

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



**METASTATİK AKCİĞER ADENOKARSİNOMU TANILI HASTALARDA
LİPOKALİN-2 EKSPRESYONUNUN PREDİKTİF VE PROGNOSTİK DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat AHÇI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yalçın ÇIRAK

Çanakkale 2019

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

METASTATİK AKCİĞER ADENOKARSİNOMU TANILI HASTALARDA
LİPOKALİN-2 EKSPRESYONUNUN PREDİKTİF VE PROGNOTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat AHÇI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yalçın ÇIRAK

Bu çalışma ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2019-2844 sayı
ile desteklenmiştir.

Çanakkale 2019

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr. Serhat Atg. I.'ın **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23.12.2019

TEZ KONUSU BAŞLIĞI
Metastatik Akciğer Adenokarcinomu Tanılı Hastalarda
Lipokalın-2 Ekspresyonunun Prognostik ve Prognoz Değeri

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yakın GİRAK

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

İmzası

Doç. Dr. Yavuz BEYAZIT

.....

Doç. Dr. Yakın GİRAK

.....

Dr. Öğretim Üyesi Mustafa ERGİL

.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 02.11.2020 tarih ve 1.01.02. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan

.....
Dekan

TEŞEKKÜR

4 yıllık iç hastalıkları asistanlık eğitimim süresince bizden bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyerek gelişmemizde büyük emekleri bulunan tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında her zaman bilimsel açıdan destek olan ve deneyimleri ile yol gösteren, çalışma süresince her zaman beni motive eden değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Yalçın ÇIRAK'a,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük emeği olan, daima pozitif olup sevecen yaklaşımı ile bilimsel desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli hocam Dr. Öğretim Üyesi Yasemen ADALI'ya,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarım, hemşireler, sekreter ve sağlık personellerine,

Hayatım boyunca bana daima güvenen, ihtiyacım olan her zaman yanımda olan, bana maddi ve manevi her konuda sabırla destek olup fedakârlıklarını esirgemeyen çok sevdiğim anneme, babama ve ablama sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serhat AHÇI

*asistanlık dönemimde 3 buçuk yıl boyunca bana bir arkadaş ve kardeş gibi olan,
bana ve aileme büyük bir mutluluk veren,
bize karşılıksız sevginin ne demek olduğunu öğreten,
o minik bedeninin içerisinde kocaman bir yürek ve cesaret barındıran,
savaştan ve mücadeleden asla vazgeçmeyen,
kısa bir süre önce aramızdan ayrılarak ebediyete intikal eden ve huzura kavuşan canım
kuşum Julian'e ithaf edilmiştir...*

ÖZET

Metastatik Akciğer Adenokarsinomu Tanılı Hastalarda Lipokalin-2 Ekspresyonunun Prediktif Ve Prognostik Değeri

Giriş ve Amaç: Akciğer kanseri, dünyada erkeklerde en sık görülen kanser ve kanser nedeni ölümlerin en sık nedeni, kadınlarda ise en sık görülen üçüncü kanser ve kanser nedeni ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Patolojik olarak küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak iki ayrı kategoriye ayrılmıştır. Adenokarsinom, küçük hücre dışı akciğer kanseri grubunda yer alır ve %40'tan daha fazla oranı ile tüm akciğer kanserlerinin en sık görülen alt tipidir. Lipokalin-2 (NGAL-nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin), vücutta birçok hücre tarafından salınan ve çeşitli fizyolojik fonksiyonları olan bir moleküldür. Kanser dokusunda eksprese edilen Lipokalin-2 molekülü ile bazı kanser tipleri açısından pro- veya anti-kanser etkinin ortaya çıktığı öne sürülmüştür. Bu çalışma ile metastatik akciğer adenokarsinomu tanılı hastalarda tümör dokusunda eksprese edilen Lipokalin-2 düzeyleri ile hastalık progresyonu arasındaki ilişkinin; pemetreksed (akciğer adenokanserinde kullanılan standart sitotoksik kemoterapi ilacı) tedavisine verdikleri cevapların, genel sağkalımlarının ve progresyonsuz sağkalımlarının ileri istatistiksel yöntemlerle incelenmesi amaçlanmaktadır.

Materyal-Method: Çalışmaya Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda metastatik akciğer adenokarsinomu tanısı nedeniyle takip edilen 23 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tümör ve metastazı temsil eden parafin blokları hastanemiz patoloji arşivinden seçilerek 4 mikron kalınlığında kesitler alınmış ve Leica Bond Max tam otomatik immünohistokimya cihazında Anti-Lipokalin-2 antikoru ile uygun olarak boyanmıştır. Hastaların arşivdeki dosyaları geriye dönük olarak değerlendirilmiş ve metastatik hastaların konvansiyonel pemetreksed kemoterapi tedavisine verdikleri cevaplar, progresyona kadar geçen süre (progression free survival -PFS) ve genel sağkalım (overall survival -OS) süreleri belirlenmiştir. Boyanan kesitler boyanma frekansı ve boyanma yoğunluğu açısından Olympus BX46 ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Veriler SPSS istatistik programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Pemetreksed tedavisine yanıtı olmayan 12 hastanın 7'sinde (%58) Lipokalin-2 ekspresyonu negatif, yanıt olan 11 hastanın 9'unda (%82) ise Lipokalin-2 ekspresyonu pozitif olarak saptandı. Ki-kare testi sonucunda p değeri 0.049 ile istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Lipokalin-2 ekspresyonu negatif olan grupta ortalama PFS 4.3 ay, pozitif olan grupta ise 7.5 ay olarak saptandı. Log-Rank test ile değerlendirildiğinde p değeri 0.043 ile anlamlı olarak bulundu. Lipokalin-2 ekspresyonu negatif olan grupta ortalama OS 17.3 ay, pozitif olan grupta ise 25.9 ay idi. Lipokalin-2 ekspresyonu yüksek olan grup daha uzun yaşamakla birlikte bu fark Log-Rank test ile değerlendirildiğinde p değeri 0.16 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tümör diferansiyasyon derecesi ile Lipokalin-2 ekspresyonu arasında da anlamlı bulgu saptanmadı.

Sonuç: Bu sonuçlar Lipokalin-2 ekspresyonu yüksek olan grupta tedavi yanıtının daha iyi olduğunu ve ortalama PFS'in daha uzun olduğunu göstermektedir. Lipokalin-2 metastatik akciğer adenokarsinomlu hastalarda prediktif ve prognostik bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer adenokarsinomu, Pemetreksed, Lipokalin-2, Prediktif ve Prognostik Belirteçler

ABSTRACT

Predictive and Prognostic Value of Lipocalin-2 Expression in Patients with Metastatic Lung Adenocarcinoma

Introduction and Purpose: Lung cancer is the most common cause of cancer and cancer-related deaths in men and the third most common cause of cancer and the second most common cause of cancer-related deaths in women globally. Pathologically, it is divided into two categories as small cell and non-small cell lung cancer. Adenocarcinoma belongs to the group of non-small cell lung cancer and is the most common subtype of all lung cancers with a rate of more than 40%. Lipocalin-2 (NGAL-neutrophil gelatinase-associated lipocalin) is a molecule that is released by many cells in the body and has various physiological functions. The Lipocalin-2 molecule expressed in cancer tissue has been suggested to have pro- or anti-cancer effect in some types of cancer. The aim of this study was to investigate the relationship between Lipocalin-2 levels expressed in tumor tissue and disease progression in patients with metastatic lung adenocarcinoma, by analyzing the responses to conventional cytotoxic chemotherapy, overall survival and progression-free survival with advanced statistical methods.

Material-Method: 23 patients with metastatic lung adenocarcinoma treated at Çanakkale Onsekiz March University between 2013 and 2019 were enrolled in this study. Preparations representing the tumor and metastasis were selected from the pathology archive of our hospital, sections were taken at 4-micron thickness and stained with Anti-Lipocalin-2 antibody in Leica Bond Max fully automated immunohistochemistry device. The patients were evaluated retrospectively and the responses of metastatic patients to conventional pemetrexed chemotherapy, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were determined. The stained sections were evaluated with the Olympus BX46 light microscope in terms of staining frequency and staining intensity. The results were analyzed with the SPSS statistical program.

Findings: Lipocalin-2 expression was negative in 7 (58%) of 12 patients who had no response to pemetrexed treatment and was positive in 9 (82%) of 11 patients who responded. The p-value was accepted as statistically significant with a chi-square test of 0.049. Progression-free survival was 4.3 months in the Lipocalin-2 negative group and 7.5 months in the positive group. The p-value was found to be significant with 0.043 at the Log-Rank test. Overall survival was 17.3 months in the Lipocalin-2 negative group and 25.9 months in the positive group. Patients with high Lipocalin-2 expression levels lived longer but this difference was not statistically significant as the p-value was 0.16 at the Log-Rank test. No significant difference was found between the degree of tumor differentiation and Lipocalin-2 expression levels.

Conclusion: These results suggest that the treatment response is better and the mean progression-free survival is longer in the group with high Lipocalin-2 expression. Lipocalin-2 may be a predictive and prognostic marker in patients with metastatic lung adenocarcinoma.

