



TC
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE BEYİN
METASTAZI TANISI SONRASINDA SİSTEMİK TEDAVİ ETKİNLİĞİ
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**DR. YUNUS AVCI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR 2021



TC

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE BEYİN
METASTAZI TANISI SONRASINDA SİSTEMİK TEDAVİ ETKİNLİĞİ
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

DR. YUNUS AVCI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MUHAMMED ALİ KAPLAN

DİYARBAKIR 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Etiyoloji.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Histoloji.....	4
2.4. Klinik Bulgular	5
2.5 Tanı ve Evreleme	6
2.6 Uzak Organ Metastazları	7
2.7. Tedavi	9
2.7.1 Cerrahi Tedavi	9
2.7.2 Neoadjuvan Tedavi	9
2.7.3 Adjuvan Tedavi.....	9
2.7.4 RadyoterapiTedavi.....	10
2.8. Metastatik Hastalarda Tedavi.....	10
2.8. Sürücü Mutasyon Yok veya Bilinmiyor	11
2.8. Sürücü Mutasyon Mevcut	12
2.8. Beyin Metastazlı Hastalarda Tedavi	14
3.MATERYAL VE METOT	17
3.1. Hasta Seçimi	17
3.3. Etik Kurul Formu	18
3.4. İstatistiksel Analiz.....	18
4.BULGULAR	19
5.TARTIŞMA.....	35
6.KAYNAKLAR	40
ÖZGEÇMİŞ.....	45

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında bilgisi ve deneyimiyle desteğini esirgemeyen ve bana değerli zamanını ayıran tez danışmanım sayın Prof. Dr. Muhammed Ali KAPLAN'a teşekkür ederim.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca büyük katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ'a, bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Prof. Dr. Zülfükar YILMAZ, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğr. Üyesi Zuhat URAKÇI, Dr. Öğr. Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep ORUÇ, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Yılmaz AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım. Rotasyon eğitimim süresince bilgilerinden faydalandığım diğer branşların değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen tüm yandal asistanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

Tez ve asistanlık süresi boyunca bana destek olan ve editörlüğümü yapan sevgili eşime teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında bana yardım desteklerinin esirgemeyen anneme, babama ve kız kardeşime teşekkür ederim.

DR. YUNUS AVCI
DİYARBAKIR/2021

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz Geni
B-RAF	V-raf Murine Sarkom Viral Onkogen Homolog B1
BM	Beyin Metastazı
CI	Güven Aralığı
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FDA	Food and Drugs Administration
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
K-RAS	Kristen Rat Sarcoma 2 Viral Onkogen
HR	Hazard Ratio
MR	Manyetik Rezonans
ORR	Tarafsız Yanıt Oranı
OS	Ortalama Sağkalım
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
PS	Performans Skoru
RET	Rearranged During Transfection
RT	Radyoterapi
ROS	Ros Protoonkogen 1
SSS	Santral Sinir Sistemi
SVCS	Süperior Vena Kava Sendromu
SRS	Sterotaktik Radyoterapi
MET	Hepatosit Growth Faktör Reseptörü
TKI	Tirozin Kinaz İnhibitörleri
VEGF-1	Vascular Endothelial Growth Factor-1
WBRT	Tüm Beyin Radyoterapi

TABLÖLAR

Tablo 2.1: Globacan Türkiye Kanseri Bölgelerine göre İnsidans, Prevalans ve Mortalite Dağılımı

Tablo 2.2: Akciğer Kanseri Hastalarının Başvuru Semptomları Dağılımı

Tablo 2.3: The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) KHDÖK TNM Evreleme Sekizinci Derlemesi (45)

Tablo 4.1: Hastaların Dağılımı

Tablo 4.2: Hastaların Ortanca Sağkalımı

Tablo 4.3: Multivariate Analiz

Tablo 5.4 Beyin Metastazlı KHDÖK hastalarında sistemik tedavi klinik çalışmaları

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Globacan Türkiye 2020 Tüm Kanser Vakalarının Dağılımı

Şekil 4.1: Tüm Hastalarda Sağkalım Grafiği

Şekil 4.2: Performans Sağkalım Grafiği

Şekil 4.3: Tanı Anında Beyin Metastaz Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

Şekil 4.4: Beyin Metastazı Çapına Göre Sağkalım Grafiği

Şekil 4.5: Beyin Dışı Metastaz Durumuna Göre Sağkalım

Şekil 4.6: Karaciğer Metastazı Durumuna göre sağkalım

Şekil 4.7: Akciğer Metastaz Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

Şekil 4.8: Sürrenal Metastaz Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

Şekil 4.9: 2. Seri Tüm Beyin Radyoterapi Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

Şekil 4.10: Beyin Metastazı Sonrası Alınan Tedavi Sayısına Göre Sağkalım Grafiği

Şekil 4.11: Beyin Metastazı Sonrası İlk Tedavi Dağılım Grafiği

Şekil 4.12: Beyin Metastazı Sonrası Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

Şekil 4.13: Beyin Metastazı Sonrası Tedavi Türüne Göre Sağkalım Grafiği

Şekil 4.14: İzole Beyin Metastazlı Olgularda Metastaz Sonrası Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde beyin metastazı tanısı alan hastaların demografik, histolojik ve klinik özelliklerinin incelenmesi ve tedaviye ait prognostik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca beyin metastazı sonrası kemoterapi veya hedef tedavi alan hastalarda tedavinin hasta beyin metastazları ve sistemik hastalığı üzerine etkilerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya 1 Ocak 2010-31 Ocak 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıklar Tıbbi Onkoloji bölümünde takipli küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı 388 hasta dosyası tarandı, 167 hastanın verileri analiz edildi. Hasta dosyaları, klinik özellikleri incelendi, olguya ve tedaviye ait prognostik faktörler araştırıldı, sağkalım analizleri yapıldı. Tümörün histopatolojik tipi, evresi, sürücü mutasyon durumu, metastaz zamanı, metastaz bölgeleri, radyoterapi durumu ve beyin metastazı sonrası aldığı ilk tedavi, kontrol zamanı incelendi. Genel sağkalım, beyin metastazı tespitinden son kontrol tarihine veya hasta ölüm tarihine göre hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların 135'i (%80,8) erkek, 32'si (19,2) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 63 yıl (29-90) olup, en sık görülen histopatolojik tip adenokarsinomdu (%80,2). Tanı anında 123 hasta (%73,7) metastatikti. 64 hastada (%38,3) tanı anında beyin metastazı mevcuttu. Tüm hastalarda ortalama sağkalım 4.83 ay olduğu görüldü. Hastalarda sağkalım üzerine ECOG skoru (Ortalama Sağkalım 5,38 ay ECOG 0-1-2 olan grupta, 2,16 ay ECOG 3-4, $p=0,009$), beyin dışı metastaz varlığı (OS beyin dışı metastaz olan grupta 3,5 ay, olmayan grupta 8,9 ay, $p<0,001$), beyin dışı metastaz sayısı (OS ≤ 2 beyin dışı metastaz olan grupta 6,9 ay, >2 grupta 3,22 ay, $p=0,003$) etkili olduğu görüldü. Ekstrakraniyal organ tutulumu incelemesinde akciğer metastazı varlığı sağkalım üzerinde etkili bulundu (OS: akciğer metastazı olmayan

grupta 6,76 ay, metastaz olan grupta ise 3,31 ay, $p<0,001$). 2. defa kraniyal radyoterapi alan hastalar (OS: 2. seri WBRT alan grupta 17,6 ay, almayan grupta 4,07 ay, $p=0,002$) ve beyin metastazı sonrası 2'den fazla basamak tedavi alan grup (OS: 2'den az basamak tedavi alan grupta 3,5 ay, 2'den fazla basamak tedavi alan grupta 16,78 ay, $p<0,001$) için sağkalım anlamlı olarak uzun bulundu. Beyin metastazı sonrası tedavinin hasta sağkalımı üzerine belirgin etkisi olduğu gösterildi ve tedavi alan grupta sağkalım 8,67 ay, almayan grupta 2,95 ay olarak bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: KHDAAK beyin metastazları hasta sağkalımı üzerine belirgin etkisi olup cerrahi ve radyoterapiye ek olarak sistemik tedavinin hastanın sağkalımını belirgin etkilediği görülmüştür. Sağkalım üzerine etkili bağımsız faktörler sistemik tedavi uygulanıp uygulanmaması [(HR:0,553 (%95 CI:0,372-0,821), $p=0,003$] ve ekstrakraniyal organ metastazı [(HR:1,561 (%95 CI:1,009-2,416), $p=0,046$] olarak saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, beyin metastazı, prognoz

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to investigate the demographic, histological and clinical characteristics of patients diagnosed with brain metastasis in metastatic non-small cell lung cancer, and to investigate the prognostic factors of treatment. In addition, it was aimed to analyze the effects of treatment on patient brain metastasis and systemic disease in patients who received chemotherapy or target therapy after brain metastasis.

Method: In this study, files of 388 patients diagnosed with non-small cell lung cancer who were followed-up in Dicle University Faculty of Medicine Research and Practice Hospital Internal Diseases Medicine Oncology Department between January 1, 2010 and January 31, 2020 were scanned. Among these patients 167 patients were analyzed. Patient files and clinical characteristics were examined, prognostic factors of the case and treatment were investigated, and life analyzes were performed. The histopathological type, stage, driver mutation status, metastasis time, metastasis sites, radiotherapy status and the first treatment and control time after brain metastasis were examined. Overall survival was calculated from the detection of brain metastasis to the last control or patient death date.

Results: 135 of the patients in our study (80.8%) males and 32 (19.2) were female. The median age of the patients was 63 years (29-90), and the most common histopathological type was adenocarcinoma (80.2%). 123 patients (73.7%) were metastatic at the time of diagnosis. Brain metastasis was present in 64 patients (38.3%) at the time of diagnosis. The median survival was 4.83 months in all patients. The ECOG score (OS: 5,38 months ECOG 0-1-2 group, 2,16 months ECOG 3-4, $p=0,009$), extracranial metastasis status (Overall survival extracranial metastasis present 3,5

months, non-present group 8,9 months, $p < 0,001$), and the number of extracranial metastasis (Overall survival ≤ 2 number of extracranial metastasis group 6,9 months, > 2 number of extracranial metastasis group 3,22 months, $p = 0,003$) were found to be effective in the survival of the patients. Only lung metastasis presence were found to be significant in extracranial organ involvement (Overall survival: group without lung metastasis 6,76 months, group with lung metastasis 3,31 months, $p < 0,001$). Survival was significantly longer for patients who received cranial radiotherapy for the second time (Overall survival: the group that received second time whole brain radiotherapy 17,6 months, the group didn't received second time brain radiotherapy 4,07 months, $p = 0,002$) and for the group who received more than 2 line chemotherapy after brain metastasis (Overall survival: the group received less than 2 line chemotherapy 3,5 months, the group received more than 2 line chemotherapy 16,78 months, $p < 0,001$). Treatment after brain metastasis was shown to have a significant effect on patient survival, and survival was found to be 8.67 months in the group receiving treatment and 2.95 months in the group not receiving treatment ($p < 0.001$).

Conclusion: Non-small cell lung cancer brain metastasis have a significant effect on patient survival, and it has been observed that systemic therapy in addition to surgery and radiotherapy significantly affects the patient's survival. Independent factors affecting survival are whether systemic therapy is administered or not [(HR: 0.553 (95% CI: 0.372-0.821), $p = 0.003$) and extracranial organ metastasis [(HR: 1.561 (95% CI: 1.009-2.416), $p = 0.046$)] has been determined.

Keywords: Non-small cell lung cancer, brain metastasis, prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, dünya çapında erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Kadınlarda ise kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedeni olarak görülmektedir. Dünya çapında, akciğer kanseri 2018'de yaklaşık 2,1 milyon hastada ortaya çıktı ve tahmini 1,8 milyon ölüme neden oldu (1). Türkiye’de 2020 yılı için 41,264 yeni hasta rapor edildi ve akciğer kanseri 2020 yılı tüm yeni kanser vakaları içinde %17,6’lık bir oranla en sık görülen kanser oldu. Türkiye’de 2020 yılında kansere bağlı ölümlerin %29,3’ü akciğer kanseriydi (2). Akciğer kanserinin gelişimi için ana risk faktörü, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık yüzde 90’ını oluşturduğu tahmin edilen sigara içmektir (4).

Geleneksel olarak akciğer kanserleri 2’ye ayrılır. Bunlar vakaların %80’sini oluşturan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve vakaların %20’sini oluşturan küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK).

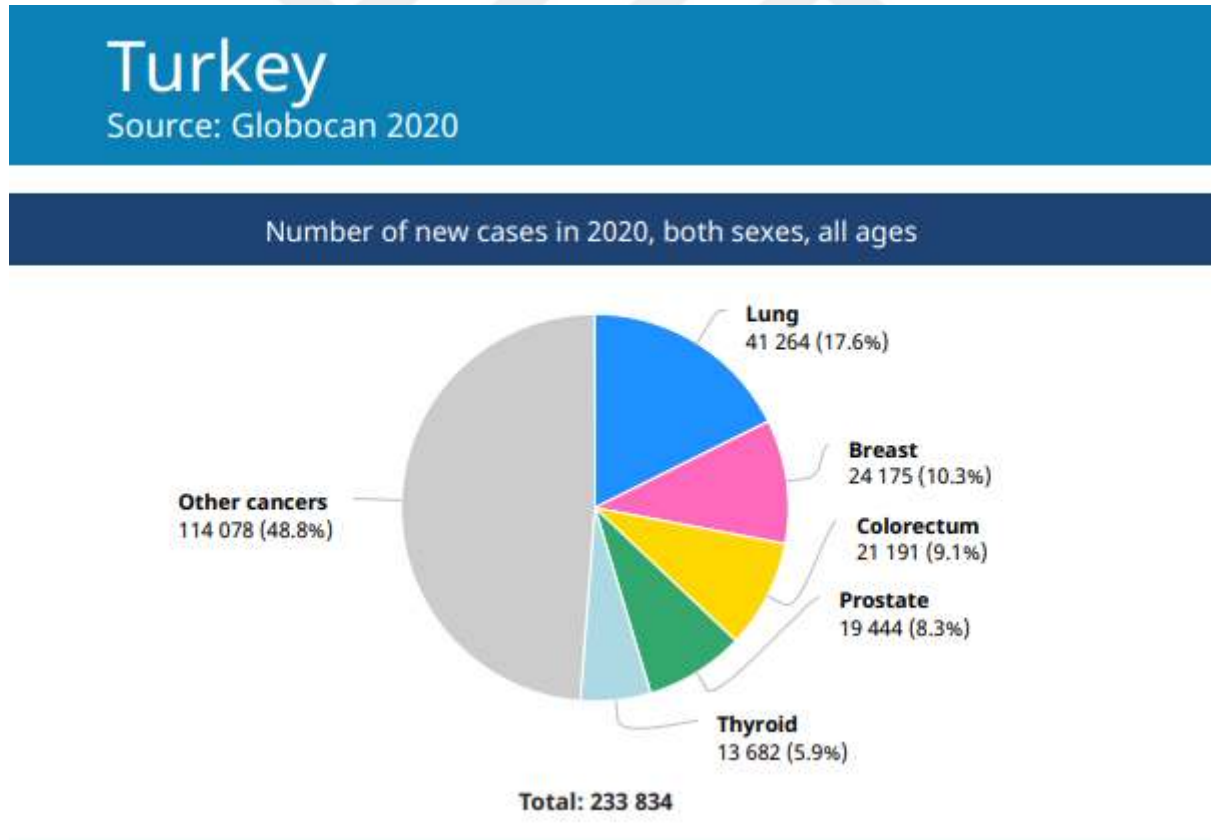
KHDAK hastalarının yaklaşık %20’si tanı anında beyin metastazı mevcuttur. Tedavi sırasında ise hastaların %25-50’sinde beyin metastazı gelişmektedir. Kan-beyin bariyerinin sistemik ilaçların santral sinir sistemine erişimini engelleyen fiziksel, kimyasal ve metabolik özelliklerinden dolayı KHDAK hastalarında beyin metastazı geliştikten sonra sistemik tedavi etkinliği az olmuştur (32).

Beyin metastazı gelişen olgularda yaşam kalitesi üzerine etkileri, tedavinin zorluğu ve hastanın hayat standartları üzerine etkisi göz önüne alındığında tedavi edilmesi hasta için büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde beyin metastazı tanısı alan hastaların demografik, histolojik ve klinik özelliklerinin incelenmesi ve tedaviye ait prognostik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Tarihsel olarak sitotoksik kemoterapilerin kan beyin bariyerini aşmada başarısız olduklarından beyin metastazlı olgularda etkisiz oldukları düşünülmüştür (46). Ayrıca beyin metastazı sonrası sistemik tedavi alan hastalarda tedavinin sağkalım verileri üzerine etkilerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, dünya çapında erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Kadınlarda ise kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedeni olarak görülmektedir. Dünya çapında, akciğer kanseri 2018'de yaklaşık 2,1 milyon hastada ortaya çıkmış olup tahmini 1,8 milyon ölüme neden olduğu tespit edilmiştir (1). Türkiye’de 2020 yılı için 41,264 yeni hasta rapor edilmiş ve akciğer kanseri 2020 yılı tüm yeni kanser vakaları içinde %17,6’lık bir oranla en sık görülen kanser tipi olmuştur. Türkiye’de 2020 yılında kansere bağlı ölümlerin %29,3’ü akciğer kanseridir (2). Ülkeler arasında ise akciğer kanserinde önemli demografik farklılıklar dikkat çekmiştir. Tütün içme oranları ve ekonomik gelişmenin oranı bu demografik verileri etkilemiştir. Sigara, akciğer kanseri için bilinen önemli bir risk faktörüdür, bu nedenle akciğer kanseri epidemiyolojik eğilimleri ve varyasyonları, sigara içiminin geçmiş eğilimlerini büyük ölçüde yansıtmaktadır (3).



