124. Lam S. Lung Cancer Screening in Never-Smokers. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2019;14(3):336–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.12.019>
  125. Maruyama R, Yoshino I, Yohena T, Uehara T, Kanematsu T, Kitajima M, et al. Lung cancer in patients younger than 40 years of age. *J Surg Oncol* [Internet]. 2001 [cited 2021 Apr 29];77(3):208–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11455559/>
  126. Kuo C-W, Chen Y-M, Chao J-Y, Tsai C-M, Perng R-P. Non-small Cell Lung Cancer in Very Young and Very Old Patients\* *Clinical Investigations*. Vol. 117, CHEST. 2000.
  127. Chen Z, Teng X, Zhang J, Huang K, Shen Q, Cao H, et al. Molecular features of lung adenocarcinoma in young patients. [cited 2021 Apr 29]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5978-5>
  128. Li C, Lu H. Adenosquamous carcinoma of the lung [Internet]. Vol. 11, *OncoTargets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2018 [cited 2021 Apr 29]. p. 4829–35. Available from: [/pmc/articles/PMC6098426/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31144444/)
  129. Kang HR, Cho JY, Lee SH, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, et al. Role of Low-Dose Computerized Tomography in Lung Cancer Screening among Never-Smokers. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2019;14(3):436–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.002>
  130. Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, Matsuda M, Doi O, Mori T, et al. Case-Control Study for Lung Cancer and Cigarette Smoking in Osaka, Japan: Comparison with the Results from Western Europe. *Japanese J Cancer Res* [Internet]. 1994 [cited 2021 May 5];85(5):464–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8014103/>
  131. Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2012 Sep 3 [cited 2021 May 5];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22943444/>
  132. BROWNSON RC, REIF JS, KEEFE TJ, FERGUSON SW, PRITZL JA. RISK FACTORS FOR ADENOCARCINOMA OF THE LUNG. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1987 Jan 1 [cited 2021 Apr 28];125(1):25–34. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/56865/RISK>
  133. Ergelen R, Cagatay N, Marmara Ç, Pendik Ü, Ve E, Hastanesi A, et al. AKCİĞER TÜMÖRLERİ LUNG TUMORS.
  134. Gao F, Ge X, Li M, Zheng X, Xiao L, Zhang G, et al. CT features of lung scar cancer. *J Thorac Dis* [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 29];7(3):273–80. Available from: [/pmc/articles/PMC4387425/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349704/)
  135. Gardiner N, Jogai S, Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification-an imaging guide [Internet]. Vol. 6, *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company; 2014 [cited 2021 Apr 29]. p. S537–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349704/>
  136. Si MJ, Tao XF, Du GY, Cai LL, Han HX, Liang XZ, et al. Thin-section computed tomography–histopathologic comparisons of pulmonary focal interstitial fibrosis, atypical adenomatous hyperplasia, adenocarcinoma in situ, and minimally invasive adenocarcinoma with pure ground-glass opacity. *Eur J Radiol*. 2016 Oct 1;85(10):1708–15.
  137. Lim HJ, Ahn S, Lee KS, Han J, Shim YM, Woo S, et al. Persistent pure ground-glass opacity lung nodules  $\geq 10$  mm in diameter at CT scan: Histopathologic comparisons and prognostic implications. *Chest*. 2013 Oct 1;144(4):1291–9.



138. Kim TJ, Goo JM, Lee KW, Park CM, Lee HJ. Clinical, pathological and thin-section CT features of persistent multiple ground-glass opacity nodules: Comparison with solitary ground-glass opacity nodule. *Lung Cancer*. 2009 May 1;64(2):171–8.
139. Ge X, Gao F, Li M, Chen Y, Lü F, Ren Q, et al. Diagnostic value of solid component for lung adenocarcinoma shown as ground-glass nodule on computed tomography. *Natl Med J China*. 2014 Apr 8;94(13):1010–3.
140. Kobayashi Y, Ambrogio C, Mitsudomi T. Ground-glass nodules of the lung in never-smokers and smokers: Clinical and genetic insights. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(4):487–97.
141. Grewal RG, Austin JHM. Ct demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 1994 [cited 2021 Apr 29];18(6):867. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7962791/>
142. Pascoe HM, Knipe HC, Pascoe D, Heinze SB. The many faces of lung adenocarcinoma: A pictorial essay. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018 Oct 1;62(5):654–61.
143. Liu P, Vikis HG, Wang D, Lu Y, Wang Y, Schwartz AG, et al. Familial aggregation of common sequence variants on 15q24-25.1 in lung cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2008 Sep [cited 2021 Apr 30];100(18):1326–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18780872/>
144. Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, Jonsson HH, Kristjansson K, Arnason S, et al. Familial risk of lung carcinoma in the Icelandic population. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2004 Dec 22 [cited 2021 Apr 30];292(24):2977–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613665/>
145. MacConaill LE. Advancing personalized cancer medicine in lung cancer. 2012. p. *Arch Pathol Lab Med* . 2012 Oct;136(10):1210-6. doi.