Keywords: Lung adenocarcinoma, Pemetrexed, Lipocalin-2, Predictive and Prognostic Markers

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
KABUL VE ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLolar.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 KANSER.....	3
2.1.1 Giriş.....	3
2.1.2 Kanser ve Epidemiyolojisi	3
2.1.3 Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi	9
2.1.4 Kanser Risk Faktörleri ve Önlenmesi	9
2.1.4.1 Tütün	10
2.1.4.2 Mesleki Karsinojenler	11
2.1.4.3 Diyet, Obezite ve Fiziksel İnaktivite	11
2.1.4.4 Enfeksiyöz Ajanlar	13
2.1.4.5 Çevresel Karsinojenler	14
2.1.5 Primer Önleme	15
2.1.5.1 Önlenebilir Kanserlerin Genel Tahmini	15
2.1.5.2 Primer Önlemede ve Bakım ile Entegrasyonundaki Tehlikeler	15
2.1.6 Kanser İle İlgili 10 Gerçek [60]	17
2.2 KÜÇÜK HÜCRE DİŐI AKCİĞER KANSERLERİ	19
2.2.1 Genel Bakış, Epidemiyoloji ve Sınıflama.....	19
2.2.2 Klinik Prezantasyon.....	21
2.2.3 Risk Faktörleri	23
2.2.4 Sigaranın Akciğer Kanseriindeki Önemi.....	24
2.2.5 Akciğer Kanseri Taraması	25
2.2.6 Tanısal Değerlendirme	25
2.2.6.1 İnsidental Akciğer Nodülleri	25

2.2.6.2	Büyük Tümörler	28
2.2.6.3	Akciğer Kanserinin Patolojik Değerlendirmesi	28
2.2.6.4	Adenokarsinom	30
2.2.6.5	İHK Boyama	31
2.2.7	Evreleme	32
2.2.8	Prediktif ve Prognostik Biyomarkerlar.....	35
2.2.9	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları	36
2.2.9.1	Erken Evre Akciğer Kanserinde Tedavi	36
2.2.9.2	İleri Evre Akciğer Kanserinde Tedavi	37
2.2.9.3	İleri Evre KHDAK Hastalarında İdame Tedavisi	38
2.3	PREDİKTİF VE PROGNOTİK BELİRTEÇLER.....	39
2.3.1	Giriş.....	39
2.3.2	Doğru Tedavinin Yönetiminde Prediktif Belirteçlerin Rolü	40
2.3.2.1	Meme Kanserinde Estrojen Reseptörlerinin Kullanımı	40
2.3.2.2	Meme Kanserinde HER2'nin Kullanımı	42
2.3.2.3	Kolorektal Kanserlerde KRAS Mutasyonel Durumunun Kullanımı	43
2.3.2.4	Melanomda BRAF Mutasyonel Durumunun Kullanımı	44
2.3.3	Akciğer Kanserlerinde Kullanılan Prediktif Belirteçler.....	45
2.3.3.1	EGFR Mutasyonları	45
2.3.3.2	ALK Gen Rearanjmanları	46
2.3.3.3	ROS1 Rearanjmanları	47
2.3.3.4	BRAF V600E Mutasyonları	47
2.3.3.5	PD-L1 Ekspresyon Düzeyleri	48
2.3.4	Doğru Tedavinin Yönetiminde Prognostik Belirteçlerin Rolü	51
2.3.5	Prognostik Belirteçlerin Ölçümü	53
2.3.5.1	Prostat Kanserinde PSA'nın Kullanımı	54
2.3.5.2	Testiküler Germ Hücreli Tümörlerde AFP, HCG ve LDH'ın Kullanımı	55
2.3.5.3	Meme Kanserinde uPA ve PAI-1'in Kullanımı	56
2.3.5.4	Kolorektal Kanserde MSI'nın Kullanımı	57
2.3.6	Akciğer Kanserlerinde Kullanılan Prognostik Belirteçler.....	58
2.3.6.1	KRAS Mutasyonları	58
2.3.7	Diğer Prognostik Belirteçler	58
2.3.8	Kanserde Doğru Tedavi Uygulanmasının Önündeki Bariyerler	59
2.3.8.1	Prediktif ve Prognostik Belirteçlerin Doğrulanması	59

2.3.8.2	Tümör Heterojenitesi	59
2.3.8.3	Belirteç Değerlendirme İçin Primer Tümör mü, Metastatik Tümör mü?	60
2.4	LİPOKALİN 2.....	62
2.4.1	Lipokalin 2 Molekülünün Yapısı ve Temel Özellikleri.....	62
2.4.2	Lipokalin 2 İle Kanser Arasındaki İlişki	63
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	65
4.	BULGULAR	67
4.1	Tedavi Yanıtı – Lipokalin-2 İlişkisi	70
4.2	Progresyonsuz Sağkalım (PFS) – Lipokalin-2 İlişkisi	70
4.3	Genel Sağkalım (OS) – Lipokalin-2 İlişkisi	71
4.4	Diferansiasyon – Lipokalin-2 İlişkisi.....	73
5.	TARTIŞMA.....	74
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	79
7.	KAYNAKÇA.....	81

KISALTMALAR

NGAL	: Nötrofil-jelatinaz ilişkili lipokalin (Lipokalin-2)
PFS	: Progression-free survival (progresyonsuz sağkalım)
OS	: Overall survival (genel sağkalım)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
IARC	: International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı)
HDI	: Human Development Index (İnsan gelişim endeksi)
WCRF	: World Cancer Research Fund
AICR	: American Institute for Cancer Research
HPV	: Human papilloma virüs
HBV	: Hepatit B virüsü
KHDAK	: Küçük hücre dışı akciğer kanseri
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
HRT	: Hormon replasman tedavisi
NLST	: The National Lung Screening Trial
NCCN	: The National Comprehensive Cancer Network
ACS	: American Cancer Society
USPSTF	: United States Preventive Services Task Force
ESMO	: European Society for Medical Oncology
AIS	: Adenokarsinoma in situ
MIA	: Minimal invaziv adenokarsinoma
EBUS	: Endobronşiyal ultrasonografi
FNA	: Fine needle aspiration (ince iğne aspirasyonu)
TTNA	: Transtorasic needle aspiration (Transtorasik iğne aspirasyonu)
İHK	: İmmünohistokimya
BAK	: Bronkoalveoler karsinom
EGFR	: Epidermal growth faktör reseptörü
ALK	: Anaplastik lenfoma kinaz
ROS1	: ROS proto-onkogen 1

BRAF	: B-raf proto-onkogen
PD-1	: Programmed death-1
PD-L1	: Programmed death-1 ligand
FDA	: The Food and Drug Administration
TTF-1	: Thyroid transcription factor-1
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
SBRT	: Stereotactic body radiotherapy (Stereotaktik vücut radyasyon)
TKI	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
PS	: Performans skoru
ER	: Estrojen reseptörü
PR	: Progesteron reseptörü
KRAS	: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene
PSA	: Prostat spesifik antijen
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
AFP	: Alfa-fetoprotein
HCG	: Human koryonik gonadotropin
LDH	: Laktat dehidrojenaz
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
uPA	: Ürokinaz tipi-plazminojen aktivatörü
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör 1
MSI	: Mikrosatellit instabilitesi
MMP-9	: Matriks metalloproteinaz-9

ŞEKİLLER

Şekil 1 - 2015 te 70 yaşın altında kanser nedenli ölümlerin ülke çapında sıralamasını gösteren küresel harita	4
Şekil 2 - 2018 de dünya çapında 36 kanser tipi için yeni gelişen kanser ve ölüm vakaları	6
Şekil 3 - 2018 de dünya çapında her iki cinsiyette görülen kanser vakaları ve kanser nedenli ölüm oranları	6
Şekil 4 - 2018 de dünya çapında erkeklerde en sık görülen kanser nedenli ölümleri gösteren küresel harita	7
Şekil 5 - 2018 de dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanser nedenli ölümleri gösteren küresel harita	8
Şekil 6 - 2014 yılı Türkiye kanser insidansı	20
Şekil 7 - 2014 yılı Türkiye kanser mortalite oranları	20
Şekil 8 - Risk Faktörlerine Göre Akciğer Kanseri Taraması	27
Şekil 9 - Pozitif Kontrol Dokuların Boyanması	69
Şekil 10 - Tümör Dokularının Boyanması	69

TABLULAR

Tablo 1 - Akciğer kanserinin histolojik sınıflaması.	21
Tablo 2 - Akciğer kanserinin lokal etkilerine bağlı semptom ve bulgular.....	22
Tablo 3 - Akciğer kanserinde uzak metastaza bağlı semptom ve bulgular	22
Tablo 4 - Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar	23
Tablo 5 - Akciğer kanseri evrelemesi.....	33
Tablo 6 - Akciğer kanseri evrelemesi (TNM sistemi)	34
Tablo 7 - Kansere tedavisinde bazı FDA-onaylı hedefe yönelik tedaviler	48
Tablo 8 - Tümör Belirteçlerinin Sahip Olması Gereken Özellikler.....	54
Tablo 9 - Kanserde Doğru Tedavi Uygulanmasının Önündeki Diğer Bariyerler	61
Tablo 10 - Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun özellikleri.....	67
Tablo 11 - Preparatların Lipokalın-2 antikoruna boyanma özellikleri.....	68

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, dünyada erkeklerde en sık görülen kanser ve kanser nedenli ölümlerin en sık nedeni, kadınlarda ise en sık görülen üçüncü kanser ve kanser nedenli ölümlerin en sık ikinci nedenidir. GLOBOCAN 2018 verileri incelendiğinde, her yıl 2 milyon insan akciğer kanseri tanısı alıp, yaklaşık 1.7 milyon insan da akciğer kanserine bağlı olarak yaşamını kaybettiği görülmektedir. Yine akciğer kanserinin dünya çapında 2 milyon 93 bin yeni vaka (%11.6) ile en yüksek insidanslı kanser tipi ve 1 milyon 761 bin ölüm (%18.4) ile en fazla ölüme neden olan kanser tipi olduğu tespit edilmiştir [1]. Bu veriler günümüz tıp bilimi için akciğer kanserinin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

Akciğer kanseri, patolojik olarak küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak iki ayrı kategoriye ayrılmıştır. Adenokarsinom, küçük hücre dışı akciğer kanseri grubunda yer alır ve %40'tan daha fazla oranı ile tüm akciğer kanserlerinin en sık görülen alt tipidir [2]. Son birkaç dekat içerisinde adenokarsinom insidansında artış görülmektedir.

Tıp bilimindeki ilerlemeye paralel olarak metastatik akciğer kanseri tedavisinde geleneksel sitotoksik kemoterapiye, immünoterapi ve driver mutasyona sahip hastalarda mutasyonları hedefleyen tedaviler eklenmiştir [3]. Ancak tüm bu ilerlemelere rağmen metastatik hastalıkta kür elde etmek günümüzde mümkün değildir. Bu başarısızlıktaki en önemli sebep mevcut tedavilere kanser hücrelerinin ya başlangıçta ya da tedavinin ilerleyen süreçlerinde direnç geliştirmesidir. Bu nedenle kullandığımız tedavilere alacağımız cevapları ve hastalığın seyrini öngörmemizi sağlayacak belirteçlerin (prediktif ve prognostik markerlar) saptanması oldukça önemli görünmektedir.