Şekil 2.1 Globocan Türkiye 2020 Tüm Kanser Vakalarının Dağılımı

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Lung	41 264	1	17.6	4.82	37 070	1	29.3	4.47	45 607	0
Breast	24 175	2	10.3	4.89	7 161	4	5.7	1.39	83 973	0
Prostate	19 444	3	8.3	5.26	5 464	6	4.3	0.85	69 682	0
Thyroid	13 682	4	5.9	1.41	795	21	0.63	0.09	47 883	0
Stomach	13 075	5	5.6	1.46	10 789	2	8.5	1.18	19 781	0
Bladder	12 248	6	5.2	1.47	3 771	11	3.0	0.36	35 857	0
Colon	12 217	7	5.2	1.41	6 545	5	5.2	0.66	31 660	0
Rectum	8 741	8	3.7	1.03	4 178	10	3.3	0.46	24 796	0
Pancreas	8 392	9	3.6	0.94	8 214	3	6.5	0.92	6 392	0
Leukaemia	7 023	10	3.0	0.69	4 831	9	3.8	0.48	20 820	0
Non-Hodgkin lymphoma	6 237	11	2.7	0.69	3 067	12	2.4	0.33	18 873	0
Brain, central nervous system	6 102	12	2.6	0.65	5 070	8	4.0	0.56	17 034	0
Corpus uteri	5 918	13	2.5	1.35	1 589	16	1.3	0.34	19 556	0
Liver	5 649	14	2.4	0.63	5 461	7	4.3	0.61	5 480	0
Kidney	5 125	15	2.2	0.61	1 965	15	1.6	0.23	14 172	0
Larynx	4 108	16	1.8	0.51	1 496	17	1.2	0.18	12 082	0
Ovary	4 059	17	1.7	0.84	2 730	13	2.2	0.58	11 278	0
Multiple myeloma	2 680	18	1.1	0.32	1 970	14	1.6	0.23	6 886	0
Cervix uteri	2 532	19	1.1	0.51	1 245	19	0.99	0.25	7 163	0
Lip, oral cavity	2 103	20	0.90	0.24	592	24	0.47	0.06	5 920	0
Melanoma of skin	1 756	21	0.75	0.18	888	20	0.70	0.09	5 424	0
Testis	1 605	22	0.69	0.27	176	27	0.14	0.03	6 016	0
Hodgkin lymphoma	1 520	23	0.65	0.14	378	26	0.30	0.04	5 445	0
Oesophagus	1 405	24	0.60	0.16	1 338	18	1.1	0.15	1 606	0
Nasopharynx	1 089	25	0.47	0.12	613	23	0.49	0.08	3 283	0
Mesothelioma	896	26	0.38	0.11	707	22	0.56	0.09	1 181	0
Gallbladder	767	27	0.33	0.08	505	25	0.40	0.05	892	0
Salivary glands	552	28	0.24	0.06	129	28	0.10	0.01	1 754	0
Kaposi sarcoma	525	29	0.22	0.05	75	33	0.06	0.01	1 506	0
Vulva	286	30	0.12	0.06	93	30	0.07	0.02	862	0
Hypopharynx	267	31	0.11	0.03	98	29	0.08	0.01	484	0
Anus	233	32	0.10	0.03	75	32	0.06	0.01	666	0
Oropharynx	219	33	0.09	0.03	86	31	0.07	0.01	584	0
Vagina	111	34	0.05	0.02	36	34	0.03	0.01	310	0
Penis	23	35	0.01	0.01	7	35	0.01	0.00	70	0
All cancer sites	233 834	-	-	23.35	126 335	-	-	13.05	581 636	0

Tablo 2.1 Globacan Türkiye Kanser Bölgelerine göre İnsidans, Prevalans ve Mortalite Dağılımı

2.2 Etiyoloji

Akciğer kanserinin gelişimi için ana risk faktörü, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık yüzde 90'ını oluşturduğu tahmin edilen sigara içmektir (4). Sigara içen kişiler sigarayı bırakmak yerine tüketimini azaltması bile akciğer kanseri oluşumundaki riski büyük ölçüde azaltır. 19.714 yetişkinin katıldığı gözlemsel bir çalışma, günde 15 sigara veya eşdeğer miktarda tütün kullanan ve sigara içmeye devam eden ancak en az yüzde 50 azaltan sigara içenlerin akciğer kanseri riskini yüzde 27 oranında azalttığını buldu (5). Puro veya pipo içmek de akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir, ancak risk sigaradan daha düşük olabilir. (6-7). Sigara kullanımı dışında akciğer kanseri riskini artıran mesleki, çevresel etmenler de mevcuttur. Bunların asbest, radon gazı, biomass maruziyeti ve hava kirliliği gibi sebepler olduğu ve akciğer kanseri riskini belirgin olarak artırdığı saptanmıştır. Malignite nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda radyoterapite bağlı olarak akciğer kanseri riskini artırabilir. Riskteki bu artış sigara içen bireylerde daha belirgindir. Hodgkin lenfoma için RT uygulanan bireylerde sekonder olarak

akciğer malignitesi riski artışı gözlemlenmiş olup literatürün sistemik bir araştırması, akciğer kanseri gelişme rölatif riskinin bu bireylerde 2.6 ile 7.0 olduğunu ve artan bu riskin 20 ile 25 yıl sürebileceğini öne sürmüştür (8). KOAH hastalarında da akciğer kanseri gelişiminin ana nedeni sigara içimi ile ilişkilidir. Ancak KOAH'ta, inflamasyon ve skar oluşumuna bağlı olarak tek başına artmış akciğer kanseri riski mevcuttur. Bu risk 6 ile 13 kata kadar çıkabilir (9).

2.3. Histoloji

Geleneksel olarak akciğer kanserleri 2'ye ayrılır. Bunlar vakaların %80'sini oluşturan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve vakaların %20'sini oluşturan küçük hücreli akciğer kanseridir (KHAK). KHAK vakaları genelde daha agresif seyirli olup cerrahi tedavilere fırsat vermez. KHDAK ise cerrahi ve adjuvan tedavilerin kombine edilmesine daha çok olanak sağlar. KHDAK'ın alt tipleri mevcut olup büyük kısmını adenokarsinom, yassı hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom oluşturmaktadır. KHAK grubunu ise nöroendokrin farklılaşma gösteren diğer tümörler oluşturmaktadır. Adenokarsinom akciğer kanserinin en sık görülen tipi olup tüm akciğer kanserlerinin %40'ını, KHDAK'ın %60'ını, cerrahi işlem uygulanan vakaların %70'ini oluşturmaktadır. Adenokarsinom insidansı geçtiğimiz son bir kaç dekatta artmaktadır. Genellikle perifer yerleşimli ve merkezinde fibrozis ile oluşum göstermektedir. Adenokarsinomların %85'i Thyroid transcription factor (TTF-1) ve NapsinA eksprese ederler. Bu nedenle bu belirteçler histopatolojik ayırım yapılmasında kullanılır. Ayrıca adenokarsinom kendi içinde de birçok alt tip barındırmaktadır. Bir diğer KHDAK olan yassı hücreli akciğer karsinomu tüm akciğer kanseri vakalarının %20'sini oluşturmaktadır. Genellikle santral yerleşimli olup ana hava yolları boyunca görülebilir ve büyük boyutlara ulaşınca kavitasyon gözlenebilir. Yassı hücreli karsinomda p40, CK5/6, CK5 ve p63 gibi belirteçler kullanılabilir. Büyük hücreli karsinom KHDAK vakalarının çok az bir kısmını temsil etmekte olup, morfolojik ve histokimyal olarak adenokarsinom, yassı hücreli karsinom yada nöroendokrin karsinom belirteçlerinin barındırmamasıyla karakterizedir. Tüm akciğer kanseri vakalarının %3'ünü temsil etmektedir. Periferik yerleşimli, bulky ve nekrotik görünüme sahiptir. KHDAK'ın adenosquamöz karsinom gibi hibrit diğer tipleri de mevcuttur. Tüm akciğer kanseri vakalarının %5'inden az görünmekle beraber adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom komponentlerini beraber barındıran bir hibrit tiptir. Pleomorfik, iğsi hücreli ve dev hücreli karsinomlarda KHDAK'ın nadir tipleri olup %3'ten az görülür (10). Küçük hücreli akciğer karsinomu, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, tipik karsinoid ve atipik karsinoid tipleri nöroendokrin tümörleri oluşturmaktadır (11). Küçük hücreli akciğer karsinomu tüm bronkojenik vakaların yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır ve çalışmalar sigara kullanımı ile

doğrudan ilişkili olduğunu ve sigara içmeyen bireylerde görülme sıklığının oldukça nadir olduğunu ortaya koymuştur (12). Genellikle agresif seyirli olan bu akciğer kanseri tipi hızlı ilerler ve cerrahi tedaviye fırsat tanımaz.

2.4 Klinik Bulgular

Dünya çapında 2018 yılında akciğer kanserine 2.1 milyon insan yakalanmış ve akciğer kanseri 1.8 milyon ölüme sebep olmuştur (13). Birçok akciğer kanseri hastası klinik bulguları ortaya çıktığında ilerlemiş ya da metastatik evrededir. Bu, hastalığın agresif biyolojisini yansıtmakla beraber metastatik ya da ilerlemiş hastalarda semptomların sıklıkla olmamasından kaynaklanmaktadır. Semptomlar genellikle kitlenin bölgesel etkilerinden , uzak metastazların etkilerinden yada paraneoplastik etkilerle ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada hastaların ilk başvurularındaki en sık semptomlar öksürük (%55), nefes darlığı (%45), ağrı (%38) ve kilo kaybı (%36) olmuştur (14). Yeni başlayan öksürük , sigara içici ve eski kullanıcılarında akciğer kanseri için şüphe uyandırmalıdır. Birçok akciğer kanseri hastası öksürükle başvurursa da genellikle yassı hücreli ve küçük hücreli akciğer kanserinde öksürük daha sık görülmektedir. Bu ilişki yassı hücreli ve küçük hücreli akciğer kanserlerinin ana bronşları tutma eğiliminden kaynaklanmaktadır (14-15). Aşırı sekresyonlar içeren öksürük ise genellikle ilerlemiş adenokarsinomlarda görülür. Başvuru semptomunun prognoz üzerine etkileri mevcuttur. Yapılan 3800 kişilik bir çalışmada öksürük ile başvuran hastalarda diğer semptomlarla başvuranlara göre daha iyi prognoz saptanmıştır (16). Göğüs ağrısı hastalarda yüzde 20-40 oranında görülmekle beraber, genellikle tümörün olduğu tarafta hastanın yaşına göre ağrı tipi farklılık göstermektedir. Nefes darlığı akciğer kanseri vakalarında yaklaşık yüzde 25-40 oranında görülür (16-17). Nefes darlığı, havayolları basısı, atelekteziler, lenfajitik yayılım, tümör embolisi, pnomotoraks, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyona bağlı tamponad, obstruktif pnemoni gibi birçok nedenle ortaya çıkabilir. Uzun süreli ses kısıklığı laringeal kanserlerde daha sık görülmekte olup akciğer kanserinde de gözlenebilir. Ses kısıklığı, akciğer kanseri hastalarında kitlenin reccurent laringeal sinire basısı nedeniyle ortaya çıkmaktadır (18-19). Süperior vena cava sendromu onkolojik bir acil olup sıklıkla nefes darlığı ve kafa içinde dolgunluk hissiyle karakterizedir. Öksürük, ağrı ve disfaji daha az sıklıkla görülür. Fizik muayane ile hastada genişlemiş boyun damarları, yüzde ödem ve pletorik görünüm mevcuttur. Süperior vena kava sendromu KHAK hastalarında KHDAK hastalarından daha sık görülür. Akciğer kanserine bağlı SVCS ve ona bağlı semptomlar genellikle tedaviye iyi yanıt verir. Akciğer kanserinde metastatik hastalığa bağlı olarak başka semptomlar da görülebilir. Kemik

metastazları akciğer kanserine bağlı sık görülmekle beraber, metastaz bölgesine göre ağrı yapabilir. Adrenal metastazlar sıklıkla ağrı yapmalarına rağmen genellikle adrenal yetmezlik görülmez. Beyin metastazlarına bağlı nörolojik semptomlar, baş ağrısı ve nöbet görülebilir. Karaciğer metastazlarının tipik bulgusu olmayıp ağrı ve laboratuvarında enzim yüksekliği olarak kendini belli eder. Akciğer kanseri hastalarında spesifik olmayan birtakım bazı semptomlarda görülebilir. Bunlar kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik ve yorgunluk olarak gözlenir. Akciğer kanserinde tanı tanındaki semptomlar çeşitlilik göstermekle beraber kilo kaybı yüzde 0 ile 60, halsizlik yüzde 0 ila 10 olarak rapor edilmiştir (21).

3500'den Fazla akciğer kanseri hastasının geliş semptomları

Semptom	Hasta (Yüzde)
Öksürük	45-74
Kilo kaybı	46-68
Nefes darlığı	37-58
Göğüs Ağrısı	27-49
Hemoptizi	27-29
Kemik Ağrısı	20-21
Ses Kısıklığı	8-18

Modified from: Hyde, L, Hyde, CI. Chest 1974; 65:299-306 and Chute CG, et al. Cancer 1985; 56:2107-2111.

Tablo 2.2 Akciğer Kanseri Hastalarının Başvuru Semptomları Dağılımı

2.5. Tanı ve Evreleme

Sıklıkla KHDAAK ilerlemiş veya metastatik hastalık mevcut olana kadar tanı alamaz. Klinik bulguları olan hastalarda (öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı) histolojik doğrulama gereklidir (22). Tanı için en sık kullanılan yöntem fiberoptik bronkoskopi olup genellikle bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi için endobronşial ultrasound kullanılır. KHDAAK için genellikle bu yöntemler yeterli olup bazı durumlarda kitlenin daha detaylı incelenmesi için alınan materyal yeterli olmayabilir (23). Evreleme KHDAAK tanısı almış hastalarda kritik önem taşımaktadır. Klinik evreleme, görüntüleme ve biopsilerle elde edilen tüm verilerin kullanılmasıyla yapılır. Bu da birçok vakada hastanın surveyi ve uygun tedavi modaliteleri için öngörü sağlar. KHDAAK tedavisi yeni modalite ve yaklaşımlarla her geçen gün daha komplike hale gelmektedir. KHDAAK evrelemesinde tumor, nod ve metastaz (TNM) modeli kullanılmaktadır (24). Günümüzde TNM modeline dayanan UICC/AJCC (International Union

Against Cancer/American Joint Comitte on Cancer) tarafından yayınlanan KHDAK TNM evrelemesi 8. baskı kullanılmaktadır.

2.6 Uzak Organ Metastazları

Uzak organ metastazları KHDAK hastalarında sık olmakla beraber hastaların yüzde 11-36'sı tanı anında metastatiktir ve otopsi çalışmaları malign yayılım oranının %93 e kadar yükseldiğini göstermiştir. Tüm akciğer kanserleri içinde uzak organ metastazı olan hastalarda ana metastatik bölgelere göre dağılımı ; karaciğer (33–40%), beyin (15–43%), böbrek (16–23%), sürrenal bezler (18–38%), kemik (19–33%) ve abdominal lenf nodları (29%) şeklindedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde otopsi esnasında beyin metastazı mevcuttur (31). Ne yazık ki KHDAK hastalarının yaklaşık %57'si tanı anında metastatik olup tanı anındaki beyin metastazı oranı %20'dir. Hastalık süresinde hastaların yaklaşık %25-50'sinde beyin metastazı gelişmektedir (32). Kemik metastazları KHDAK'ta sık görülen bir durum olup hastaların %19-33'ünde tanı anında görülür. Sıklıkla pelvis, femur, kafatası, omurga ve kaburgaları tutar. Kemik metastazları düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olup kemik ile ilişkili olaylar yaşanmasına neden olarak KHDAK hastalarında ortalama yaşam süresini kısaltır. Karaciğer metastazları metastatik vakaların yaklaşık %30'unda görülür. Sıklıkla asemptomatiktirler. Karaciğer metastazları çoğu zaman abdominal/torakal yayılımla beraber görülür. Akciğer kanserinde adrenal bezlerde metastaz tipik olarak vakaların %18-38'inde görülür. İzole adrenal bezlerde metastaz olan vakalarda cerrahi müdahale ile hasta surveyine katkı sağlanabilir.

T, N, and M descriptors for the eighth edition of TNM classification for lung cancer

T: Primary tumor			
Tx	Primary tumor cannot be assessed or tumor proven by presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor ≤3 cm in greatest dimension surrounded by lung or visceral pleura without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (ie, not in the main bronchus)*		
T1a(mi)	Minimally invasive adenocarcinoma [‡]		
T1a	Tumor ≤1 cm in greatest dimension*		
T1b	Tumor >1 cm but ≤2 cm in greatest dimension*		
T1c	Tumor >2 cm but ≤3 cm in greatest dimension*		
T2	Tumor >3 cm but ≤5 cm or tumor with any of the following features: ^Δ ■ Involves main bronchus regardless of distance from the carina but without involvement of the carina ■ Invades visceral pleura ■ Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung		
T2a	Tumor >3 cm but ≤4 cm in greatest dimension		
T2b	Tumor >4 cm but ≤5 cm in greatest dimension		
T3	Tumor >5 cm but ≤7 cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary tumor or directly invades any of the following structures: chest wall (including the parietal pleura and superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium		
T4	Tumor >7 cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe than that of the primary tumor or invades any of the following structures: diaphragm , mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, and carina		
N: Regional lymph node involvement			
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension		
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)		
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)		
M: Distant metastasis			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis present		
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodule(s) or malignant pleural or pericardial effusion*		
M1b	Single extrathoracic metastasis [§]		
M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or more organs		
Stage groupings			
Occult carcinoma	Tx	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a to c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a to c	N2	M0
	T2a to b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIB	T1a to c	N3	M0
	T2a to b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
Stage IVB	Any T	Any N	M1c

NOTE: Changes to the seventh edition are in bold.

TNM: tumor, node, metastasis; Tis: carcinoma in situ; T1a(mi): minimally invasive adenocarcinoma.

* The uncommon superficial spreading tumor of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is also classified as T1a.

† Solitary adenocarcinoma, ≤3 cm with a predominately lepidic pattern and ≤5 mm invasion in any one focus.

‡ T2 tumors with these features are classified as T2a if ≤4 cm in greatest dimension or if size cannot be determined, and T2b if >4 cm but ≤5 cm in greatest dimension.

Δ Most pleural (pericardial) effusions with lung cancer are due to tumor. In a few patients, however, multiple microscopic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumor and the fluid is nonbloody and not an exudate. When these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging descriptor.

§ This includes involvement of a single distant (nonregional) lymph node.

Reproduced from: Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11:39. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

UpToDate®

Tablo 2.3 The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) KHDAK TNM Evreleme Sekizinci Derlemesi (45)

2.7. Tedavi

Akciğer kanserinin tedavisinde ana belirleyici unsur hastanın sahip olduğu patolojik tip ve hastalığın evresidir. KHDAK tedavisi evreye özgül olup evre 1 ve 2 hastalarda bir kontraendikasyon yoksa tam cerrahi rezeksiyon açısından değerlendirilmelidirler. Cerrahi uygulanmayan vakalarda ise sterotaktik radyoterapi veya konvansiyonel tedaviler düşünülmelidir. Kryoablasyon, mikrodalga, radyofrekans ablasyon gibi perkütan termal ablasyon yöntemleri ileri evre KHDAK hastalarında palyasyon için kullanılması faydalı bulunmuştur (22).

2.7.1 Cerrahi Tedavi

Lobektomi, erken evre KHDAK için genel olarak kabul gören uygun bir prosedürdür. Lobektomi ve sublobar rezeksiyon sonuç verileri birbirine yakın olsa da genellikle lobektomi lehinedir. Bu konuda yapılan Lung Cancer Study Grup 801 hastalık çalışmasında sublobar rezeksiyonun lokal rekürensi 3 kat arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca, retrospektif analizler sınırlı cerrahi uygulanan vakalarda sağkalımın lobektomililere göre daha az olduğunu göstermiştir. Ancak birkaç prospektif, randomize olmayan, küçük çalışma periferik N0 ve 2 cm küçük kitleye sahip hastalarda segmentektomi ve uç rezeksiyon sonrası sağkalımın daha uzun olduğunu göstermiştir. Bu nedenle günümüzde erken evre KHDAK hastalarına yaklaşım hastaya özgü ve kompleks bir hal almıştır (22).

