

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

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN TANI,  
TEDAVİ YANITI VE PROGNOZ TAYİNİNDE SULF2  
EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hakan TABAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2017**

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

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNİN TANI,  
TEDAVİ YANITI VE PROGNOZ TAYİNİNDE SULF2  
EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hakan TABAN**

**UZMANLIK TEZİ**


**TEZ DANIŐMANI**

**Prof. Dr. Saadettin KILIÇKAP**

**ANKARA**

**2017**

## ONAY SAYFASI

 **HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

19/07/2017

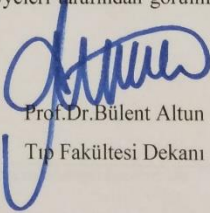
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Hakan Taban, 19.07.2017 tarihinde jürimiz onurunda savunmasını yaptığı **“Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinin Tanı, Tedavi Yanıtı ve Prognoz Tayininde Sulf2 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi”** başlıklı tez çalışması Jürimiz tarafından İç Hastalıkları Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Jüri Başkanı / Danışman	Prof.Dr.Saadettin Kılıçkap İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı
Üye	Doç.Dr.Tolga Yıldırım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı
Üye	Doç.Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

ONAYLI POSTA Bu tez Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri Üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

  
Prof.Dr.Bülent Altun  
Tıp Fakültesi Dekanı

Hacettepe Üniversitesi Merkez Kampusu Sıhhiye 06100 ANKARA  
Tel&Faks: (312) 305 2302

## TEŞEKKÜR

Yoğun çalışma temposuna rağmen değerli vaktini ayıran, kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bana yol gösterici olan tez danışman hocam Prof. Dr. Saadettin Kılıçkap'a,

Çalışmanın önemli bir kısmını oluşturan tümör dokularının immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi sürecinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Sevgen Ç. Önder'e, patolojik değerlendirmenin her aşamasıyla ilgilenen Dr. Orkun Akman'a ve tümör dokularının hazırlanmasındaki önemli desteklerinden dolayı patoloji laboratuvarı personeli Faruk Köksal ve Ziya Çalışkan'a,

Bireyi olmaktan onur duyduğum Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları ABD ailesindeki tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve anabilim dalımızın tüm personeline,

Çalışma boyunca yardımını hiç esirgemeyen, dönem arkadaşım Dr. Murat Özdede'ye,

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili annem, babam ve abilerime,

Varlığı hayatıma anlam katan, her konuda yanımda olan ve bana güç veren sevgili eşim Tuğçe Görkemli Taban'a

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Hakan TABAN

ANKARA - 2017

## ÖZET

**Taban, H. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tanı, tedavi yanıtı ve prognoz tayininde SULF2 ekspresyonunun değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.** Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan malignitedir. KHDAK alt grubu tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturur. KHDAK'nin alt tiplendirilmesi tedavi yaklaşımını değiştirmesi nedeniyle son derece önemlidir. Akciğer kanseri tanısı alan hastaların %60'ından fazlası lokal ileri evre veya ileri evrede tanı almaktadır. Akciğer kanserinde tanısal ve prognostik biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. SULF2 heparan sülfat zincirindeki 6-O-S grubunu ayırarak hücre sinyalizasyonunun düzenlenmesinde rol oynar ve birçok tümörde kötü prognostik belirteç olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada Ocak 2009 – Aralık 2016 tarihleri arasında KHDAK nedeniyle primer tümör cerrahisi veya metastazektomi yapılmış hastaların tümör dokularında immünohistokimyasal olarak SULF2 ekspresyonuna bakılarak; SULF2'nin KHDAK'nde tanısal (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom ayırımında kullanılabilirliğine) ve prognostik etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 104 KHDAK'li tümör dokusunun %56,7'si adenokarsinom, %43,7'si ise skuamöz hücreli karsinom histolojisindedir. SULF2 ekspresyon yaygınlık ve şiddetine ayrı ayrı bakıldığında skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte adenokarsinomlu hastalarda %50'nin üzerinde SULF2 ekspresyon yaygınlığı skuamöz hücreli kanserli hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (%60 vs %40, p=0,18). Tümör evrelerine göre SULF2 ekspresyon düzeyinin değerlendirilmesinde, erken evre tümörlerde daha yaygın boyanma görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( p=0,039). Tanı anındaki yaş, sigara içme durumu, ECOG performans durumu, CEA düzeyi, metastaz varlığı, takipte progresyon gelişmesi ve takipte metastaz sıklığı ile SULF2 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından SULF2 ekspresyon düzeyine bakıldığında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı gözlenmemiştir. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da SULF2 ekspresyonu daha fazla olan grupta progresyonsuz sağkalım eğrilerinin daha kötü olduğu dikkat çekmiştir. Sonuç olarak, SULF2 ekspresyonunun KHDAK'nin histolojik alt tip ayırımında kullanışlı bir belirteç olmadığı fakat prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, SULF2, tanı, prognoz

## ABSTRACT

**Taban H. SULF2 expression evaluation in non-small cell lung cancer diagnosis, treatment response and prognosis. Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Specialization Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2017.** Lung cancer is the most frequently diagnosed cancer and the leading cause of cancer-related death worldwide. The NSCLC subgroup accounts for approximately 85% of all lung cancers. Subhistological typing of NSCLC is extremely important because it changes the treatment approach. More than 60% of patients with lung cancer are diagnosed at the local advanced or advanced stage. Diagnostic and prognostic biomarkers are needed in lung cancer. SULF2 plays a role in the regulation of cell signaling by separating the 6-O-S group in the heparan sulfate chain and has been shown to be a poor prognostic marker in many tumors. This study is aimed to evaluate the diagnostic value of SULF2 in NSCLC (its usefulness in distinguishing between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma) and its prognostic effect by investigating immunohistochemically SULF2 expression in the tumor tissues of the patients who underwent primary tumor surgery or metastasectomy for NSCLC between January 2009 and December 2016. Of the 104 NSCLC tumor tissues 56,7% were adenocarcinoma and 43,7% were squamous cell carcinoma histology. When the extensity and severity of SULF2 expression were examined separately, there was no significant difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Although not statistically significant, over 50% of SULF2 expression was found to be higher in adenocancer patients than in patients with squamous cell carcinoma (60% vs. 40%,  $p=0,18$ ). When SULF2 expression level was evaluated according to tumor stages, more extensive staining in early stage tumors was statistically significant ( $p=0,039$ ). No statistically significant relationship was found between age at diagnosis, smoking status, ECOG performance status, CEA level, presence of metastasis at diagnosis, progression of follow-up, follow-up metastasis frequency and SULF2 expression. When SULF2 expression level was examined in terms of progression-free survival and overall survival, no statistically significant difference in survival was observed. It is notable that progression-free survival curves are worse in the group with higher SULF2 expression, although it does not reach statistical significance. In conclusion, it is thought that SULF2 expression is not a useful marker for distinguishing histologic subtypes of NSCLC but may be used as a prognostic marker.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, SULF2, diagnosis, prognosis

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Akciğer Kanseri	3
2.1.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Önemi	3
2.1.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	5
2.1.3. Akciğer Kanseri Patolojisi	9
2.1.4. Akciğer Kanserinde Semptom ve Klinik Bulgular	20
2.1.5. Akciğer Kanseri Tanısı	24
2.1.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Evrelendirilmesi	26
2.1.7. Akciğer Kanserinde Erken Tanı ve Tarama	31
2.1.8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognozu Etkileyen Faktörler	33
2.1.9. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Tedavisi	36
2.2. Sülfatazlar	45
2.2.1. SULF1 ve SULF2'nin Karsinogenez ve Tümör Progresyonuna Etkileri	46
2.2.2. SULF2 Ekspresyonunun Değerlendirildiği Kanseler	48
2.2.3 SULF2 ve Akciğer Kanseri	48
2.2.4. Diagnostik ve Prognostik Belirteç olarak SULF2	51
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>52</b>
3.1. Hastalar ve Yöntem	52
3.2. Çalışma Prosedürleri	52
3.3. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme	55
3.4. İstatiksel Analiz	56

<b>4. BULGULAR</b>	57
<b>5. TARTIŞMA</b>	79
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	86
<b>7. KAYNAKLAR</b>	88
<b>8. EKLER</b>	96
Ek 1. Araştırma için Alınan Etik Kurul Onayı	
Ek 2. Veri Toplama Formu	



## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ALK</b>	:Anaplastik Lenfoma Kinaz
<b>ATS</b>	:Amerikan Toraks Derneği ( American Thoracic Society)
<b>BT</b>	:Bilgisayarlı Tomografi
<b>CEA</b>	:Karsinoembriyonik Antijen
<b>DDBT</b>	:Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi
<b>DDR2</b>	:Discoidin Domain-containing Receptor 2
<b>DNA</b>	:Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DSÖ</b>	:Dünya Sağlık Örgütü
<b>ECOG</b>	:Eastern Cooperative Oncology Group ( Performans Skoru)
<b>EGFR</b>	:Epitelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
<b>ERS</b>	:Avrupa Solunum Derneği ( European Respiratory Society)
<b>FGF</b>	:Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>FGFR1</b>	:Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 1
<b>HB-EGF</b>	:Heparin Bağlayıcı Epitelyal Büyüme Faktörü
<b>HSPG</b>	:Heparan Sülfat Proteoglikan
<b>HCC</b>	:Hepatoselüler Karsinom
<b>IASCL</b>	:Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu
<b>KHAK</b>	:Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
<b>KHDAK</b>	:Hüçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
<b>KOAH</b>	:Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>MRI</b>	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NCCN</b>	:Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network)
<b>PD-1</b>	:Programlanmış Hücre Ölümü -1 (Programmed Cell Death-1)
<b>PDL-1</b>	:Programlanmış Hücre Ölüm Ligandı -1
<b>PET</b>	:Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PNS</b>	:Paraneoplastik Sendrom
<b>Rb</b>	:Retinoblastom Geni
<b>RT</b>	:Radyoterapi
<b>SBRT</b>	:Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
<b>shRNA</b>	:short hairpin Ribo Nükleik Asit
<b>SULF1</b>	:Sülfataz 1

<b>SULF2</b>	:Sülfataz 2
<b>SUVmax</b>	:Maksimum Standardize Alım Değeri
<b>TNM</b>	:Tümör Nod Metastaz
<b>TSG</b>	:Tümör Süpresör Gen
<b>TTF-1</b>	:Tiroid Transkripsiyon Faktör -1
<b>TÜİK</b>	:Türkiye İstatistik Kurumu
<b>VEGF</b>	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

## ŞEKİLLER

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 4.1.</b>	Hasta Seçimi Akış Şeması 54
<b>Şekil 4.2.</b>	Histolojik Alt Tipe Göre Cinsiyet Dağılımı 60
<b>Şekil 4.3.</b>	Histolojik Alt Tiplere Göre Sigara İçme Durumu 62
<b>Şekil 4.4.</b>	Histolojik Alt Tiplerin Primer Tümör Lokalizasyon Dağılımı 62
<b>Şekil 4.5.</b>	Histolojik Alt Tipe Göre Evrelerin Dağılımı 63
<b>Şekil 4.6.</b>	KHDAK tümörlerinde SULF2 Ekspresyonu 66
<b>Şekil 4.7.</b>	SULF2 Ekspresyonu Yaygınlık Durumu ve Histolojik Alt Tip İlişkisi 67
<b>Şekil 4.8.</b>	SULF2 Ekspresyon Şiddeti ve Histolojik Alt Tip İlişkisi 67
<b>Şekil 4.9.</b>	SULF2 H Skoru ve Histolojik Alt Tip İlişkisi 68
<b>Şekil 4.10.</b>	Evrelere Göre Genel Sağkalım Grafiği 72
<b>Şekil 4.11.</b>	Lokal ve İleri Evrelerde Genel Sağkalım Grafiği 72
<b>Şekil 4.12.</b>	Lokal ve İleri Evre Hastalıkta Progresyonsuz Sağkalım Grafiği 73
<b>Şekil 4.13.</b>	SULF2 Ekspresyon Yaygınlığı ve Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi 75
<b>Şekil 4.14.</b>	SULF2 Ekspresyon Yaygınlığı ve Genel Sağkalım İlişkisi 75
<b>Şekil 4.15.</b>	SULF2 Ekspresyon Şiddeti ve Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi 76
<b>Şekil 4.16.</b>	SULF2 Ekspresyon Şiddeti ve Genel Sağkalım İlişkisi 77
<b>Şekil 4.17.</b>	SULF2 H Skoru ve Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi 78
<b>Şekil 4.18.</b>	SULF2 H Skoru ve Genel Sağkalım İlişkisi 78

## TABLOLAR

		<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1.</b>	KHDAK’nde Histolojik Alt Tipe Göre Görülen <i>Driver</i> Mutasyonlar ve Bunlara Geliştirilen Terapötik Ajanlar	16
<b>Tablo 2.2.</b>	Akciğer Kanserinin Başvuru Semptom ve Bulguları	21
<b>Tablo 2.3.</b>	Metastatik Hastalığı Düşündüren Klinik Bulgular	24
<b>Tablo 2.4.</b>	Sekizinci Evreleme Sisteminin T, N ve M Tanımlayıcıları	29
<b>Tablo 2.5.</b>	Sekizinci TNM Evreleme Sistemi Evre Grupları	30
<b>Tablo 2.6.</b>	SULF2 Gen Ekspresyonunun Normal Dokuya Göre Artışının Gösterildiği Tümörler	46
<b>Tablo 4.1.</b>	Hastaların Demografik Özellikleri	58
<b>Tablo 4.2.</b>	Hastaların Tanı Anındaki Başvuru Semptomları	59
<b>Tablo 4.3.</b>	Tanı İçin Doku Örneği Alınan Yer ve Alınma Şekli	59
<b>Tablo 4.4.</b>	Histolojik Alt Tipler Arasında Demografik Özellikler	61
<b>Tablo 4.5.</b>	Çalışmadaki Hastalara Ait Tedavi Yöntemleri	63
<b>Tablo 4.6.</b>	SULF2 Ekspresyonu Yaygınlık, Şiddet ve H Skoru Gruplarına Göre Hasta Dağılımı	64
<b>Tablo 4.7.</b>	SULF2 Ekspresyon Yaygınlığı ve Hastalık Karakteristikleri Arasındaki İlişki	65
<b>Tablo 4.8.</b>	SULF2 Ekspresyon Şiddeti ve Hastalık Karakteristikleri Arasındaki İlişki	69
<b>Tablo 4.9.</b>	SULF2 H Skoru ve Hastalık Karakteristikleri Arasındaki İlişki	70
<b>Tablo 4.10.</b>	SULF2 Ekspresyonu Yaygınlık, Şiddet ve H Skoru Arasındaki Korelasyon Tablosu	71
<b>Tablo 4.11.</b>	SULF2 Ekspresyonu Yaygınlık, Şiddet ve H Skoru Gruplarına Göre 1 ve 3 Yıllık Progresyonsuz ve Genel Sağkalım Oranları	74

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan malignitedir. GLOBOCAN 2012 verileri, dünyada 2012 yılında 1,8 milyon yeni tanı akciğer kanseri vakası olduğunu ve 1,6 milyon kişinin akciğer kanserine bağlı öldüğünü göstermektedir (1). Akciğer kanseri sadece yaygın olarak görülen bir kanser olması yönüyle değil, neden olduğu mortalite yükü nedeniyle de oldukça önemli bir halk sağlığı sorunudur (1).

Geleneksel olarak akciğer kanserleri küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere 2 ana histolojik grupta sınıflandırılır. KHDAK, toplam akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85'ini oluşturur ve adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom alt tiplerini içerir (2). Akciğer kanseri tanısı alan hastaların %60'ından fazlası lokal ileri evrede veya ileri evrede tanı almaktadır (3). Bu durum tümörün agresif biyolojisi ve ileri evreye kadar asemptomatik seyretmesinin bir sonucudur.

Akciğer kanseri tüm tümörler içinde genetik bozuklukların en fazla olduğu kanserlerden biridir. Bu yüzden moleküler patogenezi oldukça karmaşık ve heterojendir. Moleküler biyolojideki gelişmeler akciğer kanserinin moleküler temelini anlamada son 10-15 yılda büyük ilerlemeler sağlanmıştır (4). EGFR mutasyonlarının saptanmasında sonra ALK, ROS-1 rearanjmanlarının bulunması ve bu gen ürünlerini hedefleyen moleküllerin geliştirilmesi akciğer kanseri tedavisine farklı bir bakış açısı getirmiştir. Hedefe yönelik ajanlara ek olarak immunoterapi de (PD-1 ve PDL-1 inhibitörleri) bu farklı bakış açısını daha da güçlendirmiştir.

Özellikle ileri evre akciğer kanserinin tedavisinde histolojik alt tiplerin belirlenmesi ve hedeflenebilir mutasyonların saptanması hem tedavi yaklaşımını hemde prognozu önemli ölçüde etkiler. DSÖ'nün 2015 akciğer kanseri sınıflamasında da histolojik alt tipin mutlaka ayırt edilmesi önerilmektedir (5). Özellikle alt grup tayini yapılamayan KHDAK olgularında tedavi yaklaşımını değiştirebileceği için bu durum ayrı bir önem kazanmaktadır. Mevcut yöntemlerin bazı durumlarda alt tiplendirmede yetersiz kalması yeni tanısal biyobelirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Tanısal anlamda fayda sağlamanın yanında takipte kullanılabilir ve prognostik bilgiler veren yeni biyobelirteçlere ihtiyaç

duyulmaktadır. Bu bağlamda birçok molekül çalışılmıştır ve bazıları umut vaat etmektedir. SULF2 bu biyobelirteç adaylarından biridir.

Sülfataz ailesinin bir üyesi olan SULF2 ekstraselüler alanda fonksiyon gören bir enzimdir. Endoglukozamin-6-sülfataz aktivitesi olan bu enzim, heparin/heparan sülfat zincirlerindeki yüksek düzeyde sülfatlı alanlardaki glukozaminlerden 6-O-S (sülfat) grubunu ayırır. Birçok büyüme faktörü, sitokin, kemokin, morfojene bağlanan ve ko-reseptör görevi gören heparan sülfat proteoglikan (HSPG) ve heparinin ligand etkileşimlerinin düzenlenmesinde sülfatazların önemli rolü (sülfasyon durumlarını değiştirerek) olduğu gösterilmiştir (6).

Büyüme faktörlerinin HSPG'lara bağlanmasının veya serbestleşmesinin düzenlenmesinde rol oynayan SULF2'nin kanser patogenezinde rol oynadığı birçok kanserde gösterilmiştir. Kanserlerde ekspresyon artışının kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunun gösterilmesi SULF2'nin pro-tümörogenik etkisi olabileceğini düşündürmüştür (7). Akciğer kanserinde ise SULF2'nin tanısal ve prognostik etkisini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışma ile Ocak 2009 – Aralık 2016 tarihleri arasında KHDAK nedeniyle primer tümör cerrahisi veya metastazektomi yapılmış hastaların tümör dokularında immünohistokimyasal olarak SULF2 ekspresyonuna bakılarak; SULF2'nin KHDAK'nde tanısal (adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom ayırımında kullanılabilirliğine) ve prognostik etkisinin (hastalık progresyonu ve genel sağkalım üzerine etkisi) değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akciğer Kanseri

#### 2.1.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Önemi

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan malignitedir. GLOBOCAN 2012 verileri, akciğer kanserinin dünya genelinde 2012 yılında toplam 1,8 milyon yeni vaka ile tüm kanserlerin % 12,9'unu oluşturduğunu ve aynı yıl içinde 1,6 milyon kişide ölüme neden olduğunu (kansere bağlı ölümlerin %19,4'ü) göstermektedir. Akciğer kanseri sadece yaygın olarak görülen bir kanser olması yönüyle değil, neden olduğu mortalite yükü nedeniyle de oldukça önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlediği 2015 yılında ölüme neden olan en sık 10 neden içerisinde iskemik kalp hastalığı, inme, alt solunum yolu enfeksiyonları ve kronik obstrüktif akciğer hastalığından sonra tek başına (diğer kanser türleri hariç) 5. sırada yer almaktadır (8).

Akciğer kanseri tüm dünyada erkeklerde yıllık 1,2 milyon yeni olgu ile (tüm kanserlerin %16,7'si) en sık rastlanan kanser olma özelliğini taşımaktadır (1). Yaşa standardize edilmiş insidans oranları en yüksek Orta - Batı Avrupa (100.000 kişide 53,3) ve Batı Asya (100.000 kişide 50,4) ülkelerindedir. Kadınlarda ise insidans oranları erkeklere göre genellikle daha düşüktür. Yıllık 583,000 yeni olgu (tüm kanserlerin %8,7) görülür. Sigara dumanına maruziyetteki tarihsel farklılığı yansıtıcı şekilde en yüksek insidans Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Batı Asya'da görülür (1).

Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) programı verilerine bakıldığında akciğer kanseri her cinsiyette de 2. sıklıkta görülen (erkeklerde prostat kanserinden, kadınlarda meme kanserinden sonra en sık), fakat her iki cinsiyette en sık ölüme neden olan kanser türü olarak önemini korumaya devam etmektedir. 2017 yılı için yapılan projeksiyon modellerinde Amerika'da toplam 222 binden fazla yeni akciğer kanseri tanısı olacağı ve 155 binin üzerinde (kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %26'sı) ölüme neden olacağı öngörülmektedir (9).

Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen ve ölüme neden olan kanserler arasındadır. Ülkemizde kanser kayıtçılığı 2014 yılı itibari ile toplam 14 ilde yapılmakta olup, toplam nüfusun %47'sini temsil ettiği öngörülmektedir. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı'nın 2014 yılı verilerine göre akciğer kanseri ülkemizde tüm nüfus ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir; kadınlarda ise beşinci sıklıktadır. Erkeklerde tüm kanserlerin %21'ini, kadınlarda ise %5'ini oluşturmaktadır (10). Türkiye'de akciğer kanserinin yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 100,000'de 52,5; kadınlarda ise 100.000'de 8,7 olarak bildirilmektedir. 2010 yılı verileri ile karşılaştırıldığında insidansı erkeklerde 100.000'de 61'den 52,5'a gerilerken, kadınlarda belirgin değişiklik (2010'da 100.000'de 8, 2014'de 8,7) izlenmemiştir. Akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde diğer bölgelere göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir (10).

Türk Toraks Derneği'nin 2009 yılında gerçekleştirdiği "Türkiye'nin Akciğer Kanseri Haritası" projesinde ise her yıl Türkiye'de yaklaşık 30 bin yeni akciğer kanseri olgusu ortaya çıktığı hesaplanmıştır (11). Ülkemizdeki 2014 yılı verilerine göre akciğer kanserlerinin %79,2'sini KHKDAK'i oluşturmaktadır. Bunun %43,8'i adenokarsinom, %37,5 skuamöz hücreli karsinom iken, %16,8'inde alt grup sınıflandırılması yapılamamıştır (10).

Türkiye'de kanser, kardiyovasküler sistem hastalıklarının ardından en sık ikinci mortalite nedenini oluşturmaktadır ve kanserler içinde de en sık ölüm nedeni akciğer kanseridir (10). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) ölüm istatistiklerine göre, 2016 yılında toplam 24.558 akciğer ve larinks kanserine bağlı ölüm (20.815 erkek, 3743 kadın) görülmüştür (ölüm istatistiği iki kanserin toplamı olarak belirtilmiştir).

Geçen yüzyılın başında akciğer kanseri literatürde olgu sunumları şeklinde yer almakta iken, sigara tüketiminin arttığı 1. Dünya Savaşı'ndan sonra sık görülen bir hastalık haline gelmiştir. 20. yüzyılın ortalarında Kuzey Amerika ve Avrupa'da epidemik olmaya başlayarak, kanserle ilişkili ölümlerin en sık nedeni olmuştur (prostat kanserli hastaların 3 katı, meme kanserli kadınların 2 katı kadar ölüme neden olmuştur) (12).

Akciğer kanserinin primer nedeninin sigara olduğu 1964 *U.S. Surgeon General's Smoking and Health* raporunda net bir şekilde ortaya konulmuştur (13). Raporun yayınlanmasından sonra Kuzey Amerika ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde sigara içimindeki azalmayla akciğer kanser insidansında da azalma görülmüştür.



İnsidansı 1980'lerin sonuna doğru erkeklerde pik yapmış, kadınlarda ise plato çizmiştir (12). Şimdiye kadar sigara içimindeki azalmayla birlikte akciğer kanserindeki azalma en belirgin olarak erkeklerde görülmüştür. Kadınlarda ise Amerika'da son zamanlarda azalma kısmen belirginleşmesine rağmen, dünya genelinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin artmasına paralel olarak akciğer kanseri artış göstermektedir (12).

Amerika'daki yeni akciğer kanseri tanısı almış kişilerin %60'ını önceden sigara içenler (yaşam boyu 100 sigaradan fazla içmiş ve 1 yıldan fazla süredir sigara içmeyen) ve yıllar önce sigarayı bırakmış ya da hiç sigara içmemiş (hayatı boyunca 100 sigaradan az içmiş) kişiler oluşturmaktadır. Bu da sigara içiminin bırakılsa bile akciğer kanseri riskinin devam ettiğini göstermektedir. Akciğer kanseri tanısı almış her 5 kadından biri ve her 12 erkekten biri hiç sigara içmemiş insanlardan oluşmaktadır (12). Genel olarak bu kişilerin pasif sigara dumanına veya sigara dışındaki risk faktörlerine maruziyet öyküsü vardır.

Akciğer kanseri 40 yaş altında nadir görülür, 80 yaşına kadar risk giderek artar, sonrasında azalmaya başlar. Erkeklerde yaşam boyu akciğer kanseri gelişme olasılığı %8, kadınlarda %6'dır (12).

### **2.1.2. Akciğer Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri**

Akciğer kanserinin, genetik duyarlılığı olan kişilerde çevresel risk faktörlere maruz kalınması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Sigara, çevresel risk faktörlerin %80-90'ından sorumlu sayılırken, mesleki olarak asbest, nikel, krom, arsenik maruziyeti, radon maruziyeti, radyasyon maruziyeti, hava kirliliği ve pasif sigara içiciliği de diğer çevresel nedenler arasında gösterilmektedir (12).

#### **2.1.2.1. Sigara**

Sigaranın akciğer kanseri dışında larinks, farinks, oral kavite, özofagus, pankreas, mesane ve renal pelvik kanserleri gibi birçok kanserle ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Tütün ürünlerinin içilmesi (en sık tüketim şekli olması nedeniyle özellikle sigara) akciğer kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür ve toplam akciğer kanserlerinin %80-90'ının nedeni olarak (aktif içicilik ya da çevresel sigara dumanına maruziyete bağlı) görünmektedir. Yapılmış epidemiyolojik çalışmalarla sigara ile akciğer kanseri arasındaki ilişki doğrulanmış ve sigara içiminin

azaltılmasına yönelik çabalar başlatılmıştır (13-15). Bu çabalara yanıt olarak son yıllarda özellikle endüstrileşmiş ülkelerdeki erkeklerde sigara içimindeki azalma akciğer kanseri insidansında azalmaya yol açmışken; kadınlarda ise sigara içimindeki azalmaya bağlı akciğer kanseri insidansında azalma daha yeni görülmeye başlamıştır (16, 17).

Uzun süreli sigara içen kişide hiç sigara içmemiş kişiye göre akciğer kanseri gelişme rölatif riski 10-30 kat arasında değişmektedir (12). Ağır sigara içicilerde (günde 25 veya üzeri sigara içen) kümülatif akciğer kanseri riski hiç sigara içmemişlere kıyasla %30'a kadar yükselebilir. Hiç sigara içmemiş kişilerde ise akciğer kanseri gelişme riski %1 veya daha azdır (14, 16). Bir çalışmada içilen her 15 sigaranın, 1 mutasyonu indüklendiği gösterilmiştir (12). Akciğer kanseri riski günlük içilen sigara sayısı ve yaşam boyu içilen sigara süresiyle ilişkili olarak artar (18). Sigara içicilerde akciğer kanseri gelişimini etkileyen diğer faktörler, sigaraya başlama yaşı, inhalasyon derecesi, içilen sigaranın katran ve nikotin miktarı ve filtresiz sigara kullanımındır (19).

Sigara bırakılmasının akciğer kanseri riskinde azalma yaptığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Vaka-kontrol çalışmalarında 15 yıldan uzun süredir sigara içmeyen eski sigara içicilerinde, sigara içmeye devam eden kişilere kıyasla %80-90 risk azalması saptanmıştır (15). Risk azalması 5 yıl içinde belirgin olmaya başlar. Risk azalma boyutu, kişinin sigarayı bıraktığı süre ile birlikte artar (12). Sigaranın bırakılmasından elde edilen mortalite yararı sigara içme öyküsü olan 200 bin erkek ve kadın üzerinde yapılan araştırma ile ortaya konulmuştur. Sigarayı bırakan yetişkinlerde sigara bırakılan yaşa bağlı olarak 6-10 yıl ortalama yaşam süresinde artış sağlanmıştır (17). Erken evre akciğer kanseri hastalarının tanıdan sonra sigarayı bırakmalarının prognoza etkisini değerlendiren çalışmaların sistematik derlemesini yapan çalışmada sigara içmeye devam eden erken evre ya da lokal ileri evre hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarında, tümör relapsında ve ikinci primer tümör gelişme oranlarında artış görülmesi, akciğer kanseri tanısından sonra bile sigarayı bırakmanın olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir (20). Sigaranın, bırakılmıyorsa bile içilen miktarın azaltılmasının akciğer kanseri riskinde azalma yaptığı; yüksek sayıda katılımcı içeren bir gözlemsel çalışmada içilen miktarın yarıya düşülmesiyle 18 yıl sonra akciğer kanseri riskinde %27'ye kadar risk azalmasının saptanmasıyla gösterilmiştir (21).

Çevresel sigara dumanına maruziyette (pasif içicilik) aktif sigara içenlere göre karsinojenlere maruziyetin yoğunluğu daha az olmasına rağmen maruziyet yaşı genelde daha erken başlayıp daha uzun sürer. Maruziyet yoğunluğu ve akciğer kanseri gelişim riski arasında doz-cevap ilişkisi görülmüştür (16). Bu risk genel olarak aktif sigara içiciliğine göre daha azdır, sigara içenlerle yıllardır evli olan hiç sigara içmemiş kişilerde %20-30 oranında risk artışı görülmüştür (12).

### 2.1.2.2 Mesleki ve Çevresel Maruziyet

Sigara dışında akciğer kanseri riskini artıran birçok mesleki ve çevresel karsinojen vardır. Bunlar asbest, radon, bis-klorometil eter, arsenik, hardal gazı, nikel, iyonize radyasyon ve polisiklik aromatik hidrokarbonlardır. Bu faktörler hem sigara dumanı ile sinerjistik etki göstererek, hem tek başlarına akciğer kanseri riskini arttırabilir.

Asbest, endüstriyel alanda izolasyon ürünlerinde, çatı malzemelerinde, uçak-gemi yapımında, taşıtların fren elemanı olan balatalarında olmak üzere birçok yerde ve ülkemizde daha çok kırsal alanda evlerin duvarlarının sıvanmasında kullanılan hem çevresel, hem de mesleki maruziyeti olabilen bir maddedir. İnhalasyon yoluyla alınan asbest akciğerde asbestozis (intersitisyel fibrozis), plevral plak, mezotelyomaya neden olmasının yanında akciğer kanseri riskini de arttırmaktadır. Akciğer kanseri riski asbest lifi ve maruziyet süresi ile ilişkilidir. Sigara ile asbest maruziyetinin sinerjistik etki göstererek akciğer kanseri riskini 50 kat kadar (her iki riskin çarpımı kadar) arttırabileceği belirtilmektedir (22).

Toprak, kaya ve yeraltı sularında bulunabilen ve evlerde birikebilen radon, Uranyum-238 ve Radyum-226'nın gaz bozunma ürünüdür ve alfa partiküllerinin emisyonu yoluyla solunum epiteline zarar verip akciğer kanser riskini arttırabilmektedir. Madende çalışan uranyum işçilerinde akciğer kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Onüç Avrupa vaka-kontrol çalışmasının 2005 meta-analizinin sonucunda evde saptanan radon ile akciğer kanseri riski arasında doğrusal bir ilişki saptanmış olup, Avrupa'daki akciğer kanserine bağlı ölümlerin %2'sinin radon maruziyetine bağlı olduğu tahmin edilmiştir (23).

Isınma ve yemek pişirme amacıyla odun-kömür gibi yakıtların kullanımını sonucu oluşan ev içi hava kirliliğinin solunum yolu hastalıkları dışında akciğer kanseriyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çin'de yapılmış bir çalışmada yaşam boyu

taşkömürü (duman yayan) kullanan kişilerde antrasit (dumansız) kullanan kişilere kıyasla akciğer kanseri riskinde artış olduğu saptanmıştır (24).

Avrupa’da 300 binin üzerinde insanla yapılan bir kohort analizinde hava kirliliği ve akciğer kanseri insidansı arasında ilişki bulunmuştur (25).

### **2.1.2.3. Akciğer Kanseri Riskini Artıran Diğer Faktörler**

Birçok diğer faktör akciğer kanseri riskini artırmasına rağmen bunların toplam akciğer kanseri yüküne etkisi azdır.