Lipokalin-2 (NGAL-nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin), vücutta birçok hücre tarafından salınan ve inflamasyon, iskemi, enfeksiyon ve böbrek hasarında biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilen bir moleküldür [4]. Aynı zamanda Lipokalin-2 düzeylerinin birçok farklı organın kanserinde artmış olduğu gösterilmiştir, ancak tüm bu kanserlerde Lipokalin-2 fonksiyonu tam olarak

tanımlanamamıştır. Bazı kanser tiplerinde Lipokalin-2 düzeylerinde artış ile tümör invazyonu ve metastazı arasında ilişki olduğu ve belirli bir kanserin farklı evrelerinde veya farklı kanser türlerinde pro- veya anti-kanser etki gösterebildiği öne sürülmüştür. Dahası, Lipokalin-2'nin çeşitli insan kanserlerinde potansiyel bir prediktif ve prognostik biyobelirteç olduğu gösterilmiştir [5]. Ancak diğer kanser türlerinin aksine, lipokalin-2 ekspresyonu ile akciğer adenokarsinomu arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir.

Biz bu çalışma ile akciğer adenokarsinomlu hastaların patoloji bloklarında Lipokalin-2 ekspresyon düzeyi ile hastalık progresyonu arasındaki ilişkiyi; konvansiyonel sitotoksik kemoterapi tedavisine verdikleri cevapların, genel sağkalımlarının (overall survival - OS) ve progresyonsuz sağkalımlarının (progression free survival - PFS) ileri istatistiksel yöntemlerle incelenerek açıklığa kavuşturulmasını hedeflemiş ve bu molekülün akciğer adenokarsinomu için prediktif ve prognostik değerini belirlemeyi amaçlamış bulunmaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KANSER

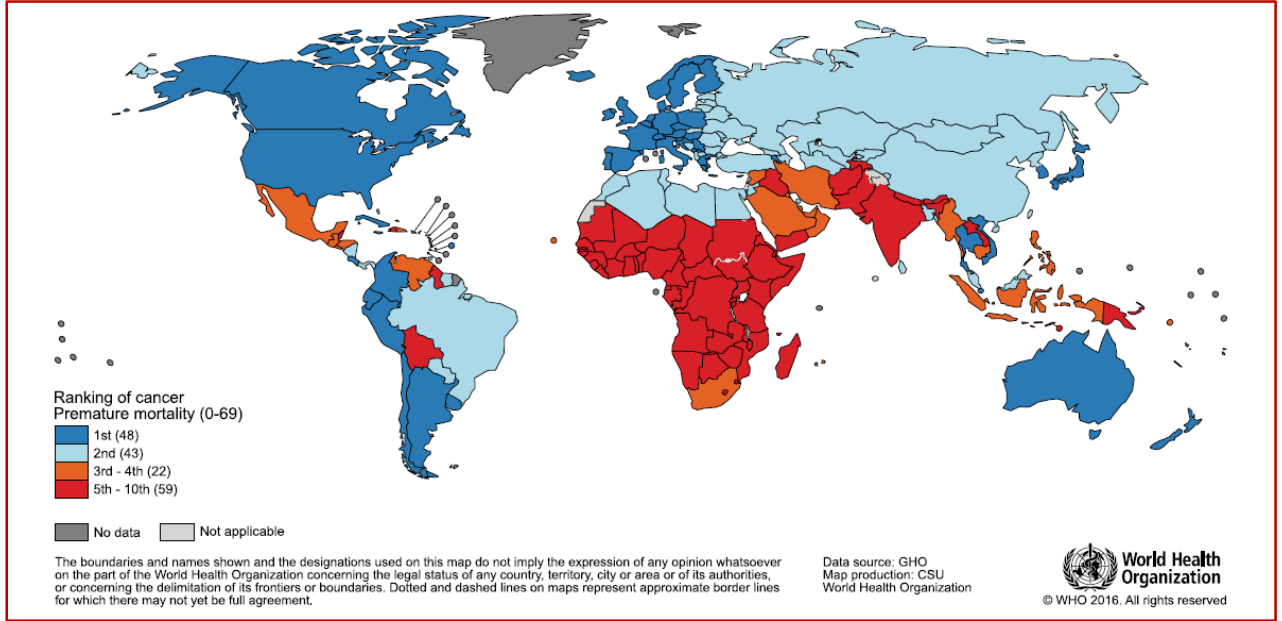
2.1.1 Giriş

Kanser, genel sınırlarının ötesinde büyüeyebilen ve bitişigindeki vücut bölümlerini invaze edebilen ve/veya diğer organlara yayılabilen, anormal hücrelerin büyümesi ile karakterize büyük bir grup hastalık için kullanılan jenerik bir terimdir. Kanser hücrelerinin diğer organlara yayılmasına metastaz adı verilir; metastazlar kanser ile ilgili ölümlerin başlıca nedenleri arasında yer alır. Kanser için kullanılabilen diğer terimler "malign tümörler" ve "neoplazmlar"dır. Kanser vücudun hemen her bölümünü etkileyebilir ve her biri spesifik tedavi ve yönetim stratejileri gerektiren anatomik ve moleküler subtipleri mevcuttur [6].

2.1.2 Kanser ve Epidemiyolojisi

Bulaşıcı olmayan hastalıklar küresel ölümlerin çoğundan sorumludur [7], ve kanserin 21inci yüzyılda tüm ülkelerde ölümün en önde gelen nedeni ve yaşam beklentisini artırmanın önündeki en önemli bariyer olması beklenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization - WHO) 2015 teki tahminlerine göre, 172 ülkenin 91'inde kanserin 70 yaşından önce en sık birinci veya ikinci ölüm nedeni olduğu ve buna ek 22 ülkede de en sık üçüncü veya dördüncü ölüm nedeni olduğu düşünülmektedir (şekil-1).

Kanser insidansı ve mortalitesi dünya çapında hızlıca büyümektedir. Bunun nedenleri kompleks olmakla birlikte yaşlanma ve popülasyonda artma ile birlikte bazıları sosyoekonomik gelişim ile ilişkili olan kanser için temel risk faktörlerinin prevalans ve dağılımındaki değişiklikler ön planda düşünülmektedir. Dünya çapında popülasyonun hızla artması ve yaşlanma ile ölümün temel nedeni olarak kanserin öne çıkması, çoğu ülkede inme ve koroner kalp hastalıkları nedenli mortalitenin rölatif olarak düşmesine neden olmuştur [1].



Şekil 1 - 2015 te 70 yaşın altında kanser nedeni ölümünün ülke çapında sıralamasını gösteren küresel harita [1]

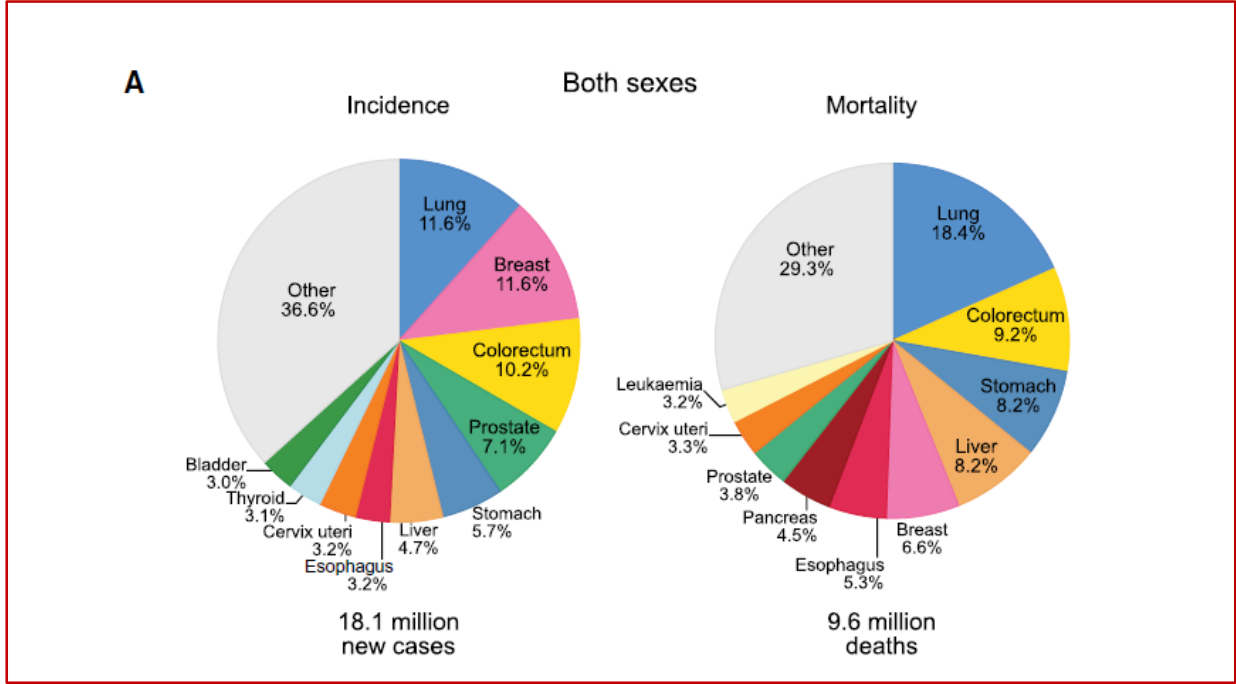
Kanser dönüşümleri en çok gelişmekte olan ekonomilerde dikkat çekmekte olup, hastalığın artan önemi sık görülen kanser tiplerinin profilindeki değişim ile paralel seyretmektedir. Tekrarlanan bir gözlem olarak enfeksiyon-ilişkili ve fakirlik-ilişkili kanserlerin, çoğu gelişmiş ülkelerdeki (örn Avrupa, Kuzey Amerika, yüksek gelirli Asya ülkeleri ve Avustralya) yüksek sıklıkta görülen kanserlerle yer değiştirdiği saptanmıştır. Bu kanserler genellikle batı tarzı yaşam tarzı değişikliğine dayandırılmakta olup [8, 9], ülkelerin kanser profillerindeki farklılığın jeografik farklılıklara, lokal risk faktörlerinin persiste etmesine ve sosyoekonomik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu durum insan gelişim spektrumunun karşıt uçlarındaki ülkelerde gözlemlenen serviks, mide ve karaciğer dahil enfeksiyon-ilişkili kanserlerin oranlarında belirgin farklılık ile gösterilmiştir [8].

