

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



NON-SKUAMÖZ KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ TANILI  
HASTALARDA TARGETING PROTEIN FOR XKLP2 EKSPRESYONUNUN  
PROGNOSTİK VE PREDİKTİF DEĞERİ

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Mert ONUK

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. Yalçın ÇIRAK

Çanakkale, 2022

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NON-SKUAMÖZ KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ TANILI  
HASTALARDA TARGETING PROTEIN FOR XKLP2 EKSPRESYONUNUN  
PROGNOSTİK VE PREDİKTİF DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert ONUK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yalçın ÇIRAK

Çanakkale, 2022

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları asistanlık eğitimi sürecinde bilimsel katkıları ve tecrübeleri ile tıbbi bilgi ve görgümün gelişmesinde büyük emekleri bulunan tüm değerli hocalarıma,

Gerçekleştirmiş olduğum tez çalışmasında bilgi birikimini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, akademik hayatımın bundan sonraki aşaması için ilham veren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yalçın ÇIRAK'a,

Hayatım boyunca varlıklarını hep yanımda hissettiğim, maddi ve manevi destekleri ile her zaman arkamda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mert ONUK

## ÖZET

### **Non-skumöz Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tanılı Hastalarda Targeting Protein for Xenopus Kinesin-like Protein 2 Ekspresyonunun Prognostik ve Prediktif Değeri**

**Giriş ve Amaç:** Akciğer kanseri hala tüm cinsiyetlerde en sık görülen ikinci malignitedir ve kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Türkiye'de akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanserdir, kadınlarda ise en sık görülen dördüncü kanserdir. Akciğer kanserinde en önemli etiyolojik faktör sigaradır. Küresel olarak akciğer kanseri insidansı tütün karşıtı kampanyalar sayesinde azalmaktadır. Fakat gelişmiş ülkelerde akciğer kanseri insidansı azalsa da kadınlarda ve gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımı arttığı için bu gruplarda insidans artmaktadır. Akciğer kanseri iki tipe ayrılır: küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK). KHDAK en yaygın olan tiptir ve akciğer kanseri vakalarının %80-85'ini oluşturur, KHAK ise vakaların %10-15'inden sorumludur. Bu iki akciğer kanseri tipi için tedavi yaklaşımları çok farklıdır. KHDAK'nin en sık görülen alt tipleri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur. Farklı akciğer hücrelerinden köken alan bu alt tipler, tedavileri ve prognozları sıklıkla benzer olduğu için KHDAK olarak gruplandırılır. Hastalar tanı anında genellikle ileri evreye sahiptir ve hayatta kalma oranları düşüktür. Çoğu hasta tanı anında ileri evre hastalığa sahip olduğundan tedavi genellikle sitotoksik kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi, immünoterapi+kemoterapi kombinasyonundan oluşur. Destekleyici tedavi ile medyan genel sağkalım sadece üç ayın altında iken, mevcut sistemik tedaviler sayesinde mOS her geçen gün artmaktadır. Targeting protein for Xenopus kinesin-like protein 2 (TPX2), kromatinden mikrotübül nükleasyonunu teşvik ederek ve iç mikrotübüllerinin stabilizasyonunu sağlayarak mitotik iç yapısını regüle eden bir mikrotübül ilişkili proteindir. Artan ekspresyonu sentrozomların amplifikasyonunu, kromozom yanlış ayrılmasını, DNA poliploidisini indükleyerek sonunda hücrelerin malign transformasyonuna neden olur. TPX2'nin aşırı ekspresyonu birçok malignitede rapor edilmiştir. Yüksek TPX2 ekspresyonunun tümör progresyonu ve kötü sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma metastatik non-skumöz KHDAK hastalarında TPX2 ekspresyon

seviyeleri ile progresyon ve pemetreksed tedavisine yanıt arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamıştır.

**Materyal-Metod:** Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi'nde 2012-2022 yılları arasında pemetreksed kemoterapisi verilmiş metastatik KHDAK tanılı 27 hastayı kapsamaktadır. Hastaların klinik izlemi genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, tümör diferansiyasyon derecesi ve pemetreksed tedavisine yanıt açısından retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalardan elde edilen formalinle sabitlenmiş, parafine gömülü doku blokları 3 mikron kalınlığında kesitler halinde kesilmiş ve bu kesitler anti-TPX2 antikoru ile boyanmıştır. TPX2'nin immünohistokimyasal boyanma frekansını sınıflandırmak için semikantitatif bir skorlama yöntemi uygulanmıştır. Temsili boyanma skoru şu şekilde belirlenmiştir: 0-1, düşük ekspresyon; 2-4, yüksek ekspresyon. TPX2 protein ekspresyonlarına göre sınıflandırılan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım, tümör diferansiyasyon derecesi ve pemetreksed tedavisine yanıtındaki farklılıklar istatistiksel analizler kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** TPX2 ekspresyonu düşük saptanan hasta grubunda ortalama genel sağkalım 26.9 ay iken, TPX2 ekspresyonu yüksek saptanan hasta grubunda ortalama genel sağkalım 20.6 aydı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p değeri=0.586) ancak düşük TPX2 ekspresyonu olan hastalar, yüksek TPX2 ekspresyonu olan hastalara kıyasla daha uzun yaşadı. Progresyonsuz sağkalım süreleri her iki grupta da benzerdi. Düşük TPX2 ekspresyon seviyelerine sahip tümörlerin %64'ü iyi diferansiye iken, yüksek TPX2 ekspresyon seviyelerine sahip tümörlerin %76'sı kötü diferansiye idi. Verilerimiz, TPX2 aşırı ekspresyonunun kötü tümör diferansiyasyon derecesi ile ilişkili olduğunu gösterdi (p değeri = 0.038). Yüksek TPX2 ekspresyon düzeyleri olan hastaların %53.8'i pemetreksed tedavisine yanıt verirken, düşük TPX2 ekspresyon düzeyleri olan hastaların %71.4'ü pemetreksed tedavisine yanıt vermişti. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (p değeri = 0.293), düşük TPX2 ekspresyonu olan hastalarda pemetreksed tedavisine yanıt sayısal olarak daha iyiydi.

**Sonuç:** Çalışmamızda yüksek TPX2 ekspresyonu, tümör diferansiyasyon derecesi ve genel sağkalım ile negatif korelasyon gösterirken pemetreksed

tedavisine yanıtla zayıf ilişkiliydi. Bulgularımız, TPX2'nin akciğer kanserinde prediktif bir belirteçten ziyade umut verici bir prognostik belirteç olabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, TPX2, Pemetreksed, Prediktif belirteç, Prognostik belirteç



## ABSTRACT

### **Prognostic and Predictive Value of Targeting Protein for Xenopus Kinesin-like Protein 2 Expression in Patients Diagnosed with Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer**

**Introduction and Purpose:** Lung cancer is still the second most common malignancy of all genders and the most common cause of cancer-related death. In Turkey, lung cancer is the most common cancer among men, and it is the fourth most common cancer in women. The most important etiological factor is smoking. Globally lung cancer incidence is decreasing due to anti-tobacco campaigns. However, although the incidence decreases in developed countries, it increases in females and developing countries because of increased smoking. The two fundamental types of lung cancer are non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC). NSCLC is the most common and accounts for 80 to 85 percent of lung cancer cases, while SCLC is responsible for 10 to 15 percent. The treatment approaches for these two types of lung cancer are very different. The main subtypes of NSCLC are adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma. These subtypes, which start from different lung cells, are grouped as NSCLC because their treatment and prognosis are often similar. At the time of diagnosis, it is often already in an advanced stage, and the survival rate is low. Since most patients have the advanced-stage disease at diagnosis, treatment generally consists of cytotoxic chemotherapy, targeted therapies, immunotherapy, immunotherapy + chemotherapy combination. While median overall survival is only under three months with supportive treatment, mOS increases day by day with current systemic therapies. Targeting protein for Xenopus kinesin-like protein 2 (TPX2) is a microtubule-associated protein that regulates the mitotic spindle's construction by promoting microtubule nucleation from chromatin and stabilization of the spindle microtubules. Its increased expression induces the amplification of centrosomes, chromosome missegregation, DNA polyploidy and finally promotes the malignant transformation of cells. The overexpression of TPX2 has been reported in various malignancies. It has been demonstrated that high TPX2 expression was associated with tumor progression and poor survival rate. This study aimed to investigate the relationship between TPX2 expression

levels and progression and response to pemetrexed treatment in patients with metastatic non-squamous NSCLC.

**Material-Method:** This study included 27 patients with metastatic NSCLC treated with pemetrexed chemotherapy at Çanakkale Onsekiz Mart University between 2012 and 2022. The clinical follow-up of the patients was evaluated retrospectively in terms of overall survival, progression-free survival, tumor differentiation grade, and response to pemetrexed treatment. The formalin-fixed, paraffin-embedded tissue blocks from obtained these patients were cut into 3 micron thick sections, and these sections were stained by the anti-TPX2 antibody. A semi-quantitative scoring method was applied to classify the frequency of immunohistochemical staining of TPX2. The represented staining score was designated as follows: 0 to 1, low expression; 2 to 4, high expression. The differences in progression-free survival, overall survival, tumor differentiation grade, and response to pemetrexed treatment among patients stratified by their TPX2 protein expression were evaluated using statistical analyzes.

**Findings:** For the group of patients in whom TPX2 expression was detected low, the mean survival time was 26.9 months, whereas, for the other group of patients in whom TPX2 expression was detected high, the mean survival time was 20.6 months. There was no statistically significant difference between the two groups ( $p$  value=0.586), but patients with low expression of TPX2 lived longer compared patients with high expression of TPX2. Progression-free survival times were similar in both groups. While 64% of tumors with low TPX2 expression levels were well-differentiated, 76% of tumors with high TPX2 expression levels were poorly differentiated. Our data showed that TPX2 overexpression was associated with a poor tumor differentiation grade ( $p$  value=0.038). As 53.8% of patients with high TPX2 expression levels had a response to pemetrexed treatment, 71.4% of patients with low TPX2 expression levels had a response to pemetrexed treatment. Although this result was not statistically significant ( $p$  value = 0.293), the response to pemetrexed treatment was numerically better in patients with low TPX2 expression.

**Conclusion:** In our study, high TPX2 expression correlated negatively with the tumor differentiation grade and overall survival but was weakly associated with



response to pemetrexed treatment. Our findings support that TPX2 may be a promising prognostic marker rather than a predictive marker in lung cancer.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, TPX2, Pemetrexed, Predictive marker, Prognostic marker



# İÇİNDEKİLER

<b>İÇ KAPAK SAYFASI</b> .....	<b>i</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>xiii</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>xvi</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>xvii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 AKCİĞER KANSERİ.....	3
2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ .....	3
2.1.2 RİSK FAKTÖRLERİ .....	6
2.1.2.1 Tütün Ürünleri Kullanımı .....	6
2.1.2.2 Sigara Kullanımını Bırakmak .....	8
2.1.2.3 Mesleki ve Çevresel Maruziyetler .....	10
2.1.2.3.1 Asbest.....	10
2.1.2.3.2 Radon .....	11
2.1.2.3.3 Pişirme ve Isınma Nedenli Oluşan Duman .....	12
2.1.2.3.4 Hava Kirliliği ve Dizel Egzosu .....	12
2.1.2.4 Diğer Kanıtlanmış ve Olası Risk Faktörleri .....	12
2.1.3 PATOLOJİ .....	15

2.1.3.1 Adenokarsinom .....	17
2.1.3.2 Skuamöz Hücreli Karsinom .....	20
2.1.3.3 Büyük Hücreli Karsinom .....	21
2.1.3.4 Nöroendokrin Tümörler.....	21
2.1.3.5 Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu (KHK) .....	23
2.1.3.6 Adenoskuamöz Karsinom.....	23
2.1.3.7 Sarkomatoid Karsinomlar .....	24
2.1.3.8 İmmünohistokimya Boyama.....	25
2.1.4 KLİNİK BELİRTİLER VE BULGULAR .....	28
2.1.4.1 İntratorasik klinik bulgular .....	29
2.1.4.2 Extratorasik metastazların klinik bulguları .....	30
2.1.4.3 Paraneoplastik sendromlar .....	32
2.1.5 TARAMA.....	36
2.1.5.1 Akciğer Radyografisi/Balgam Sitolojisi .....	37
2.1.5.2 Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi.....	38
2.1.5.3 Endoskopik Yöntemler.....	42
2.1.5.4 Biyobelirteçler.....	42
2.1.6 TANI YÖNTEMLERİ .....	45
2.1.6.1 Klinik belirti ve bulgular .....	45
2.1.6.2 Laboratuvar testleri.....	46
2.1.6.3 Görüntüleme.....	46
2.1.6.3.1 Toraks BT görüntüleme.....	47
2.1.6.3.2 Tüm vücut entegre PET/BT görüntüleme .....	47
2.1.6.3.3 Metastatik hastalıkta görüntüleme.....	48

2.1.6.4 Biyopsi.....	50
2.1.6.5 İnsidental pulmoner nodüllerin tanısal değerlendirmesi .....	52
2.1.7 EVRELEME .....	53
2.1.7.1 T Faktörünün Evrelemesi.....	54
2.1.7.2 N Faktörünün Evrelemesi .....	56
2.1.7.3 M Faktörünün Evrelemesi.....	57
2.1.8 PROGNOTİK VE PREDİKTİF BİYOMARKERLAR .....	60
2.1.9 TEDAVİ.....	62
2.1.9.1 Evre I ve Evre II KHDAK tedavisi.....	62
2.1.9.1.1 Cerrahiye aday hastalar .....	63
2.1.9.1.2 Cerrahiye aday olmayan hastalar.....	65
2.1.9.2 Evre III KHDAK tedavisi.....	66
2.1.9.2.1 Cerrahi öncesi klinik mediastinal tutulumu olmayan hastalar .....	67
2.1.9.2.2 Klinik mediastinal (N2, N3) tutulumu olan hastalar .....	70
2.1.9.3 Evre IV KHDAK tedavisi .....	75
2.1.9.3.1 Sürücü mutasyonu yok veya bilinmiyor .....	76
2.1.9.3.2 Sürücü mutasyonu var .....	80
2.2 ONKOLOJİDE PROGNOTİK VE PREDİKTİF BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ .....	82
2.2.1 GİRİŞ.....	82
2.2.2 DOĞRU TEDAVİYE REHBERLİK ETMEDE PROGNOTİK BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ .....	83
2.2.3 DOĞRU TEDAVİYE REHBERLİK ETMEDE PREDİKTİF BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ .....	85

2.2.4 KHDAK'DE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER İÇİN PREDİKTİF BİYOBELİRTEÇ OLARAK DRİVER MUTASYONLARIN KULLANIMI .....	86
2.2.4.1 EGFR mutasyonu .....	87
2.2.4.2 ALK rearanjmanı.....	89
2.2.4.3 ROS1 rearanjmanı.....	91
2.2.4.4 BRAF mutasyonu .....	92
2.2.5 KHDAK'DE İMMÜNOTERAPİ İÇİN PREDİKTİF BİYOBELİRTEÇ OLARAK TMB, MSI VE PD-L1 TPS KULLANIMI .....	92
2.3 TARGETING PROTEIN FOR XENOPUS KINESIN-LIKE PROTEIN 2 ...	96
2.3.1 ONKOGEN VEYA TÜMÖR SUPRESÖR OLARAK TPX2 .....	98
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>100</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>102</b>
4.1 TEDAVİ YANITI- TPX2 İLİŞKİSİ .....	103
4.2 PROGRESYONSUZ SAĞKALIM SÜRESİ- TPX2 İLİŞKİSİ.....	104
4.3 GENEL SAĞKALIM SÜRESİ- TPX2 İLİŞKİSİ .....	105
4.4 DİFERANSİYASYON- TPX2 İLİŞKİSİ.....	106
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>107</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>117</b>
<b>7. KAYNAKÇA .....</b>	<b>119</b>

## KISALTMALAR

**TPX2:** Targeting protein for Xklp2

**AURKA:** Aurora A Kinase

**IASLC:** International Association for the Study of Lung Cancer

**UICC:** Union for International Cancer Control

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**ASCO:** American Society of Clinical Oncology

**KHAK:** Küçük hücreli akciğer kanseri

**KHDAK:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

**KHK:** Küçük hücreli karsinom

**SCC:** Skuamöz hücreli karsinom

**LCC:** Büyük hücreli karsinom

**BHNEK:** Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

**IHC:** İmmunohistokimya

**PFS:** Progresyonsuz sağkalım

**OS:** Genel sağkalım

**EBUS-TBNA:** Endobronşiyal ultrason-transbronşiyal iğne aspirasyonu

**EUS-FNA:** Endoskopik ultrason-ince iğne aspirasyonu

**EGFR:** Epidermal growth faktör reseptörü

**ALK:** Anaplastik lenfoma kinaz

**ROS-1:** ROS proto-onkogen 1

**BRAF:** B-raf proto-onkogen

**PD-1:** Programmed death-1

**PD-L1:** Programmed death-1 ligand

**CTLA-4:** Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4

**TMB:** Tümör mutasyon yükü

**KRAS:** Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene

**TTF-1:** Tiroid Transkripsiyon Faktör-1

**AIS:** Adenokarsinoma in situ

**MIA:** Minimal invaziv adenokarsinom

**STAS:** Spread through air spaces

**MMP:** Matriks metalloproteinaz

**MAP:** Mikrotübül ilişkili protein

**SAC:** Spindle assembly checkpoint

**DBT:** Düşük dozlu bilgisayarlı tomografi

**NLST:** National Lung Screening Trial

**ER:** Östrojen reseptörü

**PR:** Progesteron reseptörü

**HER2:** Human epidermal growth factor receptor 2

**PSA:** Prostat spesifik antijen

**BRCA:** BReast CAncer susceptibility gene.

**MSI:** Mikrosatellit instabilitesi

**SBRT:** Stereotaktik vücut radyoterapisi

**VATS:** Video yardımcı torakoskopik cerrahi

**DEG:** Differentially expressed genes

**TKI:** Tirozin Kinaz İnhibitörleri

**HPV:** Human papilloma virüs

**HBV:** Hepatit B virüsü





## ŞEKİLLER

- Şekil 1:** GLOBOCAN 2020 veritabanı akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi ..4
- Şekil 2:** Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veritabanı, 2017) (Dünya standart nüfusu, 100.000 kişide) .....5
- Şekil 3:** Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veritabanı, 2017) (Dünya standart nüfusu, 100.000 kişide) .....5
- Şekil 4:** Akciğer kanserinde histolojik tiplerin oranı ..... 15
- Şekil 5:** Akciğer kanseri evrelerine göre sağkalım oranları .....58
- Şekil 6:** Anti-TPX2 antikoru ile farklı düzeylerde boyanan tümör dokuları (boyanma skorları a:2, b:3, c:4) TPXab 200x ..... 103

## TABLULAR

<b>Tablo 1:</b> WHO (2015) Akciğer karsinomlarının patolojik sınıflaması .....	27
<b>Tablo 2:</b> Akciğer kanserinin klinik belirtileri .....	28
<b>Tablo 3:</b> Akciğer kanseri DDBT için rehberlerin önerileri .....	44
<b>Tablo 4:</b> TNM evreleme sistemi 8. edisyon hastalık evreleri .....	58
<b>Tablo 5:</b> TNM evreleme sistemi 8. edisyon T, N, M evreleri.....	59
<b>Tablo 6:</b> Onkolojide yaygın olarak kullanılan bazı prognostik ve prediktif biyobelirteçler.....	85
<b>Tablo 7:</b> TPX2 boyanma skorları ile hasta sayıları arasındaki ilişki.....	102
<b>Tablo 8:</b> Tedavi yanıtı ve TPX2 ilişkisi .....	103
<b>Tablo 9:</b> Progresyonsuz sağkalım süresi ve TPX2 ilişkisi .....	104
<b>Tablo 10:</b> Genel sağkalım süresi ve TPX2 ilişkisi .....	105
<b>Tablo 11:</b> Tümör diferansiyasyon derecesi ve TPX2 ilişkisi .....	106

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri dünya çapında kanser kaynaklı ölümlerinin en önde gelen nedenidir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre akciğer kanseri erkeklerde en sık tanı alan, kadınlarda ise 3. en sık tanı konulan kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü dünya çapında akciğer kanseri nedeni ölümlerin küresel tütün kullanımındaki artışın bir sonucu olarak, özellikle Asya'da olmak üzere, artmaya devam edeceğini tahmin etmektedir. Akciğer kanseri genellikle iki ana histolojik gruba ayrılır; küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK). KHDAK tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80-85'ini oluşturur; en yaygın histolojik alt tipleri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur.

İleri evre KHDAK tedavisinde hedefe yönelik ajanların ve immünoterapinin artan kullanımı ile sistemik tedavi seçenekleri hızla genişlemektedir. En önemli terapötik ilerlemelerden biri hasta seçimine rehberlik etmesi için bu ajanların prediktif belirteçlerinin tanımlanmasıdır: hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörleri için EGFR mutasyonu, ALK rearrangement, ROS rearrangement; PD-L1 checkpoint inhibitörleri için PD-L1 ekspresyonu analiz edilir. Hedefe yönelik ajanların ve immünoterapinin kullanımının artmasına rağmen pemetreksed bazlı kemoterapi, non-skuamöz KHDAK'de hala standart tedavi olarak kullanılmaktadır (1).

Pemetreksed bir anti-neoplastik ajan ve anti-metabolittir. Pemetreksed Timidilat Sentaz (TS), Dihidrofolat Redüktaz (DHFR), Glisinamid Ribonükleotid Formiltransferaz (GARFT) ve Aminoimidazol Karboksamid Ribonükleotid Formiltransferaz (AICARFT) enzimlerini inhibe eder. Bu enzimler folat metabolizması ve DNA sentezinde yer alır; enzimlerin inhibisyonu pürin, timidin nükleotit ve protein sentez inhibisyonu ile sonuçlanır.

Pemetreksed tedavisine yanıtın ana belirleyicisinin, pemetreksedin primer hücre içi hedef enzimi olan TS ekspresyon seviyesi olduğu düşünülmektedir (2,3). TS mRNA'nın aşırı ekspresyonu in vitro pemetreksed duyarlılığının azalması (4-7) ve pemetreksed ile tedavi edilen hastalarda kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (8).

Targeting protein for Xenopus kinesin-like protein 2 (TPX2) kromatinden mikrotübül nükleasyonunu teşvik ederek ve iç mikrotübüllerinin stabilizasyonunu sağlayarak mitotik iç yapısını regüle eden bir mikrotübül ilişkili proteindir (9,10). TPX2 interfaz sırasında nükleusa lokalizedir, mitozda kutuplara doğru bir zenginleşme ile iç mikrotübüllerine yerleşir. Artan ekspresyonu sentrozomların amplifikasyonunu, kromozom yanlış ayrılmasını, DNA poliploidisini indükleyerek sonunda hücrelerin malign transformasyonuna neden olur (11). Mitozu düzenleyen birçok protein gibi TPX2 de birçok kanser tipinde yüksek düzeyde eksprese edilir ve yüksek TPX2 ekspresyon seviyesi pekçok kanser türünde kötü prognosis ile ilişkilidir. TPX2 interfazda nükleusta lokalize ve mitozda iç mikrotübülleri ile ilişkili olduğundan belirli tümörler için kullanışlı bir belirteç olmasının yanı sıra potansiyel bir terapötik hedeftir.

Pre-klinik çalışmalarda pemetreksed tedavisine yanıt vermeyen hastalarda TPX2 gen ekspresyonu, pemetreksed hedef enzimlerin (TS, DHFR, GARFT) gen ekspresyonu ile korelasyon göstermiştir. TPX2'nin hem mRNA seviyeleri hem de immunohistokimya boyama skorları, pemetrexed tedavisine yanıt vermeyenlerde yanıt verenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (12).

Akciğer kanserinde Pemetrexed tedavisine yanıt oranı non-skuamöz hücreli KHDAK'de skuamöz hücreli KHDAK'ne göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (13). Bu nedenle KHDAK tedavisinde pemetrexed kullanımına günümüzde sadece tümörün histolojik alt tipine göre karar verilmektedir. TS pemetreksed tedavisine yanıtı öngören bir biyobelirteçtir fakat ölçülen TS protein ekspresyon seviyeleri ile pemetreksedin klinik etkinliği arasındaki ilişki tartışmalıdır, bu nedenle TS'nin prediktif belirteç olarak kullanımı klinik uygulamaya girmemiştir. Son yıllarda ileri evre KHDAK tedavisi daha karmaşık hale gelmiştir ve bu nedenle hastalara fayda sağlaması en olası tedavileri seçmek için prediktif belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada pemetreksed tedavisi alan non-skuamöz KHDAK tanılı hastalarda TPX2 ekspresyonunun prediktif ve prognostik değerini belirlemeyi amaçlıyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 AKCİĞER KANSERİ

#### 2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de akciğer kanserinin görülme sıklığı yüksektir ve tedavideki son gelişmelere rağmen kanser kaynaklı ölümlerin önde gelen nedenidir. İleri evrede ortaya çıkma, agresif hastalık süreci, sistemik tedavilere ılımlı bir duyarlılık akciğer kanserinin karakteristik özellikleridir.

Akciğer kanseri gelişiminde birincil risk faktörü sigara kullanımınıdır, akciğer kanserlerinin %90'ından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (14). Erkekler ve kadınlar arasındaki akciğer kanseri insidansındaki epidemiyolojik farklılıklar sigara kullanım alışkanlıklarındaki değişkenlikleri yansıtmaktadır (15). Dünya genelinde erkeklerde akciğer kanseri insidansı ve akciğer kanserine bağlı ölüm oranları 1975'den beri azalmaktadır (16). Gelişmiş ülkelerde kadınlarda akciğer kanseri insidansı, sigara kullanım oranlarının erkeklerinkine benzer seviyelere çıkmasıyla birlikte 2000'li yıllara kadar artmaya devam etmiş ve sonrasında yaygın sigara karşıtı kampanyaların sonucu olarak platoya ulaşmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde ise sigara kullanım alışkanlıklarındaki artış ile paralel olarak akciğer kanseri insidansı artmaktadır (17,18).

Akciğer kanseri histolojik alt tiplerinin görülme insidansı yine sigara kullanımındaki değişim trendi ile paralellik gösterir. 1990'lı yıllara kadar skuamoz hücreli alt tip sık görülürken sonrasında adenokarsinom daha sık görülmeye başlanmıştır (16).

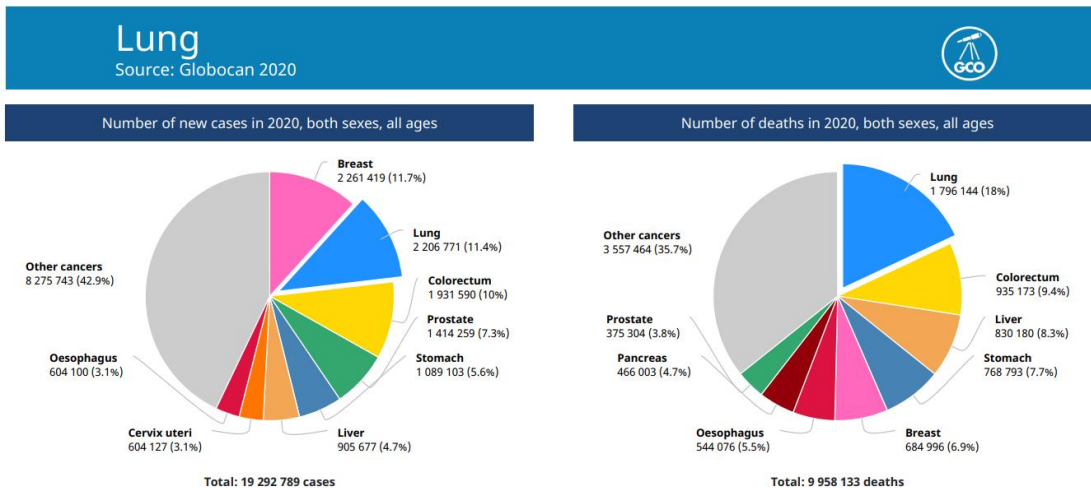
The International Agency for Research on Cancer (IARC)'ın bir parçası olan The Global Cancer Observatory (GCO)'nin GLOBOCAN 2020 veritabanına göre 2020 yılında 2.206.771 kişiye akciğer kanseri tanısı konulmuş ve 1.796.144 kişi akciğer kanseri nedeniyle vefat etmiştir. Bu verilere göre akciğer kanseri tüm yaş ve cinsiyetlerde en sık görülen 2. kanserdir (%11.4) ve kanser nedeniyle ölümlerin en sık nedenidir (%18). Erkeklerde akciğer kanseri en sık teşhis edilen

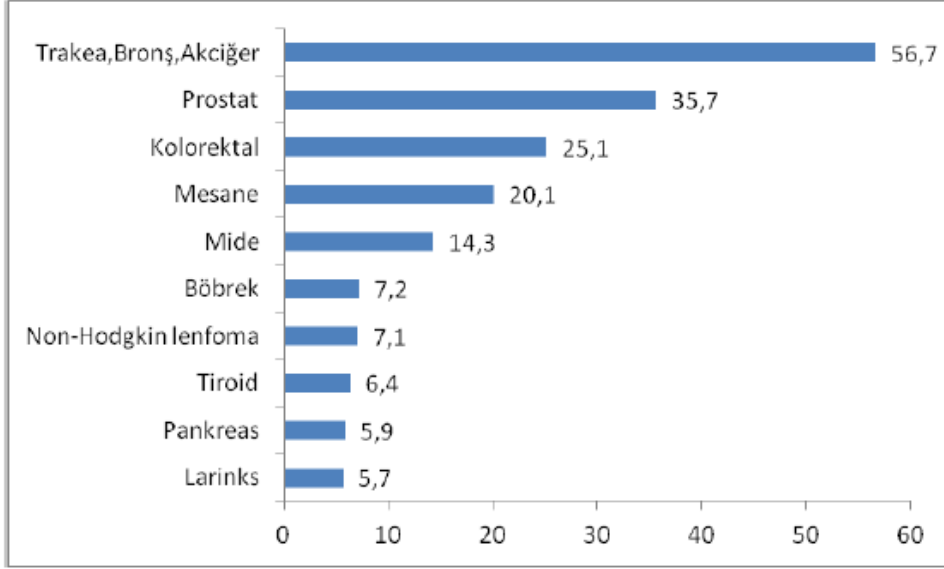
kanserdir ve kanser kaynaklı ölümlerin en sık nedenidir. Kadınlarda meme kanseri en sık teşhis edilen kanserdir ve kanser kaynaklı ölümlerin en sık nedenidir, akciğer kanseri ise kadınlarda 3. en sık teşhis edilen kanserdir ve kanser kaynaklı ölümlerin en sık 2. nedenidir (19).

Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre ülkemizde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızlarına baktığımızda erkeklerde 100.000 kişide 56.7 ile akciğer kanseri 1. sırada yer alırken, kadınlarda 100.000 kişide 11.1 ile akciğer kanseri 4. sırada yer almaktadır. Ülkemizde yaş gruplarındaki en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımlarına baktığımızda akciğer kanserinin erkeklerde 25-49 yaş grubunda %10.5, 50-69 yaş grubunda %26.2, 70 ve üzeri yaş grubunda %20.4 olduğu; kadınlarda 25-49 yaş grubunda %2.6, 50-69 yaş grubunda %7.1, 70 ve üzeri yaş grubunda %8.7 olduğu görülmektedir (20).

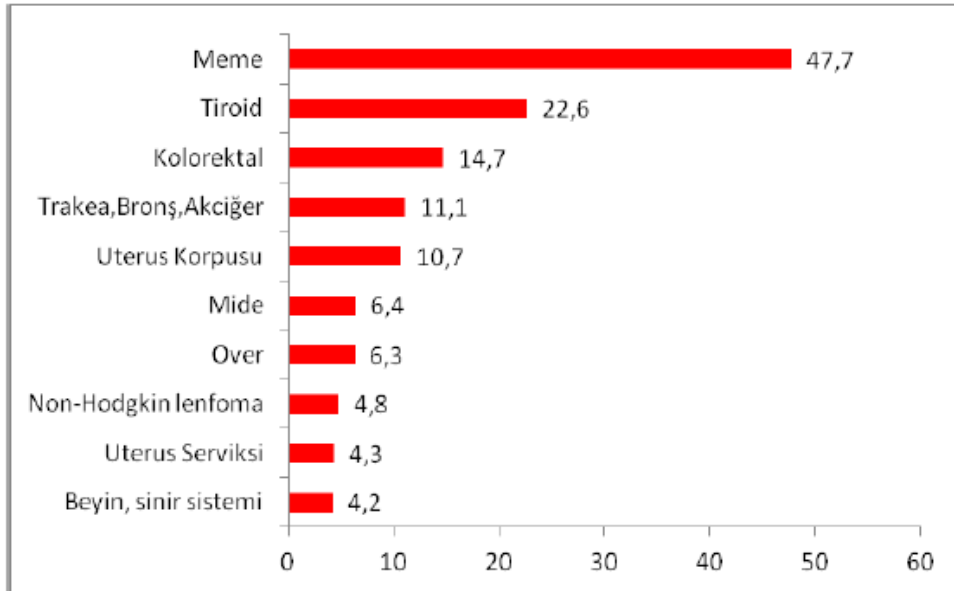
Akciğer kanseri vakalarının sadece %19'u tanı aldıktan sonra 5 yıl veya daha uzun süre yaşayabilmektedir (21). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin ABD'de 2009-2015 yılları arasında 5 yıllık sağkalım %25 idi (21). Bununla birlikte son zamanlarda akciğer kanseri ile ilgili tanı ve tedavide minimal invaziv teknikler, radyoterapide ilerlemeler (stereotactic ablative radiotherapy), hedefe yönelik tedaviler, immünoterapiler, tarama programları gibi önemli gelişmeler olmuştur. Metastatik akciğer kanserinde tedaviye uygun adaylarda immünoterapi veya hedefe yönelik tedaviler ile 5 yıllık sağkalım oranları %15'ten %50'ye yükselmiştir. Akciğer kanseri nedeni ölümlerde azalma görülmekle birlikte halen kanser nedeni ölümlerin en sık nedeni olmaya devam etmektedir.

**Şekil 1:** GLOBOCAN 2020 veritabanı akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi





**Şekil 2:** Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veritabanı, 2017) (Dünya standart nüfusu, 100.000 kişide)



**Şekil 3:** Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veritabanı, 2017) (Dünya standart nüfusu, 100.000 kişide)

## 2.1.2 RİSK FAKTÖRLERİ

### 2.1.2.1 Tütün Ürünleri Kullanımı

Akciğer kanseri gelişimi için birincil risk faktörü, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ına neden olduğu tahmin edilen sigara kullanımıdır (22) T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Kanser Kontrol Planı'ında (2013-2018) belirttiğine göre ülkemizde görülen akciğer kanserlerinin %90'ı sigara kullanımı nedenlidir (23).

20. yüzyılda akciğer kanserinin görülme sıklığının artması özellikle tütün endüstrisinin gelişmesiyle ve sigara kullanımının yaygınlaşmasıyla gerçekleşmiştir. Dünya genelinde 1.2 milyar kişinin sigara kullanıcısı olduğu ve bugünkü eğilimin devam etmesi halinde 2030 yılında yaklaşık 2 milyar kişinin sigara içicisi olacağı tahmin edilmektedir (24,25).

Akciğer kanseri riski günlük tüketilen sigara sayısı ve sigara kullanım süresi (yani paket-yıl sigara kullanım öyküsü) ile artar (26). Kümülatif sigara kullanım yılı miktarı günlük tüketilen sigara paketi sayısından daha fazla risk oluşturmaktadır. Sigara içenlerde akciğer kanseri riskini arttıran diğer faktörler sigaraya başlama yaşı, soluma derecesi, sigaraların katran ve nikotin içeriği ve filtresiz sigara kullanımıdır (27).

Hiç sigara kullanmayanlara kıyasla uzun süre sigara kullananlarda akciğer kanserine ilişkin rölatif risk 10 ila 30 kat arasında değişmektedir. Hiç sigara kullanmayanlarda yaşam boyu akciğer kanseri riski %1 veya daha azken, ağır sigara tiryakileri arasında kümülatif akciğer kanseri riski %30 kadar yüksek olabilir (28,29). Hiç sigara dumanına maruz kalmamış kişilere kıyasla pasif sigara dumanı maruziyetinde ise akciğer kanserine ilişkin rölatif risk 1.21 kat bulunmuştur (30).

Sigarayı bırakmak akciğer kanseri riskini azaltmaktadır (28,31,32). Vaka-kontrol çalışmaları 15 yıldan uzun süredir sigara kullanımından yoksun kalmış eski sigara kullanıcılarında, mevcut sigara kullananlara kıyasla akciğer kanseri riskinde %80 ila %90 oranında azalma olduğunu gösteriyor (31,33). Bununla birlikte akciğer kanseri riski, uzun süreli tam yoksun kılma dönemlerinden sonra



bile, hiç sigara kullanmayanlara göre daha yüksek kalır (31,34). Akciğer kanseri tedavisi görmüş hastalarda bile sigara kullanımını bırakmak faydalı olabilir. Meta-analiz ile yapılan sistematik bir derlemede erken evre veya sınırlı evre akciğer kanseri hastalarının sigara kullanmaya devam etmesi tüm nedenlere bağlı ölüm olasılığının artması, tümör nüksü ve ikinci bir primer tümör gelişimi ile ilişkilendirildi (35). Sigara kullananlar sigarayı tam bırakmasalar bile, onları sigarayı bırakmaya teşvik etmek akciğer kanseri riskinin azalmasına neden olabilir. Gözlemsel bir çalışmada günde  $\geq 15$  sigara kullananlarda sigara miktarını en az %50 azaltmak ortalama 18 yıllık takipte akciğer kanseri riskini %27 azaltmıştır (36).

Sigara dumanı içinde birçok karsinojen kimyasal bulunmaktadır, en önemlileri benzo(a)piren dahil polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitratlar, 4-(metilnitrosamino)-1-(13-piridil-1-bütanon) gibi tütüne özgü N-nitrozaminler'dir. Tütüne bağlı DNA hasarı ve serbest radikal hasarı oluşur (37,38).

Sigara kullanımı tüm akciğer kanseri histolojik alt tipleri ile ilişkilidir, en sık ilişkili alt tip ise küçük hücreli akciğer kanseridir. Sigara kullanmayanlarda en sık görülen alt tip ise adenokarsinomdur fakat bu tipte bile en önemli risk faktörü sigara kullanımınıdır. Adenokarsinom alt tipinin sıklığı artmaktadır, bu durum sigaralarda filtre kullanımı ile ilişkilendirilmektedir (39,40). Filtre kullanımı ile büyük moleküller tutulurken daha küçük moleküllerin periferdeki akciğer dokusunda karsinojen etki yaratıp adenokarsinom zeminini hazırladığı düşünülmektedir.

Puro veya pipo içmek de akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir ancak risk sigaradan daha düşüktür (41,42).

Elektronik sigaralar nikotin içeren sıvıyı, yüksek ısı ile buharlaştırarak kullanıcının inhale etmesine uygun hale getiren cihazlardır. Buhar içinde nikotin dışında zararlı katkı maddeleri bulunur (propilen glikol [1,2-propandiol], formaldehit, asetaldehit, tütüne özgü nitrozaminler, kadmiyum, nikel, kurşun, PAH). Elektronik sigaranın akciğer kanseri insidansı üzerindeki etkisi, bu hastaların çoğunun daha önce sigara kullanıcısı olmasının kafa karıştırıcı etkileri nedeniyle tam olarak belirlenmemiştir. Elektronik sigara, daha az zararlı ön

görüsü ile geliştirilen bir ürün olsa da zararsız olduğu anlamına gelmemektedir (43,44).

Doğal kannabis (esrar) ilişkili akciğer kanseri riski sigara kullanımından daha azdır (45,46). Çeşitli raporlar esrar içenlerin bronş epitelinde, sigara kullananlarda görülen metaplastik premalign değişikliklere benzer histolojik ve moleküler değişiklikleri belgelemiştir (45–47). Riskin büyüklüğü tam olarak ölçülmemiş olsa da esrar kullanıcıları muhtemelen akciğer kanseri için yüksek risk altındadır (48,49).

### **2.1.2.2 Sigara Kullanımını Bırakmak**

Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %85-90'ı sigara kullanımı nedenlidir (50). Aktif sigara kullanımı akciğer kanserine neden olur, eski sigara kullanıcılarında akciğer kanseri riski hiç sigara kullanmayanlar ile kıyaslandığında artmıştır. Ayrıca aktif sigara kullanımının akciğer kanseri dışında diğer kanserler (örn. özefagus, oral kavite, larinks, farinks, mesane, pankreas, mide, böbrek, over, kolorektal ve servikal kanserler) ile de nedensel bir ilişkisi vardır (50). Sigara kullanımı neredeyse tüm organlara zarar verir, sigara kullanıcılarında mortalite hiç sigara kullanmayanlar ile kıyaslandığında artmıştır (51). Pasif sigara dumanına maruziyet akciğer kanseri riskini artırır (52). Bu problemi daha karmaşık hale getiren sigaranın içinde bulunan yüksek bağımlılık yapıcı bir madde olan nikotindir. Nikotin etkinliğini, santral sinir sisteminde ventral tegmental alandaki nikotinik asetilkolin reseptörlerini stimule ederek gösterir. Bu reseptörlerin nikotin ile stimülasyonu sonucunda nucleus accumbensden dopamin salınımı olur ve asetilkolin reseptörlerinde up-regülasyon (sayı ve fonksiyon kapasitesinde artış) meydana gelerek pozitif güçlendirici etki ortaya çıkar. Bu etki bağımlılık, tolerans gelişimi ve yoksunluk semptomlarına yol açmaktadır (53).

Onkologlar özellikle kanserli hastalarda sigara kullanımını bırakmayı cesaretlendirmelidir. 5-A çerçevesi kullanışlı bir araçtır (Ask about tobacco use: Tütün kullanımı sorgulayın, Advise quitting: Bırakmayı tavsiye edin, Assess readiness to quit: Bırakmaya hazır olup olmadığını değerlendirin, Assist smokers

ready to quit: Sigara kullanımını bırakmaya hazır sigara kullanıcılarına yardımcı olun, Arrange follow-up: takibi düzenleyin) (54). Bir dizi profesyonel kuruluş 2008'den beri 5A çerçevesi yaklaşımını, yoğun bir ayakta tedavi uygulamasında daha uygulanabilir olmak ve bakım ekibinin daha fazla üyesini dahil etmek amacıyla AAR yaklaşımına kısaltmıştır (Ask about tobacco use:Tütün kullanımı sorgulayın, Assist:İlaç reçete etmek de dahil olmak üzere bırakma tavsiyesi ve plan yapmada yardımcı olmayı önerin, Refer to behavioral support resources to continue treatment after the visit:vizitten sonra tedaviye devam etmek için davranışsal destek kaynaklarına sevk edin). Hastalar için en yararlı sonuç sigara kullanımını bırakmaktır. Sigara kullanımına devam etmek ikinci primer kanserler, tedavi komplikasyonları ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir (55). Bazı cerrahlar aktif sigara kullanıcılarını artmış post-operatif pulmoner komplikasyonlar nedeni ile tedavi etmeyeceklerdir (56). Bununla birlikte erken evre akciğer kanserinde, aktif sigara kullanıcıları uzamış sağkalım nedeniyle cerrahi dışında tutulmamalıdır. Davranışsal danışmanlık ile ilaç tedavisi kombinasyonu (FDA tarafından onaylı) sigara kullanımını bırakmayı sağlamada çok faydalı olabilir (57).

Sigara kullanımını bırakmaya yardımcı ilaçlar arasında nikotin replasman tedavileri (sakız, inhaler, pastil, nazal sprey, transdermal bant), Bupropion ve Varenicline bulunur (58,59). Vareniklin  $\alpha 4 \beta 2$  subüniteleri içeren nikotinic asetilkolin reseptörlerinin parsiyel agonistidir (60). Vareniklin bu reseptörlere bağlandığında nucleus accumbensden dopamin salınımına yol açar ve agonist etki gösterir. Nikotin, Vareniklin tedavisi altında nucleus accumbensden dopamin salınımında artışa yol açamaz ve böylece nikotinic asetilkolin reseptörleri üzerindeki etkisi bloke olmuş olur. Vareniklin hem agonist hem de antagonist etki sayesinde nikotin bağımlılığını azaltır ve yoksunluk semptomlarını hafifletir. Bupropion hidroklorid, non-trisiklik aminoketon grubu bir antidepresandır. Nucleus accumbensde dopaminin, nucleus ceruleusda noradrenalinin nöronal geri alımını inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir. Böylece noradrenerjik ve dopaminerjik etki ile nikotin yoksunluk semptomlarını azaltmaktadır. Nikotinin bağımlılığının temelinde yer alan dopamin salıveren nöronların da aktivitelerini azaltarak nikotinin pozitif güçlendirici etkisini azaltmaktadır (61). Bir çalışmada Cytisine'in nikotin replasman tedavisinden daha efektif olduğu öne sürülmüştür fakat bulantı-kusma ve uyku bozuklukları gibi daha fazla yan etki rapor edilmiştir

(62). Çalışmalar Varenicline'in sigara kullanımını bırakmada bupropion ve nikotin replasmanından daha iyi olduğunu göstermiştir (63–65) ama Varenicline'in relapsı önlemedeki etkinliği tam olarak kanıtlanamamıştır (66). FDA Varenicline ile ilgili nöropsikiyatrik semptomlar açısından dikkatli olunması için uyarmıştır. Varenicline görme bozuklukları, hareket bozuklukları, bilişsel değişiklikler ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir ve bu nedenle uzun yol şöforlerinde, pilotlarda ve hava trafik kontrolörlerinde kullanımı yasaklanmıştır (67). Varenicline'in diğer yan etkileri bulantı, anormal rüyalar, insomnia ve baş ağrısıdır (65,68,69). Bupropion da benzer nöropsikiyatrik semptomlara neden olabilir. Nikotin replasmanının Varenicline ve Burporion'a göre daha az yan etkisi bulunmaktadır (70). Potansiyel yan etkilerine rağmen ilaç tedavisi, motive hastalarda sigara kullanımı bırakmada faydalıdır (70).