2.7.2 Neoadjuvan Tedavi

Neoadjuvan tedavinin potansiyel avantajları; erken mikrometastazlara müdahale, hastalık evresini düşürüp tam cerrahiye uygun hale getirme ve adjuvan tedaviye göre tolerans gösterilebilir olmasıdır. Yapılan randomize bir çalışmada evre 2b/3a hastalarda indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi uygulanan hastaların surveyinde belirgin bir artış gözlemlendi. Bugün neoadjuvan tedavinin önemi tam net olmamakla beraber, çalışmalar operasyon öncesi indüksiyon tedavisinin hastanın sağkalımına yararlı olacağını göstermektedir (22).

2.7.3 Adjuvan Tedavi

Adjuvan kemoterapinin mantığı genel olarak erken evre hastalarda küratif cerrahi sonrası en sık görülen başarısızlığın sebebi uzak metastazlar olmasından kaynaklı oluşan gözlemlere dayanır. Adjuvan terapi evre 2 ve 3A cerrahi rezeksiyon sonrası hastalarda endike

olup, sisplatin bazlı kombinasyon tedavi rejimleri oluşturur. 5 yıllık çalışmada yapılan bir analizde adjuvan tedavinin 5 yıllık sağkalıma mutlak katkısı %5.4'tür (22). Geçtiğimiz 2 dekatta adjuvan tedavinin N1 ve N2 hastalarında (evre 2 ve 3) 5 yıllık mutlak sağkalıma ortalama %4-5 katkısı olduğu netleşmiştir. Bu sonuçlar 3-4 siklus en az 300 mg/m² sisplatin verilen, sisplatin bazlı ikili tedavi rejimlerinden alınmıştır. Ancak beraber kullanılan ilaçlar için en çok veri vinorelbin etkinliği üzerine olsa da bu durum dosetaksel, gemsitabin yada pemetrexed gibi yeni ajanların daha az etkili olduğunu göstermez. Fakat tedavilere bevasizumab eklenmesi faydalı değildir. İmmunoterapilerin verileri adjuvan tedaviler için sınırlı olup adjuvan immünoterapi çalışmalarında anti-PD-1 ve anti-PD-L1 kontrol noktası inhibitörleri evre 1-3 hastalarda kullanılmakta olup çalışmalar sürmektedir (23).

2.7.4 Radyoterapi

Radyoterapi KHDAK tedavisinde birçok şekilde kullanılmaktadır. Primer tedavi modalitelerinde lokal ileri operasyona uygun olmayan kitlelerde genellikle kemoterapi ile eş zamanlı kullanılır. Postoperatif evre 3 KHDAK hastalarında lokal nüksü engellemek için adjuvan olarak da verilebilir. Ayrıca ileri ve metastatik hastalarda palyatif amaçlı da kullanılmaktadır (25). Komorbiditelerden ya da diğer nedenlerden dolayı opere olamayan evre-1 periferik yerleşimli KHDAK hastalarında ya da cerrahi istemeyen vakalarda, sterotaktik radyoterapi (SRS) 5 yıllık yaklaşık %90 lokal kontrol oranına sahip tercih edilen bir tedavi yöntemidir (23).

2.8. Metastatik Hastalarda Tedavi

Metastatik KHDAK hastalarında tedavinin amacı hastaların surveyine arttırmak, yaşam kalitesinin mümkün olduğunca idame etmesini sağlamak ve tedavi kaynaklı yan etkileri de minimize etmektir (27). Metastatik KHDAK hastalarında tedavi stratejisini belirlerken hasta tercihi başta olmak üzere komorbiditeler, histoloji, moleküler patoloji, yaş ve performans gibi faktörler hesaba katılmalıdır. Sistemik tedavi PS 0-2 olan tüm evre-4 hastalara önerilmelidir. Ayrıca herhangi bir evredeki KHDAK hastası sigarayı bırakması için teşvik edilmelidir çünkü sigara sistemik tedavinin etkinliğini etkileyebilir. Örneğin; sigara erlotinib biyoyararlanımını azaltmaktadır (26). İleri KHDAK tedavi seçimini belirleyen ana faktörler programmed cell death ligand 1 (PD-L1) ekspresyonu varlığı ve sürücü mutasyon mevcudiyeti veya yokluğudur (epidermal growth factor receptor [EGFR], anaplastic lymphoma kinase [ALK], c-ROS oncogene 1 [ROS1], BRAF) (27).

2.8.1 Sürücü Mutasyon Yok veya Bilinmiyor

Yassı hücreli olmayan ve yassı hücreli KHDAK hastalarında genel tedavi tercihi PD-L1 ekspresyon düzeyine bağlıdır. PD-L1 düzeyi yüzde 50 veya daha fazla hastalarda tek başına pembrolizumab yada atezolizumab kullanımı ikili kemoterapiye kıyasla ortalama sağkalım süresini daha çok arttırmıştır (27). EGFR mutasyonu ve ALK translokasyonu negatif PD-L1 düzeyi yüzde 50'den fazla hastalarda yapılan faz 3 KEYNOTE-024 çalışması birinci sıra tedavide pembrolizumab rolü üzerine yapılmıştır. KEYNOTE-024 çalışmasında 1934 hasta taranmış, bunlardan 500 tane hastada PD-L1 %50'den fazla tespit edilmiştir. Bu hastalarda yapılan randomize pembrolizumab ve platinyum bazlı ikili kemoterapi kıyaslaması tüm tedavi etkinlik ölçümlerinde pembrolizumab lehine değerlendirilmiştir (tarafsız yanıt oranı (ORR 45% vs 28%), progresyonsuz sağkalım [PFS, hazard ratio (HR) 0.5, 95% güven aralığı (CI) 0.37–0.68, $P < 0.001$] ve ortalama sağkalım (OS, HR 0.6, 95% CI 0.41–0.89, $P = 0.005$). Güvenilirlik ve yaşam kalitesinde de pembrolizumab lehine sonuç alınmıştır. Pembrolizumab ileri evre KHDAK ve PD-L1 $\geq 50\%$ hastalarda immunoterapi kullanımı açısından kontrendikasyon yok ise standart 1. sıra tedavi olarak değerlendirilmelidir (ağır otoimmün hastalık ve organ transplantasyonu) (26). Pembrolizumab ve kemoterapi kombinasyonu hızlı ilerliyen hastalığa sahip hastalarda da kabul edilebilir bir alternatiftir. PD-L1 düzeyi yüzde 50'den az hastalarda önerilen tedavi ikili kemoterapi ve eş zamanlı pembrolizumab verilmesidir. Pembrolizumab tekli tedavisi PD-L1 düzeyi yüzde 1 ve 49'a kadar olan hastalarda FDA onaylı olmasına rağmen kemoterapi ve pembrolizumab kombinasyonu daha çok tercih edilir. Kemoterapi seçiminde tek bir seçenek yoktur. Sisplatin bazlı tedaviler karboplatin bazlılardan yada platin içermiyen tedavilerden biraz daha etkilidir fakat artmış yan etki profili mevcuttur. Pemetrexed bazlı tedaviler sadece yassı hücreli dışı histolojiye sahip hastalarda tercih edilmelidir. Başlangıç tedavisi olarak kombinasyon kemoterapisi uygulanan hastalarda tedavi genellikle 4'ten 6 sıklusa kadar sınırlıdır. Hastalık progresyonun olmadığı durumlarda idame terapi uygulanmasının progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağkalım süresine katkısı olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta pemetrexed, sisplatin ve pembrolizumab kombinasyonu alan hastalarda, tipik olarak idame tedavisinde pembrolizumabla beraber pemetrexed verilmektedir. Başlangıç tedavisinde bevacizumab alan hastalarda progresyon gelişene kadar bevacizumaba devam edilir (27). Ayrıca pemetrexed, docetaxel ve gemicitabin gibi ajanların KHDAK başlangıç tedavisinden sonra tekli idame tedavisinde kullanıldığında belirgin miktarda uzamış progresyonsuz sağkalım sağladıkları gösterilmiştir (28).

2.8.2 Sürücü Mutasyon Mevcut

KHDAK gelişiminde rol oynayan moleküler yolların daha iyi anlaşılması malign hücrelerde spesifik yolları hedefleyen ajanların gelişmesine yol açmıştır. Hücre yüzey reseptörü EGFR, dimerize halde tirozin kinazı aktive eder. Bu aktivasyon normal hücrede proliferasyon, angiogenez, adhezyon ve apoptosiz kontrolüne katkı sağlar. Bu kontrolün kaybedilmesi akciğer kanseri için bir potansiyel oluşturur. EGFR mutasyonu ABD’de akciğer adenokarsinom vakalarının %15 eşlik etmektedir ve sıklıkla exon 19 (exon 19del) ve exon 21(L858R)’de mutasyon görülür. Kadın ve sigara içmeyen vakalarda mutasyon görülmesi daha sıktır. Dört EGFR tirozin kinaz inhibitörü, erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib FDA onayı mevcut olup kullanılmaktadır (29). EGFR mutasyonu olan evre 4 KHDAK hastalarında 1. sıra tedavi olarak EGFR TKI tercih edilebilir. Başlangıç tedavisi olarak EGFR TKI tercih edilen vakalarda sonuçlar standart platin bazlı kemoterapilerden daha iyidir. EGFR TKI genellikle toksisiteyi artırdığından dolayı platin bazlı ikili kemoterapilerle kombinasyonu önerilmez. Belirgin bir toksisite yokluğunda, progresyon tespit edilene kadar EGFR TKI tedavisi devam edilmelidir (27). EML4-ALK translokasyonu (Echinomderm Mikcitubule-Associated Protein-Like 4 - Anaplastic Lymphoma Kinase) proliferasyon ve hücre yaşamı üzerinde etkili birçok yolağı aktive eder. Bu translokasyon KHDAK vakalarının %3-5 kadarında mevcuttur. Crizotinib(Xalkori) ALK, MET ve ROS1 kinazlarının oral bir inhibitörüdür. Tedavi almamış ALK pozitif ileri KHDAK hastalarında yapılan PROFILE 1014 çalışmasında crizotinib sitotoksik kemoterapiye kıyasla progresyonsuz sağkalım, yanıt miktarı, yaşam kalitesi ve semptomların azalmasında daha üstün bir etkinlik göstermiştir. Certinib (Zykadia) yanıt miktarı daha önce crizotinib alanlarda %55.4 ve ALK inhibitör tedavisi almayan vakalarda %69.5 orana sahiptir. Diğer iki ALK inhibitörü brigatinib (AP26113) ve alectinib (Alecensa) beyin metastazı olan vakalarda umut verici sonuçlar göstermektedir (29). c-ROS onkogen 1 (ROS1) KHDAK vakalarının %1-2’sinde füzyon sonucu ortaya çıkıp sürücü onkogen şeklinde hareket etmektedir. Genç, sigara içmemiş KHDAK vakalarında daha sıktır. ROS1 tirozin kinaz ROS1/MET inhibitörü crizotinibe ve entrectinibe yüksek oranda duyarlıdır. İki ilaçta kemoterapi naif ve kemoterapi alan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Birinci sıra tedavide veya mümkün olan herhangi bir zamanda kullanılması önerilmektedir. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda entrectinib başarısı intrakraniyal erişim nedeniyle daha yüksektir (30). PROFILE 1001 çalışmasında 50 ROS1-rearranged KHDAK hastasında crizotinib ORR %72 hastalık kontrolü %90 ve mPFS 19.2 ay bulunmuştur. Daha geniş çaplı Doğu Asya’da yapılan faz 2 crizotinib çalışmasında mPFS 127 hastada 13.4

ay bulunmuştur. Certinib güçlü ve selektif ALK inhibitörü olup aynı zamanda ROS1 inhibe etmektedir. Crizotinib-naif hastalarda yapılan çalışmada ORR %67, hastalık kontrol oranı %87 bulunmuştur. mPFS 9.3 ay olup crizotinib-naif hastalarda 19.3 aya kadar ulaşmıştır. Daha önce crizotinib alan hastalarda klinik yanıt gözlemlenmediğinden certinib crizotinib-naif hastalarda düşünülebilir. Brigatinib, loratinib ve entrectinib potansiyel anti-ROS1 aktivitesi mevcut olup sınırlı faz1 ve 2 çalışmaları mevcuttur. BRAF mutasyonu en sık, V600E tipi olup akciğer adenokarsinomlarının %1-2 sinde görülür ve sıklıkla hastalarda sigara kullanımı öyküsü mevcuttur. Avrupada birçok merkezde yapılan retrospektif kohort çalışmasında, metastatik akciğer kanseri BRAF-mutant hastalar vemurafenib (n=29), dabrafenib (n=9) ya da sorafenib (n=1) tedavilerinden birini almıştır. Çalışmada BRAF mutasyonlarının %83'ünü BRAF V600E oluşturmaktadır. Sırasıyla ORR %53, PFS 5 ay, OS 10.8 ay olarak gözlemlenmiştir (26). BRAF inhibisyonu BRAF v600-mutant KHDAK hastalarının tedavisinde efektif bir strateji olmasına rağmen, eş zamanlı çalışmalar BRAF ve MEK inhibitörlerinin (dabrafenib+trametinib) kombinasyonunun daha etkin bir strateji olduğunu göstermiştir. Hepatosit growth faktör için tirozin kinaz reseptörü olan MET akciğer adenokarsinomlarının %5-7'sinde pozitif görülen mutasyonları mevcuttur. MET exon-14-skipping mutasyonları için kullanılan ajanlar capmatinib, tepotinib ve ALK, ROS1 inhibitör olan crizotinibdir. Yapılan GEOMETRY-mono-1 çalışmasında capmatinib için %68 ortalama yanıt oranına sahip olup beyin metastazlarına da etki ettiği gösterilmiştir. Ayrıca tepotinib içinde umut verici sonuçlar gösterilmiş olup ortalama yanıt oranı %46 bulunmuştur. Crizotinib MET mutasyonlarında kullanılmasına rağmen capmatinib FDA onayı aldığından beri önerilmemektedir. Cabozatinib, savolitinib ve glesatinib klinik çalışmaları süren ajanlardır. DNA yeni nesil dizileme ve FISH yöntemleri ile MET amplifikasyonu saptanan hastalarda FDA onayı olmamasına rağmen MET inhibitörleri önerilmekte olup çalışmalar sürmektedir. Artmış MET ekspresyonu MET inhibitörlerine yanıt verse de, kötü prognoza işaret etmektedir. Hücre yüzey tirozin kinaz reseptörü olan RET, mutasyonları sıklıkla medüller tiroit kanserinde görülmekle beraber hiç sigara içmemiş akciğer adenokarsinom vakalarının %1-2 sinde tespit edilmektedir. Selpercatinib ve pralsetinib FDA onaylı RET inhibitörleri olup yapılan çalışmalarda ortalama yanıt oranı selpercatinib için %85, bir başka çalışmada pralsetinib için %70 bulunmuştur. Her iki ajanında BM olgularda aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (30).

2.8.3 Beyin Metastazlı Hastalarda Tedavi

KHDAK hastalarının yaklaşık %20'sinde tanı anında beyin metastazı mevcuttur. Tedavi sırasında ise hastaların %25-50'sinde beyin metastazı gelişmektedir. Tarihsel olarak beyin, ilaçların santral sinir sistemine verilmesini engelleyen kan-beyin bariyerinin fiziksel, kimyasal ve metabolik özelliklerinden dolayı metastatik KHDAK için sitotoksik kemoterapiye yanıtı bir alan olarak kabul edilmiştir. Cerrahi rezeksiyon, stereotaktik radyocerrahi (SRS), ve tüm beyin radyoterapisi ana tedavi modaliteleri olmuştur. Hastalığın sahip olduğu biyolojinin anlaşılmasıyla özellikle moleküler mutasyonlara sahip, EGFR mutasyonu, ALK ve ROS1 translokasyonları hastalarda tedavi daha kompleks bir hal almıştır. Beyin metastazı olan KHDAK hastalarında belirgin bir heterojenite mevcuttur. Bu nedenle sıklıkla tedavi seçimi hastanın beyin metastazlarının sayısına, boyutuna, lokasyonuna, mutasyon durumuna, hasta tercihin ve semptomlarına bağlıdır. Semptomatik ve az sayıda metastatik lezyonu olan olgularda nöroşirujik rezeksiyon ya da SRS düşünülmelidir. Nöroşirujik rezeksiyon hastanın semptomlarını hızlı bir şekilde düzelttiğinden sıklıkla soliter semptomatik beyin metastazlı olgularda standart tedavi olmuştur. Cerrahi sonrası radyoterapi kombinasyonu, ilk olarak soliter metastatik hastalarda denenmiş olup sonuçların kombinasyon tedavi alan hastalarda diğer hastalara kıyasla daha iyi olduğu gözlemlendiğinden günümüzde sıklıkla tercih edilmektedir. İntrakraniyal relaps oranı ve kurtarma tedavisi ihtiyacı SRS alan hastalarda daha yüksek olduğu için SSS progresyonu açısından takip daha dikkatli yapılmalıdır. Sıklıkla 3 ayda bir beyin MR ile takibi önerilmektedir. Tüm beyin radyoterapisinin rolü potansiyel uzun süreli nörokognitif etkilerinden ve faz 3 çalışmaların destek tedaviye kıyasla klinik faydasının sınırlı olmasından dolayı giderek azalmaktadır. Tarihsel olarak , kemoterapi temelli tedaviler kan-beyin bariyeri geçişleri düşük olduğundan ve düşük sistemik yanıt oranından kaynaklı olarak beyin metastazlı olgularda tercih edilmemektedir. Ancak, makroskopik metastazları olan olgularda kan beyin bariyerinin bozulmasının ve neovaskülarizasyon, bu ajanların beyin metastazlarına etki etmesine izin vermektedir. Günümüzde bir çok hasta immunoterapi temelli tedavileri 1. sıra tedavi olarak almaktadır. Tekli pembrolizumab kullanımı PD-L1 ekspresyonu olan olgularda standart 1. sıra tedavi olup , PD-L1'den bağımsız olarak platin bazlı kemoterapi kombinasyonlarında da kullanılmaktadır. Yapılan faz 2 çalışmada pembrolizumab etkinliği beyin metastazlı olgularda %33 bulunmuştur. EGFR pozitif hastalar için beyin metastazları ciddi problem oluşturmaktadır. Tanı anında SSS metastazı insidansı yaklaşık %24 olup 1. ve 2. jenerasyon TKI tedavisine rağmen bu sayı 3 yıl içinde 2 katına çıkmaktadır. Bu ajanların (EGFR inhibitörleri) SSS geçişleri kıyasla düşük olup beyindeki farmakokinetik etkinlikleri azdır. Son zamanlarda