#### **➤ Radyoterapi (RT)**

Geçirilmiş malignitelerin tedavisi için toraksa radyoterapi alan hastalarda akciğer kanser riskinin arttığı saptanmıştır. Lenfoma için mediastene radyoterapi (RT) alan hastalarda akciğer kanseri gelişme riskinin 2,6 - 7 kat arttığı; meme kanseri nedeniyle mastektomi sonrası RT alan hastalarda riskin 3-4 kat arttığı ve bu riskin sigara içenlerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir (26, 27). RT tekniklerinin gelişmesiyle, tümörsüz dokuya verilen radyasyon dozunun azaltılması ve doz planlanmasındaki gelişmelerle sekonder akciğer kanseri riskinin azalacağı düşünülmektedir.

#### **➤ Bening Akciğer Hastalıkları**

Kronik inflamasyonla ilişkili birçok bening akciğer hastalığının akciğer kanseri riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Akciğer Kanseri Konsorsiyumu’nun havuzlanmış analizinden amfizem, kronik bronşit, tüberküloz hastalarında farklı oranlarda akciğer kanseri riski olduğu ve bu riskin sigara içen ve içmeyenlerde benzer olması riskin inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (28). Benzer şekilde inflamasyon ve fibrozis ile seyreden idiyopatik pulmoner fibrozisde olduğu gibi  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği ve KOAH’da kanser riskinde artış görülmüştür (12).

#### **➤ Genetik Yatkınlık**

Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri olan kişilerde sigaradan bağımsız olarak akciğer kanseri ve diğer kanserlerin gelişme riskinin arttırdığı görülmüştür. Riskin ailede etkilenmiş kişi gençse ve birden fazla etkilenen kişi olduğunda en

yüksek olduğu görülmüştür. Bu spesifik genlerin ya da genetik varyasyonların akciğer kanserine yatkınlığını arttırdığını düşündürmektedir. Fakat bu zamana kadar ilişkili olduğu düşünülen çok az gen saptanmıştır. RB ve p53 genlerindeki mutasyonlara bağlı akciğer kanseri gelişebileceği düşünülmüştür (29).

Ayrıca karsinojen metabolizmasında görevli genlerdeki polimorfik varyasyonların karsinojenlerin malign transformasyondaki etkilerini düzenlediği görülmüştür. P450 enzim sitemindeki (özellikle CYP1A1) belirli genetik polimorfizmler ve kromozom kırılabilirliği akciğer kanseri gelişimi ile ilişkilidir. Bu genetik varyasyonların toplumda sık görülmesine rağmen, tek başına akciğer kanseri gelişimine etkisi düşüktür (12).

#### ➤ Beslenme Alışkanlıkları

Yetişkinlikte meyve ve sebzeden fakir beslenenlerde akciğer kanseri riskinin yüksek olduğunun gözlenmesi üzerine akciğer kanserini önleme için retinoid ve karotenoid takviyelerinin etkili olabileceği düşünülmüştür. Fakat birçok kemoprevansiyon çalışması beta karoten takviyesinin yararını göstermekte başarısız olmuş olup, hatta bu yaklaşımın akciğer kanseri insidansında artışa yol açtığı anlaşılmıştır (12, 30).

### **2.1.3. Akciğer Kanseri Patolojisi**

DSÖ'ne göre akciğer kanseri ya da bronkojenik karsinom solunum yolu epitelinin (bronş, bronşiol, alveol) köken alan tümörler olarak tanımlanır. Akciğerler ekstratorasik organların sık metastaz yaptığı organlar olmakla birlikte primer akciğer kanserleri de sık görülür ve yaklaşık 95'i karsinomlardır. Geriye kalan %5'lik kısmını ise karsinoidler, mezenkimal maligniteler, lenfomalar ve bazı benign lezyonlar oluşturur (2).

Geleneksel olarak akciğer kanserleri küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere 2 ana histolojik grupta sınıflandırılır. Bu ayırım (doğal seyir ve tedavi yaklaşımlarındaki farklılık nedeniyle) klinik pratikte uygun evreleme, tedavi ve prognoz tayini açısından yapılmaktadır. KHDAK'nin en sık görülen alt tipleri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur ve toplam akciğer kanserlerinin %85 'ini oluşturmaktadır (2).

Akciğer kanseri sınıflandırılmasında 2011'e kadar DSÖ'nün 2004'de yayınladığı akciğer kanseri sınıflaması kullanılmaktaydı. 2011 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (IASCL), Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Solunum Derneği (ERS) öncülüğünde yeni adenokarsinom sınıflaması ve küçük biyopsi ve sitoloji örneklerinin tanısı üzerine bir rehber yayınlanmıştır (31). 2015'de DSÖ, son 10 yıldaki akciğer kanserinin biyolojisi ve moleküler özelliklerine yönelik gelişmeleri göz önünde bulundurarak 2011'de yayınlanan IASLC/ATS/ERS rehberini de temel alarak Akciğer, Plevra, Timus ve Kalp Tümörleri Sınıflamasını adında yeni bir rehber yayınlamıştır. Akciğer kanseri sınıflandırılmasında 2015'den itibaren bu sınıflama kullanılmaktadır (5).

2004'de yayınlanan sınıflamanın üzerinden geçen zamanda akciğer kanseri genetiğinde ve tedavisindeki ciddi ilerlemeler nedeniyle bu sınıflamada önemli değişiklikler meydana gelmiştir. 2015 DSÖ'nün Akciğer Kanseri Sınıflama Kılavuzu'nda göze çarpan önemli öneriler/değişiklikler şunlardır (5):

- Rezeksiyon yapılmış kanserler de dahil tüm örneklerde tümörün tiplendirilmesinde immünohistokimyanın kullanılması,
- İleri evre akciğer kanserli hastaların bireyselleştirilmiş tedavisinde özellikle moleküler testlerin entegrasyonu için genetik testlere önem verilmesi,
- 2011 IASLC/ATS/ERS sınıflamasında önerildiği gibi küçük biyopsi ve sitolojiler için rezeksiyon yapılmış akciğer kanseri sınıflamasından farklı yeni bir sınıflama uygulanması ve alınan örneklerin moleküler tetkikler için saklanması,
- 2011 IASLC/ATS/ERS adenokarsinom sınıflamasında önerildiği gibi bronkoalveolar karsinomun ve mikst subtip adenokarsinomunun artık kullanılmaması, sınıflamaya yeni eklenen adenokarsinoma in-situ ve mikroinvaziv adenokarsinom gibi yeni sınıflamaların kullanılması, tümördeki predominat alt tipin (lepidik, solid, asiner gibi) belirtilmesi gibi değişikliklerin uygulanması,
- Büyük hücreli akciğer kanseri tanısını sadece rezeke edilmiş, morfolojik ve immünohistokimyasal differansiyasyon göstermeyen tümörlerle kısıtlanması ve eski büyük hücreli kanserlerin bu bakış açısıyla tekrar sınıflandırılması,

- Skuamöz hücreli karsinomun tekrar keratinize, non-keratinize ve bazaloid alt tip olarak sınıflanması ve non-keratinize alt tiplerde skuamöz diferansiyasyon için immünohistokimya uygulanması,
- Nöroendokrin tümörlerin bir kategoride gruplanması gibi önemli değişiklikler yapılmıştır.

### **2.1.3.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri**

Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85'ini oluşturan bu grubun büyük bir kısmını adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom oluşturur. Akciğer kanserlerinde KHAK ve KHDAK olmak üzere ayırım yapılmasının nedeni KHAK'lerin daha agresif seyretmeleri, tanı anında metastaz yapmaları ve genellikle cerrahi şansın olmamasıdır (2). KHAK histolojik olarak az sitoplazmalı olması, hücre sınırlarının iyi seçilmemesi, ince granüler kromatin içermesi, nükleolu olmaması ya da belirsiz olması, yüksek mitotik aktivitesinin olması ve nöroendokrin farklılaşma göstermesi (CD 56, NCAM-Nöral hücreli adezyon molekülü, sinaptofizin, kromogranin pozitif ) ile KHDAK'nden ayrılır (2, 12).

Eskiden sadece histoloji baz alınarak yapılan tedavi sonuçlarında farklılık olmaması KHDAK'nin alt tipleri arasında ayırım yapılmasına gerek olmadığını düşündürmüştür. Fakat bu bakış açısı, 2004'de akciğer adenokarsinomlarının az bir kısmında Epidermal Growth Faktör Reseptörü (EGFR) mutasyonunun saptanması ve bu tümörlerin EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlı olduğunun görülmesiyle radikal bir şekilde değişmiştir. Sonrasında bazı kemoterapötiklerin (Bevasizumab ve Pemetrekset) skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomda etki ve yan etkilerinin farklı olduğunun görülmesi, KHDAK'nin alt tiplerinin klinik önemini daha da arttırmıştır (5).

### **Adenokarsinom**

Güncel serilerde en sık görülen akciğer kanseri tipi olarak belirtilmektedir ve tüm akciğer kanseri olgularının yaklaşık olarak yarısını oluşturmaktadır (2). Sigara içme alışkanlıklarındaki değişiklikler nedeniyle, adenokarsinom son yıllarda skuamöz hücreli karsinomu geçerek en sık görülen akciğer kanseri tipi olmuştur. Adenokarsinom insidansındaki bu artışın kanıtlanmamış olmasına rağmen, 1960'lı

yıllardan itibaren düşük katran içeren filtreli sigaraların kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Daha çok periferal yerleşimli olan adenokarsinomlar kadınlarda, sigara içmeyen ya da eski hafif sigara içici (10 paket/yıldan daha az içme öyküsü olan) ve 60 yaş altındaki bireylerde de en sık görülen primer akciğer kanseri tipidir (2, 12).

Histolojik tanıda glanduler diferansiyasyon, müsün pozitifliği ya da pnömosit marker ekspresyonu (TTF-1 +/- Napsin A) gereklidir. DSÖ 2015 sınıflamasında prognostik önemi olması nedeniyle rezeksiyon yapılan tümörlerin patolojik tanımlamasında tümörün baskın paterninin de belirtilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Lepidik baskın patern iyi prognoz, asiner ve papiller intermediate prognoz, solid ve mikropapiller baskın patern kötü prognoz göstermektedir. Solid ve mikropapiller baskın tiplerin adjuvan kemoterapiden fayda gördükleri belirtilmiştir (5, 12).

DSÖ 2015 sınıflamasında doku örneğinin sadece patolojik tanı için kullanılmaması, moleküler tetkikler için dokunun saklanması önerilmektedir. Özellikle adenokarsinomlu hastaların bazı alt tiplerinde hedefe yönelik ajanlar tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. İleri evre akciğer adenokarsinomlu ve diğer sınıflandırılmamış KHKDAK'li hastaların tümör dokularında sürücü (*driver*) mutasyonlar açısından moleküler testlerin yapılması (EGFR mutasyonu, ALK ve ROS-1 rearanjmanı) önerilmektedir. EGFR mutasyonu, ALK ve ROS1 rearanjmanları en sık non-müsünöz lepidik ve papiller adenokarsinomlarda rastlanmaktadır. EGFR mutasyonu Asya ırkında ve sigara içmeyen kadınlarda daha sık saptanmaktadır (5, 32).

### **Skumöz Hücreli (Epidermoid) Karsinom**

Sigara içilmesindeki azalmaya paralel olarak, 1980'lerden sonra skumöz hücreli kanser sıklık olarak adenokarsinomun gerisine düşmüştür. Skumöz hücreli kanser genellikle ana bronşlarda santral lokalizasyonda skumöz metaplazi - displazi odaklarında gelişir ve KHAK gibi sigara içenlerde en sık görülen iki tümörden biridir. Büyük tümörlerde santral nekroza bağlı kavitasyon görülebilir. Histolojik tanısı tümör hücrelerinin keratin üretimini ve/veya hücrelerarası desmozom (hücreler arası köprüleşme) varlığına ya da immünohistokmyasal olarak skumöz hücreli karsinom varlığını (p40, p63, CK5 ya da CK5/6 ekspresyonu) göstermeye dayanır (2, 12).



2015’de DSÖ sınıflamasında eski sınıflama sistemi değiştirilerek skuamöz hücreli kanser non-keratinize, keratinize ve bazaloid alt tiplere ayrılıp, berrak hücreli değişiklik sitolojik özellik olarak belirtilmiştir. Keratinizasyon göstermeyen tümörler non-keratinize, keratinizasyon gösterenler keratinize tip, tümörün %50’den fazlası bazaloid özellik gösteriyorsa bazaloid tip olarak sınıflandırılmıştır. Keratinizasyon göstermeyen tipler için adenokarsinom ve diğer tümörlerden ayırımının yapılması için p40 veya p63 immünohistokimyasal boyama yapılması önerilmiştir (5).

### **Büyük Hücreli Karsinom**

KHDAK’lerinin küçük bir kısmını oluşturur. Büyük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinomun sitolojik özelliklerini taşımayan ve glandüler ya da skuamöz diferansiyasyon göstermeyen indifferansiyel malign epitelyal tümörlerdir. Bu tümörlerin diferansiyasyonlarını ışık mikroskobu ile incelemede tanınmayacak kadar kaybetmiş olan skuamöz hücreli karsinom ya da adenokarsinom olduğu düşünülmektedir. Genellikle belirgin nekroz içeren periferik kitle olarak saptanır. Hücreler tipik olarak büyük nükleuslara, belirgin nükleollere ve orta genişlikte sitoplazmalara sahiptir. Dışlama tanısı olduğu için, küçük endoskopik biyopsiler ve sitolojik örneklerle tanı koymak uygun değildir. Rezekte edilen tümörlerde tanı konulması önerilmektedir. Küçük biyopsilerde immünohistokimyasal olarak skuamöz ve adenokarsinom diferansiyasyonu gösterilememişse sınıflandırılmamış KHDAK tanısı önerilmektedir (5).

### **Adenoskuamöz karsinom**

Tümörün %10’dan fazlasının malign glandüler ve skuamöz komponent içerdiği tümörleri tanımlamak için kullanılır. Tümörün mikst tipteki histolojisi akciğer kanserlerinin iyi bilinen heterojenitesini yansıtmaktadır. Prognozu adenokarsinom ve skuamöz karsinomdan daha kötüdür. Bu tümörlere glandüler komponent içermeleri nedeniyle moleküler testlerin yapılması önerilmektedir (33).

#### **2.1.3.2. Akciğer Kanserinde İmmünohistokimyanın Kullanımı**

İmmünohistokimya; belli bir dokuda bulunan antijenlerin işaretlenmiş antikolar kullanılarak saptanmasıdır. Belirli antijenleri içeren doku kesiti, bu

antijenlere karşı işaretlenmiş antikoları içeren bir solüsyonda inkübe edildiği zaman, antikolar spesifik olarak antijenlere bağlanır. Böylece antijen-antikor komplekslerinin yerleşimleri (hücre içi, hücre dışı, membran) mikroskop ile gözlenir (34).

1999 DSÖ sınıflamasında, akciğer kanserinde immünohistokimyanın kullanımına '*tanı ve alt sınıflama için değersiz bir teknik*' olarak bahsedilirken; 2004 akciğer kanseri sınıflamasında sadece büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar, sarkomatoid karsinomlar ve malign mezotelyoma ayrıca tanısına giren karsinomlarda kullanılması önerilmiştir. Geçen zaman içinde akciğer kanserinin heterojen bir hastalık olduğu, KHDAK'nin farklı alt tiplerinin olduğunun ve bu alt tiplerin tedavi seçimini yönlendirdiğinin (örneğin bevasizumab ve pemetreksetin skuamöz dışı kanserlerde kullanımı, adenokarsinomlarda EGFR mutasyonu bakılması) fark edilmesi üzerine 2015 DSÖ sınıflamasında sadece küçük biyopsiler ya da sitoloji örneklerinde değil rezeksiyon yapılmış tümörler dahil mümkün olan tüm örneklerle immünohistokimya uygulanması önerilmiştir (5, 35).

Akciğerdeki bir kitlenin ayrıca tanısına akciğerin benign ve malign tümörleri, metastatik tümörler, inflamatuvar ve enfeksiyöz kaynaklı nedenler gibi birçok hastalık girer. Akciğer kanseri tanısı genellikle klinik ve radyolojik bulguların morfolojik veya sitolojik özelliklerle korelasyonuna dayanmaktadır. Işık mikroskopunda tümördeki hücrelerin karakteristik özelliklerine bakılarak (gland oluşumu, keratin pozitifliği vs) tümör tipi hakkında yorum yapılabilse de bu her zaman mümkün olmamaktadır. Bu durum sınıflandırılmamış KHDAK gibi tanıların yol açmasına ve tedavinin doğru yönlendirilememesine yol açar. Böyle bir durumda ışık mikroskopuna ek olarak immünohistokimya uygulanması histolojik alt tip karakterizasyonunu kolaylaştıracaktır. İmmünohistokimyal olarak nöron spesifik enolaz, nöral hücre adezyon molekülü, sinaptofizin, kromogranin pozitifliğine bakılması tümördeki nöroendokrin farklılaşmanın doğrulanmasını sağlar (12).

Yine immünohistokimya ile akciğerdeki bir kitlenin TTF-1 kullanılarak metastatik adenokarsinom ile primer akciğer adenokarsinomu ayrımı yapılabilir. TTF-1, tiroit ve pulmoner orijinli tümörlerde bulunur ve pulmoner adenokarsinomların %70'inden fazlasında pozitiftir. Primer tiroit tümörü ekarte edildikten sonra güvenilir bir primer akciğer kanseri belirteçidir. Bununla beraber negatif TTF-1 primer akciğer kanseri tümörünü ekarte ettirmemektedir. Arada

kalınan vakalarda aspartik proteaz olan ve surfaktan B7'nin maturasyonunda rol oynayan Napsin A (Nap-A) bakılması ayırıcı tanıda yardımcıdır. Nap-A ve TTF-1 kombinasyonun kullanılması primer akciğer adenokarsinomlarını (her ikisi de pozitif), akciğer skuamöz (her iki de negatif) ve primer KHAK (Nap-A-, TTF-1 +) ayırt etmekte kullanışlıdır (5).

p63, akciğer sitolojik örneklerinde ve tümör dokularında skuamöz farklılaşma gösteren belirteçtir. Sitokeratin 7 ve 20 kombinasyonu ayırıcı tanıyı daraltmada yardımcıdır; skuamöz dışı KHDAK, KHAK ve mezotelyoma CK-7 ile pozitif ve CK-20 ile negatif boyanır. Skuamöz hücreli kanser ise her ikisi ile de negatif boyanır (5, 12).

Akciğer adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom diferansiyasyonun saptanması için immünohistokimya algoritması geliştirmek amacıyla yapılan bir çalışmada TTF-1 ve p63'ün birlikte bakılmasının genel olarak yeterli olduğu, küçük bir hasta grubunda CK5/6 uygulanması gerektiği saptanmıştır (36).

DSÖ 2015 sınıflamasında öncelikle skuamöz diferansiyasyon için p40 veya p63'den birine; adenokarsinom diferansiyasyonu için TTF-1 veya Nap-A'ya, arada kalınan durumlarda ek olarak diğer biyobelirteçlere bakılması önerilmektedir (5).

### **2.1.3.3. KHDAK'nin Moleküler Patogenezi**

Akciğer kanserinin moleküler patogenezi oldukça karmaşık ve heterojendir. Akciğer kanseri birçok genetik ve epigenetik değişiklikler etkisiyle onkogenlerde aktivasyonun, tümör supresör genlerde inhibisyonun olduğu çok basamaklı bir süreç sonrası gelişir. Akciğer kanserinin moleküler temelini anlamada son 10-15 yılda büyük ilerlemeler sağlanmış ve bunun sonucunda saptanan moleküler değişikliklere yönelik yeni ilaçlar geliştirilmiştir (37).

Akciğer kanserleri tüm tümörler içinde genetik *aberrasyonların* (bozuklukların) en fazla olduğu kanserlerden biridir. Moleküler biyolojideki gelişmeler sayesinde akciğer kanserindeki genetik bozuklukların bir kısmı saptanmış olmasına rağmen bir kısmı hala bilinmemektedir. Yapılan araştırmalardan elde edilen bilgiler, bu genetik değişikliklerin sigara içme durumu, ırk ve cinsiyet gibi özelliklerle de ilişkili olduğunu düşündürmüştür (4, 37).

Akciğer kanser hücreleri mutasyon, amplifikasyon, insersiyon, delesyon ve translokasyon gibi birçok kromozomal anormallikleri içerir. Akciğer kanserinde rol

alan onkogenler: KRAS, EGFR, BRAF, MEK, HER2, MET, ALK, ROS1, RET, FGFR1, DDR2'dir. Tümör büyümesini teşvik eden bu genlerdeki amplifikasyonlar, nokta mutasyonları ya da yeniden yapısal düzenlenme sonucu oluşan füzyon proteinleri onkojenik sinyal yollarında kontrolsüz iletimine yol açar. Hücrenin yaşaması *aberran* sinyal aktivasyonunun devam etmesine bağlı olduğunda onkogen bağımlılığı ortaya çıkmaktadır. Onkogen bağımlılığına yol açan mutasyonlar öncü/yürütücü (*driver*) mutasyonlardır. Öncü mutasyonlara/genetik değişikliklere sahip tümörler, oluşan gen ürünlerini hedefleyen tedavilere karşı oldukça hassastır (12, 38, 39). KHDAK'nde histolojik alt tipe göre görülen *driver* mutasyonlar ve bunlara karşı geliştirilen terapötik ajanlar Tablo 2.1'de verilmiştir.

**Tablo 2.1.** KHDAK'nde Histolojik Alt Tipe Göre Görülen *Driver* Mutasyonlar ve Bunlara Geliştirilen Terapötik Ajanlar (bazılarının klinik çalışması devam etmektedir)

Gen	Adenokarsinom	Skumöz Hücreli Karsinom	Terapötik Ajan
EGFR	%10-40 mutasyon	Nadir mutasyon, %7 amplifikasyon	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib
ALK	%4 translokasyon	0%	Krizotinib
ROS-1	%2 translokasyon	0%	Krizotinib
RET	%2 translokasyon	0%	Krizotinib, Sunatinib, Sorafenib, Vandetanib, Kabozantinib
BRAF	%2 mutasyon	0%	Vemurafenib
MET	%5 amplifikasyon	%10 amplifikasyon	Kabozantinib, Krizotinib,
HER2	%2 mutasyon	< %1 mutasyon	Trastuzumab, Afatinib, Dacomitinib, Neratinib
FGFR1	%3 amplifikasyon	%21 amplifikasyon	Ponatinib, Brivanib
PIK3CA	< %2 mutasyon	%10 mutasyon	BKM120
PTEN	%2 inaktivasyon	%10 inaktivasyon	Vandetanib
DDR2	< %1 mutasyon	%4 mutasyon	Dasatinib

Tablo (4) numaralı referansdan uyarlanmıştır.

Hem adenokarsinom hem de skumöz hücreli kanserde birçok öncü mutasyon saptanmıştır. Adenokarsinomda şimdilik EGFR mutasyonu, ALK ve ROS1 yeniden düzenlenmelerine karşı hedefe yönelik ilaç geliştirilmiştir. Skumöz hücreli kanserde saptanan öncü mutasyonların bir kısmı ilaç geliştirme aşamasında olup tümörde bu mutasyonların bakılması klinik pratiğe henüz girmemiştir (40). Tedavideki etkinliklerinden dolayı EGFR mutasyonları, ALK ve ROS1 rearanjmanlarına yönelik moleküler testlerin, bugün için birçok klinik ve patoloji toplulukları

tarafından adenokarsinom ve adenokarsinom komponentinin dışlanmadığı tümörlerde bakılması önerilmektedir (5). Her ne kadar geliştirilen yeni ilaçlar konvansiyonel kemoterapiye göre sağkalım avantajı sağlasa da, bir süre sonra kanser genomunda oluşan yeni mutasyonlar sonucu ilaçlara direnç geliştirilmesi söz konusudur (38, 39).

### **KHDAK'de Rol Oynayan Onkogenler**

EGFR, tirozin kinaz aktivitesi olan transmembran bir protein kodlar. EGFR'ye epidermal büyüme faktörünün bağlanması sonucu hücre içindeki tirozin kinaz kısmı aktive olur ve PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MAPK ve JAK/STAT sinyalizasyon yollarına sinyal iletimi olur. EGFR hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, anjiogenez, invazyon ve metastazın düzenlenmesinde rol alır. Tirozin kinaz domain ekzon 18 ve ekzon-21'deki aktive edici mutasyonlar, ekzon 19'daki delesyonlar, ekzon 21'deki L858R nokta mutasyonu tüm EGFR mutasyonlarının %90'ını oluşturur. EGFR mutasyonları, adenokarsinomlarda %20'ye kadar görülebilir (39). Bu tümörlerin EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine yanıt oranları %70 civarındadır (4). EGFR mutasyonları en sık kadın, sigara içmemiş ve Asya toplumlarında görülür. Tirozin kinaz inhibitörüne kazanılmış direnç gelişimi ise en sık T790M bekçi (*gatekeeper*) mutasyonu nedeniyle görülmektedir (4, 39, 40).

Tirozin kinaz reseptörü ALK ile EML4'ün (ekinoderm mikrotübül ilişkili protein-4) füzyonu sonucu oluşan EML4-ALK proteini KHDAK'lerinin % 4-7'sinde saptanır (4, 38). ALK aktivasyonu, hücre proliferasyonu ve apoptozun inhibisyonu ile ilişkilidir. EGFR mutasyonuna benzer şekilde kadın, sigara içmemiş hastalarda ve Asya toplumlarında daha sık görülür. ALK rearanjmanları gelişen tümörler krizotinib gibi ALK inhibitörlerine hassastır (4, 37, 38).

ROS-1, bir transmembran tirozin kinaz reseptörü kodlar ve protein kinaz domaini ALK ile benzerlik gösterir. ROS1 aktivasyonu sonucu PI3K/AKT/mTOR, STAT3 ve RAS/MAPK/ERK sinyal yollarına ileti olur. ROS1 rearanjmanları adenokarsinomlu hastaların %1-2'sinde görülür (4, 38). ALK yeniden düzenlenmesi olan hasta fenotipindeki kişilerde görülür. Bu tümörler de ALK inhibitörlerine hassastır (37).

KRAS, RAS protoonkogen ailesinin bir üyesidir ve hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını düzenleyen sinyal iletim yollarının kontrolünde kritik bir role sahip bir G proteinini kodlar. KRAS, EGFR de dahil olmak üzere çeşitli büyüme faktörü reseptörleri tarafından indüklenen sinyal iletimini sağlar. Adenokarsinomların %25-40'ında görülen en sık onkojenik değişikliktir (37). Batı toplumlarında Asya toplumlarına göre, erkeklerde ve sigara içenlerde daha sık rastlanır. KRAS mutasyonunun sık görülmesi, onu akciğer kanserinde terapötik hedef haline getirmiştir, fakat yapılan çalışmalarda KRAS'a yönelik bir ajan henüz üretilmemiştir (4, 37)

BRAF, KRAS proteininin sinyal iletiminde ve MAPK sinyal iletiminde görevli serin/treonin protein kinazı kodlar. Hücre proliferasyonu ve yaşamasında rol oynar. Aktivasyonu sonucu MEK1 ve MEK2'yi fosforiller. BRAF mutasyonları adenokarsinomda %3 oranında saptanır (37). BRAF mutasyonu pozitif melanomda kullanılan vemurafenibin KHDAK'de etkinlik çalışmaları devam etmektedir (4).

MET, hepatosit büyüme faktörü olarak da bilinen membran tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Aktive olduktan sonra RAS/RAF/MEK/MAPK, PI3K/AKT ve c-SRC yolaklarına sinyal iletir. MET amplifikasyonu skuamöz hücreli kanserde adenokarsinoma göre daha sık görülür (4, 37).

HER2, ERBB ailesi reseptörlerinden olup membrana bağlı reseptör tirozin kinazı kodlar. Aktivasyonu sonucu PI3K, MAPK ve JAK/STAT yolaklarına sinyal iletimi olur. KHDAK'lerinin %1-2'sinde saptanır (4). HER2 mutasyonu olan adenokarsinomların trastuzumab ve afatinibe yanıtı olduğu rapor edilmiştir (4).

RET, tirozin kinaz reseptörü kodlayan proto-onkogendir. Translokasyonu sonucu birçok füzyon proteini oluşturur. Sıklıkla genç, sigara içmeyen adenokarsinomlarda saptanmıştır (4).

FGFR1, membran tirozin kinaz reseptörüdür ve MAPK ve PI3K yolaklarının aktivasyonu ile hücre proliferasyonunu ve anjiogenezi düzenler. FGF1 amplifikasyonu skuamöz hücreli kanserlerin %21'inde adenokarsinomların %3'ünde olduğu saptanmıştır (4). Yeni FGF1 inhibitörü olan ponatinib'in etkinliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (4).

DDR2 (Discoidin Domain Reseptör 2), kollajene bağlanan ve hücre proliferasyonu ve yaşamasının düzenlenmesinde rol alan membrana bağlı tirozin

kinaz reseptörüdür. DDR2 mutasyonları skuamöz hücreli kanserlerin %4'ünde olmaktadır ve dasatinibe yanıtı olduğuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (38).

### **KHDAK'nde Rol Oynayan Tümör Supresör Genler**

Tümör süpresör genler (TSG) normal hücre büyümesinin önemli negatif düzenleyicileridir. TSG'lerde fonksiyon kaybı olması için her iki alelinde etkilenmesi gerekmektedir. En sık inaktivasyonu görülen genler TP53, RB1, serin-treonin kinaz11 (STK11), ve PTEN'dir (4, 12, 37)

TP53, 17p'de bulunan bir gen olup zarar görmüş DNA bölgelerine bağlanır ve çok sayıda farklı genin sentezlenmesini kontrol eden bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. Hücredeki DNA'nın zarar görmesi ya da karsinojenik stresin olması sonucunda, TP53 aracılığıyla siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin ekspresyonu arttırılarak DNA onarımı veya hücre apoptozunun sağlanması için hücre siklusu durdurulur. KHDAK'lerinin %65'inde görülür (37). Bir çalışmada skuamöz hücreli kanserlerde, ileri evre tümörlerde, erkeklerde ve sigara içenlerde daha sık olduğu saptanmıştır. Pozitifliği kötü prognozu gösterir (4, 37).

PTEN, PI3K/AKT/mTOR sinyalizasyon yolağını inhibe eden lipid ve protein fosfataz kodlar. Hücre siklusunun progresyonunda, apoptozisde, büyümede, proliferasyonda ve migrasyonda negatif etki gösterir. PTEN mutasyonları veya kaybı skuamöz hücreli kanserlerde daha sıktır (4). Tirozin kinaz inhibitörü vandetanibin EGFR mutasyonu pozitif PTEN kaybı gösteren hücre hattında etkili olduğu gösterilmiştir (4).

LKB1 (STK11), bir serin-treonin kinaz kodlayarak mTOR inhibisyonu yapar. Hücre siklusu, hücre polaritesi ve enerji metabolizması gibi biyolojik olayları düzenler. Adenokarsinomların %11-30'unda inaktivasyonu olduğu saptanmıştır (37). Akciğer adenokarsinomunda TP53 ve KRAS'dan sonra en sık 3. genetik bozukluktur (37).

RB1, RB proteinini kodlar, hücre siklusunda G1/S geçişini düzenler. KHDAK'lerinin %10-15'inde inaktivasyonu görülür (37). Akciğer kanserlerinde ayrıca RB ile hücre siklusunun düzenlenmesinde görevli p16, siklin D1, CDK4 gibi proteinlerde çeşitli mutasyon saptanmıştır (37).

### 2.1.4. Akciğer Kanserinde Semptom ve Klinik Bulgular

Prototipik akciğeri kanser hastası, kadın veya erkek cinsiyette, sigara içen veya önceden sigara içme öyküsü olan 7. dekatta olan kişilerdir. Hemoptizinin eşlik ettiği veya etmediği kronik öksürük öyküsü olan aktif sigara içici veya sigara içme öyküsü olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan 40 yaş ve üzerindeki hastaların normal akciğer grafisine sahip olsalar bile akciğer kanseri açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir (12). Benzer şekilde, konstitüsyonel semptomu olmayan persistan pnömoni ve tekrarlayan antibiyotik kullanımına yanıtız hastaların altta yatan hastalık açısından araştırılmaları gerekmektedir. Akciğer kanserlerinin %90'ı sigara içilmesine ya da pasif içiciliğe bağlı olmasına rağmen, sigara içmeyen kişilerde gelişebilmektedir. Sigara içmeyen kişilerde gelişen akciğer kanserleri genel olarak 60 yaş altında, kadın ve Asya toplumlarında görülür (12)

Birçok çalışmada akciğer kanserli hastaların tanı anında yarımından fazlasının lokal ileri veya metastatik hastalığa sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum tümörün agresif biyolojisi ve ileri evreye kadar asemptomatik seyretmesinin bir sonucudur. Yaklaşık 2300 KHDAK'li hastanın 20 yıllık sonuçlarının değerlendiren TYROL çalışmasında; ortalama yaş 64, hastaların %70,3'ü erkek ve hastaların %37,9'unun evre IV hastalığı olduğu saptanmıştır (41). Hastaların en sık semptomlarının sırasıyla öksürük (%54,7), dispne (%45,3), tümöre bağlı ağrı (%37,8) ve kilo kaybı (%35,9) olduğu saptanmıştır (41).