### **2.1.2.3 Mesleki ve Çevresel Maruziyetler**

Çok sayıda mesleki ve çevresel maruziyet akciğer kanseri riskini artırır. Bu maruziyetlerin %5-10 oranında akciğer kanserine yol açtığı tahmin edilmektedir. En çok bilinen faktörler asbest ve radondur. Akciğer kanseri ile ilişkilendirilen diğer maruziyetler arasında arsenik, bis(klorometil) eter, krom, formaldehit, iyonize radyasyon, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, sert metal tozu ve vinil klorür bulunur. Bu faktörlerin çoğu akciğer kanseri oluşumu için tütün dumanı ile sinerjik olarak hareket eder, ayrıca sigara kullanmayanlarda bağımsız risk faktörleridir.

#### **2.1.2.3.1 Asbest**

Asbest maruziyeti akciğer kanseri için kanıtlanmış bir risk faktörüdür. İnterstisyel fibrozis (asbestozis) ile komplike olan asbest maruziyeti olan hastalarda akciğer kanseri oluşma olasılığı tek başına asbeste maruz kalan hastalara göre çok daha fazladır. Asbest maruziyeti sigara kullanımı ile aditif etki oluşturup akciğer kanseri riskini arttırabilir (71,72).

Doğal olarak oluşan bir silikat mineral olan asbest amfibol (amosite, krokidolit, tremolit) ve serpentin (krizotil) alt tiplerine sahiptir (73,74).

Asbeste mesleki maruziyet ile daha sonra akciğer kanseri gelişimi arasında açık bir ilişki vardır. Akciğer kanseri riski doz-bağımlıdır ve asbest fiberinin türüne göre değişir. Belirli bir maruziyet seviyesi için amfibol liflerine maruz kalan işçiler için risk, krizotil liflere maruz kalanlardan önemli ölçüde daha yüksek görünmektedir (75).

Asbeste mesleki olmayan ve düşük seviyeli maruziyetin akciğer kanseri riskini arttırma derecesi daha az tanımlanmıştır. Asbestin iyi durumda ve bozulmamış (yani solunamaz) olduğu bir binanın sakinlerine yönelik sağlık riski önemli olarak kabul edilmez (76).

### **2.1.2.3.2 Radon**

Uranyum-238 ve Radyum-226'nın gaz halinde bozunma ürünü olan radon, alfa parçacıklarının emisyonu yoluyla solunum epiteline zarar verebilir.

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Kanser Kontrol Planı'nda (2013-2018) radon gazının yıllardır bilinen önemli bir kanserojen olduğu ve doğal kaynaklardan yayıldığı yer almaktadır. Radon gazı akciğer kanserinde sigaradan sonra en önemli etken olup, akciğer kanserinin %3-15'inden sorumludur (77).

Mesleki olarak radon ve onun bozunma ürünlerine maruz kalan yeraltı uranyum madencilerinin akciğer kanseri riski artar (78) ve radon maruziyeti ile sigara içimi arasında interaktif bir etki vardır (79,80).

Radon toprakta, kayada ve yeraltı suyunda bulunur ve evlerde birikebilir. Bununla birlikte evdeki radon maruziyetiyle ilişkili risk çelişkili veriler karşısında belirsizliğini koruyor. Avrupa kaynaklı 13 tane vaka-kontrol çalışmasınının 2005 tarihli bir meta-analizi, evde tespit edilen radon miktarı ile akciğer kanseri gelişme riski arasında doğrusal bir ilişki olduğunu bildirmiştir (81). Bu meta-analize dayanarak radon maruziyetinin Avrupa'daki akciğer kanseri ölümlerinin %2'sinden sorumlu olabileceği tahmin edilmektedir (81).

### **2.1.2.3.3 Pişirme ve Isınma Nedenli Oluşan Duman**

İşlenmemiş biyokütle yakıtların (odun, kömür) kapalı ortamlarda yakılması, düşük-orta sosyoekonomik düzeydeki ülkelerde yemek pişirmek ve ısınmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun sonucunda oluşan duman, akciğer kanseri insidansında bir artış da dahil olmak üzere birçok solunum problemi ile ilişkilendirilmiştir. Ev içi hava kirliliği akciğer kanserinden ölümlerin %2'sinde etken olarak gösterilmiştir (82).

### **2.1.2.3.4 Hava Kirliliği ve Dizel Egzosu**

Endüstrinin yoğun ve trafiğin kalabalık olduğu yerleşim yerlerinde oluşan kentsel hava kirliliği ve fosil yakıtların yanmasıyla ortaya çıkan kanserojenler akciğer kanseri için risk oluşturmaktadır.

Dokuz Avrupa ülkesinde 300.000'den fazla kişiden ve 4.000.000 kişiyilından oluşan bir kohortun analizi, partikül madde hava kirliliği ile akciğer kanseri insidansı arasında önemli bir ilişki bulmuştur (83).

Çok sayıda çalışma, dizel egzozuna maruz kalmanın artan akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir ve bu risk maruz kalma derecesi ile orantılıdır (84,85).

### **2.1.2.4 Diğer Kanıtlanmış ve Olası Risk Faktörleri**

Radyasyon tedavisi: Akciğer kanseri dışındaki maligniteler nedeniyle radyoterapi tedavisi gören hastalarda sekonder olarak akciğer kanseri riski artabilir. Riskteki bu artış en çok sigara kullananlarda belirgindir. Gelişen teknoloji ve ekipmanlar sayesinde bu risk azaltılmıştır (86).

İnflamasyon ve bening akciğer hastalıkları: Çeşitli bening akciğer hastalıkları, kronik inflamasyonun aracılığı ile akciğer kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Uluslararası Akciğer Kanseri Konsorsiyumu tarafından yapılan bir araştırmada amfizem (OR 2.44, 95% CI 1.64-3.62), kronik bronşit (OR 1.47, 95% CI 1.29-1.68), pnömoni (OR 1.57, 95% CI 1.22-2.01), tüberküloz (OR 1.48,

95% CI 1.17-1.87) öyküsü olan hastalarda akciğer kanseri riskinin arttığı görülmüştür (87). Risk artışı, akciğer kanserinin tüm histolojik alt tiplerinde mevcuttu ve hiç sigara kullanımı olmayan kişiler ile güncel olarak sigara kullanan kişilerde benzerdi (hiç sigara kullanmayanlarda kronik bronşit hariç). KOAH birincil olarak sigara kullanımına bağlı oluşmakla birlikte KOAH'da sigaradan bağımsız olarak inflamasyon ve skarlaşma ilişkili akciğer kanseri gelişimi riskinde artış vardır (88–90). KOAH akciğer kanseri için sigara kullanımında sonra en yaygın bağımsız risk faktörüdür ve akciğer kanseri riskini 2 ila 5 kat artırır (91). Diffüz pulmoner fibrozisi olan kişilerde yaş, cinsiyet ve sigara içme öyküsü dikkate alındığında bile akciğer kanseri riski 8 ila 14 kat artmaktadır (92,93). İnterstisyel pulmoner fibrozis hastalarında myofibroblast/mezenkimal transizyon, myofibroblast aktivasyonu ve kontrolsüz proliferasyonu, endoplazmik retikulum stresi, büyüme faktörlerinin ekspresyonu, oksidatif stres ve birçok genetik, moleküler ve hücresel süreç akciğer kanseri gelişimini hızlandırmaktadır (94). Alfa-1 antitripsin eksikliği için bir allel taşıyıcılarında (genellikle S veya Z alleli) akciğer kanseri riski yaklaşık 2 kat artar (95).

**Genetik faktörler:** Akciğer kanserinde genetik faktörlerin rolü tam olarak anlaşılammıştır ancak kanıtlar bu faktörlerin katkısını göstermektedir. Akciğer kanseri hastalarının birinci derece akrabalarında akciğer kanseri gelişme riski artmıştır. Akciğer kanseri için pozitif bir aile öyküsü, akciğer kanseri gelişme riskinde 1.7 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (96). Risk, genç yaşta akciğer kanseri teşhisi konan hastaların akrabalarında ve ailesinin birden fazla üyesinde akciğer kanseri tanısı olan bireylerde daha da yüksektir (97). Genom çalışmaları (GWAS) 5p15, 15q25-26 ve 6q21 kromozom bölgelerini akciğer kanseri riskinde artış ile ilişkilendirmiştir. 5p15 bölgesi, hücre replikasyonunda yer alan telomeraz ters transkriptazını (TERT) kodlar. Bu bölge akciğer kanserinin gelişiminde, sigara içenlerde ve içmeyenlerde adenokarsinom gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. 15q25-26 kromozom lokusundaki mutasyonların, nikotin bağımlılığı ve akciğer kanserine yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir (98,99).

**Diyet ilişkili faktörler:** Aynı risk faktörlerine sahip (sigara ve diğer maruziyetler) kişilerde diyetteki farklılıklar, akciğer kanseri oluşumundaki heterojenliğin nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. Ekmek, pirinç, kırmızı et, süt ürünleri, bitkisel ve hayvansal yağların tüketimi akciğer kanseri riskini

arttırmaktadır. Sebzeler ve meyveler ise antioksidan özellikleri ile akciğer kanserine karşı koruyucu olabilir (100).

Vücut kitle indeksi: Çoklu gözlemsel çalışmalarda vücut kitle indeksi ile akciğer kanseri arasında ters bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (101–106). Büyük bir prospektif çalışmada vücut kitle indeksi ile akciğer kanseri insidansı arasında ters bir ilişki vardı, ortalama BMI kanser olmayanlarda 27.3 kg/m<sup>2</sup> iken ve akciğer kanseri teşhisi konanlarda 26.4 kg/m<sup>2</sup> idi (107). Başka bir raporda ise vücut kitle indeksi ile küçük hücreli akciğer kanseri arasında pozitif bir ilişki gözlemlenirken sigara kullanım davranışı düzeltildikten sonra vücut kitle indeksi ile akciğer adenokarsinomu arasında negatif bir ilişki vardı (108). Bu bulgular, akciğer kanserinin histolojik alt tipleri ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi netleştirmek için ek prospektif çalışmalara duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır.

B vitaminleri: Gözlemsel veriler B6 ve B12 takviyelerinin erkeklerde akciğer kanseri riskini arttırabileceğini göstermiştir, kadınlarda ise risk artışı görülmemiştir (109). B6 veya B12 vitamini içeren multi-vitaminlerin kullanımında ise risk artışı görülmemiştir.

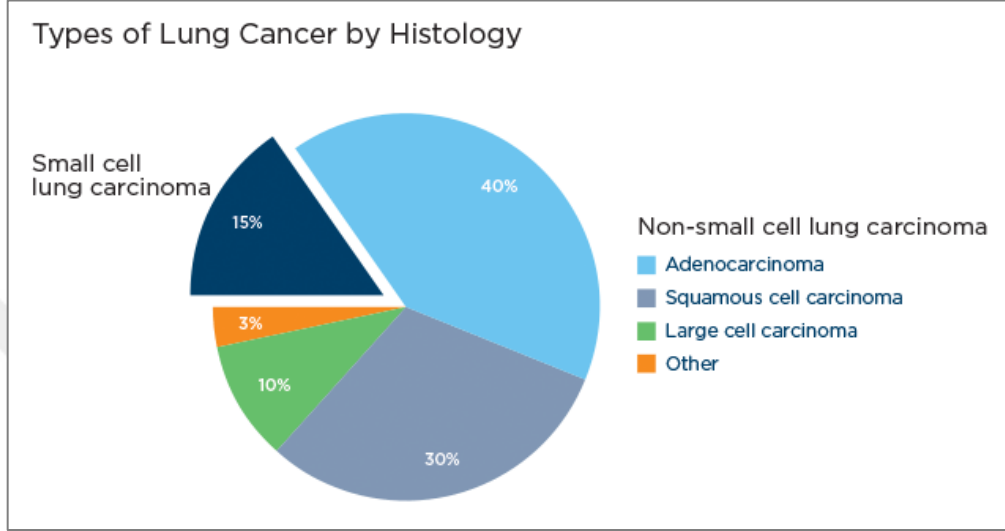
Beta-karoten takviyesi: Beta-karoten prelinik ve epidemiyolojik verilere dayalı olarak bir kemopreventif ajan olarak incelenmiştir fakat kemoprevensiyon çalışmalarının bir meta-analizinde yüksek doz beta-karoten takviyesinin sigara kullananlarda akciğer kanseri insidansını önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur (OR 1.24, 95% CI 1.10-1.39) (110).

Onkogenik virüsler: Akciğer kanseri, HIV ile enfekte bireylerde AIDS'den bağımsız olarak en sık görülen malignitedir (111). HIV ile enfekte bireylerde akciğer kanseri insidansı, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş popülasyonlarla karşılaştırıldığında yaklaşık 2 ila 4 kat artmıştır (112,113). Bu artış antiretroviral tedavinin başlamasından önce ve sonra nispeten sabit kalmıştır. HIV ile enfekte bireylerde akciğer kanseri, normal popülasyona kıyasla daha genç yaşlarda gelişmektedir. Akciğerin skuamöz hücreli karsinomunda Human Papilloma Virüs'ün (HPV) potansiyel nedensel rolü serviks, anorektum, cilt, özefagus ve üst solunum yollarının skuamöz hücreli karsinomlarında HPV DNA'nın varlığı nedeniyle varsayılmıştır (114). Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalardan



alınan örnekleri analiz eden çalışmalar ise HPV'nin akciğer kanserinde rolü açısından karışık sonuçlar vermiştir (115–118).

### 2.1.3 PATOLOJİ



**Şekil 4:** Akciğer kanserinde histolojik tiplerin oranı

Akciğer kanserinin histolojik alt tipinin tanımlanması, invazyon boyutunun belirlenmesi, primer kanser mi yoksa metastatik kanser mi olup olmadığının belirlenmesi, cerrahi sınırların değerlendirilmesi (örn. pozitif veya negatif cerrahi sınır) ve moleküler tanısal çalışmalar yaparak gen varyantlarının olup olmadığının saptanması (örn. epidermal growth faktör mutasyonları [EGFR]) amacıyla patolojik değerlendirme yapılmalıdır (119).

Preoperatif değerlendirme şu tetkikleri içerir : bronşial fırçalama, bronşial yıkama, balgam, ince iğne aspirasyon biyopsisi, kalın iğne biyopsi, endobronşial biyopsi ve transbronşial biyopsi (120,121). İleri evre cerrahi olarak rezeke edilmesi mümkün olmayan tümörlerde minimal invaziv teknikler kullanılabilir (122), ancak küçük biyopsiler veya sitoloji kullanıldığında tanı konulmasında zorluklar yaşanabilir. Evreleme ve tedavi seçeneklerini belirlemek için mediastinal lenf nodları sistematik olarak örneklenir. Cerrahi rezeksiyon sınırının belirlenmesi, cerrahi sırasında saptanan insidental nodüllerin tanımlanması veya

bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi için lobektomi veya pnömonektomi spesmenleri intraoperatif olarak değerlendirilir.

Postoperatif değerlendirme ile tümör tipinin sınıflandırılması, evreleme ve prognostik faktörler için gerekli patolojik özelliklerin belirlenmesi sağlanır. Cerrahi patoloji raporu, WHO akciğer tümörlerinin patolojik sınıflamasına göre yazılmalıdır (123,124).

Akciğer kanserinin histolojik olarak 4 ana tipi vardır: adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom. WHO akciğer kanserini biyolojik özelliklerine, tedavi seçeneklerine ve prognozlarına göre iki büyük sınıfa ayırır: KHDAK ve KHAK (123,124). KHDAK tüm akciğer kanserlerinin %80'ini oluşturur, iki büyük tipi vardır: 1-Non-skuamöz karsinom (adenokarsinom, büyük hücreli karsinom, diğer subtipler); 2) Skuamöz hücreli (epidermoid) karsinom (125,126). Adenokarsinom ABD'de en sık görülen alt tiptir ve hiç sigara kullanmayanlarda en sık saptanan histolojidir. Türkiye'de KHDAK %79,3 (adenokarsinom %47, skuamöz hücreli karsinom %37), KHAK %16,3 oranında görülmektedir (127).

Daha önce küçük biyopsilerde KHDAK ve KHAK ayrımı dışında tanı koymanın klinik bir önemi yoktu. Son yıllarda ise akciğer kanseri tedavisi ve prognozunun tümörün histolojik ve genetik özelliklerine göre belirlenmesi, bu durumu dramatik olarak değiştirmiştir. Spesifik histolojik alt tipler için onay almış tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması ile tümörün histolojik alt tiplendirilmesinin yapılması önem kazanmıştır. EGFR mutasyonları ile ALK ve ROS-1 rearanjmanlarının adenokarsinomda bulunması, pemetreksedin ileri evre adenokarsinomlarda skuamöz hücreli karsinomlardan daha etkili olması, bevacizumabın skuamöz hücreli karsinomda kontrendike olması, programlı hücre ölümü ligandı (PDL) antikoru nivolumabın ileri evre skuamöz hücreli karsinomlarda onay alması ile patoloğun skuamöz hücreli karsinom ile adenokarsinom ayırımını yapması zorunlu hale gelmiştir (128–131)

Akciğer karsinomlarının çoğu ileri evrede saptandığı için genellikle küçük biyopsi veya sitoloji örnekleri ile tanı konur. Bu küçük doku örnekleri, histolojik alt tiplendirme ile birlikte moleküler testler için de kullanılacağından dikkatli yönetilmelidir.

WHO 2015 yılı akciğer tümörlerinin patolojik sınıflaması küçük biyopsi ve sitoloji örneklerine standart kriterler ve terminoloji getiren ilk WHO sınıflamasıdır (128,132). Daha önceki WHO sınıflamaları rezeksiyon spesmenlerini esas almaktaydı.

Küçük biyopsilerde skuamöz hücreli karsinom veya adenokarsinom kesin tanısı, keratinize skuamöz hücreli karsinom veya glandüler patern (lepidik, asiner, papiller veya mikropapiller) gösteren adenokarsinom izlendiğinde konulabilir. Küçük biyopsilerde kesin skuamöz veya adenokarsinom morfolojisi bulunmayan küçük hücreli dışı karsinom (KHDK) vakalarına tanı için immünohistokimyasal boyama uygulanmalıdır fakat bu çalışma moleküler testlere yetecek kadar doku bırakmak için mümkün olduğu kadar sınırlı olmalıdır. İlk değerlendirmede sadece bir adenokarsinom belirteci (TTF-1) ve bir skuamöz hücreli karsinom belirteci (p40 veya p63) kullanılması önerilmektedir (133–136). Bir adenokarsinom belirteci (TTF-1) ve/veya Musin pozitif + skuamöz hücreli karsinom belirteci (p40 veya p63) negatif vakalar KHDAK, öncelikle adenokarsinom lehine olarak adlandırılmalıdır. Bir skuamöz hücreli karsinom belirteci pozitif (p40 veya p63) + adenokarsinom belirteci (TTF-1) ve/veya Musin negatif vakalar KHDAK, öncelikle skuamöz hücreli karsinom lehine olarak adlandırılmalıdır. Hücre topluluğunun bir kısmında TTF-1 pozitif iken diğer kısmında p40 pozitif ise adenoskuamöz karsinomu tanısını düşündürür ancak bu tanı sadece rezeksiyon spesmeninde verilebilir (137).

Adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom morfolojisi göstermeyen ve immunhistokimyasal belirteçlerle de reaksiyon vermeyen tümörler spesifiye edilemeyen küçük hücreli dışı karsinom (KHDK-NOS) olarak adlandırılır. KHDK-NOS tanısı konulurken diğer akciğer kanserleri, metastatik melanom, lenfomalar, sarkomlar ve metastazlar da göz önünde bulundurulmalıdır (133–135).

### **2.1.3.1 Adenokarsinom**

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısını invaziv adenokarsinomlar oluşturur. Genellikle periferik veya subplevral yerleşimli ve küçük lezyonlardır fakat büyük boyutlu olabilirler ve santral yerleşim gösterebilirler. Adenokarsinom

kategorileri şunları içerir: 1) Adenokarsinoma in situ (AIS) 2) Minimal invaziv adenokarsinom (MIA) 3) İnvaziv adenokarsinomlar. WHO 2015 yılı akciğer tümörlerinin patolojik sınıflamasında adenokarsinom tanımı, glandüler farklılaşma veya müsin üretimi olan malign epitelyal tümörlerden pnömosit belirteçlerini (örn. TTF-1, Napsin A) eksprese eden tümörleri de kapsayacak şekilde genişletilmiştir. WHO 2015 yılı akciğer tümörlerinin patolojik sınıflamasında akciğer adenokarsinomları ile ilgili 2004 sınıflamasına göre farklılıklar aşağıdakilerdir (128,132,137);

1- Bronkoalveoler karsinom terimi kalkmıştır.

2- Mikst alt tip adenokarsinom terimi kalkmıştır

3- Adenokarsinoma in situ, atipik adenomatöz hiperplazi ile birlikte preinvaziv lezyonlar başlığı altına ilave olmuştur.

4- Minimal invaziv adenokarsinom terimi ilave olmuştur.

5- İnvaziv adenokarsinomlar baskın paterne göre sınıflandırılmıştır.

6- İnvaziv adenokarsinomların non-invaziv komponenti için lepidik terimi kullanılmıştır. "Lepidik" terimi tümör hücrelerinin intakt alveolar septa boyunca invaziv olmayan çoğalmasını tarif etmektedir.

7- Daha önce musinöz bronkioloalveoler karsinom olarak sınıflandırılan tümörler invaziv musinöz adenokarsinom olarak sınıflandırılmıştır.

8- Şeffaf hücreli ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinom terimi kalkmıştır. Bunlar histolojik özellik olarak kabul edilmiştir.

9- Musinöz kistadenokarsinom terimi kalkmıştır, bu tümörler kolloid adenokarsinom olarak sınıflandırılmıştır.

10-Büyük hücreli karsinom olarak sınıflandırılan tümörler eğer pnömosit belirteçleri eksprese ediyorlar ise solid adenokarsinom olarak sınıflandırılmıştır.

AIS alveolleri döşeyen pnömositlerin neoplastik proliferasyonundan oluşan, lepidik büyüme paterni gösteren, invazyon göstermeyen, 3 cm'den büyük olmayan tümörleri tarif etmektedir. Genellikle non-musinözdür fakat musinöz de olabilir (137). AIS tamamen rezektive edilirse %100 sağkalım elde edilir.

MIA lepidik büyüme paterni baskın, 5mm'den büyük olmayan invaziv komponent içeren, 3 cm'den büyük olmayan soliter adenokarsinomları tarif etmektedir. Genellikle non-müsinöz fakat müsinöz de olabilir. Lenfatik, vasküler ya da plevra invazyonu ya da tümör nekrozu varlığında minimal invaziv adenokarsinom tanısı verilemez. MIA tam cerrahi rezeksiyonu sonrası %100'e yakın sağkalım oranları bildirilmiştir (138,139).

AIS ve MIA tanısı için tümör sınırlarını gösteren cerrahi rezeksiyon spesmenleri gereklidir, küçük biyopsiler tanı için uygun değildir.

İnvaziv adenokarsinomlar, yeni sınıflamada ayrıntılı bir histolojik alt tiplendirme yapıldıktan sonra baskın paterne göre sınıflandırılmıştır ve mix adenokarsinom terimi kaldırılmıştır. Her bir paternin oranı %5'lik intervaller ile belirtilmelidir. Mikropapiller patern de yeni bir histolojik alt tip olarak sınıflamaya dahil edilmiştir. İnvaziv adenokarsinomun major histolojik alt tip paternleri şunlardır: lepidik, asiner, papiller, solid ve mikropapiller (140). Bu paternlerin tipi ve rezeksiyon spesmenlerindeki oranları prognostik öneme sahiptir (141–143). Lepidik paternde iyi prognoz gözlemlenirken, asiner ve papiller paternlerde orta derecede prognoz gözlemlenir. Kribriiform patern kötü prognoz ile ilişkili yüksek grade asiner patern olarak tanımlanmıştır (144). Mikropapiller ve solid paternler ise kötü prognoz ile ilişkilidir (145). Mikropapiller patern varlığı sınırlı rezeksiyon yapılmış hastalarda rekürrens ve total sağ kalımda azalma ile ilişkili iken solid patern baskınlığı erken, ekstratorasik, multiple metastazların ve rekürrens sonrası azalmış sağ kalımın bağımsız belirleyicisidir (146). Yeni çalışmalar mikropapiller veya solid paterni baskın adenokarsinomların, asiner veya papiller paterni baskın adenokarsinoma göre adjuvan kemoterapiye daha iyi yanıt verdiğini bildirmiştir (147).

İnvaziv adenokarsinomun diğer histolojik alt tipleri şunlardır: invaziv müsinöz adenokarsinom, kolloid adenokarsinom, fetal adenokarsinom ve enterik adenokarsinom. İnvaziv müsinöz adenokarsinom ve kolloid adenokarsinomda prognoz değişken olup, orta ve kötü dereceli prognoz bildirilmiştir (133,134,148). İnvaziv müsinöz adenokarsinomlar (eski adıyla müsinöz bronkioloalveoler karsinomlar) TTF-1 ekspresyonunun nadir olması, sık multisentrik akciğer lezyonları ve KRAS mutasyonlarının sık olması ile non-müsinöz invaziv

adenokarsinomlardan farklılık gösterir. Tümör hücreleri sitolojik olarak apikalde bol miktarda mucus içermesi ve bazale yerleşmiş küçük nükleusu ile kolumnar epitel morfolijisi gösterir. Genellikle lepidik paterne sahip olsalar da papiller, mikropapiller, kribroform paternler de yaygındır fakat WHO bu tümörlerin büyüme paternlerine göre derecelendirmesi hakkında bir öneride bulunmamıştır.

Spread through air spaces (STAS) mikropapiller topluluklar, solid adalar veya tek hücreler şeklinde ana tümör sınırından hava boşluklarına tümör yayılımını ifade eden yeni bir invazyon paterni tanımıdır. STAS sınırlı rezeksiyon yapılmış erken evre adenokarsinomlarda yüksek nüks oranları ve kötü dereceli prognoz ile ilişkilidir (149,150). Vasküler ve plevral invazyona benzer olarak rapor edilmelidir (137).

### **2.1.3.2 Skuamöz Hücreli Karsinom**

Skuamöz hücreli karsinom (SCC), 1980'lerin ortalarından önce yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda akciğer kanserinin en sık görülen histolojik tipi idi (günümüzde en sık görülen adenokarsinomdur). SCC'lerin çoğu (%60-80) trakeobronşiyal ağacın proksimal kısımlarında skuamöz metaplazi-displazi-karsinom in situ sekansı ile ortaya çıkar, periferal lezyon olarak ortaya çıkması giderek artmaktadır (151).

WHO 2004 yılı akciğer tümörlerinin patolojik sınıflamasında SCC papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli ve bazaloid olarak alt tiplere ayrılmıştır. Şeffaf hücre değişikliği adenokarsinomlarda da izlendiğinden artık bir histolojik alt tip olarak kullanılmamakta ve sitolojik bir özellik olarak kabul edilmektedir (152). Küçük hücreli terimi de terminolojik olarak karışıklık yarattığından artık kullanılmamaktadır.

WHO 2015 yılı akciğer tümörlerinin patolojik sınıflamasında SCC histolojik alt tipleri şunları içerir: kratinize, non-kratinize, bazaloid. SCC tanısı tümör hücreleri tarafından keratin üretiminin varlığına, intersellüler desmozomlara (intersellüler köprüler) ve immünohistokimyasal boyamalara dayanır. Tümör herhangi bir oranda keratinizasyon içeriyorsa kratinize, keratinizasyon içermiyor fakat immünohistokimyasal olarak SCC belirteçleri ile (örn. p40 veya p63)

boyanıyorsa non-keratinize, %50'den fazla bazaloid komponent içeriyorsa bazaloid skuamöz hücreli karsinom olarak adlandırılır. SCC histolojik alt tiplerin prognostik önemi yoktur. Bazaloid SCC'nin kötü prognozlu olduğunu gösteren çalışmalar olsa da diğer çalışmalarda bu doğrulanamamıştır (133,134). SCC'de tümör tomurcuklanması ve küçük yuvalanma boyutu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş histolojik özelliklerdir (153).

### **2.1.3.3 Büyük Hücreli Karsinom**

Büyük hücreli karsinom (LCC) ışık mikroskobu ve immünohistokimya ile glandüler, skuamöz veya nöroendokrin diferansiyasyon saptanmayan ve küçük hücreli karsinomun sitolojik özelliklerinin görülmediği malign epitelyal bir neoplazmdir. LCC genellikle belirgin nekrozu olan büyük periferik bir kitle olarak ortaya çıkar.

WHO 2004 yılı akciğer tümörlerinin patolojik sınıflamasında LCC büyük hücreli nöroendokrin karsinom, şeffaf hücreli karsinom, bazaloid karsinom, lenfoepitelyoma benzeri karsinom ve rabdoid özellik gösteren büyük hücreli karsinom gibi histolojik alt tipler içeriyordu. Yeni sınıflamada immünohistokimyasal belirteçlerin kullanılması ile bu alt tiplendirme terkedilmiştir. WHO 2015 yılı akciğer tümörlerinin patolojik sınıflamasında kötü diferansiye karsinomlar yeniden sınıflandırılmıştır; p40 ekspresyonu varsa skuamöz hücreli karsinom, TTF-1 ekspresyonu varsa solid adenokarsinom, kromogranin ve sinaptofizin ile boyanma varsa nöroendokrin karsinom olarak kabul edilmişlerdir (141). LCC tanısı, kötü diferansiye karsinomların immünohistokimyasal belirteçlerden yoksun olması ve null fenotipe sahip olması ile konur. LCC bir dışlama tanısı olduğundan küçük biyopsiler veya sitoloji spesmenleri ile tanı koymak uygun değildir, tanı için cerrahi rezeksiyon spesmenleri gereklidir.

### **2.1.3.4 Nöroendokrin Tümörler**

WHO 2004 yılı akciğer tümörlerinin patolojik sınıflamasında karsinoid tümörler, küçük hücreli karsinom (KHK) ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) ayrı gruplarda sınıflandırılırken 2015 yılındaki sınıflamada

nöroendokrin tümörler başlığı altında sınıflandırılmıştır. Nöroendokrin akciğer tümörlerinin tanısı genellikle ışık mikroskobu ile konur. Nöropeptitler için immünohistokimyasal boyama (örn. CD56, kromogranin, sinaptofizin) zor vakalarda yardımcı olabilir ancak tanı için gerekli değildir. Nöroendokrin tümörleri birbirlerinden ayırt edebilmek için nekroz, mitotik aktivite, Ki-67 skorunun belirlenmesi genellikle yeterlidir. Küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar, akciğer karsinoid tümörlerine kıyasla klinik olarak daha agresif bir seyir ve patolojik olarak çok daha yüksek bir mitotik hız ile karakterizedir (141).

Akciğer karsinoid tümörleri, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve küçük hücreli karsinomdan daha düşük dereceli iyi diferansiye nöroendokrin epitelyal malignitelerdir. Karsinoid tümörler akciğerin orta bölgesinde periferik yerleşimli veya santral yerleşimli olabilir. Karsinoid tümörler tipik (düşük dereceli) ve atipik (orta dereceli) olarak ikiye ayrılır, bu ayrım nekroz ve mitotik aktivite özelliklerine göre yapılır. Tipik karsinoid tümör tanısı karsinoid morfoloji, <2 mitoz/2 mm<sup>2</sup>, nekroz yokluğu ile konur. Atipik karsinoid tanısı karsinoid morfoloji ile birlikte 2-10 mitoz/2 mm<sup>2</sup> veya nekroz varlığı ile konur. Küçük biyopsilerde nekroz içeren alan veya mitotik aktivitenin en hızlı olduğu alan örneklenmemiş olabilir, bu durumda tipik-atipik ayrımını yapabilmek için cerrahi rezeksiyon spesmeni gereklidir. Ki-67 skoru (bir proliferasyon belirteci) atipik karsinoid tümörlerde daha yüksek olma eğilimindedir ancak atipik-tipik karsinoid tümörlerin ayrımında mitoz ile kıyaslandığında güvenilir olduğu gösterilmemiştir. Ki-67 skorunun en önemli fonksiyonu akciğer karsinoid tümörlerini BHNEK veya KHK'den ayırmadır, bu özellikle küçük biyopsilerde yararlıdır (154). Akciğer karsinoid tümörlerinin çoğu genellikle erken evrede tanı aldığı için primer tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyondur.

BHNEK tanı kriterleri: 1) organoid, palizatlanan, trabeküler veya rozet benzeri büyüme paternleri ile karakterize nöroendokrin morfoloji 2) KHK'a uymayan sitolojik özellikler; büyük tümör hücre boyutu, poligonal şekil, orta-bol sitoplazma, kaba veya veziküler nükleer kromatin ve sık nükleoller 3) yüksek mitoz oranı (2 mm<sup>2</sup>'de 10 veya daha fazla mitoz, ortalama genellikle 2 mm<sup>2</sup> başına 60 mitoz) 4) sık nekroz 5) kromogranin, sinaptofizin, CD56 veya INSM1'den en az birinin pozitif olması ile nöroendokrin differansiyasyonun



immünohistokimyasal olarak doğrulanması (133,134). Bu tümörler genellikle yüksek derecedir, en sık olarak periferik yerleşim gösterirler ve agresif bir klinik seyir ile ilişkilidirler. BHNEK'in KHDAK benzeri tümörlerden KHAK benzeri tümörlere kadar değişen heterojen bir grup olduğu düşünülmektedir. KHDAK'a benzer BHNEK daha yüksek KRAS mutasyonlarına sahipken, KHAK'a benzer BHNEK daha yüksek Rb mutasyonu insidansına sahiptir. Bu bulguların tümör sınıflandırması ve terapötik seçenekler için önemi, daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğinden hala bilinmemektedir (155).

### **2.1.3.5 Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu (KHK)**

KHK, tüm akciğer karsinomlarının yaklaşık %15'ini oluşturur. KHK çoğu vakada santral perihiler yerleşimli tümör olarak ortaya çıkar. KHK vakalarının yaklaşık %5'i skuamöz hücreli karsinom veya adenokarsinom gibi KHDAK elementleri içerebilir, bu durumda kombine KHK olarak adlandırılır.

KHK genellikle ileri evrede tanı alır bu nedenle küçük biyopsi veya sitoloji spesmenleri ile tanı konulur. Bu küçük örneklerde tanı oldukça güvenilirdir. İmmünohistokimyasal boyama tanı koymada oldukça faydalı olmakla birlikte tanıda en çok hematoksilen-eozin boyama kullanılır. Pansitokeratin neredeyse vakaların tamamında, en az bir nöroendokrin belirteç (kromogranin, sinaptofizin, CD56 veya INSM1) vakaların %90'dan fazlasında pozitifdir (135).

KHK yuvarlak-iğsi şekilli, dar sitoplazmalı, ince granüler kromatine sahip nukleuslu, nükleolsüz veya belirsiz nükleollü küçük tümör hücrelerinden oluşur. Nekroz sıktır. Mitoz aktivitesi karakteristik olarak çok yüksektir (2 mm<sup>2</sup>'de 11 veya daha fazla mitoz, ortalama genellikle 2 mm<sup>2</sup> başına 80 mitoz) 2 mm<sup>2</sup>'lik alanda ortalama 80 veya daha fazla mitoz vardır (156). Ki-67 skoru tipik olarak yüksektir (%70-90).

### **2.1.3.6 Adenoskuamöz Karsinom**

Adenoskuamöz karsinomlar, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom komponentlerinin %10'dan fazla bulunduğu karsinomlar olarak

tanımlanır. Morfolojik olarak glandüler patern ve keratinizasyonun birlikte görülmesi ile tanı konulabilir, diferansiyasyon net değil ise immünohistokimya boyamada bir hücre topluluğunun TTF-1 pozitif olması başka bir hücre topluluğunun p40 pozitif olması adenoskuamöz karsinom tanısını destekler.

Akciğer kanserleri içinde %0.4-4 oranında görülür. Adenoskuamöz karsinom agresif bir tümördür, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomun her ikisinden de daha kötü bir prognoza sahiptir (157,158). Bu tanı küçük biyopsi ve sitolojide sadece yorum olarak yer alabilir, kesin tanı için cerrahi rezeksiyon spesmenleri gereklidir. Adenokarsinom komponenti içerdikleri için bu tümörlere moleküler testler yapılması önerilir.

### **2.1.3.7 Sarkomatoid Karsinomlar**

Sarkomatoid karsinom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının heterojen bir grubunu temsil eder. Bu tümörler malign epitelyal bileşene sahip olmakla birlikte sarkomları düşündüren özellikler ile karakterize edilirler. Tanı için farklı histolojik komponentleri göstermek gerektiğinden küçük biyopsiler ve sitoloji yetersiz kalır, cerrahi rezeksiyon spesmenleri gereklidir. Bu karsinomların üç histolojik alt tipi vardır: pleomorfik karsinom, karsinosarkom, pulmoner blastom. WHO 2015 yılı akciğer tümörlerinin patolojik sınıflamasında bu kategoride değişiklik olmamakla birlikte, genetik değişiklikleri saptamak için bu tümörlere moleküler testler yapılması önerilmektedir. Sarkomatoid karsinomlar tüm akciğer kanserlerinin %1'den azını oluşturur ve kötü prognozludur (141,159).

Pleomorfik karsinom, %10'dan fazla işsi hücreli karsinom ve/veya dev hücreli karsinom komponentine ek olarak skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom veya büyük hücreli karsinom varlığı ile karakterize edilir. Karsinosarkom; rabdomiyosarkom, osteosarkom veya kondrosarkom gibi sarkomatöz bir komponente ek olarak tipik bir karsinomun (skuamöz veya adenokarsinom) varlığı ile tanımlanır. Pulmoner blastom, fetal adenokarsinom görünümüne sahip bir adenokarsinom komponentine ve primitif mezenkimal stromaya sahip bifazik malignitedir.

### 2.1.3.8 İmmünohistokimya Boyama

Akciğer kanserine histolojik biyopsi veya sitolojik temelli örnekler ile patolojik olarak tanı konulmaktadır. WHO 2015 yılı akciğer tümörlerinin patolojik sınıflamasında akciğer kanseri tanısı, sadece rezeksiyon örneklerinde değil küçük biyopsi ve sitoloji örneklerinde de ele alınmıştır (133). Bu örnekler immunohistokimya boyama dışında tedavi hedefinde yer alan moleküllerin analizi için de kullanılacağından, biyopsilerin yönetimi önemlidir.

IHC boyama ile histolojik alt tipin belirlenmesinden önce tüm materyalin morfolojik bulguları, histolojik (hematoksilen&eoziin veya diğer ilgili boyalar ile boyama) özellikleri, klinik bulgular, görüntüleme çalışmaları ve hasta öyküsü değerlendirilmelidir. Sitoloji, adenokarsinom-skuamöz hücreli karsinom ayrımında belki yeterli olabilir (160). Eğer gerekli ise adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom, metastatik malignite ve primer plevral mezotelyoma ayrımı için IHC boyama kullanılmalıdır. IHC boyama, kötü diferansiye KHDAK küçük biyopsi ve/veya sitoloji örneklerinde kullanışlıdır (161). Skuamöz hücreli karsinomlar sıklıkla TTF-1 negatif p40 (alternatif olarak p63) pozitif iken, adenokarsinomlar genellikle TTF-1 pozitifdir (162). Bu iki marker, adenokarsinom-skuamöz hücreli karsinom ayrımı için yeterli olabilir (161). Diğer markerlar (örn. p40, Napsin A) da adenokarsinom-skuamöz hücreli karsinom ayrımı için yararlı olabilir (163). Napsin A, akciğer adenokarsinomlarının %80'inden fazlasında pozitifdir. NSCC NOS (başka türlü adlandırılmayan KHDK) olarak sınıflandırılan küçük biyopsi örnekleri, TTF-1 (alternatif olarak Napsin A) ve p40 (alternatif olarak p63) paneli ile adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom tanılarından birine düzeltilebilir. Adenokarsinomlarda p63, TTF-1 veya Napsin-A ile birlikte boyanabildiği için dikkatli olunmalıdır.

Eğer akciğer karsinomunun primer orijini belli değil ise IHC paneli, akciğere metastaz yapabilen karsinomları değerlendirmeye uygun içerikte olmalıdır. İlk boyama için uygun IHC panel içeriği sadece küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarını değerlendirebilecek kapsamda olmalıdır, eğer boyama negatif ise panel içeriği olası metastazları değerlendirebilmek için genişletilmelidir. TTF-1 primer akciğer adenokarsinomlarını metastatik adenokarsinomlardan ayırmada da oldukça önemlidir çünkü primer non-müsinöz

adenokarsinomlarının çoğu (%70-90) TTF-1 pozitifdir. TTF-1, skuamöz hücreli karsinomlarda karakteristik olarak negatiftir (161). Bununla birlikte TTF-1, tiroid kanserinde ve nadiren bazı organların kanserlerinde de pozitifdir (164). Ayrıca tiroid kanserinde tiroglobulin ve PAX8 pozitifliği görülür iken bu belirteçler akciğer kanserinde negatiftir. Metastatik akciğer karsinomlarının orijinini belirlemede immünmarkerlar kullanışlı olabilir; meme karsinomu: ERalfa, PR, GCDFP-15, mammaglobin, GATA-3; renal hücreli karsinom: PAX8; papiller seröz karsinom: PAX8, PAX2, ER; gastrointestinal traktus adenokarsinomu: CDX2; prostat glandı adenokarsinomu: NKX3.1. Tipik ve atipik karsinoid tümörlerde kromogranin ve sinaptofizin pozitif iken, KHAK'de %25 oranında negatiftir.

Malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomu ayrımı klinik belirtiler, görüntüleme ve (gerekli ise) dokuyu moleküler testler için korumak amacıyla sınırlandırılmış immünmarker paneli kullanılarak yapılabilir. Adenokarsinom için sensitif ve spesifik sık kullanılan immünmarkerlar şunlardır: pCEA, Claudin4, TTF-1 ve Napsin-A. Mezotelyoma için sensitif ve spesifik immünmarkerlar ise şunlardır: WT-1, calretinin, sitokeratin 5/6 ve D2-40 (podoplanin antikoru) (165).

KHDAK tanısında sitoloji güvenilirdir fakat KHAK tanısını sitoloji ile koymak zordur (120). KHAK tanılı hastaların çoğu karakteristik BT görüntüleme ve klinik bulgularına (örn. masif lenfadenopati, mediastinal invazyon) sahiptir. KHAK'lerinin çoğunda TTF-1 pozitif iken CK34βE12 ve p63 tipik olarak negatiftir (166). Ayrıca KHAK'lerinin çoğunda nöroendokrin diferansiyasyon markerları (kromogranin, sinaptofizin dahil) pozitifdir. Nöroendokrin diferansiyasyonu doğrulamak için IHC, sadece uygun morfolojik özellikler (benekli kromatin paterni, nükleer molding, periferik palisadlanma) var ise kullanılmalıdır. Nöroendokrin diferansiyasyonu belirlemede kullanılan markerlar şunlardır: NCAM (CD56), kromogranin ve sinaptofizin. Eğer boyanma tümör hücrelerinin %10'undan daha fazlasında muğlak değil ise bir markerın pozitif olması tanı için yeterlidir.

## DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ 2015 YILI AKCİĞER KARSİNOMLARININ PATOLOJİK SINIFLAMASI

<b>ADENOKARSİNOM</b>
Lepidik adenokarsinom Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom Solid adenokarsinom İnvaziv musinöz adenokarsinom -Mix invazive musinöz ve non-musinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Enterik adenokarsinom Minimal invaziv adenokarsinom -Non-musinöz -Musinöz Preinvaziv lezyonlar -Atipik adenomatöz hiperplazi -Adenokarsinoma in situ <ul style="list-style-type: none"><li>• Non-musinöz</li><li>• Musinöz</li></ul>
<b>SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM</b>
Keratinize skuamöz hücreli karsinom Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom Bazaloid skuamöz hücreli karsinom Preinvaziv lezyon -Skuamöz hücreli karsinom in situ
<b>NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER</b>
Küçük hücreli karsinom -Kombine küçük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom -Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Karsinoid tümörler -Tipik karsinoid tümör -Atipik karsinoid tümör Preinvaziv lezyon -Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücreli hiperplazi
<b>BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM</b>
<b>ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM</b>
<b>SARKOMATOİD KARSİNOM</b>
Pleomorfik karsinom -İğsi hücreli karsinom -Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom
<b>DİĞER VE SINIFLANDIRILAMAYAN KARSİNOMLAR</b>
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom NUT karsinom
<b>TÜKÜRÜK BEZİ BENZERİ TÜMÖRLER</b>
Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelial-miyoeptelyal karsinom

**Tablo 1:** WHO (2015) Akciğer karsinomlarının patolojik sınıflaması

## 2.1.4 KLİNİK BELİRTİLER VE BULGULAR

Akciğer kanserli hastaların çoğunda, hastalık başvuru anında ilerlemiş durumdadır. Bu durum hastalığın lokal ileri evre veya mestastaik evreye kadar asemptomatik seyretmesi nedenlidir. Yüksek riskli hastalar ise düşük doz bilgisayarlı tomografi ile taranarak asemptomatik dönemde tanı alabilir.

Semptomlar tümörün lokal etkileri, tümörün bölgesel veya uzak yayılımı veya paraneoplastik sendromlar nedeni ortaya çıkmaktadır. Tarama yapılmayan hastaların yaklaşık 3/4'ü tanı anında bir veya daha fazla semptoma sahiptir. Bir çalışma, başvuru sırasındaki en yaygın semptomların öksürük (%55), dispne (%45), ağrı (% 38) ve kilo kaybı (%36) olduğunu kaydetmiştir (167).

Akciğer Kanserinin Klinik Belirtileri	
Semptom	Sıklık (%)
Öksürük	45-74
Kilo kaybı	46-68
Dispne	37-58
Göğüs ağrısı	27-49
Hemoptizi	27-29
Kemik ağrısı	20-21
Ses kısıklığı	8-18

**Tablo 2:** Akciğer kanserinin klinik belirtileri

#### 2.1.4.1 İntratorasik klinik bulgular

Öksürük: Aktif veya eski sigara kullanıcılarında yeni başlayan veya karakter değiştiren öksürük, akciğer kanseri şüphesini arttırmalıdır. Öksürük, akciğer kanseri hastalarının %50- 75'inde başvuru anında mevcuttur, en sık olarak santral hava yollarını tutma eğilimleri olan skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomda ortaya çıkar (167–169). Bronkore veya büyük miktarda mukoid sekresyonlar üreten öksürük, müsinöz adenokarsinomun bir özelliği olabilir ve genellikle ilerlemiş hastalığı gösterir. Öksürüğün prognoz üzerinde bir etkisi vardır, öksürük ile başvuran akciğer kanserli hastaların diğer semptomlarla başvuran akciğer kanserli hastalardan daha iyi bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (170). Öksürük ile başvuru daha erken evre ile ilişkili görünmüştür.

Hemoptizi: Hemoptizili bir hastada akciğer kanseri olasılığı, hastanın yaşı ve sigara kullanım öyküsüne bağlı olarak farklı serilerde %3-34 arasında değişmektedir (171). Hemoptizinin en sık nedeni bronşit olmakla birlikte, akciğer kanseri teşhisi konan hastaların %15-30'unda hemoptizi bildirilmektedir (167–169)

Göğüs ağrısı: Akciğer kanseri ile başvuran hastaların yaklaşık %20-40'ında göğüs ağrısı mevcuttur (167,169,172). Ağrı tipik olarak primer tümör ile aynı tarafta bulunur. Göğüs ağrısı plevral tutulumun sonucu olabilese de obstrüktif pnömoni veya pulmoner emboli nedeniyle de olabilir.

Dispne: Nefes darlığı akciğer kanserli hastalarda tanı anında yaygın bir semptomudur ve vakaların yaklaşık %25-40'ında görülür (167–169). Dispne ekstrasik veya intraluminal hava yolu obstrüksiyonu, obstrüktif pnömoni, atelektazi, lenfanjitik tümör yayılımı, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral efüzyon, tamponada neden olan perikardiyal efüzyon, frenik sinin hasarı (diafragma paralizi) nedeniyle olabilir. Bronşun kısmi tıkanması lokalize bir wheezinge neden olabilirken, trakeanın tıkanması stridora neden olabilir.

Ses kısıklığı: Sigara kullanıcılarında kalıcı ses kısıklığının ayırıcı tanısı hem larinx hem de akciğer kanserini içerir. Akciğer kanserli hastalarda bunun nedeni, malignitenin rekürren laringeal siniri de içermesidir.

Plevral tutulum: Plevral tutulum, plevral efüzyon olmaksızın plevral kalınlaşma veya nodülarite veya malign plevral efüzyon olarak kendini gösterebilir. Malign plevral efüzyonun olası nedenleri plevral invazyon veya pulmoner lenf dolaşımının bozulmasıdır. Malign plevral efüzyon nefes darlığı ve öksürüğe neden olabilir. Akciğer kanseri hastaların yaklaşık %10-15'inde hastalığın seyri sırasında malign plevral efüzyon olacaktır (173). Malign plevral efüzyon küratif rezeksiyonu engellese de, akciğer kanseri hastalarındaki tüm plevral efüzyonlar malign değildir. Lenfatik obstrüksiyon, postobstrüktif pnömoni veya atelektazi nedeniyle rezektabl akciğer kanserli bir hastada benign plevral efüzyon meydana gelebilir. Plevral efüzyonlu bir hastada, küratif rezeksiyon şansının kaçırılmaması için tümörün varlığının doğrulanması veya dışlanması gerekir. Seriler, KHDAK'li ve ipsilateral plevral efüzyonlu hastaların %5-14'ünün rezektabl hastalığa sahip olduğunu bildirmektedir (174,175).

Süperior vena kava sendromu: Genellikle sağ üst lob tümörlerinin vena cava superiora dıştan basısı veya invazyonu, mediastinal büyük lenf nodlarının vena cava superiora dıştan basısı veya vena cava superiorun tromboz sonucu obstrüksiyonu nedeniyle oluşur. Baş ağrısı, kafada dolgunluk hissi, dispne gibi semptomlar görülür. Yüz, boyun ve üst extremitelerde ödem; boyun venlerinde belirginleşme; göğüs duvarında venöz kollaterallerin varlığı fizik muayene bulgularıdır. Tanıda BT veya MRG yardımcı olur. KHAK'li hastalarda, KHDAK'li hastalardan daha yaygındır.

Pancoast sendromu: Süperior sulcus tümörleri nedeniyle oluşur, bu lokalizasyon üst lob apexinin arka bölümüne ve brachial plexusa yakındır. Omuz ve skapulanın medial yüzünde ağrı; ulnar sinir trasesi boyunca ağrı, kas atrofisi, kosta destrüksiyonu; Horner sendromu gibi klinik bulgulara sahiptir. Pancoast tümörlerinin yaklaşık %50'si skumöz hücreli akciğer karsinomu nedenlidir (176).

#### **2.1.4.2 Extratorasik metastazların klinik bulguları**

Akciğer kanserinin en sık uzak metastaz yaptığı bölgeler karaciğer, adrenal bezler, kemikler ve beyindir.



Kemik metastazı: Vertebralar, pelvis, kostalar ve femur en sık tutulum bölgeleridir. Radyografik görüntülemelerde osteolitik görünüm, osteoblastik görünümünden daha sıktır ve en sık tutulum yerleri vertebralardır. Kemik metastazları KHAK'li hastalarda daha sıktır ve hastaların %30-40'ında bulunabilir (177). KHDAK'li hastaların ise yaklaşık %20'sinde başvuru anında kemik metastazı vardır (178). Akciğer kanseri kaynaklı kemik metastazı sıklıkla semptomatiktir. Lokalize kemik ağrıları, yüksek serum ALP ve kalsiyum seviyeleri görülebilir. PET ve PET-BT, kemik metastazlarını saptamada BT ve kemik taramasına göre daha duyarlıdır (179).

Adrenal bezler: Adrenal bezler metastazların sık görüldüğü bir organdır, bununla birlikte metastazlar sıklıkla asemptomatiktir. Metastatik tümör büyükse, hızlı büyüyorsa veya retroperitoneal kanamaya neden oldursa lokalize semptomlara (örn. sırt veya karın ağrısı) neden olabilir (180). Adrenal metastazlar genellikle adrenal yetmezliğe neden olmaz. Akciğer kanseri tanılı hastalara evreleme amaçlı yapılan BT görüntülemelerde saptanan izole adrenal kitlelerin metastaz olma oranı düşüktür, bu düşük özgüllük rezektable akciğer kanserli hastalarda sorun yaratır. Bu durumda, PET, adrenal kitlenin benign-malign ayrımında özellikle yararlı olabilir (181). Adrenal metastazın dışlanmasında faydalı olabilecek diğer prosedürler, benign adenom görünümü ile uyumlu MRG veya negatif iğne biyopsisidir.

Beyin: Santral sinir sistemi metastazı kaynaklı semptomlar baş ağrısı, bulantı-kusma, görme alanı kaybı, hemiparezi, kraniyal sinir defisiti ve nöbetleri içerir. KHDAK'li hastalarda beyin metastazı sıklığı en fazla adenokarsinomda ve en az skuamöz hücreli karsinomdadır. Beyin metastazı riski, primer tümör boyutu büyüdükçe ve bölgesel lenf nodu tutulumu varlığı ile artar (182). Dikkatli seçilmiş hastalarda, toraxta operable KHDAK tümörü ve tek beyin metastazı durumunda sıralı rezeksiyon uygun olabilir. KHAK'li hastalarda, başvuru anında yaklaşık %20-30 oranında beyin metastazı mevcuttur (183). Randomize çalışmalar, profilaktik kraniyal radyoterapi ile beyin metastazlarının sıklığının önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir.

Karaciğer: Karaciğer metastazlarında iştahsızlık, epigastrik ağrı, halsizlik, kilo kaybı, setleşmiş ve nodüler yüzeye sahip hepatomegali gibi semptom ve

bulgular görülebilir. Hastalığın erken evresinde hepatik metastazlar genellikle asemptomatiktir; asemptomatik karaciğer metastazları karaciğer enzim anormallikleri, BT veya PET görüntülemeler sırasında tespit edilebilir. Karaciğer metastazlarının insidansı, hastalığın ilerleyen dönemlerinde çok daha yüksektir. Otopsi çalışmalarında KHDAK veya KHAK tanılı hastaların %50'sinden fazlasında karaciğer metastazların bulunduğu gösterilmiştir (184,185).

#### **2.1.4.3 Paraneoplastik sendromlar**

Paraneoplastik sendromlar tümör kaynaklı çeşitli hormonlar, sitokinler veya antikolar nedenli oluşmaktadır. Paraneoplastik sendromlar kanser tanısı konulmadan önce de hastada var olabilir, böylece altta yatan malignitenin erken tanı almasını sağlayabilir. Kansere yönelik uygulanan tedaviler ile paraneoplastik sendroma ait klinik semptom ve bulgular gerileyebilir. Akciğer kanserinin histolojik alt tiplerinden küçük hücreli karsinom ve adenokarsinomda daha sık görülmektedir.

Hiperkalsemi: Akciğer kanserli hastalarda hiperkalsemi, tümör tarafından salgılanan Paratiroid Hormon ile ilişkili protein (PTHrP) ve daha az sıklıkla yaygın kemik metastazlarından kaynaklanır. Akciğer kanseri tanılı hastalar ile yapılan bir çalışmada %6 oranında hiperkalsemi görülmüştür. Bu hiperkalsemili hastaların %51'i skuamöz hücreli karsinom, %22'si adenokarsinom, %15'i küçük hücreli akciğer kanseri tanılıdır (186). Hiperkalsemi ile en sık ilişkili akciğer kanseri histolojik tipi skuamöz hücreli karsinomdur (187). Hiperkalsemi genellikle ileri evrelerde (evre III veya IV) daha sık görülür ve ortalama sağkalım birkaç ay ile sınırlıdır (188). Hiperkalsemide semptomların ciddiyeti hiperkalseminin düzeyine göre değişmektedir. Hafif hiperkalsemide polidipsi, poliüri, dehidratasyon, akut renal hasar, bulantı, karın ağrısı, konstipasyon, pankreatit, kas zayıflığı, yorgunluk, anksiyete, depresyon görülebilirken; şiddetli hiperkalsemide konfüzyon, dezoryantasyon, letarji, koma, bradikardi, hipotansiyon görülebilir (189). Semptomatik hiperkalsemi veya semptomdan bağımsız olarak şiddetli hiperkalsemi hidrasyon ve bifosfanatı içeren tedavi gerektirir.

Uygunsuz ADH Sendromu (UADHS): Övolemik hipotonik hiponatremi ile karakterizedir. Akciğer kanserleri içinde en sık olarak küçük hücreli karsinomda görülmektedir. KHAK tanılı hastaların %10'unda UADHS görülür (190,191). KHAK, tüm malignite ilişkili UADHS'larının yaklaşık %75'ini oluşturur. UADHS'da semptomların şiddeti, hiponatreminin derecesi ve serum sodyumundaki düşüş hızı ile ilişkilidir. Serum sodyum seviyesi 125-130 mEq/L arasındayken semptomlar baş ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü, yorgunluktur. Serum sodyum seviyesi 125 mEq/L'nin altına düştüğünde ise mental durum bozukluğu, epileptik nöbet, bilinç kaybı, koma, solunum arresti görülebilir. UADHS'nun en efektif tedavisi altta yatan akciğer kanserinin tedavisidir. Kronik hiponatremi normal salin infüzyonu, sıvı kısıtlaması, demeklosiklin veya vazopressin reseptör antagonistleri ile tedavi edilebilir. Akut ve şiddetli hiponatremi hipertonic salin infüzyonu ile tedavi edilmelidir.

Paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS): Akciğer kanseri PNS ilişkili en yaygın kanserdir, KHAK PNS'in en sık görüldüğü akciğer kanseri histolojik tipidir. PNS'in immün-aracılı olduğu düşünülmektedir ve bu sendromların çoğunda otoantikörler tanımlanmıştır. PNS'ler santral sinir sistemini (limbik ensefalit ve paraneoplastik serebellar dejenerasyon), nöromüsküler birleşkeyi (Lambert Eaton Miyastenik Sendromu ve Miyasteni Gravis) ya da periferik sinir sistemini (otonomik nöropati ve subakut sensoriyal nöropati) etkileyebilir. PNS tanısı için nörolojik bulguların ve malignitenin varlığı yeterli iken, malignitenin olmadığı hastalarda onkonöronal otoantikörlerin varlığı kesin tanıyı koydurur. PNS'ler arasında en yaygın görüleni Lambert Eaton Miyastenik Sendromu'dur (LEMS), KHAK hastalarının yaklaşık %3'ünde görülür (192). LEMS presinaptik terminaldeki P/Q tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarına (VGCC) karşı oluşan otoantikörlerin sorumlu olduğu bir otoimmün kas-sinir kavşağı hastalığıdır ve akut ya da subakut ortaya çıkan proksimal kas güçsüzlüğü ile seyreden bir hastalıktır. LEMS'nun nörolojik semptomları vakaların %80'inden fazlasında KHAK tanısından önce (sıklıkla aylar veya yıllar) oluşur. PNS genellikle immünosupresif tedavi ile düzelmez. Bununla birlikte semptomlar, altta yatan malignitenin tedavisi ile stabilize olabilir.

## Hematolojik belirtiler;

- Anemi: Akciğer kanserli hastalarda anemi sık görülür, yorgunluk ve nefes darlığına katkıda bulunabilir. Bir seride tedavi edilmeyen hastaların %40'ında anemi görülür iken, kemoterapi verilen hastalarda anemi görülme oranı %80 idi (193). Anemi, mikroanjiyopatik hemolitik anemi veya kronik hastalık anemisi dahil olmak herhangi bir nedene bağlı olabilir.
- Lökositoz: Bir seride akciğer kanserli hastaların %15'inde tümör ilişkili lökositoz bulunmuştur. Hastaların hepsinde neredeyse KHDAK vardı ve lökositozun granülosit-koloni uyarıcı faktörün aşırı üretimine bağlı olduğu düşünüldü (194). Akciğer kanseri ile ilişkili lökositoz kötü prognoz ile ilişkilidir ve ayrıca hiperkalsemi ile ilişkilendirilmiştir (194).
- Trombositoz: Trombositoz siktir ve başvuru anında akciğer kanserli hastaların %14'ünde mevcut olabilir (195). Tanı anında trombositoz, azalmış sağkalımın bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımlanmıştır (196).
- Eozinofili: Doku veya kanda eozinofili nadirdir ancak büyük hücreli karsinom tanılı hastalarda bildirilmiştir.
- Hiperkoagulabilite bozuklukları: Akciğer kanseri ve diğer maligniteler çeşitli hiperkoagulabilite bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir: yüzeysel tromboflebit (Trousseau sendromu), derin ven trombozu ve tromboembolizm, dissemine intravasküler koagülopati, trombotik mikroanjiyopati, non-bakteriyel trombotik endokardit

Hipertrofik pulmoner osteoartropati (HPO): HPO akciğer kanseri ve diğer akciğer hastalıkları ile ilişkili olarak clubbing ve tübüler kemiklerin periosteal proliferasyonunun varlığı ile tanımlanır. Klinik olarak genellikle ayak bilekleri, dizler, el bilekleri ve dirseklerde ağrılı simetrik artropati ve uzun kemiklerde ağrı ile karakterizedir. Metakarpal, metatarsal ve falangeal kemikler de tutulabilir. Uzun kemiklerin (yani femur, tibia ve fibula) radyografisinde, karakteristik periosteal yeni kemik formasyonu görülür. Kemik sintigrafisi veya PET'te tipik olarak uzun kemikler tarafından diffüz uptake görülür. HPO semptomları tümör rezeksiyonu sonrası düzelebilir. In-operable hastalar için tedavi seçenekleri non-steroid antiinflamatuvar ajanlar, kortikosteroidler veya bifosfonatlardır.

Dermatomyozit ve Polimiyozit: Her ikisi de klinik olarak kas zayıflığı ile kendini gösteren iki farklı inflamatuvar miyopati formudur. Bu inflamatuvar miyopatiler akciğer kanserli hastalarda başvuru semptomu olabilir veya kanserin seyri sırasında gelişebilir. Tayvan'da yapılan en büyük popülasyon çalışması 1012 tane dermatomyozitli ve 643 tane polimiyozitli hasta içermektedir. Dermatomyozitli hastalarda kanser sıklığı %9.4 ve standardize insidans oranı 5.11 iken polimiyozitli hastalarda kanser sıklığı yüzde %4.4 ve standardize insidans oranı 2.15 idi (197). Akciğer kanseri dışında over, serviks, pankreas, mesane ve mide kanserleri inflamatuvar miyopatilerin diğer sık görüldüğü kanserlerdir.

Cushing Sendromu: Tümörden ektopik ACTH salınımı nedeniyle oluşur. Hastalar tipik olarak kas zayıflığı, kilo alımı, hipertansiyon, hirsütizm ve osteoporoz ile başvururlar. Bununla birlikte, Cushing sendromu KHAK'ne bağlı ise kilo kaybı daha sık mevcuttur (198). Hipokalemik alkaloz ve hiperglisemi sıklıkla mevcuttur. Cushing sendromu nadir olmakla birlikte en sık KHAK, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve akciğerin karsinoid tümörlerinde görülür (199). Cushing sendromlu KHAK hastalarında prognoz, Cushing sendromu olmayan KHAK hastalarına göre daha kötüdür (199–201).

## 2.1.5 TARAMA

Akciğer kanseri yükünü azaltmak için uzun vadede en etkili strateji taramadan çok önlemedir. Tüm akciğer kanseri vakalarının %85-90'ının sigara kullanımı nedeniyle olduğu göz önüne alındığında, sigarayı bırakmanın teşvik edilmesi esastır. ABD'de erkeklerde sigarayı bırakmadaki artış akciğer kanseri oranlarının ve ölüm oranlarının düşmesi ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, ABD'de sigara kullanımı 2015 yılında %15 oran ile hala yüksektir ve dünyanın birçok yerinde sigara kullanımı artmaktadır. Buna ek olarak akciğer kanseri riski sigarayı bıraktıktan sonraki uzun yıllar boyunca azalmamaktadır, daha önce sigara kullananlarda akciğer kanseri oluşma oranları yüksek kalmaktadır (202–205). Bu gerçekler göz önüne alındığında akciğer kanseri taraması, belirli sigara kullanımı ve demografik parametreleri karşılayan risk grupları için 2014'ten beri birçok uzman paneli tarafından önerilmiştir. Buna karşılık uzman panellerinin geniş tavsiyelerine rağmen akciğer kanseri taraması yetersiz yapılmaktadır, uygun adayların yaklaşık %15'inin tarandığı tahmin edilmektedir.

Akciğer kanseri, erişkinlerde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü 2018 yılı istatistiklerine göre tüm kanserlerin %11.6'sını, kanser nedeniyle ölümlerin %18.4'ünü akciğer kanseri oluşturmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri için klinik sonlanım tanı anındaki evre ile doğrudan ilişkilidir. Akciğer kanseri TNM sınıflandırmasının sekizinci edisyonuna göre klinik evrelemede beş yıllık sağkalım evre IA1 için %92 iken evre IVB için %0, patolojik evrelemede beş yıllık sağkalım evre IA1 için %90 iken evre IIIC için %12'dir (206,207). Ek olarak erken evre akciğer kanserlerinde (evre I), tümör boyutu ile sağkalım arasında bir ilişki vardır (208). Küçük hücreli akciğer kanseri için mevcut veriler daha sınırlıdır ancak hastalığın erken evrede teşhis edilmesi daha iyi klinik sonlanımları destekler. Bununla birlikte akciğer kanseri hastalarının %75'i ileri lokal veya metastatik hastalığa bağlı semptomlar nedeniyle başvurup tanı alırlar fakat bu evrelerin tedavisi mümkün değildir (209). Tedavideki ilerlemelere rağmen, akciğer kanseri tanısı alan tüm hastalar için beş yıllık sağkalım oranı ortalama %18'dir (210).

Taramanın efektif olmasını sağlayan akciğer kanserine ait biręok faktör vardır: yüksek morbidite ve mortalite, dikkate değer prevalans (%0.5-2.2), yüksek riskli bireyler için hedefe yönelik taramaya olanak sağlayan tanımlanmış risk faktörleri, bazı akciğer kanseri türleri için uzun bir pre-klinik evre, erken evre hastalıkta tedavinin daha etkili olduğuna dair kanıtlar (211,212).

Taramanın erken kanserleri saptama potansiyeli hem genel kür oranını arttırabilir hem de kür sağlamak için daha sınırlı cerrahi rezeksiyona olanak sağlayabilir.

### **2.1.5.1 Akciğer Radyografisi/Balgam Sitolojisi**

Akciğer radyografisi ve/veya balgam sitolojisi ile akciğer kanseri taraması yapılması önerilmemektedir.

Akciğer radyografisi ile akciğer kanser taramasına ilişkin büyük ölçekli biręok klinik ęalıřma yapılmış fakat bu ęalıřmaların hiçbirinde akciğer radyografisi ile taramanın mortaliteye yararı gösterilememiştir; bununla birlikte sadece Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial tarama yapılması ile tarama yapılmamasını karşılaştırmıştır (213). PLCO Cancer Screening Trial, 55-74 yaş arasındaki bireylerin akciğer kanseri de dahil olmak üzere ęeřitli kanserler için taranmasının etkisini değerlendiren büyük randomize bir ęalıřmadır (n = 154,942) (214). Bu ęalıřmanın akciğer kanseri kolu 2015 yılında tamamlanacak şekilde tasarlanmıştır ve akciğer radyografisi ile akciğer kanseri taranmasının araştırıldığı son ęalıřmadır. PLCO Cancer Screening Trial'da akciğer kanseri taraması başlangığta ve üç yıl boyunca yıllık olarak geręekleřtirilen akciğer radyografisinden oluşurken, kontrol grubu olağan bakım aldı. Üç yıllık taramanın tamamlanmasının ardından katılımcılar 13 yıl boyunca takip edildi. Bu takipten sonra taranan grup ile olağan bakım alan grup arasında akciğer kanseri insidans oranları (20.1 ve 19.2 per 10.000 person-years, RR 1.05, 95% CI 0.98-1.12) ve akciğer kanseri mortalite oranları (RR 0.99, 95% CI 0.87-1.22) açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu nedenle akciğer radyografisi ile yıllık tarama, olağan bakımla karşılaştırıldığında akciğer kanseri mortalitesini azaltmamaktadır.

### 2.1.5.2 Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi

BT tarama tekniklerindeki gelişmeler akciğer kanseri taramasında düşük doz helikal bilgisayarlı tomografinin (DDBT) kullanılmasının yolunu açmıştır (215). Bu yeni multidetector BT tarayıcıları tanısal göğüs BT taramasından önemli ölçüde daha az radyasyona maruz bırakan ve yüksek çözünürlüklü görüntülemeler üretir. Görüntüleme yöntemlerinin efektif ortalama radyasyon dozları standart doz tanısal göğüs BT için 7-8 mSv, DDBT için 1.4 mSv, akciğer radyografisi için 0.1 mSv'dir (216). DDBT tek bir maksimum inspirasyon sırasında multidetector bir BT tarayıcı ile elde edilen, tarama süresi 25 saniyenin altında olan, yüksek çözünürlüklü (1.0-2.5 mm interval), kontrastsız görüntülemeyi ifade eder.

DDBT hakkında yapılmış toplam 8 adet randomize kontrollü çalışma vardır; bunların bir tanesi ABD'ye ("National Lung Screening Trial" [NLST]), diğerleri Avrupa'ya aittir.

NLST aktif ve eski ağır sigara kullanıcılarını içeren randomize kontrollü bir çalışma olup akciğer kanseri taramasında DDBT ile akciğer radyografisinin risk ve faydalarını karşılaştırmıştır (217). DDBT için yapılan en büyük çalışma NLST'dir, aynı zamanda bu çalışma mortalite oranlarında azalmanın gösterildiği ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Çalışmaya 53.454 tane 55-74 yaş aralığında ağır sigara kullanıcısı (>30 paket/yıl sigara kullanım öyküsü olup güncel olarak kullanmaya devam edenler veya bırakmasının üzerinden 15 yıldan az geçmiş eski kullanıcılar) katılmıştır (paket/yıl: günlük tüketilen sigara paket sayısı ile içilen yılın çarpımıyla elde edilir). Katılımcılar DDBT ve akciğer radyografisi kollarına randomize bir şekilde dağıtılmıştır. Tarama döneminde başlangıç, 1. yıl, 2. yıl olmak üzere toplam 3 adet görüntüleme yapılmış ve sonrasında katılımcılar 6.5 yıllık takip dönemine alınmıştır. Pozitif bulgular DDBT taramasında  $\geq 4$  mm non-kalsifiye bir nodül veya akciğer radyografisinde herhangi bir non-kalsifiye nodül olarak tanımlanmıştır. DDBT kolunda tarama döneminde 649, takip döneminde 367 katılımcıya akciğer kanseri tanısı konulur iken akciğer radyografisi kolunda tarama döneminde 279, takip döneminde 525 katılımcıya tanı konulmuştur. Takip döneminin sonunda DDBT kolunda 100.000 kişi-yıl başına 247, akciğer radyografisi kolunda 100.000 kişi-yıl başına 309 akciğer



kanseri nedenli ölüm gerçekleşmiştir. NLST'den gelen bu veriler, yüksek risk faktörü taşıyan bireylerin DDBT ile taranmasının akciğer kanseri nedenli mortalite oranını %20 azalttığını göstermiştir. DDBT kolunda tanı konulan olguların %63'ü evre I, %19'u evre III-IV iken akciğer radyografisi kolunda olguların %47'si evre I, %43'ü evre III-IV idi; bu veriler de DDBT ile taramanın tanı anındaki evrelemeyi erkene kaydırıldığını göstermiştir (218).

NELSON çalışması Hollanda ve Belçika'da 50-74 yaş aralığında 15.789 tane aktif veya eski sigara kullanıcısını içeren, artan intervallerde DDBT taramasını (başlangıç, 1.yıl, 3.yıl, 5,5. yıl) taranmama ile karşılaştıran randomize bir çalışmadır. Bu çalışma en büyük Avrupa çalışması olup DDBT taramasını, taranmama ile karşılaştıran ilk büyük ölçekli randomize çalışmadır. Erkeklerde akciğer kanseri mortalite oranı, 10 yılda DDBT ile taranan grupta kontrol grubuna (tarama yapılmayan grup) kıyasla %26 oranında azalmış bulundu. Kadınlar daha küçük bir grup oluşturmuş olup akciğer kanseri mortalite oranı, 10 yılda DDBT ile taranan grupta kontrol grubuna göre %39 oranında azalmış idi (219–221).

DDBT-tabanlı akciğer kanseri taraması ile ilgili birçok tartışmalı konu mevcuttur; en uygun risk grubunun tanımlanması, pozitif nodül kriterleri/overdiyagnoz, tarama sıklığı, takip süresi, hasta psikolojisine etkisi, maliyet etkinliği, radyasyon maruziyeti.

NLST çalışmasında tarama yapılacak risk grubu yaş ve sigara kullanımına göre belirlenmiştir, diğer risk faktörlerinin (pasif sigara dumanı maruziyeti, mesleki karsinogen maruziyeti, radon maruziyeti, akciğer kanseri aile öyküsü, kronik obstruktif akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis, kanser öyküsü) hesaba katılmaması eleştirilen bir noktadır. Amerika rehberleri başlangıçta sadece NLST çalışmasında kullanılan risk grubuna ( $\geq 55$  yaş,  $\geq 30$  paket-yıl sigara içme öyküsü ile birlikte güncel sigara içiciliği veya son 15 yıl içinde sigara içmeyi bırakma) tarama önerirken "National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) rehberi sonradan yapılan gözlemsel çalışmaların sonuçlarını dikkate alarak risk grubunu genişletmiştir;  $\geq 50$  yaş üzeri,  $\geq 20$  paket yıl sigara içme öyküsü ile birlikte pasif sigara dumanı maruziyeti dışında 1 tane ek risk faktörü taşıyan kişileri tarama grubuna dahil edilmesini önermektedir (222). Amerika rehberlerinde üst yaş sınırı

ile ilgili genel görüş 74-80 arasında değişmekle birlikte, sigara içmeyi bıraktıktan sonra 15 yıl geçene kadar ya da kişide kütatif akciğer kanseri tedavisini tolere edemeyecek bir komorbidite çıkana kadar tarama yapmaya devam yönündedir (223,224). Avrupa Solunum ve Radyoloji Dernekleri ise uygulamaya girmesi beklenen DDBT-tabanlı akciğer kanseri taramasına alınacak risk grubu için 2015 yılında bir ön rapor yayınlamıştır; 55-80 yaş arası,  $\geq 30$  paket-yıl sigara içme öyküsü ile birlikte güncel sigara içiciliği olan veya son 15 yıl içinde sigara içmeyi bırakmış kişiler risk grubu olarak tanımlanmıştır (225).

Bir tarama programında seri görüntüleme kaynaklı radyasyon, akciğer kanseri dahil olmak üzere kanser gelişim riskini bağımsız olarak arttırabilir (226). Tarama birden fazla turda gerçekleştiğinden ve pozitif sonuçlar daha fazla değerlendirme gerektirdiğinden kümülatif radyasyon dozu da önemlidir. Asemptomatik, 50 yaş ve üzeri, yüksek riskli sigara kullanıcılarına yılda bir kez yapılan DDBT-tabanlı bir tarama programının ikincil analizinde; 10 yıllık taramadan sonra tahmini medyan kümülatif etkili radyasyon dozu kadınlar için 13.0 mSv ve erkekler için 9.3 mSv idi (227,228). Bu verilerle tarama yoluyla keşfedilen her 108 akciğer kanseri için radyasyonun bir major kanser gelişimini tetikleyeceği tahmin edilmektedir. American Collage of Radiology radyasyon dozunun normal kişilerde  $\leq 3$ mSv, obezlerde  $\leq 5$ mSv olmasını önerirken; European Society Of Radiology ise radyasyon dozunun normal kişilerde  $\leq 1$  mSv, obezlerde  $\leq 3$  mSv olmasını önermektedir (222,225).

Akciğer kanseri tarama programında "pozitif" nodülü tanımlamak için kullanılan kriterler taramanın performans özelliklerini etkiler. Taramada yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olması, yapılacak ek işlemleri ve maliyeti arttırmakta ve çok sayıda olgunun psikolojisini gereksiz yere olumsuz etkilemektedir (229). NLST'de non-kalsifiye  $>4$  mm çaplı bir nodül yüksek yanlış pozitiflik oranı ile birlikte pozitif bulgu olarak kabul edilmiştir (218). Bir retrospektif çalışma, American Collage of Radiology'nin Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS) kriterlerini NLST verilerine uygulamıştır (230). NLST ile karşılaştırıldığında Lung-RADS kriterlerinde  $>6$  mm çaplı nodül pozitif bulgu olarak kabul edilmiştir, çalışma sonucunda yanlış pozitiflik oranı daha düşük bulunmuşken aynı zamanda tarama sensitivitesinde de bir azalma bulunmuştur. Günümüzde Amerika rehberleri Lung-RADS kriterlerinin kullanılmasını

önermektedir. NELSON çalışmasında yarı otomatik hacim ölçümleri kullanılarak 500 mm<sup>3</sup> (10 mm) hacimli nodüller veya 50-500 mm<sup>3</sup> (5-10 mm) hacimli olup 3 ay sonra erken BT kontrolünde hacimce ikiye katlanma zamanı <400 gün olan nodüller pozitif olarak kabul edilmiştir. NELSON çalışmasında daha düşük pozitif sonuç oranları ile birlikte daha yüksek pozitif prediktif değerler görülmüştür. Günümüzde Avrupa Solunum ve Radyoloji Dernekleri hacimsel takibin kullanılmasını önermektedir (225).

Akciğer kanseri tarama programının uygulanması kısmen tarama programının maliyet-etkinlik analizi ile ilişkilidir. NLST çalışması temelli analizlerde bir ölümün önlenmesi için 320 kişinin taranması gerektiği görülmüştür. Amerika'da risk grubunun %75'i tarandığında yılda 8100 ölümün önlenilebileceği ve bir ölümün önlenmesi için 240.000 dolar gerektiği tesbit edilmiştir (231). NLST'nin tamamlanmasından önce tasarlanan bir modelleme çalışmasında, DDBT taramasının akciğer kanseri mortalitesini 10 yılda %18-25 oranında azaltabileceğini ve kaliteye ayarlı yaşam yılı başına 126.000-269.000 Dolar arasında bir maliyete neden olabileceğini öne sürmüştür (232). Bu model ek olarak bir sigarayı bırakma programının tek başına DDBT taramasından veya sigarayı bırakmayla birlikte DDBT taramasından daha uygun maliyetli olduğunu bulmuştur. NLST'nin tamamlanmasından sonra tasarlanan başka bir modelleme çalışmasında, DDBT taramasının kaliteye ayarlı yaşam yılı başına 81.000 Dolar'a mal olabileceğini tahmin etmiştir (233); bu değer ABD'de maliyet-etkinlik açısından uygun bulunmuştur ve sosyal güvenlik kurumu DDBT taramayı geri ödeme kapsamına almıştır.

Bugün için akciğer kanseri mortalitesinde azalma sağladığı gösterilen tek tarama yöntemi DDBT olmakla beraber fayda ve zarar dengesi üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Avrupa'da yukarıda bahsedilen tartışmalı konular nedeni ile DDBT-tabanlı akciğer kanseri taraması uygulanmaya henüz konmamıştır, NELSON çalışmasının sonuçları ve sonrasında tüm Avrupa çalışmalarının havuz verileri beklenmektedir. Avrupa'da taramanın yakın zamanda uygulamaya girmesi beklenmektedir (234,235). DDBT-tabanlı akciğer kanseri taraması sadece ABD'de uygulanmaktadır fakat tam anlamıyla uygulamaya girebilmiş bir ulusal tarama programı değildir, tanımlanmış risk grubunun sadece %5'i taranmaktadır (236).

### 2.1.5.3 Endoskopik Yöntemler

Akciğer kanserinde White Light Bronchoscopy (WLB) ile tanı oranı karsinoma in situ lezyonlarda %29 iken mikro-invaziv lezyonlarda %69'dur.

Endobronşiyal preinvaziv lezyonları ve erken invaziv karsinomları saptamaya yönelik yeni endoskopik yöntemler geliştirilmektedir. Autofluorescence bronchoscopy (AFB), Narrow Band Imaging (NBI), High Magnification Bronchovideoscopy (HMB), Radial Endobronchial Ultrasonography (R-EBUS), Optical Coherence Tomography (OCT), Confocal Laser Endomicroscopy (CLE), Laser Raman Spectroscopy (LRS) geliştirilen yeni yöntemlerdir (237).

AFB ve NBI diğer yöntemlere göre daha fazla çalışılmıştır. AFB'nin yüksek dereceli preinvaziv lezyonları WLB'den daha fazla saptayabileceği bilinse de, AFB'de sağkalım primer sonlanım noktası olarak çalışılmadığından klinik olarak etkili sonuçları bilinmemektedir. 2016'da yapılan bir çalışmada yüksek dereceli akciğer kanseri risk kohortuna BT taramasına ek olarak AFB taraması eklenmiştir fakat AFB'nin tarama programına dahil edilmesini savunabilmek için BT okült kanseri saptama oranının çok düşük (%0.15) olduğu görülmüştür (238). NBI ile ilgili sınırlı veriler pre-invaziv lezyonların saptanmasında WBL ile benzer duyarlılığa ancak WLB'den daha yüksek özgüllüğe sahip olabileceğini bildirmektedir (239). Bu modaliteler henüz çalışma amaçlı kullanılmakta olup tarama ve erken tanıda uygulamaya girmemişlerdir.

### 2.1.5.4 Biyobelirteçler

Biyobelirteç analizi için potansiyel numuneler arasında hava yolu epiteli, balgam, ekshale solunum havası ve kan bulunur. İnceleme altında olan teknolojiler: Tümör markerları için balgamın immünohistokimyasal boyaması veya moleküler analizi (örnek olarak p16 ink4a promotör hipermetilasyonu ve p53 mutasyonlarının kronik sigara içicilerinde neoplazinin klinik kanıtı olmadan önce meydana geldiği gösterilmiştir) (240,241), Balgamın otomatik görüntü sitometrisi (242), Ekshale solunum havasında volatil organik bileşiklerin analizi (243), Bronkoskopik örneklerin genomik ve proteomik analizi (244), Moleküler

markerları tespit etmek için serum protein mikrodizileri (245). Bu yöntemlerin sonuçları ümit vadetmekle birlikte erken tanı amaçlı validasyonu yapılmış, rehberlerce önerilen bir biyobelirteç yoktur. Çalışmalar sürmektedir, gelecekte DDBT ile birlikte kullanımları sonucunda tarama yapılacak risk grubunun belirlenmesine ve DDBT'nin yanlış pozitiflik oranlarının düşürülmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



<b>Akciğer kanseri taraması için rehberlerin önerileri</b>		
<b>Organizasyonlar</b>	<b>Öneriler</b>	<b>Yıl</b>
<i>American Association of Thoracic Surgery</i>	Yüksek riskli bireyler için yıllık DDBT taramasını önerir (55-79 yaş arası, ≥30 paket-yıl sigara içme öyküsü ile birlikte güncel sigara içiciliği veya son 15 yıl içinde sigara içmeyi bırakma; 50-79 yaş arası, ≥20 paket-yıl sigara içme öyküsü ve önümüzdeki 5 yıl içinde kümülatif risk >%5 olması; veya ≥4 yıl boyunca hastalık insidansı olmayan akciğer kanserinden kurtulanlar)	2012
<i>American Cancer Society</i>	Yüksek riskli bireyler için yıllık DDBT taramasını önerir (55-74 yaş arası, ≥30 paket-yıl sigara içme öyküsü ile birlikte güncel sigara içiciliği veya son 15 yıl içinde sigara içmeyi bırakma)	2013
<i>American College of Chest Physicians</i>	Yüksek riskli bireyler için yıllık DDBT taramasını önerir (55-77 yaş arası, ≥30 paket-yıl sigara içme öyküsü ile birlikte güncel sigara içiciliği veya son 15 yıl içinde sigara içmeyi bırakma)	2018
<i>American Society of Clinical Oncology</i>	Yüksek riskli bireyler için yıllık DDBT taramasını önerir (55-74 yaş arası, ≥30 paket-yıl sigara içme öyküsü ile birlikte güncel sigara içiciliği veya son 15 yıl içinde sigara içmeyi bırakma)	2019
<i>Canadian Task Force on the Periodic Health Examination</i>	55-74 yaşları arasındaki, en az 30 paket-yıl sigara içme öyküsü ile birlikte güncel sigara içiciliği olan veya son 15 yıl içinde sigara içmeyi bırakmış asemptomatik yetişkinleri ardışık 3 yıl boyunca her yıl DDBT ile taramayı önerir.	2016
<i>National Comprehensive Cancer Network</i>	Yüksek riskli bireyler için yıllık DDBT taramasını önerir (55-74 yaş arası, ≥30 paket-yıl sigara içme öyküsü ile birlikte güncel sigara içiciliği veya son 15 yıl içinde sigara içmeyi bırakma; veya ≥50 yaş üzeri, ≥20 paket yıl sigara içme öyküsü ile birlikte 1 tane ek risk faktörü*)	2018
<i>US Preventive Services Task Force</i>	Yüksek riskli bireyler için yıllık DDBT taramasını önerir (50-80 yaş arası, 20 paket-yıl sigara içme öyküsü ile birlikte güncel sigara içiciliği veya son 15 yıl içinde sigara içmeyi bırakma). Kişi 15 yıldır sigara içmiyorsa veya sınırlı yaşam beklentisi varsa bırakın.	2012
<i>Centers for Medicare and Medicaid Services</i>	Yüksek riskli bireyler için ortak bir karar verme vizitinden sonra yıllık düşük doz BT tarama taramasını önerir (55 ila 77 yaş arası, ≥30 paket-yıl sigara içme öyküsü ile birlikte güncel sigara içiciliği veya son 15 yıl içinde sigara içmeyi bırakma)	2015
<i>American Academy of Family Physicians</i>	Yaşa ve sigara içme öyküsüne dayalı olarak akciğer kanseri açısından yüksek risk altındaki kişilerde düşük doz BT taraması için öneride bulunmak veya karşı çıkmak için kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varıyor.	2013
*: Risk faktörleri şunları içerir: kanser öyküsü, akciğer hastalığı öyküsü, ailede akciğer kanseri öyküsü, radon maruziyeti ve mesleki kanserojenlere maruziyet.		

**Tablo 3:** Akciğer kanseri DDBT için rehberlerin önerileri

## 2.1.6 TANI YÖNTEMLERİ

Akciğer kanseri şüphesi olan her hasta için genel hedef, uygun tedavinin uygulanabilmesi için zamanında tanı ve doğru evrelemedir. Hastaların çoğu, akciğer kanseri şüphesi oluşturan semptomlar veya toraks görüntülemelerde tesadüfi bir bulgu nedeniyle başvururlar. Akciğer kanserinin tanısal değerlendirilmesi anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve doku biyopsisini içerir. Akciğer kanseri şüphesi olan bir hastanın ilk tanısal değerlendirmesinde ana hedefler şunları belirlemektir: hastalığın klinik yaygınlığı ve evresi; ilk doku biyopsisi için en uygun hedef bölge ve modalite; spesifik histolojik alt tip; tedavi seçeneklerini ve sonucunu etkileyen komorbiditelerin, sekonder komplikasyonların ve paraneoplastik sendromların varlığı; tanı ve tedavi seçimlerini etkileyen hasta değerleri ve tercihleri. İlk tanısal değerlendirmenin, tolere edilebilir semptomları olan ve komplikasyon kanıtı olmayan hastalarda altı hafta içinde tamamlanması önerilir (246). İlk tanısal değerlendirme sekiz hafta veya daha uzun sürede tamamlanırsa görüntüleme ile yeniden evreleme yapılması gerekliliği oluşabilir.

### 2.1.6.1 Klinik belirti ve bulgular

Hastaların çoğunda akciğer kanseri ilişkili belirti ve bulgular ileri evrede ortaya çıkar. En sık görülen belirtiler şunlardır: öksürük (%50-75), hemoptizi (%25-50), dispne (%25), göğüs ağrısı (%20). Uzak metastazların ve paraneoplastik sendromların belirti ve bulguları daha nadir görülür. Hızlı ilerleyen semptomlar, paraneoplastik semptomlar (örn. uygunsuz ADH sendromu), büyük boyutlu multiple mediastinal metastazlar, süperior vena cava sendromu, beyin ve kemik metastazları daha sık olarak KHAK'de görülürken; Pancoast sendromu ve hiperkalsemi daha çok KHDAK'de görülür. Akciğer dışı belirti ve bulgular metastatik hastalığı ortaya çıkarabileceğinden klinik değerlendirme mutlaka semptomlara yönelik olmalıdır.