osimertinib tolerabilitesi, progresyonsuz sağkalım ve 1. jenerasyon TKI kıyasla SSS etkinliği nedeniyle beyin metastazlı EGFR pozitif KHDAK olgularında 1. sıra tedavi olarak tercih edilmektedir. Osimertinib 3. kuşak irrevesible EGFR TKI olup EGFR ve T790M mutasyonlarını inhibe eder (T790M pozitif). Yapılan çalışmalarda osimertinib, erlotinib ve gefitinibe kıyasla daha iyi SSS geçişi gözlenmiştir (32). Yapılan FLAURA çalışmasında 116 tedavi-naif EGFR-mutant ileri KHDAK ve SSS metastazı olan hastalar dahil edilmiş olup PFS osimertinib alan hastalarda erlotinib ve gefitinib alanlara kıyasla daha uzun olmuştur (15.2 karşı 9.6 ay; HR 0.47, %95 CI 0.30-0.74). FLAURA çalışmasında beyin metastazı olan hastalar arasında yapılan değerlendirmede intrakraniyal yanıt oranı osimertinib için %91 iken 1. jenerasyon EGFR TKI için %68 olduğu görülmüştür. Yapılan bir başka çalışma olan AURA3 T790M rezistans mutasyonu pozitif olan hastalar arasında kemoterapi ile osimertinib SSS kontrolünü kıyaslamıştır. Bu çalışmada önceden EGFR TKI tedavisi altında prograse olan T790M mutasyonu pozitif metastatik KHDAK hastalar osimertinib ve cisplatin/pemetrexed kemoterapisi arasında rastgele olarak dağıtılmıştır. Bu hastalar içinden 46 tanesi SSS lezyon yanıtı değerlendirilmiş olup yanıt oranı %70 osimertinib, %31 kemoterapi için bulunmuştur (OR 5.13, 95% CI 1.44-20.6). Sonuç olarak EGFR pozitif beyin metastazlı olgularda osimertinib SSS etkinliği aşikârdır (33). KHDAK bir diğer sık görülen translokasyon olan EML4-ALK translokasyonu (ALK-pozitif) hasta grubu yaklaşık %5'tir. Beyin metastazları bu hasta grubu için de tedaviyi zorlaştıran bir problemdir. Crizotinib ALK, MET ve ROS1 e karşı aktivitesi olan PROFILE1014 çalışması temel alınarak FDA onayı alan ilk TKI'dır. Ancak SSS geçiş azlığı crizotinib için beyin metastazlı olgularda çok ciddi bir zayıflıktır. Beyin metastazlı olgularda crizotinib için yapılan retrospektif analizler sonucunda intrakraniyal yanıt oranı %33 bulunmuştur. Daha önce tedavi alan ve almayan beyin metastazlı olguların yaklaşık %70 en sık progresyon bölgesi SSS olmuştur. Bu veriler ışığında yeni nesil ve daha yüksek SSS geçişi olan ALK TKI geliştirilmesine yol açmıştır. Alectinib crizotinib-direnç mutasyonlarının bir çoğuna karşı aktivitesi mevcuttur. Alectinib ilk olarak crizotinib dirençli olgular için onay almıştır. Yapılan ALUR faz 3 çalışmasında önceden crizotinib alan hastalarda alectinib ve kemoterapi kıyaslanmış, SSS RR alectinib kolunda %54.2 olmuştur. Tedavi naif durumda alectinibin SSS aktivitesi crizotinibe kıyasla çok daha üstün olduğu ALEX ve J-ALEX çalışmaları ile gösterilmiştir. Brigatinib ROS1 ve T790M-pozitif hastalara karşı yüksek potense sahip bir diğer ALK TKI'dır. Alectinibe kıyasla crizotinib-dirençli olgularda daha geniş bir aktivite alanına sahiptir. Crizotinib-dirençli olgularda ve tedavi naif hastalarda yapılan çalışmalar neticesinde brigatinib intrakraniyal progresyon oranını azalttığı ortaya konmuştur. Certinib 2. kuşak ALK ve ROS1 aktivitesi olan bir TKI'dır. Crizotinib dirençli hastalarda yapılan ASCEND-5

çalışmasında certinib ve kemoterapi kıyaslanmıştır. Beyin metastazlı olgularda certinib alan grupta PFS 4.4 ay kemoterapi alan grupta ise 1.5 ay bulunmuştur. İntrakraniyal RR certinib kolunda %35 ölçülmüştür. 3. kuşak TKI olan loratinib SSS geçişi çok yüksek olan ve ALK,ROS1 ve ALK direnç mutasyonlarının birçoğuna karşı potent bir TKI'dır. Loratinib için yapılan çalışmalar neticesinde intrakraniyal RR %66.7 tedavi naif hastalarda ve crizotinib dirençli hasta grubunda %87 bulunmuştur (32). Bu bilgiler ışığında yeni tanı alan beyin metastazı olan KHDAK ALK pozitif hastalarda semptomatikse lokal tedaviler (SRS, cerrahi) daha sonra alectinib takip, asemptomatik vakalarda alectinib 1. sıra tedavi olarak önerilmektedir. Progresyon gelişene yada toksisite saptanana kadar tedaviye devam edilmelidir (34). ROS1 pozitif KHDAK ve beyin metastazlı olgularda 1. sıra tedavi tam net olmamakla beraber asemptomatik küçük metastazlı olgularda entrectinib kullanılması önerilmektedir. Entrectinib ROS1 ve TRK (tropomyosin reseptör kinaz) inhibisyonunda yüksek potense sahip olup yüksek SSS aktivitesi çalışmalar neticesinde gösterilmiştir. ROS1-pozitif hastalarda yüksek aktiviteye sahip olan crizotinib ne yazık ki beyin metastazlı olgularda SSS aktivitesinden dolayı iyi bir seçenek değildir. Crizotinible takip edilen beyin metastazı gelişen olgularda 3. kuşak ALK/ROS1 inhibitörü lorlatinib eğer hastada masif kitle ya da herniyasyon yoksa iyi bir seçenek olabilir (32). Bir diğer nadir görülen sürücü mutasyonlardan MET exon-14-skipping mutasyonu için beyin metastazlı olgularda FDA onaylı capmatinib önerilmektedir. Capmatinib yüksek selektiviteye sahip ayrıca potent bir MET inhibitörü olup kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Bu TKI ile ilgili çalışmalar sınırlı olsa da, yapılan bir çalışmada intrakraniyal yanıt oranı %54 olarak bulunmuştur. RET mutasyonları için FDA onaylı selpercatinib önerilmekle beraber çalışmaları sınırlı olup yapılan bir çalışmada 11 hastanın 10'unda 6 aylık yanıt elde edilmiştir (33). Önem kazanan bir diğer tedavi seçeneği ise immunoterapilerdir. Programmed cell death protein 1 (PD-1) antikoru gibi immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi (pembrolizumab), artık yassı hücreli olmayan KHDAK'lı hastalara kemoterapi ile birinci basamak tedavi olarak veya yüksek PD-1 eksprese olan hastalarda skuamöz veya skuamöz olmayan KHDAK için monoterapi olarak rutin olarak uygulanmaktadır. Ek olarak, PD-1 veya PD-L1'e yönelik birkaç immün kontrol noktası inhibitörü (nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumab dahil), daha önce geleneksel kemoterapi ile tedavi edilen ileri evre KHDAK'lı hastaların çoğu için onaylanmıştır. Aktif SSS tutulumu olan KHDAK hastaları, immune checkpoint inhibitörleri ile yapılan çoğu denemeden büyük ölçüde çıkarılmıştır. Bununla birlikte monoterapi olarak PD-1 veya PD-L1 immune checkpoint inhibitörlerinin, ilerlemiş KHDAK beyin metastazı olan hastalarda yaklaşık yüzde 30 civarında objektif intrakraniyal yanıt elde edildiğine dair kanıtlar mevcuttur (33).

KHDAK, sistemik kemoterapiye küçük hücreli akciğer kanserine (KHAK) göre daha az yanıt verir, ancak platin bileşikler ve üçüncü nesil ajanları birleştiren sonuçlar, önceki rejimlerden önemli ölçüde daha iyidir. Yaygın KHDAK ve asemptomatik beyin metastazı olanlar için potansiyel olarak intrakraniyal hastalığı yönetirken sistemik ilerlemeyi kontrol etme çabalarında RT yerine akciğer kanserine özgü kemoterapi rejimi ile tedavi edilmektedir. Beyin metastazlarının kemoterapiye yanıt oranları, daha önce sistemik tedavi veya RT almamış hastalarda en yüksektir. Daha önce tedavi edilmemiş 43 KHDAK hastasından oluşan bir seride, cisplatin ve etoposid kombinasyonuna objektif yanıt oranı yüzde 30 ve medyan sağkalım 32 hafta olduğu görülmüştür. Diğer platin bazlı rejimler, daha önce tedavi görmemiş hastalarda benzer yanıt oranları vermiştir (33). Yapılan bir başka çalışmada cisplatin ve pemetrexed kombinasyonu uygulanan beyin metastazlı KHDAK olgularında %41,9 serebral yanıt oranı ve 7,4 aylık bir ortalama yaşam süresi elde edilmiş olup cerrahiye uygun olmayan BM olgularında WBRT sonrası etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir (47). BM olgularında pemetrexed etkinliği %40'lara kadar çıkabilmekte olup pemetrexed etkinliğini azalttığı bilinen en önemli 2 mekanizma metastatik dokuda çoklu ilaç direnç (MDR) ve kan beyin bariyerinin ilaç üzerine etkileridir. Bu negatif etkilere rağmen iyi bir tedavi etkinliğine sahip olmak için hastalarda yüksek doz pemetrexed tercih edilmekte olup yan etkilerden korunmak için vitamin b12 ve folat desteği verilmelidir. Yapılan bir çalışmada pemetreksetin beyin lezyonları ve ekstraserebral lezyonlar için ORR sırasıyla %68,8 ve %37,5 bulunmuş olup progresyonsuz sağkalım 13,6 ay olarak hesaplanmıştır (48). Topotekan ve pemetreksed ayrıca tek ajan aktivitesine sahiptir. Temozolomid, yüzde 0 ile 20 arasında değişen yanıt oranları ile etkinliği ile ilgili veriler karışık olmasına rağmen ileri basamak tedavi için bir seçenektir (33).

3.MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya 1 Ocak 2010-31 Ocak 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıklar Tıbbi Onkoloji bölümünde takipli küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı 388 hasta dosyası tarandı. Bu hastaların arasından 221'i takipsizlik ve dosya yetersizliği nedenleriyle çıkartıldı, geriye kalan 167 hastanın verileri analiz edildi. Hasta dosyaları, klinik özellikleri incelendi, olguya ve tedaviye ait prognostik faktörler araştırıldı, sağkalım analizleri yapıldı. Tümörün histopatolojik tipi, evresi , sürücü mutasyon durumu, metastaz zamanı, metastaz bölgeleri, radyoterapi durumu ve beyin

metastazı sonrası aldığı ilk tedavi, kontrol zamanı incelendi. Genel sağkalım, beyin metastazı tespitinden son kontrol tarihine veya hasta ölüm tarihine göre hesaplandı.

3.3. Etik Kurul Formu

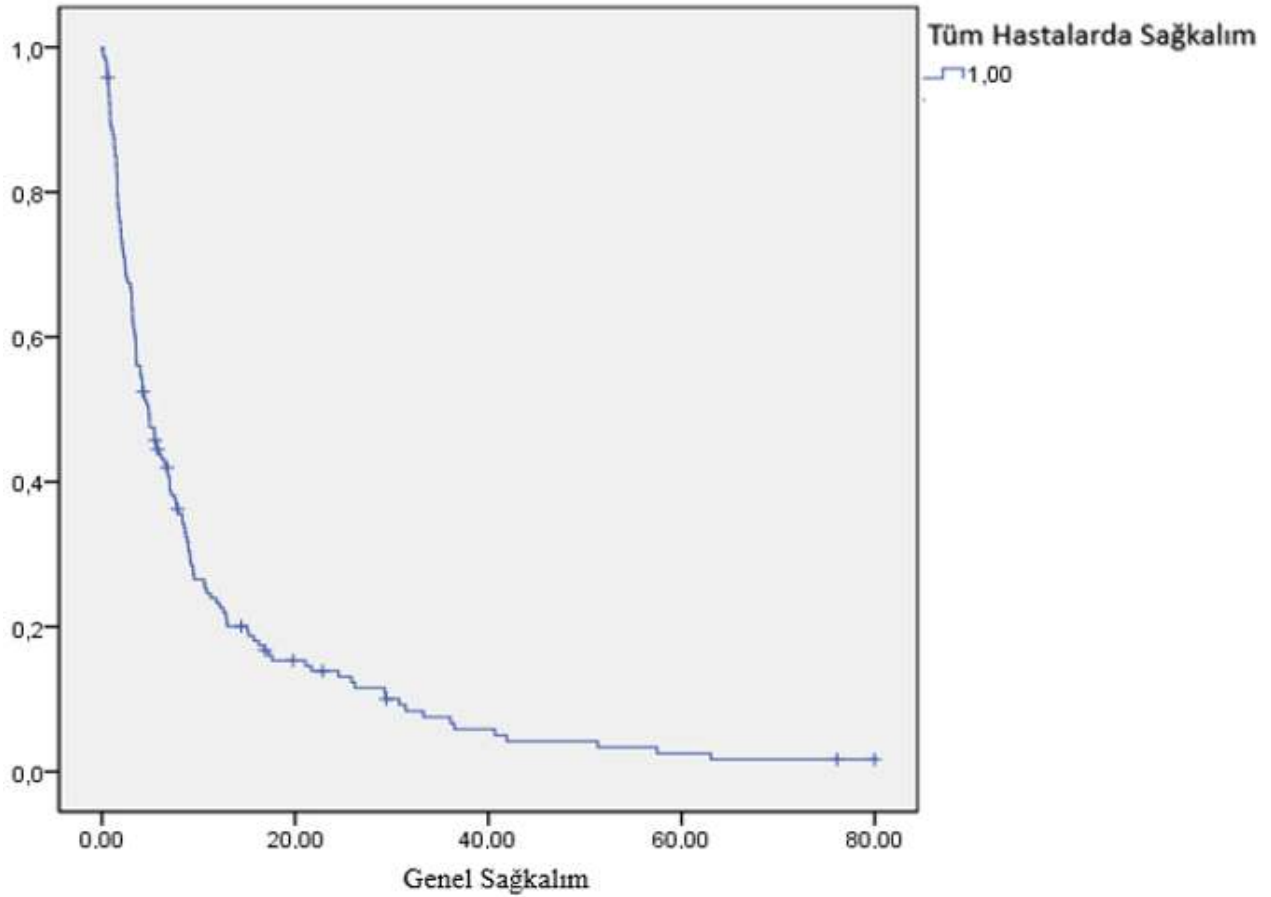
Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 25.02.2021 tarihli 131 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde (cinsiyet, histolojik alt tip , beyin metastazı sonrası tedavi durumu, performans durumu) Ki-kare (Chisquare) testi kullanıldı. Genel sağkalım, grup içi sağkalım ve 5 yıllık yaşam sürelerine Kaplan-meier testiyle bakıldı. Bu testlerde p (olasılık) değerinin 0.05' ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

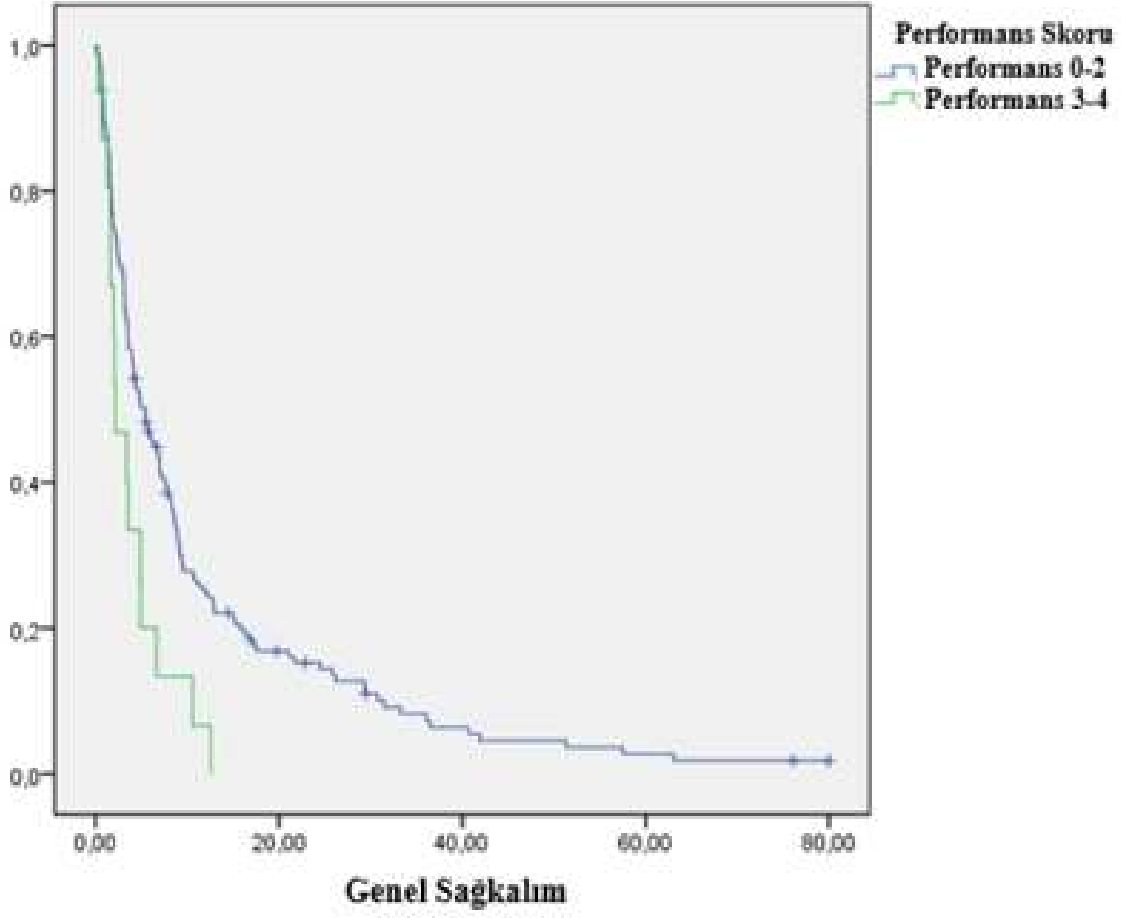
4.BULGULAR

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde takipli küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı 388 hasta dosyası tarandı. Bu hastaların arasından 221'i takipsizlik ve dosya yetersizliği nedenleriyle çıkartıldı, geriye kalan 167 hastanın verileri analiz edildi. Bu hastaların 135'i erkek (%80,8), 32'si kadındı (%19,2). Hastaların ortalama yaşı 63 yıl (29-90) olarak hesaplandı. Yapılan analizde tüm hastalarda ortalama sağkalım 4,83 ay olarak hesaplandı. Hastaların yapılan beyin metastazı sonrası sistemik tedavi karşılaştırmalı analizinde erkek hastaların 74'ü (%55,2) tedavi almadı, 60'ı (%44,8) tedavi aldı. Kadın hastaların ise 18'i (%56,3) tedavi almadı, 14'ü (%43,8) tedavi aldı. Yapılan istatistiksel analizde erkeklerin daha çok tedavi aldığı görüldü fakat istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,916$). Cinsiyete göre yapılan ortalama sağkalım analizinde erkekler için 4,43, kadınlar için 5,42 ay olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,420$). Yaşa göre tedavi incelemesinde tedavi alan grubun ortalama yaşı 60 (36-90), almayan grupta ise ortalama yaş 65 (29-78) olarak hesaplandı. 65 yaş altı ve üstü olacak şekilde iki gruba ayrıldığında yapılan ortalama sağkalım analizi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,739$).