Akciğer kanserli hastada semptomlar tümörün lokal etkilerine, lokal veya uzak yayılımına ve de paraneoplastik sendromlar nedeniyle gelişir. Konstitüsyonel semptomlar olarak anoreksi, kilo kaybı, halsizlik, ateş ve gece terlemeleri görülebilir. Akciğer kanserli hastaların başvuru anındaki semptom ve bulguları görülme sıklıklarına göre Tablo 2.2'de verilmiştir.

#### 2.1.4.1. Primer Tümör ile İlişkili Semptom ve Bulgular

Öksürük, başvuru sırasında en sık görülen semptom olup, % 50-75 oranında görülür. Genellikle santral yerleşimli olmaları nedeniyle en sık skuamöz hücreli kanser ve KHAK'nde görülür. Öksürük tümörün endobronşiyal büyümesi, post-obstrüktif pnömoni yapması ve büyüyen lenf nodu basısına bağlı olabilir (12, 42).



Dispne, vaka serilerinde değişmekle birlikte tanı anında %60'a kadar görülebilmektedir. Havayolu obstrüksiyonlarına, obstrüktif pnömoniye, atelektaziye, plevral efüzyona, tümörün lenfanjitik yayılımı gibi birçok nedene bağlı gelişebilir (42).

Hemoptizi, santral yerleşimli tümörlerde daha sık olmakla birlikte genel olarak %20-50 oranında görülür. Sigara içen ve içme öyküsü olan hastada görüntüleme normal olsa bile hastanın yaşı da göz önünde bulundurularak ileri değerlendirme yapılmasında yarar vardır (12).

Göğüs ağrısı, genel olarak % 50'ye kadar görülebilir. Genç hastalarda, yaşlılara kıyasla daha sık ve genelde tümörün olduğu taraftadır. Ağrı tümörün plevral ve mediastinal yayılımına bağlı olabileceği gibi obstrüktif pnömoniye, plevral efüzyon veya pulmoner emboliye bağlı da görülebilir (41, 42).

**Tablo 2.2.** Akciğer Kanserinin Başvuru Semptom ve Bulguları

Semptom ve Bulgular	Görülme Sıklığı
Öksürük	% 8-75
Kilo Kaybı	% 0-68
Dispne	% 3-60
Göğüs Ağrısı	% 20-49
Hemoptizi	% 6-35
Kemik Ağrısı	% 6-25
Çomak Parmak	% 0-20
Ateş	% 0-20
Halsizlik	% 0-10
Superior Vena Kava Sendromu	% 0-4
Disfaji	% 0-2
Wheezing ve Stridor	% 0-2

Tablo (12) numaralı referansdan uyarlanmıştır.

#### 2.1.4.2 Tümörün İntratorasik Yayılımının Semptom ve Bulguları

Plevral tutulum, malign plevral efüzyona bağlı ağrı, öksürük, dispne ile bulgu verirken, sadece plevral kalınlaşmaya bağlı asemptomatik olarak da saptanabilir. Plevral efüzyon lenfatik obstrüksiyon, post-obstrüktif pnömoni, atelektaziye bağlı olabileceği için her zaman malign olmayabilir. Genel olarak hastaların %8-15'inde bildirilmiştir. Plevral efüzyonu olan akciğer kanserli bir hastanın cerrahi şansını yok etmemek için mutlaka örnekleme yapmak gerekir. Birinci örneklemede malignite saptanmasa bile 2. veya 3. örnekleminin

tekrarlanması (en az 100-150 cc), gerekirse de torakoskopik veya mediastinoskopi gibi invaziv tetkiklerle değerlendirilmesi önerilir (42, 43).

Süperior vena kava sendromu, tümörün direkt invazyonu veya büyümüş lenf nodlarının basısına bağlı gelişebilir. Baş-boyunda şişlik, pletroik görünüm, göğsün üst kısımlarında genişlemiş venler görülebilir. Onkolojik acil bir durumdur, tanı konulduğunda veya şüphelenildiğinde hastanın yatırılarak tetkik ve tedavi edilmesi gerekir. Toraks BT ile tanı netleştirilip, tıkanıklık düzeyi saptanabilir. KHDAK'ndan daha çok KHAK'nde görülür (12, 42).

Pankoast ve Horner sendromu, akciğer apeksinde gelişen tümörün büyümesiyle birlikte 8. servikal, 1. ve 2. torakal sinir invazyonu yapan tümörlere Pankoast veya superior sulkus tümörleri denir ve bu tümörler klasik olarak kolun ulnar bölgesine yayılan omuz ağrısı ile başvururlar. Genellikle 1. ve 2. kostada yıkıma yol açarlar. Tümörün aynı zamanda servikal sempatik sinirlerin invazyonuna bağlı gelişen sempatik sinir paralizi nedeniyle etkilenen tarafta enoftalmus, pitoz, miyozis ve anhidrozis tablosuyla karakterize Horner sendromu görülebilir. Pankoast ve Horner sendromu genellikle birlikte görülür. Sıklıkla skuamöz hücreli kanserlerde görülür (12, 42).

Tümörün toraksda bölgesel yayılımına bağlı trakeal obstrüksiyon, özofagial kompresyona bağlı disfaji, rekürrent laringeal sinir paralizine bağlı ses kısıklığı, frenik sinir paralizine bağlı diyafram elevasyonu ve dispne, perikardiyal ve kardiyak ekstansiyon sonucu kardiyak tamponad, aritmiler, kalp yetmezliği, lenfanjitik yayılıma bağlı gelişen hipoksemi, dispne ve solunum yetmezliği görülebilir (12, 42).

#### **2.1.4.3. Ekstratorasik Metastazın Semptom ve Bulguları**

Otopsilerde ekstratorasik metastaz skuamöz hücreli kanserlerin %50'sinden fazlasında, adenokarsinom ve büyük hücreli kanser tanılı hastaların %80'inde, KHAK'li hastaların %95'inden fazlasında bulunur. Yaklaşık olarak hastaların 1/3'ü uzak metastaz nedeniyle oluşan semptom nedeniyle başvurur. Akciğer kanseri neredeyse her organa metastaz yapabilir. En sık olarak sürrenal bezler, kemik, karaciğer ve beyne metastaz olur (44). Akciğer kanserli hastalarda metastatik hastalığı düşündürülen klinik bulgular Tablo 2.3'de verilmiştir.

Karaciğer metastazları, hastalığın erken dönemlerinde nadir görülürken, ilerleyen dönemlerde görülme insidansı artar. Karaciğer metastazı olan hastalar

hepatomegali, sağ üst kadranda ağrısı, ateş, anoreksi ve kilo kaybı ile başvurabilir. Laboratuvarında karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir (42).

Beyin metastazı olan hastalarda kitle etkisine bağlı baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bozuklukları, nörolojik defisit ve nöbet görülebilir. KHDAK'li hastalarda, beyin metastazı sıklığı adenokarsinomda en fazla, skuamöz hücreli karsinom ile en azdır. KHAK'nde ise tanı anında %20-30 oranında beyin metastazı saptanır (12). Beyin metastazı riski tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutulumu ile artar (44).

Kemik metastazı genellikle semptomatiktir ve hastalar tutulan bölgede ağrı, patolojik kırık ve spinal kord kompresyonu ile başvurabilir. Metastazlar daha çok osteolitikdir, serum kalsiyum ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri yükselebilir. En sık tutulum yeri vertebradır. Kemik metastazları, KHAK'nde daha sıktır ve hastaların % 30-40'ında bulunur. Kemik iliği infiltrasyonu olan hastalar sitopeniler ve lökoeritroblastozis ile başvurabilir (12, 44).

Adrenal metastazlar, sık olmasına rağmen genelde asemptomatiktir. Nadiren ağrı ve adrenal yetmezliğe neden olurlar (12).

#### **2.1.4.4. Paraneoplastik Sendromlar**

Paraneoplastik sendromlar (PNS), primer ya da metastatik tümörün fiziksel etkileriyle ilişkili olmayan, tümöre bağlı gelişen klinik bozukluklardır. Bazı durumlarda özellikle tümör biyolojik olarak aktif hormon salgılıyorsa, PNS'un patofizyolojisi bilinir. Fakat birçok durumda, mekanizma bilinmez. Anoreksi, kaşeksi, kilo kaybı (hastaların %30'unda görülür), ateş ve bağışıklık sisteminin baskılanması gibi sistemik semptomlar, etiyojisi bilinmeyen ya da net olarak aydınlatılmamış durumlardır. PNS'lar akciğer kanserli hastalarda sık görülür ve genel olarak tümörün tedavisi ile kaybolurlar. En sık görülen PNS'lar hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, Cushing sendromu, nörolojik PNS'lar, hematolojik PNS'lar ve hipertrofik osteoartropatidir.

Hiperkalsemi, sıklıkla kemik metastazlarına bağlı görülmesine rağmen tümörlerden osteoklastları aktive edici PTHrP, kalsitriol ve sitokin salınımlarına bağlı olur. En sık skuamöz hücreli kanserde görülür. Onkolojik acillerden biridir ve hastaneye yatış gerektirebilir. Hiperkalsemiye bağlı bulantı, kusma, poliüri, polidipsi ciddi vakalarda böbrek yetmezliği ve koma görülebilir (42).

Uyumsuz ADH sendromu, tümör hücrelerinden ADH salgılanmasına bağlı gelişen hiponatremi durumudur. Semptomlar hiponatreminin düzeyine ve düşüş hızına bağlı olarak bulantı kusmadan, nöbet ve komaya kadar değişebilir. Sıvı kısıtlamasına yanıtız vakalarda ANP (Atriyal Natriüretik Peptit) salınımı açısından plazma ANP düzeyine bakmak faydalı olur (12, 42).

Hematolojik PNS'lar olarak; anemi, lökositoz, trombositoz, hiperkoagulabilite bozuklukları (Trousseau's sendromu, dissemine intravasküler koagülasyon, derin ven trombozu, trombotik mikroanjiyopati) görülebilir.

Hipertrofik pulmoner osteoartropati, tübüler kemiklerin periosteal proliferasyonuna bağlı adenokarsinomların %1-10'nunda görülür. KHDAK'lerinin %30'unda çomak parmak görülebilir. Cushing sendromu, ektojik ACHT sekresyonuna bağlı KHAK ve karsinoid tümörlerde görülür. Nörolojik ve myopatik PNS'lar % 1'den az görülür ve en sık görüleni Lambert Eaton myastenik sendromdur (42).

**Tablo 2.3.** Metastatik Hastalığı Düşündüren Klinik Bulgular

Öyküden Sağlanan Semptomlar	Konstitüsyonel: Kilo kaybı Kas-İskelet: Fokal kemik ağrısı Nörolojik: Baş ağrısı, senkop, nöbet, ekstremitte güçsüzlüğü, mental durum değişikliği Lenfadenopati (> 1cm) Ses kısıklığı, superior vena kava sendromu
Fizik Muayene Bulguları	Kemik Hassasiyeti Hepatomegali (> 13 cm) Fokal nörolojik bulgular, papilödem Yumuşak doku kitlesi
Rutin Laboratuvar Testleri	Hematokritin, erkeklerde < %40; kadınlarda < %35 olması Yükselmiş alkalin fosfat, GGT, AST ve kalsiyum düzeyleri

Kısaltmalar: GGT, gama glutamil transferaz; AST, aspartat amino transferaz  
Tablo (12) numaralı referansdan uyarlanmıştır.

### 2.1.5. Akciğer Kanseri Tanısı

Hikâye, fizik muayene, laboratuvar sonuçları ve akciğer görüntülemesi (akciğer grafisi ya da tomografisi) ile yapılan ilk değerlendirme sonucunda akciğer kanseri düşünülen her hastadan histopatolojik ya da sitopatolojik doğrulama için doku örnekleme alınması gerekmektedir. Genel olarak her iki örnek tipi de tanısal amaçla kullanılabilir de doku örneği sitolojik örneğe göre, KHDAK'nin alt tiplerini

daha iyi ayırması ve immünohistokimya için yeterli materyal sağlaması nedeniyle tercih edilir.

Genel olarak tanı ve evrelemenin 6 hafta içinde tamamlanması gerekmektedir. Değerlendirme sürecinin 8 haftayı geçtiği durumlarda evre değişebileceği için yeniden evreleme yapılması önerilmektedir (45). Doku örnekleme yapılırken tanı ve evreleme için en az invaziv işlemi tercih etmek, immünohistokimyasal ve moleküler testler için yeterli materyal almak genel hedeftir.

Akciğer kanserli bir hastaya tanı konulmasında biyopsi alınacak bölgenin ve metodun seçilmesinde; tümörün boyutu, görüntüleme özellikleri (yüksek malignite şüphesi, mediastinal invazyon vs), periferal/santral yerleşimi, görüntüleme metastatik odak varlığı/şüphesi, görüntüleme ve klinik özellikleri KHAK'ni düşündürmesi, hastanın klinik durumu/komorbiditeleri belirleyici olur. Tanı için akciğer, mediastinal lenf nodları, plevral sıvı/biyopsi veya uzak organlar (karaciğer, lenf nodları, kemik), santral tümörlerde balgam doku ve sitolojik örnekleme amacıyla kullanılabilir. Gelişen teknolojiyle birlikte periferal kanda serbest dolaşan tümör hücrelerinin, tümör hücre DNA'ların ve tümör ile ilişkili diğer materyallerin saptanmasına dayanan likit biyopsiler geliştirilmiştir. Henüz klinik kullanıma girmeyen, geliştirme aşamasında olan bu tekniklerin ilerleyen dönemde akciğer kanseri tanısı ve takibinde önemli rol oynaması beklenmektedir (45, 46).

Genel olarak, yapılan görüntülemelerde metastatik hastalık saptandıysa veya klinik/radyolojik görüntülemeler KHAK'ni düşündürüyorsa tanı için en az invaziv yöntemin seçilmesi önerilir. Örneğin, supraklavikular lenf nodu örnekleme, metastaz olduğu düşünülen yüzeysel yumuşak dokudan biyopsi alınması, malign olduğu düşünülen plevral efüzyondan örnekleme yapılması gibi. Plevral efüzyondan alınan sıvıda malignite bulgusuna rastlanmadığı durumlarda ikinci bir örneklemenin tanısız doğruluğu arttıracak için tekrarlanması önerilir. Malignite saptanmaması durumunda, eğer şüphe yüksekse kapalı plevral biyopsi, görüntüleme eşliğinde plevra biyopsisi gibi invaziv tetikler yapılabilir. Eğer hastanın karaciğer, kemik gibi tek organ metastazları varsa bu organlardan hem tanı hem de metastaz varlığını doğrulamak için biyopsi alınabilir (45).

Akciğere lokalize santral yerleşimli tümörler bronkoskopik değerlendirmeye uygun tümörlerdir. Tümör dokusu bronkoskopi sırasında bronşiyal veya transbronşiyal biyopsiyle, ince iğne aspirasyonu, görüntüleme eşliğinde perkutan

biyopsiyle veya endobronşiyal ultrason eşliğinde alınan biyopsi ile örneklenebilir. Bronkoskopik metotların birlikte kullanımında sensitivite %80'dir, ancak doku biyopsi ile birlikte sensitivite %85-90'a yükselmektedir (45). Lokalizasyona bağlı olarak, lenf nodu örnekleme transözofagiyal ultrason eşliğinde alınan biyopsi, endobronşiyal ultrasonografi ve kör biyopsi olarak yapılabilir. Endobronşiyal ultrasonografi ile mediastinal lenf nodlarının örnekleme tanıyla birlikte evreleme yapılmasını da sağlar. Bu durum özellikle Evre II ve III hastaların belirlenmesinde (mediastinal lenf nodu tutulumuna göre) ve tedavi seçiminde (cerrahi vs kemoradyoterapi) önemli rol oynamaktadır (12, 45).

Skvamöz hücreli karsinom ve KHAK gibi santral tümörü olan hastalarda balgam sitolojisi de ucuz ve non-invaziv tanısal metottur. Spesifitesi %100'e yaklaşır, ancak sensitivitesi genelde %70'in altındadır (45). Tanısal doğruluk balgam sitolojisinin tekrarlamasıyla artar. Bu nedenle en az 3 balgam örnekleme önerilmektedir (45).

Adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom gibi daha çok periferik yerleşim gösteren tümörlerde transtorasik biyopsiler kullanılır. Biyopsiler ince iğne aspirasyon ve kor biyopsi olmak üzere 2 tiptir. Genel olarak kor (kalın iğne, tru-cut) biyopsi örnekleri, diğer yöntemlere göre fazla tümör dokusu sağlaması ve alınan örnekte inflamatuvar ya da non-neoplastik hücrelerin ayrımını daha iyi yaptırması nedeniyle daha üstündür (12).

Birçok kılavuzda akciğer kanserli bir hastanın tanı ve tedavi sürecinin göğüs cerrahı, göğüs hastalıkları hekimi, radyolog, patolog, radyasyon onkoloğu ve medikal onkoloğun olduğu bir multidisipliner ekip tarafından yönetilmesi önerilmektedir.

### **2.1.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Evrelendirilmesi**

Akciğer kanserinde evreleme, tümör yaygınlığını tanımlayan anatomik evreleme ve hastanın performans durumunu gösteren fizyolojik evreleme olmak üzere iki kısımdan oluşur. Akciğer kanserli hastada evrelemeye başlamadan önce her hastada olduğu gibi iyi bir hikâye alınarak tam bir fizik muayene yapılmalı ve performans durumu saptanmalıdır. Çünkü evreleme için istenilecek tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerini primer olarak bunlar belirleyecektir.

### 2.1.6.1. Fizyolojik Evreleme

Akciğer kanserli hastalarda sigaraya bağlı olarak sıklıkla KOAH ve kardiyovasküler hastalıklar bulunur. Tedaviye başlanmadan önce mümkünse düzeltilebilecek durumların düzeltilmesi önerilir. Cerrahi için uygun görünen hastalarda solunum fonksiyon testleri ve diğer preoperatif tetkikler yapılmalıdır. Genel olarak FEV1'i 2 lt'den fazla olan hastalar pnömonektomiye, FEV1'i 1,5 lt'den fazla olanlar lobektomiye tolere edebilir. Kemoterapi verilmesi planlanan hastaların *Karnofsky* performans skoru veya *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* performans skoru hesaplanır. Genel olarak ECOG 2'nin altında ve Karnofsky skoru 70'in üstünde olan hastalar kemoterapiyi tolere edebilir.

### 2.1.6.2 Anatomik Evreleme

Tümörün evresi uygulanacak tedavi yöntemini belirlemede en önemli parametre olduğu için evrelemenin doğru yapılması gerekir. KHDAK'li her hastaya öncelikle BT, PET ya da tercihen PET- BT ile görüntüleme yapılması gerekir. PET BT'nin evrelemedeki doğruluğu PET ve BT'ye göre daha üstündür. Beyin metastazlarını görüntülemeye ise MRG en güvenilir tekniktir (12).

Akciğer kanserli hastada cerrahiye uygunluğun değerlendirilmesi, bu hastaların cerrahi rezeksiyonla kür olma şanslarının yüksek olması nedeniyle oldukça önemlidir. KHDAK'li hastalarda genel olarak küratif rezeksiyona kontraendike durumlar şunlardır: Ekstratorasik metastazlar, superior vena kava sendromu, vokal kord ve frenik sinir paralizisi, malign plevral efüzyon, kardiyak tamponad, kontralateral akciğer metastazı, supraklavikular lenf nodu metastazı, ana pulmoner arter invazyonudur. Ayrıca kontralateral mediastinal lenf nodu metastazı ve karınaya 2 cm uzaklıktaki tümör varlığı cerrahiye kontraendike olup potansiyel olarak kemoradyoterapi ile kür sağlanabilir. Tedavide değişikliğe yol açacak görüntüleme bulgularında (mediastinal invazyon, mediastinal patolojik lenf nodu şüphesi vs.), malignitenin doku doğrulaması gerekir (12).

Metastatik hastalığı öngörücü en önemli şey dikkatli öykü ve fizik muayenedir. Fizik muayene ve öyküden elde edilen bilgiler ışığında en uygun yöntemden başlanarak ardışık görüntüleme yapılmalıdır. Evre III hastalıkta okült metastazlar da olabileceği için beyin BT veya MRG dahil daha ayrıntılı görüntüleme

yapılması önerilir. Uzak metastaz varlığının dışlandığı hastalarda, lenf nodu durumunun değerlendirilmesi için radyografik görüntüleme ve/veya mediastinoskopi, mediastinotomi, torakoskopi gibi minimal invaziv tekniklerin kombine kullanımı gereklidir. BT ve PET görüntülemede mediastinal büyümüş lenf nodu saptanan ve tümör boyutu büyük ya da akciğerin iç 1/3'ünde olan tümörlerde lenf nodu örnekleme önerilmektedir. Mediastinal lenf nodu tutulumunun yaygınlığını saptamak, uygun tedavi yaklaşımını belirlemek açısından önemlidir (12).

### **2.1.6.3. Sekizinci TNM Evreleme sistemi**

KHDAK'nin evrelemesinde IASCL'nin (International Association for the Study of Lung Cancer – Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu) önerdiği 8. TNM evreleme sistemi 1 Ocak 2017'den beri ABD hariç tüm dünyada (ABD'de 1 Ocak 2018'den itibaren kullanılması planlanmıştır) kullanılmaya başlanmıştır. 8. TNM evreleme sistemi görüntüleme teknikleri, klinik testler ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeden elde edilen yeni sağkalım verilerinin birleştirilmesiyle yapılmış olup, 7. TNM evrelemesinin bir revizyonudur (3, 47, 48). Sekizinci TNM evreleme sistemi Tablo 2.4 ve 2.5'de verilmiştir.

Sekizinci TNM evreleme sistemi için, IASLC 1999 ile 2010 yılları arasında 16 ülkede tedavi edilen yaklaşık 95.000 akciğer kanseri hastası için bir veri tabanı geliştirmiştir. KHDAK olan yaklaşık 70.000 hastadan elde edilen veriler, geriye dönük olarak TNM belirleyicilerinin prognostik değerini doğrulamak için kullanılmıştır (3). Yapılan analizler sonucu 7. TNM evrelemesinde değişiklikler yapılarak bu yeni evreleme sistemi oluşturulmuştur.



**Tablo 2.4.** Sekizinci Evreleme Sisteminin T, N ve M Tanımlayıcıları

<b>T-Primer Tümör</b>	
<b>T<sub>x</sub></b>	Tümörün değerlendirilemediği veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
<b>T0</b>	Primer tümör kanıtı yok
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>T1</b>	Normal akciğer veya viseral plevra ile çevrili, en geniş çapı $\leq 3$ cm tümör.
<b>T1a(mi)</b>	<b>Minimal invaziv adenokarsinom</b>
<b>T1a</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>\leq 1</math> cm</b>
<b>T1b</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>&gt;1</math> cm, <math>\leq 2</math> cm</b>
<b>T1c</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>&gt;2</math> cm, <math>\leq 3</math> cm</b>
<b>T2</b>	Tümörün en geniş çapı $>3$ cm, $\leq 5$ cm veya şu özelliklere sahip tümör - <b>Karinaya uzaklığına veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu</b> - Viseral plevra invazyonu - <b>Hiler bölgeye uzanan atelektazi (lobar veya total) veya obstrüktif pnömoni</b>
<b>T2a</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>&gt;3</math> cm, <math>\leq 4</math> cm</b>
<b>T2b</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>&gt;4</math> cm, <math>\leq 5</math> cm</b>
<b>T3</b>	<b>Tümörün en geniş çapı <math>&gt;5</math>cm, <math>\leq 7</math> cm</b> veya aynı lobda tümör nodülü(leri) olması veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: - Göğüs duvarı invazyonu (parietal plevra ve superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard
<b>T4</b>	<b>Tümörün geniş çapı <math>&gt;7</math>cm</b> veya ipsilateral farklı bir lobda tümör nodülü(leri) olması veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: - <b>Diyafram</b> , mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra ve karina
<b>N-Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu</b>	
<b>N<sub>x</sub></b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi.
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
<b>N1</b>	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
<b>N2</b>	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
<b>N3</b>	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf nodlarına metastaz
<b>M-Uzak Metastaz</b>	
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var
<b>M1a</b>	Karşı taraf akciğerde ayrı tümör nodülü(leri), plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
<b>M1b</b>	<b>Tek ekstratorasik organda tek metastaz</b>
<b>M1c</b>	<b>Tek veya birçok organda birden çok metastaz</b>

Not: 7. TNM evrelemesine göre değişiklik olanlar koyu olarak belirtilmiştir.

Tablo (3) numaralı referansdan uyarlanmıştır

**Tablo 2.5.** Sekizinci TNM Evreleme Sistemi Evre Grupları

T veya M tanımlayıcısı	N Tanımlayıcısı			
	N0	N1	N2	N3
<b>T1a</b>	IA1	IIB	IIIA	IIIB
<b>T1b</b>	IA2	IIB	IIIA	IIIB
<b>T1c</b>	IA3	IIB	IIIA	IIIB
<b>T2a</b>	IB	IIB	IIIA	IIIB
<b>T2b</b>	IIA	IIB	IIIA	IIIB
<b>T3</b>	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
<b>T4</b>	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
<b>M1a</b>	IVA	IVA	IVA	IVA
<b>M1b</b>	IVA	IVA	IVA	IVA
<b>M1c</b>	IVB	IVB	IVB	IVB

Tablo (3) numaralı referansdan uyarlanmıştır.

#### 2.1.6.4 Sekizinci TNM Evreleme Sitemindeki Değişiklikler

T, N, M belirleyicilerindeki değişimler evrelerde de değişikliğe yol açmıştır. Genel olarak T değişikliğine bağlı bazı gruplarda bir üst evreye kayma olmuştur. Ayrıca Evre III C ve Evre IVA ve IVB gibi alt evreler oluşturulmuştur.

##### T Değişiklikleri

- T1'deki değişiklikler: T1 tümörleri T1a ( $\leq 1$  cm), T1b ( $> 1, \leq 2$  cm) ve T1c ( $> 2, \leq 3$  cm) olarak 3 alt gruba ayrılmıştır.
- T2'deki değişiklikler: T2 tümörleri için tümör boyutu 7 cm'den 5 cm'ye düşürülmüştür. Bir önceki evrelemede T3 olan ana bronş tutulumu, kısmi veya total atelettazi ve pnömonitis T2'ye düşürülmüştür.
- T3'deki değişiklikler: T3 tümörleri, tümör boyutu  $>5$  cm ile  $\leq 7$  arasında tümörler olarak değiştirilmiştir.
- T4'deki değişiklikler: T4 tümörleri 7 cm'den büyük tümörler olarak değiştirilip, diyafram invazyonu T3'den T4'e alınmıştır.

Yapılan sağkalım analizlerinde tümör boyutundaki her 1 cm artışın sağkalımda azalma ile ilişkisi saptanması üzerine T1, 3 alt gruba ayrılıp, diğer T değişkenlerindeki tümör boyutları bir alt gruba düşürülmüştür. Yine ana bronş tutulumu, atelettazi ve pnömonitis tabloları T3 grubundaki tümörlere göre daha iyi

prognoz gösterdiği için bir alt gruba düşürülmüş, diyafram tutulumu T3 grubundakilere göre daha kötü prognoz gösterdiği için T4 grubuna yükseltilmiştir (47, 48).

Bu evrelemede Evre IIIC olarak yeni bir evre oluşturulmuştur. Bu gruba T3 ve T4 tümörü olup kontralateral, hiler ya da ipsilateral skalen ve supraklavikular lenf nodu tutulumu olan hastalar girmektedir. Bu gruptaki hastaların prognozu Evre IV hastalardan daha iyi, Evre IIIB hastalardan daha kötü saptanmıştır (47, 48).

#### N Değişiklikleri

Evreleme sisteminde lenf nodu tutulumu ile ilgili değişiklik yapılmamasına rağmen, patolojik N1 ve N2 lenf nodu tutulumlarının sağkalım analizlerinde, tutulan lenf nodu istasyonunun (N1- N2) ve sayısının (birden fazla) sağkalıma etki ettiği saptanmıştır (3). Bu analiz az hasta sayısını kapsadığı için şimdilik köklü bir değişiklik yapılması düşünülmemiştir, fakat klinisyenlerin bu duruma dikkat ederek tedavi yönetimi yapılması önerilmiştir (48). Ayrıca klinik N ve patolojik N korelasyonunun bakıldığında tüm lenf nodu tutulumlarında patolojik lenf nodu tutulumunun klinik tutuma göre %10-13 düzeyinde daha fazla olduğu saptanmıştır (3).

#### M Değişiklikleri

Metastaz durumu bu evrelemede M1a, M1b ve M1c olmak üzere 3 alt gruba ayrılmıştır. M1a'da değişiklik yokken, M1b tek ekstratorasik metastaz, M1c bir ya da daha fazla organda birden fazla metastaz olarak tanımlanmıştır. Buradaki sağkalım analizlerinde tek ekstratorasik metastaz ile birden fazla ekstratorasik metastazın sağkalımlarının farklı olduğu görülmüştür (3).

### **2.1.7. Akciğer Kanserinde Erken Tanı ve Tarama**

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Hastaların büyük bir kısmı (%75) lokal ileri veya metastatik evrede tanı aldıklarından kür ihtimalleri düşüktür. KHK için klinik sonuçlar tanı anındaki evreye bağlıdır. Evre I hastalıkta 5 yıllık sağkalım %60'ın üzerindeyken evre IV hastalıkta %5'den daha azdır (9).

Akciğer kanserinin yaklaşık %90'ının nedeni sigaradır (sigara içimi veya sigara dumanına maruziyet), dolayısıyla sigaraya başlamanın engellenmesine ve

bıraktırılmasına yönelik yapılacak girişimler kanser yükünü azaltmada büyük önem arz etmektedir. Erkeklerde sigara içiminin azalmasıyla akciğer kanser insidansında azalma net olarak görülmüştür (14, 15). Sigara bırakılsa dahi akciğer kanseri riski devam etmektedir. Bu risk yoğun sigara içicilerde veya önceden içme öyküsü olanlarda (30 paket/yıl ve üzerinde) daha belirgindir (12).

Akciğer kanserinin prevalans ve mortalitesinin yüksek olması, sigara gibi iyi bilinen risk faktörleri olması, erken evrede saptanan hastaların kür ihtimalinin yüksek olması gibi nedenler tarama yapılarak erken tanı konulması gerektiğini düşündürmüştür. Taramanın erken evre kanserleri saptama potansiyeli hem kür oranını artırır hem de daha sınırlı cerrahi rezeksiyona olanak verir.

İlk olarak akciğer grafisi ve/veya balgam sitolojisi ile akciğer kanseri taramaları yapılmıştır. Fakat bu çalışmalarda hedef grup olan yüksek riskli bireylerde mortalite yararı gözlenmemiştir. Ayrıca büyük bir hasta grubu içeren PLCO (Prostat, Akciğer Kolorektal ve Over kanseri) taramasında, 3 yıl boyunca yıllık akciğer grafisi ile tarama yapılan ve normal rutin kontrolleri yapılan (tarama yapılmayan) kişiler 13 yıl boyunca izlenmiştir. Sonuçta her iki grupta da akciğer kanseri insidans oranları benzer saptanıp, akciğer grafisi ile taramanın mortaliteyi azaltmadığı görülmüştür (49).

Sonraki çalışmalarda düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile yapılan randomize olmayan çalışmalarda daha fazla nodülün tespit edildiği ve daha fazla hastanın erken evrede saptandığı görülmüştür. Bunun üzerine 2002'de ABD'de Ulusal Akciğer Kanseri Tarama Çalışması (National Lung Cancer Screening Trial - NLST) çalışması başlatılmıştır. Toplam 53.454 kişi üzerinde yapılan bu çalışmada 3 yıl boyunca bir gruba kontrastsız DDBT, diğer gruba akciğer grafisi çekilerek tarama yapılmıştır. Çalışmaya akciğer kanseri için yüksek risk taşıyan en az 30 paket-yıl sigara içen ya da içmiş, ancak 15 yıldan az süredir bırakmış 55-74 yaş arası sağlıklı kişiler alınmıştır. Hastalar ortalama 6,5 yıl takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda DDBT ile tarama yapmanın; erken evrede saptanan akciğer kanseri oranlarını arttırdığı, geç evrede saptanan kanser oranlarının azaldığı, tarama yapılırken saptanan akciğer kanseri hastalarına uygulanan tedaviler ile mortalitede %20 oranında azalma olduğu ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında % 6,7 azalma olduğu görülmüştür (50). Her ne kadar DDBT ile taramanın mortalitede azaltmaya neden olduğu saptansa da tarama esnasında yüksek oranda yalancı pozitiflik oranları, gereksiz takip testleri,

radasyon maruziyeti, aşırı tanı konulması (overdiagnoz), kişilerin yaşam kalitesinde ve anksiyete durumlarında değişiklik ve yüksek bir maliyet (1 DDBT maliyeti 300 dolar) gibi olumsuz etkilere neden olduğu görülmüştür (50).

Günümüzde akciğer kanseri ile ilgili önde gelen dernek ve kurumlar (bazı kılavuzlarda yaş ile ilgili küçük değişiklikler mevcuttur) akciğer kanseri riski yüksek olan gruba DDBT ile tarama yapılmasını önermektedir (51-53). Yüksek riskli grup 55 -74 yaş arası asemptomatik, en az 30 paket/yıl sigara içme öyküsü olan aktif içiciler veya 15 yıldan daha az sürede sigara bırakmış kişiler olarak tanımlanmıştır.

NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) akciğer kanseri tarama kılavuzunda ise; yüksek riskli kişiler olan 55-74 yaş arası, 30 paket/yıl ve daha fazla sigara içme öyküsü olan, sigarayı bıraktıysa son 15 yıl içinde bırakmış olan ve  $\geq 50$  yaş ve üzerinde olup 20 paket yıl sigara içme öyküsü ile pasif sigara içiciliği dışında ek bir risk faktörü olan kişilere tarama yapılması önerilmektedir (51). Kılavuzda, tarama süresinin belirsiz olduğu belirtmekle birlikte, en az üç tarama olmak kaydıyla yıllık kontratsız DDBT ile hastalar kesin tedaviler için artık uygun olmayana kadar yapılabileceği belirtilmektedir (51).

DDBT ile akciğer kanseri taraması sadece ABD’de ve Kanada’da yüksek riskli sağlıklı kişilere uygulanmaktadır. Türkiye’de ise tarama programları içinde şimdilik akciğer kanseri yer almamaktadır.

İlerleyen teknoloji ve tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması tümör ile ilgili biyobelirteçlerin balgam, havayolu epiteli, dışarıya verilen havada ve kanda tespit edileceğini göstermiştir (54). Özellikle periferik kanda tümöre spesifik biyobelirteçlerin saptanmasına yönelik çok sayıda araştırma yapıp yeni belirteçler tanımlanmıştır. Fakat çalışmaların çoğu küçük bir hasta popülasyonunda yapıldığı için henüz klinik kullanımda olan akciğer kanserine özgü biyobelirteç yoktur.

### **2.1.8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Prognozu Etkileyen**

#### **Faktörler**

Akciğer kanserinde prognozu etkileyen tümöre ve hastaya bağlı olmak üzere birçok faktör vardır. Bu faktörlerden prognoz üzerinde en önemlileri şüphesiz ki tümör evresi ve hastanın performans durumudur.

### 2.1.8.1. Tümör ile İlişkili Faktörler

TNM evresi, hastalığın yaygınlığını gösteren, tedaviyi yönlendiren bir parametredir. Birçok çalışmada tümör evresinin en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Sekizinci TNM evrelemesinin oluşturulmasında yapılan analizlerde 5 yıllık sağkalım Evre I hastalıkta %65'in üstüdeyken, Evre IV hastalıkta %10'nun altında saptanmıştır (3). Patolojik evreye göre hesaplanan 5 yıllık sağkalımın klinik evreye göre hesaplanandan daha yüksek olması, patolojik evrelemenin prognozu daha iyi öngördüğünü düşündürmektedir. TNM evrelemesinin her bir tanımlayıcısının da prognozla ilişkili olduğu görülmüştür. Tümör boyutu arttıkça, tutulan lenf nodu sayısı ve istasyonu arttıkça ve metastaz sayısı ve metastaza uğrayan organ sayısı arttıkça sağkalımın azaldığı gösterilmiştir (3, 55-57).

Tümör histopatolojisi ile ilgili olarak, KHDAK'li hastalarda yapılan çalışmalar adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom arasındaki prognoz farkını net bir şekilde ortaya koyamamıştır. Bazı çalışmalarda skuamöz hücreli karsinom daha iyi prognoz gösterirken, bazı çalışmalarda adenokarsinomun prognozu daha iyi saptanmıştır (55-57). Fakat bu iki kanserin prognozunun büyük hücreli karsinom ve adenoskuamöz karsinomdan daha iyi olduğu görülmüştür (56). Ayrıca adenokarsinom alt tiplerinde de prognoz farkı vardır; lepidik baskın patern iyi prognoz, asiner ve papiller intermediate prognoz, solid ve mikropapiller baskın patern kötü prognoz göstermektedir (31). Skuamöz hücreli karsinomda da bazaloid alt tipin kötü prognoz gösterdiği bilinmektedir. Yine okült lenf nodu metastazı, vasküler, lenfatik (lenf nodu metastazı ile ilişkili) ve plevral invazyonun, tümör nekrozunun ve tümörün az diferansiyasyon göstermesinin kötü prognostik faktör olduğu saptanmıştır (55, 56). Bunlara zıt olarak tümörde yoğun lenfositik infiltrasyonun olmasının rezeke edilebilir KHDAK'lerinde iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (58).

Tümörün moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılması, altta yatan moleküler değişikliklerin saptanması ve bazılarına karşı hedefe yönelik ilaç geliştirilmesini sağlamıştır. EGFR aktive edici mutasyonlar sigara içmeyen, genç ve kadın hastalarda daha sık saptanır ve EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine oldukça duyarlıdır. Bu hastalar EGFR mutasyonu bulunmayan adenokarsinom hastalarına göre çok daha iyi prognoza sahiptir. Yine benzer şekilde ROS1, EML4-ALK rearanjmanı olan hastalar

krizotinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerine gayet iyi yanıt verirler ve prognozları olmayan hastalara göre daha iyidir (55). Ayrıca tümör büyüme hızını gösteren Ki67 indeksinin yüksek olması ve yüksek p53 ekspresyonu kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (55, 57).

Evrelemede yaygın olarak kullanılan ve tümör metabolizmasını yansıtan PET-BT’de saptanan yüksek standardize alım değerinin (SUVmax) kötü prognoz, tümör diferansiyasyonun az olması, büyük tümör boyutu, plevral invazyon, lenf nodu metastazı ve ileri evreyle ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (55, 56).

### 2.1.8.2 Hasta ile İlişkili Faktörler

Hasta ile ilişkili birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunlardan performans durumu ve kilo kaybı sağkalımla ilişkili en önemli iki faktör olarak gösterilmiştir (55, 57). Çalışmalarda ECOG veya Karnofsky Performans skorunun prognostik önemi olduğu gösterilmiş olup, ECOG skorlamasının daha kolay ve güvenilir olduğu belirtilmiştir. Tanıdan önceki son 6 ayda kilo kaybının da prognostik önemi olduğu bilinmektedir. İştah azalması da kilo kaybının belirteci olduğu için kötü prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir (57, 59, 60).

Kadın cinsiyetin, erkek cinsiyete göre prognozunun daha iyi olduğu gösteren çalışmalar vardır (55). Yine 70 yaş altındakilerde, 70 yaş üstüdekilere kıyasla sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır (55).

Sigara içenlerin, sigara içme öyküsü olmayanlara göre sağkalımı daha düşük bulunmuştur (59). Bunda KOAH, kardiyak hastalıklar gibi ek komorbiditelerin eşlik etmesi, performans durumlarının daha kötü olması, hedeflenebilir mutasyon oranlarının düşük olması gibi faktörler de bulunmaktadır.

Birçok hematolojik ve biyokimyasal belirteçlerin prognozla ilişkisi saptanmıştır. Yüksek LDH’nın güçlü bir kötü prognostik belirteç olduğu, düşük albümin, hemoglobin ve beyaz küre sayısının kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür. Trombosit değerinin 400 binin üzerinde olmasının, ileri evre hastalık ve sağkalımda azalmayla ilişkili olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (61). Ayrıca literatürde nötrofil/lenfosit oranının prognostik önemi olduğuna yönelik birçok çalışma vardır (62). Bu açıdan yapılan bir metanalizde artmış nötrofil lenfosit oranının sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (62).

Erken evre hastalıkta lobektomi veya pnömonektomi standart cerrahi yaklaşımdır. Seçilmiş vakalarda (performans durumu düşük hastalar) segmental veya kama rezeksiyon yapılabilmesine rağmen sınırlı lenf nodu diseksiyonu ve cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle bu hastalarda lokal nüks fazla ve 5 yıllık sağkalım düşüktür (56, 57).

Moleküler biyolojideki gelişmeler sayesinde tümör biyolojisi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Patogeneze rol oynayan faktörlerin saptanmasıyla, bu faktörlerin periferik kanda ve tümör dokusunda tespit edilerek diagnostik ve prognostik açıdan önemini test eden birçok çalışma yapılmıştır (46). Fakat bunlardan klinik kullanıma girebilen şuan için pek yoktur.

### **2.1.9. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Tedavisi**

KHDAK'nde tedavi planı primer olarak tümör evresine göre yapılmakla birlikte hastanın pulmoner fonksiyonu, komorbiditeleri ve performans durumu da göz önünde bulundurulur. Cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda klinik evrelemeye ek olarak mutlaka patolojik evreleme de yapılmalıdır. Patolojik evrelemenin sağkalımı göstermede klinik evrelemeye üstün olduğu gösterilmiştir (3). Bazı hastalarda patolojik evrenin değişmesiyle adjuvan kemoterapi veya radyoterapi verilmesi gerekebilmektedir.

#### **2.1.9.1. Erken Evre (Evre I ve II) KHDAK Tedavisi**

Bu gruptaki hastalar toplam KHDAK'nin yaklaşık %30'unu oluşturur. Sekizinci TNM evrelemesinde tümör boyutuna göre T belirleyicisi ve buna bağlı olarak da evre değişse de, genel olarak bu grubu, tümörü bir akciğere sınırlı, mediastinal ve uzak organ yayılımı olmayan hastalar oluşturur. Diğer bir deyişle T3 tümörü olup (tümör boyutu 5 ile  $\leq 7$  cm arası) lenf nodu metastazı olmayan ve tümör boyutu 5 cm ve altında olup en fazla N1 ( peribronşiyal, hiler) lenf nodu metastazı olan hastalar, Evre I ve II grubuna girer (3).

#### **Cerrahiye Uygun Hastalar**

Cerrahi rezeksiyon, cerrahi öncesi yapılan tetkiklerde mediastinal hastalık tutulumu bulunmayan klinik evre I ve II KHDAK'li hastalar için altın standart tedavi yöntemidir (63). Lobektomi, pulmoner fonksiyonun korunması nedeniyle optimal



cerrahi prosedür olarak kabul edilmektedir. Erken evre KHDAK'li hastalarda, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), lobektomi uygulanan hastalarda açık torakotomiye alternatif cerrahi yaklaşımdır (64).

Proksimal tümörlerin lobektomi ile rezeksiyonu zordur. Genişletilmiş cerrahi işlemlere ihtiyaç vardır. Benzer onkolojik sonuçların olmasına dayanılarak mümkünse pnömonektomi yerine pulmoner fonksiyonun daha iyi korunması ve pnömonektomiye bağlı komplikasyonların önlenmesi nedeniyle *sleeve* rezeksiyon yapılması önerilir. *Sleeve* rezeksiyon tümörlü bronş dokusu çıkarılarak, sağlam bronş ağzlarının anastomozuna dayanan bir cerrahi rezeksiyon şeklidir (65).

Segmentektomi ve kama rezeksiyon azalmış pulmoner fonksiyon, ileri yaş veya diğer komorbiditeler nedeniyle lobektomiyi tolere edemeyen hastalar için bir seçenek olabilir. Bu yaklaşım daha çok primer tümör boyutu 3 cm ve altında olan periferik tümörlerde önerilmektedir. Fakat lobektomiye kıyasla bu rezeksiyonlarda genel olarak lokal nüks oranları yüksek ve sağkalım oranları daha düşük bulunmuştur (66). Cerrahi sonrası, patolojisinde cerrahi sınır pozitif saptanan hastaların nüks oranlarında artış ve sağkalımda azalma olması nedeniyle bu hastalara post-operatif olarak RT verilmesi önerilmektedir (63, 67).

Cerrahi sonrası adjuvan sisplatin temelli kemoterapi Evre II hastalıkta endikedir. LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) meta-analizinde, Evre IA hastalığı olanlarda adjuvan kemoterapinin sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (68). Rezeke edilen evre IB hastalığı olan hastalar için adjuvan kemoterapinin rolü tartışmalıdır. Lenfovasküler invazyon, kötü diferansiyasyon gibi bir veya daha fazla yüksek risk özelliği sergileyen, tümör boyutu 4 cm'den büyük, PET BT'de SUVmax 10 ve üzerinde, evre IB hastalığı olan, performansı uygun hastalara adjuvan kemoterapi verilebilir. Ayrıca cerrahi sonrası Evre IIIA saptanan hastalarda da adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Mediastinal lenf nodu tutulumu olanlar içinse postoperatif radyoterapi endikedir (63, 67).

#### Cerrahiye Uygun Olmayan Hastalar

Cerrahi rezeksiyonu engelleyen ciddi komorbiditelere sahip veya cerrahi istemeyen hastalar için cerrahiye primer alternatif *SBRT* (stereotaktik vücut radyoterapisi) veya konvansiyonel radyoterapidir. Ayrıca definitif radyoterapi,

cerrahiden sonra lokal rekürrense sahip uzak metastazı olmayan seçilmiş hastalarda uygulanabilir (63, 67).

*SBRT*, stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef hacme tek veya az sayıda fraksiyonlar halinde yüksek doz radyasyon uygulanmasıdır. Bu teknikle tümörlü bölgeye yüksek dozda ışın yönlendirilirken, normal dokuların radyasyondan etkilenmesi en aza indirgenir. Özellikle 5 cm'den küçük hedef hacimlerde doz dağılımında diğer radyoterapi tekniklerine göre ciddi avantajlar sağlamakta ancak tümör boyutları arttıkça konformalite düşmektedir. *SBRT* periferik evre I lezyonların tedavisinde tercih edilen radyoterapi tekniğidir (69).

Primer tümörü cerrahiye uygun olmayan ve tümörü stereotaktik vücut radyoterapisi için çok büyük olan hastalar için, definitif standart fraksiyonlama radyasyon tedavisi uygun bir seçenektir (63, 67).

### **2.1.9.2. Lokal ileri Evre (Evre III) KHDAK Tedavisi**

Evre III KHDAK, hastalığın yaygınlığı ve yerleşimindeki farklılıklar nedeniyle oldukça heterojen bir hasta grubunu içerir. Bu yüzden göğüs cerrahisi, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, göğüs hastalıkları hekimi ve radyoloğun dahil olduğu multidisipliner yaklaşım ile tedavi planlanmalıdır. Bu hastaların yönetiminde cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapinin birlikte kullanıldığı ikili ve üçlü tedavi yaklaşımları kullanılır. Tedavi planını primer tümörün yaygınlığı ve nodal hastalık durumu, endikasyon durumunda tam cerrahi rezeksiyonun sağlanabilirliği, hastanın genel durumu ve tercihleri gibi faktörler etkiler (12).

Önceden, uzak metastaz olmadan tümörün ekstrapulmoner yapılara invazyonunun olduğu (T3 ve T4 tümör) ve mediastinal lenf nodu (N2 ve N3) tutulumunun olduğu hastalık lokal ileri evre hastalık olarak sınıflandırılırken; 8. TNM evrelemede bu gruba 5 cm'den büyük olup lenf nodu tutulumu (N1, N2 veya N3'den herhangi biri) olan ve 7 cm'den büyük olup lenf nodu tutulumu olmayan tümörler de dahil edilmiştir. Ayrıca 8. TNM evrelemede N3 lenf nodu tutulumu olan T3 ve T4 tümörler Evre IIIIC olarak yeni bir evrede gruplandırılmıştır (3). Sekizinci TNM evrelemede bazı evreler bir üst evreye kaymasına rağmen, genel olarak evre bazında tedavi yaklaşımlarında değişiklik olmamıştır.

Görüntüleme yöntemleriyle ön planda Evre III hastalık düşünülen hastaların mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi büyük önem taşır. Toraks BT veya PET

BT'de mediastinal tutulum düşündüren durumlarda, minimal invaziv bronkoskopik teknikler veya mediastinoskopi gibi invaziv tekniklerle patolojik doğrulanmanın yapılması gerekir. Çünkü mediastinal tutulumun olması tedavi yaklaşımını değiştirecektir. Mediastinal tutulum yoksa hasta erken evre hastalık olarak değerlendirilip cerrahi yapılır; tutulum varsa definitif kemoradyoterapi açısından değerlendirilir. Ayrıca santral yerleşimli tümörlerde ve hiler lenf nodu tutulumunu düşündüren tümörlerde, BT veya PET BT N2-N3 hastalığı öngörmese bile invaziv mediastinal değerlendirme yapılma endikasyonu vardır (63).

### Mediastinal Lenf Nodu Tutulumu Olmayan Hastalar

Evre III N0-N1'li tam rezeksiyonun teknik olarak yapılabilir olduğu, cerrahiye uygun hastalarda cerrahi rezeksiyon tercih edilen tedavi yöntemidir. Tam rezeksiyon teknik olarak mümkün değil veya hastanın genel durumu cerrahi için uygun değilse definitif kemoradyoterapi alternatif tedavidir (63, 69)

- Sekizinci TNM evrelemesinde, 5 cm'den büyük tümörler T3 olarak sınıflandırılan tümörlerin N1 tutulumu olması Evre IIIA olarak sınıflandırılır. Bu gruptaki hastalarda mediastinal tutulumun olmadığı invaziv yöntemlerle gösterildikten sonra cerrahi tam rezeksiyon mümkünse cerrahi yapıp ardından adjuvan kemoterapi verilmesi en uygun yaklaşımdır. Cerrahi ile tam rezeksiyon teknik olarak mümkün değilse eşzamanlı kemoradyoterapi önerilen tedavi şeklidir (63, 69).
- Sekizinci TNM evrelemesinde primer tümörle aynı lobdaki tümörler T3, aynı taraf farklı lobdaki tümörler T4 olarak sınıflandırılır. Her iki durumda da mediastinal lenf nodu tutulumu yoksa ve hastalar cerrahiye uygunsa cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi önerilen tedavi şeklidir (63, 69).
- T4 tümörler genel olarak rezeksiyon edilemeyen tümörlerdir. Rezeksiyona uygun T4N0-N1 hastalar çok nadirdir, bu hastalarda kemoradyoterapi önerilen tedavi şeklidir (63).
- Özellikle büyük santral yerleşimli tümörlerde klinik evre I/II iken, patolojik evre III saptanabilir. Bu hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalımı arttırdığı görülmüştür. Ayrıca pozitif cerrahi sınırı olan hastalarda radyoterapi endikedir (63).

- Superior sulkus yerleşimli olan Pancoast tümörleri genellikle 2. ve 3. kosta, brakial pleksus, subklavien damarlar ve komşu vertebralar gibi yapılara invazyon yaparlar. Bu hastalarda genel yaklaşım N2 tutulumu yoksa neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon yapılmasıdır. N2 tutulumu olan hastalar cerrahiden pek fayda görmezler bu yüzden tedavi şekli kemoradyoterapidir (12, 63).

Tam rezeksiyon yapılan Evre III hastalarda platin temelli 2'li kemoterapi rejimlerinin genel sağkalımı uzattığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir (68). Günümüzde adjuvan sisplatin temelli tedaviler tam rezeksiyon yapılmış evre II ve III hastalarda standart yaklaşımdır. Evre I-III hastalarda sisplatinin diğer kemoterapötik ajanlarla ikili ve üçlü kombinasyonlarının etkinliğinin değerlendirildiği 5 farklı çalışmanın sonuçları LACE çalışmasında havuzlanmış olarak tekrar analiz edilmiştir (68). Bu çalışma sonucunda sisplatinin vinorelbin, etoposid ve vinka alkaloidleri ile kombinasyonunda istatistiksel olarak belirgin etkinlik farkı saptanmazken vinorelbin ile kombinasyonun sağkalımdaki etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Mediastinal lenf nodu tutulumu şüpheli olup yeterli örnekleme yapılamayan cerrahi sınırı pozitif gelen ve cerrahi esnasında N2 tutulumu saptanan hastalara uygulanan adjuvan radyoterapinin bu hastalarda lokal nüksü azalttığı ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (69, 70).

#### Mediastinal Lenf Nodu ( N2, N3) Tutulumu Olan Hastalar

Evre III mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda optimal tedavi net bir şekilde belirlenememiştir ve tedavinin birçok yönü hala tartışmalıdır. Cerrahi öncesinde mediastinal lenf nodunda patolojik tutulum saptandığında hasta küratif tedavi adayı ise kemoradyoterapi ile kombine tedavi yaklaşımı önerilir (63). Bu hastalar sadece cerrahi ile tedavi edilirse hem lokal hem uzak nüks riski vardır.

- Klinik olarak belirgin N2 hastalığı olanlarda platin temelli kemoterapi ile tam doz radyoterapinin uygulandığı eşzamanlı kemoradyoterapi önerilen tedavi yaklaşımıdır (63, 71).
- İndüksiyon tedavisi öncesi 3 cm altında tek istasyon N2 hastalık tutulumu, pnömonektomiden ziyade lobektomi ile rezeksiyon yapılabilecek tümörler, indüksiyon tedavisine yanıt olarak mediastinal

lenf nodunda hastalığın kaybolduğunun gösterildiği hastalar gibi seçilmiş bir alt grupta indüksiyon kemoterapi veya kemoradyoterapi sonrasında cerrahi de uygulanabilir (63).

- N3 hastalığı olanlarda standart yaklaşım eşzamanlı kemoradyoterapidir (63, 71).

Radyoterapi ile eş zamanlı uygulanabilecek optimal kemoterapi rejimi bilinmemektedir. Özellikle gemitabin içeren bazı rejimlerde pulmoner toksisite sıklığı artmıştır. En sık kullanılan 2 rejim sisplatin ve etoposid kombinasyonu ve haftalık karboplatin paklitakseldir. İki protokolün etkinliği karşılaştıran bir çalışmada; etoposid kolunda median sağkalım 23,3 ay, paklitaksel kolunda 20,7 ay saptanmıştır (71, 72). Grad 2 ve üzeri radyasyon pnömonisi paklitaksel kolunda daha fazla, grad 3 ve üzeri özofajit etoposid kolunda daha fazla görülmüştür (72).

Evre III hastalarda kemoterapi ile birlikte radyoterapinin standart doz fraksiyonasyon rejimi 6 hafta boyunca günlük 2 Gy'den toplam 60 Gy'dir (71).

Eşzamanlı kemoradyoterapi, ardışık kemoradyoterapiye göre sağkalım avantajı sağlar fakat hastada yorgunluk, özofajit, nötropeni gibi yan etkilerin daha fazla görülmesine neden olur. Bu yüzden performansı iyi olan hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi tercih edilirken, performans durumu düşük hastalarda ardışık kemoradyoterapiyi tercih etmek gerekir. Adjuvan olarak hem kemoterapi hem radyoterapinin planlandığı hastalarda radyoterapinin kemoterapiden sonra verilmesi önerilir. Böylelikle kemoterapi doz ve kür sayısında radyoterapinin yan etkilerine bağlı azalma yapılmamış olur (12).

### **2.1.9.3. İleri Evre (Evre IV / Metastatik Hastalık) KHDAK Tedavisi**

KHDAK hastaların yaklaşık %40'ı tanı anında metastatik hastalığa sahiptir. Ayrıca erken ve lokal ileri evrede tanı alan hastaların bir kısmı da ilerleyen süreçte uzak metastaz ile nüks eder. Bu gruptaki hastalarda genel olarak kür şansı çok düşük olduğu için (bazı oligometastatik hastalar kür olabilir) hedef; verilen tedavilerin yan etkilerini en az düzeyde tutarak, sağkalımı uzatmak ve yaşam kalitesini mümkün olduğu kadar arttırmaktır. Bu bağlamda palyatif bakım desteğinin de göz ardı edilmemesi gerekir (12).

Metastatik hastalıkta tedavi seçiminde göz önünde tutulan önemli faktörler: Hastalığın yaygınlığı, var olan metastazlar ile ilgili semptomların varlığı/yokluğu (acil palyatif tedavi ihtiyacı açısından), tümör histolojisi (skuamöz ve skuamöz dışı), spesifik inhibitörü bulunan *driver* mutasyon varlığı, yüksek düzeyde PD-L1 ligand ekspresyon varlığı ve hastanın performans durumudur (63).

Sistemik tedavide kemoterapötikler, hedefe yönelik ajanlar ve immunoterapi seçenekleri vardır. Genel olarak kemoterapi, ECOG performans durumu 2'nin altında olan kişilerde tercih edilip performans skoru 3 ve 4'de kontrendikedir. Hedefe yönelik ajanlar ve immün kontrol noktası inhibitörleri ise toksisitelerinin kemoterapiye göre daha az olması nedeniyle performansı düşük hastalarda da kullanılabilir.

### Birinci Basamak Tedavi

Metastatik hastalıkta ilk verilecek tedavi sürücü mutasyon varlığına, PD-L1 ekspresyonuna ve tümör histolojisine göre planlanır (63). Birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen, ne yazık ki verilen bu tedavilere başta yanıt olsa da ilerleyen dönemlerde tüm hastalarda progresyon gelişecek, 2. ve 3. basamak tedavilere geçmek gerekecektir.

Sürücü mutasyon yoksa;

- Düşük veya orta düzeyde (%50'nin altı) PD-L1 ekspresyonu olan skuamöz histolojiye sahip tümörlerde platin temelli KT rejimleri önerilir. Randomize çalışmalarda sisplatin temelli rejimlerin karboplatin temelli rejimlere kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat sisplatin temelli rejimlerin nefropati, nöropati gibi toksisiteleri daha fazladır. Özellikle işitme kaybı, böbrek hasarı olan ve palyatif amaçlı verilen tedavilerde yan etkilerinden dolayı karboplatinin tercih edilmesi önerilir (12). 4-6 kür kemoterapi sonrası, platin dışı kemoterapötik ajanla progresyona kadar idame tedavi önerilir (63).
- Düşük veya orta düzeyde PD-L1 ekspresyonu gösteren skuamöz dışı KHDAK'nde platin temelli ikili tedaviye bevasizumabın eklenmesinin progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (73). 4-6 kür sonrasında, progresyon gelişene kadar tolere edilebilirse bevasizumab ile idame tedaviye devam edilmesi önerilir. Platin temelli

ikili rejim kullanılan hastalarda idame tedaviye pemtreksed ile devam edilebilir ya da verilen ikili kombinasyonda olmayan başka bir kemoterapötik ajan idame tedavisi olarak verilebilir. Bu gruptaki hastalar için diğer bir kombinasyon pemtreksed, karboplatin ve pembrolizumabın olduğu 3'lü rejimdir. Bu 3'lü kombinasyonun pemtreksed ve karboplatinin kombinasyonuna göre progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (73). Fakat immunoterapi için kontraendike durumlar olan bağ doku hastalığı, romatolojik hastalıklar ve intersitisyel akciğer hastalığında pembrolizumab verilmemelidir. İdame tedavide progresyona kadar pembrolizumab ile devam edilebilir (63).

Sürücü mutasyon varsa;

- EGFR aktive edici mutasyonu varsa, EGFR tirozin kinaz inhibitörü olan erlotinib, gefitinib ve afatinib'den birinin tek ajan olarak birinci basamakta kullanılması önerilir. Bu hedefe yönelik ajanların birinci basamak tedavide kullanılmasının platin temelli kemoterapiye göre progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (74). Bu ajanların kemoterapi ile birlikte kullanılması sağkalım avantajı yapmadığı için önerilmemektedir. Toksikite gelişmediği sürece, bariz progresyon olana kadar devam edilmesi önerilir. Progresyon geliştiğinde kemoterapi başlanmadan önce kesilmeleri gerekmektedir. EGFR tirozin kinaz inhibitörüne zamanla yeni mutasyonlar ile direnç gelişimi olmaktadır. Bu sekonder mutasyonların yaklaşık %50'sini T790M mutasyonu oluşturur. T790M mutasyonu olan tümörlerde 3. jenerasyon tirozin kinaz inhibitörü olan osimertibin kullanılabilirliği önerilmektedir (63).
- EML4-ALK füzyon onkogen pozitifliği varsa, ALK tirozin kinaz inhibitörü olan krizotinib birinci basamak tedavi olarak önerilir. Bariz progresyon veya toksisite gelişene kadar devam edilmesi önerilir. 2. Jenerasyon ALK inhibitörleri olan seritinib ve alektinib krizotinibe direnç gelişen veya tolere edilemediği durumlarda tercih edilmeleri önerilir (63).
- ROS-1 rearanjman pozitifliği varsa, birinci basamak tedavide krizotinib başlanması önerilmektedir (63). Progresyon gelişene kadar tedaviye

devam edilmesi önerilir. İkinci jenerasyon ALK tirozin kinaz inhibitörünün ROS-1 pozitifliğinde etkisi gösterilemediği için progresyon sonrası kullanılması önerilmez. Bunu yerine tümörün PD-L1 pozitifliğine göre immunoterapi açısından değerlendirilmesi veya platin temelli kemoterapi verilmesi önerilir (63, 75).

- Klinik kullanımda olan bu 3 sürücü mutasyon dışında saptanan HER2, BRAF, MET, RET, MEK gibi sürücü mutasyonlara karşı geliştirilen ilaçlar klinik araştırma aşamasındadır. Kılavuzlarda hastaların bu klinik araştırmalara katılımının teşvik edilmesi önerilmektedir (63).

Yüksek PD-L1 ekspresyonu varsa;

- Tümör hücrelerinde PD-L1 için en az %50 boyanmanın olduğu ve kontrendikasyon olmayan durumlarda ilk seçenek olarak PD-1 inhibitörü (immün kontrol noktası inhibitörü, programmed death ligand 1) olan pembrolizumab, nivolumab veya atezolizumab'dan biri verilebilir ve idame tedavide progresyona veya toksisite gelişene kadar devam edilmesi önerilir (63).

#### Metastatik Bölgeye Yönelik Tedaviler

Nadiren hastalar tanı anında rezeke edilebilir bir tümör ve izole metastaz veya tek bir bölge nüksü ile başvurabilirler. Yaygın metastatik hastalarda uygulanmayan metastatik bölgeye yönelik cerrahi ya da definitif radyoterapi tedavisinden bu hastaların fayda gördüğü saptanmıştır. İzole metastazlar en sık beyin ve adrenal bezde saptanır (12). KHDAK'nde beyin sık metastaz alan bir organdır. Tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve sistemik tedavi metastaz sayısı, yerleşimi ve sürücü mutasyon pozitifliğine göre kullanılabilir. Adrenal bez metastazları sık görülür ve genelde asemptomatiktir. İzole metastazların tedavisinde cerrahi, SBRT gibi tedaviler kullanılabilir.

Kemik metastazları hayat kalitesini bozan ve sık görülen bir durumdur. Sistemik tedaviye ek olarak lokalize ağrılarda radyoterapi, patolojik kırık içeren bölgeye cerrahi yapılması gerekebilmektedir. Ayrıca kemik metastazı olan hastalarda komplikasyonları azaltmak amacıyla osteoklast inhibisyonu yapan zolendronik asit veya denosumabın verilmesi önerilmektedir (76).



Bunlar dışında akciğer, karaciğer gibi diğer organlarda da seyrek olmayarak metastaz saptanır. Metastazın özelliklerine göre cerrahi radyoterapi ve sistemik tedavi kullanılabilir.

## 2.2. Sülfatazlar

Sülfatazlar prokaryot ve ökaryot canlılarda bulunan sülfat esterlerinin hidrolizini katalizleyen büyük bir enzim ailesidir. İnsanda 17 sülfataz enzimi tanımlanmıştır. Genel olarak hücredeki bulunma yerleri ve çalıştıkları optimal pH'ya göre iki ayrılabilir. Asidik pH'da fonksiyon gören sülfatazlar insan sülfataz ailesinin büyük bir kısmını oluşturur. Lizozomal yerleşim gösteren bu gruptaki sülfatazlar sülfatlı glikolipit ve glikozaminoglikanları parçalar. Bu sülfatazların eksikliğinde yıkılmayan metabolitlerin lizozomda birikimine bağlı lizozomal depo hastalıkları oluşur (6). Nötral pH'da fonksiyon gören sülfatazlar küçük bir grubu oluşturur ve endoplazmik retikulum, golgi veya hücre yüzeyinde bulunurlar. Bunlar ise steroid sülfat, sülfolipit ve GAG (glikozaminoglikan) gibi sülfatlı substratların aktivitesinin düzenlenmesinde rol alırlar. Ekstraselüler yerleşim gösteren 2 sülfataz vardır ve genellikle hücre membranında bulunur (6, 77, 78). Hücre sinyalizasyonunun düzenlenmesinde önemli rolleri olan bu iki sülfataz, SULF1 ve SULF2 olarak ifade edilir. Yazının devamında sülfataz ile kastedilen SULF1 ve SULF2 olacaktır.

Birçok büyüme faktörü, sitokin, kemokin, morfojene bağlanan ve ko-reseptör görevi gören HSPG (heparan sülfat proteoglikan) ve heparinin ligand etkileşimlerinin düzenlenmesinde sülfatazların önemli rolü (sülfasyon durumlarını değiştirerek) olduğu gösterilmiştir (79-81). Rosen ve arkadaşları tarafından hSULF2'nin (human SULF2) heparin üzerinde etkisi kanıtlanmıştır. Meme kanseri hücre hattında heparinin hSULF2 ile etkileşiminden sonra ortama VEGF, FGF-1 ve SDF-1 (stromal cell derived factor-1) bırakıldığında heparine bu faktörlerin bağlanmadığı görülmüştür. Heparin ile bu büyüme faktörlerinin etkileşiminden sonra ortama hSULF2 konulduğunda bu faktörlerin heparinden ayrıldıkları gözlenmiştir (82).

### 2.2.1. SULF1 ve SULF2'nin Karsinogenez ve Tümör Progresyonuna Etkileri

HSPG ve heparin üzerinde büyüme faktörlerinin bağlanması/serbestleşmesi açısından düzenleyici etkisi olan sülfatazların kanserle ilişkisi merak edilmiştir. İnsan sülfataz cDNA'larının klonlanmasından sonra, *SAGE* (serial analysis of gene expression) veritabanının analizi bu genlerin kanserle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. *SAGE* veritabanında her iki sülfatazın (SULF1 VE SULF2), 3 insan tümöründe (meme, santral sinir sistemi ve kolon) normal dokuya kıyasla daha yüksek sıklıkta eksprese edildiği görülmüştür (83).