### **2.1.6.2 Laboratuvar testleri**

Laboratuvar testleri: Tetkik edilmesi gereken laboratuvar testleri şunları içermelidir: tam kan sayımı, elektrolitler, kalsiyum, ALP, GGT, ALT, AST, total bilirubin, albumin, LDH, kreatinin. Laboratuvar testleri ile birlikte ayrıntılı bir klinik değerlendirme, akciğer kanserli hastalarda metastaz varlığını ortaya çıkartabilir. Anormal laboratuvar bulguları ileri tetkik gerektirebilir. Örneğin; anormal karaciğer fonksiyon testleri karaciğer metastazlarına, hiperkalsemi paraneoplastik sendrom oluşturan primer tümöre veya kemik metastazlarına, ALP yüksekliği kemik metastazlarına yönelik ek görüntüleme çalışmaları gerektirir.

### **2.1.6.3 Görüntüleme**

Akciğer kanseri şüphesi olan hastaların klinik evrelemesi radyografik görüntüleme ile başlar. Radyografik evreleme histopatolojik tanı için optimal doku örnekleme modalitesinin seçiminde klinisyene rehberlik eder. Akciğer kanserinde görüntüleme yöntemlerinde en sık karşılaşılan direkt bulgular kitle, nodül, hiler büyüme ve infiltratif lezyonlar iken en sık karşılaşılan indirekt bulgular arasında tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral efüzyon ve diyafragma paralizi yer alır. Görüntüleme elde edilen anormal bulguların daha önce var olup olmadığını ve gelişim paternini gözden geçirebilmek için mutlaka önceki görüntülemeler ile kıyaslamalı olarak değerlendirmek gerekir. Asemptomatik hastalar tarama sırasında veya herhangi bir nedenle yapılan toraks görüntüleme sırasında saptanan anormal bulgular ile başvurabilir. Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda ise yapılması gereken ilk görüntüleme yöntemi iki yönlü (posterior-anterior ve lateral) akciğer radyografisidir. Akciğer radyografisi ile yeni gelişen veya büyüyen fokal lezyonlar, plevral efüzyon, plevral nodülerite, büyümüş hiler veya paratrakeal lenf nodları, endobronşiyal lezyon, post-obstrüktif pnömoni, segmental veya lobar atelektazi saptanabilir. BT ve PET/BT tümör boyutunun, mediastinal lenf nodu büyümesinin, intratorasik veya ekstratorasik metastazların non-invazif değerlendirilmesini sağlar. BT ve PET/BT hastalığın ilk TNM evresinin belirlenmesini sağlasa da her ikisi de KHDAK'ni yüksek doğruluk derecesi ile



evreleyemez, bu nedenle bazı istisnalar dışında (örn. bulky mediastinal tümör) doku biyopsisi ile doğrulama yapılması gerekmektedir.

### **2.1.6.3.1 Toraks BT görüntüleme**

Akciğer kanseri şüphesi olan her hastaya toraks BT görüntüleme yapılmalıdır. Primer tümörün mediastinal invazyonunu veya metastatik lenf nodlarını vasküler yapılardan ayırt edebilmek için intravenöz kontrast tercih edilmelidir. Görüntüleme karaciğer ve adrenal bezleri kapsayacak şekilde üst abdomeni de içermelidir. BT ile tümörün boyutu ve anatomik lokalizasyonu; lenf nodu tutulumu; plevra, karaciğer, adrenal bez metastazı; tümörün mediastinal yapılara veya göğüs duvarına invazyonu; atelektazi veya post-obstrüktif pnömoni ve komorbid akciğer hastalıkları saptanabilir. BT'nin en büyük avantajı, intratorasik tümörün anatomik tanımını iyi yapabilmesi ve böylece histopatolojik tanı ve evreleme için doku biyopsisini doğru yönlendirmesidir. BT'nin en büyük sınırlaması, mediastinal metastazların tanımlanmasındaki düşük doğruluğudur. 2013 yılında KHDAK'li hastaları içeren 43 çalışma gözden geçirilmiş ve bir mediastinal evreleme aracı olarak BT'nin doğruluğu incelenmiştir (pozitif bulgu lenf nodu kısa çapının >1 cm ölçülmesi olarak tanımlanmıştır). BT, mediastinal lenf nodu tutulumunu %55 duyarlılık, %81 özgüllük, %58 pozitif prediktif değeri, %83 negatif prediktif değeri ile öngörmüştür (247). BT, düşük duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle, KHDAK'li hastalarda mediasteni doğru evrelemek için güvenilir bir modalite değildir. Bulky mediastinal tümör dışında, BT'deki şüpheli mediastinal lenf nodu tutulumunu doğrulamak için doku örnekleme yapılması gereklidir.

### **2.1.6.3.2 Tüm vücut entegre PET/BT görüntüleme**

PET/BT evrelemede yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bu uygulamanın değeri konusunda bir fikir birliği yoktur. PET/BT'nin okült hastalığı tespit etmede doğruluğu BT'den üstündür fakat kullanımının sağkalımı arttırdığı gösterilememiştir. Bu nedenle PET/BT'nin bir evreleme yöntemi olarak kullanımı okült hastalığı atlama riski, hasta tercihleri ve lokal uzmanlık bağlamında

değerlendirilmelidir (248–250). Potansiyel rezektable hastalarda okült metastazları saptamak için PET/BT kullanımı tercih edilebilir, böylece cerrahi komplikasyon riski yüksek kişiler inoperable kabul edilip gereksiz operasyonlardan kaçınılmış olunur. İki randomize çalışmada PET/BT'nin hastalık evresini uygun şekilde değiştirerek gereksiz torakotomileri önlediği gösterilmiştir (249,251). PET/BT, kontrastlı toraks BT ile karşılaştırıldığında mediastinal hastalığın değerlendirilmesinde daha yüksek doğruluğa sahiptir ve bazen BT ile radyolojik olarak saptanamayan göğüs boşluğu dışındaki okült hastalıkları (örn. karaciğer, adrenal bezler, kemik metastazları) saptar. PET/BT'de inflamatuvar, infeksiyöz ve granülomatöz hastalıklarda yanlış pozitiflik olabilir bu nedenle şüpheli hastalık her zaman doku biyopsisi ile doğrulanmalıdır. Pulmoner veya mediastinal lezyon küçük boyutlu (<1cm) ise, karsinoid tümörlerde, lepidik patern baskın invaziv musinöz adenokarsinomlarda ve iyi diferansiye adenokarsinomlarda PET/BT'de yanlış negatiflik görülebilir (252–254).

#### **2.1.6.3.3 Metastatik hastalıkta görüntüleme**

Klinisyenlerin çoğu, her KHDAK şüphesi olan hastada uzak metastazlar için rutin görüntüleme yapmanın gereksiz olduğu konusunda hemfikirdir. Uzak metastaz için görüntüleme aşağıdaki durumlarda önerilmektedir;

- Metastatik hastalığı düşündüren fokal belirti ve bulguların veya laboratuvar testlerinin varlığı (kullanılacak görüntüleme modalitesi şüpheli metastazın lokalizasyonuna bağlıdır)
- Okült intrakraniyal metastaz riski yüksek olan evre III veya IV hastalık

Okült metastazların saptanması, gereksiz cerrahi prosedürlerin önüne geçilmesini sağlamakla birlikte sağkalıma faydası kanıtlanmamıştır. Beyin metastazı dışında ve yaygın metastaz olduğuna dair ikna edici kanıtlar olmadıkça, kullanılan görüntüleme modalitesinden bağımsız olarak şüpheli metastatik lezyonun histopatolojik olarak doğrulanması gerekmektedir. Beyin metastazları dışında, tüm vücut PET/BT taraması şüphe oluşturmayan plevral ve ekstratorasik metastazların tespiti için konvansiyonel taramadan (abdominal BT, kemik taraması) daha üstündür (255). Beyin metastazlarını saptamada

gadolinyum kontrastlı MRG, kontrastsız MRG veya BT'den daha duyarlıdır. Beyin metastazları hipermetabolik veya hipometabolik olabildiği için PET/BT kullanımı sınırlanır. PET, PET/BT veya MRG mevcut değil ise abdominal BT, kemik sintigrafisi ve beyin BT ile konvansiyonel evreleme yapılmalıdır. BT ile ilk tanısal değerlendirmede adrenal bezlerde %3-4 oranında nodül veya kitle saptanabilir (256). KHDAK hastalarında saptanan adrenal nodüller genellikle beningdir fakat metastaz ayırımın yapılması gerekmektedir. PET/BT, KHDAK'li hastalarda adrenal metastazların saptanması için duyarlı bir yöntemdir (257). Konvansiyonel BT, adrenal metastazların saptanmasında yüksek bir duyarlılık veya özgüllüğe sahip değildir (258). Spesifik adrenal görüntüleme protokollerini kullanan BT taramaları, adrenal lezyonları karakterize etmek için BT'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü önemli ölçüde artırır. MRG de yüksek bir duyarlılığa sahip değildir ama bening, yağ içeren adrenal adenomları adrenal metastazlardan ayırmada yardımcı olabilir (259). KHDAK hastalarında saptanan karaciğer lezyonlarının çoğu iyi huylu kistler veya hemanjiyomlardır (260) ama malign metastaz ayırımı yapılmalıdır. Karaciğerde saptanan lezyonun BT, USG ve/veya radyonüklid görüntülemeye malignite özellikleri taşıması ve yaygın metastatik hastalık düşünülmemesi durumunda biyopsi açısından değerlendirme yapılmalıdır. PET/BT taramasının, karaciğer metastazlarını %92-100 doğrulukla tespit edebildiği gösterilmiştir (261). KHDAK erken evresinde PET/BT'de saptanan izole karaciğer lezyonları, doğrulayıcı doku biyopsisi olmadan evrelendirmede kullanılmamalıdır. KHDAK hastalarında kemik metastazlarının saptanması için PET/BT taraması, radyonüklid kemik sintigrafisinden daha üstün görünmektedir (262,263). KHDAK'de plevral hastalığın iki yaygın klinik görünümü şunlardır: metastazlar ile ilişkili plevral efüzyon veya multiple plevra-tabanlı nodüller, primer tümörün plevra veya göğüs duvarına doğrudan yayılması. BT plevral boşluk, ekstraplevral yağ, visseral plevra ve parietal plevranın tümör tutulumunun anatomik olarak tanımlanması için önemlidir. Tümörün plevral yapılara direkt yayılımı durumunda hastalar operable iken, plevral boşluğa metastaz durumunda hastalar inoperable kabul edilir (264). Retrospektif çalışmalar, KHDAK'de plevral metastazların saptanmasında PET'in doğru bir modalite olduğunu göstermiştir (265).

#### 2.1.6.4 Biyopsi

Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda kesin tanı ve evreleme için patolojik tanı gereklidir. Patolojik tanı değerlendirmesinin verimi açısından uygun biyopsi bölgesinin seçimi ve mikroskopik inceleme için yeterli boyutta numune elde edilmesi önemlidir. İmmunohistokimyasal boyama ve genetik analiz yapılacaksa doku numunesinin boyutu ve yönetimi daha da önem kazanmaktadır. Kesin olmamakla birlikte, ileri evre hastalıkta ilk biyopsi için invaziv yöntemler (örn. video yardımcı torakoskopik cerrahi [VATS]) ve mediastinoskopi yerine minimal invaziv yöntemler (örn. endoskopik prosedürler) tercih edilir. Erken evre hastalıkta ise tanı ve küratif rezeksiyon aynı anda yapılabileceğinden bazen cerrahi biyopsi tercih edilir. Konvansiyonel bronkoskopi akciğer kanserinin tanısı, evrelemesi ve tümör nedenli komplikasyonların endobronşiyal tedavilerinde yaygın olarak kullanılır. Bronkoskopide akciğer kanserleri bronşiyal lümeni kısmen veya tamamen tıkayan ekzofitik kitle şeklinde olabileceği gibi submukozal veya peribronşial yayılım şeklinde de olabilir. Santral yerleşimli tümörlerde bronşiyal forseps biyopsi ile histolojik tanı %76-82 oranında bildirilirken, bronkoalveolar lavaj ve bronşiyal fırçalama ile bu oran %90'lara kadar yükselmektedir (266). Bronşiyal sistemin yan duvarlarına lokalize tümörlerde standart biyopsi forsepsleri yerine iğneli biyopsi forsepslerin tercih edilmesi tanı oranını yükseltmektedir. Submukozal yayılım ve dıştan bası oluşturan peribronşiyal yayılım gösteren tümörlerde transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBNA) daha güvenilirdir (267). Periferik yerleşimli tümörlerde ise bronkoskopinin sensitivitesi düşüktür (268). Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBNA), santral yerleşimli büyük tümörlerde ve anterior ve superior mediastende şüpheli lenf nodu tutulumu varlığında öncelikle tercih edilen prosedürdür. Bu tercih EBUS-TBNA'nın, KHDAK evreleme ve tanısında yüksek duyarlılığa sahip olmasına ve geleneksel altın standart olan servikal mediastinoskopiden daha fazla nodal istasyona erişme yeteneğine dayanmaktadır (269). Transözofageal endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EUS-FNA) ise posterior ve inferior mediastinal lenf nodu istasyonlarına ek erişim düşünüldüğünde EBUS-TBNA'ya eklenebilir. Floroskopi kılavuzluğunda bronkoskopi ile yapılan transbronşiyal biyopsi, bronşiyal fırçalama ve bronkoalveolar lavaj periferik yerleşimli tümörlere %40-80 oranında

tanı koyabilmektedir (270). TBNA'nın eklenmesi ile tanı oranı artmaktadır. BT, floroskopi veya USG eşliğinde uygulanan perkutan transtorasik iğne biyopsisi (TNB) periferik yerleşimli tümörlerin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. BT kılavuzluğunda TNB'nin duyarlılığı %89-92, özgüllüğü %96-100 arasındadır (271). Şimdiye kadar bahsettiğimiz minimal invaziv yöntemler ile tanı konulamaz ise cerrahi prosedürlere başvurulabilir. Servikal mediastinoskopi mediastinal lenf nodlarının evrelmesinde altın standarttır. VATS, diğer prosedürler şüpheli KHDAK'nın tanı ve evrelemesi için yeterli doku elde edemediğinde faydalıdır. VATS primer tümörün invazyon derecesini (göğüs duvarı, mediasten) değerlendirmek, ipsilateral mediastinal lenf nodlarını örneklemek (kontralateral lenf nodlarını örnekleyemez), plevral tutulumu (nodüller veya efüzyon) saptamak için faydalıdır. Anterior mediastinotomi, para-aortik ve subaortik lenf nodu istasyonlarının (istasyon 5 ve 6) değerlendirmesinde genellikle tek seçenektir, EUS-FNA aorto-pulmoner pencereye ulaşabilir ancak birçok merkezde mevcut değildir. Genişletilmiş mediastinal servikal mediastinoskopi (ECM), video yardımcı mediastinal lenfadenektomi (VAMLA) ve transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi (TEMLA) yaygın olarak bulunmayan evreleme prosedürleridir. Akciğer kanseri şüphesi olan hastalarda extratorasik soliter metastaz mevcut ise buradan yapılan biyopsi ile de tanı konulabilir (268).

Sitolojik numunelerin elde edilebileceği lokasyonlar ve biyopsi tipleri aşağıda özetlenmiştir;

- Akciğer: Balgam, transtorasik iğne aspiratı, bronşiyal yıkama, bronşiyal fırçalama, transbronşiyal iğne aspiratı
- Lenf nodu: Transtorasik iğne aspiratı, transbronşiyal iğne aspiratı, transözofageal iğne aspiratı
- Uzak metastaz: Plevral sıvı, metastatik dokunun iğne aspiratı

Doku numunelerinin elde edilebileceği lokasyonlar ve biyopsi tipleri aşağıda özetlenmiştir;

- Akciğer: Endobronşiyal biyopsi (forseps), transbronşiyal biyopsi (forseps veya iğne), transtorasik biyopsi (iğne), cerrahi biyopsi
- Lenf nodu: Bronkoskopik ve transtorasik kor iğne biyopsisi, cerrahi biyopsi

- Uzak metastaz: Metastatik dokunun kor iğne aspiratı

### **2.1.6.5 İnsidental pulmoner nodüllerin tanısal değerlendirilmesi**

Pulmoner nodüller, herhangi bir nedenle yapılan kesitsel görüntüleme çalışmalarında rastlantısal olarak veya asemptomatik akciğer kanseri açısından yüksek riskli bireylerde düşük doz BT ile tarama sırasında tespit edilebilir. Pulmoner nodül görüntülemelerde küçük ( $\leq 30$  mm), pulmoner parankim ile çevrili, iyi tanımlanmış bir lezyon olarak tanımlanır (272). Pulmoner nodülün kesin tanısı histopatolojik olarak konmakla birlikte büyük boyut (örn.  $>15$  mm), irregüler veya spikuler kenarlar, üst lob lokalizasyonu, kalın duvarlı kavite, buzlu cam lezyon içinde solid bir bileşenin varlığı veya gelişimi, takip görüntülemelerde büyüme saptanması maligniteyi düşündürülen BT bulgularıdır. İnsidental pulmoner nodüllerin çoğu beningdir. Enfeksiyöz granülomlar ve pulmoner hamartomlar benign nodüllerin en sık nedenleridir. Malign nodüllerin en yaygın nedenleri primer akciğer kanseri, akciğer metastazları ve karsinoid tümörlerdir. Morfolojik olarak nodüller solid ve subsolid olarak sınıflandırılır; subsolid nodüller ise, saf buzlu cam nodülleri veya non-solid nodüller (solid bileşen yok) ve kısmen solid nodüller (hem buzlu cam hem de solid bileşen mevcut) olarak alt bölümlere ayrılır. Lezyon 30 mm'den büyük ise nodülden ziyade kitle olarak kabul edilir ve malign olma olasılığı çok daha yüksektir. Nodüllerin değerlendirilmesinde, nodül dansitesi malignite tahmini hakkında önemli bilgiler verir. Adenokarsinoma in situ ve minimal invaziv adenokarsinomlar çoğunlukla non-solid nodüllerdir, bunlar tamamen rezektive edilir ise hastaların 5 yıllık sağkalımı %100 olur (273–276). BT görüntülemelerde rastlantısal olarak saptanan non-solid nodüllerin çoğunun gerileyeceği ve bunların kalıcı olanlarının çoğunun kansere ilerleyemeyeceği belirtilmektedir (277). İnvaziv adenokarsinomların solid nodül veya kısmen solid nodül olma olasılığı daha yüksektir, bu nedenle bu nodüllerde daha şüpheli olunmalı ve takip sıklaştırılmalıdır (273,278,279). Pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde ve yönetiminde nodül boyutu, nodülün morfolojik özellikleri, nodülün büyüme hızı ve hastanın malignite açısından risk faktörleri (yaş, sigara öyküsü, malignite öyküsü) göz önüne alınmalıdır.

Bununla birlikte nodül yönetimi radyoloji, onkoloji, göğüs hastalıkları, nükleer tıp, patoloji ve göğüs cerrahisi branşlarından oluşan multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Pulmoner nodüllerin yönetiminde, algoritmaların izlenebilmesi için hastadan elde edilen klinik ve radyolojik verilerin değerlendirilip nodülün malignite potansiyeli hesaplanmalı ve sonraki basamakların buna göre kurgulanması önerilmektedir. Düşük-doza BT taramalarında saptanan yüksek şüpheli nodüller için biyopsi veya cerrahi eksizyon, düşük şüpheli nodüller için nodülün tipine ve hasta faktörlerinin multidisipliner değerlendirilmesine göre ileri gözlem önerilmektedir. Tekrar taraması yapılan hastalarda en önemli radyolojik faktör, önceki görüntüleme ile karşılaştırıldığında nodülün stabilitesi veya değişimidir. NLST'nin nodül boyutu için yüksek malignite şüphesi varsaydığı orijinal cutoff değeri kullanılıncaya, düşük doz BT görüntülemelerde yanlış pozitif sonuçlar (örn. benign intrapulmoner lenf nodları, non-kalsifiye granülomlar) sık görülür. American College of Radiology ve LungRADs sistemi katılımı tarafından şüpheli nodüller için önerilen revize cutoff değerlerinin, düşük doz BT görüntülemelerde yanlış pozitif sonuçları azalttığı rapor edilmiştir (280).

### **2.1.7 EVRELEME**

Akciğer kanseri tanılı hastaların tedavi planlamasında ve prognozun öngörülmesinde en önemli adım evrelemedir. Akciğer kanseri için Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) evreleme sistemi hastalığın yaygınlığını karakterize etmek için kullanılan uluslararası kabul görmüş bir sistemdir. TNM evreleme sisteminde medyan sağkalım hem klinik evre hem de patolojik evre ile koreledir. (International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) tarafından önerilen ve Union for International Cancer Control (UICC) ile American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından kabul gören TNM evreleme sisteminin 8. edisyonu 2017 yılında yayınlanmıştır. Sekizinci edisyon görüntüleme teknikleri, klinik testler ve tedavideki gelişmelerin sonucunda elde edilen yeni sağkalım verilerini dahil etmek için yapılmış bir revizyondur. Yeni sistemde sağkalım eğrileri birbiri ile kesişmeyen 11 adet evre grubu mevcuttur. Temel olarak KHDAK

evrelemesi için kullanılan evreleme sisteminin, KHAK evrelemesi için de kullanılması önerilmektedir (281).

Klinik-Tanısal evreleme (cTNM) cerrahi rezeksiyon öncesi yapılan her türlü klinik, laboratuvar, radyolojik incelemelere ve minimal invaziv biyopsi prosedürlerine dayanmaktadır. Cerrahi-Patolojik evreleme (pTNM), cerrahi rezeksiyon sonrası veya cerrahi eksplorasyon sırasında elde edilen bulgulara dayanılarak yapılan evrelemedir. Yeniden evreleme, hastalığın nüks ettiği aşamada yeni tedavi planı öncesi yapılan evrelemedir.

Erken evre hastalık evre 1 ve lenf nodu tutulumu negatif evre 2'ye, lokal ileri evre hastalık lenf nodu tutulumu pozitif evre 2 ve evre 3'e, ileri evre veya metastatik evre hastalık evre 4'e denk gelir.

#### **2.1.7.1 T Faktörünün Evrelemesi**

Klinik evrelemede T faktörü, toraks BT'de primer tümörün en uzun çapının ölçümü ile belirlenir. Tümör boyutunun yanı sıra tümörün lokal invazyonu ve tümör ile ilişkili nodüller değerlendirilir (282). MRG primer tümörün mediasten, vasküler yapılar ve göğüs duvarı ilişkisini göstermede veya superior sulkus tümörlerinin ayrıntılı değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. PET/BT'nin evrelemedeki yeri sınırlıdır fakat tümör dokusunun eşlik eden atelektazi ve obstrüktif pnömoniden ayırt edilmesini sağlar. PET/BT ayrıca inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklarda yanlış pozitif veya düşük dereceli malignitelere (iyi diferansiye adenokarsinomlar, karsinoid tümörler) yanlış negatif olabilmektedir (283,284).

Akciğer adenokarsinomlarının yeni patolojik sınıflaması sonrasında, toraks BT'de subsolid lezyonlar şeklinde prezente olan erken evre lezyonlar için T evresinde yeni tanımlamalar getirilmiştir (285). Atipik adenomatöz hiperplazi için T tanımlayıcısı önerilmemiştir. Adenokarsinoma in situ Tis olarak evrenir. Baskın olarak lepidik büyüme paterni gösteren, çapı 3 cm'nin ve solid (invazif) komponent çapı 5 mm'nin altında olan lezyonlar T1a(mi) olarak evrenir. Çapı 3 cm'nin altındaki diğer subsolid lezyonlar solid (invazif) komponentin çapına göre



değerlendirilir; solid komponent 5-10 mm ise T1a, 11-20 mm ise T1b, 21-30 mm ise T1c olarak tanımlanır.

TNM sisteminin 7. ve 8. edisyonları arasındaki önemli değişiklikler aşağıdakileri içerir (286,287);

- T1 değişiklikleri: T1 tümörler üç gruba ayrılmıştır; T1a ( $\leq 1$  cm), T1b ( $>1$  ila  $\leq 2$  cm), T1c ( $>2$  ila  $\leq 3$  cm)
- T2 değişiklikleri: T2 tümörlerinin üst boyut limiti 7 cm'den 5 cm'e düşürülmüştür. Ana bronşun tutulumu, karinadan uzaklığına bakılmaksızın artık T3 yerine T2 olmuştur. Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile ilişki, akciğer tutulumunun lobar veya tam olmasına bakılmaksızın artık T3 yerine T2 olmuştur.
- T3 ve T4 değişiklikleri:  $>5$  cm ve  $\leq 7$  cm tümörler artık T2 yerine T3 olmuştur;  $>7$  cm tümörler artık T4 grubuna girmektedir; diyafragma invazyonu artık T3 yerine T4 olmuştur.
- T3 ve T4 tümörler için kontralateral lenf nodu (N3) tutulumu varlığında evre IIIC olarak sınıflandırılan yeni bir evre kategorisi oluşturulmuştur.

Bu değişiklikler klinik veya patolojik sınıflandırmaya sahip, tümör boyutu bilinen, yeterli T bilgisi olan ve metastazı olmayan 33.115 hastanın sonuçlarının analizine dayalı olarak yapılmıştır. Survi analizi aşağıda özetlenmiştir (288);

- Tümör boyutundaki her santimetre artışla sağkalımda belirgin bir azalma gözlemlendi, bu da boyut olarak 1 cm farklılık gösteren daha fazla alt kümeye sahip yeni bir T evreleme sistemine ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.
- $>5$  cm ve  $\leq 7$  cm tümörler T3 prognozu ile T2b'den daha iyi hizalanır,  $>7$  cm tümörler T4 prognozu ile T3'ten daha iyi hizalanır. Bu gözlemler nedeniyle T3 ve T4 tümörlerin cut-off ölçüleri değişmiştir.
- Tümörün ana bronşa karinadan 2 cm'den daha kısa mesafeli invazyonu düşünüldüğünden daha iyi prognoza sahipti, bu durum T2 prognozu ile T3'ten daha iyi hizalanır.

### 2.1.7.2 N Faktörünün Evrelemesi

TNM evreleme sisteminin 8. edisyonunda lenf nodu istasyonlarını 1'den 14'e kadar sayılarla belirten IASLC lenf nodu haritası kullanılmaktadır. Önceki evreleme sistemlerinde olduğu gibi bölgesel lenf nodları lateraliteye (sağ ve sol) ve lokasyona göre istasyonlara ayrılır. N faktörü evrelemesinde kontrastlı toraks BT, PET/BT, iğne aspirasyon biyopsisi ve cerrahi biyopsiler kullanılır. Toraks BT'nin lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivitesi %55 ve spesifitesi %81'dir. Toraks BT'de lenf nodunun kısa çapının 1 cm'den büyük olması metastazı düşündürür. Toraks BT'de mediasteni, vasküler yapıları yaygın olarak infiltre eden bulky lenf nodları varsa örnekleme gerek yoktur (289).

PET/BT'nin lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivitesi %80 ve spesifitesi %88'dir (289). Lenf nodlarında mediasten kan havuzundan yüksek FDG tutulumu olması metastaz açısından anlamlıdır (290). Fakat normal boyutlu ve FDG tutulumu göstermeyen lenf nodlarının örneklenmesinde beklenmeyen metastazlar saptanabilmektedir (291). Yanlış pozitiflik sıklıkla granülomatöz hastalıklar, antrakozis, obstrüktif pnömoni durumunda görülürken yanlış negatiflikler ise mikrometastazlara ve büyümemiş lenf nodlarına (<10 mm) bağlı görülebilmektedir. PET/BT, toraks BT ile karşılaştırıldığında %20 oranında daha fazla N2 ve N3 hastalığı saptar (292). PET/BT'de santral tümörü olan N1 pozitif hastalara mediastinal örnekleme yapılması önerilir; periferik evre 1 tümörü olan hastalara mediastende FDG pozitif lenf nodu yoksa mutlaka mediastinal örnekleme yapmak gerekmez (282).

Lenf nodlarının örneklenmesi için minimal invazif iğne aspirasyon biyopsileri veya invazif yöntemler (mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi) kullanılabilir. Konvansiyonel TBİA'nun tanı duyarlılığı %78, yanlış negatiflik oranı %28 bulunmuştur (293). EBUS-TBİA ve EUS-FNA eşliğinde yapılan biyopsilerde tanı duyarlılığı %90'ın üzerine çıkmaktadır (294,295). EBUS-TBİA ve EUS-FNA ile negatif saptanan mediastinal lenf nodlarında metastaz saptama oranı %7-14'dir (296,297), bu nedenle iğne aspirasyon yöntemleri ile lenf nodu negatif bulunsa da cerrahi öncesi mediastinoskopi yapılmalıdır.

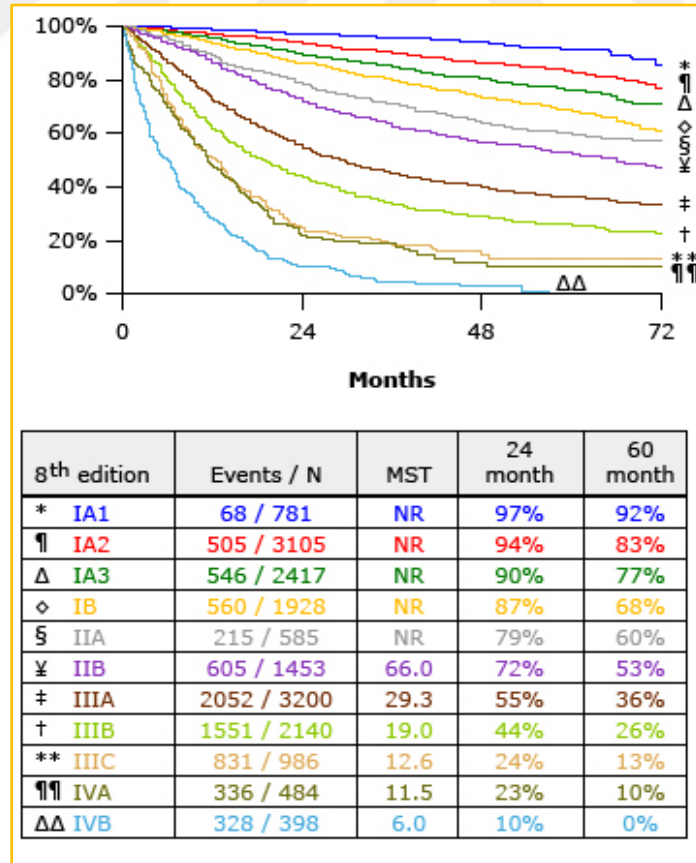
### 2.1.7.3 M Faktörünün Evrelemesi

Klinik semptom ve bulguların değerlendirmesi metastaz varlığını hızlıca belirleyebilir. Toraks BT karşı akciğer, plevra, perikard, karaciğer ve sürrenaldeki metastatik lezyonları gösterebilir. PET/BT beyin dışındaki tüm sistemleri taramda oldukça duyarlıdır ve varsa asemptomatik uzak metastazları saptayarak gereksiz torakotomileri önleyebilir (298). Soliter metastaz saptanırsa doku tanısı ile doğrulanması gerekmektedir ancak yaygın metastatik lezyonlar varsa biyopsi yapılmasına gerek yoktur. PET/BT görüntüleme imkanı yoksa abdomen BT ve kemik sintigrafisi ile evreleme yoluna gidilebilir. PET/BT kemik metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisinden daha üstündür. Beyin metastazlarının taramasında kontrastlı MRG önerilmektedir (299). Semptomatik hastalarda mutlaka asemptomatik hastalarda ise özellikle lokal ileri ve ileri evre hastalıkta beyin MRG yapılmalıdır (289). MRG ayrıca PET/BT de izole kemik metastazı varlığında lezyonun metastaz olup olmadığının araştırılması için kullanılabilir. Tanı anında yapılan toraks BT görüntülemesinde sürrenal kitle görülme sıklığı %3-4'dür (300). Bunların çoğunluğu benign olup PET/BT ve bazen MRG ayırıcı tanıda yardımcı olur.

TNM evreleme sisteminin 8. edisyonunda metastatik hastalık toraks ile sınırlıysa M1a olarak kategorilendirmeye devam etmektedir. Metastatik hastalık toraks ile sınırlı değilse yeni bir kategorilendirme oluşturulmuştur: ekstratorasik tek metastaz M1b, ekstratorasik multiple metastaz (tek veya birden fazla organda) M1c. Bu yenilikler evre IVA (M1a, M1b) ve evre IVB (M1c) ayırımına yol açmıştır. Bu yeni ayırım, oligometastatik hastalığın tedavisine rehberlik etmesi amacıyla yapılmıştır. Bu değişiklikler metastatik KHDAK hastalarından elde edilen genel sağkalım sonuçlarının analizine dayanmaktadır; M1a ve M1b hastalığı olan hastalar, M1c hastalığı olan hastalardan farklı olarak, benzer sağkalıma sahipti (301).

TNM evreleme sistemi 8. Edisyon							
	T	N	M		T	N	M
Okkült karsinom	TX	N0	M0	Evre IIIA	T1a-b-c T2a-b T3 T4	N2 N2 N1 N0-1	M0 M0 M0 M0
Evre 0	Tis	N0	M0	Evre IIIB	T1a-b-c T2a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
Evre IA	T1 a-b-c	N0	M0	Evre IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
Evre IB	T2a	N0	M0	Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a M1b
Evre IIA	T2b	N0	M0	Evre IV B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c
Evre IIB	T1a-b-c T2a-b T3	N1 N1 N0	M0 M0 M0				

**Tablo 4:** TNM evreleme sistemi 8. edisyon hastalık evreleri



**Şekil 5:** Akciğer kanseri evrelerine göre sağkalım oranları

<b>TNM evreleme sistemi 8. Edisyon</b>	
<b>T</b>	<b>Primer Tümör</b>
TX	Primer tümör değerlendirilememiş veya balgam veya bronşial yıkamada kanıtlanan malign hücreler görüntüleme ya da bronkoskopi ile saptanamamış
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ Skuamöz hücreli karsinoma in situ (SCIS) Adenokarsinoma in situ (AIS): pür lepidik paternli adenokarsinom, en büyük çapı ≤3 cm
T1	En büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopide lobar bronşlardan çok proksimale invazyon bulgusu yok
T1a (mi)	Minimal invaziv adenokarsinom: en büyük çapı ≤ 3 cm olan lepidik patern predominansında adenokarsinom ve ≤ 5 mm invazyon
T1a	En büyük çapı ≤ 1 cm olan tümör
T1b	En büyük çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör
T1c	En büyük çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör
T2	En büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 5 cm olan veya Bu özelliklerden herhangi birini içeren tümör: (1) ana bronşu tutan ancak karinayı tutmayan; (2) visseral plevrallı invaze eden; (3) hiler bölgeye uzanım gösteren atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile ilişkili
T2a	En büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör
T2b	En büyük çapı > 4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör
T3	En büyük çapı > 5 cm ancak ≤ 7 cm olan veya Bu yapılardan herhangi birini invaze eden tümör: pariyetal plevra, göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal perikard veya Primer tümörler aynı lobda nodül/nodüller
T4	En büyük çapı > 7 cm olan veya Bu yapılardan herhangi birini invaze eden tümör: diyafram, mediastinum, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra, karina veya Primer tümörle aynı akciğerde ancak farklı lobda nodül/nodüller
<b>N</b>	<b>Bölgesel Lenf Nodları</b>
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodlarına metastaz
<b>M</b>	<b>Uzak Metastaz</b>
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül/nodüller, plevrallı veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevrallı veya perikardiyal efüzyon
M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

**Tablo 5:** TNM evreleme sistemi 8. edisyon T, N, M evreleri

## 2.1.8 PROGNOTİK VE PREDİKTİF BİYOMARKERLAR

Biyomarker objektif olarak ölçülebilen, normal biyolojik süreçlerin, patolojik süreçlerin veya belirli bir farmakolojik tedavi girişimine ilişkin yanıtın göstergesi olarak değerlendirilen bir özellik olarak tanımlanır (302). Prognostik biyomarker tedaviden bağımsız olarak hastanın genel sağkalımı hakkında bilgi sağlar, böyle bir prognostik biyomarkerın varlığı veya yokluğu belirli bir tedavi için hasta seçiminde faydalı olabilir ancak tedaviye verilen yanıtı öngörmez. Prediktif biyomarker ise hastaya uygulanan tedavi girişiminin etkinliği hakkında bilgi sağlar (303). Metastatik KHDAK'de hedefe yönelik tedavi veya immunoterapi uygulanan hastalarda genel sağkalım geleneksel kemoterapi rejimi uygulanan hastalar ile kıyaslandığında artmıştır, bu nedenle hedefe yönelik tedavi veya immunoterapi için hastaların uygunluğunu değerlendirebilmek için moleküler biyomarkerların ve immün biyomarkerların tetkik edilmesi önerilmektedir.

Prediktif biyomarkerlar şunları içerir: ALK füzyon onkogeni (Ekinoderm mikrotübül ilişkili protein 4 [EML4] ile ALK füzyonu), ROS1 gen füzyonları, EGFR gen mutasyonları, BRAF V600E nokta mutasyonları, NTRK gen füzyonları, METex14 atlama mutasyonları, RET rearanjmanları ve PD-L1 ekspresyonu. Yakın zamanda ortaya çıkan prediktif biyomarkerlar arasında ise ERBB2 mutasyonları, yüksek düzey MET amplifikasyonları ve tümör mutasyon yükü bulunur. EGFR mutasyonlarının %45'i ekzon 19 delesyonları ve %40'ı da ekzon 21 L858R nokta mutasyonu şeklindedir (304), bu aktive edici EGFR mutasyonları EGFR-tirozin kinaz inhibitör tedavisinin faydalı olacağını öngürücüsüdür (305). EGFR ekzon 19 delesyonları veya ekzon 21 L858R mutasyonlarının, tedaviden bağımsız olarak sağkalım ile ilişkin prognostik bir değerinin olmadığı düşünülmektedir (306). EGFR ekzon 20 insersiyonu ve ekzon 20 T790M nokta mutasyonu birinci nesil EGFR-tirozin kinaz inhibitörlerine karşı direnç ile ilişkilidir (307).

ALK füzyon onkogenleri ve ROS1 füzyonları KHDAK hastalarının küçük bir kısmında prediktif biyomarkerları olarak tanımlanmıştır, her ikisi de Crizotinib veya Ceritinib tedavilerinin faydalı olacağını öngürücüsüdür. Son zamanlarda

tanımlanan ERBB2 mutasyonları gibi diğer gen füzyonları da hedefe yönelik tedavilere duyarlıdır (308).

ALK gen füzyonları ve EGFR gen mutasyonlarının tetkiki non-skuamöz KHDAK ve KHDK-NOS için önerilmektedir, böylece bu genetik anormalliklere sahip olan hastalara Alectinib veya Erlotinib gibi hedefe yönelik ajanlar ile etkili tedavi uygulanabilir (309,310). ROS1 rearanjmanı ve BRAF mutasyonlarının tetkiki de non-skuamöz KHDAK ve KHDK-NOS için önerilmektedir. Nadir de olsa ALK gen füzyonları ve EGFR gen mutasyonları olan hastalarda skuamöz hücre histolojisi olabilir (311,312). Bu nedenle ALK gen füzyonları ve EGFR gen mutasyonlarının tetkiki, hiç sigara kullanımı olmayan veya patoloji raporunda mix histoloji belirtilen metastatik skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda değerlendirilebilir. Adenoskuamöz karsinom tanılı hastalarda EGFR mutasyonları, adenokarsinomu skuamöz hücreli karsinomdan ayırt etmenin zor olduğu küçük spesmenlerde benzer oranda bulunur (311). Bu nedenle ALK gen füzyonları ve EGFR gen mutasyonlarının tetkiki, adenoskuamöz KHDAK veya adenokarsinom komponentin dışlanamadığı örnekler gibi adeokarsinom bileşen içeren mix skuamöz hücreli akciğer spesmenlerinde önerilmektedir (313). EGFR mutasyonlarının insidansı, pür skuamöz hücre histolojisi olan hastalarda çok düşüktür (314). ROS1 füzyonları ve BRAF mutasyonlarının tetkiki, küçük biyopsi spesmenleri ile tanı alan veya mix histoloji saptanan skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda önerilmektedir. Metastatik non-skuamöz KHDAK tanılı hastalarda NCCN panelinin tetkik edilmesini önerdiği biyomarkerlar şunlardır: EGFR gen mutasyonları, BRAF mutasyonları, ALK füzyonları, ROS1 gen füzyonları, METex14 atlama mutasyonları, RET rearanjmanları ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri.

EGFR, KRAS, ROS1, BRAF, METex14 atlama mutasyonları, RET rearanjmanları ve ALK genetik varyantları genellikle birlikte bulunmaz; böylece KRAS mutasyonları ileri moleküler testlerden fayda görmeyecek hastaları belirleyebilir (308). KRAS onkogeni prognostik bir biyomarkerdir. KRAS mutasyon varlığı, KHDAK hastalarında tedaviden bağımsız olarak sağkalım açısından kötü prognostik belirteçtir (315).

ERBB2 mutasyonları, yüksek düzey MET amplifikasyonları ve tümör mutasyon yükü tanımlanan diğer onkojenik sürücü varyantlardır. Tümör mutasyon yükü, metastatik KHDAK hastalarında ipilimumab ile birlikte nivolumab veya ipilimumab olmadan nivolumab tedavisine uygun hastaları tanımlamak için ortaya çıkan bir biyomarkerdir (316). Bununla birlikte tümör mutasyon yükünün nasıl ölçüleceğine dair bir konsensus yoktur.

## **2.1.9 TEDAVİ**

### **2.1.9.1 Evre I ve Evre II KHDAK tedavisi**

Akciğer kanseri tedavisi tümör histolojisine, hastalığın yaygınlığına (evre) ve hastaya özgü faktörlere (örn. yaş, solunum fonksiyonu, komorbidite) bağlıdır. KHDAK'nin ana histolojik alt tipleri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur. KHDAK'nin tek akciğerde sınırlı olması ve mediasten veya daha uzak bölge tutulumu olmaması nedeniyle evre I veya evre II hastalık, lokalize hastalık (erken evre hastalık) olarak tanımlanır. Evre I ve evre II hastalık, KHDAK hastalarının yaklaşık %30'unu oluşturur (317). Lokal ileri evre (evre III) ve ileri evre (evre IV) hastalığın aksine, erken evre hastalık agresif tedavi ile sıklıkla tedavi edilebilir.

Evre I ve evre II hastalarda, herhangi bir kontrendikasyon yoksa hem evrelemedeki hem de tedavideki rolü göz önüne alındığında cerrahi rezeksiyon primer tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi komplikasyon riski yüksek olan veya opere olmak istemeyen evre I ve evre II hastalar için stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) tercih edilir.

Klinik evreleme tümör yayılımını düşük tahmin edebilir, bu nedenle hastalar cerrahiye takiben patolojik olarak yeniden evrelendirilir. Patolojik evreleme sonrası mediastinal lenf nodu tutulumu saptanırsa hastalık evre III olarak yeniden evrelendirilir.



Evre I ve Evre II hastalarda tedaviye genel yaklaşım aşağıdaki gibidir;

- Cerrahi aday hastalarda tam cerrahi rezeksiyon tercih edilir
  - Adjuvan kemoterapi patolojik evre II hastalarda endikedir. Adjuvan kemoterapi yüksek risk özelliklerine sahip evre IB hastalarda da endike olabilir. Evre IA hastalarda adjuvan kemoterapi endike değildir.
  - Postoperatif radyoterapi sadece cerrahi sınırları pozitif olan hastalarda endikedir, diğer evre I ve evre II hastalar için endike değildir.
  - Rezeksiyondan sonra patolojik evre III hastalar için adjuvan kemoterapi endikedir ve mediastinal lenf nodu tutulumu veya pozitif cerrahi sınırları olanlar için genellikle ardışık postoperatif radyoterapi önerilir.
- Definitif radyoterapi komorbiditelere bağlı olarak cerrahi aday olmayan veya cerrahi reddeden hastalar için bir alternatiftir. Tümör boyutu <5 cm olan hastalarda SBRT tercih edilir. Daha büyük tümör boyutuna sahip hastalar için SBRT veya konvansiyonel fraksiyone radyoterapi endikedir (318).

#### **2.1.9.1.1 Cerrahi aday hastalar**

Cerrahi rezeksiyon öncesi mediastinal lenf nodu tutulum kanıtı olmayan klinik evre I ve II, medikal olarak opere edilebilir hastalar için cerrahi standart tedavidir. Cerrahinin rolü randomize çalışmalar ile doğrulanmamış olsa da, cerrahi serilerde bildirilen olumlu sonuçlar ve bu hastalardaki uzun dönem sağkalım verileri cerrahinin tercih edilen tedavi yöntemi olmasına yol açmıştır (319,320). Adjuvan kemoterapi evre II hastalara önerilir ve evre IB hastaların yüksek riskli alt grubunda da rolü olabilir.

Lobektomi, tek lobun cerrahi rezeksiyonu, genellikle erken evre KHDAK için optimal prosedür olarak kabul edilir. Erken evre KHDAK'li hastalarda, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) veya robot yardımcı torakoskopik cerrahi (RATS) lobektomi yapılan hastalarda açık torakotomiye alternatiftir (321).