İnsidans, belirli bir periyotta ve jeografik alanda, yeni gelişen yıllık absölu vaka sayısıdır; 100,000 kişide yılda görülen vaka sayısı olarak da belirtilebilir. Primer önleme stratejilerinin bu ölçümü düşürmesi hedeflenmektedir; ancak erken tanıma programları ve yöntemleri ile birlikte saptanan subklinik kanser sayısında artma nedeniyle, artan insidans oranları bu alandaki başarısızlığı yansıtmaz. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (International Agency for

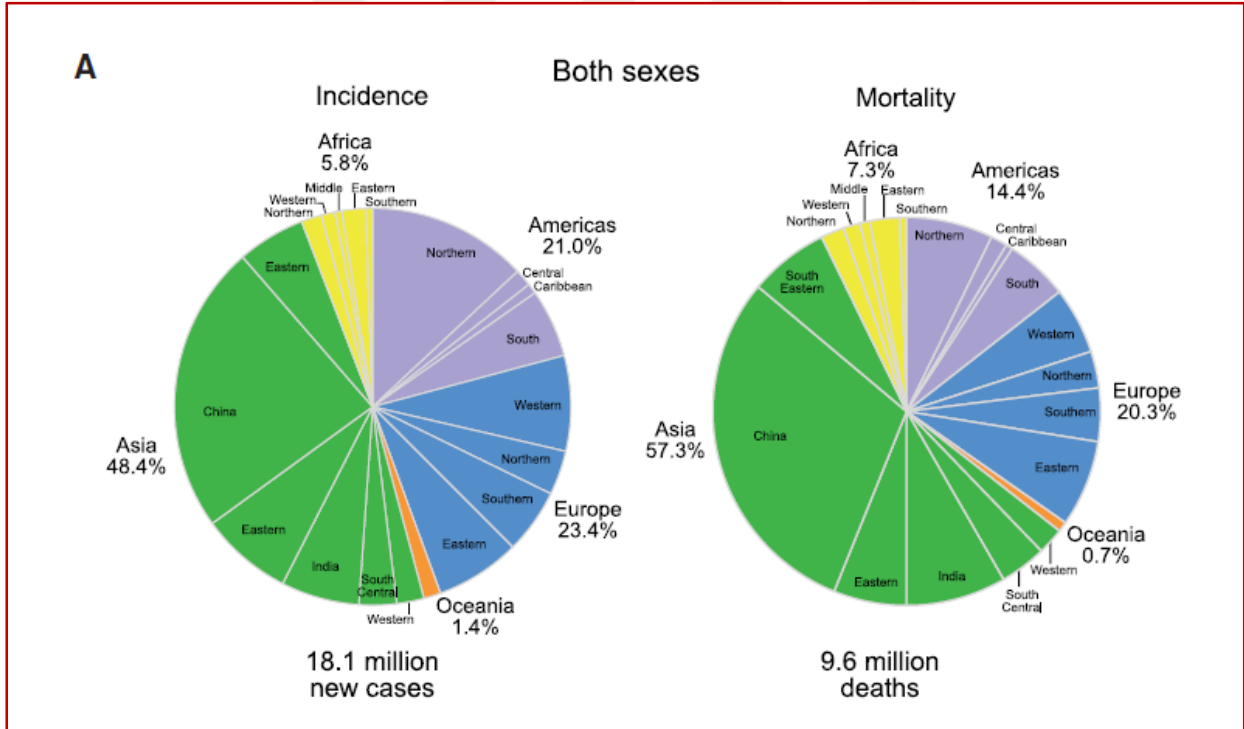
Research on Cancer - IARC) raporuna göre, 2010 yılında dünya popülasyonunun yaklaşık %15'inde yüksek kaliteli kanser kayıtları sağlanmaktadır; en düşük kayıtlar Güney Amerika (total popülasyonun %7.5'i), Asya (%6.5) ve Afrika'dadır (%1) [10].

Benzer olarak mortalite de, spesifik bir bölgede ve alanda görülen ölüm sayısıdır ve mortalite oranı da 100,000 kişide yılda görülen ölüm sayısıdır. Mortalite, insidans ve fatalite (ölen insanların oranı) oranlarının ürünüdür; bu nedenle mortalite oranları popülasyonun spesifik bir kanser nedeni ortalama ölüm riskinin belirtilmesini sağlar. Mortalite oranları popülasyonlarda genellikle hastalığın edinilmesi riskinin vekil bir ölçümü (insidans yerine) olarak kullanılmaktadır, ancak bu durum karşılaştırılan popülasyonlar arasında sağkalımın sürekli olduğunu varsayar. Bu konu kötü prognozlu kanserler için halen önemli olup, erken saptanan ve başarı ile tedavi edilebilen kanserlerle daha az ilişkilidir.

2018 de 18.1 milyon yeni kanser vakası gelişeceği ve 9.6 milyon kansere bağlı ölüm gerçekleşeceği tahmin edilmektedir (şekil-2) [1]. Her iki cinsiyet kombine edildiğinde, vakaların neredeyse yarısına yakını ve ölümlerin yarısından fazlasının 2018 de Asya'da olacağı tahmin edilmektedir, bunun nedeni kısmen küresel popülasyonun %60'ına yakınının orada bulunmasıdır (şekil-3). Avrupa total kanser vakalarının %23.4'ü ve kanser nedeni ölümlerin %20.3'ünden sorumludur, oysa küresel popülasyonun sadece %9'unu temsil eder. Diğer bölgelerin aksine, kanser tiplerindeki dağılım farklılığı ve fatalite oranlarının yüksek olması nedeniyle Asya (%57.3) ve Afrika'da (%7.3) kanser nedeni ölümlerin oranı insidanstan daha yüksektir (sırasıyla %48.4 ve %5.8).



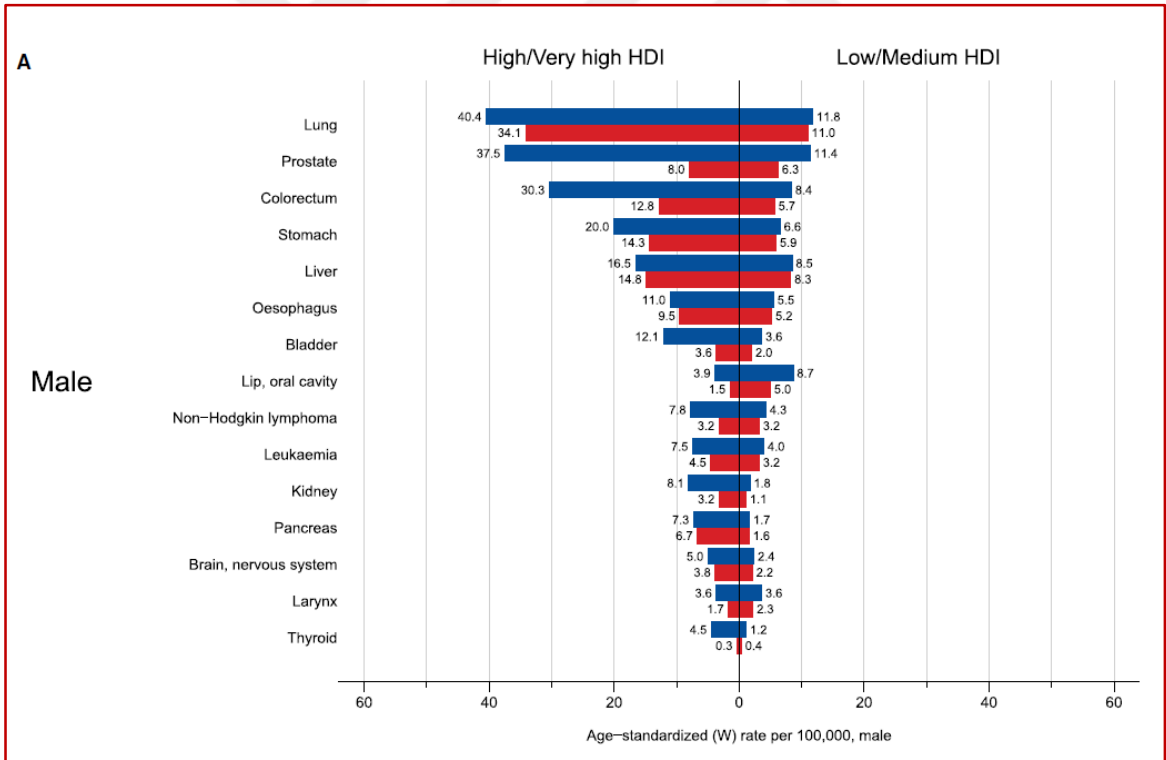
Şekil 2 - 2018 de dünya çapında 36 kanser tipi için yeni gelişen kanser ve ölüm vakaları [1]