Şekil 4.1 Tüm Hastalarda Sağkalım Grafiği

Hastaların ECOG performans durumu 10'u ECOG 0 (%6), 107'si ECOG 1 (%64,1), 34'ü ECOG 2 (20,4), 12'si ECOG 3 (%7,2) ve 4'ü ECOG 4 (%2,4)'tü. Yapılan performans analizinde hastalar iki gruba ayrıldı. Tedavi alan hastaların 71'inin (%95,9) 1. grupta (ECOG 0-1-2), 3'ünün (%4,1) 2. grupta (ECOG 3-4) olduğu görüldü. Tedavi almayan hastalarda ise 79'unun (%85,9) 1. grupta, 13'ünün (%14,1) 2. grupta olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel analizde performansı iyi olan gruptaki hastaların daha çok tedavi aldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,029$). Yapılan ortanca sağkalım analizinde 1. grup (ECOG 0-1-2) için 5,38 ay 2. grup (ECOG 3-4) hastalar içinse ortanca sağkalım 2,16 ay olarak hesaplandı ($p=0,009$).



Şekil 4.2 Performans Durumuna göre Sağkalım Grafiği

Hastaların 100'ü sigara kullanıyor iken (%59,9), kullanmayan hasta sayısı 46 (%27,5) olarak bulundu ve 21 (%12,6) hastanın sigara

Parametreler	n (%)
Ortalama Yaş (yıl)	63 (29-90)
Cinsiyet	
Kadın	32 (19,2)
Erkek	135 (80,8)
ECOG Performans Durumu	
ECOG 0	10 (6)
ECOG 1	107 (64,1)
ECOG 2	34 (20,4)
ECOG 3	12 (7,2)
ECOG 4	4 (2,4)
Histopatolojik Tip	
Adeno karsinom	134 (80,2)
Yassı hücreli karsinom	19 (11,4)
Diğer	14 (8,4)
Sürücü Mutasyon Durumu	
EGFR	
Pozitif	23 (13,8)
Negatif	57 (52,1)
Bilinmiyor	87 (52,1)
ALK	
Pozitif	4 (2,4)
Negatif	32 (19,2)
Bilinmiyor	131 (78,4)
ROS1	
Pozitif	0 (0)
Negatif	16 (9,6)
Bilinmiyor	151 (90,4)
Tanı Anında Evre	
Lokal	10 (6)
Lokal ileri	34 (20,4)
Metastatik	123 (73,7)
Tanı Anında Beyin Metastaz Durumu	
Metastaz Var	64 (38,3)
Metastaz Yok	103 (61,7)

Tablo 4.1 Hastaların Dağılımı

Hastaların tümör patolojisi incelendiğinde 134 hastanın (%80,2) adenokarsinom, 19 hastanın (%11,4) yassı hücreli karsinom ve 14 hastanın (%8,4) diğer alt tipler olduğu görüldü.

büyük hücreli karsinom diğer alt tipler grubuna dahil edildi. Histopatolojik alt tiplerin analizinde tedavi alan hastaların 66'sı (%89,2) adenokarsinom, 4'ü (%5,4) yassı hücreli karsinom, 4'ü (%5,4) diğer patolojiye sahipti. Tedavi almayan grupta hastaların 67'si (%72,8) adenokarsinom, 15'i (%16,3) yassı hücreli, 10'u (%10,9) diğer patolojisine sahipti. Adenokarsinom patolojisine sahip hastaların daha çok tedavi aldığı görüldü ve bu fark istatistik olarak anlamlı bulundu ($p=0,029$).

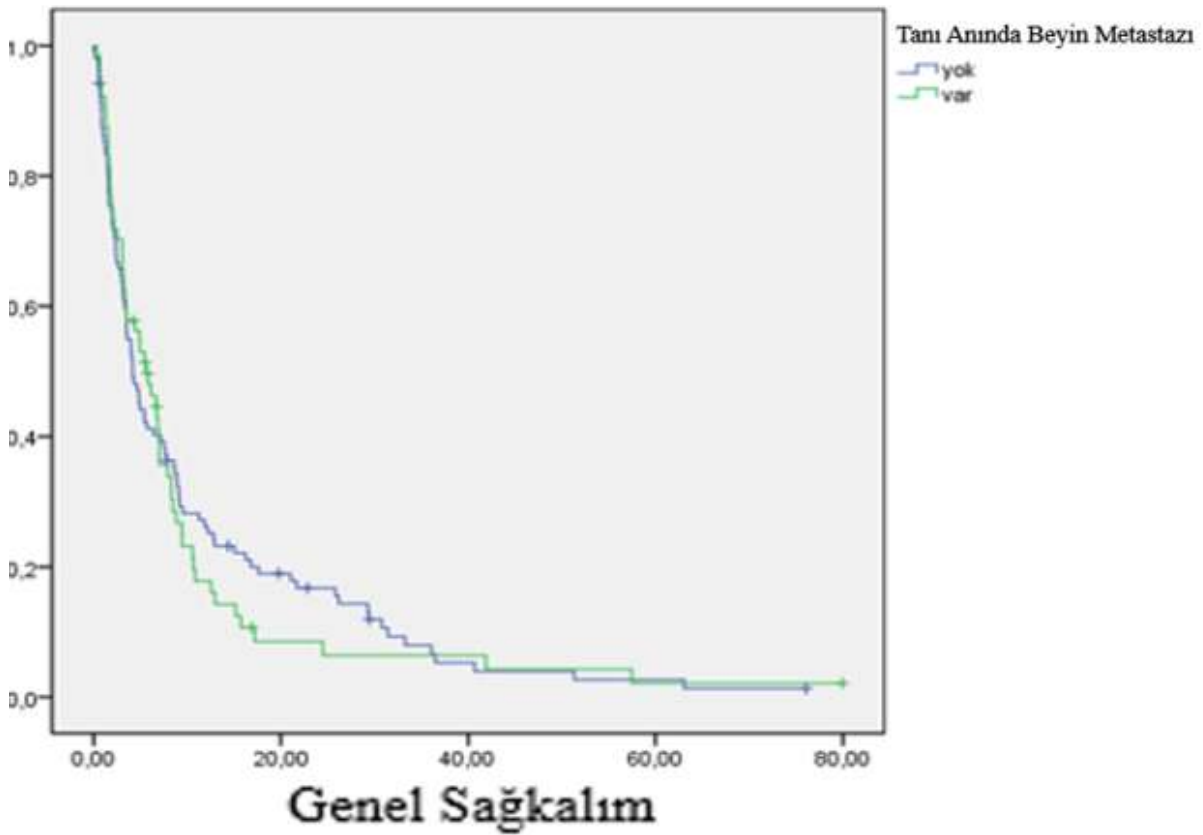
Hastalarda sürücü mutasyon durumu EGFR için 23 hastada (%13,8) pozitif, 57 hastada (%34,1) negatif olarak saptandı. 87 hastanın (%52,1) EGFR durumu ise bilinmemektedir. ALK mutasyonu için 4 hastada (%2,4) pozitif, 32 hastada (%19,2) negatif saptandı, 131 hasta (%78,4) içinse bilinmemektedir. ROS1 mutasyon durumu içinse 16 hastada (%9,6) negatif, 151 hasta (%90,4) içinse bilinmemektedir.

Hastaların tanı anındaki evreleri ise 10 hasta (%6) lokal, 34 hasta (%20,4) lokal ileri ve 123 hasta (%73,7) tanı anında metastatik olarak tespit edildi. Bu hastaların 64'ünde (%38,3) tanı anında beyin metastazı mevcut olup 103 hastada (%61,7) tanı anında beyin metastazı yoktu. Tanı anındaki evrelerine göre beyin metastazı sonrası sistemik tedavi için yapılan analizde tedavi alan hastaların 4'ü (%5,4) lokal, 14'ü (%18,9) lokal ileri, 56'sı (%75,7) metastatik evredeydi. Tedavi almayan grupta hastaların 6'sı (%6,5) lokal, 20'si (%21,7) lokal ileri, 66'sı (%71,7) metastatik evredeydi. Tanı anındaki evrelerine göre yapılan analizde metastatik hastaların daha fazla tedavi aldığı görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,848$).

Parametreler	Ortanca Sağkalım süre (%95 güven aralığı)	P değeri
Genel	4,83 ay (CI:3,44-6,21)	
Cinsiyete göre Kadın Erkek	5,42 ay (1,42-9,42) 4,43 ay (2,93-5,93)	0,420
Ecog skoruna göre 0-1-2 3-4	5,38 ay (3,85-8,43) 2,16 (1,61-5,47)	0,009
Tanı anında beyin metastazı durumuna göre Var Yok	5,58 ay (3,21-7,95) 4,2 ay (3,06-5,34)	0,739
Aldığı tedaviye göre Tedavi yok Hedef gen Sitotoksik Kemoterapi	2,6 ay (1,75-3,57) 10,6 ay(4,99-16,29) 8,47 ay (6,47-10,47)	<0,001
Beyin Dışı Metastaz Var Yok	3,5 ay (2,7-4,3) 8,9 ay (6,92-10,88)	0,001
Beyin Dışı Metastaz Sayısı ≤2 >2	6,9 ay (4,39-9,53) 3,22 ay (2,68-3,75)	0,003

Tablo 4.2 Hastaların Ortanca Sağkalımı

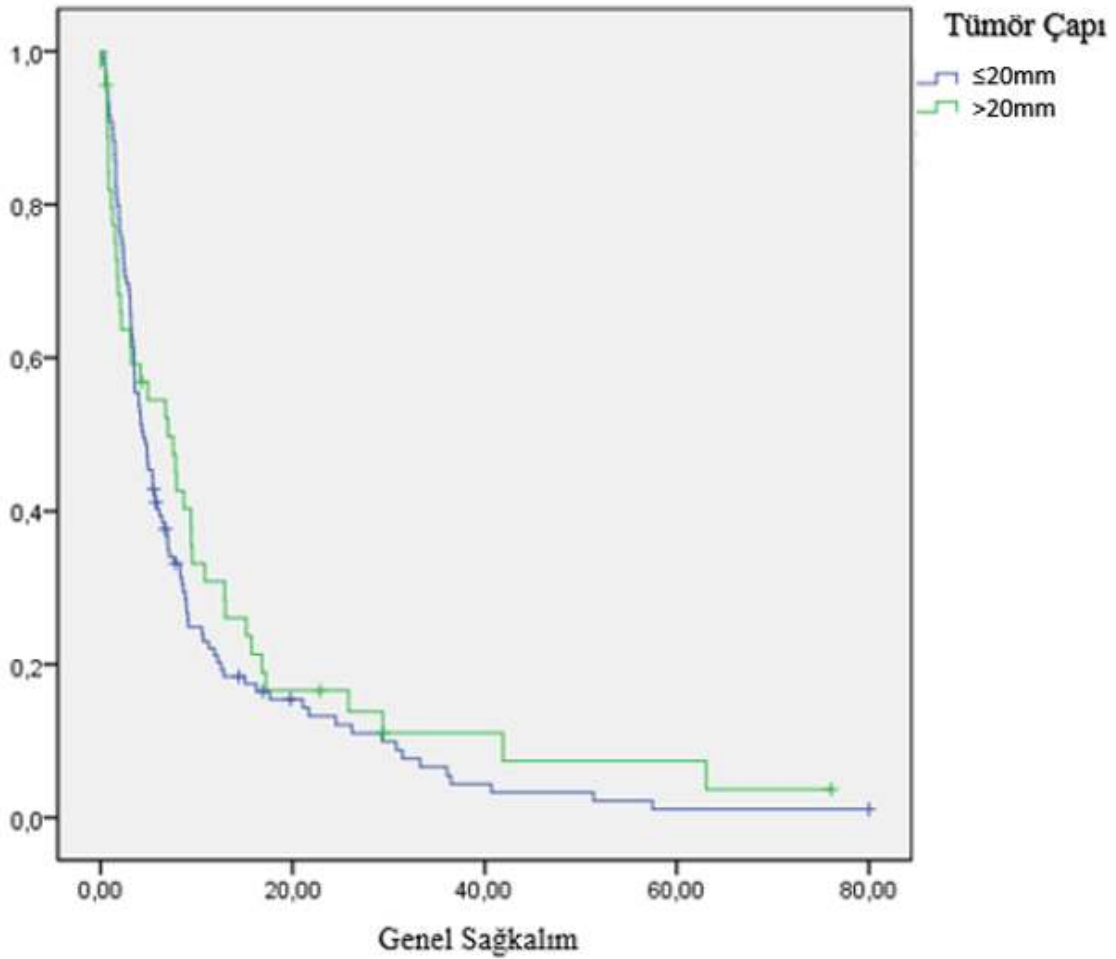
Tanı anında beyin metastazı durumuna göre hastalar analiz edildi. Tedavi alan hastaların 37'sinde (%50) tanı anında beyin metastazı olmayıp, 37'sinde (%50) tanı anında beyin metastazı mevcuttu. Tedavi almayan grupta is hastaların 65'inde (%70,7) tanı anında beyin metastazı olmayıp, 27'sinde (%29,3) tanı anında beyin metastazı mevcuttu. Tanı anında beyin metastazı olan hastaların metastaz olmayanlarla eşit oranda tedavi aldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$). Yapılan sağkalım istatistiğinde ise tanı anında beyin metastazı olmayan grup için ortalama sağkalım 4,2 ay metastaz olan grupta ise 5,58 olarak bulundu ($p=0,739$). Tanı anında beyin metastazı olan grubun surveyi daha uzun gözükmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil 4.3 Tanı Anında Beyin Metastaz Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

Beyin metastazı tespit edildiğindeki beyin metastaz sayısına göre analizde 77 hastada (%46,7) 1 adet, 24 hastada (%14,5) 2 adet, 15 hastada (%9,1) 3 adet, 49 hastada (%29,7) ise 3'ten fazla beyin metastazı mevcuttu. Bu hastaların tedavi alan grupta ortalama metastaz sayısı 1(1-4) , almayan grupta 2 (1-4) olarak hesaplandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,386$). Beyin metastazı çapına göre analizde ortalama değer 18,5 mm (2-58 mm) bulundu.

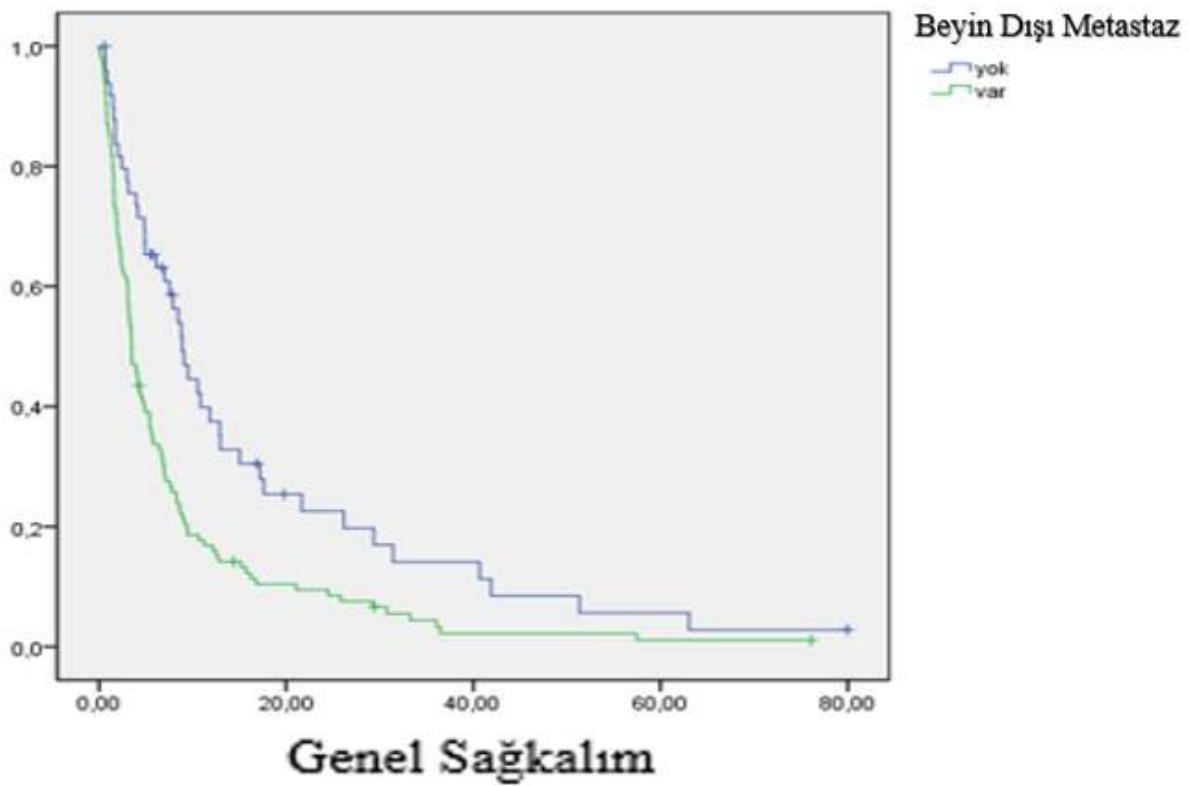
Tedavi alan grupta ortalanca değer 19 mm (5-58), almayan grupta 18 mm (2-56) olarak hesaplandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,664$). Beyin metastaz sayısına göre yapılan kaplan-meier analizinde metastaz sayısı ≤ 2 olan grup için 5,81, >2 olan grup içinse 3,97 ay olarak hesaplandı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,162$). Beyin çapına göre ortalanca sağkalım analizi için hastalar 20 mm küçük eşit ve 20 mm büyük olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Yapılan incelemede 1. grup ($<20\text{mm}$) ortalanca yaşam 4,43 ay, 2. grup ($>20\text{mm}$) 6,99 ay olarak hesaplandı. Beyin metastaz çapının hasta sağkalımı üzerine olumsuz etkisi olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0,313$).