146. Shi L, He Y, Yuan Z, Benedict S, Valicenti R, Qiu J, et al. Radiomics for Response and Outcome Assessment for Non-Small Cell Lung Cancer. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. [cited 2021 Apr 25];17:1–14. Available from: <https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>
147. Zhou M, Leung A, Echegaray S, Gentles A, Shrager JB, Jensen KC, et al. Non-small cell lung cancer radiogenomics map identifies relationships between molecular and imaging phenotypes with prognostic implications. *Radiology*. 2018;286(1):307–15.
148. Scalco E, Rizzo G. Texture analysis of medical images for radiotherapy applications. *Br J Radiol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 25];90. Available from: <https://doi.org/10.1259/bjr.20160642>
149. Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques.
150. Lee G, Lee HY, Park H, Schiebler ML, van Beek EJR, Ohno Y, et al. Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: State of the art [Internet]. Vol. 86, *European Journal of Radiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2017 [cited 2021 Apr 25]. p. 297–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27638103/>
151. Forghani R, Savadjiev P, Chatterjee A, Muthukrishnan N, Reinhold C, Forghani B. Mini Review Radiomics and Artificial Intelligence for Biomarker and Prediction Model Development in Oncology. 2019 [cited 2021 Apr 25]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.07.001>
152. NCI Workshop Report: Clinical and Computational Requirements for Correlating Imaging Phenotypes with Genomics Signatures | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1936523314000801?token=227B96BA65049E09477C032275A608104235316B9D6541DBEBF1D17DC8B99728AB952E47CF4A2D9946839D2EF4790C19&originRegion=us-east-1&originCreation=20210419201444>
153. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical

- and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005 Mar 2 [cited 2021 Apr 23];97(5):339–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15741570/>
154. Tomizawa Y, Iijima H, Sunaga N, Sato K, Takise A, Otani Y, et al. Clinicopathologic significance of the mutations of the epidermal growth factor receptor gene in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2021 Apr 26];11(19 D):6816–22. Available from: [www.aacrjournals.org](http://www.aacrjournals.org)
  155. Suda K, Onozato R, Yatabe Y, Mitsudomi T. EGFR T790M mutation: A double role in lung cancer cell survival? *J Thorac Oncol* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2021 Apr 26];4(1):1–4. Available from: <http://www.jto.org/article/S1556086415309229/fulltext>
  156. Siegelin MD, Borczuk AC. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. *Lab Invest* [Internet]. 2014 Feb [cited 2021 Apr 26];94(2):129–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24378644/>
  157. Bircan S, Huseyin Baloglu •, Kucukodaci Z, Bircan A. EGFR and KRAS mutations in Turkish non-small cell lung cancer patients: a pilot study.
  158. Unal OU, Oztop I, Calibasi G, Baskin Y, Koca D, Demir N, et al. Relationship between epidermal growth factor receptor gene mutations and clinicopathological features in patients with non-small cell lung cancer in Western Turkey. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2013;14(6):3705–9.
  159. Calibasi-Kocal G, Amirfallah A, Sever T, Unal OU, Gurel D, Oztop I, et al. EGFR mutation status in a series of Turkish non-small cell lung cancer patients. *Biomed Reports*. 2020;13(2):1–9.
  160. Yilmaz S, Demirci NY, Metintas S, Zamani A, Karadag M, Guçlu OA, et al. Effect of Asbestos Exposure on the Frequency of EGFR Mutations and ALK/ROS1 Rearrangements in Patients With Lung Adenocarcinoma: A Multicentric Study. *J Occup Environ Med*. 2021;63(3):238–43.
  161. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer [Internet]. Vol. 13, *Oncology Letters*. Spandidos Publications; 2017 [cited 2021 Apr 23]. p. 535–42. Available from: [/pmc/articles/PMC5351216/](https://pmc/articles/PMC5351216/)
  162. Öz B. Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi sunumu. In 2014.
  163. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2;448(7153):561–6.
  164. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global Survey of Phosphotyrosine Signaling Identifies Oncogenic Kinases in Lung Cancer. *Cell* [Internet]. 2007 Dec 14 [cited 2021 May 2];131(6):1190–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18083107/>
  165. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2021 May 2];14(13):4275–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18594010/>
  166. Wong DWS, Leung ELH, So KKT, Tam IYS, Sihoe ADL, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* [Internet]. 2009 Apr 15 [cited 2021 May 2];115(8):1723–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19170230/>
  167. Bi H, Ren D, Ding X, Yin X, Cui S, Guo C, et al. Clinical characteristics of patients with ROS1 gene rearrangement in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Apr 29];9(7):4383–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/tcr-20-1813>
  168. Wu S, Wang J, Zhou L, Su D, Liu Y, Liang X, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of ROS1-rearranged patients with lung adenocarcinoma without EGFR, KRAS mutations and ALK rearrangements. 2014;

169. Bergethon K, Shaw AT, Ou SHI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863–70.
170. Zhu Q, Zhan P, Zhang X, Lv T, Song Y. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 29];4(3):300–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26207220/>
171. Toyooka S, Matsuo K, Shigematsu H, Kosaka T, Tokumo M, Yatabe Y, et al. The impact of sex and smoking status on the mutational spectrum of epidermal growth factor receptor gene in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2021 Apr 20];13(19):5763–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17908966/>
172. Cao Y, Xu H, Liao M, Qu Y, Xu L, Zhu D, et al. Associations between clinical data and computed tomography features in patients with epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(2):249–57.