2010 yılında Rosen ve Lemjabbar-Alaoui, kanserde bozulmuş SULF ekspresyonunu değerlendirmek için *Oncomine* toplum gen mikrodizi veritabanını incelemiştir. SULF1'in normal dokuya göre 30 tümörde değişen düzeyde ekspresyonunun arttığı, 2 tümörde ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. SULF2 içinse 9 tümörde ekspresyon artışı olup, hiçbir tümörde ekspresyonda azalma olmadığı görülmüştür (78). Bu çalışmada gösterilen SULF2 ekspresyon artışının olduğu tümörler Tablo 2.6.'da verilmiştir.

**Tablo 2.6.** SULF2 Gen Ekspresyonunun Normal Dokuya Göre Artışının Gösterildiği Tümörler

Kanser	Örnek	Artış Değişikliği
Beyin	Glioblastom (22) x Normal (3)	8 kat
	Glioblastom (81) x Normal (23)	2.1 kat
	Anaplastik oligodendrogliom (23) x Normal (6)	7.7 kat
	Oligodendrogliom (50) x Normal (23)	3.2 kat
	Anaplastik astrositom (19) x Normal 23	2.2 kat
Meme	İnvaziv duktal meme karsinomu (7) x Normal (15)	5 kat
	İnvaziv meme karsinom stroması (53) x Normal (6)	3.3 kat
Baş- boyun	Dil kanseri (15) x Normal (22)	3.3 kat
Böbrek	Papiller renal hücreli karsinom (19) x Normal (5)	3.9 kat

Tablo (78) numaralı referansdan uyarlanmıştır.

#### 2.2.1.1. SULF1'in Tümör Supresör Etkileri

Genel olarak SULF1'in tümör supresör fonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Buna dayanak olarak over, meme, pankreas, böbrek kanseri gibi bazı tümörlerde ekspresyonun azaldığı veya tamamen kaybolduğu gösterilmektedir. SULF1 ekspresyonundaki bu azalmanın genetik veya epigenetik mekanizmalarla disregülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (84-86).

Over kanseri hücre hattında yapılan bir çalışmada SULF1 ekspresyon kaybının HB-EGF, FGF-2 gibi heparin bağlı büyüme faktörlerinin sinyalizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (84). SULF1'in yüksek ekspresyonunun FGF-2, HGF, HB-EGF ve VEGF gibi mitojenik ve anjiogenik büyüme faktörlerinin sinyalizasyonunu bozması ve ekspresyon düşüklüğünde veya gen sessizleştirilmesi sonrasında hücre hattındaki tümörlerin büyüdüğü ve anjiogenezin arttığı görülmüştür (84, 86)

### 2.2.1.2. SULF2'nin Pro-tümörojenik Etkileri

SULF2'nin *overekspresyonu* akciğer adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomda (87, 88), hepatoselüler karsinom tümör dokuları ve hücre hatlarında (89), myelom hücrelerinde (7), meme kanseri hücre hatlarında (90), baş-boyun tümörlerinde (91), prostat kanserinde (92), mide kanserinde (93) ve pankreatik kanserde (94) gösterilmiştir. KHDAK hücre hattında *RNA interferans* ile SULF2 ekspresyonunun sessizleştirilmesi sonucu hücrelerde transformasyon fenotipinin kaybolduğu gözlenmiştir. SULF2 genlerinin *knock-out*'u sonucu çıplak farede tümör oluşumunda azalma gözlenmiştir (87).

SULF2'nin meme kanserinde proliferasyonu, invazyonu, migrasyonu arttığı, apoptozisi inhibe ettiği *in vivo* ve *in vitro* olarak gösterilmiştir (95). Bu sonuçlarla SULF2'nin meme kanseri progresyonunu indüklediği ve tümör ilişkili genleri düzenlendiği gösterilmiştir (95).

Yapılan çalışmalarda genel olarak SULF1 geninin tümör supresör gen olarak fonksiyon gördüğü SULF2'nin ise pro-tümörojenik etkisi olduğu belirtilmektedir (7, 86). Fakat tümör supresör genlerin kanserde ekspresyonunun azalması beklenirken, yapılan gen ekspresyon analizlerinde SULF1 overekspresyonunun da olması bu görüşü zayıflatmaktadır. Ayrıca SULF1 ve SULF2'nin normal dokuya göre aşırı eksprese olduğu tümörler de saptanmıştır (7). Bu karmaşık durumun alternatif *splicing* ile veya heparanazın (HSPG'ların ligandlara bağlanmasında rolü olan diğer bir enzim) pro-tümörojenik etkisi ile açıklanabileceği belirtilmektedir (7, 96). Akciğer kanseri tümör dokularında tam uzunluktaki ve daha kısa SULF2 varyantlarının olduğu ve bunların etkilerinin farklı olduğu gösterilmiştir (96).

Güney Kore'de yapılan bir çalışmada *subletal* dozlarda akciğer kanseri hücre hattına  $\gamma$ - radyasyon uygulanarak ekspresyon artışı gösteren genler incelendiğinde SULF2 ve IL-6 ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada SULF2 geninin

p53 için transkripsiyonel hedef olduğu gösterilmiştir. SULF2 ve IL-6'nın invazyon ve ölüme karşı direnç gelişimini indüklediği saptanmıştır (97).

### **2.2.2. SULF2 Ekspresyonunun Değerlendirildiği Kanserler**

SULF2'nin beyin tümörleri, HCC, akciğer, mide, özofagus, pankreas, meme, prostat, baş-boyun kanserleri gibi birçok kanserde düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir (89, 91, 92, 94, 98-100). SULF2'nin karsinogenez ve kanser progresyonunun birçok basamağında rol aldığı gösterilmiştir. SULF2 ekspresyonu insan kanserlerinde kanser türüne göre değişmektedir. Genel olarak kanserlerin bir alt grubunda pozitif olduğu düşünülmektedir.

### **2.2.3 SULF2 ve Akciğer Kanseri**

Sülfatazların birçok kanserde rol alabileceğinin gösterilmesi, sık görülen ve mortalitesi yüksek olan akciğer kanserinde sülfataz ile ilgili çalışmaların yapılmasını başlatmıştır. Fakat yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. İlk defa 2010 yılında, Lemjabbar-Alaoui ve arkadaşları tarafından SULF2'nin insan akciğer karsinogenezini indüklediği üzerine bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada hem KHDAK hücre hatlarında hem de akciğer kanseri tümör dokularında SULF2 ekspresyon düzeyleri değerlendirilmiştir. Ayrıca toplum mikrodizi veritabanında insan akciğer kanserlerinde sülfataz genlerinin bozulmuş ekspresyon düzeylerine bakılmış ve normal akciğer dokusuna göre adenokarsinom ve epidermoid karsinomda SULF1 düzeylerinde 3-6 katlık artış olduğu belirtilmiştir (87).

Çalışmada, cerrahi yapılmış 10 akciğer adenokarsinom ve 10 skuamöz hücreli kanserde SULF2 ekspresyon düzeyleri değerlendirilmiştir. Akciğer epidermoid karsinom ile komşu akciğer dokusundaki sülfataz transkriptlerinin ekspresyon düzeyine bakıldığında normal dokuya kıyasla tümörde SULF1 için 18 katlık, SULF2 için 3 katlık bir artış saptanmıştır (87). Aynı zamanda tümör dokularıyla normal doku arasında kantitatif PCR ile sülfataz düzeylerine bakılmış; epidermoid karsinomda SULF1'in 12 kat, SULF2 düzeyinin 4 kat arttığı, adenokarsinomda her ikisinde düzeyinin normal dokuya kıyasla 3 kat arttığı gösterilmiştir (87).

Skuamöz hücreli kanser vakaların hepsinde de zayıf-şiddetli arasındaki bir derecede yamalı tarzda ve hücrelerin periferik kısımlarında boyanma gözlenmiştir.

Fakat adenokarsinom tümör dokularındaki hücrelerde boyanma saptanmamıştır. Tümör diferansiyasyonu ile boyanan hücrelerin yoğunluğu ya da yüzdesi arasında ilişki saptanmadığı belirtilmiştir. Her iki kanser alt grubunun stromasında ise belli belirsiz bir boyanma olduğu ifade edilmiştir. İlginç olarak KHDAK hücre hatlarında SULF2 ekspresyonu gösteren 3 adenokarsinom hücre hattındaki tümör hücrelerinde boyanma saptanmamıştır. Fakat skuamöz ve adenokarsinomlu tümörlerin ikisinin de stromasında mekik şekilli hücrelerde, kan damarlarının endotelial hücrelerinde bariz bir boyanma izlenmiştir. Ek olarak tümörlü bölgeden uzak, kontrol akciğer dokusunda endotelial boyanma görülmüş, fakat normal havayolu epitelinden SULF2 boyanması izlenmemiştir (87).

Aynı çalışmada 16 KHDAK hücre hattı ve insan bronşiyal epitel hücrelerinin sigara dumanının sıvı özütüne maruz bırakılarak transformasyon göstermesi sağlanan ve farelere enjekte edildiğinde tümör oluşturan (skuamöz hücreli karsinom) 2 yeni hücre hattı olmak üzere toplam 18 hücre hattında SULF ekspresyonlarına bakılmıştır. Yeni geliştirilen 2 yeni hücre hattında yüksek düzeyde SULF2 ekspresyonu gösterilirken, bu hücrelerin köken aldığı hücrelerde minimal ekspresyon izlenmiştir. Araştırmacılara bu durum, sigaranın SULF2 ekspresyonunu indüklediğini düşündürmüştür (87).

16 KHDAK hücre hattının 3'ünde SULF1 ekspresyonu, 5'inde SULF2 ekspresyonu gösterilirken, ikisinin birlikte ekspresyonu saptanmamıştır. Hücre hatlarının 4'ü epidermoid karsinom, 5'i adenokarsinom ve biri büyük hücreli karsinom olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca çalışmada, hücre hatlarında SULF ekspresyonu ile KRAS, EGFR gibi onkojenik mutasyonlar arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadığı belirtilmiştir. Çalışmadaki toplam 18 hücre hattının 7'sinde SULF2+ olması nedeniyle, SULF2 üzerine yoğunlaşmış ve SULF2+ 7 hücre hattında SULF2 protein düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (87).

SULF2 eksprese eden hücre hatlarında SULF2 geninin *shRNA* (short hairpin RNA) aracılı *knockdown*'u ya da enzimin sülfataz aktivitesi olan sistein kısmın mutasyona uğratılması sonucunda hücrelerin proliferasyonunda ve hayatta kalmalarında azalma (apoptozun indüklenmesi) görülmüştür. SULF2'nin *knockdown*'u sonucunda hücrelerin fibrinojen veya kollajen adezyonunda %40-60 artış, hücre migrasyonunda %15-45 azalma gözlenmiştir (87). Bu fonksiyon kaybı bulguları, SULF2'nin akciğer epitel hücrelerinde transformasyon yapabilme etkisi

olduğunu düşündürmektedir. Bunu değerlendirmek için malign olmayan bronşiyal epitel hücrelerinde SULF2 aşırı ekspresyonu sağlandığında hücrelerin adezyonlarında azalma, migrasyonlarında artış saptanmıştır. Böylece akciğer epitel hücrelerinde SULF2'nin overekspresyonunun transformasyona uğramış hücrelerin fenotipik özelliklerinin gelişmesini indüklediği, fakat tam tümörojenik durum oluşturmadığı gösterilmiştir (87).

Daha önceki çalışmalarda embriyonik gelişmede ve pankreatik kanser hücre hatlarında sülfatazların *Wnt* sinyalizasyonun pozitif düzenleyicileri olduğu gösterilmiştir (101, 102). Bu konudaki bilgiler, HSPG'ların *Wnt* ligandlarını bağladığı ve sülfatazların HSPG'nin *Wnt* için afinitesini azaltarak ligandının serbestleşmesi ve böylece hücre yüzeyindeki sinyal transdüksiyon reseptörleriyle *Wnt* etkileşiminin sağlanması yönündedir. Bu çalışmada ayrıca SULF2+ KHDAK hücre hatlarının *Wnt* sinyalizasyonunu kullandığını doğrulamak için,  $\beta$ -katenin bağımlı transkripsiyonel aktivite ölçümleri yapılmıştır. Sonuç olarak akciğer kanserli hücre hattında SULF2 *knockdown*'u ya da enzimatik aktivitesinin inhibe edilmesinin otokrin *Wnt* sinyalizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (102). Buradan SULF2'nin hücre büyümesi üzerindeki etkilerinin ligand bağımlı *Wnt*- $\beta$  katenin sinyalizasyonu üzerinden düzenlediğini anlaşılmaktadır.

Aynı araştırmacı ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, KHDAK hastaların tümör dokularında immünohistokimyasal olarak SULF2 ekspresyonu ve kanda SULF2 düzeyi değerlendirilmiştir. Çalışmada rezeksiyon yapılmış toplam 93 KHDAK tümör dokusunda SULF2 ekspresyonunun (tümör veya stromal hücreler) %82 olduğu saptanmıştır. Epidermoid karsinomların %100'ünde, adenokarsinomların %60'ında pozitiflik saptanmıştır. Tümör hücrelerinde boyanmaya bakıldığında adenokarsinomda %19 boyanma görülürken epidermoid karsinomda %94 oranında; stromal hücrelerde adenokarsinomda %50, epidermoid karsinomda %88 oranında boyanma izlenmiştir. Ayrıca, SULF2 boyanmasının histolojik tipe göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Epidermoid karsinomlarda daha yüksek ortalama yüzde (50,5% vs. 8,1%;  $p < 0,0005$ ) ve daha yüksek yoğunlukta (1,7 vs. 0,3;  $p < 0,0005$ ) boyanma saptanmıştır (88).

Aynı çalışmada, tüm hastalarda tümör ya da stromal SULF2 pozitifliğinin ölüm riskini %42 arttırdığı görülmüştür, fakat bu istatistiksel anlamlı olarak bulunmamıştır ( $p=0.39$ ). Yaş, cinsiyet, ırk histolojik tip, evre ve neoadjuvan tedaviye

göre düzeltme yapıldıktan sonra SULF2+ adenokarsinom hastalarında ölüm riskinde %31 ( $p = 0.65$ ) artış görülmesine rağmen; SULF2+ epidermoid karsinom hastalarının ölüm riskinde %89 azalma ( $p = 0.02$ ) saptanmıştır (88).

Çalışmada ayrıca yeni tanı erken evre KHDAK hastalarından cerrahi öncesinde kan alınarak plazma SULF2 düzeylerine bakılmıştır. Bu çalışma plazma SULF2 düzeyini değerlendiren ilk çalışmadır. Hastaların %71'i Evre IA ve IB , %29 'u Evre II olarak belirlenmiştir. Erken evre hastaların plazma SULF2 düzeyleri  $1024,2 \pm 82,8$  pg/ml olarak saptanmıştır. Yaş ilişkili olarak SULF2 düzeylerinde artış görülmüştür. Tümörlerinde SULF2 ekspresyonu olan hastaların olmayanlara göre plazma SULF2 düzeyinin anlamlı olarak ( $p=0,0003$ ) daha yüksek çıktığı görülmüştür. Ayrıca, 16 sağlıklı insandan alınan kan ile plazma SULF2 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Sağlıklı kişilere göre KHDAK'li hastalarda plazma SULF2 protein düzeyinin daha yüksek çıktığı görülmüştür ( $1024,2 \pm 82,8$  pg/ml vs.  $574,1 \pm 78.15$  pg/ml) (88).

Tessema ve arkadaşları tarafından, SULF2 metilasyonu olan rezeksiyon yapılmış akciğer adenokarsinomlu ve ileri evre hastalığı olup standart kemoterapi alan hastaların sağkalımının daha iyi olduğu fark edilmiştir (103).

#### **2.2.4. Diagnostik ve Prognostik Belirteç olarak SULF2**

Hücre hatlarında ve tümör dokularında bakılan yüksek SULF2 ekspresyonunun genel olarak sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür ve kötü prognostik belirteç olduğu düşünülmüştür (7, 78). KHDAK'nde SULF2 ile ilgili yapılan çok az çalışma vardır. Bu çalışmalarda genel olarak SULF2'nin epidermoid karsinomda adenokarsinoma göre daha fazla eksprese olduğu gösterilmiştir. Prognostik açıdan KHDAK'li tüm hastalarda ölüm riskinin %42 arttırdığı görülmüştür. Ayrıca az bir hasta grubunda bakılan plazma SULF2 düzeyinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek çıktığı saptanmıştır. Bu nedenle erken evre hastalığın tanısında kullanılabileceği düşünülmüştür. Sülfatazların kanserin erken tanısında biyobelirteç olarak kullanılmasıyla ilgili bir çalışma devam etmektedir. Tüm bu veriler SULF2'nin akciğer kanserinde tanısal ve prognostik önemi olduğunu düşündürmektedir fakat klinik kullanıma girmeden önce geniş hasta grupları içeren çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2009 - Aralık 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde (HÜH) KHDAK tanısı almış veya biyopsi spesmenleri Hacettepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiş olan hastalar dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve patolojik verilerle birlikte hastalık süresince hastaların kullandıkları tedavi şemaları ve yöntemleri, kullanılan tedaviler sonucunda elde edilen sonuçlar hasta dosyaları ve/veya Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Otomasyon Sistemi kullanılarak elde edildi. Hastalara ait tüm bu veriler önceden hazırlanmış excel dosyalarına aktarıldı. Verilerin çarpaz kontrolleri yapılarak veri hataları minimuma indirildi. Ardından tüm veriler analiz edilmek üzere hazırlanan SPSS veritabanına yüklendi.

Çalışmanın protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunularak 14.03.2017 tarihli toplantı ve GO 17/192-10 sayılı karar ile araştırma onayı alındı (Bkz. Ek -1).

#### 3.2. Çalışma Prosedürleri

Çalışma planlandıktan ve etik kurul izni alındıktan sonra Ocak 2009 - Aralık 2016 tarihleri arasında KHDAK tanısı almış, takip ve tedavileri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılmış olan hastalara ait kayıt bilgileri Hastane Bilgi İşlem Merkezi vasıtasıyla elde edildi. ICD-10'a göre C34 tanı kodu kullanılarak yapılan bu işlem sonrasında hasta dosya numaraları kullanılarak hastane Otomasyon Sistemi yoluyla öncelikle hastaların tanıları teyit edildi. Akciğer kanseri dışında başka bir kanser tanısı almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İkinci bir işlem olarak akciğer kanserli hastalara ait patoloji raporları gözden geçirilerek tanısı Hacettepe Hastaneleri dışında konmuş ve patolojik örnekleri Hacettepe Hastanesi Patoloji Laboratuvarında olmayan hastalar elendi. Son olarak aynı patoloji raporları gözden geçirilerek KHAK, akciğere metastaz yapmış hastalar, nöroendokrin tümör, karsinoid tümör ve tiplendirme olanağı olmayan ve malign epitelyal tümör tanısı almış hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

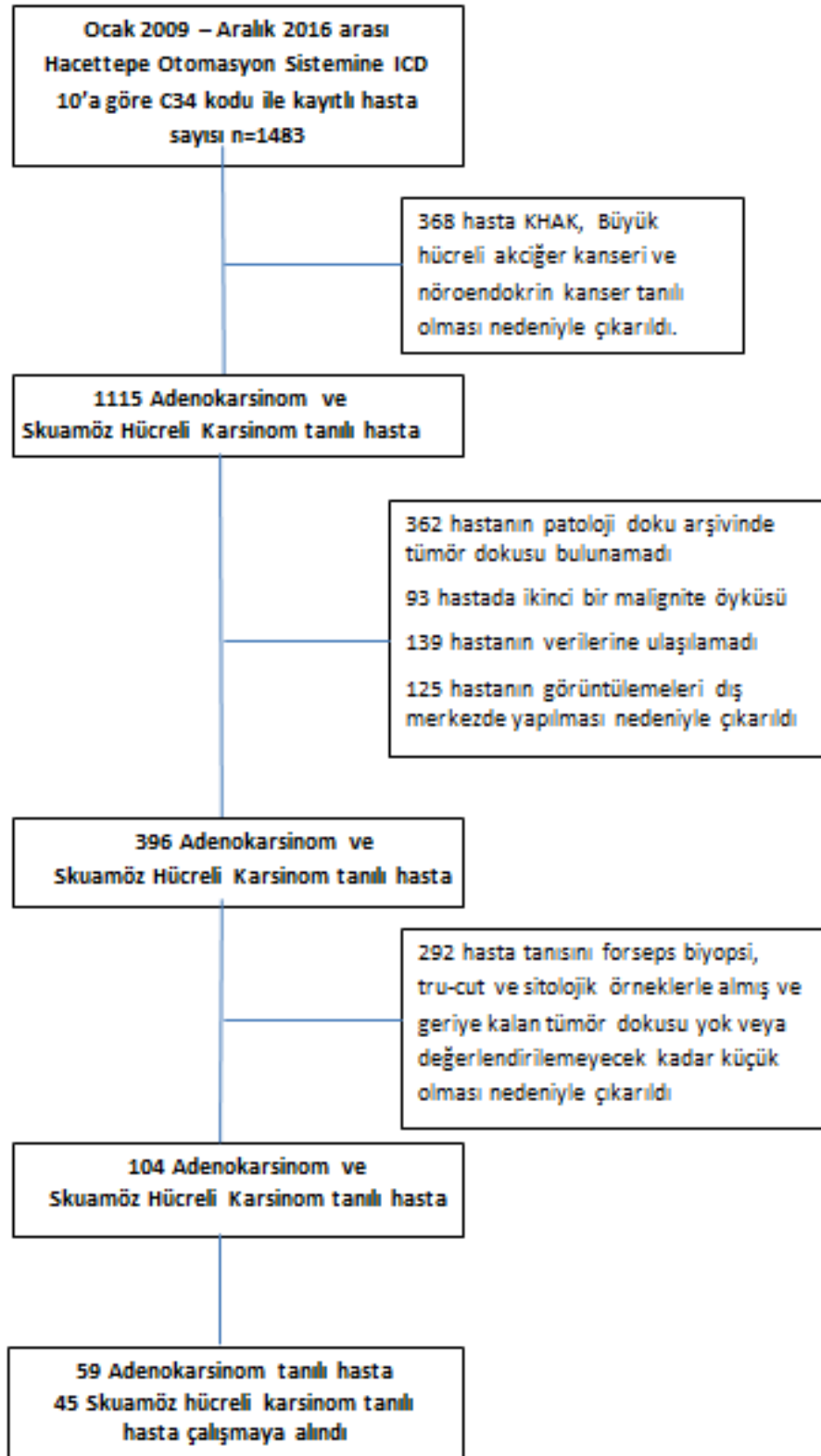


Çalışmaya alınacak hedef hasta popülasyonu belirlendikten sonra ikinci bir basamakta, bu hastalara ait verilerin kalitesi Hastane Otomasyon Sistemi ve hasta dosyaları kullanılarak gözden geçirildi. Takibi bulunmayan veya eksik olan hastalar, radyolojik değerlendirmesi bulunmayan hastalar, aynı anda senkron tümörü olan hastalar veya son 5 yıl içerisinde başka bir invaziv tümör tanısı almış hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Üçüncü aşamada ise yukarıda bahsedilen eleme yöntemleri sonucunda çalışma için uygun olduğu düşünülen hastalara ait Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Patoloji Laboratuvarı'nda yapılması planlanan immünohistokimyasal çalışma için yeterli patoloji parafin bloklarının olup olmadığı incelendi. Patolojik inceleme için doku ya da hücre bloklarının yetersiz olduğu hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

İlk etapta 1483 hastanın verisine ulaşıldı. 1203 hastasının 368'i KHAK, büyük hücreli kanser ve nöroendokrin kanser ile izlenmekteydi. Geriye kalan 1115 akciğer adenokarsinom ve epidermoid karsinomlu hastanın 362'sinin patoloji doku arşivinde tümör dokusunun olmaması, 93'ünün öyküsünde başka bir malignite olması ve 139 hastanın verilerine ulaşılamaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 521 hastadan 125 hasta, görüntülemelerinin HÜH dışındaki bir merkezde yapılması nedeniyle evrelendirme verilerine net olarak ulaşılamadığı için çalışma dışında bırakıldı. Geriye kalan 396 hastanın 297'sinin tanısının forseps biyopsi, tru-cut biyopsi ve sitolojik örneklerle konulup alınan biyopsinin küçük olması, moleküler tetkikler için tümör dokusunun kullanılması nedeniyle geriye tümör dokusu kalmaması ve sitolojik örneklerin çalışma için uygun olmayacağı düşünüldüğünden çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak 104 primer tümör cerrahisi ya da metastazektomi yapılan hastanın tümör dokusu, immünohistokimyasal değerlendirme için uygun bulundu. Hasta seçimi akış şeması Şekil 4.1'de verilmiştir.

Çalışma popülasyonunda yer alan hastalara ait demografik ve klinik verilerinin toplanması Hacettepe Üniversitesi Otomasyon Sistemi ve hasta dosyaları kullanılarak yapıldı. Demografik veriler olarak hastanın tanı aldığı yaş, cinsiyet, sigara içme durumu (paket/yıl, aktif içici, ex-smoker gibi), hastanın yaşadığı yer, başvuru semptomları, kullanılan tanı yöntemleri, biyopsi örneklerinin alındığı doku veya organ, histolojik alt tip, ayrıntılı histolojik değerlendirme, tümör dokusuna ait immünohistokimyasal incelemeler (TTF-1, CK, p63 gibi), klinik ve patolojik evreleme, komorbid hastalıklar, ECOG performans durumu, hastaya uygulanan



Şekil 4.1. Hasta Seçimi Akış Şeması

cerrahi yöntemler, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavi yöntemleri, kullanılan tedavilerin tipi (adjuvan ve neoadjuvan gibi), tedavilerin başlangıç ve bitiş tarihleri, varsa metastaz bölgeleri, izlemde gelişen nüks veya progresyon varlığı ve tarihleri, izlemde gelişen uzak metastaz varlığı, bu metastazların yeri ve tipi, hastalık seyri boyunca verilen tedavilere elde edilen yanıtlar, son kontrol tarihleri, hastanın son kontrol tarihindeki mevcut durumu (sağ/ölü) kaydedildi. Ölen hastaların ölüm tarihleri, bireylerin TC kimlik numaraları, Sağlık Bakanlığı'na bağlı Ölüm Bildirim Sistemini üzerinden sorgulatılarak kaydedildi. Tanıdan nükse/progresyona kadar geçen zaman progresyonsuz sağkalım ve tanıdan ölüme kadar geçen zaman genel sağkalım olarak kabul edildi.

### 3.3. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme

Tümör dokuları Hacettepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki doku arşivinden temin edildi. Doku mikroarray hazırlanması için, makroskopik olarak tümör olduğu düşünülen dokulardan punch biyopsi aleti ile 4 mm'lik örnekler alındı. Her blokta tümör dokusundan ikişer tane olmak üzere toplam 14 örnek tekrar formalin fikse parafin bloğa konuldu. Hazırlanmış yeni bloklar 5 µm inceliğinde kesildi ve bir kesit hematoksilin-eozin, diğer kesit ise immünohistokimyasal boyanma için hazırlandı. İlk aşamada bloklar 60 derecede 30 dakika ısıtıldı, Xylol çözeltisi ile deparafinizasyon ve etanol ile dehidrasyon yapıldı. %3 Hidrojen peroksit çözeltisi ile endojen peroksidaz aktivitesi bloklandı. Otomatize Leica Bond-MaxÓ immünohistokimya makinesinde ER 1 çözeltisi (epitop retrieval 1 – sodyum sitrat çözeltisi) ile antijenler açığa çıkarıldı ve fare SULF2'sine karşı oluşturulmuş tavşan poliklonal IgG [LifeSpan BioSciences şirketi tarafından üretilmiş poliklonal tavşan antikoru, Anti-SULF2 / Sulfatase 2 Antibody (aa337-654, FITC) LS-C424339)] ile muamele edilip ve inkübe edildi. Otomatize makine içerisinde yıkandıktan sonra polimerle konjüge ikincil antikor (The Novolink™ Polymer (anti-rabbit Poly-HRP-IgG)) ile tekrar inkübe edildi. Bundan sonrasında preparatlar iki kere yıkanıp kromojen (DAB) eklendi. Boyanın uygun dilüsyon oranı pozitif kontrolün boyandığı, negatif kontrolün boyanmadığı oran olan 1:250 olarak belirlendi. İç ve dış kontroller, Human Protein Atlas'taki (<http://www.proteinatlas.org/>) dokuların SULF2 boyanma skorları göz önünde bulundurularak seçildi. Pozitif iç kontrol olarak bronş ve

makrofaj, dış pozitif kontrol olarak tükürük bezi; negatif dış kontrol olarak yağ ve kas dokusu kullanıldı.

İmmünohistokimyasal olarak boyanan preparatlar hastaların klinik bilgilerini bilmeyen, biri akciğer patolojisinde uzman olmak üzere deneyimli 2 patolog tarafından değerlendirildi. Değerlendirmede tümör ya da stroma boyanması ayrı ayrı değerlendirilmeyip genel boyanmaya bakıldı. Tümör dokularının boyanmasında; boyanmanın yaygınlığı ve şiddeti ayrı ayrı değerlendirilip bunların çarpımıyla H skoru elde edildi. Yaygınlık değerlendirilmesinde boyanma olmayan durumda 0 puan, %1-25 arası boyanmaya 1 puan, %26-50 arası boyanmaya 2 puan, %51-75 arası boyanmaya 3 puan, %76-100 boyanmaya 4 puan verildi. Boyanmanın şiddetinin değerlendirilmesinde boyanma olmayan durumda 0 puan, zayıf boyanmada 1 puan, orta düzey boyanmada 2 puan, şiddetli boyanmada 3 puan verildi. Yaygınlık için yapılan skorlamanın puanları ile şiddet için verilen puanlar çarpılarak H skorları elde edildi.

### **3.4.İstatiksel Analiz**

Çalışmada yer alan hastalara ait demografik veriler için tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanıldı. Sayısal değişkenler için normal dağılım parametreleri karşılanıyor ise ortalama ve standart sapma, karşılanmıyor ise ortanca değer ve minimum-maksimum değerler verildi. Ayrıca değişkenlerin grup içerisindeki yüzdeleri belirtildi. İkili ve çoklu karşılaştırmalar için ki-kare analizi, eğer bu değişkenler sayısal ise normal dağılım özelliği gösterme durumları dikkate alınarak bağımsız gruplarda Student-t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arasındaki farkın önemliliği analiz edildi. İki'den çok değişkenin incelendiği analizlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  kabul edildi. Sağkalım ve prognoz ilişkisi açısından genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizleri yapıldı. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım kıyaslaması için log-rank testi yapıldı. Çok değişkenli analiz için Cox regresyon modeli kullanıldı. P-değeri  $< 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 bilgisayar programı ile yapıldı.

## 4. BULGULAR

### Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmada Ocak 2009 - Aralık 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji bölümü tarafından takip ve tedavileri yapılan akciğer kanseri tanısı almış toplam 1483 hastaya ait veriler analiz edildi. KHAK tanısı almış hastalar dışında histolojik tipi belirlenemeyen hastalar, klinik ve takip verilerine ulaşılamayan hastalar ve SULF2 değerlendirmesi yapmak üzere yeterli patolojik spesmeni olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra verileri değerlendirmeye uygun olduğu düşünülen 84'ü (%80,8) erkek, 20'si (%19,2) kadın toplam 104 hasta çalışmaya alındı. Çalışmada yer alan hastalara ait demografik ve klinik veriler Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Tanı anında çalışmadaki hastaların yaş ortalaması  $60,7 \pm 8,8$  bulundu. Erkeklerin yaş ortalaması kadınlara oranla daha yüksekti ( $61,5 \pm 8,4$  vs  $57,6 \pm 10,0$ ;  $p=0,077$ ). Ancak cinsiyetler arasında yaş ortalaması yönünden istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. KHDAK tanısı almış hastaların %56,7'si adenokanser, %43,3'ü ise skuamöz histoloji alt tip tanısı almıştı. Hastaların %17,3'ü hiç sigara içmemiş iken, %29,8'i daha önce sigara içmiş ve bırakmış, %43,3'ü ise aktif sigara içicisiydi. Yüzde 9,6'sında ise sigara içme durumu bilinmiyordu. Olguların %45,2'si periferik, %46,2'si santral yerleşimliydi. En sık başlangıç semptomları %37,5 öksürük, %18,3 dispne, %11,5 göğüs ağrısıydı.

Adenokanserli olguların 28'inde (%47,5) asiner tip, en sık görülen tip olarak saptandı. Tanı anında metastatik olguların oranı %15,4 iken, %2,9 olguda malign effüzyon izlenmişti. Olguların %27,9'unda primer tedavi sonrası izlemde iken metastaz gelişti. 8 olguda ise progresyon izlendi. İzlemde en sık metastaz gelişen organlar sıklık sırasıyla akciğer (%12,5), beyin (%9,6), kemik (%7,7) olarak saptandı.