Proksimal tümörler lobektomi ile kolayca rezekte edilemeyebilir, bu nedenle daha kapsamlı bir prosedür gerekebilir. Bu durumda eşdeğer onkolojik sonuçlara, pulmoner fonksiyonun daha iyi korunmasına ve pnömonektomi komplikasyonlarından kaçınılmasına dayanarak mümkünse pnömonektomi yerine sleeve rezeksiyon tercih edilmelidir (322).

Sublobar (sınırlı) rezeksiyon, anatomik olan segmentektomi veya daha yaygın olarak anatomik olmayan wedge (kama) rezeksiyonunu içerir. Sublobar rezeksiyon bozulmuş pulmoner fonksiyon, ileri yaş veya komorbiditeler nedeniyle lobektomiye tolere edemeyen hastalar için bir seçenek olabilir. Çalışmalar lobektomiye kıyasla sublobar rezeksiyonun daha kötü lokal kontrol ve sağkalım oranları ile ilişki olduğunu göstermektedir (323,324). Bu yaklaşım, boyutu  $\leq 3$  cm olan primer tümörlerle sınırlı olmalıdır.

VATS, erken evre KHDAK tedavisinde minimal invaziv bir yaklaşımdır. National Cancer Database'den elde edilen retrospektif veriler, evre I hastalarda sağkalımdan ödün vermeden VATS lobektominin etkinliğini ve güvenilirliğini desteklemektedir.

Rezeksiyon materyalinde cerrahi sınır pozitif olan hastalar, negatif olanlara kıyasla önemli ölçüde daha kötü prognoza sahiptir (325). Postoperatif RT, geniş bir veri tabanı çalışmasında cerrahi rezeksiyon sınırı pozitif olan evre II ve evre III hastalarda daha iyi sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (326).

Göğüs duvarı invazyonu içeren evre IIB (T3N0M0) hastalıkta en blok rezeksiyon endike olabilir.

Evre I veya evre II hastalıkta cerrahiye takiben lokal nüks insidansı, farklı çalışmalarda %6 ila %55 arasında değişmektedir. Lokal nüksü olan hastalar, uzak metastazı yoksa, ek rezeksiyon için aday olabilir. Cerrahi bir seçenek olmadığında hastalar tek başına RT'den veya kemoradyoterapiden fayda görebilir ve genel sağkalım, başlangıçta RT ile yönetilen benzer evredeki hastalarinkine benzerdir (327).

Rezekte edilebilir evre IB hastalarda adjuvan kemoterapinin rolü tartışmalıdır. Tümöre ait bir veya daha fazla yüksek risk özelliğine (lenfovasküler invazyon, kötü diferansiyasyon, PET'te yüksek SUV) sahip evre IB hastalara

adjuvan kemoterapi önerilmektedir ancak uzman grupları arasında bir fikir birliği yoktur. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Cancer Care Ontario rehberi sağkalımı arttıran kesin kanıtlar olmadığından evre IB hastalar için adjuvan kemoterapiyi önermezken (328), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rehberi nüks için risk faktörlerine bağlı olarak evre IB hastalarda gözlem veya adjuvan kemoterapiyi önermektedir (319).

Tamamen rezeke edilmiş evre II ve III hastalar için ASCO ve NCCN rehberleri sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi rejimi önermektedir (319,328).

#### **2.1.9.1.2 Cerrahiye aday olmayan hastalar**

Radyasyon tedavisi, güvenli rezeksiyona engel oluşturan bir komorbiditesi olan klinik evre I veya II hastalarda ve opere olmayı reddedenlerde birincil tedavi alternatiftir. Definitif RT, cerrahi sonrası lokal nüksü olup uzak metastazı olmayan seçilmiş hastalarda da kullanılır (327).

Stereotaktik vücut radyoterapisi, multiple yakınsak ışın kullanarak çok sınırlı sayıda yüksek doz fraksiyon (genellikle bir ila beş) sağlar. SBRT görüntü kılavuzu, hasta fiksasyonu ve yüksek hassasiyetli hedefleme kullanır. Bu hedef volümün kenarında dozun hızlı bir şekilde azalmasına neden olur. SBRT, evre I tümörlerin definitif tedavisi için tercih edilen RT tekniğidir (329). SBRT'nin cerrahi aday olmayan veya cerrahi reddeden periferik evre I hastaların yönetiminde iyi tanımlanmış bir rolü vardır (330). Küçük ve periferik tümörü olan KHDAK'li hastalarda SBRT ile yapılan prospektif faz II çalışmaları, lokal kontrol oranının yaklaşık %90-95 olduğunu göstermektedir (331,332).

Konvansiyonel fraksiyone radyoterapi, genellikle medikal olarak inoperable hastalarda altı hafta boyunca 1.8-2.0 Gy'lik fraksiyonlarda 45-66 Gy'lik dozlar kullanılarak uygulanır. Rezeksiyona veya SBRT'ye uygun olmayan hastalar için definitif, standart fraksiyonasyon RT uygun bir seçenektir.

Postoperatif radyasyon tedavisi, N2 hastalığın komplet rezeksiyonu olan hastalarda lokal kontrolü arttırmak için önerilebilir ancak adjuvan kemoterapiden sonra uygulanmalıdır (333). Çoklu randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar, postoperatif RT'nin lokal nüks sıklığını azaltabileceğini göstermektedir. Bununla

birlikte, RT'nin genel sağkalım üzerindeki etkisi belirsizdir (334,335). Cerrahi rezeksiyon sınırları pozitif olan evre I veya II hastalık dışında postoperatif RT önerilmemektedir.

### **2.1.9.2 Evre III KHDAK tedavisi**

Evre III KHDAK, hastalığın yaygınlığı ve lokalizasyonu bakımından farklılıklar gösteren oldukça heterojen bir hasta grubunu içerir. Evre III hastalık tedavisinin birçok yönü tartışmalıdır. Tarihsel olarak evre III akciğer kanseri, uzak metastaz kanıtı olmaksızın primer tümörün ekstrapulmoner yapılara invazyonu (T3 veya T4) veya mediastinal lenf nodu tutulumu (N2 veya N3) nedeniyle loko-rejyonel hastalık (lokal ileri evre hastalık) olarak tanımlanmıştır.

Evre III hastalıkta mediastinal lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi evrelemenin önemli bir bileşenidir, değerlendirme seçenekleri arasında mediastinoskopi ve endoskopik bronşiyal USG bulunur. Mediastinal lenf nodu tutulumunun olmaması, cerrahi girişim için hasta seçiminde en önemli faktörlerden biri olmaya devam etmektedir.

Potansiyel rezeke edilebilir hastalarda, büyümüş (BT kriterlerine göre) veya metabolik olarak aktif (PET kriterlerine göre) mediastinal lenf nodlarının tutulum açısından patolojik olarak doğrulanması önerilir;

- Mediastinal lenf nodları patolojik değerlendirme ile negatifse, evre I ve evre II hastalığa benzer şekilde, primer tümörün rezeksiyonu ve cerrahi sırasında daha ileri mediastinal lenf nodu değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Mediastinal lenf nodları patolojik değerlendirme ile pozitifse, hastalar sıklıkla definitif kemoradyoterapi ile tedavi edilir ancak birkaçına iki veya üç modaliteli tedavi sunulabilir.

Hem BT hem de PET kriterlerine göre N2-3 lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, mediastinal lenf nodlarını sitolojik veya patolojik olarak değerlendirmenin rolü daha fazla söz konusudur;

- Potansiyel olarak rezeke edilebilir T2, T3, T4 tümörü olan ve hem BT hem de PET kriterlerine göre mediasten temiz görünse bile BT ile büyümüş hiler lenf nodları ve/veya PET ile klinik N1 tutulumu olan santral tümürlü hastalarda invaziv mediastinal evreleme endikedir (336,337)
- Periferik T1a tümörü olan ve hem BT hem de PET kriterlerine göre N1 veya N2-3 lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, mediastinal lenf nodlarının preoperatif patolojik değerlendirmesinin rolü tartışmalıdır.
  - Bu seçilmiş popülasyonun mediastinoskopi değerlendirmesinde mediastinal lenf nodu tutulum insidansının nispeten düşük olması nedeniyle, bazı uzmanlar mediastinal lenf nodlarının preoperatif patolojik değerlendirmesini yapmadan doğrudan primer rezeksiyona geçer (338,339).
  - Buna karşılık diğer uzmanlar, gizli lenf nodu metastazları tespit edildiğinde yönetim stratejisi üzerindeki etkisinden dolayı mediastinal lenf nodlarının preoperatif patolojik değerlendirmesini savunmaktadır. Örneğin bir çalışmada, PET ve BT'de mediastinal lenf nodu tutulumu negatif T1 tümörü olan hastaların %6.5'inde okült N2 hastalık vardı.

#### **2.1.9.2.1 Cerrahi öncesi klinik mediastinal tutulumu olmayan hastalar**

Tam rezeksiyon teknik olarak mümkünse ve hastanın genel durumu tatmin ediciyse, cerrahi rezeksiyon evre III N0 veya N1 hastaların tedavisinin önemli bir bileşenidir. Cerrahi ayrıca klinik evre I/II hastalığı olan ve rezeksiyonda patolojik evre III hastalığa sahip olduğu bulunan hastalarda da kullanılır (özellikle kapsamlı bir pre-rezeksiyon mediastinal nodal değerlendirme negatif olur ise). Definitif radyoterapi, teknik olarak rezeke edilebilir olan ancak başka nedenlerle cerrahi adayı olmayan hastalar için bir alternatif olabilir.

## Klinik ortam

### *T3N1 hastalık*

TNM sisteminin 8. edisyonunda, 5 cm'den büyük tümörler artık T3 olarak sınıflandırılmaktadır. Bu büyüklükteki tümörler N1 tutulumu ile ilişkili olduğunda evre IIIA olarak kabul edilirler. Bu hastaların uygun başlangıç tedavisi, negatif invaziv mediastinal evrelemeden sonra teknik olarak mümkünse cerrahi rezeksiyon ve ardından tamamen rezeke edilmiş hastalığı olanlar için adjuvan kemoterapiyi içerir. Tam bir rezeksiyon teknik olarak mümkün değilse, eşzamanlı kemoradyoterapi endikedir. Bu yaklaşımın bir istisnası hiler lenf nodu tutulumu olan veya lenf nodu tutulumu olmayan superior sulkus (Pancoast) tümörü olan hastalardır, bunlar genellikle kemoradyoterapi ve ardından cerrahi ile tedavi edilir.

### *Multiple tümörler*

TNM sisteminin 8. edisyonunda, primer tümör ile aynı lobda tümör varlığı T3 olarak sınıflandırılırken ipsilateral başka bir lobda tümör varlığı T4 olarak sınıflandırılır. Primer tümörün kontralateral lobunda tümör varlığı ise M1a olarak sınıflandırılır. Primer tümör ile aynı lobda satellit tümörleri olan hastalar, başlangıç tedavisi olarak cerrahiye adaydırlar (340–342). Başka bir lobda ipsilateral tümörleri olan ve mediastinal nodları negatif olan hastalar da hastalığın yeri ve yaygınlığına bağlı olarak cerrahi rezeksiyon için aday olabilirler (341,343,344). Bu durumda adjuvan kemoterapi sıklıkla önerilir ancak bu hasta alt grubu için veriler sınırlıdır.

Her iki akciğerinde soliter tümörü olan hastalar evre IV olarak kabul edilse de bu hastaların çoğu aslında senkronize primer tümörlere sahiptir ve agresif tedavi edilirse olumlu sonuçlar olabilir. Uygun yaklaşım, mediastinoskopi ile birlikte tam radyografik evrelemedir. Bu değerlendirme negatifse, senkronize kanser varsayımı ve buna uygun tedavi verilmesi mantıklıdır.

### *T4N0-1 hastalık*

T4 tümörler tanım gereği rezeke edilemez olarak kabul edilir ve evre IIIB olarak sınıflandırılır. Cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen rezeke edilebilir T4N0-1 tümörleri nadirdir ve T4 tümörlerinin çoğu, mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda olduğu gibi, en iyi definitif kemoradyoterapi ile tedavi edilir. Küçük

bir hasta grubu cerrahiye aday olabilir ancak uygun hasta seçimi kritik öneme sahiptir. T4 hastalıkta, N2 tutulumu (evre IIIB) varsa veya tam rezeksiyon yapılamayacak ise cerrahi kontrendikedir. Bu hasta grubunda cerrahinin rolü kesin kanıtlarla desteklenmemektedir ve bu tümörlerin nadirliği göz önüne alındığında randomize verilerin elde edilmesi pek olası değildir. Preoperatif indüksiyon kemoterapisi veya kemoradyoterapi değerli olabilir (345,346).

#### *Klinik evre I/II, patolojik evre III hastalık*

Preoperatif patolojik mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmayan evre I veya evre II hastalıkta tercih edilen tedavi yöntemi cerrahidir. Dikkatli bir preoperatif değerlendirmeye (EBUS ve/veya mediastinoskopi dahil olmak üzere) rağmen, büyük santral tümörü olan hastaların yaklaşık %20'sinde son patolojik örnekte mediastinal nodal tutulum saptanır. Rezeksiyon numunesinde mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalıma önemli katkısı olabilir. Bu hastaların ve cerrahi sınırı pozitif olan hastaların tedavisinde postoperatif radyoterapi de rol alabilir.

#### Adjuvan tedavi

##### *Adjuvan sistemik terapi*

Klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, adjuvan kemoterapi olarak platin bazlı ikili rejimlerin kullanımının, tamamen rezeke edilmiş evre III hastalığı olan hastalarda genel sağkalımı uzattığını göstermektedir. Sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi, tamamen rezeke edilmiş evre II ve III hastalar için artık standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

##### *Adjuvan postoperatif radyoterapi*

Sağkalım genellikle uzak metastatik hastalık gelişimi ile sınırlı olsa da postoperatif radyoterapi, dikkatli seçilmiş hastalarda lokal nüksü önleyebilir ve uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda adjuvan radyoterapi önerilmektedir. Ek olarak bazı uzmanlar, cerrahi sırasında N2 lenf nodu tutulumu tespit edilen hastalar için postoperatif radyoterapiyi önerir.

Pozitif cerrahi sınır: Pozitif cerrahi sınırlar için adjuvan radyoterapiyi destekleyen en güçlü veriler, pozitif cerrahi sınırlarla rezeksiyon yapılan evre II

veya III hastaları kapsayan National Cancer Database çalışmasından gelmektedir (326). Postoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda genel sağkalımın daha fazla olduğu görülmüş (medyan sağkalım süresi 33.5 aya karşı 23.7 ay, 5 yıllık sağkalım %32'ye karşı %23) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (hazard oranı:0.80, %95 CI 0.70-0.92).

Cerrahide saptanmış N2 tutulumu: Bilinen N2 tutulumu olan hastaların çoğu primer tedavi olarak kemoradyoterapi olsa da, klinik mediastinal tutulumu olmayan hastalarda başlangıç tedavisi olarak cerrahi tercih edilir ve bazılarında rezeksiyon sırasında N2 tutulum olduğu tespit edilebilir. Bu tür hastalarda bazı uzmanlar yüksek risk özelliklerine sahip (çok istasyonlu nodal hastalık, üst lob kanserinde subkarinal tutulum, tutulum olan N2 istasyonunda ektrakapsüler nodal hastalık, en yüksek mediastinal nodun tutulumu, cerrahide yetersiz nodal rezeksiyon) hasta alt grubuna postoperatif radyoterapiyi önerirken, bazı uzmanlar ise postoperatif radyoterapinin faydasız olduğunu gösteren randomize çalışmalara dayanarak cerrahi sınır pozitif olmadıkça önermez (347,348).

Kemoterapi ile zamanlaması: Hem adjuvan kemoterapi hem de postoperatif radyoterapi planlandığında kemoterapi tamamlandıktan sonra radyoterapi verilmelidir çünkü eşzamanlı kemoradyoterapi, önerilen kemoterapi dozu ve siklusları açısından sorun oluşturabilir. Adjuvan eşzamanlı kemoradyoterapi kullanımını destekleyecek veri yoktur. Ardışık kemoradyoterapi National Cancer Database'den elde edilen gözlemsel verilerle desteklenmektedir; primer tümör rezeksiyonu sonrası cerrahi sınır negatif ve N2 tutulum pozitif saptanan hastalarda medyan sağkalım, ardışık kemoterapi alanlarda eşzamanlı kemoterapi alanlara kıyasla daha uzun (59 ay vs 40 ay) saptanmıştır (349).

#### **2.1.9.2.2 Klinik mediastinal (N2, N3) tutulumu olan hastalar**

Mediastinal tutulumu olan evre III hastaların optimal tedavisi net olarak tanımlanmamıştır ve tedavinin birçok yönü tartışmalıdır. Tedaviden önce tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi ve göğüs cerrahisinden gelen girdileri içeren multidisipliner bir yaklaşım endikedir. Tedavi planlamasını etkileyen temel



faktörler arasında primer tümörün ve nodal tutulumun yaygınlığı, eğer endike ise tam bir cerrahi rezeksiyon elde etme yeteneği ve hastanın genel durumu ve tercihleri yer alır.

### Yaklaşım

Mediastinal lenf nodlarının patolojik tutulumu cerrahi rezeksiyon öncesi belgelendiğinde, hasta küratif amaçlı tedaviye aday ise kombine modalite yaklaşımı önerilir. Bu hastalar sadece rezeksiyon ile yönetilirlerse hem lokal hem de uzak nüks açısından yüksek risk altındadır.

- Klinik N2 tutulumu olan çoğu hasta için tedavi yaklaşımı eşzamanlı kemoradyoterapidir (platin bazlı kemoterapi artı tam doz radyoterapi). Bununla birlikte oldukça seçilmiş bir hasta alt grubunda, indüksiyon kemoterapisi veya kemoradyoterapi ardından cerrahi uygun seçenekler olabilir.
- N3 tutulumu olan hastalar için, eşzamanlı kemoradyoterapi tek başına standart tedavi olmaya devam etmektedir.
- Rezeke edilemez hastalığı olup eş zamanlı platin bazlı kemoradyoterapi sonrası prograse olmayan ve immünoterapi adayı olan hastalara, PD-L1 antikorudurvalumab önerilir.
- Kombine modalite tedavi yaklaşımına aday olmayan hastalar için tek başına radyoterapi veya ardışık kemoradyoterapi düşünülebilir.

### N2 hastalık

Tercih edilen yaklaşım- Kemoradyoterapi: Klinik N2 tutulumu olan çoğu hasta için tedavi yaklaşımı, platin bazlı kemoterapi artı tam doz radyoterapi kullanılan eş zamanlı kemoradyoterapidir.

### Seçilmiş hasta alt grubunda alternatif yaklaşım- Cerrahi

- Hasta seçimi ve kanıt: Kemoradyoterapi bilinen mediastinal tutulumu olan hastalar için standart seçenektir fakat belirli durumlarda indüksiyon kemoterapisi veya kemoradyoterapi ardından cerrahinin rolü kapsamlı bir şekilde tartışılmaktadır. Uzmanlar arasında, bu yaklaşımın lokal kontrolü arttırabilse de hiçbir randomize çalışmada

sağkalıma faydası gösterilememesi göz önüne alındığında, indüksiyon tedavisi sonrası cerrahi önerme eşiğinde farklılıklar vardır. Evre III N2 hastalığın tedavisinde bazı uzmanlar definitif kemoradyoterapiyi tercih ederken, diğer uzmanlar multidisipliner bir ortamda tartışılan seçilmiş hasta alt grubunda indüksiyon tedavisini takiben cerrahi tercih eder. Cerrahiden fayda görebilecek hasta alt grubunu tanımlamak için prospektif randomize veri olmamasına rağmen bazı uzmanların bunu önermesine neden olan faktörler şunlardır: indüksiyon tedavisinden önce <3 cm olan tek istasyonlu N2 tutulumu, pnömonektomi yerine lobektomi ile rezeke edilebilen hastalık, indüksiyon tedavisine yanıt veren hastalık.

Kontrolsüz faz II çalışmaları indüksiyon tedavisi sonrası cerrahinin sağkalıma faydası olduğunu öne sürse de randomize faz III çalışmaları, neoadjuvan eşzamanlı kemoradyoterapiyi takiben veya indüksiyon kemoterapisi sonrası radyoterapiyi takiben cerrahinin sağkalım için bir avantaj sağladığını doğrulamamıştır (345,350–357). Bununla birlikte Intergroup 0139 çalışmasında cerrahi kullanımının, primer tümörlerin kontrolünde yedi kat artış ve beş yıllık progresyonsuz sağkalımda iyileşme (%22 vs %11) sağladığı gösterilmiştir (353).

- Cerrahiye karar verilmiş hastalarda kemoterapi ve radyoterapinin rolü: Cerrahiye seçilen hastalar için tipik olarak indüksiyon kemoradyoterapisi veya tek başına kemoterapi uygulanır. Yukarıda cerrahi sırasında N2 tutulumu olduğu saptanan hastalar için tartışılan yaklaşıma benzer şekilde, postoperatif radyoterapi tek başına indüksiyon kemoterapisi almış bir seçilmiş hasta alt grubuna önerilebilir. Bir çalışmada yedi küçük prospektif ve retrospektif çalışmanın meta-analizine benzer şekilde preoperatif ardışık kemoradyoterapinin, tek başına preoperatif kemoterapiye kıyasla sağkalımı arttırmadığı görülmüştür (358,359). Bununla birlikte bu soruyu ele alan klinik araştırmalar küçük örneklem boyutu, bulky mediastinal hastalığı olan hastaların eksikliği ve eşzamanlı

kemoradyoterapi yerine ardışık kemoterapi kullanımı ile sınırlıdır (358–362).

### N3 hastalık

N3 tutulumu olan hastalar, cerrahi olmadan definitif eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilir. Rezeke edilemeyen evre III hastalarda kemoterapi ve radyoterapi hem lokorejyonel hem de mikrometastatik hastalığı tedavi etmek amacıyla birleştirilmiştir. Daha önceki çalışmalar üst üste binen toksisitelerden kaçınmanın bir yolu olarak ardışık kemoteradyoterapiyi incelerken, eşzamanlı kemoradyoterapinin üstünlüğü randomize çalışmalarla gösterilmiştir (363–366). Altı randomize çalışmanın meta-analizi, eşzamanlı kemoradyoterapinin ardışık kemoradyoterapiye kıyasla lokal ileri evre hastaların sağkalımını 3 yıllık %5.7 ve 5 yıllık %4.5 absolut bir fayda ile arttırdığını göstermiştir (367).

### Kemoterapi seçimi

Eş zamanlı torasik radyoterapi ile kullanım için optimal kemoterapi rejimi bilinmemektedir. Bazı rejimler, özellikle gemsitabin içerenler olmak üzere, pulmoner toksisite insidansında artış ile ilişkili olabilir (368). En yaygın olarak kullanılan iki kemoterapi rejimi şunlardır;

#### *Sisplatin artı etoposid*

Radyoterapi ile eşzamanlı sisplatin artı etoposid ve ardından iki siklus sisplatin artı etoposid, patolojik olarak kanıtlanmış evre IIIB hastalığı olan 50 hastanın çok merkezli bir faz II çalışmasında değerlendirilmiştir (369). Ortalama 52 aylık takip ile üç ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %17 ve %15 idi. Tedavi hastaların %32'sinde grade 4 nötropeni ve hastaların %20'sinde grade 3 veya 4 özofajit ile komplike olmuştur. Daha sonraki bir faz II çalışmasında, aynı eşzamanlı kemoradyoterapi rejimi ve ardından dosetaksel konsolidasyon tedavisi ile daha iyi sonuçlar görülmüştür ancak bu ortamda konsolidasyon kemoterapisinin kullanımı sonraki veriler tarafından sorgulanmıştır (370,371).

### *Haftalık karboplatin-paklitaksel*

Radyoterapi ile eşzamanlı haftalık karboplatin artı paklitaksel ve ardından iki siklus karboplatin artı paklitaksel ile konsolidasyon tedavisi randomize bir faz II çalışmasında değerlendirilmiş ve medyan sağkalım 16.3 ay bulunmuştur (372).

Yukarıda bahsedilen iki rejim, eşzamanlı radyoterapi ile birlikte evre III hastaların randomize bir çalışmasında karşılaştırılmıştır. Sisplatin artı etoposid rejimi alan hastalar daha iyi 3 yıllık sağkalım oranına (%41 vs %26) ve genel sağkalım süresine (23.3 ay vs 20.7 ay) sahipti (373). Sisplatin artı etoposid rejiminde  $\geq 3$  grade özofajit sıklığı daha yüksek iken (%20 ve %6),  $\geq 2$  grade radyasyon pnömonisi daha az sıklıktaydı (%19 vs %33). İki rejimin kıyas götürür genel sağkalım süreleri ve sisplatin artı etoposid rejiminde özefajit oranının daha yüksek olması göz önüne alındığında her iki rejimin de kullanımına devam edilmektedir.

Pemetreksed artı sisplatin kombinasyonu, non-skuamöz evre III hastalar için farklı bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır. Bir faz III çalışmasında radyoterapi ile pemetreksed artı sisplatin ve ardından pemetreksed ile konsolidasyon tedavisi standart tedavi ile (radyoterapi ile sisplatin artı etoposid ardından non-pemetreksed konsolidasyon tedavisi) karşılaştırılmıştır, benzer medyan sağkalım süreleri (27 ay vs 25 ay) ve daha düşük oranda grade 3-4 yan etkiler (%64 vs %77) bulunmuştur (374). Sağkalım yararı görülmemesi nedeniyle çalışma erken sonlandırılmış olsa da bu kombinasyon yukarıdaki rejimlere kabul edilebilir bir alternatiftir.

### İmmunoterapi

Multimodalite tedavisine rağmen rezeke edilemeyen evre III hastaların prognozu, yaklaşık %15'lik beş yıllık sağkalım oranları ile kötüdür (367–375). Bu nedenle immünoterapinin dahil edilmesi gibi yeni tedavi paradigmaları gelişmiştir. Rezeke edilemez evre III hastalığı olup eş zamanlı platin bazlı kemoradyoterapi sonrası progrese olmayan hastalara, FDA tarafından endikasyon onayı almış PD-L1 antikorudurvalumab önerilmektedir (376). Randomize bir faz III çalışmasında en az iki platin bazlı kemoradyoterapi siklusundan sonra progresyon göstermeyen, rezeke edilemez evre III hastalar 2:1 oranında rastgele iki kola

atanmıştır; 2 haftada bir 12 aya kadar durvalumab ve plasebo (377,378). Durvalumab kolunda medyan progresyonsuz sağ kalımın daha yüksek (17.2 ay vs 5.6 ay) olduğu gözlemlendi (378). Daha sonraki raporlar durvalumab lehine, 2 yıllık sağkalım oranlarında %50'ye karşı %36'lık ve medyan sağkalım sürelerinde 48 aya karşı 29 aylık sonuçlar ortaya koymuştur (379). Durvalumab ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımdaki fayda, PD-L1 ekspresyon oranı hem %25'in üzerindeki hem de %25'in altındaki hastalarda gözlemlendi. Daha ileri analizde PD-L1 ekspresyon oranı %1'in altında olan hastalarda durvalumab ile yararın belirgin olmadığı gözlemlendi (380). Durvalumab alan hastaların %31'inde ve plasebo alanların %26'sında grade 3 veya 4 yan etkiler meydana geldi ve en yaygın ciddi yan etki pnömoniydi. Özel ilgi gerektiren herhangi bir grade yan etki durvalumab alan hastaların %66'sında ve plasebo alan hastaların %49'unda bildirilmiştir, bu yan etkilerin çoğu grade 1 ve 2 idi (381). Bu sonuçlar, kemoradyoterapi ardından objektif bir yanıt alınan veya stabil seyreden rezeke edilemez evre III hastalarda, durvalumabın etkinliğini ve tolere edilebilirliğini göstermektedir.

### **2.1.9.3 Evre IV KHDAK tedavisi**

Evre I, II veya III hastalar genellikle cerrahi, kemoterapi, radyoterapi veya kombine modalite yaklaşımı kullanılarak küratif amaçla tedavi edilir. İmmünoterapi, rezeke edilemez evre III hastalığı olan bazı hastalarda tedavi stratejisinin bir parçası olabilir.

Evre IV hastalar genellikle sistemik tedavi ile tedavi edilir. Soliter metastazı olan hastalar için metastazın cerrahi rezeksiyonu veya definitif radyoterapi uygun olabilir. Sistemik tedavi ve/veya metastazektomi, daha önce definitif tedaviyi takiben ilerlemiş hastalık ile nüksetmiş hastalarda da kullanılır.

Evre IV hastalarda hasta yönetiminin hedefleri, tedaviye bağlı yan etkileri minimize tutarak sağkalımı uzatmak ve yaşam kalitesini olabildiğince uzun süre korumaktır. Tedavi yaklaşımının palyatif amaçlı olduğunun farkında olunmalıdır.

Evre IV hastalar için başlangıç tedavisi seçimini etkileyen temel faktörler şunları içerir:

- Yüksek düzeyde PD-L1 ekspresyonunun varlığı
- Spesifik inhibitörü mevcut olan bir sürücü mutasyonunun (örn. EGFR, ALK, ROS1, BRAF, vb.) varlığı veya yokluğu. EGFR ve ALK için primer tümörün veya metastazın analizi, tümörün klinik özelliklerinden bağımsız olarak, tümörü bir adenokarsinom ögesi içeren tüm hastalarda endikedir (382).
- Hastalığın yaygınlığı, metastazların sayısı ve bölgesi, metastaz bölgeleri ile ilgili semptomların varlığı veya yokluğu
- Skuamöz vs non-skuamöz histoloji

Evre IV hastalarda, eğer mümkünse, sürücü mutasyon varlığı açısından tümör değerlendirmesi yapılmalıdır. Ek olarak, immünoterapi açısından yeni tanı almış tüm evre IV hastalarda rutin PD-L1 testi önerilir.

#### **2.1.9.3.1 Sürücü mutasyonu yok veya bilinmiyor**

##### **Başlangıç tedavisi**

Skuamöz veya non-skuamöz hastalar için tercih edilen yaklaşım, PD-L1 ekspresyonunun düzeyine bağlıdır.

- Tümör PD-L1 ekspresyonu %50 veya daha yüksek olan hastalarda pembrolizumab veya atezolizumab monoterapisi tercih edilir (383). Bu tercihin iki istisnası vardır:
  - Yüksek tümör yükü veya hızlı progrese olan hastalık; bu hastalar için eş zamanlı pembrolizumab ile platin bazlı ikili kemoterapi kombinasyonu tercih edilir
  - İmmünoterapi için kontrendike olan bağ dokusu hastalıkları, romatolojik hastalıklar veya interstisyel akciğer hastalığı varlığı; bu hastalar için platin bazlı ikili kemoterapi tercih edilir
- Tümör PD-L1 ekspresyonu %50'den az olan hastalar için eş zamanlı pembrolizumab ile ikili kemoterapi kombinasyonunu tercih edilir. Pembrolizumab monoterapisi, PD-L1 ekspresyonu %1-49 arasında olan hastalar için FDA onaylı bir seçenek olsa da mümkün olduğunca kemoterapi artı pembrolizumab kombinasyonu tercih edilmelidir.

Kemoterapi seçimi ile ilgili olarak tek bir optimal kemoterapi kombinasyonu yoktur. Sisplatin bazlı rejimler, karboplatin bazlı kombinasyonlardan veya non-platin rejimlerden biraz daha etkilidir ancak artmış non-hematolojik toksisite ile ilişkilidir. Tedavinin palyatif amaçlı olduğu göz önüne alındığında, ikili kemoterapi alacak hastaların çoğu için karboplatin bazlı bir rejim tercih edilir. Pemetrekset bazlı rejimler sadece non-skuamöz histolojiye sahip hastalarda kullanılmalıdır. Kombinasyon kemoterapisi başlangıç tedavisi ise genellikle 4 ila 6 siklus ile sınırlıdır. Spesifik olarak, başlangıç kemoterapi seçimine yaklaşım aşağıdaki gibidir;

- Non-skuamöz histoloji ve PD-L1 ekspresyonu %50'den az olan hastalar için tercih edilen seçenek pemetrexed, karboplatin/sisplatin ve pembrolizumab kombinasyonudur. Bu rejim, tek başına pemetrexed artı karboplatine göre genel sağkalım dahil üzere çoklu etkinlik son noktalarında iyileşmeler göstermiştir (384).
- Non-skuamöz histoloji ve PD-L1 ekspresyonu %50'den az olan hastalar için alternatif seçenekler aşağıdaki gibidir;
  - Platin bazlı ikili kemoterapi bevacizumab ile kombine edilebilir. Platin kombinasyonlarının bevacizumab veya pembrolizumab ile birebir karşılaştırmalarının mevcut olmadığı göz önüne alındığında, bu seçenekler arasında seçim yapılırken hasta ve sağlayıcı tercihleri dikkate alınır. Bununla birlikte progresyonsuz sağkalım artışının büyüklüğü, bevacizumab denemelerine kıyasla pembrolizumab ile daha etkileycidir.
  - Platin bazlı ikili kemoterapi, bevacizumab ve atezolizumab kombinasyonu başka bir potansiyel alternatiftir ve bu rejimin artık epidermal büyüme EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonu olmayan hastalar için düzenleyici onayı vardır.
- Skuamöz histoloji ve PD-L1 ekspresyonu %50'den az olan hastalar için tercih edilen seçenek karboplatin, paklitaksel/ nabpaklitaksel ve pembrolizumab kombinasyonudur. Bu rejim

tek başına tek başına kemoterapiye göre sağkalım faydası göstermiştir.

- Genellikle yukarıda tartışılan stratejileri kullanmamıza rağmen nivolumab artı ipilimumab, PD-L1 ekspresyonu %1 ve üzerinde olan hastalar için FDA onaylı başka bir seçenektir, ayrıca nivolumab ve ipilimumab artı iki siklus platin bazlı kemoterapi PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak onay almıştır.

### İdame tedavisi

Kombinasyon kemoterapisi ile tedaviye başlananlar için idame tedavisi genellikle dört ila altı siklus ile sınırlıdır. Hastalık progresyonu yokluğunda, idame sistemik tedavinin progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir. Bu hastalar için seçenekler aşağıdaki gibidir;

- Non-skuamöz KHDAK hastalarında başlangıç tedavisi olarak pemetreksed, karboplatin ve pembrolizumab kombinasyonu uygulanmış ise tipik olarak pemetreksed ve pembrolizumab idame tedavisi uygulanır. Doksetaksel non- skuamöz hücreli karsinom hastalarında idame tedavisi için pemetreksede bir alternatiftir.
- Non-skuamöz KHDAK hastalarında alternatif bir başlangıç tedavisi olarak platin bazlı ikili kemoterapi artı bevacizumab ve atezolizumab uygulanmış ise progresyona kadar bevacizumab ve atezolizumab idame tedavisi uygulanır.
- Skuamöz KHDAK hastalarında başlangıç tedavisi olarak paklitaksel, karboplatin ve pembrolizumab kombinasyonu uygulanmış ise tipik olarak pembrolizumab idame tedavisi uygulanır. Skuamöz hücreli karsinom hastalarında başlangıç tedavisine sitotoksik kemoterapi ile başlandıysa idame tedavisi olarak ya dosetaksel ya da gemsitabin tercih edilir ve bu durumda pemetreksed kullanılmaz.
- Nivolumab ve ipilimumab artı platin bazlı kemoterapi, skuamöz veya non-skuamöz hücreli karsinom hastalarında pembrolizumab artı kemoterapiye kabul edilebilir bir alternatif olup idame tedavisine de nivolumab ve ipilimumab ile devam edilir.



Pembrolizumab monoterapisi ile tedaviye başlananlar için idame tedavisi olarak aynı ajanla progresyona kadar devam edilir. Bununla birlikte bir veya iki bölgeyle sınırlı PD-1 aksis inhibitörlerine karşı kazanılmış direnci olan hastalar için PD-1 aksis inhibitörünün devamı ile birlikte lokal tedavi, destekleyici veriler sınırlı olsa da kabul edilebilir bir alternatiftir.

Pemetreksed, dosetaksel veya gemsitabin ileri evre KHDAK için başlangıç kemoterapisinden sonra tek ajan idame tedavisi olarak kullanıldığında progresyonsuz sağkalımı önemli ölçüde uzatır. İdame tedavisinde etkinlik açısından bu üç ajanı birbiriyle karşılaştıran randomize klinik çalışma yoktur fakat en güçlü veriler pemetreksed ile ilgili çalışmalardan elde edilmiştir. Pemetreksed idame tedavisi non-skuamöz KHDAK hastalarında ve özellikle başlangıç tedavinde pemetreksed kullanılmışsa tercih edilir. İki büyük çalışmadan elde edilen sonuçlar, idame pemetreksed monoterapisinin hem progresyonsuz sağ kalımı hem de genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Bir Faz III çalışmasında, platin bazlı kemoterapi sonrası farklı ajan idame tedavisi olarak pemetreksed ve plasebo karşılaştırılmıştır (385). Çalışmada hastalar platin bazlı ikili kemoterapi (sisplatin veya karboplatin artı gemsitabin, dosetaksel veya paklitaksel) ile dört siklus tedavi edildi ve büyük çoğunluğu kemoterapi bitiminde regresif veya stabil hastalığa sahipti. Sonrasında hastalar idame tedavisi için randomize pemetreksed ve plasebo kollarına atandılar. Pemetreksed ile idame tedavisi plaseboya kıyasla hem medyan progresyonsuz sağ kalım (4.3 ay vs. 2.6 ay) hem de medyan genel sağkalım (13.4 ay vs. 10.6 ay) açısından daha üstündü. Medyan genel sağkalımın üstünlüğü non-skuamöz histolojide daha belirgindi (15.5 ay vs. 10.3 ay). Başka bir Faz III çalışmasında pemetreksed-sisplatin kemoterapisi sonrası aynı ajan idame tedavi olarak pemetreksed ve plasebo karşılaştırılmıştır (386). Çalışmada dört siklus kemoterapi sonrası objektif yanıtı veya stabil hastalığı olan hastalar randomize olarak pemetreksed ve plasebo kollarına atandılar, pemetreksed kolu plasebo ile karşılaştırıldığında daha iyi medyan progresyonsuz sağ kalıma (4.1 ay vs. 2.8 ay) ve medyan genel sağkalıma (13.9 ay vs. 11 ay) sahipti.

İdame tedavisinde pemetreksedin etkinliğine ilişkin ek kanıtlar, idame bevacizumab tedavisinin pemetreksed veya plasebo ile kombine edildiği iki büyük klinik çalışmada da gösterilmiştir. İlk çalışmada başlangıçta karboplatin,

paklitaksel ve bevacizumab kombinasyonu ile tedavi edilmiş ileri evre non-skumöz KHDAK hastaları daha sonra randomize tek başına pemetreksed, tek başına bevacizumab ve bu iki ajanın kombinasyon idame tedavilerine atandılar (387). Genel sağkalım sonuçları her üç tedavi için de benzer iken (kombinasyon: 16.4 ay, bevacizumab: 14.4 ay ve pemetreksed: 15.9 ay) progresyonsuz sağ kalım sonuçları kombinasyon tedavisi ile daha iyi idi (kombinasyon: 7.5 ay, bevacizumab: 4.2 ay ve pemetreksed: 5.1 ay) fakat grad  $\geq 3$  toksisite de en sık kombinasyon tedavisinde görüldü. İkinci çalışmada karboplatin, pemetreksed ve bevacizumab kombinasyonu ile indüksiyon tedavisi alan non-skumöz KHDAK hastaları daha sonra tek başına bevacizumab ve pemetreksed artı bevacizumab idame tedavilerine atandılar (388). Genel sağ kalım sonuçları her iki tedavide de benzer iken (23.3 ay vs. 19.6 ay), progresyonsuz sağ kalım kombinasyon tedavisinde daha iyi (5.7 ay vs 4.0 ay) idi. Nötropeni ve anemi kombinasyon tedavisinde daha sık olmasına karşılık grad  $\geq 3$  toksisite iki grup arasında kıyaslanabilir düzeyde idi.

### **2.1.9.3.2 Sürücü mutasyonu var**

KHDAK'de maligniteye süren moleküler yolakların daha iyi anlaşılması, malign hücrelerde spesifik moleküler yolları hedef alan ajanların geliştirilmesine yol açmıştır. Bu ajanların gelişimi, tanımlanan yollarda spesifik mutasyonlar içeren hastaların tedavisinde ileriye doğru önemli bir adım olmuştur.

#### **EGFR mutasyonu pozitif**

EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (osimertinib, erlotinib, gefitinib, afatinib) ile tedavi, EGFR'de aktive edici bir mutasyon içeren hastaların başlangıç tedavi seçeneğidir. Hedefe yönelik tedavi, tanımlanmış bir sürücü mutasyonu olan hastalar için kemoterapi ve immünoterapi temelli yaklaşımlara göre tercih edilir.

EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile birinci basamak tedavi, standart platin bazlı kemoterapiye kıyasla daha iyi sonuçlar sağlar. Bu yaklaşımın etkinliğini gösteren klinik çalışmalarda EGFR tirozin kinaz inhibitörleri kemoterapiden sonra ikinci basamak tedavi olarak kullanıldığından genel sağkalım üzerindeki etkileri daha az belirgindir. EGFR tirozin kinaz inhibitörleri arasında osimertinib,

progresyonsuz sağkalım açısından erlotinib ve gefitinibe üstündür, bu nedenle genellikle başlangıç tedavisi olarak tercih edilen ajandır (389).

EGFR tirozin kinaz inhibitörleri, artan toksisite ve çalışmaların tercih edilen başlangıç tedavisi olan osimertinibin rutin kullanımından önce yapılmış olması nedeniyle, başlangıç tedavisi olarak genellikle platin bazlı ikili kemoterapi ile kombine edilmez. Bununla birlikte başlangıç tedavisinde birinci nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ve kemoterapi kombinasyonu kullanımından elde edilen sonuçlar etkileyicidir ve daha fazla çalışmayı hak etmektedir.

Önemli toksisite yokluğunda, hastalık progrese olana kadar bir EGFR tirozin kinaz inhibitörü ile tedaviye devam edilir. Progresyon durumunda dikkatli seçilmiş hastalarda (örn. lokal tedavi ile tedavi edilebilen izole bir nüks, asemptomatik progresyon), EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile devam edilebilir. Progrese hastalıkta kemoterapi başlanacak ise EGFR tirozin kinaz inhibitörleri kesilmelidir.

#### Diğer mutasyonlar pozitif

ALK tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi, ALK füzyon onkogeni içeren hastaların başlangıç tedavi seçeneğidir. Alectinib bu hastalarda başlangıç tedavisi olarak tercih edilir ve önemli toksisite yokluğunda hastalık progrese olana kadar tedaviye devam edilir. Ceritinib potent, ikinci nesil bir ALK tirozin kinaz inhibitörüdür ve başlangıç tedavisinde alectinib için kabul edilebilir bir alternatiftir.

KHDAK tanılı hastaların alt gruplarında daha az yaygın olan bir dizi başka sürücü mutasyonu tanımlanmıştır. Örnekler arasında ROS1, BRAF, RET, TRK, MET ve KRAS bulunur. Bunların çoğu için spesifik inhibitörler mevcuttur ve genel tedavi sırasına entegre edilmelidirler.

## 2.2 ONKOLOJİDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ

### 2.2.1 GİRİŞ

Son yıllarda onkolojide en güncel araştırma konusu tümör biyolojisi odaklı yeni terapötik ajanlardır. Bu durum bir antikanser tedavisinde daha iyi hasta seçimi ile daha etkin klinik sonuç elde etmek için prognostik ve prediktif biyobelirteçlerin aydınlatılmasına olan ilgiyi arttırmıştır. Biyobelirteç normal biyolojik süreçlerin, patolojik süreçlerin veya belirli bir terapötik müdahaleye verilen farmakolojik tepkilerin bir göstergesi olarak objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen bir özellik olarak tanımlanır (390). Biyobelirteçlerin saptanmasında ve ölçülmesinde kolay elde edilebilen plazma, serum veya idrar gibi vücut sıvıları sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat DNA ve RNA analizlerinin yanı sıra immünohistokimya için tümör dokusu gerektiren daha invaziv teknikler de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bir prognostik biyobelirteç, tedaviden bağımsız olarak, hastaların genel kanser sonlanımı hakkında bilgi sağlar. Böyle bir prognostik biyobelirtecin varlığı veya yokluğu belirli bir tedavi için hasta seçiminde faydalı olabilir ancak bu tedaviye yanıtı öngörmez. Prognostik biyobelirteçler iki gruba ayrılabilir: küratif tedavi gören hastalarda nüks hakkında bilgi veren biyobelirteçler ve metastatik hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi ile korelasyon gösteren biyobelirteçler. Bir prediktif biyobelirteç, bir hastada terapötik bir müdahalenin etkinliği hakkında bilgi verir. Prediktif biyobelirteç klinik sonuçlarını öngördüğü tedavinin aynı zamanda hedefi de olabilir. Bir tedavi girişiminden önce kullanılan prediktif biyobelirteç hasta seçiminde faydalı olabilirken, tedavi sırasında kullanılan prediktif biyobelirteç ise tedavinin erken etkinliği hakkında bilgi sağlayabilir. Böylece prediktif ve prognostik biyobelirteçler doğru ve kişiselleştirilmiş tedavi sağlayarak, her hastanın en etkin ve en az toksik tedaviyi almasına ve sonuçta önlenebilir toksisitelerden ve gereksiz maliyetlerden kaçınılmasına olanak sağlar (391).