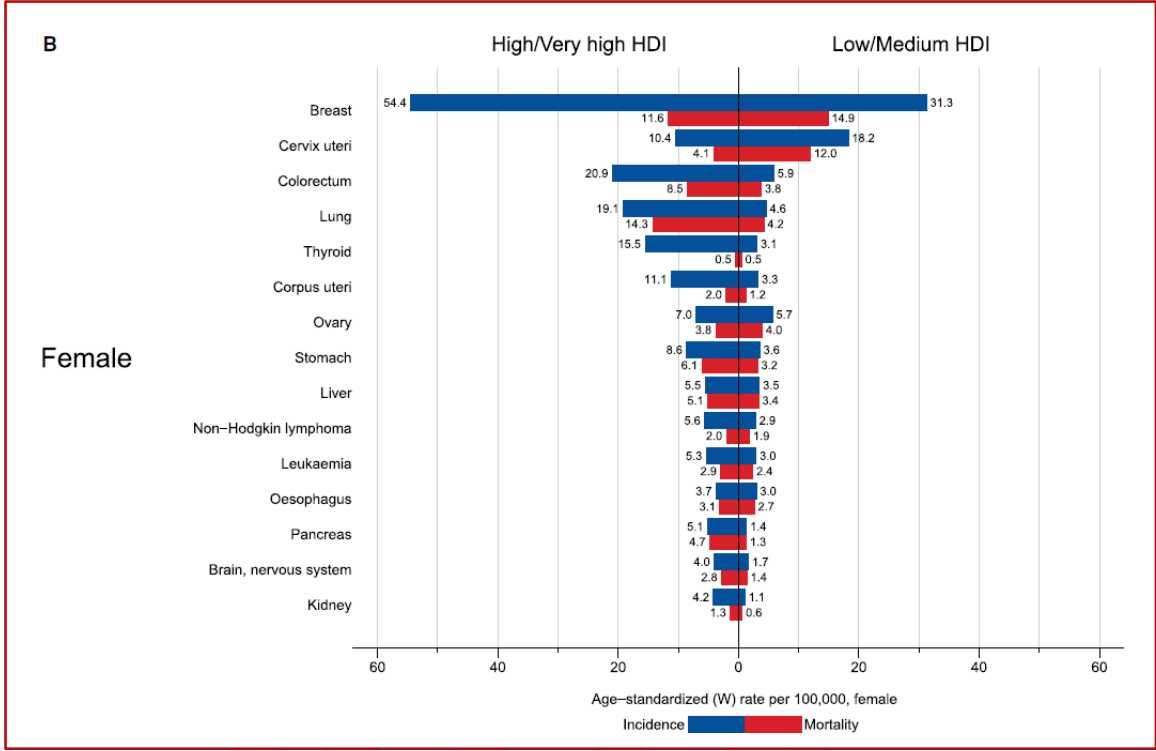
Şekil 3 - 2018 de dünya çapında her iki cinsiyette görülen kanser vakaları ve kanser nedenli ölüm oranları [1]

Her iki cinsiyet kombine olarak, akciğer kanseri en sık tanı konulan kanserdir (total vakaların %11.6'sı) ve kanser nedenli ölümlerin en sık nedenidir

(total kanser nedeniyle ölümlerin %18.4'ü); bunu insidans olarak kadın meme kanseri (%11.6), kolorektal kanser (%10.2) ve prostat kanseri (%7.1), mortalite olarak kolorektal kanser (%9.2), mide kanseri (%8.2) ve karaciğer kanseri (%8.2) takip eder. Cinsiyete göre, akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser ve kanser nedeniyle ölümlerin en sık nedenidir, bunu insidans olarak prostat ve kolorektal kanser, mortalite olarak karaciğer ve mide kanseri takip eder; kadınlarda ise meme kanseri en sık görülen kanser ve kanser nedeniyle ölümlerin en sık nedenidir, bunu insidans olarak kolorektal kanser ve akciğer kanseri, mortalite olarak akciğer kanseri ve kolorektal kanser takip eder, serviks kanseri de insidans ve mortalite açısından dördüncü sıradadır. Genel olarak, ilk 10 sıradaki kanser tipleri yeni tanılı kanser vakalarının ve kanser ölümlerinin %65'inden sorumludur (şekil-4 ve 5) [1].



Şekil 4 - 2018 de dünya çapında erkeklerde en sık görülen kanser nedeniyle ölümleri gösteren küresel harita [1]



Şekil 5 - 2018 de dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanser nedeni ölümleri gösteren küresel harita [1]

Birçok kanser tipi için, insidans oranları gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre 2-3 kat daha yüksektir. Ancak bu iki grup arasındaki mortalite farkı daha azdır, bu durum kısmen düşük gelişim endeksi olan ülkelerdeki kanser tiplerinin fatalitesinin yüksek olmasından kaynaklanır. Dünya çapında tüm kanserlerin kombine insidans oranı erkeklerde (yaş-standardize oran 218.6/100,000) kadınlara göre (yaş-standardize oran 182.6/100,000) %20 oranında daha fazladır. Bununla birlikte, kanser insidans oranları bölgelere göre belirgin farklılık gösterebilmektedir; bu farklılıklar etkenlere maruziyetin ve tarama programları ve tanısal tetkiklerin değişkenliğinden kaynaklanmaktadır. İnsidans oranlarına benzer şekilde, tüm kanserler için ölüm oranları erkeklerde kadınlara göre %50'ye yakın oranda daha fazladır. Her iki cinsiyet kombine olarak 75 yaşından önce kanser gelişimi riski %21.4 ve kanserden ölüm riski %17.7 olup, erkeklerin 1/5'i ve kadınların 1/6'sında kanser gelişeceği ve erkeklerin 1/8'inin ve kadınların 1/10'unun kanserden dolayı öleceği öngörülmektedir [1].

2.1.3 Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri dünya çapında kanser insidansı ve mortalitesinde ilk sırada gelmektedir, 2018'de 2.1 milyon yeni kanser vakası olacağı ve akciğer kanserine bağlı 1.8 milyon ölüm gerçekleşeceği tahmin edilmektedir. Bölgeler arasında akciğer kanseri oranları 20 kata yakın farklılık gösterebilmektedir, bunun başlıca nedenleri tütün ve tütün ürünleri kullanımındaki değişkenliktir (sigara kullanımının yoğunluğu ve süresi, kullanılan sigara tipi ve inhalasyon derecesi). Erkekler arasında sigara kullanımı prevalansında azalma, takibinde aynı jenerasyonda akciğer kanseri oranlarında zirve ve düşüş, ilk olarak İngiltere, ABD, Finlandiya, Avusturalya, Yeni Zelanda, Hollanda, Singapur ve son dönemde Almanya, Uruguay ve geri kalan iskandinav ülkeleri dahil olmak üzere gözlemlenmiştir [11, 12]. Son analizlerde 26 Avrupa ülkesinde 35-64 yaş arasındaki erkeklerde son yıllarda insidans oranlarında düşme olduğu gösterilmiştir [13]. Kadınlarda epidemi daha düşük düzeydedir ve erkeklerin aksine, çoğu ülkelerde insidans oranlarında yükselme olduğu gözlenmektedir [13, 14]. Batı toplumlarında görülen akciğer kanserlerinin %80'inden fazlası sigara kullanımı ile ilişkilendirilmiştir ve tütün kullanımının kontrolü ile hastalığın önemli bir ölçüde önlenilebileceği düşünülmektedir. Aktif sigara kullanımının azaltılması ve istemsiz pasif maruziyetin önlenmesi için en etkili önlemler arasında genel olarak tütün ürünlerinin vergilerinin ve fiyatlarının artırılması, üzerinde sağlık uyarıları bulunan basit paketlerin kullanılması ve tütün ürünlerine yönelik reklamlara kısıtlama getirilmesi yer almaktadır [1].

2.1.4 Kanser Risk Faktörleri ve Önlenmesi

İnsan gelişim endeksi (Human Development Index - HDI), eğitim, yaşam beklentisi ve ülke gelirini hesaba katarak değerlendirme yapması nedeniyle kanserin küreselleşmesinde faydalı bir sınıflandırma sağlar; ülkeler gelişim durumlarına göre dört sınıfa ayrılırlar: düşük, orta, yüksek ve çok yüksek [15]. Bulaşıcı hastalıklar ve nutrisyonel bozukluklar düşük-HDI ülkelerde halen ölümün en sık nedeni olmakla birlikte, 2030 yılından önce bulaşıcı olmayan hastalıkların (kansere dahil) bu alanda öne geçeceği düşünülmektedir [16]. Küresel kanser

miktarındaki tahmini artış -2008'de 12.7 milyon yeni vaka, 2030'dan önce 22.2 milyon-, popülasyon büyümesi ve gelişen yaş dağılımı ile birlikte risk faktörleri bu durumun altındaki önemli nedenler olarak görülmektedir [15]. Örneğin düşük-gelirli ve orta-gelirli ülkelerde tütün ürünleri kullanımının yayılmasının, ileri dönemlerdeki kanser yükünde önemli bir etkisi olacaktır [17]. Obezite ile ilişkili olarak, dünya çapında ilk defa fazla kilolu insanların sayısı düşük kilolu insanlara göre daha fazladır. 2015 yılından önce, fazla beslenmeyle ilişkili bulaşıcı olmayan hastalıkların, düşük-gelirli ülkelerde yetersiz beslenmeye bağlı ölüm nedenlerini geçeceği düşünülmektedir [18].

Dünya Sağlık Örgütü'nün bulaşıcı olmayan hastalıklar raporunda kanser için tütün kullanımı, alkol tüketimi, düşük fiziksel aktivite ve sağlıksız diyet gibi bazı risk faktörlerine işaret edilmiştir [19]. Ancak kanser diğer bulaşıcı olmayan hastalıklara göre çok daha heterojen bir yapıdadır ve ortak kişisel ve davranışsal risk faktörlerine odaklanmak yerine, daha ayrıntılı ve jeografik olarak spesifik önlemler alınmalıdır [20]. Önde gelen örnek onkojenik enfeksiyonlar olup, küresel olarak kanserin %16'sına iştirak etmekle birlikte bölgesel olarak oldukça büyük farklılıklar görülmektedir [21]. Risk faktörlerinin görece öneminin belirlenmesi ve bölgesel ve ulusal çapta buna yönelik uygun önleyici stratejiler alınmasının, düşük-HDI ve orta-HDI olan ülkelerde kanser-kontrol planlamasında oldukça önemli bir katkısı olacaktır.

2.1.4.1 Tütün

Primer önlemede tütün ürünleri kullanımının azaltılması ile, küresel çapta kanser nedeni ölümlerde önemli bir oranda azalma sağlanabilir. Sigara kullanımının kesilmesi veya hiç başlanmaması ile ilgili faydalar açıkça gösterilmiştir [22]. Yüksek-HDI ve çok yüksek-HDI olan ülkelerde anti-tütün aktivitelerinin son dekatlarda milyonlarca kanser nedeni ölümü engellediği düşünülmekle birlikte, çoğu ülkede önleyici tedbirler yeterli düzeyde görülmemektedir [23, 24]. Sigaraya karşı toplum sağlığı girişim ve önlemlerinin başarısının kanıtları oldukça güçlüdür [23]. ABD'de 1991 ve 2003 yılları arasında erkeklerde akciğer kanseri nedeni ölümlerin %40'a yakınındaki azalma, sigara

kullanımının son yarım yüzyılda azalması ile ilişkilendirilmiştir [24]. Erişkinlerde sigara kullanımı prevalansı genel olarak düşmesine rağmen, sigara kullanımındaki sosyoekonomik farklılık hala devam etmektedir ve tütün kontrol önlemleri ile ilgili daha ileri uygulamaların düşünülmesini gerektirmektedir.