Hastaların tanı anındaki başvuru semptomları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. En sık başvuru semptomu 39 hasta ile (%37,5) öksürük olarak saptandı. Diğer en sık görülen semptomlar sırasıyla dispne (%18,3), yorgunluk (%11,5), göğüs ağrısı (%11,5) ve hemoptizi (%10,6) olarak bulundu. Yüzde 20,2 olguda tanı anında herhangi bir semptom yoktu. Tanı anında %82,7 olguda ECOG PS 0, %15,4 olguda 1 ve %1,9 olguda ise 2 olarak tespit edildi.

**Tablo 4.1.** Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik	Alt Özellik	n	%	Ort ± SD
				60,7± 8,8
<b>Yaş</b>	Kadın	20	19,2	57,6± 10,0
	Erkek	84	80,8	61,5± 8,4
<b>Histoloji</b>	Skuamöz	45	43,3	
	Adenokanser	59	56,7	
<b>Sigara</b>	Hiç içmemiş	18	17,3	
	Bırakmış	31	29,8	
	Aktif içici	45	43,3	
	Bilinmiyor	10	9,6	
<b>Lokalizasyon</b>	Santral	48	46,2	
	Periferik	47	45,2	
	Diğer	9	8,7	
<b>ECOG PS</b>	0	86	82,7	
	1	16	15,4	
	2	2	1,8	
<b>Evre</b>	1	41	39,4	
	2	26	25,0	
	3	20	19,1	
	4	16	15,4	
	Belirtilmemiş	1	1,0	

Kısaltmalar: KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans status

Tanı amaçlı yapılan girişimsel işlemlerin tipi ve lokalizasyonu Tablo 4.3.'te verilmiştir. Tanı için başvuru alan biyopsi lokalizasyonu açısından en sık biyopsi primer kitleden yapılmıştı (%90,4). Olguların sadece %5,8'inde uzak metastatik organdan biyopsi yapılmıştı. En sık biyopsi şekli ise eksizyon (%36,5) ve transtorasik biyopsiydi (%26,9).

**Tablo 4.2.** Hastaların Tanı Anındaki Başvuru Semptomları

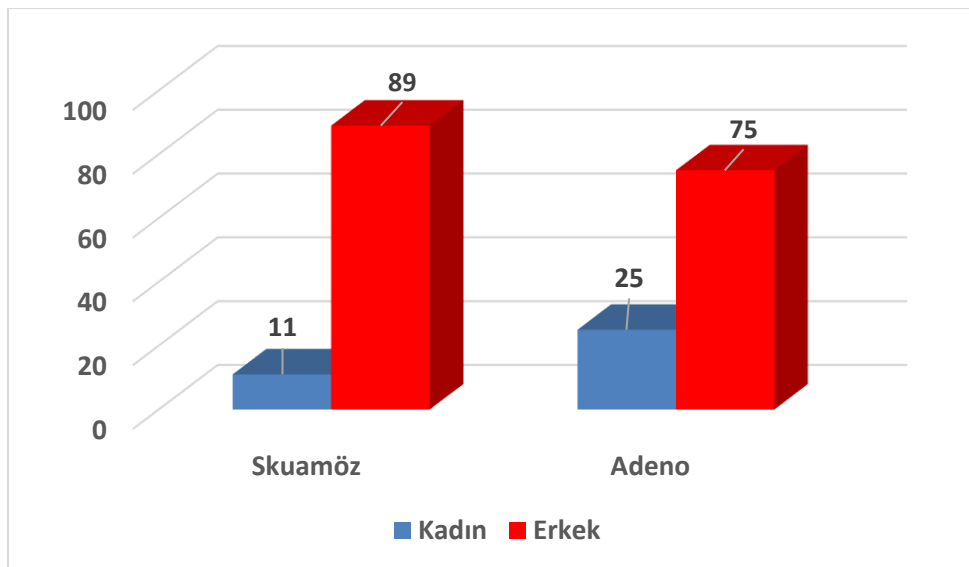
<b>Semptom</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Öksürük</b>	39	37,5
<b>Dispne</b>	19	18,3
<b>Yorgunluk</b>	12	11,5
<b>Göğüs ağrısı</b>	12	11,5
<b>Hemoptizi</b>	11	10,6
<b>Sırt ağrısı</b>	7	6,9
<b>Ateş</b>	4	3,8
<b>Kilo kaybı</b>	3	2,9
<b>Disfaji</b>	2	1,9
<b>Ses kısıklığı</b>	2	1,9
<b>Kemik ağrısı</b>	2	1,9

**Tablo 4.3.** Tanı İçin Doku Örneği Alınan Yer ve Alınma Şekli

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Biyopsi yeri</b>	Primer kitle	94	90,4
	Viseral metastaz	6	5,8
	Lenf nodu	4	3,8
<b>Biyopsi şekli</b>	Eksizyon	38	36,5
	Tru-cut	28	26,9
	Forseps	23	22,1
	İİABx	15	14,4

İİABx: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Histolojik alt tiplere ait demografik özellikler Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Histolojik alt tipler arasında skuamöz hücreli kanser tanıları hastaların yaş ortalaması adenokanserli hastaların yaş ortalaması ile karşılaştırıldığında daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $62,3 \pm 7,1$  vs  $59,5 \pm 9,8$ ;  $p=0,101$ ). Skuamöz hücreli kanser tanıları hastalar arasında erkek cinsiyet adenokanserli hastalara göre daha yüksek bulundu (%89 vs %75;  $p=0,067$ ) (Şekil 4.2.). Gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılık sınırında bulundu. Sigara içme durumu dikkate alındığında adenokanserli hastaların %27,1'i hiç sigara içmemiş hastalardan oluşmaktaydı (Şekil 4.3.). Bu oran skuamöz hücreli kanser tanıları hastalarda sadece %4,4 oranındaydı. Sigara içmemiş hastaların oranı istatistiksel olarak adenokanserli hastalarda daha sık bulundu ( $p<0001$ ). Literatür ile uyumlu olarak skuamöz hücreli kanserli hastalarda primer tümör lokalizasyonu sıklıkla santral yerleşimliydi (%80,0 vs %20,3;  $p<0001$ ) (Şekil 4.4.). Adenokanserli hastaların %71,2'sinde primer tümör lokalizasyonu periferik yerleşimliydi. KOAH, en sık gözlenen komorbid hastalık olarak saptandı ve skuamöz hücreli hastalardaki sıklığı adenokanserli hastalara göre daha yüksekti (%44,4 vs %23,7;  $p=0,026$ ). Tanı anındaki ECOG performans statusu "0" olan hastaların sıklığı her iki grupta da en sık görülen gruptu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,868$ ).



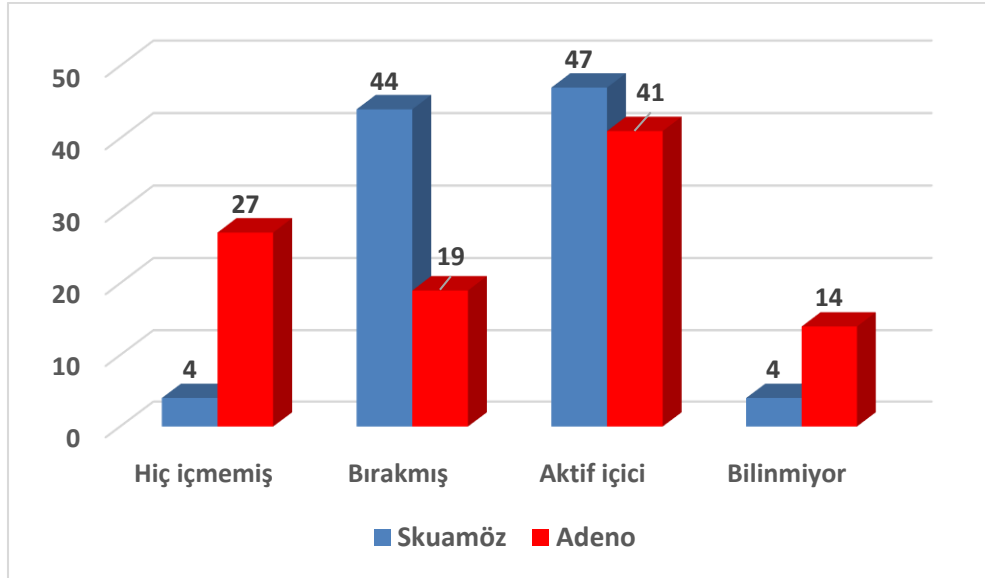
**Şekil 4.2.** Histolojik Alt Tipe Göre Cinsiyet Dağılımı



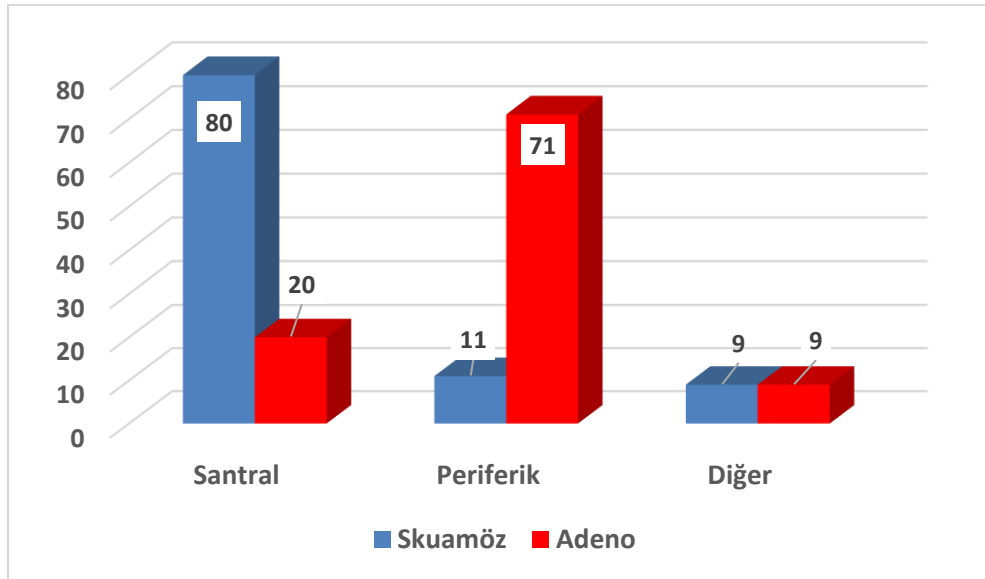
**Tablo 4.4.** Histolojik Alt Tipler Arasında Demografik Özellikler

		Adenokanser		Skumöz		p
Yaş		59,5± 9,8		62,3± 7,1		0,101
		n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	15	25,4	5	11,1	0,067
	Erkek	44	74,6	40	88,9	
<b>Sigara</b>	Hiç içmemiş	16	27,1	2	4,4	<b>0,001</b>
	Bırakmış	11	18,6	20	44,4	
	Aktif içici	24	40,7	21	46,7	
	Bilinmiyor	8	13,6	2	4,4	
<b>Lokalizasyon</b>	Santral	12	20,3	36	80,0	<b>&lt;0,001</b>
	Periferik	42	71,2	5	11,1	
	Diğer	5	8,5	4	8,9	
<b>KOAH</b>	Yok	45	76,3	25	55,6	<b>0,026</b>
	Var	14	23,7	20	44,4	
<b>ECOG PS</b>	0	48	81,4	38	84,4	0,868
	1	10	6,9	6	13,3	
	2	1	1,7	1	2,2	
<b>Evre</b>	1	21	36,2	20	44,4	<b>0,057</b>
	2	13	22,4	13	28,9	
	3	10	17,2	10	22,3	
	4	14	24,2	2	4,4	
<b>CEA tanı</b>	Normal	14	58,3	19	76,0	0,187
	Yüksek	10	41,7	6	24,0	
<b>Tanıda metastaz</b>	Yok	45	76,3	43	95,6	<b>0,007</b>
	Var	14	23,7	2	4,4	
<b>Progresyon</b>	Yok	37	62,7	29	64,4	0,105
	Var	20	33,9	10	22,2	
	Belirtilmemiş	2	3,4	6	13,3	
<b>İzlemde metastaz</b>	Yok	37	66,1	31	75,6	0,311
	Var	19	33,9	10	24,4	

Kısaltmalar: KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans status; CEA: karsinoembriyojenik antijen

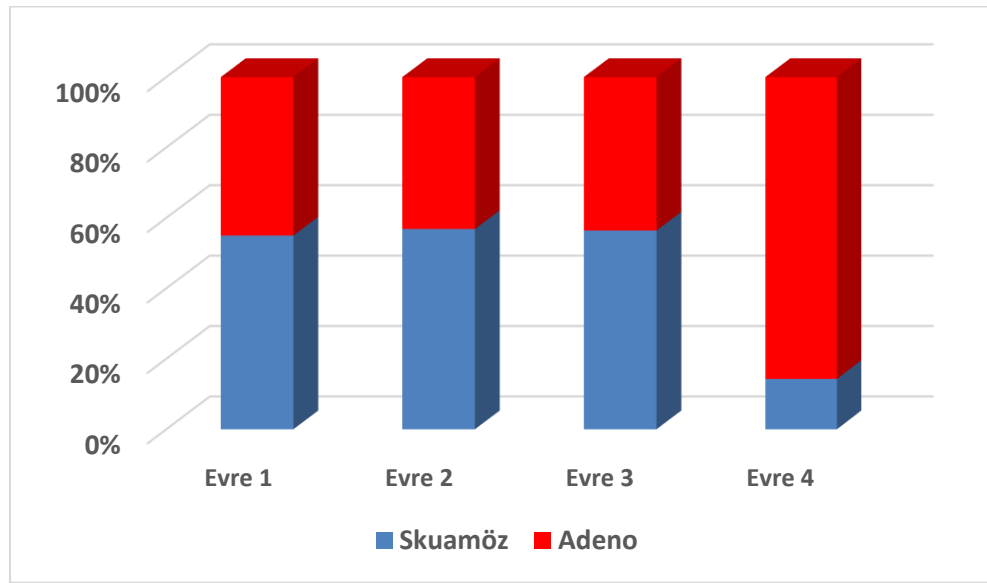


Şekil 4.3. Histolojik Alt Tiplere Göre Sigara İçme Durumu



Şekil 4.4. Histolojik Alt Tiplerin Primer Tümör Lokalizasyon Dağılımı

Skumöz hücreli kanserli hastalar adenokanserli hastalara göre daha yüksek oranda erken evre (evre 1 ve 2) tanısı almışlardı (%58,6 vs %73,3;  $p=0,057$ ) (Şekil 4.5). Gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılık sınırındaydı. Benzer şekilde tanı anında metastatik hastalık sıklığı adenokanserli hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu (%23,7 vs %4,4;  $p=0,007$ ). Her iki grupta da izlemde progresyon geliştirme sıklıkları ve izlemde metastaz geliştirme sıklıkları benzer bulundu.



**Şekil 4.5.** Histolojik Alt Tipe Göre Evrelerin Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların %34,6'sı adjuvan kemoterapi ile tedavi edilmişlerdi (Tablo 4.5). Yüzde 18,3 olguda neoadjuvan kemoterapi kullanıldığı görüldü. Küratif kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastaların oranı %7,7; adjuvan radyoterapi alan hastaların sıklığı ise %29,8 olarak bulundu.

**Tablo 4.5.** Çalışmadaki Hastalara Ait Tedavi Yöntemleri

	n	%
Neoadjuvan kemoterapi	19	18,3
Adjuvan kemoterapi	36	34,6
Adjuvan radyoterapi	31	29,8
Küratif kemoradyoterapi	8	7,7

SULF2 ekspresyonu yaygınlık, şiddet ve H skoru gruplarına göre hasta dağılımı Tablo 4.6’da verilmiştir. SULF2 yaygınlık düzeyi ile hastalık karakteristikleri arasındaki ilişki incelendi. SULF2 ekspresyonu düzeyine göre hastalar negatif, <%50 ve >%50 ekspresyon düzeyleri olarak 3 farklı grupta incelendi. Tablo 4.7’de SULF2 yaygınlık düzeyi ile hastalık karakteristikleri arasındaki ilişki sunuldu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, histolojik alt tip, ECOG performans durumu, tanı anındaki CEA düzeyi, tanı anındaki metastaz varlığı, izlemde progresyon gelişmesi ve izlemde metastaz gelişme sıklığı ile SULF2 ekspresyon yaygınlığı arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte adenokanserli hastalarda >%50 SULF2 ekspresyonu sıklığı skuamöz hücreli kanser tanısı almış hastalara göre daha yüksek bulundu (%60 vs %40). SULF2 ekspresyon düzeyi ve evre arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlendi (p=0,039). Erken evre hastalıkta SULF2 ekspresyonu >%50 üzerinde hasta sıklığı daha yüksekti.

**Tablo 4.6.** SULF2 Ekspresyonu Yaygınlık, Şiddet ve H Skoru Gruplarına Göre Hasta Dağılımı

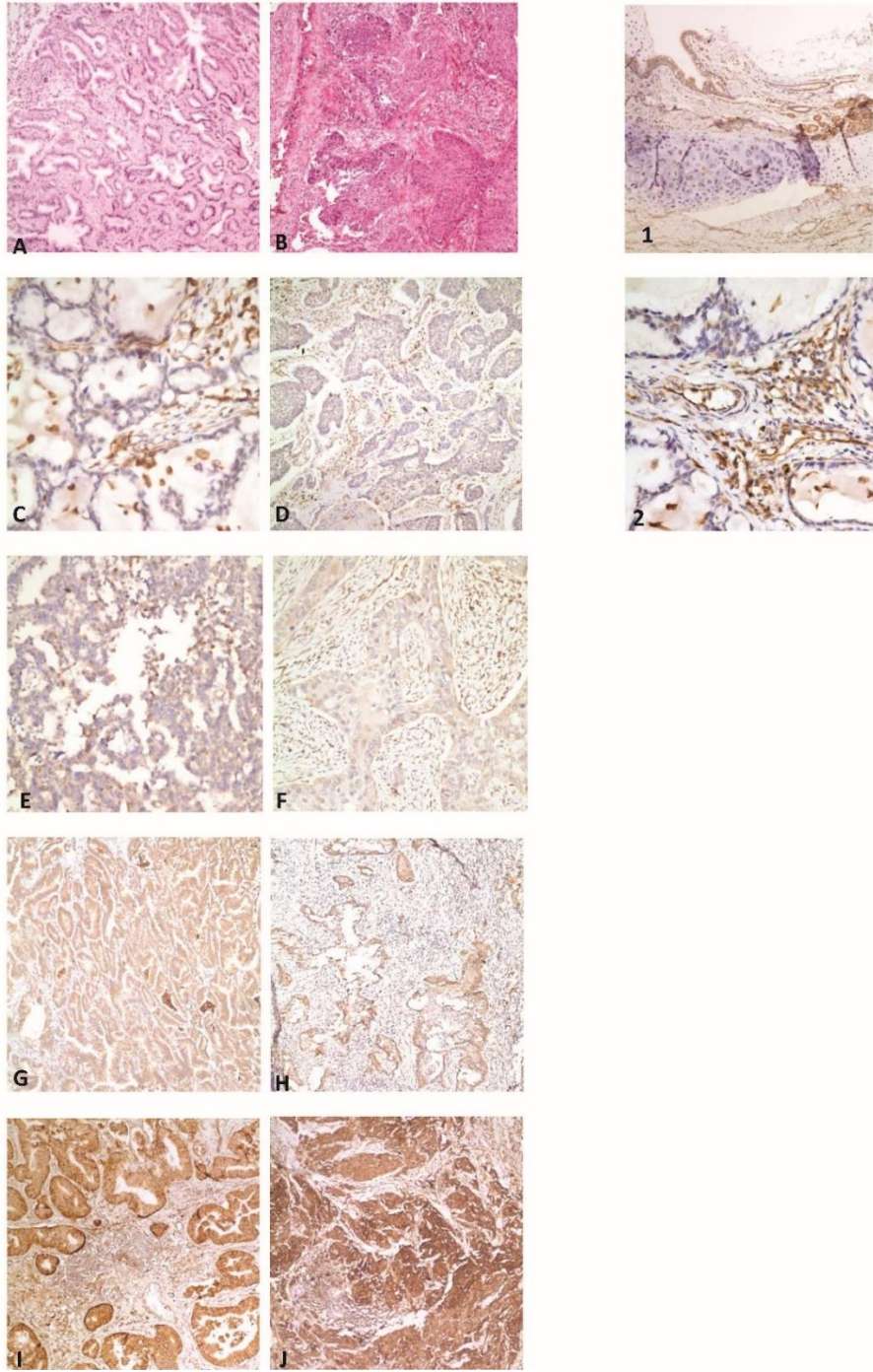
	N (%)	N (%)	N (%)
	<b>Negatif</b>	<b>&lt;%50</b>	<b>&gt;%50</b>
<b>Yaygınlık</b>	5 (4,8)	14 (13,5)	85 (81)
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Şiddet</b>	5 (4,8)	77 (74,0)	22 (21,2)
	<b>0-4</b>	<b>5-8</b>	<b>&gt;8</b>
<b>H Skoru</b>	44 (42,3)	38 (36,5)	22 (21,2)

**Tablo 4.7.** SULF2 Ekspresyon Yaygınlığı ve Hastalık Karakteristikleri Arasındaki İlişki

		Negatif		<%50		>%50		p
		n	%	n	%	n	%	
<b>Yaş</b>								0,157
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	5	100	11	8,6	68	80,0	0,531
	Kadın	0	0	3	21,4	17	20,0	
<b>Sigara</b>	Hiç içmemiş	2	40,0	2	14,3	14	16,5	0,493
	Bırakmış	2	40,0	4	28,6	25	29,4	
	Aktif içici	1	20,0	5	35,7	39	45,9	
	Bilinmiyor	0	0	3	2,4	7	8,2	
<b>Histoloji</b>	Adenokarsinom	1	20,0	7	50,0	51	60,0	0,185
	Skuamöz	4	80,0	7	50,0	34	40,0	
<b>ECOG PS</b>	0	4	80	12	85,7	70	82,4	0,969
	1	1	20	2	14,3	13	15,3	
	2	0		0		2	2,4	
<b>Evre</b>	1	3	60	4	28,6	34	40,6	<b>0,039</b>
	2	0	0	8	57,1	18	21,4	
	3	2	40	2	14,3	16	19,0	
	4	0	0	0	0	16	19,0	
<b>CEA tanı</b>	Normal	3	100,0	2	50,0	28	67,7	0,366
	Yüksek	0	0,0	2	50,0	14	33,3	
<b>Tanıda metastaz</b>	Yok	5	100	14	100	69	81,2	0,121
	Var	0	0	0	0	16	18,8	
<b>Progresyon</b>	Yok	5	100	10	1,4	51	60	0,236
	Var	0	0	2	14,3	28	32,9	
	Belirtilmemiş	0	0	2	14,3	6	7,1	
<b>İzlemde metastaz</b>	Yok	5	100	10	83,3	53	66,3	0,157
	Var	0	0	2	16,7	27	33,8	

Kısaltmalar: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans status; CEA: Karsinoembriyjenik antijen

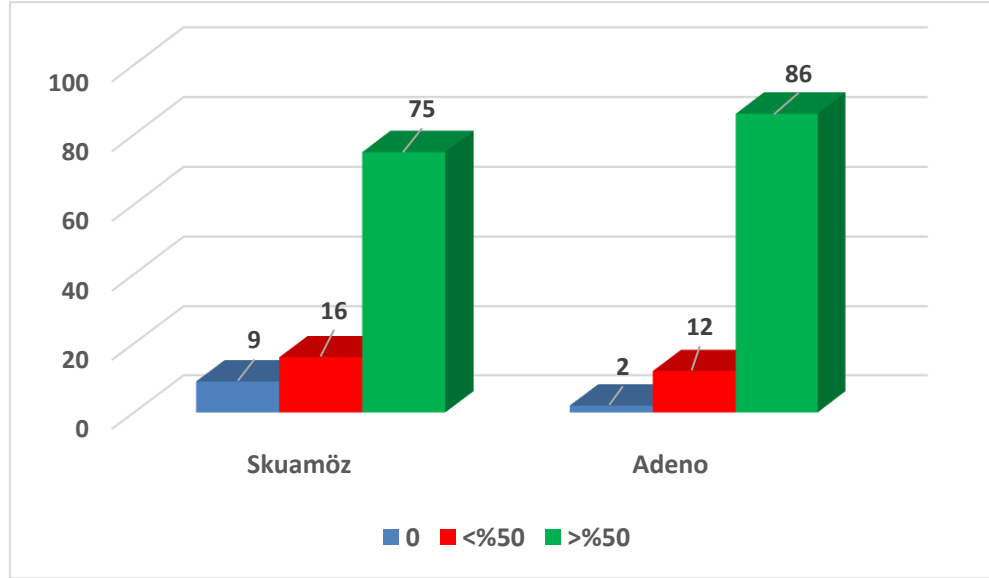
Şekil 4.6'da KHDAK tümörlerinde SULF2 ekspresyonunun immünohistokimyasal boyanma sonucu elde edilen ışık mikroskopisi görüntüleri verilmiştir.



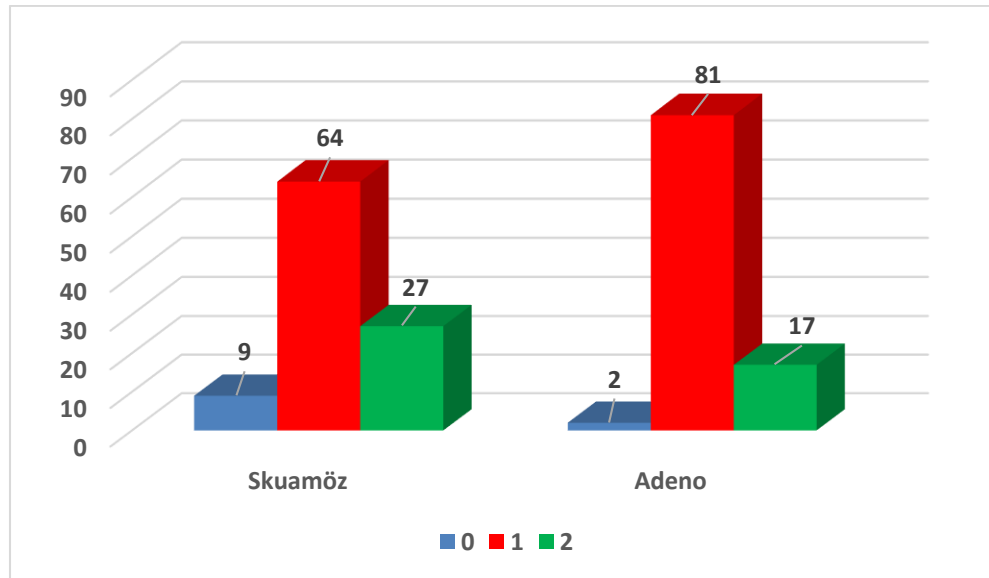
**Şekil 4.6.** KHDAK tümörlerinde SULF2 Ekspresyonu

Adenokarsinom (A) ve Skuamöz Hücreli Karsinomun (B) H&E ile boyalı kesiti, SULF2 ekspresyonu olmayan (C), düşük düzeyde boyanan (E), orta düzeyde boyanan (G) ve güçlü boyanma (I) görülen adenokarsinom tümör kesitleri, SULF2 ekspresyonu olmayan (D), düşük düzeyde boyanan (F), orta düzeyde boyanan (H) ve güçlü boyanma görülen skuamöz hücreli karsinom tümör kesitleri, 1 numaralı kesitte bronş epitelinde düşük orta düzeyde boyanma, bronş çevresindeki yapılarda orta düzeyde boyanma izlenmekte olup, bronş kıkırdağında boyanma yoktur. 2 numaralı kesitte makrofajların ve endotel hücrelerindeki pozitif boyanma görülmekte olup, iç kontrol olarak kullanılmıştır.

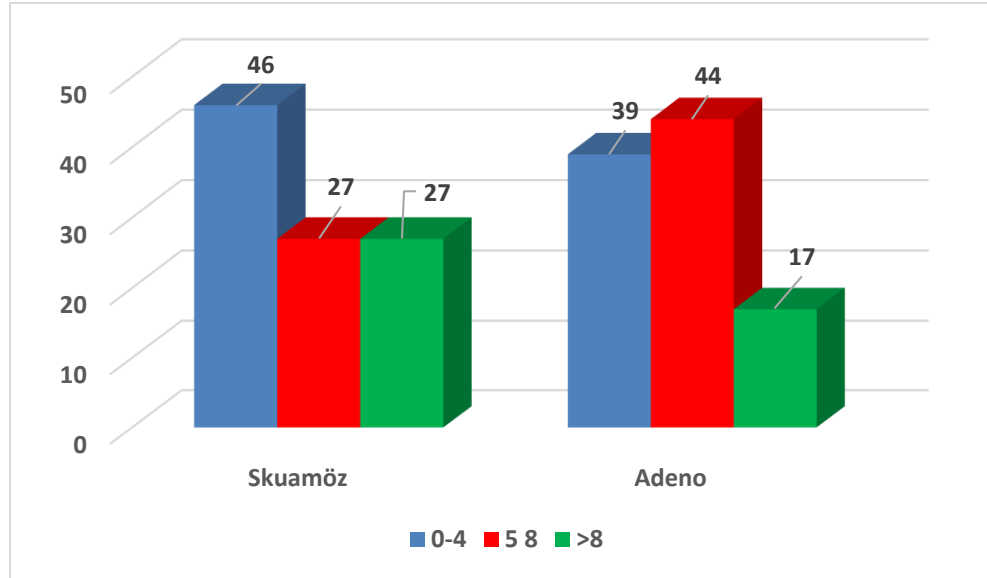
SULF2 ekspresyon yaygınlığı, şiddeti ve H skoru ile histolojik alt tip arasındaki ilişki Şekil 4.7-9’da gösterilmiştir.



Şekil 4.7. SULF2 Ekspresyonu Yaygınlık Durumu ve Histolojik Alt Tip İlişkisi



Şekil 4.8. SULF2 Ekspresyon Şiddeti ve Histolojik Alt Tip İlişkisi



**Şekil 4.9.** SULF2 H Skoru ve Histolojik Alt Tip İlişkisi

SULF2 ekspresyon şiddet düzeyi ile hastalık karakteristikleri arasındaki ilişki incelendi. Bulgular Tablo 4.8’de özetlendi. SULF2 ekspresyon şiddetine göre hastalar 0,1 ve 2 olarak 3 farklı grupta incelendi. Gruplar arasında yaş, sigara içme durumu, histolojik alt tip, ECOG performans durumu, tanı anındaki CEA düzeyi, tanı anındaki metastaz varlığı, izlemde progresyon gelişmesi ve izlemde metastaz gelişme sıklığı ile SULF2 ekspresyon şiddeti arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. İstatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte skuamöz kanserli hastalarda SULF2 ekspresyon şiddeti sıklığı adenokanserli hastalara göre daha yüksek bulundu (%55 vs %45). Erkek hastalarda kadınlara göre SULF2 ekspresyon şiddeti daha yüksekti (%100 vs %0). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



**Tablo 4.8.** SULF2 Ekspresyon Şiddeti ve Hastalık Karakteristikleri Arasındaki İlişki

		0		1		2		p
		n	%	n	%	n	%	
<b>Yaş</b>								0,993
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	5	100,0	57	74,0	22	100,0	<b>0,013</b>
	Kadın	0	0,0	20	26,0	0	0,0	
<b>Sigara</b>	Hiç içmemiş	2	40,0	15	19,5	1	4,5	0,277
	Bırakmış	2	40,0	20	26,0	9	40,9	
	Aktif içici	1	20,0	33	42,9	11	50,0	
	Bilinmiyor	0	0,0	9	11,7	1	4,5	
<b>Histoloji</b>	Adenokanser	1	20,0	48	62,3	10	45,5	<b>0,087</b>
	Skuamöz	4	80,0	29	37,7	12	54,5	
<b>ECOG PS</b>	0	4	40,0	65	84,4	17	7,3	0,846
	1	1	20,0	11	14,3	4	18,2	
	2	0	0	1	1,3	1	4,5	
<b>Evre</b>	1	3	60,0	29	38,2	9	40,9	0,438
	2	0	0,0	20	26,3	6	27,3	
	3	2	40,0	16	21,1	2	9,1	
	4	0	0,0	11	14,5	5	22,7	
	Belirtilmemiş							
<b>CEA tanı</b>	Normal	3	100,0	23	69,7	7	53,8	0,271
	Yüksek	0	0,0	10	30,3	6	46,2	
<b>Tanda</b>	Yok	5	100,0	66	85,7	17	77,3	0,388
<b>metastaz</b>	Var	0	0,0	11	14,3	5	22,7	
<b>Progresyon</b>	Yok	5	100,0	46	59,7	15	68,2	0,439
	Var	0	0,0	24	31,2	6	27,3	
	Belirtilmemiş	0	0,0	7	9,1	1	4,5	
<b>İzlemde</b>	Yok	5	100,0	48	66,7	15	75,0	0,251
	<b>metastaz</b>	Var	0	0,0	24	33,3	5	

Kısaltmalar: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans status; CEA: karsinoembriyjenik antijen

SULF2 H skoru ile hastalık karakteristikleri arasındaki ilişki incelendi. Gruplar arasındaki dağılım Tablo 4.9'da gösterildi. Hastalar H skoru <4 olanlar 1, H skoru 5-8 olanlar 2 ve H skoru >8 olanlar 3 olarak sınıflandırılıp 3 farklı grup olarak değerlendirildi.