Biyobelirteç saptamaya olan mevcut ilgi klinik olarak anlamlı olduğu kanıtlanmış genlerin keşfi ile artmıştır: meme kanserinde ER, PR ve HER2/neu; kronik myeloid lösemide BCR-ABL füzyon proteini; gastrointestinal stromal tümörlerde c-KIT mutasyonları; küçük hücreli dışı akciğer kanserinde EGFR1 mutasyonları. Bu genlerin tümü ilgili tümör tiplerinde gelişme, büyüme ve proliferasyonun kilit düzenleyicileri gibi görünmektedir. Biyobelirteç araştırmalarının coşkusu ilk zamanlardaki gibi değildir çünkü umut verici biyobelirteçlerin keşfi oldukça yavaş bir şekilde klinik uygulanabilirliğe dönüşüyor. Bunun bir nedeni çoğu malignitenin seyrinde, tümör hücrelerinde tek bir mutasyondan ziyade bir dizi temel değişikliğin etkili olmasıdır (392). Ek olarak, çoğu çalışmanın sınırlı boyutu ve biyobelirteç belirlemek için kullanılan tekniklerin değişken olması da rol oynamaktadır.

### **2.2.2 DOĞRU TEDAVİYE REHBERLİK ETMEDE PROGNOSTİK BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ**

Prognostik belirteçler, nüks riski veya hastalık progresyonu gibi hastalığın olası sonuçlarını tahmin eden faktörlerdir (393). İyi prognoz belirteci uzun survi ve artmış kür olasılığı anlamına gelir. Kötü prognoz belirteci ise erken nüks olasılığının arttığını gösterir. Bununla birlikte prognostik belirteçler heterojen bir hasta popülasyonu için sonuç tahmini sağlar, her hasta için doğru tahmin yapamayacağını unutmamak gerekir.

Prognostik belirteçler, özellikle primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasını takiben sistemik adjuvan kemoterapi gibi ek tedavi gerekip gerekmediğini belirlemek için ilk tanı anında çok önemlidir. Böylece bu tür belirteçler, indolent (gayrıfaal) hastalıkta aşırı tedaviyi ve agresif hastalıkta yetersiz tedaviyi önlemeye yardımcı olur (393,394). Yavaş hastalığı olan hastalar daha sonra adjuvan sistemik tedavilerin yan etkilerinden kaçınabilirken, agresif hastalığı olanlara en uygun lokal ve sistemik tedaviyi almaları tavsiye edilir.

Prognostik belirteçler, hastalar arası sonuçlarda geniş çeşitlilik gösteren kanserlerde özellikle önemlidir (394). Bu durum özellikle lokalize prostat kanserli hastalar ve lenf nodu negatif meme kanserli hastalar için geçerlidir. Her iki

durumda da, ilk tanı anını takiben konservatif tedavi ile izlenebilecek hastaları ve ek tedavilere ihtiyaç duyacak hastaları ayırt etmek için onaylanmış prognostik belirteçlere özellikle acilen ihtiyaç vardır.

Mamografi ile meme kanseri taramasının başlamasından bu yana, yeni tanı konmuş meme kanseri hastalarının çoğu lenf nodu metastazı negatif olarak prezente olur. Bu kadınların yaklaşık %70'i cerrahi ve radyoterapi sonrası kür olur. Bununla birlikte geleneksel klinik ve histopatolojik prognostik faktörler kür sağlamış hastalar ile nüks/metastaz gelişmesi muhtemel hastalar arasında güvenilir bir ayırım yapamadığından, lenf nodu negatif hastalığı olan birçok kadın adjuvan kemoterapi almaktadır. Bu kadınların %10'undan daha azı kemoterapiden fayda sağlarken (395), ne yazık ki çoğu bu ajanların olumsuz toksik etkilerinden muzdarip olacaktır.

Açıkçası, bu durumda mevcut klinik ve histopatolojik faktörleri tamamlayan prognostik belirteçlere acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle böyle bir belirteç varlığında, belirteç ile tanımlanan yüksek riskli hastalar adjuvan kemoterapi açısından değerlendirilebilir. Öte yandan düşük riskli hastalar, gereksiz ve toksik kemoterapi almaktan kaçınarak yaşam kalitelerini arttırabilir ve bakım maliyetlerini azaltabilirler.

Benzer şekilde yeni lokalize prostat kanseri tanısı almış hastalarda prognostik belirteçlere acil ihtiyaç vardır. Burada prognostik belirteçler, indolent hastalığı olan ve bu nedenle aktif sürveyans ile yönetilebilen hastalar ile agresif hastalığı olan ve bu nedenle radikal prostatektomi veya radyoterapiden fayda görebilecek hastalar arasında ayırım yapmak için gereklidir. Prostat spesifik antijen (PSA) taramasının ortaya çıkmasından bu yana, prostat kanseri teşhisi konan hastaların çoğu erken veya lokalize hastalığa sahiptir ve herhangi bir aktif tedavi almaksızın iyi bir sonuca sahip olma eğilimindedirler. Buna rağmen, ABD'de PSA taraması sonucu kanser saptanan hastaların neredeyse %90'ı radikal prostatektomi veya radyoterapi gibi aktif tedavi almaktadır (396). Bu tedaviler sağkalımı arttırmada yüksek ihtimalle düşük bir etkiye sahiptir ve sıklıkla impotans, üriner ve gastrointestinal problemler gibi olumsuz yan etkilere neden olur. Sonuç olarak lenf nodu negatif meme kanserli hastalarda olduğu gibi lokalize prostat kanserli hastaların optimal yönetimi için prognostik belirteçler gereklidir.

Kanser	Prognostik belirteç	Prediktif belirteç
Prostat	PSA	
Non-seminom germ hücreli tümör	AFP, HCG, LDH	
Seminom	LDH	
Kolorektal kanser	MSI, CEA	KRAS
Meme	uPA ve PAI-1, Oncotype Dx, MammaPrint	ER, PR, HER2
Meme/Over		BRCA1/2
Melanom		BRAF
Mide		HER2
Gastrointestinal stromal tümör		KIT

**Tablo 6:** Onkolojide yaygın olarak kullanılan bazı prognostik ve prediktif biyobelirteçler

### 2.2.3 DOĞRU TEDAVİYE REHBERLİK ETMEDE PREDİKTİF BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ

Tedavinin doğru yönetiminde prognostik belirteçler önemli olsa da prediktif belirteçler uygulanacak tedavi tipini belirledikleri için daha önemlidir. Aynı histolojik tipteki kanserlerin spesifik bir tedaviye yanıtı büyük ölçüde değişkenlik gösterdiği için prediktif belirteçler tedavi kararı planlamasında kritik öneme sahiptir. Gerçekte kanser türlerinin çoğunda, hastaların yalnızca küçük bir kısmı bir antikanser tedavisinden fayda görür. Tedaviye cevap vermesi muhtemel hastaları ileriye dönük olarak saptamak, hem hastaları gereksiz yan etkilerden koruyabilir hem de yararı daha olası olan tedavinin belirlenmesine olanak sağlayabilir. Ayrıca prediktif belirteçler sayesinde ilaçlar sadece fayda elde etmesi muhtemel hastalarda kullanılacağından önemli ölçüde maliyet tasarrufu sağlanacaktır. Yeni biyolojik ajanların görece pahalı olmaları ve bir malignite türünde sadece küçük bir hasta grubunda etkin olmaları hesaba katıldığında maaliyet tasarrufu daha da önem kazanmaktadır. Bu nedenle prediktif

belirteçlerin ölçümü, hedefe yönelik tedavilerin yaygınlaşabilmesi için hem klinik hem de ekonomik bir gereklilik haline gelmiştir.

#### **2.2.4 KHD AK'DE HEDEF E YÖNELİK TEDAVİLER İÇİN PREDİKTİF BİYOBELİRTEÇ OLARAK DRİVER MUTASYONLARIN KULLANIMI**

KHADK hastalarının tedavisi hastalığın evresine, histolojik alt tiplendirmeye ve tümörün moleküler özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Evre I-III hastalarda tedavi farklı modalitelerin bir arada kullanılması ile yapılmaktadır ve kemoterapi gerekli durumlarda cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedavilere eklenmektedir. Evre IV hastalarda ise ana tedavi sistemik tedavilerdir. Evre IV hastalarda kullanılan sistemik tedaviler sitotoksik kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi, immünoterapi+kemoterapi kombinasyonu şeklinde olmaktadır.

Normal bir hücrenin kanser hücresine dönüşümüne sebep olan mutasyonlara “driver mutasyon” denilmektedir. Bu mutasyonlar genelde hücre proliferasyonu ve sinyal iletiminde görev alan genlerde görülmektedir. Bu mutasyonlar kişinin kanser olmayan hücrelerinde görülmemekte ve genelde bir tümörde aynı anda birden fazla driver mutasyon saptanmamaktadır. Birden fazla driver mutasyonun eşzamanlı olarak saptanması hastaların sadece %1-3'ünde görülmektedir.

Akciğer kanseri tüm tümörler içinde genetik bozuklukların en fazla olduğu kanserlerden biridir. Bu yüzden moleküler patogenezi oldukça karmaşık ve heterojendir. KHD AK'nin gelişiminde ana neden olan driver mutasyonlar son 15 yılda daha iyi anlaşılmiş ve bu moleküler değişiklikleri hedef alan yeni tedavi stratejilerinin önünü açmıştır. Hedefe yönelik ajanlar evre IV KHD AK tedavisinde uzun yıllar tek seçenek olan platin bazlı kemoterapilere kıyasla sağ kalımı anlamlı uzatmış ve tedavide yeni standart haline gelmiştir.

Evre IV KHD AK tanısı ile karşımıza gelen hastalarda ilk yapılması gereken, hastaları histolojik olarak skuamöz ve non-skuamöz olarak ayırmaktır. Hedefe yönelik tedaviler açısından moleküler test yapılacak tümör tipleri adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, büyük hücreli karsinom ve KHDK-NOS'dur. Skuamöz hücreli karsinomda saptanan mutasyonlara karşı hedefe



yönelik ajanlar geliştirme aşamasında olduğu için bu mutasyonlara yönelik moleküler testlerin yapılması henüz klinik pratiğe girmemiştir. Adenokarsinomda EGFR mutasyonu, BRAF mutasyonu, ALK rearanjmanı ve ROS1 rearanjmanına karşı hedefe yönelik ajanlar geliştirilmiştir; dolayısıyla adenokarsinom ve adenokarsinom komponentin dışlanmadığı tümörlerde tedavideki etkinlikleri nedeniyle bu mutasyonlara yönelik moleküler testlerin yapılması önerilmektedir (397). Hedeflenebilir mutasyon saptanan hastalarda en etkin tedavi hedefe yönelik ajanlardır. Hedeflenebilir mutasyon saptanmayan adenokarsinomda ve diğer tüm histolojik alt tiplerde PD-L1 ekspresyon durumuna göre kemoterapi + immüncheckpoint inhibitörü kombinasyonu veya tek başına immüncheckpoint inhibitörü tedavisi konusunda karar verilmelidir.

Hedefe yönelik tedavilerde EGFR mutasyonları, ALK rearanjmanı, ROS1 rearanjmanı ve BRAF mutasyonları şu anda en iyi prediktif biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır; bu bölümde belirlenmiş tedavileri olan bu mutasyonlar hakkında bilgi verilecektir.

#### **2.2.4.1 EGFR mutasyonu**

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR, HER1/erbB1), epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan ve birçok malignitede aşırı ekspresyonu gösterilmiş, HER/erbB büyüme faktörü reseptör ailesinden bir reseptör tirozin kinazdır. Ligandın reseptöre bağlanması, reseptör dimerizasyonunu ve tirozin kinaz otoposforilasyonunu aktive ederek hücre içi sinyal ileti yollarından RAS-RAF-MEK-ERK ve PI3K-AKT-mTOR aracılığıyla hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi ve metastazı arttırmakta, apoptozu inhibe etmektedir. Ligand ya da reseptörün aşırı ekspresyonu ve reseptörde gelişen mutasyonlar, bu reseptör-sinyal yolağının uygunsuz aktivasyonuna neden olabilmektedir (398,399).

EGFR mutasyonları sıklıkla real-time PCR, Sanger dizileme ve yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleri ile analiz edilmektedir (400).

KHDAK için hem prediktif hem prognostik olan EGFR mutasyonlarının %90'ını oluşturan ekzon 19 ve 21 mutasyonları "klasik" EGFR mutasyonları

olarak tanımlanmaktadır (398). Bu mutasyonların %45'ini ekzon 19 delesyonları ve %40'ını ekzon 21 L858R nokta mutasyonları oluşturmaktadır (401).

Evre IV KHDAK'de aktive edici EGFR mutasyonu varlığında başlangıç tedavisi olarak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri ile kemoterapi karşılaştırıldığında, yanıt oranının en az 2 kat arttığı (hastaların %55-85'inde yanıt var) ve medyan progresyonsuz sağkalım süresinin 5 aydan 8-13 aya çıktığı görülmüştür (402). Bu sebeple EGFR'de aktive edici mutasyonu olan tüm hastalara birinci basamak tedavide EGFR-TKİ verilmesi standart hale gelmiştir.

Erlotinib ve Gefitinib aktive edici EGFR mutasyonlarını reverzibl olarak inhibe eden 1. kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleridir. Bugüne kadar 1. kuşak EGFR-TKİ'lerinin kemoterapi ile karşılaştırıldığı faz III çalışmaların hiçbirinde genel sağkalım üstünlüğü saptanmamıştır. Bunun sebebi olasılıkla birinci basamakta kemoterapi verilip progrese olan hastaların büyük bölümünün EGFR-TKİ koluna geçmesine izin verilmesidir (403). Kılavuzlar 1.kuşak EGFR-TKİ'lerini, aktive edici EGFR mutasyonu olan evre IV non-skuamöz KHDAK'de hastanın performans durumundan bağımsız olarak hem birinci basamakta hem KT sonrası ikinci basamakta önermektedir.

Afatinib ve Dacomitinib aktive edici EGFR mutasyonlarını irreverzibl olarak inhibe eden 2. kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleridir. LUX-Lung3 ve LUX-Lung6 çalışmalarının ortak analizinde afatinib genel sağkalım açısından kemoterapiye üstünlük sağlamamıştır (25.8 ay vs. 24.5 ay). Ancak EGFR ekzon 19 mutasyonu ve ekzon 21 L858R mutasyonu olan hastalar ayrı olarak analiz edildiğinde, EGFR ekzon 19 mutasyonu olanlarda afatinibin kemoterapiye üstün olduğu (32 ay vs. 21 ay) görülmüştür. Ekzon 21 L858R mutasyonu olan hastalarda ise afatinib ile kemoterapi karşılaştırıldığında genel sağkalımın benzer olduğu görülmüştür (404). Kılavuzlar 2. kuşak EGFR-TKİ'lerini, aktive edici EGFR mutasyonu olan evre IV non-skuamöz KHDAK'de birinci basamakta önermektedir.

Osimertinib aktive edici EGFR mutasyonlarını irreverzibl olarak inhibe eden 3. kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörüdür. Aktive edici EGFR mutasyonu olan evre IV KHDAK hastalarının çoğu 1. veya 2. kuşak EGFR-TKİ tedavisi altında iken ortalama 9.7-13. aylar arasında progrese olmaktadır. EGFR-TKİ ile

başlangıçta elde edilen yanıtın ardından progrese olan hastaların yaklaşık %60'ında EGFR T790M mutasyonu gelişmektedir. Bu nedenle EGFR T790M mutasyonunun, EGFR-TKİ tedavisine karşı kazanılmış direnç ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Osimertinib T790M mutasyonu olan hastalarda da etkilidir (405,406). Kılavuzlar Osimertinib'i, hem aktive edici EGFR mutasyonu olan evre IV non-skuamöz KHDAK'de birinci basamakta hem de EGFR-TKİ sonrası T790M mutasyonu saptanan progrese hastalarda ilk sırada önermektedir.

Sonuç olarak 1. ve 2. kuşak EGFR-TKİ'leri kemoterapi ile karşılaştırıldığında hepsi yanıt oranı ve progresyonsuz sağkalım açısından kemoterapiye üstündür, genel sağkalım üstünlüğü ise sadece EGFR ekzon 19 mutasyonu varlığında Afatinib'de görülmüştür. 1. kuşak EGFR TKİ'lerinin etkinliği birbirine benzerdir. 2. kuşak EGFR TKİ'leri 1. kuşak EGFR TKİ'lerden daha üstündür fakat ciddi yan etki görülme sıklığı daha fazladır. Osimertinib 1. kuşak EGFR TKİ'ler ile karşılaştırıldığında, Osimertinib hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım açısından daha üstündür ve etkinlikteki bu üstünlüğüne ek olarak yan etki sıklığı daha düşüktür. Etkinlik üstünlüğü ve T790M mutasyonuna duyarlı olması göz önüne alındığında Osimertinib'in birinci basamak tedavide kullanılması, tüm hastaları en etkin tedaviye ulaştıracaktır (407).

#### **2.2.4.2 ALK rearanjmanı**

ALK bir tirozin kinaz reseptörü olup aktivasyonu hücre proliferasyonu ve apoptozun inhibisyonu ile ilişkilidir. En sık görülen ALK rearanjmanı, ekinoderm mikrotübül ilişkili protein 4 (EML4)- anaplastik lenfoma kinaz (ALK) füzyon genidir. EML4-ALK füzyon onkogeninin akciğer spesifik ekspresyonu herhangi bir liganda ihtiyaç duymadan aktive olmaktadır. Bu yeni oluşan proteinin kontrolsüz aktivasyonu hücre proliferasyonu ve apoptozisin engellenmesine neden olarak karsinogeneze katkıda bulunur (408). KHDAK'de ALK rearanjmanı görülme sıklığı %4 civarındadır (409).

Crizotinib çok sayıda hedefi olan (ALK, ROS-1, c-MET ve HGFR) 1. kuşak tirozin kinaz inhibitörüdür. ALK pozitif KHDAK'de Crizotinib'in kemoterapi ile

karşılaştırıldığı çalışmalarda hem birinci hem de ikinci basamak tedavilerde yanıt oranı ve progresyonsuz sağkalım açısından Crizotinib daha üstün bulunmuştur. Çalışmalarda kemoterapi kolunda progresyon gösteren hastaların Crizotinib koluna geçişine izin verilmesi genel sağkalım sonuçlarını yorumlamayı güçleştirmiştir (410–412). Crizotinib ALK pozitif KHDAK'nin birinci basamak tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilmiştir ancak yeni nesil ajanların ilk basamak tedavide gösterdiği başarı sonucunda yerini büyük ölçüde bunlara bırakmaktadır.

Ceritinib ALK, ROS-1, IGF-1R, InsR mutasyonlarını hedef alan 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörüdür. ASCEND-4 çalışmasında ALK pozitif KHDAK'nin birinci basamak tedavisinde Ceritinib ile kemoterapi karşılaştırılmış, Ceritinib yanıt oranı (%72.5 vs. %26.7) ve medyan progresyonsuz sağkalım (16.6 ay vs. 8.1 ay) açısından üstün bulunmuştur (413).

Alectinib 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörüdür. ALK pozitif KHDAK'de hem birinci basamak tedavide hem de Crizotinib sonrası progrese olan hastalarda ikinci basamak tedavide önerilmektedir. ALEX çalışmasında ALK pozitif KHDAK'nin birinci basamak tedavisinde Alectinib ile Crizotinib karşılaştırılmış, Alectinib progresyonsuz sağ kalım (34.8 ay vs. 10.9) açısından üstün saptanmıştır (414).

Brigatinib ALK, IGF-1R, FLT3, EGFR delesyon ve nokta mutasyonlarını hedef alabilen 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörüdür. ALTA-1L çalışmasında ALK pozitif KHDAK'nin birinci basamak tedavisinde Brigatinib ile Crizotinib karşılaştırılmış, Brigatinib progresyonsuz sağ kalım (24 ay vs. 11 ay) açısından üstün saptanmıştır (415).

Kılavuzlar ALK rearranjmanı olan evre IV KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde Crizotinib, Ceritinib, Alectinib ve Brigatinib'den herhangi birinin kullanılabileceğini belirtmektedir. Bunlar içinde en uzun progresyonsuz sağ kalım süresine sahip olması ve toksisite profilinin çok iyi olması nedeniyle Alectinib'in ilk sırada tercih edilmesi önerilmektedir. Crizotinib ise üst kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine ulaşılamadağı zaman tercih edilebilir. ALK pozitif KHDAK'de beyin metastaz sıklığının arttığı bilinmektedir. ALK rearranjmanı olan KHDAK'de

tanı anında beyin metastazı varlığında santral sinir sistem etkinliği olan Ceritinib, Alectinib ve Brigatinib önem kazanmaktadır (413).

Crizotinib direnci neredeyse tüm hastalarda ilk bir yıl içinde gerçekleşir. Direnç gelişen hastaların yaklaşık üçte birinde ALK tirozin kinaz domainine ikincil bir mutasyon ortaya çıkmaktadır. Crizotinib'e karşı gelişen en yaygın direnç mutasyonu L1196M iken ikinci sırada G1269A görülür. G1202R hem Crizotinib hem de 2. kuşak ALK tirozin kinaz inhibitörlerine karşı dirençten sorumlu olması nedeni ile dikkat çekicidir. Crizotinib tedavisine direnç mutasyonu gelişen hastalara öncelikle Alectinib olmak üzere 2. kuşak tirozin kinaz inhibitörleri önerilmektedir. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine karşı en yaygın direnç mutasyonları G1202R ve daha az sıklıkla I1171'dir. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerine direnç mutasyonu gelişen hastalara ise Lorlatinib önerilmektedir. Lorlatinib G1202R dahil olmak üzere bilinen tüm ALK tirozin kinaz inhibitörü direnç mutasyonlarına karşı aktiviteye sahiptir (408).

#### **2.2.4.3 ROS1 rearanjmanı**

ROS1 bir transmembran tirozin kinaz reseptörü kodlar ve protein kinaz domaini ALK ile benzerlik gösterir (416). ROS1 rearanjmanları KHDAK'li hastaların %1-2'sinde görülür.

Crizotinib, ROS1 ve ALK tirozin kinazları arasındaki yüksek benzerlik nedeni ile tedavide etkilidir. Crizotinib, ROS-1 pozitif KHDAK'de tedavi almamış veya kemoterapi altında progrese olmuş hastalarda FDA onayı almış ilk ajandır.

Entrectinib pre-klinik çalışmalarda ROS1, NTRK, ALK gibi mutasyonlar üzerine etkili olduğu gösterilen bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Entrectinib ile ROS1 pozitif KHDAK hastaları üzerinde yapılan çalışmaların ortak analizinde objektif yanıt oranı %77, yanıt süresi 25 ay, medyan progresyonsuz sağ kalım 19 ay bulunmuştur (417). Entrectinib, ROS-1 pozitif KHDAK'de tedavi almamış veya kemoterapi altında progrese olmuş hastalarda FDA onayı almıştır. İntrakranial etkinliğinin yüksek olması nedeniyle Entrectinib öncelikle beyin metastazı olan hastalarda tercih edilmelidir.

Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi altında olan ROS1 pozitif KHDAK hastalarının yaklaşık %50 sinde ikincil bir direnç mutasyonu gelişir. En yaygın direnç mutasyonu G2032R'dir. Crizotinib veya Entrectinib tedavisine direnç mutasyonu gelişen hastalarda yeni nesil tirozin kinaz inhibitörleri olan Lorlatinib veya Repotrectinib tercih edilmelidir. ROS1 pozitif KHDAK'de beyin metastazı sıklığı arttığı için bu iki ajanın intrakranial etkinliğinin oldukça yüksek olması umut vericidir.

#### **2.2.4.4 BRAF mutasyonu**

BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) geni, KRAS'ın MAPK (mitogen-activated protein kinase) yolağını aktive eden bir sinyal proteinini kodlar. BRAF mutasyonu KHDAK hastalarının %1-3'ünde görülmektedir. BRAF mutasyonu; EGFR mutasyonu, ALK rearanjmanı ve ROS1 rearanjmanından farklı olarak sigara kullanımı ile ilişkilidir (418,419).

BRAF V600E mutasyonu pozitif KHDAK tanılı ve kemoterapi sonrası progrese olan hastalarda BRAF kinaz inhibitörleri olan vemurafenib ve dabrafenib ile yapılan çalışmalarda objektif yanıt oranı sırasıyla %42 ve %33 progresyonsuz sağkalım süresi sırasıyla 7.3 ay ve 5.5 ay saptanmıştır (420,421). Daha sonra BRAF-MEK inhibitörü kombinasyonu olan dabrafenib-trametinib kombinasyonu ile yapılan çalışmada ise objektif yanıt oranı %63 ve progresyonsuz sağkalım süresi 9.7 ay bulunmuştur (422). Bu verilerin sonucunda BRAF V600E mutasyonu pozitif KHDAK tedavisinde dabrafenib-trametinib kombinasyonu FDA onayı almıştır. V600E dışındaki BRAF mutasyonlarında prognoz daha kötü görünmektedir.

#### **2.2.5 KHDAK'DE İMMÜNÖTERAPİ İÇİN PREDİKTİF BİYOBELİRTEÇ OLARAK TMB, MSI VE PD-L1 TPS KULLANIMI**

Hedefe yönelik ajanların klinik uygulamaya girmesi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde bir çığır açmıştır ve tedavi yaklaşımlarını büyük ölçüde değiştirmiştir. İmmün checkpoint inhibitörleri ise son yıllarda kanser tedavisindeki en önemli gelişmedir. Sadece metastatik ve lokal ileri hastalarda

değil, opere olabilecek erken evreli hastalarda da neoadjuvan tedavi olarak çalışmaları yapılmaktadır.

Güncel pratikte kullanılan immün checkpoint inhibitörleri şunlardır: CTLA-4 inhibitörleri (ipilimumab ve tremelimumab), PD-1 inhibitörleri (nivolumab ve pembrolizumab), PD-L1 inhibitörleri (atezolizumab, avelumab ve durvalumab). KHKDAK tedavisinde PD-1 ve PD-L1 inhibitörlerinin tek başına, kemoterapi ile kombine veya CTLA-4 inhibitörleri ile kombine kullanımı hastalarda yanıt oranlarını ve sağkalım sürelerini arttırmıştır. Metastatik KHAK tedavisinde ise bu ajanların kemoterapi ile kombine veya daha önce immünoterapi almamış hastalarda ikinci basamak tedavide tek başına kullanımının hasta sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (423).

Evre IV KHKDAK hastalarının PD-L1 ekspresyonu negatif veya düşük pozitif (%1-49) alt grubunda, KEYNOTE-189 ve KEYNOTE-407 çalışmalarındaki hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım sonuçları nedeniyle ilk basamak tedavide pembrolizumab ve kemoterapi kombinasyonu en güçlü seçenek olarak görünmektedir.

Evre IV KHKDAK hastalarının PD-L1 ekspresyonu yüksek pozitif ( $\geq$ %50) alt grubunda, en iyi genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sonuçları KEYNOTE-024 çalışmasından geldiği için ilk basamak tedavide pembrolizumab monoterapisi en iyi seçenek olarak ortaya çıkmıştır.

Nivolumab+KT ve atezolizumab-bevacizumab+KT kombinasyonları ise evre IV KHKDAK hastalarının ilk basamak tedavisinde tüm PD-L1 ekspresyon düzeylerinde sağkalım avantajı göstermiştir.

Evre IV KHKDAK ikinci basamak tedavisinde immünoterapi çalışmaları, platin bazlı kemoterapi kombinasyonu sonrası progresyon gelişen hastalarda dosetaksel ile karşılaştırmalı yapılmıştır. Nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumabın her üçü de ikinci basamak tedavide dosetaksele kıyasla genel sağkalım avantajı göstermiştir (424–427). Nivolumab ve atezolizumab PD-L1'den bağımsız olarak tüm hastalarda, pembrolizumab ise PD-L1 ekspresyonu  $\geq$ %1 olan hastalarda ikinci basamak tedavide seçenek olarak düşünülebilir (428).

İmmünoterapi ile onkolojik tedavilerdeki gelişmelere karşın, hastaların çoğu yeterli ölçüde fayda görmemektedir. Pembrolizumab veya nivolumab ile objektif yanıt oranı malign melanomun ilk basamak tedavisinde %40-45, KHDAK ikinci basamak tedavisinde %20 seviyelerindedir (429,430). Bu nedenle son zamanlarda immün chekpoint inhibitörlerinin etkinliğini predikte etmekte faydalı olabilecek biyobelirteçlerin araştırılmasına odaklanılmıştır.

Potansiyel prediktif belirteçlerden biri tümör mutasyon yüküdür (TMB). TMB tümörün genomu içinde var olan somatik mutasyonların tümüdür. TMB, bir tümör genomunun kapsamlı genomik profillemeye ile dizilendirilmesi yoluyla ölçülebilmektedir (431). Yüksek mutasyon yükü olan tümörlerin, daha düşük mutasyon yükü olan tümörlere göre daha immünojenik olması beklenmektedir. Yüksek TMB, immün sisteminin tümörleri tanımaya yardımcı olan neoantijenlerin daha yüksek olması ile ilişkilendirilmektedir (432,433). Üretelyal kanser, KHAK, KHDAK, melanom, ve HPV negatif baş-boyun kanserlerinde yüksek TMB ile immünoterapiye yanıt arasında önemli bir korelasyon saptanmıştır (434). Birçok kanser tipini içeren bir meta-analizde TMB ile ortalama yanıt oranı arasında pozitif ilişki ortaya konmuştur (435). TMB'nin immünoterapi etkinliği ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber ölçüm yöntemi ve eşik değerlerinde henüz bir standardizasyon oluşturulamamıştır. İmmünohistokimya ile bakılan testlerden daha pahalı olması, daha fazla doku kullanılması ve mevcut testlerden daha sensitif ve spesifik olmaması TMB'deki başlıca sorunlardır.

İmmünoterapi ile ilişkisi saptanan diğer prediktif belirteç MSI/dMMR (microsatellite instability/mismatch repair gene deficiency)'dir. İlk olarak kolon kanserinde MSI-yüksek grupta anti PD-L1 tedavisiyle yanıt oranlarının arttığı raporlanmıştır (436). Birçok tümör tipini içeren klinik çalışmalarda, yüksek MSI/dMMR gösteren hastalar pembrolizumaba iyi yanıt vermiştir. KHDAK hastalarında MSI-yüksek genotipin çok düşük insidanslı olması nedeniyle bu belirtecin tetkik edilmesi gereksiz görünmektedir.

Prediktif belirteçlerin başında ise tümör PD-L1 oran skoru (PD-L1 TPS) gelmektedir. Birçok tümörle yapılan çalışmalar, immün chekpoint inhibitörlerine yanıt veya genel sağkalım ile PD-L1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon



ortaya koymuştur (437). Her ne kadar alışmalar PD-L1 TPS arttıa immünoterapiye cevap olasılığının arttığını gösterse de, PD-L1 TPS yüksekliği iyi yanıt garantisi vermemekte ya da PD-L1 TPS negatifliği yanıt olasılığını ortadan kaldırmamaktadır (438). Bunun nedenleri tümör hücresi ve tümör mikroçevresinde PD-L1'in heterojen eksprese olması, tümör hücresi PD-L1 ekspresyonunun daha önceki tedavilerle zaman içinde değişmesi ve PD-L1 ekspresyonunun kanserler ve hastalar arasında oldukça heterojen bir dağılım göstermesidir. Bu nedenle PD-L1 TPS tek başına bağımsız bir prediktif veya prognostik belirteç olamamaktadır. Buna karşılık yine de yeni tanı almış driver mutasyonu negatif tüm metastatik KHDAK hastalarında PD-L1 TPS bakılması önerilmektedir. PD-L1 TPS  $\geq$  %50 olan hasta grubu tüm hastaların yaklaşık %25-30'udur.

İmmünoterapi ile tedaviye klinik yanıt konusunda elde edilen veriler, tedaviden fayda görecek hastaların seçiminde tek bir belirtecin yeterli olmayacağını ortaya koymaktadır. Bir çalışmada anti PD-L1 ile tedavi edilen KHDAK hastalarında, en yüksek objektif yanıt oranı ve en uzun progresyonsuz sağkalım sürelerinin yüksek PD-L1 ekspresyonu ile birlikte yüksek tümör lenfosit infiltrasyonuna sahip hastalarda görüldüğü belirlenmiştir (439).

## 2.3 TARGETING PROTEIN FOR XENOPUS KINESIN-LIKE PROTEIN 2

Targeting protein for *Xenopus* kinesin-like protein 2 (TPX2) mikrotübül nükleasyonu yoluyla mitotik iğ düzeneği oluşumu ve mikrotübül iğ stabilizasyonunda görev alan bir mikrotübül ilişkili proteindir (MAP). TPX2 normal bipolar iğ kutuplarının oluşumu ve kromozom ayrımı için gereklidir. TPX2 proteini 20q11.1 kromozom bandında bulunan gen tarafından kodlanır ve 100 kDA ağırlığındadır. AURKA'ya bağlanan N-terminal domaini ve mikrotübüllere bağlanan C-terminal domaini TPX2'nin iki önemli alanıdır. TPX2'nin ekspresyonu sıkı bir şekilde hücre siklusu tarafından regüle edilir; sitokinezin tamamlanmasından sonra G1 fazında hızla azaldığı, G2 ve S fazında ise tekrar artmaya başladığı görülmektedir. TPX2 interfaz sırasında nükleusa lokalize iken, mitozda iğ kutuplarına doğru bir zenginleşme ile iğ mikrotübüllerinde lokalize olur. TPX2'nin overekspresyonu sentrozom amplifikasyonu, kromozom hatalı ayrımı, anöploidi, kromozomal instabilite ve tümör gelişimi ile ilişkilidir (440). TPX2 downregülasyonu ise tümör apoptozisine neden olur.

İlk kez 1997 yılında Heidebrecht ve ark. tarafından, çok sayıda kanser ve kanser olmayan hücre tipinin nükleusunda bulunan bir protein tanımlanmıştır. Moleküler kütlesine bağlı olarak başlangıçta p100 (p100) olarak adlandırılan bu proteinin, ilginç bir şekilde mitoz sırasında en yüksek seviyelerde eksprese edildiği ve mitotik iğ aparatı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Replikatif hücre siklusu fazlarındaki daha belirgin yüksek ekspresyona dayanarak, şu anda TPX2 olarak adlandırılan p100, kanser tanısı ve prognozu için bir belirteç olarak önerildi (441,442).

TPX2'nin biyolojisi ilk olarak 1998'de Wittmann ve ark. tarafından, Heidebrecht'in grubundan bağımsız olarak ele alınmıştır. Wittmann ve ark. çalışmasının birincil amacı, mitoz sırasında mikrotübül düzenleyici sentrozomlarda lokalize olduğu öne sürülen bir mikrotübül artı-uç yönelimli kinesin benzeri motor protein olan *Xenopus* kinesin-like protein 2 (Xklp2)'nin işlevini tanımlamaktır. Çalışma sırasında rekombinant Xklp2 C-terminali ile taxol-stabilize mikrotübül ilişkisini sağlayan yeni bir protein keşfedilmiştir. Bu protein,

aktivitesi nedeniyle Xklp2 için hedefleme proteini veya TPX2 olarak adlandırılmıştır (443).

HeLa hücrelerinde TPX2'nin RNAi aracılığı ile ifadesinin azaltılması, birbirleriyle zayıf bir şekilde etkileşime giren ancak uygun bir iğ düzeneği oluşturamayan iki sentrozom-organize mikrotübül aster oluşumuna yol açar. Tersine, insan hücre kültüründe TPX2'nin overekspresyonu bipolar mitotik iğ oluşumunu inhibe eder, mitotik mikrotübüllerin aşırı dallanmasına neden olarak anormal bir organizasyon oluşturur ve G2/M geçişinde hücre siklusunu durdurur (442).

TPX2 nükleusta RanGTP-bağımlı bir şekilde serbestleşir. TPX2'nin nükleusa transportu, Importin $\alpha$  ve Importin $\beta$  ile uyum içinde Ran tarafından kontrol edilir. RanGTP kompleksi nükleusta yüksek konsantrasyonda bulunurken, sitoplazmada neredeyse hiç yoktur. İnterfaz evresinde sitoplazmada düşük RanGTP konsantrasyonları, TPX2'nin Importin kompleksi ile ilişki kurmasına izin verir. Daha sonra TPX2-Importin kompleksi nükleusa yer değiştirir. Nükleus içinde yüksek RanGTP konsantrasyonları, RanGTP'nin Importin $\beta$ 'ye doğrudan bağlanması yoluyla TPX2-Importin kompleksinin ayrışmasına neden olur. Sonuç olarak, serbest TPX2 nükleusta birikir (444,445)

TPX2 Aurora A kinaz'ın mitotik bir regülatörü olarak tanımlanmıştır (446). Aurora A mitoz ve hücre siklusunun ilerlemesinde iğ düzenek oluşumu kontrol noktalarının (SAC) fonksiyonunda görev alır. Aurora A ekspresyonu mitoz sırasında zirve yapar ve bu kinazın yokluğu insan hücrelerinde mitotik defektlere yol açar (447). TPX2, Aurora A'ya bağlanarak aktivitesini güçlü bir şekilde etkiler. TPX2 ile etkileşim kinaz-aktive edici oto-fosforilasyon bölgesini, yani Aurora A'daki T288'i, protein fosfataz 1 ile defosforilasyondan korur. TPX2'nin bağlanması ayrıca Aurora A'da aktive edici bir konformasyonel değişikliği tetikler (446,448). Ayrıca TPX2, Aurora A'nın erken proteazomal bozulmasını önler ve kinazı iğ mikrotübüllerine hedeflerlendirir (449,450).

### 2.3.1 ONKOGEN VEYA TÜMÖR SUPRESÖR OLARAK TPX2

Birçok kanserde artan TPX2 ekspresyonu, hastalığın ilerlemesi ve olumsuz prognoz ile ilişkili olduğu için TPX2 bir aday onkogen olarak öne sürülmüştür. İki bağımsız insan meme kanseri veritabanının ve fare modellerinin ekspresyon profillerini kullanan sayısal network analizi, ER pozitif meme kanseri hastalarında kötü uzak metastazsız-sağkalım ile ilişkili TPX2'yi de içeren türler arası ortak ekspresyon imzasını ortaya çıkardı (451). Ayrıca TPX2'nin RNAi aracılı ifade azaltımı sırasıyla transwell deneylerinde ve yumuşak agar koloni oluşumu deneylerinde adenokarsinom SW480 hücrelerinin ve HeLa hücrelerinin invaziv yeteneklerini ve ankraj-bağımsız büyüme özelliklerini azalttı (452–454). Bu gözlemler, metastaz indüksiyonunda TPX2'nin bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, TPX2'nin transform kabiliyeti için doğrudan deneysel kanıt henüz sağlanmamıştır ve bu konuya ışık tutmak için transgenik *tpx2* fare modellerinin üretilmesi gerekmektedir.

İlginç bir şekilde *tpx2* null fareler embriyonik olarak ölürken, canlı ve fertil heterozigot *tpx2* +/- hayvanların analizi TPX2'nin kanser gelişimini baskılayabileceğini düşündürmektedir. Doğum anında sağlıklı olan bu *tpx2* +/- hayvanlar, kontrollere kıyasla proliferatif ve non-proliferatif dokularda düşük TPX2 mRNA seviyeleri ifade eder. nemli olarak bu haplo-yetersiz fareler, 16 haftalıkken splenositlerinin yaklaşık %18'inde şiddetli ve ilerleyici anöploidi sergiler. Ayrıca *tpx2* +/- fareler, kontrol yavrularına kıyasla spontan tümör oluşumuna karşı önemli lde artan bir duyarlılık gösterir. Bu haplo-yetersiz farelerde yaklaşık 20 aylıkken ortaya çıkan kanserler (ncelikle lenfomalar ve akciğer kanserleri; aynı zamanda hepatokarsinomlar, mide karsinomları ve barsak adenomları dahil) yüksek derecede kromozomal instabilite gösterir ve aşırı derecede agresiftir. Sonuç olarak hayvanların ömrü önemli lde kısalır. TPX2 fonksiyonunun kısmi kaybının çeşitli dokularda artan kanser gelişimi ile ilişkili olduğu bulgusu, TPX2'nin bir tümör supresr olabileceği fikrine yol açmıştır (455).

*tpx2* +/- farelerde artan kanser insidansının altında yatan mekanizmalar henüz belirlenmemiştir. TPX2'nin mitozdaki rolü göz önüne alındığında, bozulan iğ düzenek oluşumundaki kromozomal instabilite bu hayvanlarda muhtemelen

karsinogenezi tetiklemektedir. Bu hipotez, farelerin ilerleyici anöploidi ile uyumludur. Paradoksal olarak wild tip fare embriyonik fibroblastlardan %50 daha az TPX2 proteini eksprese eden haplo-yetersiz *tpx2* fare embriyonik fibroblastlar, hücre kültürlerinde herhangi bir belirgin mitotik anormallik sergilemez. Bu *tpx2* +/- fare embriyonik fibroblastlar normal hücre proliferasyonu gerçekleştirir, değişmemiş mitotik ilerlemeye sahiptir ve en önemlisi normal nükleer morfoloji ile ilişkili normal kromozom ayrımı sergiler (455). Uzun vadede azalmış TPX2 ekspresyonu in vivo olarak sinsi mitotik kusurlar gösterebilse de TPX2 aracılı DNA hasar yanıtının deregülasyonu *tpx2* +/- farelerin artan kanser duyarlılığı için alternatif bir açıklama sağlar. Bu son yorum, kromozomal kırılmalara DNA hasarı yanıtında yer alan genlerin (örn. BRCA1, BRCA2, ATM) mutasyonları ile ilgili kanserlerde de kromozomal instabilite görüldüğünden, haplo-yetersiz *tpx2* farelerinin anöploidi fenotipi ile uzlaştırılabilir (456). *tpx2* +/- farelerde TPX2 aracılı DNA hasar yanıt yollarının analizi ilginç olabilir. Sonuç olarak TPX2 ekspresyonundaki değişikliklerin (artış veya azalma) kanser insidansı ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

ÇOMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2012-2022 yılları arasında metastatik akciğer adenokarsinomu tanısı nedeniyle takip edilen 27 hastanın arşivdeki dosyaları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hasta seçimi yapılırken metastatik akciğer adenokarsinom tanısı ile ikinci sıra pemetreksed tedavisi alan, tıbbi onkoloji poliklinik arşivinde dosyası olan ve klinik izlem kayıtları düzenli tutulmuş hastalar, patoloji parafin bloklarına erişilebilecek hastalar ve sağkalım analizleri için akıbeti (ölüp ölmediği) bilinen hastalar seçilmiştir. Akciğer adenokarsinom histopatolojisine sahip olmayan hastalar, pemetreksed kemoterapisi almayan hastalar ve metastazı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların dosya incelemesi sonucu pemetreksed tedavisine verdikleri cevaplar (cevap var, cevap yok), PFS ve OS süreleri ve tümörün diferansiyasyon derecesi (iyi diferansiyasyon, kötü diferansiyasyon) belirlenmiştir. Progresyonsuz sağ kalım (PFS) hastaların pemetreksed tedavisine başladığı andan progresyon saptanan döneme kadar geçen süre, genel sağkalım (OS) ise hastaların tanı aldıkları andan öldükleri tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi. Aynı hastaların patoloji arşivinden hematoksilin & eozin (H&E) boyalı preparatlar çıkartılıp tümör ve metastazı temsil eden preparatlar seçilmiştir. Daha sonra bu seçilen preparatlara ait hazır parafin bloklardan 3 mikron kalınlığında kesitler yapıp Leica Bond Max tam otomatik immünohistokimya cihazında, TPX2 antikoru (1/100 dilüsyon; Santa Cruz Biotechnology clon Sc-2711570) ile, cihazın ve antikorun kullanma talimatına uygun olarak boyanmıştır. Pozitif kontrol olarak adrenal bez dokusu ve negatif kontrol olarak primer antikor içermeyen bir kesit kullanılmıştır. Boyanan kesitler fotomikroskop (Carl Zeiss Axio Scope photomicroscope, Germany) ile görüntülendi.

Aday belirtecin immünohistokimyasal boyanma miktarını değerlendirmede boyanma saptanan nükleus oranı dikkate alındı. Boyanan nükleus oranını sınıflandırmak için bir patolog tarafından semi-kantitatif bir puanlama yöntemi uygulandı. Puanlar şu şekilde tanımlandı: boyanma saptanmadı=0, ≤%10=1, %11-30=2, %31-49=3, ≥ %50=4. Aday belirtecin ekspresyon düzeyi, puanlama

yöntemine göre Şu Şekilde kurgulandı: 0-1=düşük ekspresyon, 2-4=yüksek ekspresyon. Verilerin analizi SPSS Paket Programı 26.0 sürümü kullanılarak yapılmıştır. TPX-2 ekspresyonu yüksek ve düşük olarak belirlenen gruplar arasında hastaların PFS ve OS süreleri, pemetreksed tedavisine verdikleri cevaplar ve tümör diferansiasyon dereceleri istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır. Tedavi cevapları ve tümör diferansiyasyon dereceleri Ki Kare/Fisher's Exact test, sağkalım analizleri ise Kaplan Meier sağkalım eğrileri oluşturulduktan sonra logrank test ile karşılaştırılmıştır.