2.1.4.2 Mesleki Karsinojenler

1921 yılı kadar öncesinde, Uluslararası Çalışma Organizasyonu aromatik aminler ile ilgili ilk raporunu yayınladığından beri yüksek-HDI ülkelerde mesleki kanser gelişiminin önlenmesinde dikkate değer ilerleme kaydedilmiştir. Yüksek-HDI ülkelerde asbest, aromatik aminler, benzidin, benzen ve diğer karsinojenlere maruziyetin önlenmesi veya belirgin düzeyde azaltılması ile binlerce kanser vakası önlenmiştir. ABD ve İngiltere'de aromatik amin maruziyetinin azalması ile mesane kanseri oranlarında azalma, yine benzen maruziyetinin azalması ile de lösemi oranlarında bir miktar azalmanın gösterildiği kanıtlar mevcuttur [25, 26]. Asbestoz maruziyetinin etkisi maruziyetin kesilmesinden sonra yıllarca sürebilir, ve çoğu ülkede asbestoza bağlı mezotelyoma ve akciğer kanserinde pik henüz görülmemiştir [27]. Yine de 1970'in erken dönemlerinde ABD ve İsveç'te iş yerinde asbeste maruziyet ile ilgili katı kontrol önlemleri getirilmesi ile birlikte ve eskiden asbest endüstrisinde çalışan işçilerde maruziyetin kesilmesinden 30 yıl sonrasına kadar, mezotelyoma riskinde belirgin azalma kayıt edilmiştir [28, 29]. İlerleme kaydedilmesine rağmen, toplumdaki maruziyet dağılımının eşitsizliği nedeniyle mesleki karsinojenler öncelikli yerini korumaktadır. Öne çıkan problemler arasında düşük-HDI ülkelerde yüksek riskli mesleki maruziyetin devam etmesi ve bu endüstriyel alanların birçoğunda çalışanların korunmasındaki yetersizlik sayılabilir [30, 31].

2.1.4.3 Diyet, Obezite ve Fiziksel İnaktivite

Obezite meme (post-menopozal), kolorektal, endometrium, böbrek, özefagus ve pankreas kanseri için risk faktörüdür. Alkol karaciğer, üst gastrointestinal sistem, meme ve kolorektal kanser için risk faktörüdür [32].

Kırmızı ve işlenmiş etlerin tüketimi ve liften zayıf beslenme kolorektal kanser ile ilişkili bulunmuştur [32]. Fiziksel aktivitenin az olması vücut-kitle indeksine (VKİ) etkisi ile indirekt olarak ve diğer bazı kısmen anlaşılabilen mekanizmalar ile kolon, meme ve endometrial kanserler için majör risk faktörü olarak gösterilmektedir [33]. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research (WCRF/AIRC) tarafından kanıta-dayalı koruyucu önlemler bildirilmiştir (fiziksel olarak fit olma, fiziksel aktif olma, enerjiden-zengin gıdalardan kaçınma, sebze ve meyveden zengin beslenme, alkol tüketiminin kısıtlanması gibi), ve önerilere uyum ile birlikte kanser riskinde genel olarak %5 oranında, kolorektal (%12) ve mide (%16) kanserlerinde daha yüksek oranlarda düşüş gözlenmiştir [34]. Diyet ile kanser arasındaki ilişkinin daha net ortaya konulması için daha yeni bilgilere ihtiyaç duyulmakta ve bu amaçla son dönemlerde birçok çalışma yapılmaktadır. Diyet, moleküler bilimin yeni metodlarının yenilikçi yaklaşımlara (maruziyetlerin özellikle epigenetik değişiklikler ile ilişkilendirilmesinde), gen ekspresyonunda histon asetilasyonu, CpG adacık metilasyonu aracılı mekanizmalarla veya mikroRNAlar ile fonksiyonel ve potansiyel reversibl değişikliklere olanak verdiği kanser çalışmalarının önemli bir alanıdır [35]. Karsinogenezis mekanizmalarının anlaşılmasında bu ve diğer hızlı ilerlemeler, ve bu süreçlerin çalışılması için ilişkili teknolojiler (omikler olarak bilinir) kanser epidemiyolojisinde yeni yaklaşımlar ümit etmektedir [36].

Majör zorluk düşük-gelirli ve orta-gelirli ülkelerde görülen obezite epidemisinin önüne geçebilmektir, çünkü bu ülkelerde yüksek-gelirli ülkeler için hazırlanan öneriler ve yaklaşımlar uygun olmayabilir. Çözümler arasında bulaşıcı olmayan hastalık önlenmesinin sağlık hizmetleri ile veya bulaşıcı hastalıkların tedavi süreci (özellikle HIV) entegrasyonu sayılabilir [37]. Obezijenik davranışların küresel çapta yayılması, şehir hayatına göç ile büyük oranda ilişkilidir ve aile gelirlerindeki besin dağılımı ile ters olarak ilişkilidir, ve yüksek-gelirli ülkelerde uygulananlardan kolaylıkla aktarılamayan spesifik önleyici yöntemler gerektirmektedir.

2.1.4.4 Enfeksiyöz Ajanlar

2008 yılında enfeksiyöz ajanlar ile ilişkili olan kanserlerin küresel popülasyona-dayalı oranının %16 olduğu gösterilmiştir [21]. Bu oran az-gelişmiş ülkelerde (%22.9), gelişmiş ülkelere göre (%7.4) daha yüksektir. Helicobacter pylori, hepatit B (HBV) ve C (HCV) virüsleri, human papillomavirüs (HPV) gibi mikroorganizmalar, mide, karaciğer ve serikal kanserlerin majör bölümüne neden olmaktadır. Kadınlarda servikal kanser enfeksiyon-ilişkili kanser yükünün yarısından sorumludur; erkeklerde ise karaciğer ve mide kanserleri %80'inden fazlasını oluşturur. Dikkate değer olarak, enfeksiyona-dayandırılan kanserlerin %30 civarı, 50 yaş altı hastalarda gerçekleşir.

Geçmiş dekatta kanserin önlenmesi ile ilgili en önemli gelişmelerden biri, servikal kanserin önlenmesi için HPV aşısının gelişi ve uygulanmasıdır. HPV enfeksiyonu ve serviks kanserinin en yüksek prevalansta olduğu popülasyonlara aşılamanın ulaşması için öncelik verilmelidir. Bu hedef düşük-HDI ve orta-HDI ülkelerde, sürdürülebilirlik ve hedeflenen alanın %70'ten fazla olması açısından zorlayıcı olabilir. Bu şartlar altında HPV aşısının başarılı bir şekilde ulaştırılması için, sosyokültürel olaylar dahil birçok engelin aşılması gerekmektedir. Zorluklar yüksek-HDI ülkelere göre belirin derecede daha fazladır; örneğin okula gidenlerin sayısının az olması nedeniyle kızlara üç dozluk aşı için ulaşılmasındaki zorluk gibi. Bu nedenle, HPV aşısının iki veya hatta bir doz sonrasında güçlü immün yanıtın gözlenmesinin kompliyans açısından majör anlamı vardır [38]. Kanserin önlenmesinde diğeri bir önemli aşı hepatit B virüsüne karşı geliştirilen aşıdır. Yine, enfeksiyonun daha yüksek prevalansta görülmesi nedeniyle uygulama kısmen düşük-HDI ülkeler ile ilişkilidir. Aşının 1980'lerden itibaren başlanması ile birlikte, hepatosellüler kanser insidanslarında düşüş gözlenmeye başlamıştır [39]. Bu başarılar rağmen, Asya ülkelerinde en sık geçiş yolu anneden çocuğa vertikal geçiş olması ancak gebe kadınların taranması ve human hepatit B immünoglobulini ile pasif immünizasyonun çoğu düşük-gelirli ve orta-gelirli ülkelerde karşılanamaması gibi zorluklar mevcuttur. En fakir ülkeler için çözülemeyen en önemli problemlerden biri aşının maddi olarak karşılanamamasıdır [40].

2.1.4.5 Çevresel Karsinojenler

Özellikle düşük-HDI ülkelerde çevresel karsinojenlere maruziyetin kapsamı bilinmemektedir, ancak bilinen ana karsinojenik maruziyetler -arsenik, hava kirlenmesi, aflatoksin, poliklorine bifeniller, radon ve asbestoz- dışında bunların miktarı birkaç yüz bine çıkabilmektedir [41, 42]. Metaller (krom, kadmiyum, nikel, berilyum) ve diğer bilinen insan karsinojenlerine ilave maruziyetlerin etkisinin ölçmek, maruz kalan insanların sayısına dair hemen hiç veri olmaması nedeniyle kolay değildir. Örneğin, Afrika'da şehirleşmeye ve endüstrileşmeye neden olan ekonomik büyüme, modern çevresel sağlık tehlikelerine maruziyetin artmasına neden olmaktadır [43]. Birleşik Milletler Çevre Programı raporuna göre, sub-Sahara Afrika'da sadece pestisit kaynaklı zehirlenmenin tahmini maliyetinin, denizaşırı sağlık-ilişkili gelişim yardımlarının total yıllık miktarından daha fazla olduğu tahmin edilmektedir [44].