**Tablo 4.9.** SULF2 H Skoru ve Hastalık Karakteristikleri Arasındaki İlişki

		1		2		3		p
		n	%	n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	35	79,5	27	71,1	22	100,0	<b>0,022</b>
	Kadın	9	20,5	11	28,9	0	0,0	
<b>Sigara</b>	Hiç içmemiş	8	18,2	9	23,7	1	4,5	0,406
	Bırakmış	14	31,8	8	21,1	9	40,9	
	Aktif içici	17	38,6	17	44,7	11	50,0	
	Bilinmiyor	5	11,4	4	10,5	1	4,5	
<b>Histoloji</b>	Adenokanser	23	52,3	26	68,4	10	45,5	0,164
	Skvamöz	21	47,7	12	31,6	12	54,5	
<b>ECOG PS</b>	0	39	88,6	30	8,9	17	77,3	0,581
	1	5	11,4	7	18,4	4	18,2	
	2	0	0,0	1	2,6	1	4,5	
<b>Evre</b>	1	18	40,9	14	37,8	9	40,9	0,418
	2	12	27,3	8	21,6	6	27,3	
	3	11	25,0	7	18,9	2	9,1	
	4	3	6,8	8	21,6	5	22,7	
	Belirtilmemiş							
<b>CEA tanı</b>	Normal	11	68,8	15	75,0	7	53,8	0,444
	Yüksek	5	31,3	5	25,0	6	46,2	
<b>Tanıda metastaz</b>	Yok	41	93,2	30	78,9	17	77,3	0,115
	Var	3	6,8	8	21,1	5	22,7	
<b>Progresyon</b>	Yok	31	70,5	20	52,6	15	68,2	0,163
	Var	8	18,2	16	42,1	6	2,3	
	Belirtilmemiş	5	11,4	2	5,3	1	4,5	
<b>İzlemde metastaz</b>	Yok	32	80,0	21	56,8	15	75,0	<b>0,073</b>
	Var	8	20,0	16	43,2	5	25,0	

Kısaltmalar: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans status; CEA: karsinoembriyjenik antijen

Gruplar arasında yaş, sigara içme durumu, histolojik alt tip, ECOG performans durumu, tanı anındaki CEA düzeyi, tanı anındaki metastaz varlığı ve

izlemde progresyon gelişmesi ile SULF2 H skoru arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. SULF2 H skoru ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0,022$ ). H skoru 9 ve üzeri olan hastalarda tüm hastalar erkeklerden oluşmaktaydı (%100 vs %0). SULF2 H skoru ve izlemde metastaz gelişim sıklığı arasında istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte bir fark izlendi ( $p=0,073$ ).

Çalışmada yer alan hastalardaki SULF2 ekspresyon yaygınlığı, şiddeti ve H skoru arasındaki korelasyon tablosu Tablo 4.10'da sunulmuştur. Buna göre SULF2 ekspresyon yaygınlığı, şiddeti ve H skoru arasında istatistiksel anlamlı düzeyde doğrusal yönde ve kuvvetli bir korelasyon olduğu gözlemlendi. En belirgin korelasyon SULF2 ekspresyon şiddeti ve H skoru arasındaydı ve %76 oranında iki parametre arasında bir korelasyon vardı.

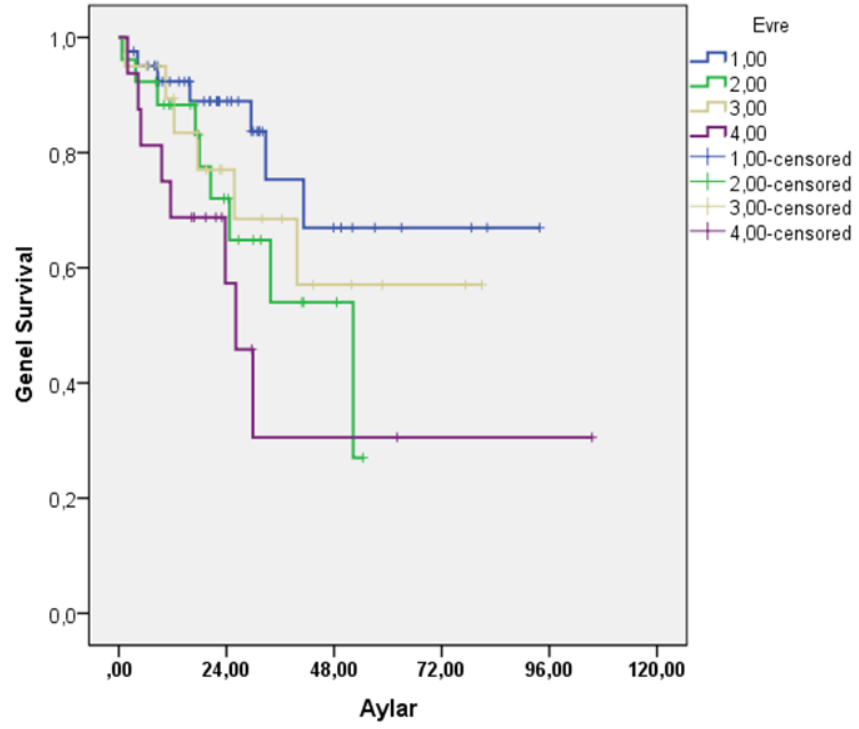
**Tablo 4.10.** SULF2 Ekspresyonu Yaygınlık, Şiddet ve H Skoru Arasındaki Korelasyon Tablosu

		Yaygınlık	Şiddet	H skoru
Yaygınlık	r	-	0,426	0,506
	p	-	<0,001	<0,001
Şiddet	r	0,426	-	0,762
	p	<0,001	-	<0,001
H Skoru	r	0,506	0,762	-
	p	<0,001	<0,001	-

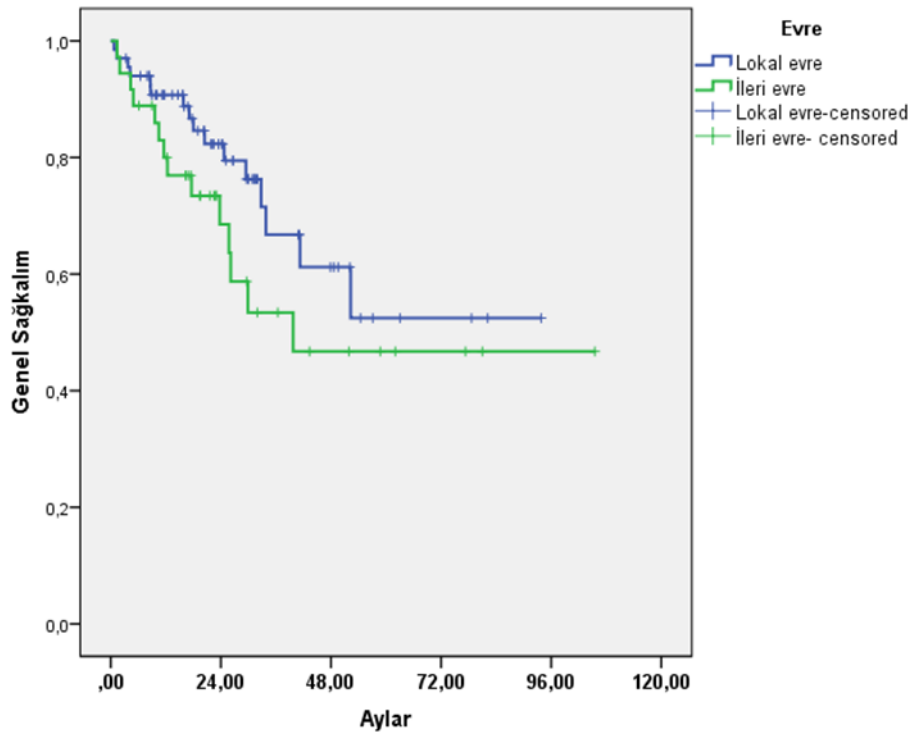
r: Korelasyon katsayısı; p: p değeri

### Sağkalım Analizleri

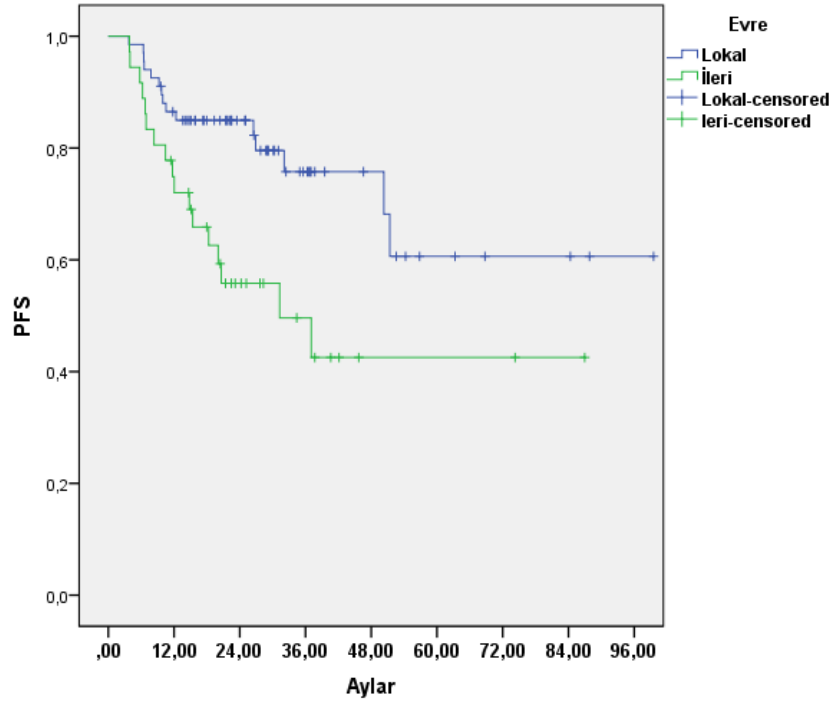
Akciğer kanserli hastalarda beklendiği üzere evrelere göre sağkalım farkı izlenmekteydi ( $p=0,086$ ) (Şekil 4.10). Evre 1 hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %67 iken evre 4 hastalarda %0 olarak bulundu. Evreler lokal (evre 1 ve 2) ve ileri evre (evre 3 ve 4) olarak sınıflandırıldığında gruplar arasındaki fark daha belirgindi (Şekil 4.11). Cinsiyet, histolojik alt tip, sigara içme durumu gibi faktörler göz önüne alındığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir sağkalım farkı izlenmedi. Lokal evre hastalıkta progresyonsuz sağkalım, ileri evre hastalara göre anlamlı derecede daha iyi saptandı ( $p=0,007$ ) (Şekil 4.12). Lokal evre hastalıkta ortanca progresyonsuz sağkalıma ulaşılamaz iken, ileri evre hastalıkta 31,2 ay olarak bulundu.



Şekil 4.10. Evrelere Göre Genel Sağkalım Grafiği



Şekil 4.11. Lokal ve İleri Evrelerde Genel Sağkalım Grafiği



**Şekil 4.12.** Lokal ve İleri Evre Hastalıkta Progresyonsuz Sağkalım Grafiği

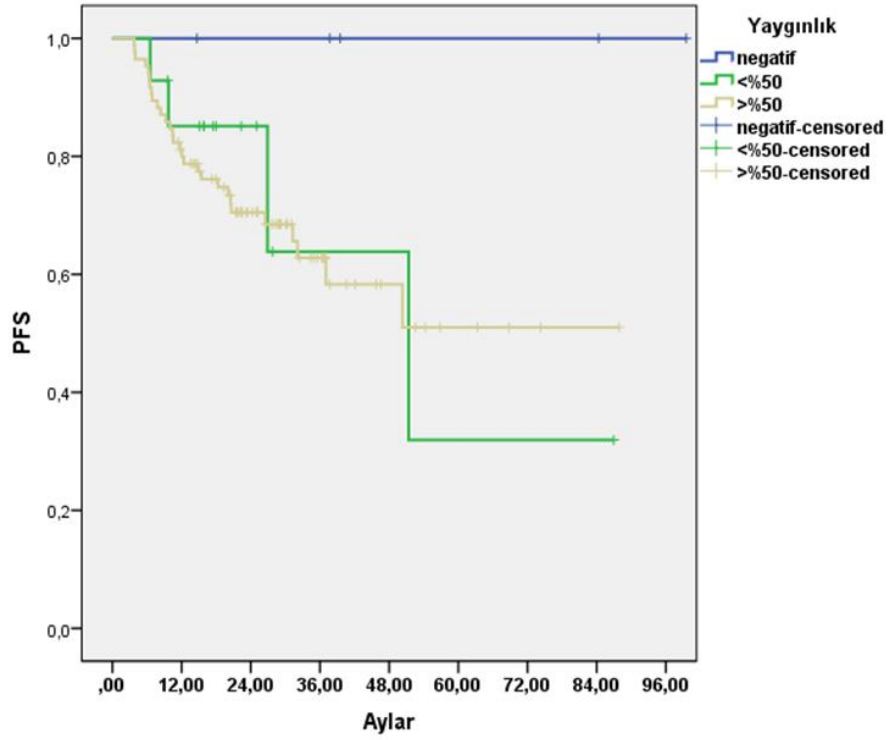
### **SULF2 Ekspresyonu ve Sağkalım İlişkisi**

SULF2 ekspresyonu yaygınlık, şiddet ve H skoru gruplarına göre 1 ve 3 yıllık progresyonsuz ve genel sağkalım oranları Tablo 4.11’de gösterildi. Progresyonsuz sağkalım açısından gruplar incelendiğinde SULF2 ekspresyon yaygınlığı, şiddeti ve H skoruna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı gözlenmedi (p değerleri sırasıyla; 0,250; 0,142; ve 0,439). Analiz sonuçlarına ait grafikler Şekil 4.13-15’de sunulmuştur. Ancak progresyonsuz sağkalım eğrileri dikkatle incelendiğinde gruplar arasında progresyonsuz sağkalım farkı istatistiksel olarak gösterilememekle birlikte aslında SULF2 ekspresyonu yaygınlığı, şiddeti ve H skoru yüksek olan gruplarda progresyonsuz sağkalım eğrilerinin daha kötü oldukları dikkat çekmektedir.

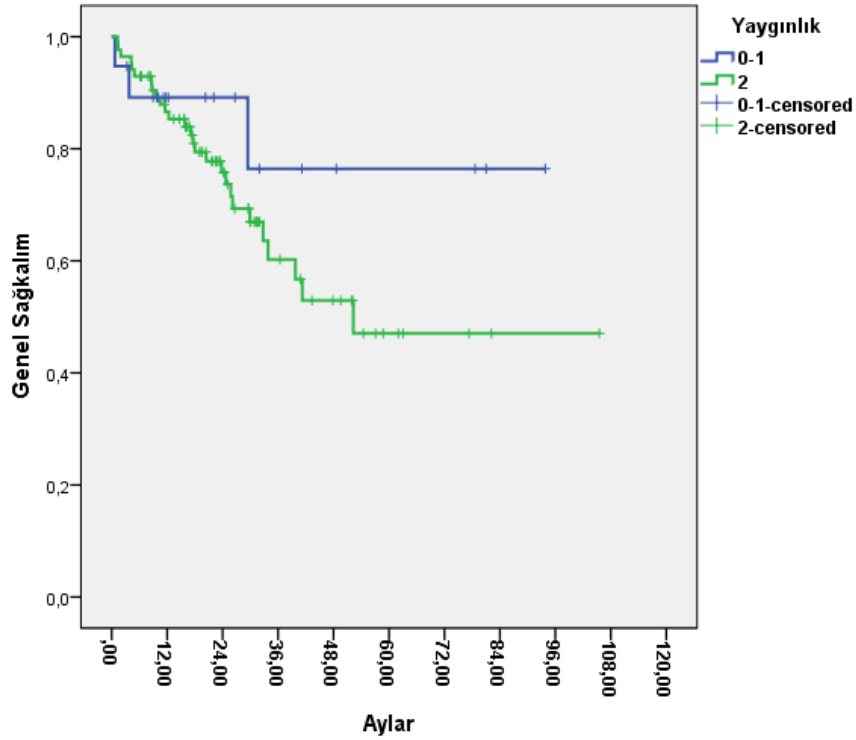
**Tablo 4.11.** SULF2 Ekspresyonu Yaygınlık, Şiddet ve H Skoru Gruplarına Göre 1 ve 3 Yıllık Progresyonsuz ve Genel Sağkalım Oranları

	Progresyonsuz Sağkalım		p
	1 yıllık (%)	3 yıllık (%)	
<b>Yaygınlık</b>			0,250
<b>0</b>	100	100	
<b>&lt;%50</b>	85	64	
<b>&gt;%50</b>	81	63	
<b>Şiddet</b>			0,142
<b>0</b>	100	100	
<b>1</b>	82	61	
<b>2</b>	77	69	
<b>H Skoru</b>			0,439
<b>0-8</b>	84	64	
<b>&gt;8</b>	77	69	
	Genel Sağkalım		p
	1 yıllık (%)	3 yıllık (%)	
<b>Yaygınlık</b>			0,271
<b>0 - &lt;%50</b>	89	76	
<b>&gt;%50</b>	87	60	
<b>Şiddet</b>			0,317
<b>0-1</b>	89	66	
<b>2</b>	82	53	
<b>H Skoru</b>			0,317
<b>0-8</b>	89	66	
<b>&gt;8</b>	82	53	

SULF2 ekspresyonu yaygınlığı yüksek (>%50) ve düşük (0 ve <%50) olarak 2 grupta analiz edildi. SULF2 ekspresyon yaygınlığına göre gruplandırma yapıldığında genel sağkalım farkı izlenmedi (p=0,271) (Şekil 4.13-14). SULF2 ekspresyon yaygınlığı yüksek olarak adlandırılan grupta genel sağkalım daha düşük olmakla birlikte fark anlamlı değildi. Sağkalım eğrileri arasında belirgin fark olmakla birlikte ekspresyon yaygınlığı düşük olan grupta gerçekleşen olay sayısının ve bu gruptaki hasta sayısının nispeten az olması dolayısıyla fark izlenmediği düşünüldü.

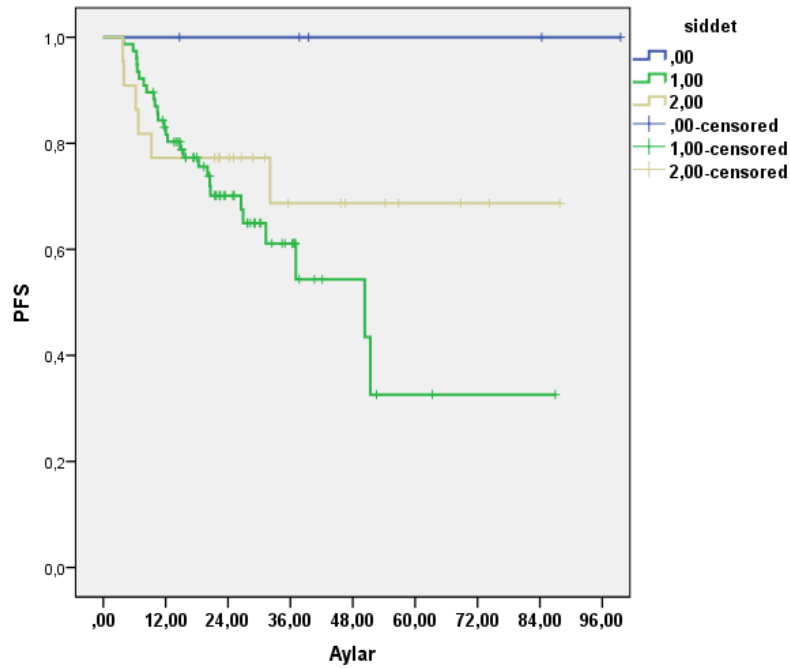


Şekil 4.13. SULF2 Ekspresyon Yaygınlığı ve Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi



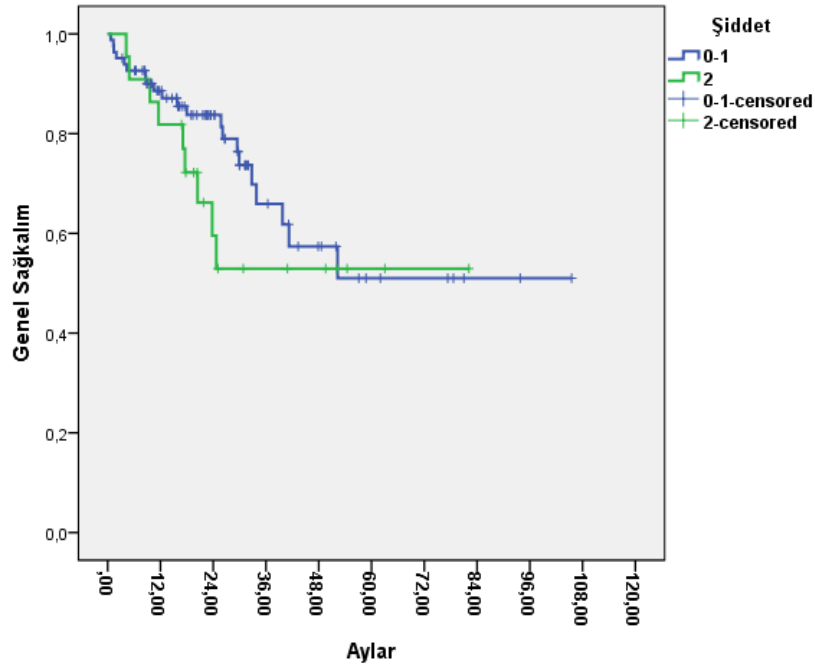
Şekil 4.14. SULF2 Ekspresyon Yaygınlığı ve Genel Sağkalım İlişkisi

SULF2 ekspresyon şiddeti yüksek (2) ve düşük (0 ve 1) olarak 2 grupta analiz edildi (Şekil 4.15-16). SULF2 ekspresyon şiddetine göre şiddetli boyanma izlenen hastalarda istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte gruplar arasında sağkalım farkı gözlemlendi ( $p=0,317$ ). Şiddetli boyanma paterni gösteren hastalarda sağkalım farkı özellikle 10.ncu aydan sonra belirgin olarak azalmaktaydı. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamasının nedenleri olarak hasta sayısı ve gerçekleşen olay sıklığındaki azlık olduğu düşünüldü.



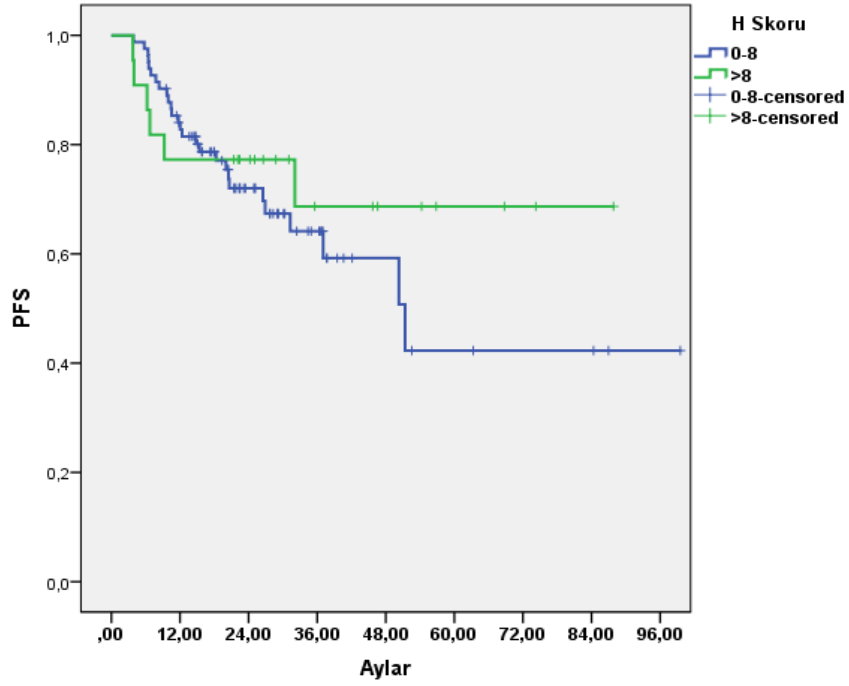
Şekil 4.15. SULF2 Ekspresyon Şiddeti ve Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi



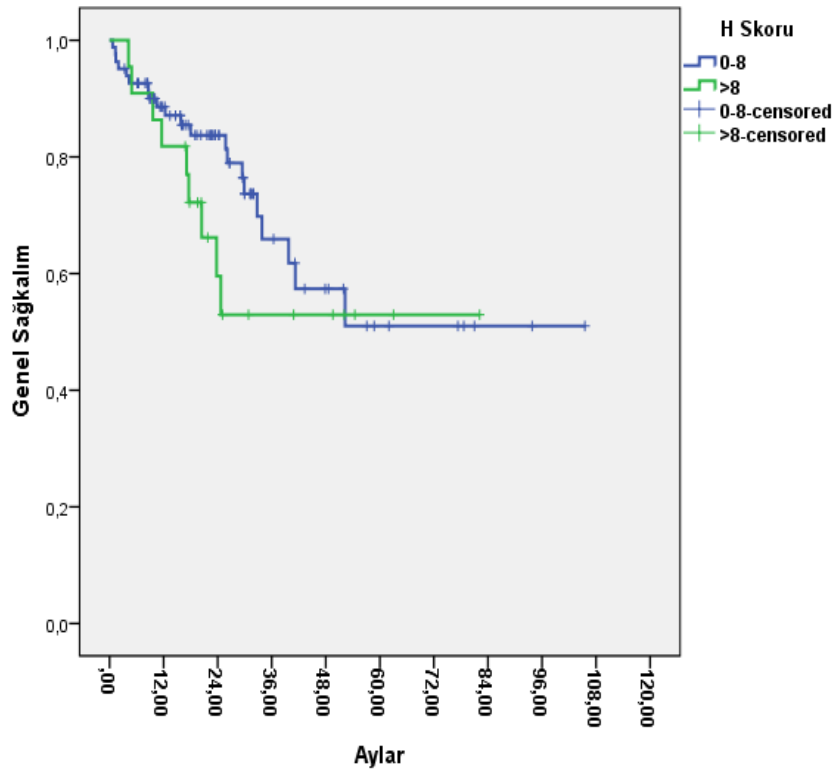


**Şekil 4.16.** SULF2 Ekspresyon Şiddeti ve Genel Sağkalım İlişkisi

H skorlamasına göre değerlendirildiğinde H skoru 9 ve üzeri olan hastalarda genel sağkalım H skoru <9 olan hastalara göre daha kötü olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi ( $p=0,317$ ) (Şekil 4.17-18). Diğer genel sağkalım analizi yapılan gruplardakine benzer olarak H skoruna göre yapılan analizlerde de sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte H skoru yüksek olan grupta diğerlerine göre sağkalım daha kötü olarak izlendi.



Şekil 4.17. SULF2 H Skoru ve Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi Sağkalım İlişkisi



Şekil 4.18. SULF2 H Skoru ve Genel Sağkalım İlişkisi

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda toplamda 104 KHDAK tanısı almış hastalara ait veriler analiz edildi. KHDAK'li hastaların demografik ve klinik özellikleri alışıl gelmiş şekilde literatür verileri ile benzer özellikler taşımaktaydı. Hastaların yaklaşık %80'i erkek hastalardan oluşmaktaydı ve erkek hastalar kadınlara göre daha ileri yaşta tanı almışlardı. En sık izlenen histolojik alt tip, son yıllarda ülkemizde de sıklığı giderek artan ve Batı toplumlarında benzer bir sıklığa ulaşma eğiliminde olan adenokanserdi. Yine literatürdeki verilerle benzer şekilde akciğer adenokanserli hastalarda sigara içmemiş hasta oranları skuamöz hücreli kanser tanısı almış hastalara oranla daha yüksek bulundu. Lokalizasyon olarak adenokanserli hastalarda primer tümör lokalizasyonu sıklıkla periferik yerleşimliken, skuamöz hücreli kanserli hastalarda tümör santral yerleşimli olma eğilimindeydi.

Hastalık evresi açısından çalışmamızdaki hastalar değerlendirildiğinde çalışmada yer alan hastalarda evre 4 hastalığı olan hastalar sayıca daha düşüktü. Bu durum normal hastalık seyri açısından bakıldığında beklenenden daha düşük oranda saptandı. Bu çalışmanın temel amaçlarından biri, aynı zamanda hastalık evresi ile SULF2 ekspresyon düzeyi arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi ve test edilen bu belirtecin evreden bağımsız bir prognostik belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağına belirlenmesiydi. Ancak giriş bölümünde de bahsedildiği üzere metastatik KHDAK tedavisinde son yıllarda tedavi açısından çok sayıda molekül keşfedilmiş ve bu moleküllere yönelik verilen erlotinib ve krizotinib gibi hedefe yönelik tedavi ajanları ve anti PD-1 ve PDL-1 antikoları gibi immunoterapiler sayesinde oldukça yüz güldürücü sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. EGFR, ALK, ROS-1 ve PDL düzeyi gibi hepsi birbirinden farklı teknikler gerektiren bu moleküler belirteçlerin patolojik spesmeninde çalışılması, zaten az miktarda alınan doku örneklerinin daha da azalmasına ve hatta bazı durumlarda bu moleküler belirteçlerin belirlenmesi için bile gerekli olan dokunun yetersiz kalması nedeniyle bakılamamasına neden olmaktadır. İğne biyopsilerinin bu moleküler belirteçlerin değerlendirilmesi için uygun olmaması ve yetersizliği, ayrıca hastaların özellikle skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı almış hastaların ağırlıklı olarak santral yerleşimli tümörler olması nedeniyle bronkoskopik ince iğne biyopsisi, fırça biyopsisi veya sitolojik örnekler üzerinden tanı almış olması, bu nedenle de

çalışmaya alınma kriterlerini karşılayamamaları nedeniyle çalışma dışı kalmalarına neden olmuştur. Bu durum metastatik akciğer kanserli hastaların çalışmamızda daha düşük sayıda hasta ile temsil edilmesine neden olmuştur. Biz, bu durumun çalışmamızı sonuçlarını doğrudan ve dolaylı olarak etkilediğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde cinsiyetin histolojik tiplere göre analizi sonucunda adenokanserli hastaların beklendiği üzere kadınlarda daha sık olduğu sonucuna ulaşıldı (%25 vs %11). Adenokanserli hastalar ve skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı almış hastalar arasında cinsiyet, sigara içme durumu, primer tümörün lokalizasyonu, evre ve tanı anında metastaz varlığı gibi parametrelerin dağılımında istatistiksel anlamlı ve ya anlamlılık sınırında bir farklılık bulunmaktaydı.

Çalışmamızın temel amaçlarından biri KHKDAK tanısı almış hastalarda SULF2 ekspresyon düzeyinin hastalık karakteristikleri ile ilgili arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesiydi. Bu amaçla SULF2 ekspresyonunun yaygınlık, şiddet ve H skoru gibi farklı özellikleri ile hasta demografik özellikleri ve tümör karakterisitikleri arasındaki ilişki incelendi. Bizim çalışmamızda SULF2 ekspresyon yaygınlığının erken evre hastalıkta daha yüksek bulunduğu, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa bile skuamöz hücreli kanser tanısı almış hastalar ile karşılaştırıldığında, adenokanserli hastalarda SULF2 ekspresyon yaygınlık ve şiddetinin daha yüksek oranda olduğu dikkat çekmektedir. SULF2 ekspresyon şiddetinin yüksek oranda olduğu hastalarda ise kadınlarda daha yüksek sıklıkta pozitiflik dikkati çeken bir diğer noktaydı. Ancak yaş, sigara içme durumu, cinsiyet, ECOG performans durumu, tanı anındaki CEA düzeyi, tanı anındaki metastaz varlığı, izlemde progresyon gelişmesi ve izlemde metastaz gelişme sıklıkları ile SULF2 ekspresyon yaygınlık yüzdesi, şiddeti ve H skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı.

SULF2 ile ilgili daha önce yapılan çalışma sonuçlarından, SULF2'nin birçok kanserin patogenezinde rol alabileceği ve prognostik bir önemi olabileceği ortaya atılmıştır. SULF2'nin akciğer kanseri oluşumundaki rolünü inceleyen ve ilk olarak 2010 yılında Lemjabbar-Alaoui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal akciğer dokusuna oranla gerek adenokanser gerekse skuamöz hücreli akciğer kanserli tümör dokularında SULF2 ekspresyon düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (87). Bu sonuçlar, aynı araştırmacı ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı başka bir çalışmada

toplam 93 KHDAK'li tümör dokusunun 73'ünde SULF2 ekspresyonunun artmış olduğu gösterilerek desteklenmiştir. Ayrıca bahsi geçen ikinci çalışmada SULF2 ekspresyon düzeyindeki artışın adenokanserli olgularla karşılaştırıldığında skuamöz hücreli kanserlerde daha yüksek oranda olduğu ortaya konmuştur (88).