şekil 4.4 Beyin Metastazı apına Göre Sağkalım Grafiği

Beyin metastazı tespit edildiğinde beyin dışı organ metastazı durumuna göre 115 hastada (%69,7) beyin dışı metastaz mevcut olup 50 hastada (%30,3) beyin dışı metastaz yoktu. Beyin dışı metastatik bölge sayısına göre analizlerinde 54 hastada (%32,7) 1 bölgede metastaz, 48 hastada (%29,1) 2 bölgede metastaz, 13 hastada (%7,9) 3 bölgede metastaz, 1 hastada (%0,6)

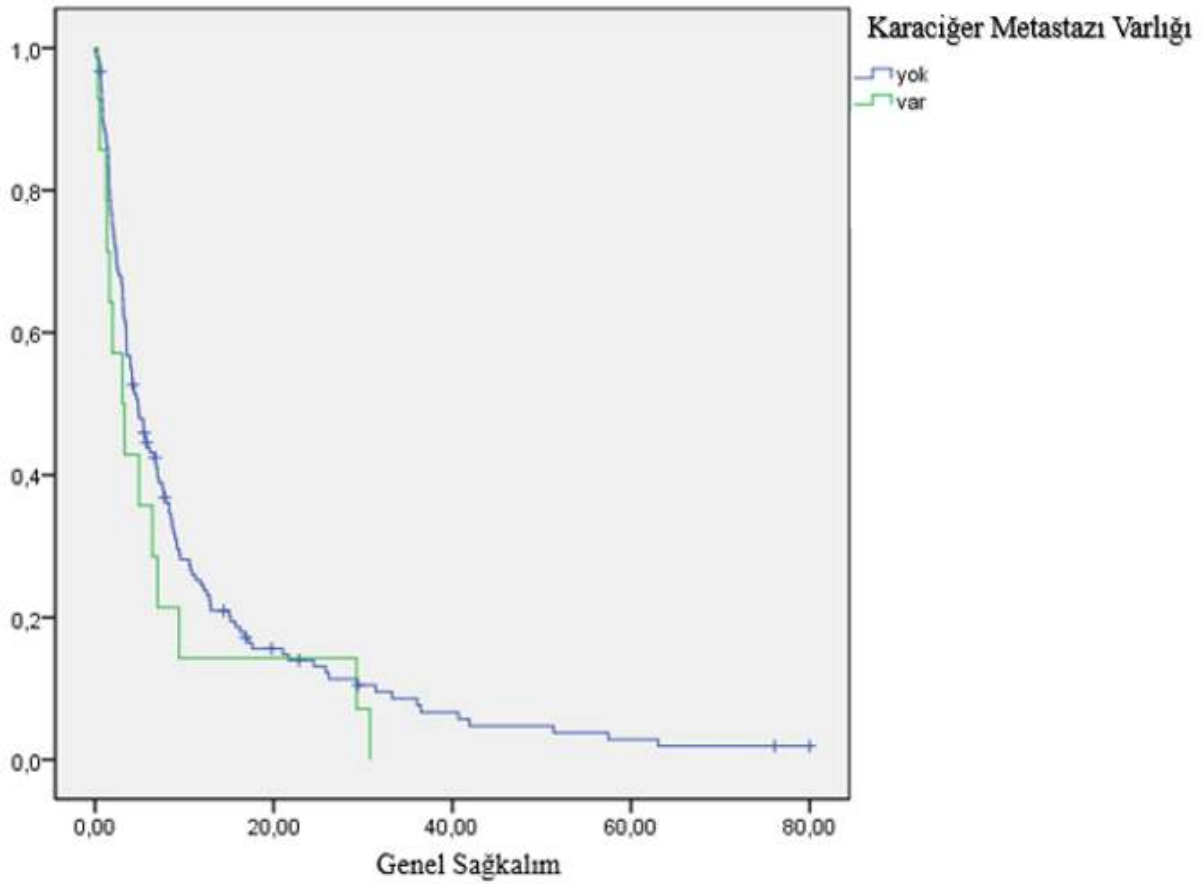
4 bölgede metastaz olduğu görüldü. Beyin dışı organ metastazı durumuna göre yapılan analizde tedavi alan grupta 27 hastada (%37) beyin dışı metastazı olmayıp 46 hastada (%63) beyin dışı metastaz olduğu görüldü. Tedavi almayan grupta ise 23 hastada (%25,3) beyin dışı metastazı olmayıp 68 hastada (%74,7) beyin dışı metastaz mevcut olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel analizde beyin dışı metastazı olan grubun daha fazla tedavi almasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı görüldü ($p=0,105$). Beyin dışı metastaz durumuna göre yapılan analizde metastaz olmayan hastalarda ortalama yaşam süresi 8,9 ay, metastaz olan hastalarda ise ortalama yaşam süresi 3,5 ay bulundu. Beyin dışı organ metastazı olması hastanın surveyini belirgin olarak kısalttığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).



Şekil 4.5 Beyin Dışı Metastaz Durumuna Göre Sağkalım

Hastaların metastaz bölgelerine göre dağılım analizinde 14 hastada (%8,5) karaciğer metastazı pozitif, 151 hastada (%91,5) negatif, akciğer metastazı 61 hastada (%37) pozitif 104 hastada (%63) negatif, sürrenal bez metastazı 23 hastada (%13,9) pozitif, 142 hastada (%86,1) negatif, kemik metastazı 50 hastada (%30,3) pozitif, 115 hastada (%69,7) negatif, diğer bölge metastazları 59 hastada (%36) pozitif, 105 hastada (%64) negatif olarak saptandı. 2 hastanın verilerine ulaşılamadığından değerlendirmeye alınmadı. Karaciğer metastaz durumuna göre

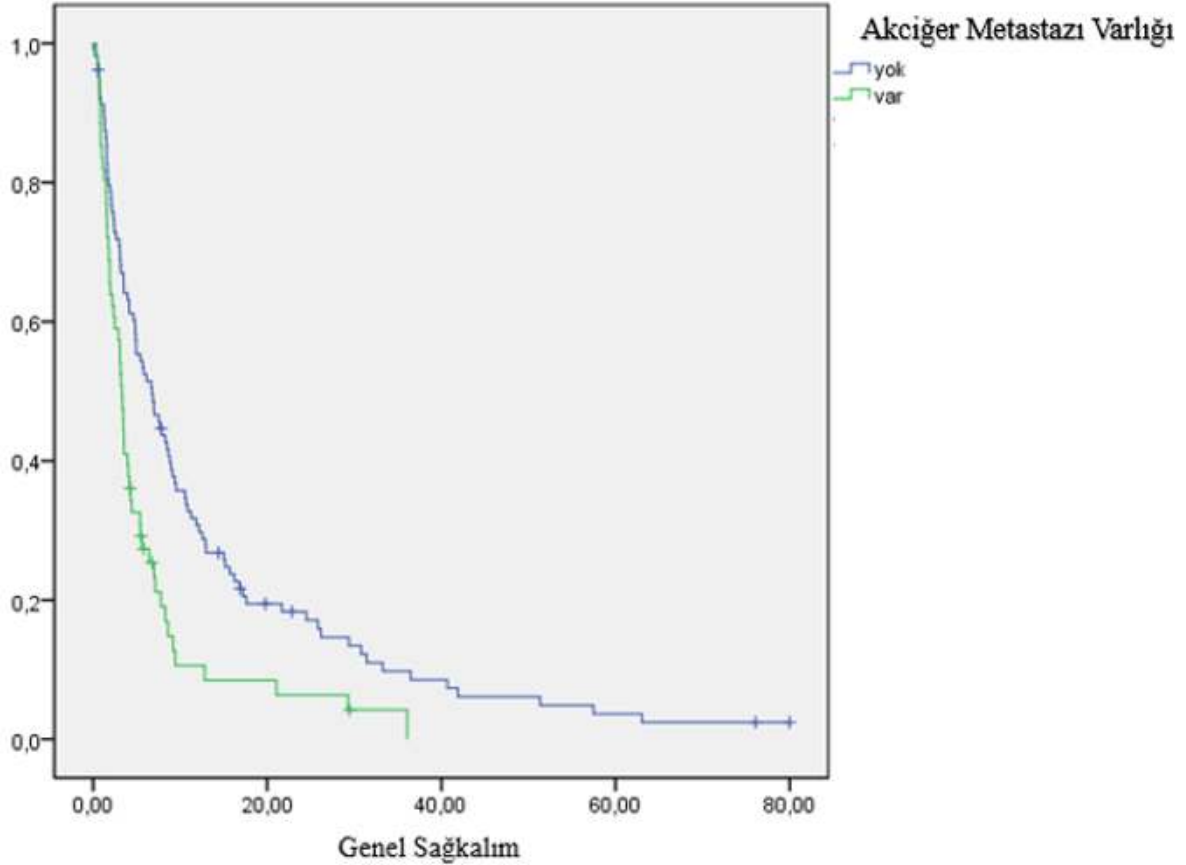
yapılan beyin metastazı sonrası tedavi durumuna göre karşılaştırmalı analizde tedavi alan grupta karaciğer metastazı olmayan 66 hasta (%89,3), metastazı olan 8 hastanın (%10,8) tedavi aldığı görüldü. Tedavi almayan grupta 84 hastanın (%93,3) karaciğer metastazı olmadığı, 6 hastanın (%6,7) karaciğer metastazı olduğu görüldü. Bu karşılaştırmalı analiz istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı görüldü ($p=0,345$). Karaciğer metastazına göre yapılan sağkalım analizinde metastaz olmayan grupta ortalama yaşam süre 4,83 ay, metastaz olan grupta ise 3,08 ay olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,216$).



Şekil 4.6 Karaciğer Metastazı Durumuna göre sağkalım

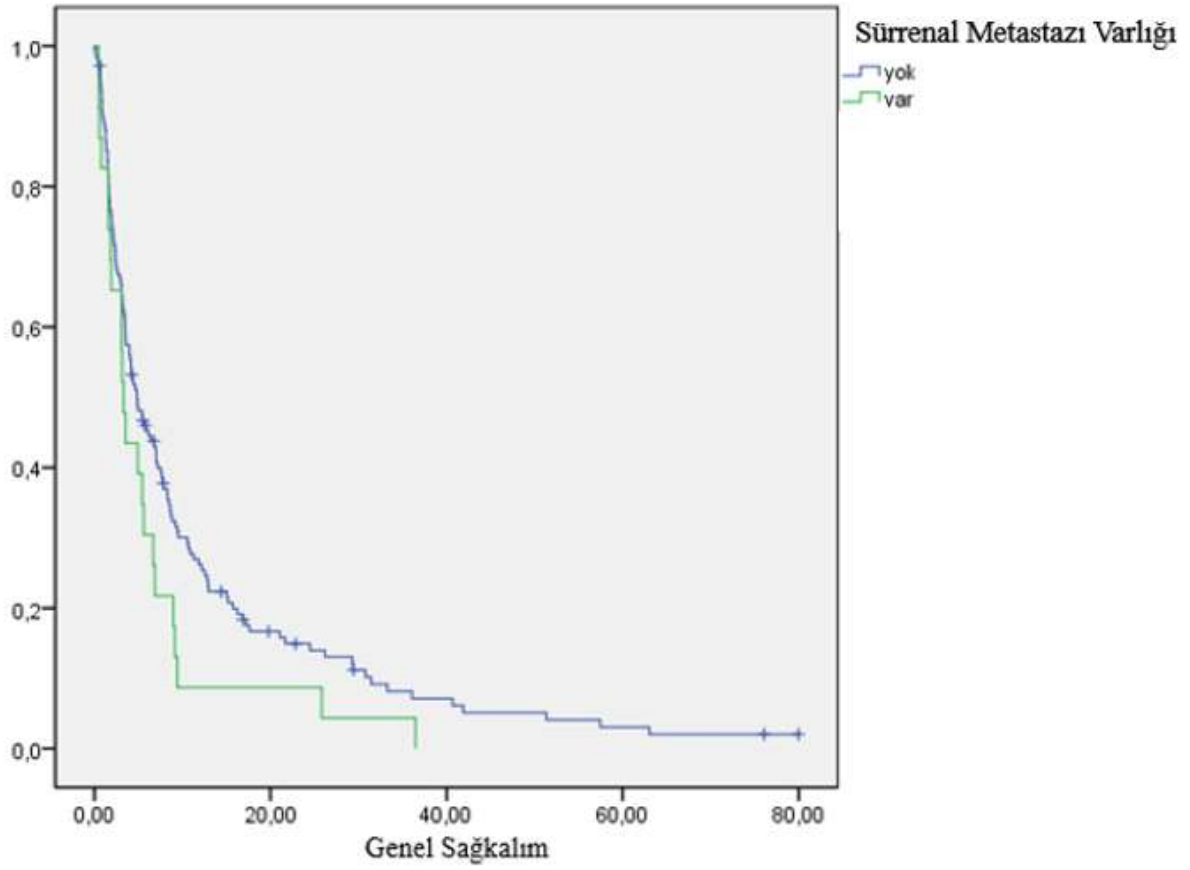
Akciğer metastazı için yapılan karşılaştırmalı analizde tedavi alan hastaların 50'sinde (%67,6) akciğer metastazı olmayıp, 24'ünde (%32,4) akciğer metastazı mevcuttu. Tedavi almayan grupta 53 hastanın (%58,9) akciğer metastazı olmayıp, 37 hastanın (%41,1) akciğer metastazı olduğu görüldü. Bu karşılaştırma neticesinde akciğer metastazı olmayanların daha çok tedavi aldığı görüldü fakat istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,253$). Akciğer metastazı durumuna göre yapılan ortalama yaşam süresi analizinde metastaz olmayan grupta

6,76 ay, metastaz olan grupta ise 3,31 ay olduğu görüldü. Beyin dışı organ metastazlarından akciğer metastazının mevcudiyeti hasta surveyini belirgin olarak kısalttığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0,001$).



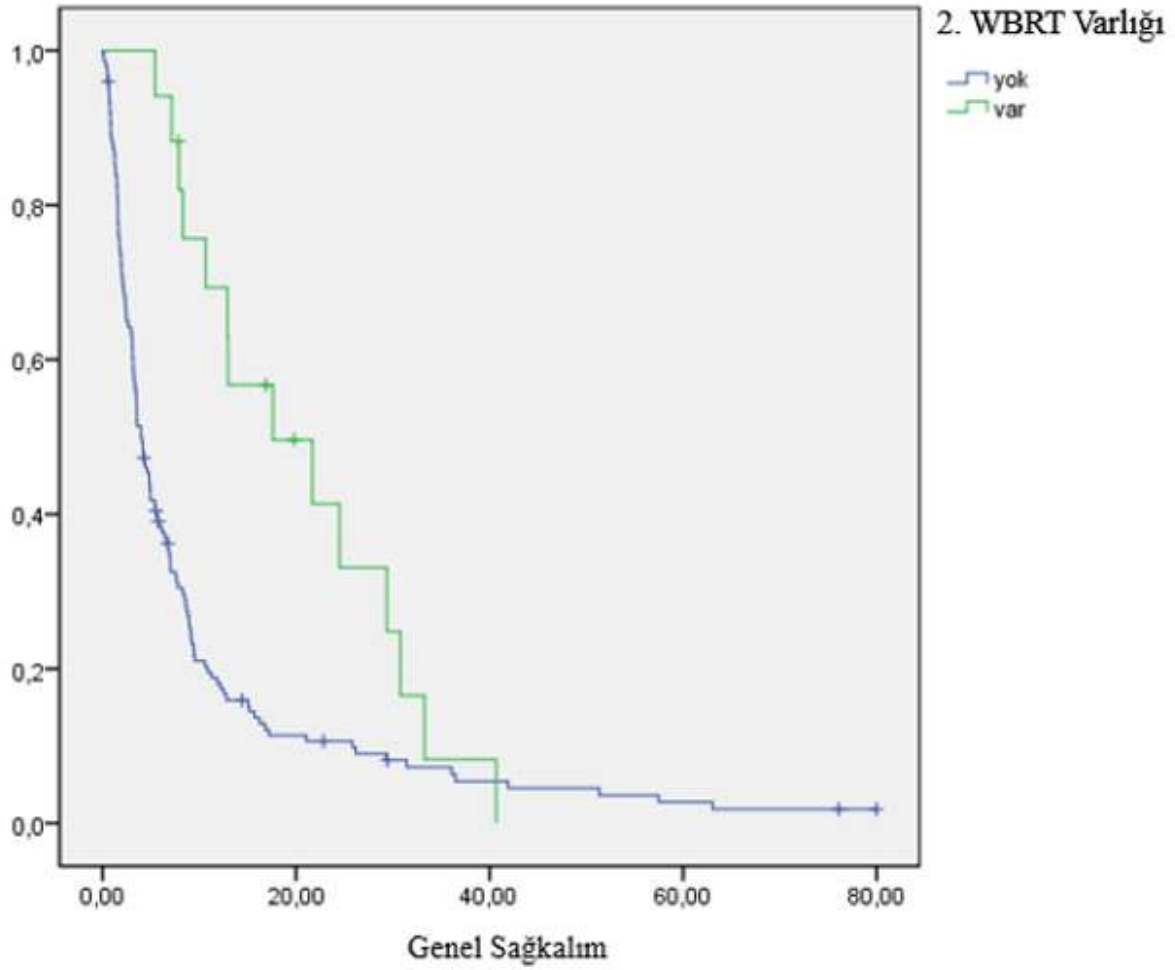
Şekil 4.7 Akciğer Metastaz Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

Sürrenal metastaz durumuna göre yapılan analiz neticesinde tedavi alan grupta 66 hastanın (%89,2) sürrenal metastazı olmayıp, 8 hastanın (%10,8) sürrenal metastazı mevcuttu. Tedavi almayan grupta ise 75 hastanın (%83,3) sürrenal metastazı olmayıp, 15 hastanın (%16,7) sürrenal metastazı olduğu görüldü. Yapılan analiz neticesinde metastazı olmayan grubun daha çok tedavi aldığı görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,283$). Sürrenal metastazı olmayan grupta ortalama yaşam 4,86 ay, metastaz olan grupta 3,31 olarak analiz edildi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,073$).



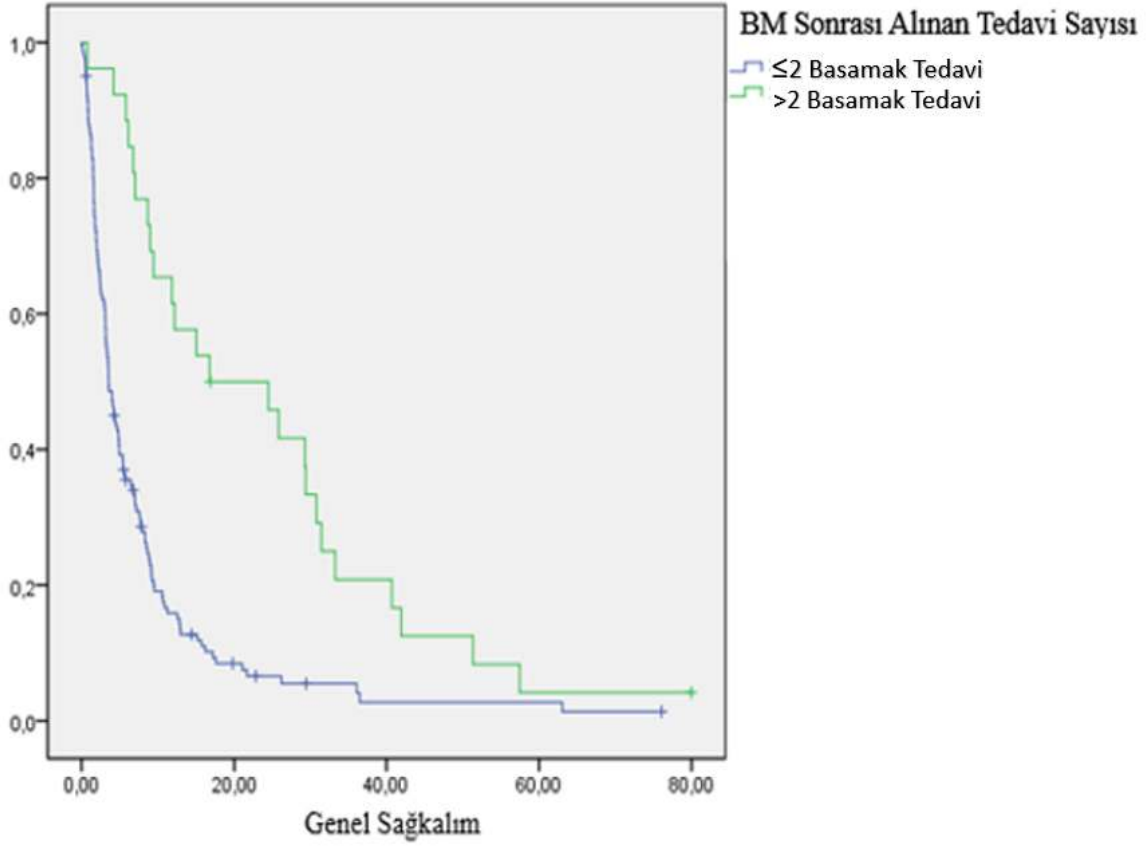
Şekil 4.8 Sürrenal Metastaz Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

Hastaların WBRT, 2. seri kraniyal radyoterapi tedavisi ve radyocerrahi açıdan analizleri neticesinde 164 hasta (%98,2) tüm beyin radyoterapi aldı, 3 hasta (%1,8) radyoterapi almadığı görüldü. 2. seri tüm beyin radyoterapi 17 hastaya (%10,2) uygulandığı, 149 hastada (%89,8) uygulanmadığı görüldü. 2. seri tüm beyin radyoterapi için yapılan ortanca sağkalım analizinde 2. seri kraniyal RT alan grupta ortanca yaşam 17,6 ay, almayan grupta ise 4,07 ay olduğu görüldü. 2. seri tüm beyin radyoterapi tedavisinin survey üzerine olumlu etkisi olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Radyocerrahi (gamaknife/cyberknife) tedavisi alan hasta sayısı 4 (%2,4) , tedavi almayan hasta sayısı ise 163 (%97,6) olduğu gözlemlendi.