Dizel egzozuna maruziyet -IARC çalışma grubu tarafından insan karsinojenleri grup 1 olarak sınıflanan emisyonlar- hemen hemen evrenseldir [45]. Yerleşim alanlarındaki dizel jeneratörleri kullanımı aracılığı ile gelişen maruziyet, birçok düşük-HDI ülkelerinde önemli oranda gözden kaçırılan bir tehlikedir. Halen tartışmalı olan bir durum da elektromanyetik alanların etkisidir; bu potansiyel bir toplum sağlığı konusudur ancak kesin bilimsel kanıtlar mevcut değildir [46]. Diğer belirsiz ancak önemli konular arasında pestisitlere, dezenfeksiyon yan ürünlerine ve bazı solventlere mesleki-dışı maruziyettir [47]. Radon gazına yerleşke maruziyeti dünyanın bazı kesimlerinde bu konu ile ilgili bir problem olup, akciğer kanseri riskinde artışa neden olmaktadır [48].

Cilt kanseri için çevresel ve önlenabilir bir risk faktörü, güneş ışığına aşırı maruziyettir [49]. Çoğu Avrupa ülkesinde tüm yaşlarda melanom insidansında artış bildirilmektedir. Tüm yaş gruplarında güneş ışığına maruziyetin azaltılmasını hedefleyen stratejiler, Avusturalya'daki toplum çapında SunSmart programında olduğu gibi, primer koruma için önemli kanıtlar sağlamaktadır [50].

2.1.5 Primer Önleme

2.1.5.1 Önlenebilir Kanserlerin Genel Tahmini

Genetik varyantların kanser vakalarının majör oranına sebep olmadığı düşünülmektedir; %5-10'u yüksek oranda BRCA1 veya mismatch onarım genleri gibi penetran mutasyonlara bağlıdır ve bilinmeyen bir oranı da düşük penetran varyantlar ve eksternal risk faktörleri ile ilişkilidir. Uzun süre boyunca, Doll ve Peto'nun ABD tahminlerini içeren "The causes of cancer"i yayımlamasından itibaren, bir popülasyonda bilinen risk faktörlerine dayandırılan kanserin oranı çelişkili bir konudur. Parkin ve arkadaşlarının İngiltere için yayımladığı rapora göre; geçmiş maruziyetlerin şimdiki kanserlerde etkili olduğu öne sürülen (gecikme hesaba katılarak), risklerin edinilebilir maruziyet seviyesi ile tahmin edildiği çalışmada, risk faktörleri (örn, tütün) optimum düzeye indirildiğinde veya elimine edildiğinde erkeklerde kanserin %45'inin ve kadınlarda %40'ının önlenebileceği ortaya konulmuştur [51].

Önlenebilen tahmini kanser oranları jeografik olarak belirgin derecede değişmektedir; bu durum farklı risk faktörlerinin prevalansını ve lokal ve bölgesel seviyede önleme stratejileri alınması gerektiğini göstermektedir [20]. Bu gereksinim en iyi şekilde düşük-HDI ve orta-HDI ülkelerde kategorize edilerek tanımlanmıştır. Toplum sağlığı için belirli alanlarda en fazla faydanın sağlanacağı çözümlerin getirilmesi ve bunların desteklenmesindeki başarısızlıktan kaçınılmalıdır.

2.1.5.2 Primer Önlemede ve Bakım ile Entegrasyonundaki Tehlikeler

Önleme için sadece bireysel yaklaşımların kanser insidansında belirgin bir etkiye neden olmayacağı, ancak toplumsal hareketlerin daha etkili olacağına dair önemli veriler mevcuttur. Örneğin, Ebrahim ve Davey Smith, yüksek gelirli ülkelerde sağlıktan ilerleme kanıtlarını incelemiştir ve bireysel odaklı sağlık-gelişim programlarının faydalı olduğuna dair çok az kanıt olduğu sonucuna varmıştır [52]. Ayrıca bu tarz bireysel odaklı sağlık-gelişim programlarının düşük ve orta gelirli

ülkelerde de başarılı olacağına dair kanıtların daha da az olduğunu, ve bunu Hindistan'da yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile tutarlı olduğunu raporlamıştır [53]. Sağlıksız hammaddeler (tütün, alkol, şeker-yağ-tuzdan zengin besinler gibi) ile ilişkili endüstriler, bireysel odaklı girişimleri düzenli kontrollere göre daha çok desteklemektedir; ancak yalnızca düzenleyici kontroller gerekli etkiyi sağlayacaktır.

Ayrıca, kanser önlemesinin uygulanmasında endişe uyandıran, bilim ile ilişkisi olmayan nedenler de bulunmaktadır. Sağlık harcamalarının azaltılmasına ve sağlık-bakım sistemlerinin bölümlerini önceliklendirmeye yönelik eğilim, sağlıktaki gelişim gibi önleyici hareketleri etkileyecektir [54]. Bu eğilim, Yunanistan'da görüldüğü gibi ekonomik kriz dönemlerinde daha da belirgindir [55]. Primer bakım için sağlanan bütçede azalma, genel pratisyenlerin sağlık eğitimini artırmaya yönelik mesajlarını da muhtemelen etkileyecektir. ABD, Avrupa ve Kanada'da, toplum bütçesinin %4'ünden azı kanserin önlenmesi için harcanmaktadır [56]. Ek olarak, kanser gelişim için genellikle birkaç dekat geçmesi gerektiği için, önlemede uygulanan yeniliklerin etkisini görmek biraz zaman alacaktır. Politik olarak, geniş toplumlarda kanserin önlenmesine yönelik girişimlerde vizyon, liderlik ve sonraki jenerasyonlara önem verilmesi gerekir. Fineberg, önlemenin pratikte neden uygulanamadığının nedenlerini; önlemedeki başarının belirgin olarak gözlenememesi, önlemenin net finansal bir dönüşü olmasının beklenmesi, ticari çıkarların ve bireysel, dini veya kültürel inançların hastalık önlenmesinde çatışma yaratıyor olması olarak tanımlamıştır [57].

Değişim paternleri küresel çaptadır, serbest piyasa yaklaşımı dünyanın içine işlemiş ve batı-tarzı tüketim ve davranışı yaygınlaşmıştır. Kültür bazlı alkol tüketimi, aşırı-işlenmiş besinler, düşük fiziksel aktivite ve bilgisayar başında uzun süreler geçirmek, sosyoekonomik farklılıklar ne kadar olsa da oldukça yaygınlaşmıştır [56]. Hızlıca yayılmakta olan bu global paternler, benzer şekilde küreselleşen ve etkili sağlık önleme ifadeleri tarafından karşılanamamaktadır. Primer önleme daha çok lokal olmaya eğilimli olup, şu ana kadar daha çok eski teknolojiler ile uygulanmaktadır [54].

Düşük-gelirli ve orta-gelirli ülkelerde geç tanı ve yetersiz tedavi büyük bir problem olup, sağlık bakımına ulaşım ve kanserin önlenmesini kombine eden daha entegre stratejiler geliştirilmelidir [58]. Atun ve arkadaşları, sağlık sistemlerinin bulaşıcı-olmayan hastalıklara yanıt verebilirliğindeki gelişimi içeren konuyu değerlendirmişlerdir; bulaşıcı-olmayan hastalıkları ve multi-morbiditeleri olan hastaların yönetiminin, bölünen sağlık bakım servisleri ile karakterize kötü sağlık sistemi olan düşük ve orta gelirli ülkelerde zorlayıcı olabileceğini belirtmektedirler [59]. AIDS epidemisinden çıkarılan önemli bir ders sorunların, gereksinimlerin ve yanıtların geniş-çaplı olarak tanımlanması, sivil toplum ve özel sektör ile işbirliği içinde olunmasıdır. Önleme ile tedavi arasındaki tartışmadan özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde kaçınılmalıdır, ve Atun ve arkadaşları enfeksiyöz hastalıklar ve muhtemelen bulaşıcı-olmayan hastalıklar için entegre bir yaklaşımın etkinliğini de göstermiştir.

HDI kategorileri çerçevesinde, ülkelerin sağlık sistemleri baz alınarak ayırım yapılması önemli bir yaklaşım olacaktır. Dört HDI seviyesinde incelenen kanser yükü ve insan gelişim düzeyleri farklı olmakla birlikte, öneriler her ülke için en etkili olacak önleme ve bakım seçenekleri dahilinde ortaya konulmalıdır [58].

2.1.6 Kanser İle İlgili 10 Gerçek [60]

Gerçek 1: İnsanların yaklaşık %16'sı kanserden ölmektedir

2015'te 8.8 milyon insan (küresel ölümlerin 1/6'sı) kanser nedeniyle ölmüştür.

Gerçek 2: Kanser herkesi etkilemektedir

Kanser nedenli ölümlerin yaklaşık %70'i düşük- ve orta- gelirli ülkelerde görülür.

Gerçek 3: Erkeklerde en sık ölüme neden olan 5 kanser

2018'de dünya çapında erkeklerde en sık ölüme neden olan 5 kanser sırasıyla : akciğer, karaciğer, mide, kolorektal ve prostat kanserleridir.

Gerçek 4: Kadınlarda en sık ölüme neden olan 5 kanser

2018'de dünya çapında kadınlarda en sık ölüme neden olan 5 kanser sırasıyla : meme, akciğer, kolorektal, servikal ve mide kanserleridir.

Gerçek 5: Tütün kullanılmaması kanserin önlenmesinde yardımcı olabilir

Kanserlerin %30-50'si önlenebilir; tütün kullanımı tek başına en önemli önlenebilir nedendir ve kanser-nedenli tüm ölümlerin %22'sinden sorumludur.

Gerçek 6: Kansere neden olan enfeksiyonlara karşı aşılama

2012'de düşük- ve orta- gelirli ülkelerdeki yeni tanı kanser vakalarının %25'inden enfeksiyonlar sorumlu idi; HPV servikal kansere ve HBV karaciğer kanserine neden olur, bu iki virüse karşı aşılama bile her yıl 1.1 milyon kanser vakasını önleyebilir.

Gerçek 7: Düşük- gelirli ülkelerde kanser tedavisine ulaşım oranları düşüktür

2017'de düşük-gelirli ülkelerin sadece %30'undan azı tedavi hizmetlerinin yeterli olduğunu bildirmiştir, bu oran yüksek-gelirli ülkelerde %90'ın üzerindedir.

Gerçek 8: Kanser küresel ekonomi üzerinde önemli bir yük oluşturur

Kanserin ekonomik etkisi oldukça belirgindir ve giderek artmaktadır, ABD'de 2010 yılında kanserin neden olduğu toplam ekonomik yükün 1.16 trilyon dolar olduğu düşünülmektedir.