Akciğer kanseri patogenezinde SULF2'nin rolünü değerlendiren 2010 tarihli ilk çalışmada, insan bronşiyal epitel hücrelerinin sigara dumanının sıvı özütüne maruz bırakılarak transformasyon göstermesi sağlanan ve farelere enjekte edildiğinde tümör oluşturan hücre hatları da incelenmiştir. Geliştirilen hücre hatlarında yüksek düzeyde SULF2 ekspresyonu gösterilirken, bu hücrelerin köken aldığı hücrelerde minimal ekspresyon izlenmiştir. Araştırmacılara bu durum, sigaranın SULF2 ekspresyonunu indüklediğini düşündürmüştür (87). Aynı çalışmada, SULF2'nin hücre transformasyonuna neden olabileceği ve tam bir tümörojenik etkiden ziyade var olan transformik yapıyı indüklediği anlaşılmıştır. Bu çalışmada akciğer kanserli hücre hattında SULF2 *knockdown*'u ya da enzimatik aktivitesinin inhibe edilmesinin otokrin *Wnt* sinyalizasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (87). Bu sonuçlar SULF2'nin hücre büyümesi üzerindeki etkilerini ligand bağımlı *Wnt-β katenin* sinyalizasyonu üzerinden düzenlediğini düşündürmektedir.

Literatürde KHDAK ve SULF2 ile ilgili yapılan çok az sayıda çalışma vardır. Bizi bu çalışmayı yapmak için teşvik eden, Lemjabbar-Alaoui ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan ve KHDAK hastaların tümör dokularında immünohistokimyasal olarak SULF2 ekspresyonu ve kanda SULF2 düzeyinin değerlendirildiği çalışmadır (88). Bu çalışmada rezeke edilmiş toplam 93 KHDAK tümör dokusunda SULF2 ekspresyonunun (tümör veya stromal hücreler) %82 olduğu saptanmıştır. Epidermoid karsinomların %100'ünde, adenokarsinomların %60'ında pozitiflik saptanmıştır. Tümör hücrelerinde boyanmaya bakıldığında adenokarsinomda %19 boyanma görülürken skuamöz hücreli kanserde %94 oranında; stromal hücrelerde adenokarsinomda %50, skuamöz hücreli kanserde %88 oranında boyanma izlenmiştir. Ayrıca, SULF2 boyanmasının histolojik tipe göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Epidermoid karsinomlarda daha yüksek ortalama yüzde (50,5% vs. 8,1% ;  $p < 0,0005$ ) ve daha yüksek yoğunlukta (1,7 vs. 0,3;  $p < 0,0005$ ) boyanma saptanmıştır (88).

Bahsi geçen çalışmada ayrıca SULF2 ekspresyon düzeyi ile KHDAK hastalarında evre ile bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Cerrahi öncesi alınan kan örneklerinden bakılan SULF2 düzeyinin erken evre hastalığı olanlarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Plazma SULF2 düzeyinin ilk olarak değerlendirildiği bu çalışmada erken evre hastaların plazma SULF2 düzeyleri  $1024,2 \pm 82,8$  pg/ml olarak saptanmıştır. Bununla birlikte plazma SULF2 düzeyinin yaş ile de ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Yaş arttıkça plazma SULF2 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (88).

Bu çalışmada ayrıca tümör ve plazma SULF2 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tümörlerinde SULF2 ekspresyonu olan hastaların olmayanlara göre plazma SULF2 düzeyinin anlamlı olarak ( $p = 0,0003$ ) daha yüksek çıktığı görülmüştür (88). Ayrıca, 16 sağlıklı insandan alınan kan ile plazma SULF2 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Sağlıklı kişilere göre KHDAK'li hastalarda plazma SULF2 protein düzeyinin daha yüksek çıktığı görülmüştür ( $1024,2 \pm 82,8$  pg/ml vs.  $574,1 \pm 78,15$  pg/ml) (88). Bu nedenle SULF2 ekspresyonunun erken tanıda kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak bizim çalışmamız patolojik spesmenlerin retrospektif incelemesi şeklinde olması münasebetiyle serum SULF2 değerlerine bakılmamıştır. Bu nedenle serum ve tümör dokusundaki SULF2 düzeylerini karşılaştırmak mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda SULF2 ekspresyon yaygınlığı, şiddeti ve H skoru ile progresyonsuz ve genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve SULF2'nin prognostik bir özelliği olup olmadığı araştırılmıştır. Her ne kadar metastatik hasta sayısının çalışmamızda diğer evredeki hastalara göre sayıca düşük olması ve bu nedenle de sağkalım özellikle de genel sağkalım için olay sayısının düşük olması çalışmamızın en önemli sorunlarından biridir. Bizim çalışmamızda hasta özellikleri dikkate alındığında hastalık evresinin sağkalım için prognostik bir faktör olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. İleri evre olgularda hem progresyonsuz hem de genel sağkalım daha kötü seyretmekle birlikte erken evre ve lokal evre hastalıkta sağkalım sonuçları nispeten daha iyi bulunmuştur.

SULF2 ekspresyonu yaygınlık, şiddet ve H skoru gruplarına göre progresyonsuz sağkalım açısından gruplar incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı gözlenmedi. Ancak progresyonsuz sağkalım eğrileri dikkatle incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa da SULF2 ekspresyonu yaygınlığı, şiddeti ve H skoru yüksek olan gruplarda progresyonsuz sağkalım eğrilerinin daha kötü oldukları dikkat

çekmektedir. Her 3 grupta da yani SULF2 ekspresyonu yaygınlığının yüksek olduğu, şiddet ve H skorunun yüksek izlendiği hasta gruplarında progresyonsuz sağkalım eğrileri daha kötü seyretmektedir. Benzer şekilde gruplar arasında genel sağkalım açısından da istatistiksel anlamlı bir sağkalım farkı gösterilememiştir. Ancak yine ekspresyon yaygınlık, şiddet ve H skoru yüksek olan gruplarda genel sağkalım nispeten daha kötü bulunmuştur. Nitekim 1 yıllık sağkalım oranları ile karşılaştırıldığında 3 yıllık sağkalım oranlarında yaklaşık %20-40 arasında bir azalma olduğu dikkat çekmektedir. Sağkalım eğrileri arasında belirgin fark olmakla birlikte toplam hasta sayısının ve izlenen olay sayısının az olması dolayısıyla fark izlenmediği düşünülmektedir.

Daha önce yapılan çalışma sonuçları incelendiğinde SULF2 ile sağkalım arasında bir ilişki olduğu, dolayısı ile SULF2 ekspresyonunun prognostik bir faktör olduğu görülmektedir (88). Önceki çalışmada, tüm hastalarda tümör ya da stromal SULF2 pozitifliğinin ölüm riskini %42 arttırdığı ancak bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı belirtilmiştir (p=0.39). Yaş, cinsiyet, ırk, histolojik tip, evre ve neoadjuvan tedaviye göre düzeltme yapıldıktan sonra SULF2 ekspresyon eden adenokanserli hastalarda ölüm riskinde %31 artış saptanmasına rağmen; skuamöz hücreli kanserli hastalarda ölüm riskinde %89 (p=0.02) azalma gösterilmiştir (88). Ayrıca, Tessema ve arkadaşları tarafından SULF2 metilasyonunun rezeksiyon yapılmış akciğer adenokarsinomlu hastalarda ve ileri evre hastalığı olup standart kemoterapi alan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır (103).

Tümör dokusunda immunohistokimyasal olarak SULF2 ekspresyonunun değerlendirilmesi akciğer kanseri dışında birçok tümörde de yapılmıştır. Fakat yapılan değerlendirmelerin çoğu tanısal amaçtan ziyade prognostik amaçlıdır. Hücre hatlarında ve tümör dokularında bakılan yüksek SULF2 ekspresyonunun genel olarak sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür ve kötü prognostik belirteç olduğu düşünülmüştür (7, 78).

Pankreas adenokarsinom tümör dokularında SULF2 ekspresyonunun, tümörlerin %60 'ında pozitif saptandığı ve bu pozitifliğin tümör evresi ve perinöral invazyon ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (94). Yine hepatoselüler karsinomda SULF2 ekspresyonunun yüksek olduğu hastalarda cerrahi sonrası nüksün daha yüksek olduğu ve bu hastalarda sağkalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir (89). Baş ve boyun kanserlerinde SULF2 ekspresyonunun %57'sinde pozitif olduğu ve bu

pozitifliğin ileri evrede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tükürükte SULF2 pozitifliğinin kanserli grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (91). Benzer şekilde prostat kanserinde ve multiple myelom ücrelerinde SULF2 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir (7, 99). Birçok kanserde yüksek ekspresyonun ileri evre ile ilişkisi gösterilirken renal hücreli karsinomda ise düşük SULF2 ekspresyonunun ileri evre, yüksek SULF2 ekspresyonunun erken evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (98).

Gerek bizim çalışmamız gerekse daha önce yapılmış olan sınırlı sayıda çalışma sonuçları SULF2'nin akciğer kanserinin erken tanısında biyobelirteç olarak kullanılmasıyla ilgili olabileceğini düşündürmekle birlikte çalışma sonuçları arasında çelişen noktalar bulunmaktadır. Örneğin genel olarak skuamöz hücreli kanserlerde SULF2 ekspresyonu yüksek bulunmakla birlikte bizim çalışmamızda adenokanserli hastalarda daha yüksek oranda eksprese edildiği görülmektedir. Ayrıca prognostik açıdan da SULF2 ekspresyonunun önemli bir parametre olabileceği fikri uyanmaktadır. Genel anlamda SULF2 yüksek eksprese edilen olgularda sağkalım sonuçlarının daha kötü olduğu söylenebilir. Bizim çalışmaya başlarken temel hipotezimizlerden biri SULF2 ekspresyonunun özellikle adenokanser ve skuamöz hücreli kanser ayırımını yapıp yapamayacağı konusundaki rolünün araştırılmasıydı. Ancak sonuçlarımız net bir şekilde bu ayırımın yapılamadığını göstermektedir. Bununla birlikte hastalık prognozunu belirlemedeki rolü de mevcut elde edilen sonuçlarla hala tartışılır kalmaktadır. Çalışmanın sağkalım sonuçlarının istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olması bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılması öngörülen çok değişkenli analize engel teşkil etmektedir.

Tabi ki bu durumun en önemli sebebi çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Öncelikle alt grupların değerlendirilmesi için hasta sayısının yeterli olup olmadığı tartışılacak en önemli konudur. Ancak özellikle metastatik hasta sayısının yukarıda bahsedilen nedenlerle az olması en önemli sorunlardan biridir. Bir diğer önemli sorun ise çalışmanın retrospektif olarak mevcut doku örneklerinin parafin bloklarından yapılmış olmasıdır. Yeterli doku örneği olmayan hastaların çalışma dışında kalmış olması özellikle hasta sayısının düşük olmasına neden olmuştur. Bununla birlikte çalışmadaki hastaların başta yanıt durumları olmak üzere, klinik bilgisi ve takibi



yetersiz olan hastaların çalışma dışı kalmış olması da çalışmamızın gücünü azaltan bir diğer neden olarak sayılabilir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmadan elde edilen sonuç ve öneriler şunlardır:

- ✓ Çalışmada değerlendirilen 104 KHDAK'li tümör dokusunun %56,7'si adenokarsinom, %43,7'si ise skuamöz hücreli karsinom histolojisindedir. SULF2 ekspresyon yaygınlığı, şiddeti ve H skorlarına bakıldığında hiçbirinde skuamöz ve adenokarsinom açısından belirgin fark saptanmamıştır. Üç parametrenin de her iki tümörde benzer oranlarda olduğu görülmüştür. Bu durum SULF2 ekspresyon düzeyinin akciğer adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom alt tip ayrımında kullanışlı bir biyobelirteç olmadığını düşündürmektedir. İstatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte adenokanserli hastalarda %50'nin üzerinde SULF2 ekspresyon yaygınlığı skuamöz hücreli kanserli hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (%60 vs %40, p=0,18).
- ✓ Tümör evrelerine göre SULF2 ekspresyon düzeyinin değerlendirilmesi sonucunda erken evre hastalıkta tümörde daha yaygın boyanma görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( p=0,039). H skoru ve boyanma şiddeti ile evre arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir.
- ✓ Tanı anındaki yaş, sigara içme durumu, ECOG performans durumu, tanı anındaki CEA düzeyi, tanı anında metastaz varlığı, izlemde progresyon gelişmesi ve izlemde metastaz sıklığı ile SULF2 ekspresyon yaygınlığı, şiddeti ve H skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fakat istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte skuamöz kanserli hastalarda SULF2 ekspresyon şiddeti sıklığı adenokanserli hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (%55 vs %45, p=0,087).
- ✓ Progresyonsuz sağkalım açısından gruplar incelendiğinde SULF2 ekspresyon yaygınlığı, şiddeti ve H skoruna göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı gözlenmemiştir (p değerleri sırasıyla; 0,250; 0,142; ve 0,439). Ancak progresyonsuz sağkalım eğrileri dikkatle incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa da SULF2 ekspresyon yaygınlığı, şiddeti ve H skoru

yüksek olan gruplarda progresyonsuz sağkalım eğrilerinin daha kötü oldukları dikkat çekmektedir. Benzer durum genel sağkalım analizlerinde de gösterilmiştir.

- ✓ Tüm elde edilen bu veriler ile daha önce yapılmış olan sınırlı sayıdaki çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında, SULF2 ekspresyonunun akciğer adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom alt tiplendirilmesinde kullanışlı bir biyobelirteç olmadığı fakat prognostik öneminin olabileceği düşünülmüştür. Bu sonuçların daha geniş hasta sayısının olduğu ve alt grup analizi için yeterli homojenitenin sağlandığı iyi tasarlanmış prospektif çalışmaların sonuçları ile desteklenmesi gerektiği aşikârdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Husain AN. Robbins Temel Patoloji, Akciğer Tümörleri. 9th ed. İstanbul: Elsevier; 2014.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
4. Roh MS. Molecular pathology of lung cancer: current status and future directions. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2014;77(2):49-54.
5. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, 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(9):1243-60.
6. Ghosh D. Human sulfatases: a structural perspective to catalysis. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(15):2013-22.
7. Bret C, Moreaux J, Schved J-F, Hose D, Klein B. SULFs in human neoplasia: implication as progression and prognosis factors. *Journal of Translational Medicine.* 2011;9(1):72.
8. World Health Organization. The top 10 causes of death globally 2015 [cited 2017 10 Haziran]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara; 2017.
11. Türk Toraks Derneği. Akciğer Kanseri Yol Haritası. 2016 Şubat 2016.
12. Leora Horn CML, David H. Johnson. Neoplasm of the Lung. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. p. 506-22.
13. Surgeon General Report. Smoking and Health.; 1964.
14. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ.* 2000;321(7257):323-9.
15. Surgeon General Report. The Health Benefits of SMOKING CESSATION. 1990.
16. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer.* 2001;91(6):876-87.

17. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(4):341-50.
18. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *American Journal of Public Health*. 1987;77(4):425-31.
19. 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(7431):72.
20. 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.
21. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA*. 2005;294(12):1505-10.
22. Lee PN. Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. *Occupational and environmental medicine*. 2001;58(3):145-53.
23. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005;330(7485):223.
24. Barone-Adesi F, Chapman RS, Silverman DT, He X, Hu W, Vermeulen R, et al. Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e5414.
25. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, 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). *The Lancet Oncology*. 2013;14(9):813-22.
26. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2005;6(10):773-9.
27. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):392-8.
28. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeboller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;176(7):573-85.
29. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005;93(7):825-33.
30. 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(1):150-7.
31. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic

- society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):244-85.
32. 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.
  33. Filosso PL, Ruffini E, Asioli S, Giobbe R, Macri L, Bruna MC, et al. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis. *Lung Cancer.* 2011;74(1):25-9.
  34. Capelozzi VL. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of lung cancer. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 2009;35(4):375-82.
  35. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Seminars in Roentgenology.* 2005;40(2):90-7.
  36. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira 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(10):1348-59.
  37. Cooper WA, Lam DC, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 5:S479-90.
  38. Alamgeer M, Ganju V, Watkins DN. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(3):394-401.
  39. Boolell V, Alamgeer M, Watkins DN, Ganju V. The Evolution of Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2015;7(3):1815-46.
  40. 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(32):3673-9.
  41. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer.* 2015;87(2):193-200.
  42. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer\*. *Chest.* 2003;123(1):97S-104S.
  43. Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, Surapaneni R, Jackson-Thompson V, Schultz L, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest.* 2010;137(1):68-73.
  44. Riihimaki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer.* 2014;86(1):78-84.

45. 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(5 Suppl):e142S-e65S.
46. Ansari J, Yun JW, Kompelli AR, Moufarrej YE, Alexander JS, Herrera GA, et al. The liquid biopsy in lung cancer. *Genes & Cancer*. 2016;7(11-12):355-67.
47. Koksai D, Aksu F. The review of proposals in the forthcoming 8th TNM classification of lung cancer. *Eurasian Journal of Pulmonology*. 2016.
48. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203.
49. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *Jama*. 2011;306(17):1865-73.
50. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
51. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Lung Cancer Screening. 2016.
52. Vansteenkiste J, Crino L, Doooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1462-74.
53. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(1):33-8.
54. Hensing TA, Salgia R. Molecular biomarkers for future screening of lung cancer. *J Surg Oncol*. 2013;108(5):327-33.
55. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe*. 2012;9(2):112-21.
56. Kerr KM, Nicolson MC. Prognostic factors in resected lung carcinomas. *EJC Suppl*. 2013;11(2):137-49.
57. Zimmermann FB. Prognostic Factors in Lung Cancer. In: Jeremić B, editor. *Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 411-20.
58. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(11):1223-30.
59. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2010;5(5):620-30.

60. Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):175-83.
61. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration*. 2004;71(2):170-3.
62. Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, Kuai S, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis. *Clinics*. 2015;70(7):524-30.
63. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NSCLC guideline. 2017.
64. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis 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(15):2553-62.
65. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;76(6):1782-8.
66. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;60(3):615-22; discussion 22-3.
67. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, 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(34):5506-18.
68. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-9.
69. Wang EH, Corso CD, Rutter CE, Park HS, Chen AB, Kim AW, 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(25):2727-34.
70. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2006;7(9):719-27.
71. Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2100-5.



72. Liang J, Bi N, Wu S, Chen M, Lv C, Zhao L, 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(4):777-83.
73. Stefanou D, Stamatopoulou S, Sakellaropoulou A, Akakios G, Gkiaouraki M, Gkeka D, et al. Bevacizumab, pemetrexed and carboplatin in first-line treatment of non-small cell lung cancer patients: Focus on patients with brain metastases. *Oncology Letters*. 2016;12(6):4635-42.
74. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):239-46.
75. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Jr., Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3488-515.
76. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2014;6(3):101-14.
77. Morimoto-Tomita M, Uchimura K, Werb Z, Hemmerich S, Rosen SD. Cloning and characterization of two extracellular heparin-degrading endosulfatases in mice and humans. *J Biol Chem*. 2002;277(51):49175-85.
78. Rosen SD, Lemjabbar-Alaoui H. Sulf-2: an extracellular modulator of cell signaling and a cancer target candidate. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(9):935-49.
79. Ai X, Do AT, Lozynska O, Kusche-Gullberg M, Lindahl U, Emerson CP, Jr. QSulf1 remodels the 6-O sulfation states of cell surface heparan sulfate proteoglycans to promote Wnt signaling. *J Cell Biol*. 2003;162(2):341-51.
80. Lamanna WC, Frese MA, Balleininger M, Dierks T. Sulf loss influences N-, 2-O-, and 6-O-sulfation of multiple heparan sulfate proteoglycans and modulates fibroblast growth factor signaling. *J Biol Chem*. 2008;283(41):27724-35.
81. Lamanna WC, Baldwin RJ, Padvá M, Kalus I, Ten Dam G, van Kuppevelt TH, et al. Heparan sulfate 6-O-endosulfatases: discrete in vivo activities and functional cooperativity. *Biochem J*. 2006;400(1):63-73.
82. Uchimura K, Morimoto-Tomita M, Bistrup A, Li J, Lyon M, Gallagher J, et al. HSulf-2, an extracellular endoglucosamine-6-sulfatase, selectively mobilizes heparin-bound growth factors and chemokines: effects on VEGF, FGF-1, and SDF-1. *BMC Biochem*. 2006;7:2.
83. Morimoto-Tomita M, Uchimura K, Rosen SD. Novel Extracellular Sulfatases Potential Roles in Cancer. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*. 2003;15(83):159-64.

84. Lai J, Chien J, Staub J, Avula R, Greene EL, Matthews TA, et al. Loss of HSulf-1 up-regulates heparin-binding growth factor signaling in cancer. *J Biol Chem*. 2003;278(25):23107-17.
85. Lai J-p, Chien JR, Moser DR, Staub JK, Aderca I, Montoya DP, et al. hSulf1 sulfatase promotes apoptosis of hepatocellular cancer cells by decreasing heparin-binding growth factor signaling. *Gastroenterology*. 2004;126(1):231-48.
86. Lai JP, Sandhu DS, Shire AM, Roberts LR. The tumor suppressor function of human sulfatase 1 (SULF1) in carcinogenesis. *J Gastrointest Cancer*. 2008;39(1-4):149-58.
87. Lemjabbar-Alaoui H, van Zante A, Singer MS, Xue Q, Wang YQ, Tsay D, et al. Sulf-2, a heparan sulfate endosulfatase, promotes human lung carcinogenesis. *Oncogene*. 2010;29(5):635-46.
88. Lui NS, Yang YW, van Zante A, Buchanan P, Jablons DM, Lemjabbar-Alaoui H. SULF2 Expression Is a Potential Diagnostic and Prognostic Marker in Lung Cancer. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148911.
89. Lai JP, Sandhu DS, Yu C, Han T, Moser CD, Jackson KK, et al. Sulfatase 2 up-regulates glypican 3, promotes fibroblast growth factor signaling, and decreases survival in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47(4):1211-22.
90. Morimoto-Tomita M, Uchimura K, Bistrup A, Lum DH, Egeblad M, Boudreau N, et al. Sulf-2, a Proangiogenic Heparan Sulfate Endosulfatase, Is Upregulated in Breast Cancer. *Neoplasia*. 2005;7(11):1001-10.
91. Flowers SA, Zhou X, Wu J, Wang Y, Makambi K, Kallakury BV, et al. Expression of the extracellular sulfatase SULF2 is associated with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncotarget*. 2016;7(28):43177-87.
92. Vicente CM, Lima MA, Nader HB, Toma L. SULF2 overexpression positively regulates tumorigenicity of human prostate cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2015;34:25.
93. Hur K, Han TS, Jung EJ, Yu J, Lee HJ, Kim WH, et al. Up-regulated expression of sulfatases (SULF1 and SULF2) as prognostic and metastasis predictive markers in human gastric cancer. *J Pathol*. 2012;228(1):88-98.
94. Alhasan SF, Haugk B, Ogle LF, Beale GS, Long A, Burt AD, et al. Sulfatase-2: a prognostic biomarker and candidate therapeutic target in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2016;115(7):797-804.
95. Zhu C, He L, Zhou X, Nie X, Gu Y. Sulfatase 2 promotes breast cancer progression through regulating some tumor-related factors. *Oncol Rep*. 2016;35(3):1318-28.
96. Gill RB, Day A, Barstow A, Liu H, Zaman G, Dhoot GK. Sulf2 gene is alternatively spliced in mammalian developing and tumour tissues with functional implications. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;414(3):468-73.
97. Jung C-H, Ho J-N, Park JK, Kim EM, Hwang S-G, Um H-D. Involvement of SULF2 in  $\gamma$ -irradiation-induced invasion and resistance of cancer cells by inducing IL-6 expression. *Oncotarget*. 2016;7(13):16090-103.

98. Kumagai S, Ishibashi K, Kataoka M, Oguro T, Kiko Y, Yanagida T, et al. Impact of Sulfatase-2 on cancer progression and prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2016;107(11):1632-41.
99. Jianlei Lu FZ, Beibei Sun, Chao Wang2016. Up-regulation of SULF2 is associated with a poor prognosis of patients with prostate cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology.* 2016.
100. Solari V, Borriello L, Turcatel G, Shimada H, Sposto R, Fernandez GE, et al. MYCN-dependent expression of sulfatase-2 regulates neuroblastoma cell survival. *Cancer Res.* 2014;74(21):5999-6009.
101. Dhoot GK, Gustafsson MK, Ai X, Sun W, Standiford DM, Emerson CP, Jr. Regulation of Wnt signaling and embryo patterning by an extracellular sulfatase. *Science (New York, NY).* 2001;293(5535):1663-6.
102. Nawroth R, van Zante A, Cervantes S, McManus M, Hebrok M, Rosen SD. Extracellular sulfatases, elements of the Wnt signaling pathway, positively regulate growth and tumorigenicity of human pancreatic cancer cells. *PLoS One.* 2007;2(4):e392.
103. Tessema M, Yingling CM, Thomas CL, Klinge DM, Bernauer AM, Liu Y, et al. SULF2 methylation is prognostic for lung cancer survival and increases sensitivity to topoisomerase-I inhibitors via induction of ISG15. *Oncogene.* 2012;31(37):4107-16.

## 8. EKLER

### Ek 1. Araştırma için Alınan Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 374

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 14 MART 2017 SALI  
**Toplantı No** : 2017/07  
**Proje No** : GO 17/192 (Değerlendirme Tarihi: 28.02.2017)  
**Karar No** : GO 17/192- 10

Üniversitemiz Kanser Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Saadettin KILIÇKAP' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. Sevgen ÖNDER, Arş. Gör. Dr. Orkun AKMAN ile birlikte çalışacakları, Arş. Gör. Dr. Hakan TABAN' ın uzmanlık tezi olan, GO 17/192 kayıt numaralı, "*Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Tanı, Tedavi Yanıtı ve Prognoz Tayininde SULF2 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |   |  |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan)     | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)      |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye)   | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)          |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye)     | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)            |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye)        | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)        |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)      |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)      | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)      | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)         |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)    | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye)        |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)  | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye)                |

## Ek-2: Veri Toplama Formu

## Vaka kayıt formu

Doldurulma tarihleri \_/~/\_\_

<b>Hasta bilgileri</b>		<b>Kod:</b> _____
<b>Ad - Soyad</b>		Bakılacak patoloji kodu: _____
<b>Yaş - Cinsiyet</b>		
<b>Dosya No</b>		Dış merkez <input type="checkbox"/> Hacettepe <input type="checkbox"/>
<b>Doğum yeri/Doğum tarihi</b>	/ / /	Son ziyaret tarihi _/~/__
<b>Tanı tarihi</b>		<b>Prognoz:</b> Sağ <input type="checkbox"/> Ölü <input type="checkbox"/>
<b>KHDAK tipi</b>	Adeno <input type="checkbox"/> Skuamöz <input type="checkbox"/>	
<b>Sigara:</b> Hiç içmemiş <input type="checkbox"/> İçiyor <input type="checkbox"/> Ex-smoker <input type="checkbox"/> Kaç yıldır içmemiş _____ Bilinmiyor <input type="checkbox"/>		
<b>Ak toprak maruziyeti:</b> Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/>		
<b>Başvuru şikayeti:</b>	<b>Başvurusundaki belirti ve bulgular:</b>	
Öksürük <input type="checkbox"/>	Öksürük <input type="checkbox"/>	Kilo Kaybı <input type="checkbox"/>
Dispne <input type="checkbox"/>	Dispne <input type="checkbox"/>	Hiperkalsemi <input type="checkbox"/>
Göğüs ağrısı <input type="checkbox"/>	Göğüs ağrısı <input type="checkbox"/>	Hiponatremi <input type="checkbox"/>
Hemoptizi <input type="checkbox"/>	Hemoptizi <input type="checkbox"/>	Horner sendromu <input type="checkbox"/>
Kemik ağrısı <input type="checkbox"/>	Kemik ağrısı <input type="checkbox"/>	SVCS <input type="checkbox"/>
Nörolojik bulgu <input type="checkbox"/>	Clubbing <input type="checkbox"/>	Pleji <input type="checkbox"/>
Disfaji <input type="checkbox"/>	Ateş <input type="checkbox"/>	Konvülsiyon <input type="checkbox"/>
Diğer _____ <input type="checkbox"/>	Diğer _____ <input type="checkbox"/>	
Asemptomatik; X-ray <input type="checkbox"/> BT <input type="checkbox"/>		
<b>Kitle yeri:</b> Sağ <input type="checkbox"/> Sol <input type="checkbox"/>	PET-BT: Maksimum SUV _____	
Süperior sulcus tm <input type="checkbox"/> Periferal tm <input type="checkbox"/> Santral tm <input type="checkbox"/>		
<b>Tanının konulduğu yer:</b> Primer kitle <input type="checkbox"/> Effüzyon <input type="checkbox"/> Metastaz: Organ <input type="checkbox"/> lenf nodu <input type="checkbox"/>		
<b>Tanının konulma şekli:</b> Transtorasik tru-cut <input type="checkbox"/> Transbronşiyal NA <input type="checkbox"/> Forceps biyopsi <input type="checkbox"/> Cerrahi ekzisyon <input type="checkbox"/> İİAB <input type="checkbox"/>		
<b>Bakılacak preparat:</b> TT trucut <input type="checkbox"/> Forceps biopsi <input type="checkbox"/> Lenf nodu trucut <input type="checkbox"/> Metastazdan trucut <input type="checkbox"/>		
<b>Cerrahi rezeksiyon:</b> Akciğer <input type="checkbox"/> Lobektomi/Pnömektomi/Wedge Rezeksiyon <input type="checkbox"/> Metastaz <input type="checkbox"/>		
<b>Hücre bloğu:</b> TBNA <input type="checkbox"/> Effüzyon <input type="checkbox"/> Lenf nodu İİAB <input type="checkbox"/> Diğer İİAB <input type="checkbox"/>		
<b>Histoloji:</b>		
CK7 <input type="checkbox"/> CK20 <input type="checkbox"/> TTF-1 <input type="checkbox"/> ALK <input type="checkbox"/> EGFR <input type="checkbox"/> p63 <input type="checkbox"/> CD56 <input type="checkbox"/> CK5-6 <input type="checkbox"/>		
<b>Diğer histolojik özellik:</b> _____		
<b>SULF2 İHK ekspresyonu:</b> _____		
<b>*Allta yatan kronik hastalıklar:</b>		
KOAH <input type="checkbox"/> FEV1 _____	Kalp yetmezliği <input type="checkbox"/>	Koroner arter hastalığı <input type="checkbox"/>
KBH <input type="checkbox"/>	Bağ doku Hastalığı <input type="checkbox"/>	Kronik Karaciğer Hastalığı <input type="checkbox"/>
DM <input type="checkbox"/>	HT <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/> (Açıklayınız _____)
<b>ECOG:</b>	<b>Charlson Co-morbidity index:</b>	
<b>Tanı Anında Evre-TNM 7</b>	E 0 <input type="checkbox"/> Evre Ia <input type="checkbox"/> Evre Ib <input type="checkbox"/> Evre IIa <input type="checkbox"/> IIb <input type="checkbox"/> Evre IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> Evre IV <input type="checkbox"/>	
<b>Tanı Anında Evre-T</b>	Tis <input type="checkbox"/> T1a <input type="checkbox"/> T1b <input type="checkbox"/> T2a <input type="checkbox"/> T2b <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4 <input type="checkbox"/>	
<b>Tanı Anında Evre-N</b>	N0 <input type="checkbox"/> N1 <input type="checkbox"/> N2 <input type="checkbox"/> N3 <input type="checkbox"/>	
<b>Tanı Anında Evre-M</b>	M0 <input type="checkbox"/> M1a <input type="checkbox"/> M1b <input type="checkbox"/>	
<b>Tanı Anında Evre-TNM 8</b>	E 0 <input type="checkbox"/> Evre Ia <input type="checkbox"/> 1/2/3 <input type="checkbox"/> Ib <input type="checkbox"/> Evre IIa <input type="checkbox"/> IIb <input type="checkbox"/> Evre IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IIIc <input type="checkbox"/> Evre IVA <input type="checkbox"/> IVB <input type="checkbox"/>	
<b>Tanı Anında Evre-T</b>	Tis <input type="checkbox"/> T1a <input type="checkbox"/> T1b <input type="checkbox"/> T1c <input type="checkbox"/> T2a <input type="checkbox"/> T2b <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4 <input type="checkbox"/>	
<b>Tanı Anında Evre-N</b>	N0 <input type="checkbox"/> N1 <input type="checkbox"/> N2 <input type="checkbox"/> N3 <input type="checkbox"/>	
<b>Tanı Anında Evre-M</b>	M0 <input type="checkbox"/> M1a <input type="checkbox"/> M1b <input type="checkbox"/> M1c <input type="checkbox"/>	
<b>Uzak Metastaz varsa;</b>	Akciğer <input type="checkbox"/> Beyin <input type="checkbox"/> Kemik <input type="checkbox"/> Adrenal <input type="checkbox"/> Karaciğer <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
<b>Tümör differansiyasyon</b>	İyi <input type="checkbox"/> Orta <input type="checkbox"/> Kötü <input type="checkbox"/>	
<b>Gross Patoloji</b>	Santral <input type="checkbox"/> Periferal <input type="checkbox"/>	
<b>Neoadjuvan Tedavi aldı mı?</b>	<b>Cerrahi yapıldı mı?</b>	<b>Adjuvan tedavi aldı mı?</b>
Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
Protokol: _____	Tarihi: _/~/__	Protokol: _____
Başlama Tarihi _/~/__	Tutulmuş Lenf Nodu:	Başlama Tarihi _/~/__
Kaç kür: _____	Çıkarılan Lenf Nodu:	Kaç kür: _____
Bitiş Tarihi _/~/__	Cerrahi sınır intakt mı?	Bitiş Tarihi _/~/__
	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>	