173. Zou J, Lv T, Zhu S, Lu Z, Shen Q, Xia L, et al. Computed tomography and clinical features associated with epidermal growth factor receptor mutation status in stage I/II lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer*. 2017;8(3):260–70.
174. Liu Y, Kim J, Qu F, Liu S, Wang H, Balagurunathan Y, et al. CT features associated with epidermal growth factor receptor mutation status in patients with lung adenocarcinoma. *Radiology*. 2016;280(1):271–80.
175. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Sep 10 [cited 2021 May 2];27(26):4247–53. Available from: [/pmc/articles/PMC2744268/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211111/)
176. Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer—early successes and future challenges [Internet]. Vol. 9, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nat Rev Clin Oncol; 2012 [cited 2020 Oct 11]. p. 268–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473102/>
177. Shan L, Lian F, Guo L, Qiu T, Ling Y, Ying J, et al. Detection of ROS1 Gene Rearrangement in Lung Adenocarcinoma: Comparison of IHC, FISH and Real-Time RT-PCR. 2015;
178. Wang Y, Chen J, Ding W, Yan B, Gao Q, Zhou J. Clinical Features and Gene Mutations of Lung Cancer Patients 30 Years of Age or Younger. *PLoS One*. 2015;10(9):136659.
179. Tanaka K, Hida T, Oya Y, Yoshida T, Shimizu J, Mizuno T, et al. Unique Prevalence of Oncogenic Genetic Alterations in Young Patients With Lung Adenocarcinoma.
180. Luo W, Tian P, Wang Y, Xu H, Chen L, Tang C, et al. Characteristics of genomic alterations of lung adenocarcinoma in young never-smokers. *Int J Cancer* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Apr 29];143(7):1696–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29667179/>
181. Nagashima O, Ohashi R, Yoshioka Y, Inagaki A, Tajima M, Koinuma Y, et al. High prevalence of gene abnormalities in young patients with lung cancer. *J Thorac Dis* [Internet]. 2013 Feb [cited 2021 Apr 29];5(1):27–30. Available from: [www.jthoracdis.com](http://www.jthoracdis.com)
182. Jin Y, Xu Y, Xu M, Xue S. Increased risk of cancer among relatives of patients with lung cancer in China. *BMC Cancer* [Internet]. 2005 Nov 11 [cited 2021 Apr 30];5(1):146. Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-5-146>
183. Jin Y, Zhou X, He X. [The general measurement of genetic factors on lung cancer in Xuanwei, China]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* [Internet]. 2001 [cited 2021 Apr 30];4(5):354–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059316/>
184. Zhou JY, Zheng J, Yu ZF, Xiao WB, Zhao J, Sun K, et al. Comparative analysis of

- clinicoradiologic characteristics of lung adenocarcinomas with ALK rearrangements or EGFR mutations. *Eur Radiol* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 May 2];25(5):1257–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577516/>
185. Li M, Zhang L, Tang W, Jin YJ, Qi LL, Wu N. Identification of epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma using dual-energy spectral computed tomography. *Eur Radiol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 May 4];29(6):2989–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367185/>
  186. Shi Z, Zheng X, Shi R, Song C, Yang R, Zhang Q, et al. Radiological and Clinical Features associated with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status of Exon 19 and 21 in Lung Adenocarcinoma. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-00511-2>
  187. Qiu X, Yuan H, Sima B. Relationship between EGFR mutation and computed tomography characteristics of the lung in patients with lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer*. 2019;10(2):170–4.
  188. Lv J, Zhang H, Ma J, Ma Y, Gao G, Song Z, et al. Comparison of CT radiogenomic and clinical characteristics between EGFR and KRAS mutations in lung adenocarcinomas. *Clin Radiol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Apr 28];73(6):590.e1-590.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454587/>
  189. Gaillard CM, Chumbi-Flores W, Gaillot-Durand L, Craighero F, Devouassoux G, Kiakouama-Maleka L. Diffuse infiltrative lung disease, pericarditis, pleural effusion and ceritinib hypersensitivity. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 May 6];36(7):902–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31280988/>
  190. Wu SG, Liu YN, Yu CJ, Yang JCH, Shih JY. Driver mutations of young lung adenocarcinoma patients with malignant pleural effusion. *Genes Chromosom Cancer*. 2018;