Şekil 4.9 2. Seri Tüm Beyin Radyoterapi Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

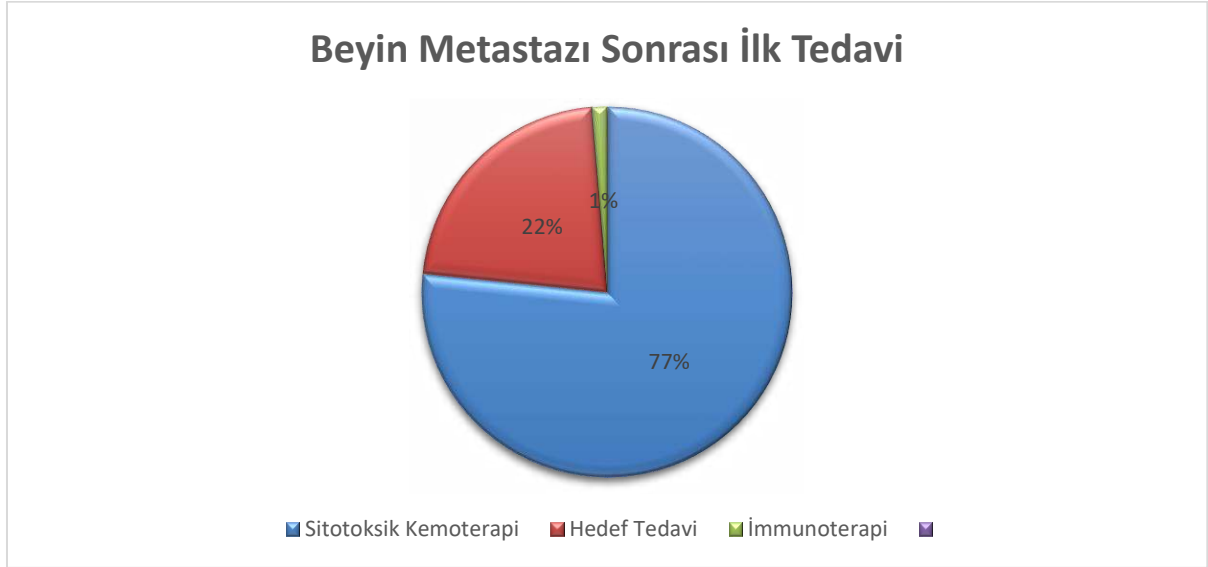
Hastaların beyin metastazı sonrası sistemik tedavi durumuna göre incelemesinde 74 hasta (%44,6) tedavi aldı , 92 hasta (%55,4) tedavi almadı. Beyin metastazı sonrası aldığı tedavi basamaklarına göre hasta sayısı analizinde 50 hasta (%29,9) 1 basamak, 21 hasta (%12,6) 2 basamak, 3 hasta (%1,8) 3 basamak, 2 hasta (%1,2) 4 basamak tedavi aldığı görüldü. Yapılan karşılaştırmalı analizde hastalar iki gruba ayrıldı (1. grup; Beyin metastazı sonrası 1-2 basamak tedavi alan, 2. grup; Beyin metastazı sonrası 3 veya daha fazla basamak tedavi alan). 1. grup için yapılan analizde ortanca yaşam süresi 3,5 ay, 2. grup için 16,78 ay olarak hesaplandı. Beyin metastazı sonrası 3 veya daha fazla basamak sistemik tedavi alan hastaların surveyinin belirgin olarak daha uzun olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).



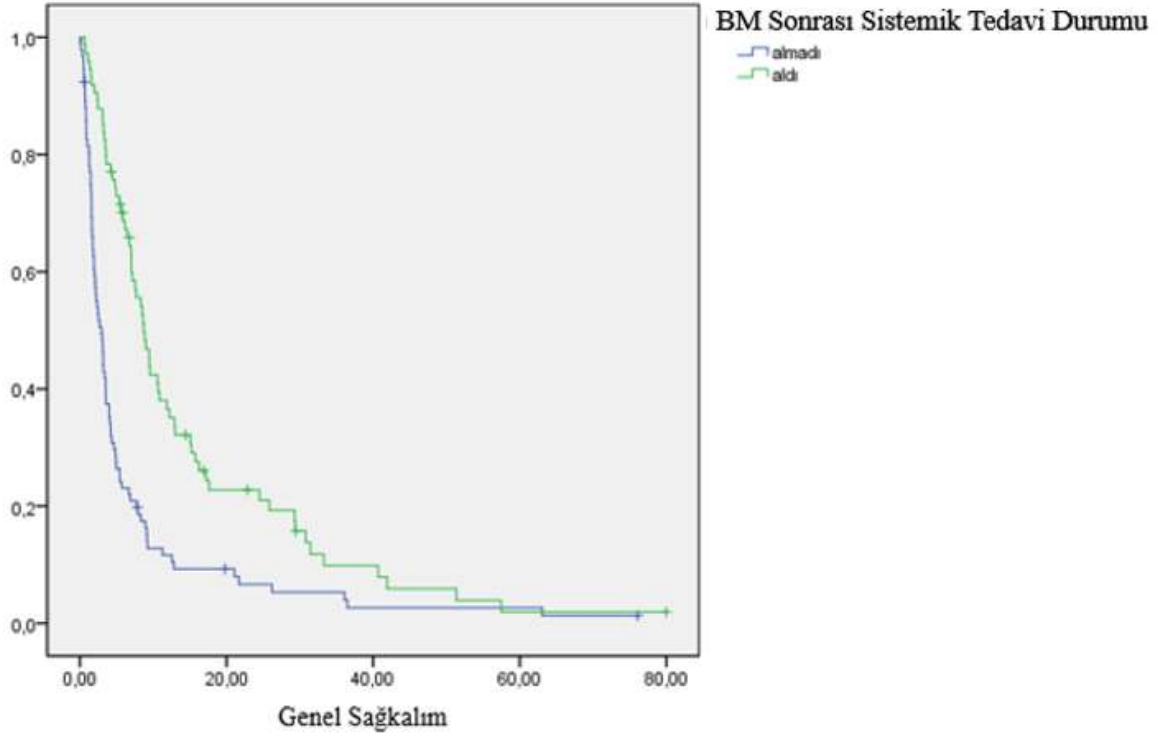
Şekil 4.10 Beyin Metastazı Sonrası Alınan Tedavi Sayısına Göre Sağkalım Grafiği

Beyin metastazı sonrası aldığı ilk basamak tedavilere göre yapılan incelemede 11 hasta (%14,3) cisplatin+paklitaksel, 8 hasta (%10,4) cisplatin+gemsitabin, 20 hasta (%26) cisplatin+pemetrexed, 1 hasta (%1,3) cisplatin+etoposid, 5 hasta (%6,5) cisplatin+doksetaksel, 6 hasta (%7,8) karboplatin+paklitaksel, 1 hasta (%1,3) karboplatin+paklitaksel+bevasizumab, 1 hasta (%1,3) oral etoposid, 1 hasta (%1,3) gefitinib, 1 hasta (%1,3) krizotinib, 11 hasta (%14,3) erlotinib, 3 hasta (%3,9) karboplatin+pemetreksed, 1 hasta (%1,3) pemetreksed, 1 hasta (%1,3) dosetaksel, 1 hasta (%1,3) nivolumab, 2 hasta (%2,6) vinorelbin, 1 hasta (%1,3) lorlatinib, 1 hasta (%1,3) certinib, 1 hasta (%1,3) osimertinib tedavisini aldığı görüldü. Tedavi durumuna göre yapılan değerlendirmede tedavi alan hastaların 32'si (%60,4) hedef gen negatif olup hedef gen pozitif hasta sayısı 21'di (%39,6). Tedavi almayan grupta ise hedef gen negatif olan 23 hasta (%82,1), hedef gen pozitif olan 5 hasta (%17,9) olduğu görüldü. Hedef gen durumuna göre yapılan analizde pozitif olanların daha çok tedavi aldıkları görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,046$). Ortanca sağkalım incelemesinde beyin metastazı sonrası tedavi almayan grupta ortanca yaşam süresi 2,66 ay, hedef gen tedavisi alan grupta 10,64

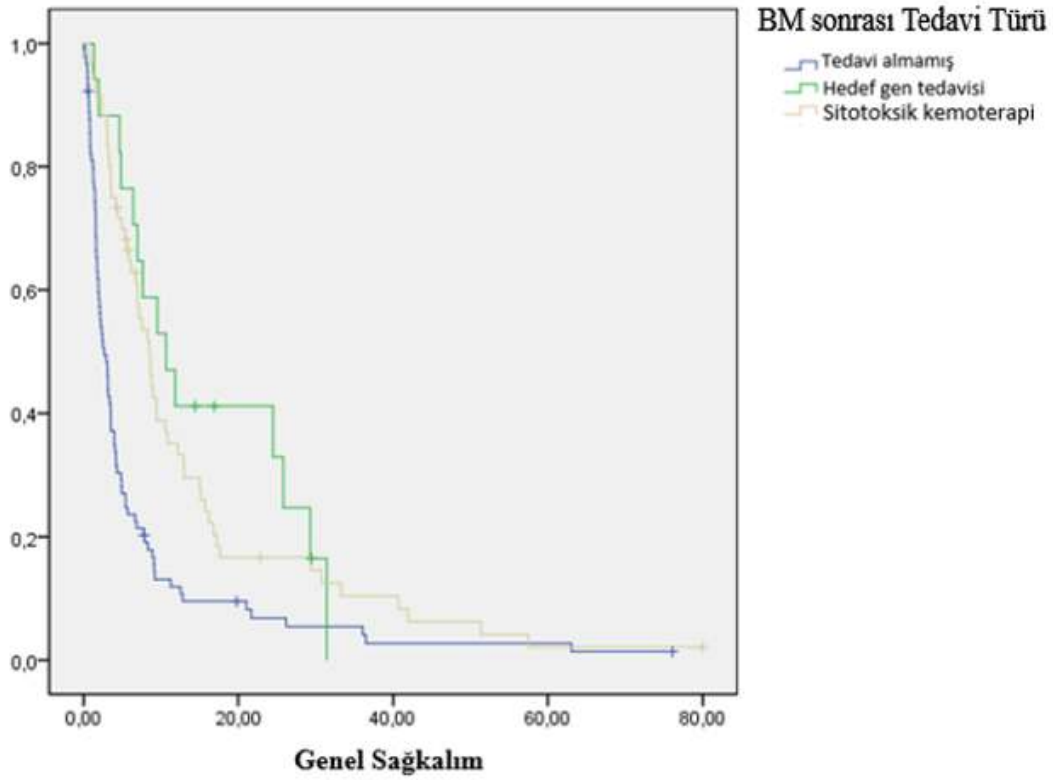
ay, sitotoksik kemoterapi kolunda ise 8,4 ay bulundu ($p<0,001$). Beyin metastazı sonrası sistemik tedavi durumuna göre yapılan analizde sistemik tedavi alan hasta grubunda ortalama sağkalım 8,67 ay tedavi almayan grupta 2,95 ay olduğu görüldü. BM sonrası tedavi alan grubun sağkalımında belirgin artış gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,001$). Hedef gen tedavisi ve sitotoksik kemoterapi analizinde hedef gen tedavisi sağkalım daha uzun görünmesine rağmen hasta sayısı az olduğundan istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.



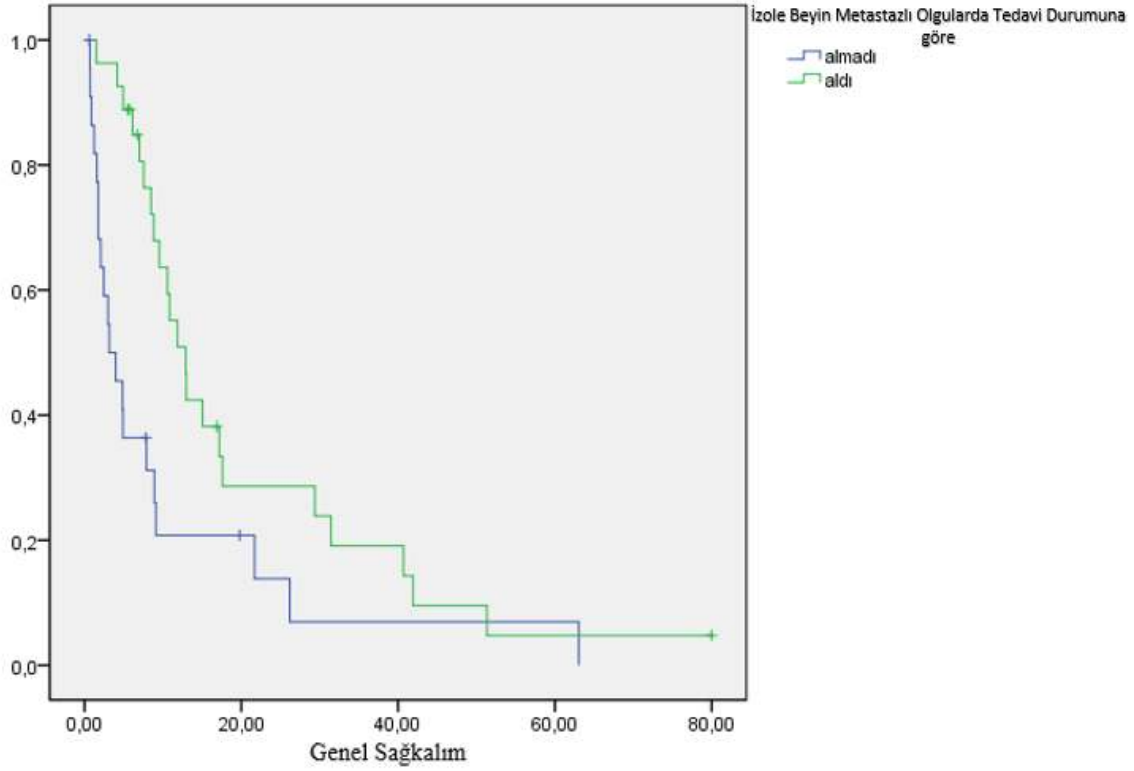
Şekil 4.11 Beyin Metastazı Sonrası İlk Tedavi Dağılım Grafiği



Şekil 4.12 Beyin Metastazı Sonrası Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Grafiği



Şekil 4.13 Beyin Metastazı Sonrası Tedavi Türüne Göre Sağkalım Grafiği



Şekil 4.14 İzole Beyin Metastazlı Olgularda Metastaz Sonrası Tedavi Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

Yapılan analizde 55 hastada (%32,9) tedavi sonrası beyin progresyonu saptandı, 49 hastada (%29,3) progresyon saptanmadı, 63 hasta (%37,7) beyin progresyon durumu değerlendirilemedi. Hastaların mevcut son durumu açısından yapılan değerlendirmede çalışmanın değerlendirme tarihlerine göre 13 hastanın (%7,8) hayatta olduğu, 154 hastanın (%92,2) exitus olduğu görüldü. Yapılan karşılaştırmalı analizde beyin metastazı sonrası progresyon durumuna göre yapılan incelemede tedavi alan hastaların 8'inde (%10,8) progresyon durumu belirlenemedi, 34 hastanın (%45,9) progresyon olmadığı, 32 hastada ise (%43,2) progresyon olduğu görüldü. Tedavi almayan grupta 55 hastanın (%59,8) progresyon durumu bilinmiyor, 15 hastada (%15) progresyon olmadığı, 22 hastada (%23,9) progresyon olduğu görüldü. Yapılan analizde beyin progresyonu olmayan grubun daha fazla tedavi aldığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). İzole beyin metastazı olan 53 (%31,7) hastada yapılan değerlendirmede tedavi alan grupta sağkalım 12.9 ay, tedavi almayan grupta 3.15 ay olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$).

	HR	p değeri	%95 CI
Beyin Metastazı Sonrası Sistemik Tedavi	0,553	0,003	0,372-0,821
Beyin Dışı Metastaz	1,561	0,046	1,009-2,416
Beyin Dışı Metastaz Sayısı	1,065	0,749	0,724-1,568
2. Seri Tüm Beyin Radyoterapi	0,607	0,093	0,339-1,088
Radyo Cerrahi Gama/Cyber Knife	0,377	0,188	0,088-1,612
Yaş 65	1,230	0,252	0,863-1,751
Performans 0-1-2	1,265	0,474	0,665-2,407
Tanı Anında Beyin Metastaz	1,230	0,562	0,863-1,751

Tablo 4.3 Multivariate Analiz

Sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler multivaryant analizde incelendi. Beyin metastazı sonrası sistemik tedavi [(HR:0,553 (%95 CI:0,372-0,821), p=0,003], Beyin dışı metastatik hastalık [(HR:1,561 (%95 CI:1,009-2,416), p=0,046] bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmış olup diğer değerlendirmeler anlamlı olarak saptanmamıştır.