"Non-skuamöz Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tanılı Hastalarda TPX2 (Microtubule Nucleation Factor) Ekspresyonunun Prediktif ve Prognostik Değerı" baŐlıklı 2011-KAEK-27/2020-E.2000092546 nolu projemiz, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun almış olduğu 23.09.2020 tarih ve 2020-12 nolu kararla etik kurul onayı almıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 2012-2022 yılları arasında hastanemiz Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan 27 hasta dahil edildi.

Hastaların 22'si (%81) erkek ve 5'i (%18) kadın idi. Tanı yaşı kadınlarda ortalama 68.4 iken, erkeklerde ortalama 64.2 idi; tüm cinsiyetlerde ortalama tanı yaşı ise 65 idi. Çalışmamız tamamlandığında 26 hasta vefat etmiş iken 1 hasta sağ idi.

İstatistiksel analiz açısından tümör diferansiyasyon derecesi değerlendirilirken iyi ve orta diferansiye olanlar "iyi diferansiye", kötü diferansiye olanlar ise "kötü diferansiye" grupta değerlendirilmiştir. Tümör diferansiyasyonu hastaların 12'sinde (%44.4) iyi iken, 15'inde (%55.5) kötü bulunmuştur.

EGFR mutasyonu 4 hastada pozitif iken, 18 hastada negatif idi. Diğer 5 hastanın EGFR mutasyon durumu ise bilinmemektedir.

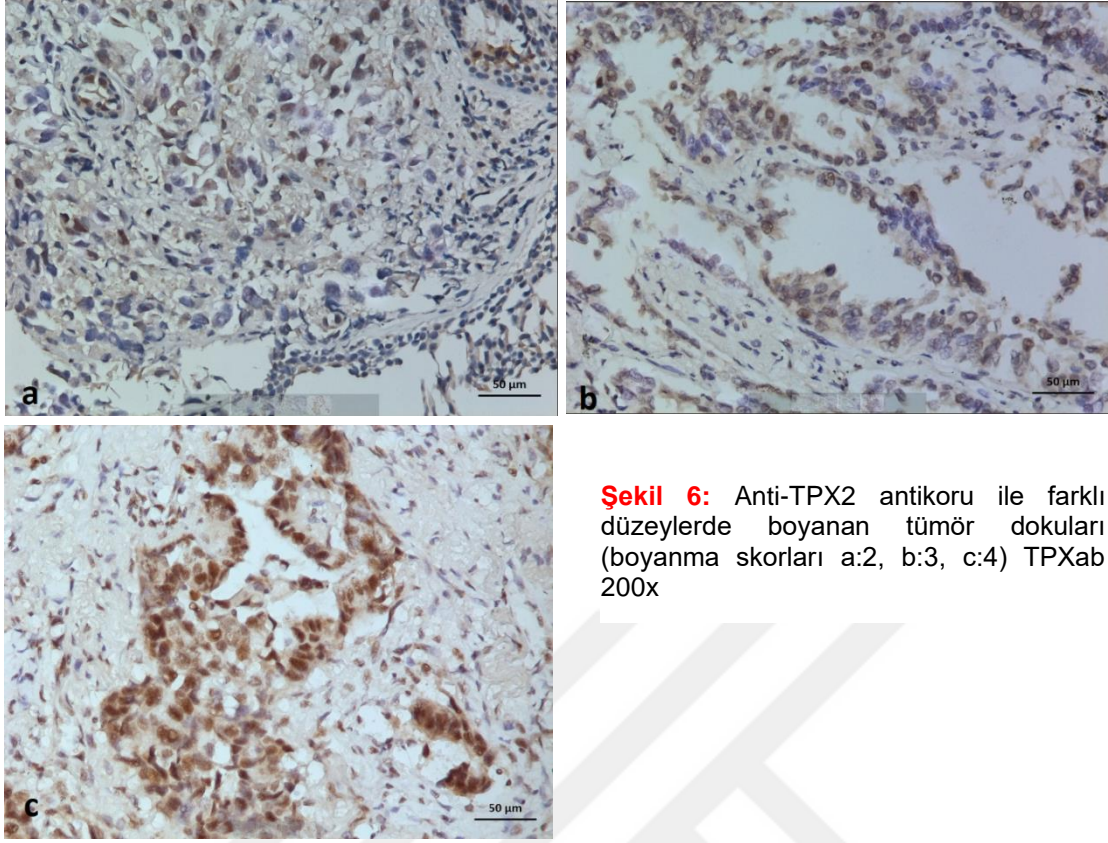
Pemetrexed tedavisine cevap hastaların 17'sinde (%62) var iken, 10'unda (%37) yoktu.

TPX 2 ekspresyon düzeyi hastaların 13'ünde (%48) yüksek iken, 14'ünde (%51) düşük saptanmıştır.

TPX2 boyanma puanları	Hasta sayısı	Hasta oranları
0	3	%11
1	11	%40
2	4	%14
3	4	%14
4	5	%18

**Tablo 7:** TPX2 boyanma skorları ile hasta sayıları arasındaki ilişki





**Şekil 6:** Anti-TPX2 antikoruna ile farklı düzeylerde boyanan tümör dokuları (boyanma skorları a:2, b:3, c:4) TPXab 200x

#### 4.1 TEDAVİ YANITI- TPX2 İLİŞKİSİ

TPX2 ekspresyon düzeyi yüksek saptanan 13 hastanın 7'sinde (%53.8) pemetrexed tedavisine yanıt varken, TPX2 ekspresyon düzeyi düşük saptanan 14 hastanın 10'unda (%71.4) pemetrexed tedavisine cevap vardı. Fisher's exact testi sonucunda p değeri 0.293 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Bununla birlikte düşük ekspresyon düzeyi saptanan hastalarda pemetrexed tedavisine cevabın sayısal olarak daha iyi olduğu bulunmuştur.

		Yanıt durumu		Toplam
		Yanıt yok	Yanıt var	
TPX2 ekspresyon düzeyi	Düşük ekspresyon	4	10	14
	Yüksek ekspresyon	6	7	13
Toplam		10	17	27
P değeri: 0.293				

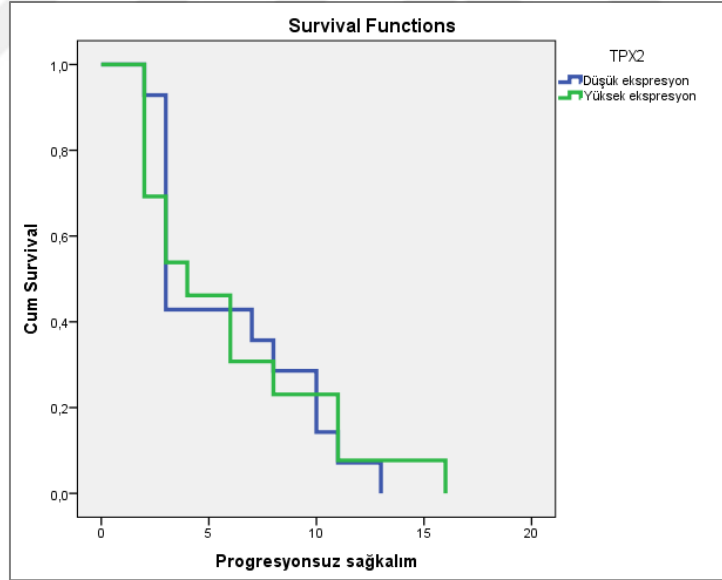
**Tablo 8:** Tedavi yanıtı ve TPX2 ilişkisi

## 4.2 PROGRESYONSUZ SAĞKALIM SÜRESİ- TPX2 İLİŞKİSİ

Çalışmamızın sonunda tüm hastalarımızda progresyon saptanmıştır. Hastaların TPX2 ekspresyon düzeyleri ile progresyonsuz sağ kalım süreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için Kaplan-Meier eğrileri oluşturulup Log-Rank testi ile karşılaştırılmıştır.

TPX2 ekspresyon düzeyi	Toplam	Olay sayısı (progresyon)	Ortalama PFS (ay)
Düşük	14	14	5.86
Yüksek	13	13	5.84
Toplam	27	27	5.85

**Tablo 9:** Progresyonsuz sağkalım süresi ve TPX2 ilişkisi



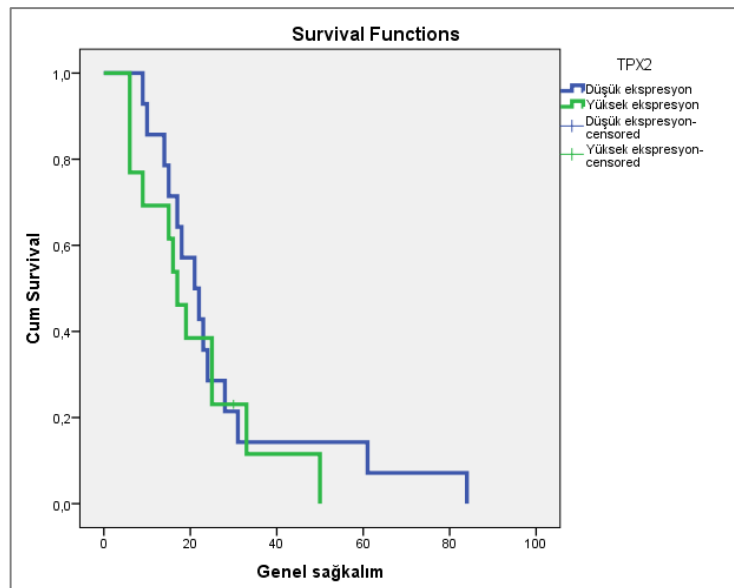
TPX2 ekspresyonu düşük hasta grubunda en uzun PFS 13 ay iken, TPX2 ekspresyonu yüksek olan hasta grubunda en uzun PFS 16 ay idi. TPX2 ekspresyonu düşük hasta grubunda ortalama PFS 5.86 ay, TPX2 ekspresyonu yüksek olan grupta ise ortalama PFS 5.84 ay bulunmuştur. Bu benzer progresyonsuz sağ kalım süreleri Log-Rank test ile değerlendirildiğinde p değeri 0.973 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

### 4.3 GENEL SAĞKALIM SÜRESİ- TPX2 İLİŞKİSİ

TPX2 ekspresyon düzeyi düşük olan 14 hastanın hepsi (%100) ve TPX2 ekspresyon düzeyi yüksek olan 13 hastanın 12'si (%92) (1 adet sansürlü veri - sağ) çalışmamızın sonunda vefat etmişlerdi. TPX2 ekspresyon düzeyleri ile genel sağkalım süreleri arasındaki ilişki için Kaplan-Meier eğrileri oluşturulup Log-Rank test ile karşılaştırma yapıldı. TPX2 ekspresyonu düşük hasta grubunda en uzun OS 84 ay iken, TPX2 ekspresyonu yüksek olan hasta grubunda en uzun OS 50 ay idi. TPX2 ekspresyonu düşük hasta grubunda ortalama OS 26.9 ay, TPX2 ekspresyonu yüksek olan grupta ise ortalama OS 20.6 ay bulunmuştur. Genel sağ kalım süreleri Log-Rank test ile analiz edildiğinde p değeri 0.568 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Bununla birlikte ekspresyon düzeyi düşük hastalarda genel sağkalım süresinin sayısal olarak daha uzun olduğu bulunmuştur.

TPX2 ekspresyon düzeyi	Toplam	Olay sayısı (exitus)	Ortalama OS (ay)	Sansürlü veri	
				Sayı	Yüzde
Düşük	14	14	26.9	0	%0
Yüksek	13	12	20.6	1	%7.6
<b>Toplam</b>	<b>27</b>	<b>26</b>	<b>24.2</b>	<b>1</b>	<b>%3.7</b>

**Tablo 10:** Genel sağkalım süresi ve TPX2 ilişkisi



#### 4.4 DİFERANSİYASYON- TPX2 İLİŞKİSİ

TPX2 ekspresyon düzeyi düşük olan 14 hastanın 9'unda (%64) iyi diferansiyasyon varken, TPX2 ekspresyon düzeyi yüksek olan 13 hastanın 10'unda (%76) kötü diferansiyasyon vardı. Bu sonuçlar Fisher's exact testi ile analiz edildiğinde p değeri 0.038 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu durum TPX2 ekspresyonu yüksek olan hastalarda tümör diferansiyasyonunun kötü olduğunu göstermektedir.

		Tümör diferansiyasyon derecesi		Toplam
		İyi diferansiye	Kötü diferansiye	
TPX2 ekspresyonu	Düşük	9	5	14
	Yüksek	3	10	13
Toplam		12	15	27
p değeri: 0.038				

**Tablo 11:** Tümör diferansiyasyon derecesi ve TPX2 ilişkisi

## 5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, tüm dünyada kanser nedenli ölümlerin başında gelmektedir. KHDAK tüm akciğer kanserlerinin %80'ini oluşturmaktadır ve en sık görülen histolojik alt tip %40 oran ile adenokarsinomdur. İleri evre KHDAK'de 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %5 altında olup tedavideki gelişmelere rağmen hala düşük seyretmektedir. KHDAK'de prognoz klinik ve patolojik özelliklere göre belirlenmektedir ve KRAS dışında yaygın olarak kullanılan bir prognostik biyobelirteç yoktur, bu durum KHDAK'de prognostik bir biyobelirtece duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır.

TPX2 bir mikrotübül ilişkili proteindir ve temel olarak mitotik iğ oluşumunda görev alır. Hücre bölünmesi ve hücre siklusundaki önemli rolleri nedeniyle TPX2, kanser patogenezi araştıran bilim insanlarının dikkatini çekmeyi başarmıştır. TPX2'nin çeşitli kanser dokularında aşırı ekspresyonu ve kötü prognozla ilişkisini gösteren birçok kanıt mevcuttur. Yang ve ark. farklı kanser türlerinde yapılmış 3115 hastayı içeren 18 çalışmanın meta-analizinde TPX2 aşırı ekspresyonunun kötü sağkalım oranları ile ilişkisini göstermişlerdir (457). Biz de çalışmamızda KHDAK'de TPX2'nin prognostik değerini araştırdık.

Çalışmamız klinik şartlarda 27 hasta ile yapılmış olup ortalama progresyonsuz sağ kalım TPX2 yüksek ekspresyon olan grupta 5.84 ay, TPX2 düşük ekspresyon olan grupta 5.86 ay bulunmuştur. Bu bulguların sonucunda TPX2 ekspresyon düzeyi ile PFS arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0.973$ ). Ortalama genel sağkalım ise TPX2 yüksek ekspresyon olan grupta 20.6 ay, TPX2 düşük ekspresyon olan grupta 26.9 ay bulunmuştur. Bu veriler sonucunda OS ile TPX2 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamasıyla birlikte ( $p=0.586$ ), sayısal olarak TPX2 yüksek ekspresyon olan hastalarda genel sağkalımın daha kötü olduğunu söyleyebiliriz. Sağ kalım sürelerini literatürdeki diğer çalışmalar ile kıyasladığımızda OS sadece sayısal olarak beklediğimiz gibi PFS ise beklentimizden farklı sonuçlanmıştır. Sonuçların beklediğimiz güçte olmamasının nedeni çalışmamızdaki bazı kısıtlamalara atfedilebilir. Diğer çalışmalar ile karşılaştığımız zaman örnekteki hasta sayısının az olmasının çalışmamızdaki en büyük kısıtlılık

olduğunun farkına vardık. Bir diğer kısıtlamanın örneklemin sadece ileri evre hastaları içermesi olduğunu düşünüyoruz, diğer çalışmalarda cerrahi rezeksiyon örnekleri de kullanılmak istendiği için erken evre hastalar da dahil edilmiştir. Ayrıca TPX2 ekspresyon düzeylerini klinik-patolojik özellikler ile (T, N, M evreleri; tümör grade, yaş, cinsiyet, ECOG performans skoru vs...) karşılaştırıp multivariate analizleri ile bunların birbirleri ile ilişkileri ayrı ayrı incelenebilir ve bağımsızlık durumları tespit edilebilir. Başka bir kısıtlama çalışmanın sadece KHDAK'de en iyi prognoza sahip histolojik alt tip olan adenokarsinomu kapsamı olabilir fakat çalışmanın bir diğer konusu pemetred tedavinde TPX2'nin prediktif değeri olduğu için skuamöz hücreli karsinomu çalışmaya katmamız mümkün değildi. Çalışmamızdaki biyopsi materyalleri primer tümör dışında lenf nodu ve metastatik lezyonlardan da elde edilmiş, buna bağlı olarak tümöral dokunun spatial heterojenitesi TPX2 ekspresyon düzeylerinde farklılığa neden olmuş olabilir. TPX2'nin ekspresyon düzeyini belirlemede semi-kantitatif bir yöntem olan immunohistokimyasal boyama skorlamasının etkinliği de bir diğer tartışma konusu olabilir, ekspresyon seviyesini değerlendirmede kantitatif yöntemler olan qRT-PCR veya immunoblot analiz de denebilir. Ayrıca literatürde boyama skorlamasında kullanılacak cut-off değerleri hakkında bir fikir birliği yoktur. Ek olarak hastaların izlemi sırasında gelişen ek komorbideteler veya kemoterapi toksisitesi nedeniyle tedavideki aksamlar, risk faktörlerine maruz kalınmaya devam edilmesi sağkalım sürelerini etkilemiş olabilir.

Çalışmamızın prognostik ayağıyla ilgili bir diğer araştırmamızda TPX2 ekspresyon düzeyleri ile tümör diferansiyasyon derecesi arasındaki ilişkiyi inceledik. TPX2 ekspresyon düzeyi düşük tümörlerin %64'ü iyi diferansiye iken TPX2 ekspresyon düzeyi yüksek tümörlerin %76'sı kötü diferansiye idi ve bu diferansiyasyon farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.038$ ). Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalar ile tutarlı bir şekilde yüksek TPX2 ekspresyonun tümör diferansiyasyonu açısından kötü prognostik belirteç olduğunu bir kez daha göstermiştir.

TPX2 overekspresyonunun kanser hastalarında kötü klinik sonuçlar ile ilişkili olduğunun birçok çalışmada gösterilmesi üzerine bu proteinin kanser patogenezindeki rolü hakkında pre-klinik çalışmalar yoğunlaşmıştır. In-vitro çalışmalarda genellikle kanser hücre dizileri in-vivo çalışmalarda ise deney

hayvanlarına implante edilen ksenograft tümörler kullanılmıştır. siRNA ile TPX2 ifade azaltımı (knockdown) sonrası kanser hücrelerindeki değişiklikler incelenerek TPX2'nin tümör proliferasyonu ve invazyonundaki etkisi hakkında pek çok bilgi edinilmiştir. Ayrıca TPX2 ifade azaltımının tümör hücrelerinde apoptozisi indüklediğinin gösterilmesinden sonra yeni bir terapötik hedef ortaya çıkmıştır.

Son yıllarda kanser araştırmalarında transkriptom verilerine dayalı biyoinformatik analizler hız kazanmıştır. Biyoinformatik analizlerin amacı kanser dokusu ile normal doku arasındaki gen ifade farklılıklarını tespit edip kanser patogenezinde rol oynayan genleri ve moleküler mekanizmaları ortaya çıkartmaktır. Gene Expression Omnibus (GEO) veri tabanından araştırma konusu kanserin ve normal dokunun gen ekspresyon veri setleri elde edilir ve gen ifade analizi ile farklı ifade edilen genler (differentially expressed gene, DEG) tespit edilir. DEG'lerin fonksiyonel kümelenme analizi, zenginleştirme analizi ve yolak analizleri yapılarak karsinogenez hakkında fikir sağlanabilir. Tespit edilen DEG'ler The Cancer Genome Atlas (TCGA) veritabanında kullanılarak klinik araştırmalar yapılabilir. TPX2 de birçok kanser de rol aldığı için sık saptanan bir DEG'dir ve ticari olarak IHC boyası mevcut olduğu için biyobelirteç araştırmalarının konusu olmaktadır.

Schneider ve ark. mitoz ilişkili beş genin ekspresyon düzeyleri ile KHDAK'nin prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (458). AURKA, TPX2, DLGAP5, KIF11, CKAP5 proteinleri hücre bölünmesi sırasında mitotik iğ aparatında birlikte eksprese olur ve bu yapıya kısaca EXATH protein kompleksi denir. EXATH protein kompleksi mikrotübül stabilizasyonunda ve organizasyonunda görev alır ve ayrıca mitotik iğ oluşumuna ve matürasyonuna katkıda bulunur. Çalışmanın sonucunda AURKA, DLGAP5, TPX2, KIF11 ve CKAP5'in yüksek düzeyde ekspresyonu kötü genel sağkalım açısından anlamlı bulunmuştur. KIF11 haricinde diğer genlerin yüksek düzeyde ekspresyonu kötü hastalısız sağ kalım açısından anlamlı bulunmuştur.

Zhang ve ark. sigara ilişkili akciğer adenokarsinomunda kötü prognozla ilişkili genleri biyoinformatik analiz kullanarak araştırmışlardır (459). Biyoinformatik analiz sonucunda 58 DEG saptanmış olup bunların arasından

tümör hücre sikulusunda ve hücre bölünmesinde rol alan 3 gen (AURKA, CD20 ve TPX2) seçilmiştir. Bu genlerin ekspresyon seviyeleri ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için TCGA veritabanı kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda AURKA, CD20 ve TPX2'nin yüksek düzeyde mRNA ekspresyonu kötü genel sağkalım açısından anlamlı bulunmuştur. Wang ve ark. biyoinformatik analiz ile KHDAK'de kötü prognozla ilişkili olabilecek genleri araştırmışlardır (460). Biyoinformatik analiz sonucunda 118 DEG saptanmış, bunların arasından glukoz transportunda görevli SLC2A1 ve mitotik düzenekte görevli TOP2A, TPX2 ve ASPM genleri seçilmiştir. Bu genlerin overekspresyonu kötü genel sağkalım açısından anlamlı bulunmuştur.

Zhou ve ark. KHDAK'de TPX2'nin prognoz ve metastaz ile ilişkisini araştırmışlardır (461). TCGA veritabanı kullanılarak biyoinformatik analiz ile TPX2'nin metastatik kanser dokusunda non-metastatik kanser dokuna göre daha fazla eksprese olduğu bulunmuştur. Bunun üzerine yapılan ek çalışmalar sonucunda hücre iskeleti remodelinginin, tümör hücrelerinin epitelyal-mezenkimal geçişini ve matrix metalloproteinazların ekspresyonunu aktive ettiği ve böylece hücrelerin metastaz yapmasını sağladığı görülmüştür. Hücre iskeleti remodelinginde görevli mikrotübüller TPX2 tarafından düzenlendiği için bu proteinin overekspresyonun metastaza neden olduğu tahmin edilmiştir. Bunu destekler nitelikte TPX2 ekspresyonu ile tümör boyutunun ve klinik evrenin pozitif korele olduğu saptanmıştır. İleri analizlerde TPX2 ekspresyonu yüksek olan hastalarda sağkalım oranlarının daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır.

Liu ve ark. KHDAK hastalarında çok faktörlü prognostik bir model tasarlamak için çalışmalar yapmışlardır (462). Klinik-patolojik özelliklerin genel sağkalım açısından değerlendirildiği multivarite analizinde sadece evre ve grade bağımsız prognostik faktör olarak saptanmış ve modelde kullanılmıştır. Modelin güçlendirilmesi için moleküler belirteçlerin de dahil edilmesi planlanmıştır. Biyoinformatik analiz sonucu 6 DEG aday gen olarak seçilmiş fakat sadece TPX2 ve MMP12, mRNA ekspresyon seviyeleri belirgin yüksek olduğu için ileri çalışmalara dahil edilmiştir. IHC boyamada TPX2 ve MMP12 yüksek ekspresyon skorları, kötü genel sağkalım ve hastaliksız sağ kalım açısından anlamlı bulunmuş ve bu moleküller bağımsız prognostik belirteçler olarak modele katılmışlardır.



Ma ve arkadaşları akciğer dokusunda skuamöz hücreli malign transformasyon ile TPX2 ilişkisini araştırmışlardır (463). Tümör dokularında TPX2 ekspresyon düzeylerinin metaplaziden karsinoma in situ'ya doğru arttığı saptanmıştır. Ayrıca tümör grade, TNM evresi ve lenf nodu metastazı ile TPX2 ekspresyon seviyeleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bunlar ile tutarlı olarak sağkalım süreleri ile TPX2 ekspresyon düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu veriler ışığında TPX2'nin bronş epiteli malign transformasyonunun erken tanısında ve metastaz riskini değerlendirmede kullanılabilecek bir belirteç olduğu öne sürülmüştür.

Miwa ve ark. pankreas kanserinde TPX2'nin siRNA ile susturulmasını kanser tedavisi açısından araştırmışlardır (464). TPX2 siRNA direkt enjeksiyonu, pankreas kanseri kültür hücre dizilerinde ve farelere subkutanöz implante edilen pankreas kanser hücrelerinde proliferasyonu azaltılmıştır. Bu sonuçlar TPX2 ifade azaltımının kanser tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca TPX2 siRNA ile tedavi edilen tümörlerde CD34+ mikrodamarlar azalmıştı. TPX2 siRNA ile tedavi edilen tümörlerde CD34'ün azalmış ifadesi, bir anti-anjiyogenez faktör olan IGFBP-3'ün aşırı ifadesi ile çakışmıştı. Bu sonuçlar, TPX2'nin pankreas kanserinde tümör anjiyogenezi üzerinde bir etkisi olduğunu ve TPX2 susturulmasının IGFBP-3 seviyesini artırarak anjiyogenezi inhibe edebileceğini göstermektedir.

Jiang ve ark. triple negatif meme kanserinde TPX2'nin prognostik değerini araştırmışlardır (465). TPX2 yüksek ekspresyon düzeyleri kötü genel sağkalım ve kötü progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca TPX2 ekspresyon düzeyleri tümörün agresifliğini yansıtacak şekilde TNM evresi ve tümör diferansiyasyon derecesi ile korele saptanmıştır. Yang ve ark. meme kanserinde TPX2 overekspresyonunun MMP2 ve MMP9 up-regülasyonuna neden olarak tümör migrasyonu ve invazyonunu arttırdığını öne sürmüşlerdir (466).

Wei ve ark. kolon kanserinde TPX2'nin metastaz ile ilişkisini araştırmışlardır (467). Multivarite analizinde TPX2 overekspresyonunun hem genel sağkalım hem de metastazsız sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya çıkmıştır. TPX2 ekspresyonunun inhibisyonu PI3K/Akt sinyal yolağını inaktive etmiştir ve kolon kanseri hücrelerinin tümorojenitesini

azaltmıştır. Bu durum ayrıca MMP2 down-regülasyonuna neden olarak metastazi azaltmıştır. Bu sonuçlar TPX2 ekspresyonunun, kolon kanseri invazyonu ve progresyonunda kritik bir rol aldığını belirtmektedir.

Liang ve ark. mide kanserinde TPX2'nin prognostik önemini araştırmışlardır (468). Çok değişkenli analizlerde TPX2 yüksek ekspresyonunun genel sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirlenmiştir. TPX2 ifadesinin azaltımı Cyclin-B1 ve CDK4 proteinlerinin up-regülasyonuna, Cyclin-D1 ve CDK2 proteinlerinin down-regülasyonuna yol açmıştır. Bu bulgular mide kanserinde hücre siklusu progresyonunun TPX2 tarafından regüle edildiğini göstermektedir.

Liu ve ark. hepatosellüler karsinomda TPX2'nin klinik sonuçlar ile ilişkisini araştırmışlardır (469). TPX2 yüksek ekspresyonu kötü genel sağkalım ve hastalık sağ kalım açısından anlamlı bulunmuştur. TPX2 ekspresyonu ile TNM evresi, tümör diferansiyasyon derecesi ve tümör sayısı pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca in vitro çalışmalarda TPX2 ifadesinin azaltımı pAKT, MMP2 ve MMP9 ekspresyonunda azalmaya neden olmuştur; bu da hücre migrasyonu ve invazyonunda azalma ile sonuçlanmıştır. Zou ve ark. kolanjiokarsinomda TPX2 seviyesi ile hücre proliferasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (470). TPX2 over ekspresyonu TNM evresi, lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile pozitif korelasyon göstermiştir. In vitro çalışmalarda TPX2 ifade azaltımı ile P53, Bax, Cyclin-B1, Cyclin-A1 ekspresyonları artarken Bcl-2, Cyclin-D1 ve CDK-2 ekspresyonları azalmıştı. Bu bulgular TPX2'nin kanser gelişiminde apoptoz inhibisyonu ve hücre siklusu ile olan ilişkisini desteklemekteydi. Ayrıca TPX2'nin metastazda önemli bir proses olan epitelyal-mezenkimal geçişte (EMT) de rolü olduğunu destekleyen bulgular ortaya çıkmıştır; TPX2 ifade azaltımı ile E-cadherin'de up-regülasyon ve N-cadherin,  $\beta$ -katenin, MMP-2, MMP-9'da down-regülasyon görülmüştür ve ayrıca EMT indükleyen faktörler olan Slug ve Twist'in down-regüle olduğu saptanmıştır.

Zou ve ark. prostat kanserinde TPX2 ile prognozun ilişkisini araştırmışlardır (471). TPX2 overekspresyonunun yüksek Gleason skoru, ileri TNM evresi ve klinikopatolojik evre, metastaz, kötü genel sağkalım ve nüksüz sağ kalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca in vitro çalışmalarda prostat

kanseri hücrelerinde yüksek TPX2 ekspresyonunun proliferasyon, invazyon, migrasyon yeteneğini arttırdığı ve apoptozisi baskıladığı gösterilmiştir. Ek olarak bir mikrotübül stabilize edici ajan olan dosetakselin, hücre dizilerinde TPX2 overekspresyonunun anti-apoptik etkisini azalttığı belirlenmiştir. İlginç olarak başka bir çalışmada TPX2 ifade azaltımının, pankreas kanser hücrelerinde paklitaksel duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (472).

Jiang ve ark. serviks karsinom hücrelerinde, TPX2'nin tümör büyümesi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır (473). In vitro çalışmalarda TPX2 ifade azaltımının serviks kanseri hücre dizilerinde apoptozu indüklediği, hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve invazyonu yavaşlattığı ortaya çıkmıştır. In vivo çalışmalarda ise deney farelerindeki ksenograft serviks tümörünün TPX2 ifade azaltımı ile küçüldüğü saptanmıştır.

Chen ve ark. renal hücreli karsinomda TPX2 ekspresyonunun fonksiyonel önemini araştırmışlardır (474). In vitro çalışmalarda TPX2'nin Akt/mTOR yolunu regüle ettiği ve renal karsinom hücrelerinde TPX2 tarafından indüklenen proliferasyon ve invazyonda bu yolun anahtar rol oynadığı öne sürülmüştür.

Driver mutasyonu olmayan ileri evre KHDAK'nin tedavisi genel olarak kemoterapi, immünoterapi veya kemoterapi+immünoterapi kombinasyonu şeklinde olmaktadır. İleri evre KHDAK'de son yıllarda hedefe yönelik tedavi ve immünoterapideki gelişmelere rağmen sitotoksik kemoterapi hala standart tedavi olarak kullanılmaya devam etmektedir.

Pemetreksed folat metabolizması ve DNA sentezinde görevli bazı enzimleri inhibe ederek pürin, timidin ve protein sentezini baskılayan bir antifolat ajandır. Bu etkileri sayesinde antimetabolit ve antineoplastik bir kemoterapötik olarak sınıflandırılır. Pemetreksed ileri evre non-skvamöz KHDAK'nin başlangıç tedavisi, idame tedavisi ve progresyon durumunda ileri hat tedavisinde önemli bir seçenek olup tek ajan veya kombinasyon şeklinde kullanılır.

Timidilat sentaz (TS) enzimi pemetreksedin primer hücre içi hedefidir, bu nedenle enzimin ekspresyon düzeyinin pemetreksed tedavisine yanıtın ana belirleyicisi olduğu düşünülmüştür. TS mRNA'nın aşırı ekspresyonu in vitro olarak pemetreksede duyarlılığın azalmasıyla koreledir (475) ve pemetreksed ile tedavi

edilen hastalarda daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (476). Ancak immünohistokimyasal yöntemler ile ölçülen TS protein ekspresyon seviyeleri ile pemetreksedin klinik etkinliği arasındaki ilişki tartışmalıdır, bu nedenle klinik uygulamada TS ekspresyon seviyesi prediktif belirteç olarak uygulamaya girmemiştir (477,478). Günümüzde pemetreksed tedavisine yanıtı öngörmeye kullanılan tek belirteç tümörün histolojik alt tipidir, yani skuamöz hücreli ve non-skuamöz hücreli karsinom ayrımıdır. İkinci hat kemoterapi olarak pemetreksed ve dosetakselin karşılaştırıldığı bir çalışmada pemetreksed tedavisine yanıt oranları non-skuamöz hücreli karsinomda %11.5, skuamöz hücreli karsinomda %2.8 bulunmuştur (479). İlk hat kemoterapi olarak sisplatin+pemetreksed ve sisplatin+gemcitabinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise sisplatin+pemetreksed kolundaki hastalarda tedaviye yanıt oranları non-skuamöz hücreli karsinomda %28.6, skuamöz hücreli karsinomda %23.4 bulunmuştur (480). Bu sonuçlar pemetreksede tedavi yanıtını öngörmeye histolojik alt tipin önemini kanıtlamasının yanında pemetreksed tedavisine cevap oranlarının düşük olduğunu da göstermektedir. Bu nedenle pemetreksed bazlı kemoterapilerde prediktif bir biyobelirtece ihtiyaç duyulmaktadır.

Visser ve arkadaşları gen ekspresyon profillerine dayalı immünohistokimyasal fenotipleme ile KHDAK'de pemetreksed tedavisine yanıtı öngören bir prediktif model geliştirmeyi denemiştir (481). Önceki çalışmalarda TS'nin protein ekspresyonunu ölçmede semi-kantitatif immünohistokimyasal yöntemlerin, kantitatif mRNA ekspresyon analizine göre yeterli hassasiyetten yoksun olması nedeniyle bu çalışmada IHC boyama ve mRNA ekspresyon analizi birlikte kullanılmıştır. Çalışmanın amacı pemetreksed tedavisi için IHC yöntemler ile saptanabilecek prediktif belirteçleri araştırmaktır. Çalışma grubunda erken evre pemetreksed-naif hastaların küratif cerrahi rezeksiyon materyalleri, validasyon grubunda pemetreksed tedavisi almış ileri evre hastaların tedavi öncesi biyopsi materyalleri kullanılmıştır. Prediktif model pemetreksed direnci ilişkili genlerin (Timidilat sentaz [TS], Dihidrofolat redüktaz [DHFR], Glisinamid Ribonükleotid Formiltransferaz GARFT) ekspresyon seviyesine dayanarak tahmini bir yanıt algoritması oluşturmuştur, algoritma hastaları tedaviye yanıt vermeyecekler (ekspresyon seviyesi yüksek: tahminen yanıt yok) ve yanıt verecekler (ekspresyon seviyesi yüksek değil: tahminen yanıt var) olarak ayırmıştır. Çalışma

grubunda yapılan gen ekspresyon profillemesi, mRNA seviyeleri pemetreksed direnci ilişkili genlerin mRNA seviyeleri ile güçlü bir şekilde korele olan beş referans gen (TPX2, EZH2, MCM2, TOP2A: pozitif korelasyon ve CPA3: negatif korelasyon) ortaya çıkarmıştır. Sonrasında çalışma grubunda bu referans genler ile ilişkili proteinlerin IHC boyama skorları elde edilmiştir. Pozitif korelasyon gösteren genlerin hem mRNA seviyeleri hem de IHC boyama skorları tedaviye tahminen yanıt vermeyecek hasta grubunda, yanıt verecek hasta grubuna göre önemli ölçüde daha yüksekti; negatif korelasyon gösteren gen için ise bulgular tam tersiydi. Prediktif model bu sonuçlar ile referans genlerin, pemetreksed tedavisi için aday prediktif belirteçler olduğunu öne sürmüştü ve aynı belirteçler IHC yöntemi kullanılarak validasyon grubunda da test edildi. Validasyon grubundaki hastalar pemetreksed ile tedavi edildiğinden gerçek tedavi yanıtları mevcuttu. Çalışma grubunda duyarlılık %86, özgüllük %63, pozitif prediktif değer (PPV) %80, C-indeksi 0.86 idi (C-indeksi modelin iki grubu ayırt etme yeteneğini gösterir; 1.0 mükemmel bir ayırt ediciliği belirtirken, 0.5 ayırt ediciliğin olmadığını gösterir); prediktif model tahminen yanıt verecekler ile yanıt vermeyecekleri ayırt etmede iyi bir performans göstermiştir. Validasyon grubunda ise duyarlılık %33'e, PPV %40'a, C-indeksi 0.73'e geriledi; özgüllük %82 idi. Çalışma TPX2'nin hasta grupları arasında tedaviye yanıtı öngermeye iyi bir ayırt edici olduğunu gösterse de validasyon grubunda düşük duyarlılık ve düşük PPV nedeniyle TPX2'nin prediktif belirteç olarak kullanımını tartışmaya açık bırakmıştır.

Biz de çalışmamızda pemetreksede tedavi yanıtını öngermeye TPX2 ekspresyon seviyesinin rolünü araştırdık. TPX2 ekspresyon düzeyi yüksek saptanan hastaların %53.8'inde pemetreksed tedavisine yanıt varken, TPX2 ekspresyon düzeyi düşük saptanan hastaların %71.4'ünde pemetreksed tedavisine yanıt vardı. Bu veriler sonucunda TPX2 ekspresyon seviyesi ile pemetreksed tedavisine cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakla ( $p=0.293$ ) birlikte düşük ekspresyon gösteren hastalarda tedavi cevabı sayısal olarak daha iyi bulunmuştur. Pemetreksedin etki mekanizması ile TPX2'nin tümör gelişiminde bilinen fonksiyonları örtüşmediği için böyle bir sonuç çıkmış olabilir. TPX2'nin bir mikrotübül ilişkili protein olduğunu göz önüne aldığımızda taxanlar gibi mikrotübül stabilize edici ajanlar üzerinde prediktif

değerini araştırmak daha heyecan verici olabilir. Literatür taramamızda TPX2'nin prediktif değerini araştıran başka bir klinik çalışmaya rastlamadık.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akciğer kanseri global olarak kanser nedenli ölümlerin en sık nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde son yıllarda hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi gibi önemli gelişmelere rağmen günümüzde sitotoksik kemoterapi standart tedavi olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızı ileri evrede mortalitesi yüksek ve sitotoksik kemoterapi karar süreci kompleks olan KHDAK için karşılanmamış prognostik ve prediktif biyobelirteç ihtiyacına binaen tasarladık. Biyobelirteç adayı olarak birçok kanser türünde aşırı ekspresyonu kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiş ve temel olarak mitotik iğ düzenlenmesinde görevli bir mikrotübül ilişkili protein olarak TPX2'yi seçtik.

Klinik şartlarda gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda metastatik KHDAK'de TPX2 ekspresyon seviyesi ile pemetreksed tedavisine yanıt, OS, PFS ve tümör diferansiyasyon derecesi arasındaki ilişkiyi araştırdık. TPX2 düşük eksprese olan hastalarda pemetreksed tedavisine yanıtın ve genel sağkalımın, yüksek eksprese olan hastalardan istatistiksel olarak olmasa da sayısal olarak daha iyi olduğunu bulduk. Bu sonuçlarla tutarlı olarak TPX2 düşük eksprese olan hastalarda tümör diferansiyasyon derecesinin istatistiksel olarak daha iyi olduğunu tespit ettik. Tüm bu bulgular ışığında TPX2'nin KHDAK'de prediktif bir belirteçten ziyade umut verici bir prognostik belirteç olduğunu öne sürüyoruz.

Literatürdeki diğer çalışmalar kadar güçlü verilere ulaşamamızın nedeni olarak çalışmamızdaki örneklem hasta sayısında azlık, erken ve lokal ileri evre hastaların katılmaması, sadece adenokarsinom histolojik alt tipin dahil edilmesi ve immünohistokimyasal boyamanın değerlendirmesinde standartizasyon olmaması gibi kısıtlamalar olduğunu düşünüyoruz. Bu kısıtlamaların ortadan kaldırılması ile TPX2'nin biyobelirteç olarak potansiyelini arttıracak sonuçlar ortaya çıkacağını savunuyoruz.

Pre-klinik çalışmalar ile TPX2'nin kanser patogenezindeki rolü hakkında pek çok bilgi elde edilse de bu belirtecin klinik uygulamalara girmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Birçok kanser türünde olumsuz etkisi ispatlanan TPX2

overekspresyonunun terapötik hedef haline getirilmesi kanser tedavisinde ümit verici gelişmelere yol açabilir.





## 7. KAYNAKÇA

1. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† *Ann Oncol.*2016;27(suppl\_5):v1–27.
2. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habeck LL, et al. LY231514, a pyrrolo [2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res.* 1997;57:1116–23.
3. Chattopadhyay S, Moran RG, Goldman ID. Pemetrexed: biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications. *Mol Cancer Ther.* 2007;6:404–17.
4. Hanauske A-R, Eismann U, Oberschmidt O, Pospisil H, Hoffmann S, Hanauske-Abel H, et al. In vitro chemosensitivity of freshly explanted tumor cells to pemetrexed is correlated with target gene expression. *Investig New Drugs.* 2007;25:417–23.
5. Sigmond J, Backus HHJ, Wouters D, Temmink OH, Jansen G, Peters GJ. Induction of resistance to the multitargeted antifolate Pemetrexed (ALIMTA) in WiDr human colon cancer cells is associated with thymidylate synthase overexpression. *Biochem Pharmacol.* 2003;66:431–8.
6. Takezawa K, Okamoto I, Okamoto W, Takeda M, Sakai K, Tsukioka S, et al. Thymidylate synthase as a determinant of pemetrexed sensitivity in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2011;104:1594–601.
7. Ozasa H, Oguri T, Uemura T, Miyazaki M, Maeno K, Sato S, et al. Significance of thymidylate synthase for resistance to pemetrexed in lung cancer. *Cancer Sci.* 2010;101:161–6.
8. Liu Y, Yin T-J, Zhou R, Zhou S, Fan L, Zhang R-G. Expression of thymidylate synthase predicts clinical outcomes of pemetrexed-containing chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72:1125–32.
9. Vos JW, Pieuchot L, Evrard JL, Janski N, Bergdoll M, de Ronde D, Perez LH, Sardon T, Vernos I and Schmit AC: The plant TPX2 protein regulates prospindle assembly before nuclear envelope breakdown. *Plant Cell* 20: 2783-2797, 2008.
10. Trieselmann N, Armstrong S, Rauw J and Wilde A: Ran modulates spindle assembly by regulating a subset of TPX2 and Kid activities including Aurora-A activation. *J Cell Sci* 116: 4791-4798, 2003.

11. Gruss OJ, Wittmann M, Yokoyama H, Pepperkok R, Kufer T, Silljé H, Karsenti E, Mattaj IW and Vernos I: Chromosome induced microtubule assembly mediated by TPX2 is required for spindle formation in HeLa cells. *Nat Cell Biol* 4: 871-879, 2002.
12. Visser, S., Hou, J., Bezemer, K. et al. Prediction of response to pemetrexed in non-small-cell lung cancer with immunohistochemical phenotyping based on gene expression profiles. *BMC Cancer* 19,440 (2019).
13. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.*2008;26:3543–3551.
14. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123:21S.
15. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368:351.
16. Esin Ece, Çelik İsmail. The Epidemiology, Risk Factors, Screening and Early Diagnosis of Lung Cancer. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2013;6(4):1-5.
17. World Health Organization. Cancer. 2020. Available at: <http://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/cancer>. 23 Temmuz 2020’de ulaşıldı.
18. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Lindgren LD, Thomson B, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* 2014;311(2):183–92.
19. GLOBOCAN 2020 Database. <https://gco.iarc.fr/>.
20. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara:2021.
21. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
22. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123:21S.
23. Türkiye’de Akciğer Kanseri Raporu. Akciğer Kanseri Derneği, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türk Tıbbi Onkoloji Derneği, Türkiye Kanser Enstitüsü ve Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, 2018.
24. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. Dünya Sağlık Örgütü. Cigarette Consumption, 2002:30-31.

25. <http://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/754/13112018111030-akcigerkanseriraporu.pdf>.
26. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health* 1987; 77:425.
27. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ* 2004; 328:72.
28. Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med* 1991; 12:669.
29. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1110.
30. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007; 36:1048.
31. The Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Washington, DC 1990.
32. Peto J. That lung cancer incidence falls in ex-smokers: misconceptions 2. *Br J Cancer* 2011; 104:389.
33. Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321:323.
34. Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking. *Cancer. Med Clin North Am* 1992; 76:305.
35. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:b5569.
36. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005; 294:1505.
37. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin pharmacol Ther* 2008;83:531-41.
38. Hecht SS. Tobacco carcinogenesis: mechanisms and biomarkers. In: Boyle P, Gray N, Henningfield JE, et al. editors. *Tobacco: Science, policy and public health*. New York, NY: Oxford University press, 2010:127-54.
39. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123(1 Suppl):21S-49S.