5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri insidans ve mortalite oranlarıyla kanser kaynaklı ölümlerde önemli bir yer tutmuş olup çalışmamız akciğer kanserinin yaklaşık %80'ini oluşturan KHDAK hastalarının BM gelişen olgularında sistemik tedavinin etkinliğini incelemeyi hedefleyen 167 hastalık retrospektif bir çalışma olmuş olup sistemik tedavi etkin bulmuştur. Sistemik tedavi etkinliği incelenmesiyle beraber prognostik öneme sahip olabileceği düşünülen birçok faktörde istatistiksel olarak değerlendirmiş olup bunlardan ekstrasaniyal organ metastazı mevcudiyeti ve sayısı, 2. defa WBRT almış olmak, ECOG performans skoru gibi faktörler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

KHDAK tedavi yönetiminde BM hastalığının seyri ve tedavi planı üzerine çok önemli bir etkisi olmuştur. Ali A. ve arkadaşlarının yaptığı 91 hastalık çalışmada BM sonradan gelişen ve tanı anında BM olan olguların BM tanısı aldıktan sonraki ortalama yaşam süresi birbirine yakın bulunmuştur (4.8 ay – 3.7 ay sırasıyla). Bunun sonucu olarak BM sonradan gelişen olgularda tanı anından itibaren sağkalım süresi daha uzun bulunmuştur (9.8 ay – 4.8 ay). Tanı anında BM olan olgularda kemoterapi almasına rağmen sağkalım 6,2 ay olarak analiz edilmiştir (36). Bu bilgiler ışığında BM tanı anında ya da hastalığının herhangi bir sürecinde tespit edilmesi durumunda hastaların ortalama yaşam süresini etkileyen bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda yapılan analizde tüm hastalarda ortanca sağkalım 4,83 ay olarak hesaplandı. Tanı anında BM durumuna göre sağkalım analizinde ise tanı anında BM olan grup için survey daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatürde beyin metastazlı KHDAK olgularının en önemli prognostik faktörlerinden biri de eşlik eden ekstrakraniyal organ metastazıdır. Nitekim, Gerdan L. ve arkadaşlarının yaptığı BM beraberinde ekstrakraniyal organ metastazı olan 472 hastanın incelendiği çalışmada, vakalarda tutulan organdan bağımsız hasta surveyi üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Ekstrakraniyal organ tutulumu 0, 1, 2, 3 ve ≥ 4 olan hastaların 6 aylık sağkalım oranları hesaplandığında sırasıyla %52, %27, %17, %4 ve %14 ($p < 0.001$) bulunmuştur. Ayrıca Sánchez de Cos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beyin dışı metastaz yokluğunun hastaların surveyi üzerinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir (37-41). Çalışmamızda beyin dışı metastaz sayısının sağkalımı etkilediği görülmektedir. Metastaz sayısı ≤ 2 olanlar, >2 olanlara göre daha uzun sağkalım sürelerine sahip olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

KHDAK BM gelişimi sonrası tedavi tercihi tartışmalıdır. Kan beyin bariyerinin sitotoksik kemoterapinin etkinliğini azaltması BM gelişen olgularda tedavi seçimini zorlaştırmıştır. Fakat tümöral dokunun kan beyin bariyerini lokal olarak bozması ve WBRT kan beyin bariyerine üzerine etkileri sitotoksik kemoterapilerin etkilerini arttırmıştır. Yin-duo Zeng ve arkadaşlarının kan beyin bariyeri permabilitesi ve gefitinib etkinliği üzerine yaptığı çalışmada WBRT uygulanan BM'li KHDAK hastaları ve BM olmayan KHDAK hastaları kıyaslamasında BM olan olgularda serebrospinal sıvıda daha yüksek oranda gefitinib saptanmış olup ayrıca uygulanan radyoterapinin dozuyunda doğru orantılı olarak gefitinib serebrospinal sıvıya nüfüzü arttığı gösterilmiş. Gefitinib + WBRT tedavisi alan BM'li KHDAK olgularında ortalama sağkalım 15.4 ay olduğu gösterilmiş (52). Xiao-Xiao Dinglin ve arkadaşlarının yaptığı 42 hastadan oluşan faz 2 çalışmasında, tanı anında BM olan KHDAK olgularında

sitotoksik kemoterapi (pemetrexed+sisplatin) ve WBRT tedavisi alan hastalarda ortalama sağkalımın 12,6 ay olduğu gösterilmiştir (38). F. Barlesi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahiye uygun olmayan BM KHDAK olgularında WBRT ve sisplatin+pemetrexed kombinasyonu tercih edilmiş olup serebral hastalıksız sağkalımın 5.7 ay ve ortalama sağkalımın 7.4 ay olduğu gösterilmiştir (47). Sitotoksik kemoterapi etkinliği üzerine Xavier Quantin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sisplatin+ifosfamid+vinorelbin kombinasyonu ve yüksek doz ifosfamid tedavisi BM olan KHDAK olgularında WBRT analiz edilmiş olup ortalama sağkalım sırasıyla 8.5 ay ve 5.7 ay olduğu gösterilmiştir. Ayrıca intrakraniyal yanıt oranları sırasıyla %59.5 ve %48.5 olduğu gösterilmiştir (49). Schuette, W. Yaptığı bir çalışmada KHDAK BM olgularda WBRT önemi net olmamakla beraber kombine kemoterapi ajanlarının kullanılmasının hastalığın kontrolünde belirgin bir etkisi olduğu belirlenmiştir (40). Carmelo Giannitto Giorgio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada WBRT ve 1 sıra kemoterapi alan BM'lı KHDAK olgularında oral temozolomid kullanımının etkinliği analiz edilmiş olup hastalarda ortalama sağkalımın 6 ay olduğu gösterilmiş (51). Sürücü mutasyon saptanan hastalarda hedef tedavilerin kullanılmaya başlanması ve yüksek kan beyin bariyeri nüfuzuna sahip TKI'ların geliştirilmesi BM olan KHDAK olgularında ortalama sağkalım üzerine belirgin etkileri olmuştur. Yun fan ve arkadaşlarının yaptığı 464 hastalık çalışmada ise, BM olan KHDAK olgularında EGFR TKI tedavisi alanlarda sağkalımın belirgin olarak daha uzun olduğu (16,2 ay) ve progresyonsuz sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiş (39). James W. Welsh ve arkadaşlarının yaptığı 17 hastadan oluşan faz 2 çalışmada EGFR mutasyonundan bağımsız erlotinib ve eş zamanlı WBRT verilen hastalarda ortalama sağkalım EGFR mutant hastalarda 19.1 ay, EGFR mutasyonu olmayan hastalarda 9.1 ay olduğu gösterilmiş (50). Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu beyin metastazı sonrası sitotoksik kemoterapi almış olup beyin metastazı sonrası sistemik tedavi alan hastalarda sağkalım sürelerinin belirgin arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştığı görüldü. Literatürde hedef tedavilerin kan beyin bariyerine nüfuz etmedeki başarısından dolayı hasta sağkalımını belirgin olarak arttırmaktadır. Çalışmamızda BM sonrası tedavi alan grupta hedef gen tedavisi alan hastalarda her ne kadar sağkalım daha uzun görülse de, sitotoksik kemoterapiyle arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Bu durum hedef gen tedavisi alan hasta sayısının az olmasıyla ilişkilendirildi. Sitotoksik kemoterapi alan hasta sayısının çoğunluğu oluşturması ve kullanılan sitotoksik ajanların BM gelişen olgularda sağkalımı belirgin oranda arttırması bu hasta grubunda sistemik kemoterapinin etkinliğini göstermiş oldu.

İzole beyin metastazı olan olgularda sistemik tedavinin etkinliği ile ilgili literatürde veriler çok az sayıda olup Chaosu Hu ve arkadaşlarının yaptığı senkron izole beyin metastazlı olgularda tedavi alan grup ve almayan grupları karşılaştırmış. Tedavi alan grubu sistemik tedavi+WBRT ve sadece WBRT tedavilerini alan hastalar oluşturmakta olup ortanca sağkalım tedavi alan grupta 15.5 ay, herhangi bir tedavi almayan grupta 5.9 ay bulunmuştur (53). Çalışmamızda ekstrakraniyal metastaz olmadan izole BM olgularda sistemik kemoterapinin etkinliğini ortaya koymuş olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyi ulaştığı görüldü .

Yazar	Yıl	Çalışma Tipi	Hasta sayısı	BM tanısı	Sistemik Tedavi	Ek tedavi	Ortalama sağkalım (Ay)	Referans
Zeng	2015	-	15	Aseptomatik	Gefinib	WBRT	15.4	52
Dinglin	2013	II	42	Yeni tanı senkron yassı hücreli olmayan KHDAK	Pemetrexed+ sisplatin	WBRT	12.6	38
Welsh	2013	II	126	Radyolojik BM Tanılı hasta	Erlotinib	WBRT	11.8	50
Barlesi	2011	II	43	Yeni tanı BM cerrahi ve SRS uygun olmayan hastalar	Pemetrexed+ Sisplatin	-	7.4	47
Quantin	2010	II	70	Bm olan kemoterapi naif hastalar	Sisplatin+ Vinorelbin+ İfosfamid Vs Yüksek Doz İfosfamid	WBRT	8.7 vs 5.7	49
Giorgio	2005	II	40	BM olan ve daha önce kemoterapi almış hastalar	Temozolamid	-	6	51
Yun fan	2014	-	464	BM olan KHDAK hastaları	Erlotinib	-	16.2	39

Tablo 5.4 Beyin Metastazlı KHDAK hastalarında sistemik tedavi klinik çalışmaları

Knoll M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1-4 arası beyin metastazı olan hastalarda ortalama sağkalımı 10,8 ay, 5 ve daha fazla metastaz olan hastalarda ise 8,5 ay olduğu gösterilmiş olup çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,143$) (42). Çalışmamızda beyin metastaz sayısının hasta surveyi üzerine etkisi görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hong Xiang Gao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da her ne kadar metastaz boyutu tümör yüküyle ilişkili olsada hasta sağkalımı üzerindeki etkisi için istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır (43). Çalışmamızda da benzer şekilde tümör çapı hasta sağkalımına etkisi istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

BM sonrası tedavi modalitelerinin birini oluşturan radyoterapi seçilmiş hastalarda tekrarlayan dozlarda uygulanması hasta sağkalımı ve yaşam kalitesi üzerine etkileri bulunmakta olup Zhenfei Xiang ve arkadaşlarının yaptığı 58 hastalık retrospektif analizde WBRT sonrası ekstra radyoterapi dozları uygulanan hastalarda belirgin şekilde sağkalımı arttırdığı, WBRT alan grupta 7,3 ay, WBRT ve ekstra radyoterapi alan grupta 16,3 ay, olduğu gösterilmiştir ($p=0.009$). Çalışmamızda 2. Seri radyoterapi alan hastaların sağkalımının belirgin uzun olduğu görülmüş olup istatistiksel olarakta anlamlı bulunmuştur.

Zhenfei Xiang ve arkadaşlarının yaptığı 135 hastalık değerlendirmede çalışmamıza benzer şekilde iki grup şeklinde incelemiş olup beyin metastazı sonrası 3 veya daha basamak fazla kemoterapi alan kolda 17,8 ay, 2 veya daha az basamak tedavi alan grup için ise 5,4 ay olduğu görülmüş ($p<0,001$). Çalışmamızda hastaların beyin metastazı sonrası aldıkları kemoterapi basamaklarına göre yapılan sağkalım incelemesinde 2. grupta (3 veya daha fazla basamak kemoterapi alan) sağkalımın belirgin uzadığı gösterilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak tezimizde sistemik tedavinin beyin metastazı sonrası sağkalım üzerine etkili olduğu hem univariete hem de multivariete analiz sonuçlarında gösterilmiştir. Sistemik tedavi uygulamanın BM olan KHDAK hastalarında bağımsız bir prognostik faktör olduğu anlaşılmıştır. TKI alan hastalarda hasta sayısının az olması sebebiyle sağlıklı verilere erişilemese de sağkalımların kemoterapiye göre daha iyi olduğu numerik olarak gösterilmiştir.

6.KAYNAKLAR

- 1- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144:1941.
- 2- <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
- 3- Mao, Y., Yang, D., He, J., & Krasna, M. J. (2016). Epidemiology of Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 25(3), 439–445. doi:10.1016/j.soc.2016.02.001 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27261907/>)
- 4- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123:21S.
- 5- Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005; 294:1505.
- 6- Henley SJ, Thun MJ, Chao A, Calle EE. Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:853.
- 7- Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 340:1773.
- 8- Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6:773.
- 9- Hopkins RJ, Duan F, Chiles C, et al. Reduced Expiratory Flow Rate among Heavy Smokers Increases Lung Cancer Risk. Results from the National Lung Screening Trial-American College of Radiology Imaging Network Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:392.
- 10- Zheng, M. (2016). Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 25(3), 447–468.
- 11- Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: *Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*, Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds), IARC Press, Lyon 2004. p.19.
- 12- Muscat JE, Wynder EL. Lung cancer pathology in smokers, ex-smokers and never smokers. *Cancer Lett* 1995; 88:1.

- 13- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394.
- 14- Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer* 2015; 87:193.
- 15- Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56:2107.
- 16- Athey VL, Walters SJ, Rogers TK. Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis. *Thorax* 2018; 73:1177.
- 17- Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56:2107.
- 18- Ramadan HH, Wax MK, Avery S. Outcome and changing cause of unilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:199.
- 19- Chen HC, Jen YM, Wang CH, et al. Etiology of vocal cord paralysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007; 69:167.
- 20- Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123:137S.
- 21- Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:149S.
- 22- Duma, N., Santana-Davila, R., & Molina, J. R. (2019). Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(8), 1623–1640.
- 23- Postmus, P. E., Kerr, K. M., Oudkerk, M., Senan, S., Waller, D. A., Vansteenkiste, J. (2017). Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.
- 24- Tanoue, L. Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 29(3), 248–260. (2008).

- 25- Saadeddin, A. Radiotherapy for NSCLC: Review of conventional and new treatment techniques. *Journal of Infection and Public Health*, 5, S45–S49. (2012).
- 26- Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F., Faivre-Finn, C. (2018). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29(Supplement_4), iv192–iv237.
- 27- Rogerio C Lilenbaum, MD, FACP.
https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=NSCLC%20advanced%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H515095393
- 28- Rogerio C Lilenbaum, MD, FACP.
https://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?sectionName=MAINTENANCE%20THERAPY&search=NSCLC%20advanced%20treatment&topicRef=4607&anchor=H88421152&source=see_link#H88421070
- 29- Naylor, E. C., Desani, J. K., & Chung, P. K. (2016). Targeted Therapy and Immunotherapy for Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 25(3), 601–609.
- 30- Lecia V Sequist, Joel W Neal.
https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=ADVANCED%20nsccl%20%20treatment&topicRef=4607&source=see_link#H1124188488
- 31- Wood, S. L., Pernemalm, M., Crosbie, P. A., & Whetton, A. D. The role of the tumor-microenvironment in lung cancer-metastasis and its relationship to potential therapeutic targets. *Cancer Treatment Reviews*, 40(4), 558–566. (2014).
- 32- Ernani, V., & Stinchcombe, T. E. (2019). Management of Brain Metastases in Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Oncology Practice*, 15(11), 563–570.
- 33- Howard (Jack) West, Benjamin Solomon.
https://www.uptodate.com/contents/brain-metastases-in-non-small-cell-lung-cancer?search=nscl%20brain%20metastasis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2654407700

- 34- Benjamin Solomon, Christine M Lovly.
https://www.uptodate.com/contents/anaplastic-lymphoma-kinase-alk-fusion-oncogene-positive-non-small-cell-lung-cancer?search=ADVANCED%20nsccl%20%20treatment&topicRef=16538&source=see_link#H12
- 35- Nayak, L., Lee, E. Q., & Wen, P. Y. (2011). Epidemiology of Brain Metastases. *Current Oncology Reports*, 14(1), 48–54.
- 36- Ali, A., Goffin, J. R., Arnold, A., & Ellis, P. M. (2013). Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Current Oncology*, 20(4).
- 37- Gerdan, L., Segedin, B., Nagy, V., Khoa, M. T., Trang, N. T., Schild, S. E., & Rades, D. (2013). Brain metastasis from non-small cell lung cancer (NSCLC). *Strahlentherapie Und Onkologie*, 190(1), 64–67.
- 38- Dinglin, X., Huang, Y., Liu, H., Zeng, Y., Hou, X., & Chen, L. Pemetrexed and cisplatin combination with concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *Journal of Neuro-Oncology*, 112(3), 461–466. (2013).
- 39- Xie, C., Fan, Y., & Xu, X. (2014). EGFR-TKI therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of published data. *OncoTargets and Therapy*, 2075.
- 40- Schuette, W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. *Lung Cancer*, 45, S253–S257. (2004).
- 41- Sánchez de Cos, J., Sojo González, M. A., Montero, M. V., Pérez Calvo, M. C., Vicente, M. J. M., & Valle, M. H. Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis. *Lung Cancer*, 63(1), 140–145. (2009).
- 42- Knoll, M. A., Oermann, E. K., Yang, A. I., Paydar, I., Steinberger, J., Collins, B., Kondziolka, D. Survival of Patients With Multiple Intracranial Metastases Treated With Stereotactic Radiosurgery. *American Journal of Clinical Oncology*, 41(5), 425–431. (2018).
- 43- Gao, H. X., Huang, S. G., Du, J. F., Zhang, X. C., Jiang, N., Kang, W. X., Zhao, Q. Comparison of Prognostic Indices in NSCLC Patients with Brain Metastases after Radiosurgery. *International Journal of Biological Sciences*, 14(14), 2065–2072. (2018).

- 44- Xiang, Z., Chen, J., Zhang, H., Shen, L., & Wei, Q. Whole Brain Radiotherapy-Based Combined Modality Treatment of Brain Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis of Prognostic Factors. *Oncology Research and Treatment*, 38(1-2), 35–40. (2015).
- 45- Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E. E., Bolejack, V. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(1), 39–51. (2016).
- 46- Van den Bent, M. J. The role of chemotherapy in brain metastases. *Eur J Cancer* 39, 2114–2120.
- 47- Barlesi, F., Gervais, R., Lena, H., Hureaux, J., Berard, H., Paillot, D., Robinet, G. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Annals of Oncology*, 22(11), 2466–2470. (2011).
- 48- He, Q., Wang, Y., Zou, P., Wang, Y., Xiu, C., Zhang, H., Tao, R. Phase II Study of High-Dose Pemetrexed Plus Cisplatin as First-Line Chemotherapy In the Treatment of Patients with Brain Metastases from Lung Adenocarcinoma. *World Neurosurgery*, 99, 758–762. (2017).
- 49- Quantin, X., Bozonnet, M. C., & Pujol, J.-L. (2010). Recursive Partitioning Analysis Groups II–III Brain Metastases of Non-small Cell Lung Cancer: A Phase II Randomized Study Comparing Two Concurrent Chemoradiotherapy Regimens. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(6), 846–851.
- 50- Welsh, J. W., Komaki, R., Amini, A., Munsell, M. F., Unger, W., Allen, P. K., ... Stea, B. (2013). Phase II Trial of Erlotinib Plus Concurrent Whole-Brain Radiation Therapy for Patients With Brain Metastases From Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 31(7), 895–902.
- 51- Giorgio, C. G., Giuffrida, D., Pappalardo, A., Russo, A., Santini, D., Salice, P., ... Bordonaro, R. (2005). Oral temozolomide in heavily pre-treated brain metastases from non-small cell lung cancer: Phase II study. *Lung Cancer*, 50(2), 247–254.
- 52- Zeng, Y., Liao, H., Qin, T., Zhang, L., Wei, W., Liang, J., ... Chen, L. (2015). Blood-brain barrier permeability of gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer before and during whole brain radiation therapy. *Oncotarget*, 6(10).

- 53- Hu, C., Chang, E. L., Hassenbusch, S. J., Allen, P. K., Woo, S. Y., Mahajan, A., ... Liao, Z. (2006). Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer*, 106(9), 1998–2004.

ÖZGEÇMİŞ

1992 de Batman doğdum. Batman Kültür İlköğretim ve Ortaöğretim okulunda ilk ve ortaöğretimimi tamamladım. Lise eğitimimi Batman Fen Lisesinde tamamladım. 2010 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2010-2016 yılları arasında tıp eğitimimi tamamladım. 2017 tarihinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında uzmanlık eğitime başladım. Halen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görevime devam etmekteyim.