40. Zheng T, Holford TR, Boyle P, Chen Y, Ward BA, Flannery J, et al. Time trend and the ageperiod-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960-1989. *Cancer* 1994;74(5):1556-67.
41. 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.
42. 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.
43. Dinakar C, O'Connor GT. The Health Effects of Electronic Cigarettes. *N Engl j Med* 2016;375:2608-9.
44. de Groot pM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(3):220-33.
45. Mehra R, Moore BA, Crothers K, et al. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166:1359.
46. Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, et al. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1198.
47. Sarafian TA, Magallanes JA, Shau H, et al. Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:1286.
48. Ferguson RP, Hasson J, Walker S. Metastatic lung cancer in a young marijuana smoker. *JAMA* 1989; 261:41.
49. Sridhar KS, Raub WA Jr, Weatherby NL, et al. Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at a young age. *J Psychoactive Drugs* 1994; 26:285.
50. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004.
51. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:351-364.
52. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2006.
53. Fagerström KO, Balfour D. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15(2):107-16.

54. Five Major Steps to Intervention (The '5 A's'). Vol. December. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
55. Tao L, Wang R, Gao YT, Yuan JM. Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: the Shanghai cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2404-2411.
56. Marino KA, Little MA, Bursac Z, et al. Operating on patients who smoke: A survey of thoracic surgeons in the United States. *Ann Thorac Surg* 2016; 102:911-916.
57. Treating Tobacco Use and Dependence. Vol. April. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.
58. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329.
59. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155-161.
60. Uzaslan E. Farmakolojik Tedavi II-Nikotin içermeyen farmakoterapi. Aytemur ZA, Akçay Ş, Elbek O, editörler. *Tütün ve Tütün Kontrolü. Toraks Kitapları*. İstanbul: Aves yayıncılık; 2010. p. 467-73.
61. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratziau C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007;29(2):390-417.
62. Walker N, Home C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014;371:2353-2362.
63. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax* 2008;63:717-724.
64. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:56-63.
65. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:47-55.
66. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006103.

67. Xi ZX. Preclinical Pharmacology, Efficacy and Safety of Varenicline in Smoking Cessation and Clinical Utility in High Risk Patients. *Drug Healthc Patient Saf* 2010;2010:39-48.
68. Gonzales D, Hajek P, Pliamm L, et al. Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:390-396.
69. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther* 2009;31:463-491.
70. Hays JT, Ebbel JO. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use and dependence. *Drugs* 2010;70:2357-2372.
71. de Klerk NH, Musk AW, Armstrong BK, Hobbs MS. Smoking, exposure to crocidolite, and the incidence of lung cancer and asbestosis. *Br J Ind Med* 1991; 48 (6): 412–7.
72. Berry G, Newhouse ML, Antonis p. Combined effect of asbestos and smoking on mortality from lung cancer and mesothelioma in factory workers. *Br J Ind Med* 1985; 42(1): 12–8.
73. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e1S-29S.
74. Dela Cruz CS, Tanoue TL, Matthany RA. Lung Cancer: Epidemiology and Carcinogenesis. In: Shields TW, editor. *General Thoracic Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams&Wilkins, 2009:1281-98.
75. Hughes JM, Weill H. Asbestos and man-made fibers. In: *Epidemiology of Lung Cancer*, Samet JM (Ed), Marcel Dekker, New York 1994. p.185.
76. Wagner GR. Asbestosis and silicosis. *Lancet* 1997; 349:1311.
77. 2013-2018 Ulusal Kanser Kontrol programı, T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü.
78. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, et al. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer* 2006; 95:1280.
79. Samet JM. Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:745.
80. Field RW, Steck DJ, Smith BJ, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1091.

81. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; 330:223.
82. Erbaycu AE. Akciğer kanserinde epidemiyoloji ve risk faktörleri. Ünsal M, editör. *Akciğer Kanseri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020.p.1-5.
83. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013; 14:813.
84. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:941.
85. Silverman DT, Samanic CM, Lubin JH, et al. The Diesel Exhaust in Miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:855.
86. Bingöl Z. Akciğer kanseri epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*. 2014;7(1):1-5.
87. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176:573.
88. Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol* 1990; 132:265.
89. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:307.
90. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313:711.
91. 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.
92. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980; 35:496.
93. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:5.

94. Yılmaz Demirci N, Yurdakul AS. Epidemiyoloji, risk faktörleri. Özet A, Özdemir N, Yazıcı O, editörler. Akciğer Kanseri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-5.
95. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008; 168:1097.
96. Lissowska J, Foretova L, Dabek J, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai p, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control* 2010;21:1091-104.
97. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93:825.
98. Landi MT, Chatterjee N, Yu K, Goldin LR, Goldstein AM, Rotunna M, et al. A genomewide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. *Am J Hum Genet* 2009;85:679-91.
99. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem p, Rafnar T, Wiste A, Magnusson Kp, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008;452:638-42.
100. Akhtar N, Bansal JG. Risk factors of lung cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer*. 2017; 41:328-39.
101. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet* 2014; 384:755.
102. Yang Y, Dong J, Sun K, et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2013; 132:1162.
103. Song X, Pukkala E, Dyba T, et al. Body mass index and cancer incidence: the FINRISK study. *Eur J Epidemiol* 2014; 29:477.
104. Smith L, Brinton LA, Spitz MR, et al. Body mass index and risk of lung cancer among never, former, and current smokers. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:778.
105. Dewi NU, Boshuizen HC, Johansson M, et al. Anthropometry and the Risk of Lung Cancer in EPIC. *Am J Epidemiol* 2016; 184:129.
106. Yu D, Zheng W, Johansson M, et al. Overall and Central Obesity and Risk of Lung Cancer: A Pooled Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110:831.
107. Tammemagi CM, Pinsky PF, Caporaso NE, et al. Lung cancer risk prediction: Prostate, Lung, Colorectal And Ovarian Cancer Screening Trial models and validation. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1058.



108. Zhou W, Liu G, Hung RJ, et al. Causal relationships between body mass index, smoking and lung cancer: Univariable and multivariable Mendelian randomization. *Int J Cancer* 2021; 148:1077.
109. Brasky TM, White E, Chen CL. Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort. *J Clin Oncol* 2017; 35:3440.
110. Tanvetyanon T, Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer* 2008; 113:150.
111. Winstone TA, Man SFp, Hull M, Montaner JS, Sin DD. Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection. *Chest* 2013;143:305-14.
112. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1228.
113. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:59.
114. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997; 102:9.
115. Klein F, Amin Kotb WF, Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65:13.
116. Bohlmeier T, Le TN, Shroyer AL, et al. Detection of human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the lung by polymerase chain reaction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18:265.
117. van Boerdonk RA, Daniels JM, Bloemena E, et al. High-risk human papillomavirus-positive lung cancer: molecular evidence for a pattern of pulmonary metastasis. *J Thorac Oncol* 2013; 8:711.
118. Anantharaman D, Gheit T, Waterboer T, et al. No causal association identified for human papillomavirus infections in lung cancer. *Cancer Res* 2014; 74:3525.
119. Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e251S-262S.
120. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e142S-165S.

121. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 Int Association for the Study of Lung Ca / Am Thoracic Soc / Eur Resp Society classification. Arch Pathol Lab Med 2013;137.
122. Moreira AL, Thornton RH. Personalized medicine for non-small-cell lung cancer: implications of recent advances in tissue acquisition for molecular and histologic testing. Clin Lung Cancer 2012;13:334-339.
123. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol 2015;10:1243-1260.
124. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, Volume 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015:412.
125. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
126. Neiderhuber JE, Armitage JO, Doroshow JA, Kastan MB, Tepper JE, eds. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa. Saunders; 2013.
127. Türkiye Kanser İstatistikleri 2016. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara:2019.
128. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The new IASLc/ATS/ER international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. J Thoracic Oncol. 2011;6:244-85.
129. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of American Pathologists, International Association for the Study of Lung cancer, and Association for Molecular Pathology. J Thorac Oncol .2013;8:823-859.
130. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-Kenudson M, Ramalingam SS. et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. J Clin Oncol. 2014;32:3673-79.
131. Süllü Y. Akciğer kanseri patolojisinde yenilikler. Ünsal M, editör. Akciğer Kanseri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.19-26.

132. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Tumors of the lung. World Health Organization classification of Tumors. Pathology and Genetics of the Lung, Pleura, Thymus and heart. IARC Press: Lyon; 2015.p.9-99.
133. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer;2015.
134. Travis WD, Nicholson AG, Geisinger K, et al. Tumors of the lower respiratory tract. Silver Spring (MD): American Registry of Pathology.2019.
135. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best practices recommendations for diagnostic immunohistochemistry in lung cancer. J Thorac Oncol. 2019; 14:377–407.
136. Ekinci Ö, Akyürek N. Akciğer kanseri patolojisinde yenilikler. Özet A, Özdemir N, Yazıcı O, editörler. Akciğer Kanseri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.6-12.
137. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. DSÖ Panel. The 2015 World Health Organization classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, clinical and Radiologic Advances Since the 2004 classification. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-60.
138. Sigel cS, Rudomina DE, Sima cS, Rekhtman n, Travis WD, Geisinger et al. Predicting pulmonary adenocarcinoma outcome based on a cytology grading system. cancer cytopathol. 2012;120:35-43.
139. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y. et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society classification. Arch Pathol Lab Med. 2013;137:685-705.
140. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. new pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. J clin Oncol. 2013;31(8):992-1001.
141. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. In: WHO Classification of Tumours, 5th ed, IARC Publications, 2021. Vol 5.
142. Kish JK, Ro JY, Ayala AG, McMurtrey MJ. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: a histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of other sites. Hum Pathol 1989; 20:1097.
143. Moran CA. Mucin-rich tumors of the lung. Adv Anat Pathol 1995; 2:299.
144. Kadota K, Kushida Y, Kagawa S, et al. Cribriform subtype is an independent predictor of recurrence and survival after adjustment for the

- eighth edition of TNM staging system in patients with resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2019;14:245–54.
145. Kadota K, Yeh YC, Sima CS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Mod Pathol* 2014; 27:690.
  146. Ujiie H, Kadota K, Chaft JE, Buitrago D, Sima CS, Lee MC, et al. Solid Predominant Histologic Subtype in Resected Stage I Lung Adenocarcinoma Is an Independent Predictor of Early, Extrathoracic, Multisite Recurrence and of Poor Postrecurrence Survival. *J Clin Oncol.* 2015 ;33(26):2877-2884.
  147. Tsao MS, Marguet S, Le Teuff G, Lantuejoul S, Shepherd FA, Seymour L, et al. Subtype classification of Lung Adenocarcinoma Predicts Benefit From Adjuvant chemotherapy in Patients Undergoing complete Resection. *J Clin Oncol.* 2015 ;33(30):3439-46.
  148. Koo HJ, Kim MY, Koo JH, et al. Computerized margin and texture analyses for differentiating bacterial pneumonia and invasive mucinous adenocarcinoma presenting as consolidation. *Plos One.* 2017;12:e0177379.
  149. Nitadori J, Bograd AJ, Kadota K, Sima CS, Rizk NP, Morales E, et al. Impact of micropapillary histologic subtype in selecting limited resection vs lobectomy for lung adenocarcinoma of 2cm or smaller. *J Natl Cancer Inst.* 2013 ;105(16):1212-20.
  150. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, Goepfert B, Schirmacher P, Dienemann H, et al. Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(6):793-801.
  151. Funai K, Yokose T, Ishii G, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:978.
  152. Kadota K, Nitadori J, Woo KM, Sima CS, Finley DJ, Rusch VW, et al. Comprehensive pathological analyses in lung squamous cell carcinoma: single cell invasion, nuclear diameter, and tumor budding are independent prognostic factors for worse outcomes. *J Thorac Oncol.* 2014;9(8):1126-39.
  153. Kadota K, Miyai Y, Katsuki N, et al. A grading system combining tumor budding and nuclear diameter predicts prognosis in resected lung squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:750–60.
  154. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an international Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31:1770– 86.

155. Rekhtman N, Pietanza mC, Hellmann mD, et al. Next-generation sequencing of pulmonary largecell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-likesubsets. *Clin Cancer Res*. 2016;22(14):3618–29.
156. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. small cell lung carcinoma (sCIC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am j surg Pathol*. 2002;26:1184– 97.
157. Cooke DT, Nguyen DV, Yang Y, et al. Survival comparison of adenosquamous, squamous cell, and adenocarcinoma of the lung after lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:943.
158. Filosso PL, Ruffini E, Asioli S, et al. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis. *Lung Cancer* 2011; 74:25.
159. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization classification of tumours, Travis, WD, Brambilla, E, Muller-Hermlink, HK, Harris, CC (Eds), IARC Press, Lyon 2004.
160. Zakowski MF, Rekhtman N, Auger M, et al. Morphologic accuracy in differentiating primary lung adenocarcinoma from squamous cell carcinoma in cytology specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1116-1120.
161. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, et al. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011;24:1348-1359.
162. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-285.
163. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011;35:15-25.
164. Ordonez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2000;7:123-127.
165. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:647-667.
166. Tan D, Zander DS. Immunohistochemistry for assessment of pulmonary and pleural neoplasms: a review and update. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:19-31.

167. 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.
168. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65:299.
169. 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.
170. Athey VL, Walters SJ, Rogers TK. Symptoms at lung cancer diagnosis are associated with major differences in prognosis. *Thorax* 2018; 73:1177.
171. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 1997; 112:440.
172. Kuo CW, Chen YM, Chao JY, et al. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest* 2000; 117:354.
173. Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. *Clin Chest Med* 1998; 19:351.
174. Decker DA, Dines DE, Payne WS, et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978; 74:640.
175. Roberts JR, Blum MG, Arildsen R, et al. Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1154.
176. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. In: Block AJ, Collop NA, Mann DL, eds. *Lung cancer guidelines*. *Chest*. 2003; 123:97S-104S.
177. Schumacher T, Brink I, Mix M, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:483.
178. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123:137S.
179. Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44:317.
180. Cingam SR, Mukkamalla SKR, Karanchi H. *StatPearls*, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2020.
181. Erasmus JJ, Patz EF Jr, McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-

- fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1357.
182. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology* 2007; 242:882.
  183. Doyle TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979. *Cancer* 1982; 50:752.
  184. Stenbygaard LE, Sørensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung--a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. *Acta Oncol* 1997; 36:301.
  185. Jereczek B, Jassem J, Karnicka-Młodkowska H, et al. Autopsy findings in small cell lung cancer. *Neoplasma* 1996; 43:133.
  186. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;43(3):301-7.
  187. Mazzone PJ, Arroliga AC. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9(4):313-20.
  188. Vassilopoulou-Sellin R, Newman BM, Taylor SH, Guinee VF. Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. *Cancer*.1993;71(4):1309-12.
  189. Lazaretti-Castro M, Kayath M, Jamnik S, Santoro IL, Tadokoru H, Vieira JG. Prevalence of hypercalcemia in patients with lung cancer. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 1993;39(2):83-7.
  190. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1191.
  191. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010; 68:111.
  192. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(9):764-7.
  193. Kosmidis P, Krzakowski M, ECAS Investigators. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer* 2005; 50:401.

194. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, et al. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2399.
195. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax* 2005; 60:1059.
196. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration* 2004; 71:170.
197. Chen YJ, Wu CY, Huang YL, et al. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R70.
198. Nagy-Mignotte H, Shestaeva O, Vignoud L, et al. Prognostic impact of paraneoplastic cushing's syndrome in small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9:497.
199. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4955.
200. Delisle L, Boyer MJ, Warr D, et al. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. *Arch Intern Med* 1993; 153:746.
201. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, et al. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:21.
202. Burns DM. Primary prevention, smoking, and smoking cessation: implications for future trends in lung cancer prevention. *Cancer* 2000; 89:2506.
203. Halpern MT, Gillespie BW, Warner KE. Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:457.
204. Halpern MT, Khan ZM, Young TL, Battista C. Economic model of sustained-release bupropion hydrochloride in health plan and work site smoking-cessation programs. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57:1421.
205. Tong L, Spitz MR, Fueger JJ, Amos CA. Lung carcinoma in former smokers. *Cancer* 1996; 78:1004.
206. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111:1710.
207. Flieder DB, Port JL, Korst RJ, et al. Tumor size is a determinant of stage distribution in t1 non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 128:2304.



208. Goldwasser DL. Estimation of the tumor size at cure threshold among aggressive non-small cell lung cancers (NSCLCs): evidence from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program and the national lung screening trial (NLST). *Int J Cancer* 2017; 140:1280.
209. Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Chest* 2006; 130:1211.
210. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7.
211. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64:1263.
212. Patz EF Jr, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1627.
213. Manser R, Lethaby A, Irving LB, et al. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD001991.
214. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000; 21:273S.
215. Black WC. Computed tomography screening for lung cancer: review of screening principles and update on current status. *Cancer* 2007; 110:2370.
216. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197:1165.
217. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Berg CD, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011; 258:243-253.
218. National Lung Screening Trial Research Team, et al. Reduced lung-cancer mortality with lowdose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365:395.
219. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; 382:503.
220. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007; 120:868.
221. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of

- screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol* 2014; 15:1342.
222. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, Lung Cancer Screening Version 1.2022 - October 26,2021.
  223. Midthun DE, Jett JR. Screening for Lung Cancer: The US Studies. *J Surg Oncol.*2013;108(5):275-9.
  224. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, ten Haaf K, Munshi VN, Jeon J, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014; 60:311-20.
  225. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Respir J.*2015; 46:28–39.
  226. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004; 231:440.
  227. Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L, et al. Diagnostic performance of low-dose computed tomography screening for lung cancer over five years. *J Thorac Oncol* 2014; 9:935.
  228. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ* 2017; 356: j347.
  229. Field JK, van Klaveren R, Pedersen JH, Pastorino U, Paci E, Becker N, et al. European randomized lung cancer screening trials: Post NLST. *J Surg Oncol.* 2013; 108:280-6.
  230. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med* 2015; 162:485.
  231. Goulart BH, Bensink ME, Mummy DG, Ramsey SD. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(2):267-75.
  232. McMahon PM, Kong CY, Bouzan C, et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. *J Thorac Oncol* 2011; 6:1841.
  233. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2014; 371:1793.

234. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol.* 2017;18: e754–66.
235. Field JK, Zulueta J, Veronesi G, Oudkerk M, Baldwin D, Pedersen JH, et al. EU policy on lung cancer CT screening 2017. *Biomed Hub* 2017;2(suppl 1):479810; 154-161.
236. Paul F. Pinsky. Lung cancer screening with lowdose CT: a world-wide view. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(3):234-242.
237. Gülhan M, Arı Yılmaz Y. Akciğer kanserinde erken tanı ve tarama. Ünsal M, editör. *Akciğer Kanseri.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.6-11.
238. Tremblay A, Taghizadeh N, McWilliams AM, et al. Low Prevalence of High-Grade Lesions Detected With Autofluorescence Bronchoscopy in the Setting of Lung Cancer Screening in the Pan-Canadian Lung Cancer Screening Study. *Chest* 2016; 150:1015.
239. Herth FJ, Eberhardt R, Anantham D, et al. Narrow-band imaging bronchoscopy increases the specificity of bronchoscopic early lung cancer detection. *J Thorac Oncol* 2009; 4:1060.
240. Belinsky SA, Liechty KC, Gentry FD, et al. Promoter hypermethylation of multiple genes in sputum precedes lung cancer incidence in a high-risk cohort. *Cancer Res* 2006; 66:3338.
241. Kersting M, Friedl C, Kraus A, et al. Differential frequencies of p16(INK4a) promoter hypermethylation, p53 mutation, and K-ras mutation in exfoliative material mark the development of lung cancer in symptomatic chronic smokers. *J Clin Oncol* 2000; 18:3221.
242. Henschke CI. Medicine on lung cancer screening: a different paradigm. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1143.
243. Phillips M, Gleeson K, Hughes JM, et al. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 353:1930.
244. Petty RD, Nicolson MC, Kerr KM, et al. Gene expression profiling in non-small cell lung cancer: from molecular mechanisms to clinical application. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3237.
245. Zhong L, Hidalgo GE, Stromberg AJ, et al. Using protein microarray as a diagnostic assay for non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1308.
246. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest

- Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143:e121S.
247. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143:e211S.
  248. De Wever W. Role of integrated PET/CT in the staging of non-small cell lung cancer. *JBR-BTR*. 2009; 92:124.
  249. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009; 361:32-9.
  250. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:221-8.
  251. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1388.
  252. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a metaanalysis. *JAMA*. 2001; 285: 914-24.
  253. Feng M, Yang X, Ma Q, He Y. Retrospective analysis for the false positive diagnosis of PET-CT scan in lung cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96: e7415.
  254. Vilstrup MH, Torigian DA. 18F Fluorodeoxyglucose PET in Thoracic Malignancies. *PET Clin*. 2014;9: 391-420.
  255. De Wever W, Ceyskens S, Mortelmans L, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 2007; 17:23.
  256. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:298.
  257. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004; 45:2058.
  258. Porte HL, Ernst OJ, Delebecq T, et al. Is computed tomography guided biopsy still necessary for the diagnosis of adrenal masses in patients with resectable non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:597.

259. Reinig JW, Stutley JE, Leonhardt CM, et al. Differentiation of adrenal masses with MR imaging: comparison of techniques. *Radiology* 1994; 192:41.
260. Kagohashi K, Satoh H, Ishikawa H, et al. Liver metastasis at the time of initial diagnosis of lung cancer. *Med Oncol* 2003; 20:25.
261. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212:803.
262. Bury T, Barreto A, Daenen F, et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1244.
263. Hsia TC, Shen YY, Yen RF, et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2002; 49:267.
264. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:686.
265. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, et al. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:245.
266. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AC, Doms E, Elmberger G, García RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. 2016; 71: 177-84.
267. Yılmaz Demirci N, Yılmaz A. Konveks prob Endobronşiyal Ultrasonografi, Metintaş M, Toros Selçuk Z, Yılmaz A. Girişimsel pulmonoloji, Ankara, Rotatıp Kitabevi, 2014:253-70.
268. Rivera MP, Detterbeck F, Mchta AC. Diagnosis of lung cancer In: Block AJ, Collop NA, Mann DL, eds. Lung cancer guidelines *Chest*.2003:1295-360.
269. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, et al. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008; 3:577.
270. Yurdakul AS, Öztürk C. Akciğer Kanserinde Tanı. *Türkiye Klinikleri Akciğer Kanseri Özel Sayısı*. 2006;12:72-8.
271. Takeshita J, Masago K, Kato R, Hata A, Kaji R, Fujita S, Katakami N. CT-guided fine-needle aspiration and core needle biopsies of pulmonary lesions: a single-center experience with 750 biopsies in Japan. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204: 29-34.

272. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 284:228.
273. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013;266:304-31a.
274. Gardiner N, Jogai S, Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification-an imaging guide. *J Thorac Dis* 2014;6:S537-546.
275. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-285.
276. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 Int Association for the Study of Lung Ca / Am Thoracic Soc / Eur Resp Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137.
277. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, et al. CT screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds. *Radiology* 2015;277:555-564.
278. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? *Diag and man of lung ca, 3rd ed: CHEST evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* 2013;143:e93S-120S.
279. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237:395-400.
280. Pinsky PF, Gierada DS, Black W, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med* 2015;162:485-491.
281. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The 8th Edition Lung Cancer Stage Classification, *Chest*. 2017;151(1):193-203.
282. Turna A, Ak G, Kömürçüoğlu BE, Yurt S, Yılmaz Ü. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri. *Turk Gogus Kalp Damar*. 2017;25(3):484-98.
283. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 1: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest*.2004;125(6):2294-9.
284. Detterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Seeking a home for a PET, part 2: Defining the appropriate place for positron

- emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest*.2004;125(6):2300-8.
285. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, et al. The IASLC Lung cancer staging project: Proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*.2016;11(8):1204-23.
  286. 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.
  287. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2017.
  288. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10:990.
  289. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidencebased clinical practice guidelines*. *Chest*. 2013;143(5): e211s-50s.
  290. Paesmans M, Garcia C, Wong CY, Patz EF JR, Komaki R, Eschmann S, et al. Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data. *Eur Respir J*.2015;46(6):1751-61.
  291. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilmann P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J*. 2006;28(5):910-4.
  292. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest*. 2000;117 (3):773-8.
  293. Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(11):949-55.
  294. Lee HS, Lee GK, Lee HS, Kim MS, Lee JM, Kim HY, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest*. 2008;134(2):368-74.

295. von Bartheld MB, Versteegh MI, Braun J, Willems LN, Rabe KF, Annema JT. Transesophageal ultrasound-guided fine needle aspiration for the mediastinal restaging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6(9):1510-5.
296. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45(8):1389-96.
297. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(8): 1860-7.
298. Subedi N, Scarsbrook A, Darby M, Korde K, Mc Shane P, Muers MF. The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;64(3):301-7.
299. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC Jr. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12(2):293-300.
300. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, Takalkar A, El-Haddad G, Potenta S, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med*. 2004;45(12):2058-62.
301. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10:1515.
302. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 59:89-95.
303. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA*. 1991;265:391-5.
304. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin cancer Res*. 2006;12(24):7232-41.
305. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-1478.
306. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-144.



307. National comprehensive cancer Network clinical Practice Guidelines in Oncology, NonSmall cell lung cancer, version 6.2020 -June 15,2020.
308. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:992-999.
309. Ou SI, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016;34:661-668.
310. Lindeman NI et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK TKIs: guideline from the College of American Pathologists, IASLC and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8:823-859.
311. Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2535-2540.
312. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009;115:1723-1733.
313. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8:823-859.
314. Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Curr Protoc Hum Genet* 2008;Chapter 10:Unit 10 11.
315. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323:561-565.
316. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093-2104.
317. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:694.
318. Rodrigues G, Choy H, Bradley J, et al. Definitive radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an

- American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5:141.
319. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (Accessed on March 02, 2020).
  320. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II nonsmall cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143:e278S.
  321. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and metaanalysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2553.
  322. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1782.
  323. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615.
  324. Dai C, Shen J, Ren Y, et al. Choice of Surgical Procedure for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer  $\leq 1$  cm or  $> 1$  to 2 cm Among Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection: A Population-Based Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:3175.
  325. Massard G, Doddoli C, Gasser B, et al. Prognostic implications of a positive bronchial resection margin. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:557.
  326. Wang EH, Corso CD, Rutter CE, et al. Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:2727.
  327. Cai XW, Xu LY, Wang L, et al. Comparative survival in patients with postresection recurrent versus newly diagnosed non-small-cell lung cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:1100.
  328. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25:5506.
  329. Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of

- nonsmall cell lung cancer: how to fly in a “no fly zone”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88:1120.
330. Schneider BJ, Daly ME, Kennedy EB, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36:710.
  331. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:802.
  332. Hobbs CJ, Ko SJ, Paryani NN, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Medically Inoperable Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018; 2:40.
  333. Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986; 315:1377.
  334. Feng QF, Wang M, Wang LJ, et al. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:925.
  335. Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol* 2002; 62:11.
  336. Lee PC, Port JL, Korst RJ, et al. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:177.
  337. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P, et al. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. *J Thorac Oncol* 2007;2:357.
  338. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA, et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:822.
  339. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, et al. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:231.
  340. Port JL, Korst RJ, Lee PC, et al. Surgical resection for multifocal (T4) nonsmall cell lung cancer: is the T4 designation valid? *Ann Thorac Surg* 2007; 83:397.

341. Osaki T, Sugio K, Hanagiri T, et al. Survival and prognostic factors of surgically resected T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1745.
342. Nagai K, Sohara Y, Tsuchiya R, et al. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases. *J Thorac Oncol* 2007; 2:282.
343. Ohta M, Hirabayasi H, Shiono H, et al. Surgical resection for lung cancer with infiltration of the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:804.
344. de Perrot M, Fadel E, Mussot S, et al. Resection of locally advanced (T4) nonsmall cell lung cancer with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1691.
345. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB nonsmall- cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13:1880.
346. Leo F, Bellini R, Conti B, et al. Superior vena cava resection in thoracic malignancies: does prosthetic replacement pose a higher risk? *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37:764.
347. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT- 0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Ann Oncol* 2020; 31S: ESMO #LBA3\_PR.
348. Hui Z, Men Y, Hu C, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7:1178.
349. Francis S, Orton A, Stoddard G, et al. Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:333.
350. Burkes RL, Shepherd FA, Blackstein ME, et al. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage IIIA (T1-3, N2) unresectable non-small-cell lung cancer: final results of the Toronto phase II trial. *Lung Cancer* 2005; 47:103.
351. Weiden PL, Piantadosi S. Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage III non-small-cell lung cancer: a phase II study of the Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:266.

352. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:1424.
353. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:379.
354. Refai M, Brunelli A, Rocco G, et al. Does induction treatment increase the risk of morbidity and mortality after pneumonectomy? A multicentre casematched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37:535.
355. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:442.
356. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauler TC, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol* 2015; 33:4194.
357. Koshy M, Fedewa SA, Malik R, et al. Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiation in patients with clinical stage IIIA(N2) nonsmall- cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8:915.
358. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 2015; 386:1049.
359. Shah AA, Berry MF, Tzao C, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012; 93:1807.
360. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9:636.
361. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 2012; 118:6126.
362. Girard N, Mornex F, Douillard JY, et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial. *Lung Cancer* 2010; 69:86.
363. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD002140.

364. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1452.
365. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2692.
366. Furuse K, Hosoe S, Masuda N, et al. Impact of tumor control on survival in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent thoracic radiotherapy and chemotherapy (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:495a.
367. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2181.
368. Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C, et al. High frequency of radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. *J Thorac Oncol* 2009; 4:845.
369. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002; 20:3454.
370. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21:2004.
371. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26:5755.
372. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005; 23:5883.
373. Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2017; 28:777.
374. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally

- Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:953.
375. Ahn JS, Ahn YC, Kim JH, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol* 2015; 33:2660.
376. Durvalumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761069s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761069s002lbl.pdf) (Accessed on February 28, 2018).
377. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919.
378. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379:2342.
379. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase III PACIFIC trial. *Ann Oncol* 2020; 31S: ESMO #LBA49.
380. Paz-Ares L, Spira A, Raben D, et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Ann Oncol* 2020; 31:798.
381. Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-smallcell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20:1670.
382. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137:828.
383. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823.
384. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2078.
385. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432.

386. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:247.
387. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, et al. ECOG-ACRIN 5508: Pemetrexed, bevacizumab or the combination as maintenance therapy for advanced non-squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2019; 37S: ASCO #9002.
388. Seto T, Azuma K, Yamanaka T, et al. Randomized Phase III Study of Continuation Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: COMPASS (WJOG5610L). *J Clin Oncol* 2020; 38:793.
389. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFRMutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:113.
390. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 69 (2001), pp. 89-95.
391. Duffy MJ, Crown J. Precision treatment for cancer: role of prognostic and predictive markers. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014;51:30–45.
392. D. Hanahan, R.A. Weinberg. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100 (2000), pp. 57-70.
393. Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature* 2008;548–52.
394. Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. *Med Princ Pract* 2013;22:4–11.
395. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432–44.
396. Wilt TJ, Ahmed HU. Prostate cancer screening and the management of clinically localized disease. *BMJ* 2013;346:f325–34.
397. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker, EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2018;13(3):323-58.



398. Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, Quintás-cardama A. Treatment of non-smallcell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med*. 2011;364(10):947-955.
399. Köksoy EB, Demirkazık A. Hedefe yönelik tedaviler; EGFR. Özet A, Özdemir N, Yazıcı O, editörler. *Akciğer Kanseri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.56-60.
400. National comprehensive cancer Network clinical Practice Guidelines in Oncology, NonSmall cell lung cancer, version 6.2020 -June 15,2020.
401. Riely GJ, Politi KA, Miller vA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin cancer Res*.2006;12(24):7232-41.
402. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al: Erlotinib versus standard chemotherapy as firstline treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-smallcell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239-46.
403. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*.2009;361: 947-57.
404. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al: Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUXLung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:141-51.
405. Mok TS, Wu Y-I, Ahn M-J, Garassino Mc, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-640.
406. Riely GJ, Yu HA. EGFR: The Paradigm of an Oncogene-Driven lung cancer. *Clin cancer Res*. 2015;21(10):2221-6.
407. Oyan B. Akciğer kanserinde hedefe yönelik tedavilerde güncel durum. Ünsal M, editör. *Akciğer Kanseri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.52-8.
408. Arıkan R, Yumuk PF. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde hedefe yönelik tedaviler: ALKROS-MET-RET-BRAF-NTRK-HER2-KRAS. Özet A, Özdemir N, Yazıcı O, editörler. *Akciğer Kanseri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.61-9.
409. Solomon B, varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4 (12):1450-4.
410. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-77.

411. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368 (25):2385-94.
412. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2251-8.
413. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al: First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389: 917-29.
414. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol.* 2019;14(7):1233-43.
415. Camidge R, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naïve advanced ALK+ NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial. *Ann Oncol.* 2019;30S:ESMO Asia #LBA1.
416. Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012;30:863-70.
417. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2): 261-70.
418. Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al: Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol.* 2011;29:2046-51.
419. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, et al: Clinicopathological features of non-small cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol.* 2014;25:138-42.
420. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015;373(8):726-36.
421. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF V600E-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):642-50.
422. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7):984-93.

423. Yumuk PF, Başıoğlu T. Akciğer kanserinde immünoterapi - Güncel durum. Ünsal M, editör. Akciğer Kanseri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.59-70.
424. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* .2015; 373(2): 123-35.
425. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer. *N Engl j Med* 2015; 373(17): 1627-39.
426. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1540-50.
427. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel j, et al. OAK study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, openlabel, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*.2017; 389(10066): 255-65.
428. Gürler F, Yazıcı O. Evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapi ve immünoterapi. Özet A, Özdemir N, Yazıcı O, editörler. Akciğer Kanseri. 1. Baskı.
429. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-30.
430. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. KEYNOTE-001 investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018-28.
431. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DnA sequencing. *Nature Biotech*. 2013;31(11):1023-31.
432. Brown SD, Warren RL, Gibb EA, Martin SD, Spinelli JJ, Nelson BH, et al. Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival. *Genome Res*. 2014;24(5):743-50.
433. Schumacher Tn, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348(6230):69-74.
434. Bai R, Lv Z, Xu D, Cui J. Predictive biomarkers for cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *Biomark Res*.2020;8:34.
435. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med*. 2017;377:2500-1.

436. Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, Wollner I, Taube JM, Anders RA, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin cancer Res*. 2013;19(2):462-8.
437. Gezer U, Özgür E. Onkolojide prediktif biyobelirteçler. Aktaş S, Alakavuklar M, editörler. *Klinisyenler İçin Temel Onkoloji*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.73-8.
438. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-Based chemotherapy for Advanced non-small-cell Lung cancer With PD-L1 Tumor Proportion score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019; 37(7):537-46.
439. Althammer S, Tan TH, Spitzmüller A, Rognoni L, Wiestler T, Herz T, et al. Automated image analysis of NSCLC biopsies to predict response to anti-PD-L1 therapy. *Immunother Cancer*. 2019;7(1):121.
440. Aguirre-Portolés C, Bird AW, Hyman A, Cañamero M, Pérez de Castro I, Malumbres M. Tpx2 controls spindle integrity, genome stability, and tumor development. *Cancer Res* 2012;72(6):1518-28.
441. Heidebrecht HJ, Buck F, Steinmann J, Sprenger R, Wacker HH, Parwaresch R (1997) p100: a novel proliferation-associated nuclear protein specifically restricted to cell cycle phases S, G2, and M. *Blood* 90(1):226–233.
442. Gruss OJ, Wittmann M, Yokoyama H, Pepperkok R, Kufer T, Sillje H, Karsenti E, Mattaj IW, Vernos I (2002) Chromosome-induced microtubule assembly mediated by TPX2 is required for spindle formation in HeLa cells. *Nat Cell Biol* 4(11):871–879.
443. Wittmann T, Boleti H, Antony C, Karsenti E, Vernos I (1998) Localization of the kinesin-like protein Xklp2 to spindle poles requires a leucine zipper, a microtubule-associated protein, and dynein. *J Cell Biol* 143(3):673–685.
444. Kahana JA, Cleveland DW (2001) Cell cycle. Some importin news about spindle assembly. *Science* 291(5509):1718–1719.
445. Marshall WF, Kahana JA (2001) Stay tuned for some importin news about spindle assembly. *Trends Cell Biol* 11(4):148.
446. Bayliss R, Sardon T, Vernos I, Conti E (2003) Structural basis of Aurora-A activation by TPX2 at the mitotic spindle. *Mol Cell* 12(4):851–862.
447. Asteriti IA, Rensen WM, Lindon C, Lavia P, Guarguaglini G (2010) The Aurora-A/TPX2 complex: a novel oncogenic holoenzyme? *Biochim Biophys Acta* 1806(2):230–239.
448. Evers PA, Erikson E, Chen LG, Maller JL (2003) A novel mechanism for activation of the protein kinase Aurora A. *Curr Biol* 13(8):691–697.

449. Giubettini M, Asteriti IA, Scrofani J, De Luca M, Lindon C, Lavia P, Guarguaglini G (2011) Control of Aurora-A stability through interaction with TPX2. *J Cell Sci* 124(Pt 1):113–122.
450. Kufer TA, Sillje HH, Korner R, Gruss OJ, Meraldi P, Nigg EA (2002) Human TPX2 is required for targeting Aurora-A kinase to the spindle. *J Cell Biol* 158(4):617–623.
451. Hu Y, Wu G, Rusch M, Lukes L, Buetow KH, Zhang J, Hunter KW (2012) Integrated cross-species transcriptional network analysis of metastatic susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(8):3184–3189.
452. Sillars-Hardebol AH, Carvalho B, Tijssen M, Belien JA, de Wit M, Delis-van Diemen PM, Ponten F, van de Wiel MA, Fijneman RJ, Meijer GA (2012) TPX2 and AURKA promote 20q amplicon-driven colorectal adenoma to carcinoma progression. *Gut* 61(11):1568–1575.
453. Morgan-Lappe SE, Tucker LA, Huang X, Zhang Q, Sarthy AV, Zakula D, Vernetti L, Schurdak M, Wang J, Fesik SW (2007) Identification of Ras-related nuclear protein, targeting protein for xenopus kinesin-like protein 2, and stearyl-CoA desaturase 1 as promising cancer targets from an RNAi-based screen. *Cancer Res* 67(9):4390–4398.
454. Chang H, Wang J, Tian Y, Xu J, Gou X, Cheng J (2012) The TPX2 gene is a promising diagnostic and therapeutic target for cervical cancer. *Oncol Rep* 27(5):1353–1359.
455. Aguirre-Portoles C, Bird AW, Hyman A, Canamero M, Perez de Castro I, Malumbres M (2012) Tpx2 controls spindle integrity, genome stability, and tumor development. *Cancer Res* 72(6):1518–1528.
456. Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD (2010) Genomic instability—an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11(3):220–228.
457. Yang W, Wan H, Shan R, Wen W, Li J, Luo D, Wan RH. The clinical significance and prognostic value of Xenopus kinesin-like protein 2 expressions in human tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol*. 2019 Feb 18.
458. Schneider MA, Christopoulos P, Muley T, Warth A, Klingmueller U, Thomas M, Herth FJ, Dienemann H, Mueller NS, Theis F, Meister M. AURKA, DLGAP5, TPX2, KIF11 and CKAP5: Five specific mitosis-associated genes correlate with poor prognosis for non-small cell lung cancer patients. *Int J Oncol*. 2017 Feb;50(2):365-372.
459. Zhang, M. Y., Liu, X. X., Li, H., Li, R., Liu, X., & Qu, Y. Q. (2018). Elevated mRNA Levels of AURKA, CDC20 and TPX2 are associated with poor prognosis of smoking related lung adenocarcinoma using bioinformatics analysis. *International journal of medical sciences*, 15(14), 1676–1685.

460. Wang, K., Chen, R., Feng, Z., Zhu, Y. M., Sun, X. X., Huang, W., & Chen, Z. N. (2019). Identification of differentially expressed genes in non-small cell lung cancer. *Aging*, 11(23), 11170–11185.
461. Zhou F, Wang M, Aibaidula M, Zhang Z, Aihemaiti A, Aili R, Chen H, Dong S, Wei W, Maimaitiali A. TPX2 Promotes Metastasis and Serves as a Marker of Poor Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Med Sci Monit*. 2020 Aug 4;26:e925147.
462. Liu L, Shi M, Wang Z, Lu H, Li C, Tao Y, Chen X, Zhao J. A molecular and staging model predicts survival in patients with resected non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2018 Oct 11;18(1):966.
463. Ma Y, Lin D, Sun W, Xiao T, Yuan J, Han N, Guo S, Feng X, Su K, Mao Y, Cheng S, Gao Y. Expression of targeting protein for xklp2 associated with both malignant transformation of respiratory epithelium and progression of squamous cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Feb 15;12(4):1121-7.
464. Miwa, T., Kokuryo, T., Yokoyama, Y., Yamaguchi, J., & Nagino, M. (2015). Therapeutic potential of targeting protein for Xklp2 silencing for pancreatic cancer. *Cancer medicine*, 4(7), 1091–1100.
465. Jiang Y, Liu Y, Tan X, Yu S, Luo J. TPX2 as a Novel Prognostic Indicator and Promising Therapeutic Target in Triple-negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2019 Dec;19(6):450-455.
466. Yang Y, Li DP, Shen N, Yu XC, Li JB, Song Q, Zhang JH. TPX2 promotes migration and invasion of human breast cancer cells. *Asian Pac J Trop Med*. 2015 Dec;8(12):1064-1070.
467. Wei P, Zhang N, Xu Y, Li X, Shi D, Wang Y, Li D, Cai S. TPX2 is a novel prognostic marker for the growth and metastasis of colon cancer. *J Transl Med*. 2013 Dec 17;11:313.
468. Liang B, Zheng W, Fang L, Wu L, Zhou F, Yin X, Yu X, Zou Z. Overexpressed targeting protein for Xklp2 (TPX2) serves as a promising prognostic marker and therapeutic target for gastric cancer. *Cancer Biol Ther*. 2016 Aug 2;17(8):824-32.
469. Liu Q, Tu K, Zhang H, Zheng X, Yao Y, Liu Q. TPX2 as a novel prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2015 Aug;45(8):906-18.
470. Zou Z, Zheng B, Li J, Lv X, Zhang H, Yu F, Kong L, Li Y, Yu M, Fang L, Liang B. TPX2 level correlates with cholangiocarcinoma cell proliferation, apoptosis, and EMT. *Biomed Pharmacother*. 2018 Nov;107:1286-1293.
471. Zou J, Huang RY, Jiang FN, Chen DX, Wang C, Han ZD, Liang YX, Zhong WD. Overexpression of TPX2 is associated with progression and prognosis of prostate cancer. *Oncol Lett*. 2018 Sep;16(3):2823-2832.

472. Warner SL, Stephens BJ, Nwokenkwo S, Hostetter G, Sugeng A, Hidalgo M, Trent JM, Han H, Von Hoff DD. Validation of TPX2 as a potential therapeutic target in pancreatic cancer cells. *Clin Cancer Res*. 2009 Nov 1;15(21):6519-28.
473. Jiang P, Shen K, Wang X, Song H, Yue Y, Liu T. TPX2 regulates tumor growth in human cervical carcinoma cells. *Mol Med Rep*. 2014 Jun;9(6):2347-51.
474. Chen QI, Cao B, Nan N, Wang YU, Zhai XU, Li Y, Chong T. TPX2 in human clear cell renal carcinoma: Expression, function and prognostic significance. *Oncol Lett*. 2016 May;11(5):3515-3521.
475. Takezawa K, Okamoto I, Okamoto W, Takeda M, Sakai K, Tsukioka S, et al. Thymidylate synthase as a determinant of pemetrexed sensitivity in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2011;104:1594–601.
476. Liu Y, Yin T-J, Zhou R, Zhou S, Fan L, Zhang R-G. Expression of thymidylate synthase predicts clinical outcomes of pemetrexed-containing chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72:1125–32.
477. Nicolson MC, Fennell DA, Ferry D, O'Byrne K, Shah R, Potter V, et al. Thymidylate synthase expression and outcome of patients receiving Pemetrexed for advanced nonsquamous non–small-cell lung Cancer in a prospective blinded assessment phase II clinical trial. *J Thorac Oncol*. 2013;8:930–9.
478. Shimizu T, Nakanishi Y, Nakagawa Y, Tsujino I, Takahashi N, Nemoto N, et al. Association between expression of thymidylate synthase, dihydrofolate reductase, and glycinamide ribonucleotide formyltransferase and efficacy of pemetrexed in advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2012;32:4589–96.
479. Hanna N, F a S, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589–97.
480. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist*. 2009;14:253–63.
481. Visser S, Hou J, Bezemer K, de Vogel LL, Hegmans JPJJ, Stricker BH, Philipsen S, Aerts JGJV. Prediction of response to pemetrexed in non-small-cell lung cancer with immunohistochemical phenotyping based on gene expression profiles. *BMC Cancer*. 2019 May 14;19(1):440.