Gerçek 9: Palyatif tedavi

Dünya çapında, palyatif tedaviye ihtiyacı olanların sadece %14'ü buna ulaşabilmektedir.

Gerçek 10: Verilerin eksikliği kanser ile ilgili politikaya engel olur

Düşük- ve orta- gelirli ülkelerin yalnızca 1/5'i kanser politikası oluşturup yürütebilecek yeterli veriye sahiptir.

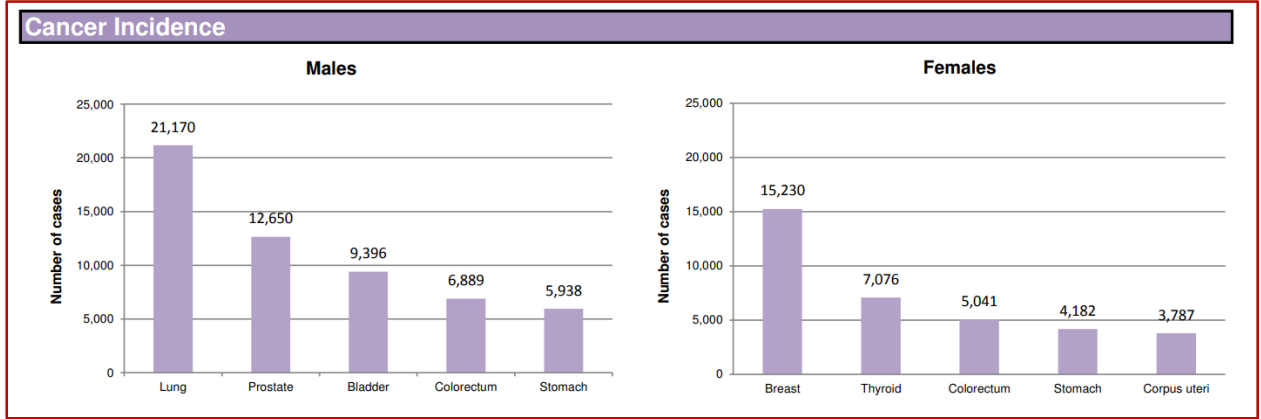
2.2 KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERLERİ

2.2.1 Genel Bakış, Epidemiyoloji ve Sınıflama

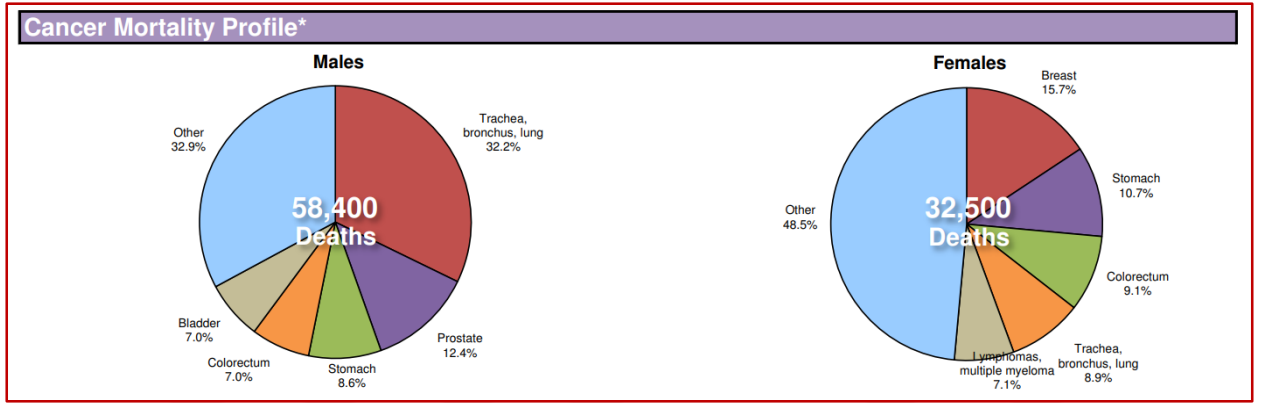
Akciğer kanseri, ABD de kanser nedenli ölümlerin en sık nedenidir [61]. 2018'de, tahmini olarak 234.030 yeni akciğer ve bronşial kanser vakası (121.680 vaka erkek, 112.350 vaka kadın) tanısı konulması ve 154.050 vakanın (83.550 erkek ve 70.500 kadın) hastalık nedenli kaybedileceği beklenmektedir [62].

2014 yılında Türkiye'de tüm yaş gruplarında en sık görölen kanser erkeklerde %21.1 ile akciğer kanseri, kadınlarda %15.2 ile meme kanseridir (şekil 1). Ancak erkeklerde aÇık ara daha fazla görölmekle birlikte, tüm yaş grupları ve cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde akciğer kanseri en sık görölen ve en sık ölüme neden olan kanser tipidir (şekil 2) [63, 64]. Toplam kanser insidansı 210/100.000 civarındadır. Yine ölkemizde görölen ilk 5 kanser türünün dünyadaki ve diğer gelişmiş ölkelerdeki örüntü ile benzerlikler gösterdiği görölmektedir [64].

WHO, akciğer kanserlerini biyolojilerine, tedavilerine ve prognozlarına göre 2 majör sınıfa ayırır: NSCLC-KHDAK (Non-Small Cell Lung Cancer – Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri) ve SCLC-KHAK (Small Cell Lung Cancer – Küçük Hücreli Akciğer Kanseri) [65, 66]. KHDAK, tüm akciğer kanserlerinin %80'inden fazlasını oluşturur ve 2 majör tipi vardır: 1) Non-skuamöz karsinom (adenokarsinom, büyük hücreli karsinom, diğer subtipler); 2) Skuamöz hücreli (epidermoid) karsinom (tablo 1) [67, 68]. Adenokarsinom, ABD de en sık görölen akciğer kanseri alt tipidir ve sigara içmeyenlerde en sık görölen histolojidir.



Şekil 6 - 2014 yılı Türkiye kanser insidansı [63]



Şekil 7 - 2014 yılı Türkiye kanser mortalite oranları [63]

Akciğer kanserinin teşhisi genellikle geç olmaktadır. Ülkemizdeki akciğer kanserinin evreleri incelendiğinde %52.7'sinin uzak metastaz yaptığı görülmektedir [64]. Akciğer kanserli tüm hastaların yalnızca %18'i, hastalık tanısından sonra 5 yıl ve üzerinde hayatta kalmaktadır [67]. Ancak son dönemlerde akciğer kanseri ile ilgili tarama, tanı ve tedavi ile ilgili minimal invaziv teknikler, radyasyon tedavisindeki gelişmeler (stereotaktik ablatif radyoterapi dahil), hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler gibi birçok yenilik ortaya çıkmaktadır [69, 70].

Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflaması		
Tip	Tüm akciğer kanserleri arasındaki sıklığı	Klasik prezentasyon
1- Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri	80	Periferel yerleşimli
a. Adenokarsinom	40	Periferel yerleşimli
b. Squamöz hücreli karsinom	25	Santral yerleşimli, sigara ile ilişkili
c. Büyük hücreli karsinom	10	Periferel yerleşimli
2- Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	15	Santral yerleşimli, massif lenfadenopati ve Paraneoplastik sendromlar
3- Diğer nadir tipler (örn karsinoid)	5	Değişken

Tablo 1 - Akciğer kanserinin histolojik sınıflaması. Tüm kanser alt tipleri baz alındığında adenokarsinom %40 ile en sık görülen akciğer kanseri tipidir [68]

2.2.2 Klinik Prezentasyon

Akciğer kanseri hastaları tanı anında genellikle asemptomatiklerdir [71]. Semptomlar primer tümöre (örn öksürük, hemoptizi), tümörün intratorasik yayılımına (örn Horner sendromu, superior vena cava obstrüksiyonu) ve uzak metastaza (örn kemik ağrıları) bağlı gelişebilir (tablo 2 ve 3) [71, 72]. Ayrıca Paraneoplastik sendrom gelişimine bağlı olarak da semptomlar ortaya çıkabilir (örn uygunsuz ADH salınımı sendromu) (tablo 4) [71]. Paraneoplastik sendromlara bağlı semptomlar, tümör tarafından ektopik hormon üretimi veya vücudun tümöre verdiği yanıtın sonucu olarak görülür, tümörün kendisi veya metastaz ile ilişkili değildir. Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %10 u paraneoplastik sendrom ile prezente olur ve bu oran KHAK hastalarında daha yüksektir. Paraneoplastik sendromların en etkili tedavisi, altta yatan kanserin tedavisidir. Çomak parmak gelişimi çok net anlaşılamayan bir paraneoplastik sendromdur ve KHDAK olgularında daha sık görülür.

Akciğer kanseri ihtimalini artıran en önemli iki semptom hemoptizi ve çomak parmaktır [72, 73]. Diğer bağımsız prediktörler arasında iştah azalması,

kilo kaybı, yorgunluk, dispne, göğüs ağrısı ve persistan öksürüktür [72]. İki veya daha fazla semptomun birlikte olması hastalık ile ilgili pozitif prediktif değeri yükseltir.

Akciğer Kanserinin Lokal Etkilerine Bağlı Semptom ve Bulgular		
Primer Tümörün Semptom ve Bulguları	İntratorasik Yayılımın Semptom ve Bulguları	Klinik Yorum
Çomak parmak	Solunum seslerinde azalma ve dispne	Malign plevral effüzyon
Hemoptizi	Kalp seslerinde azalma ve kalp gölgesinde büyüme	Malign perikardiyal effüzyon
Kilo kaybı	Disfaji	Özefagus invazyonu
İştahsızlık	Hemidiyafragmada elevasyon	Frenik sinir paralizisi
Dispne	Yüzde şişlik, pletore ve üst ekstremitelerde ödem	Süperior vena cava sendromu
Göğüs ağrısı	Ses kısıklığı, zayıf öksürük	Rekürren laringeal sinir tutulumu
Yorgunluk	Plöretik göğüs ağrısı	Göğüs duvarı invazyonu
Öksürük	Ptozis, miyozis, anhidrozis	Horner sendromu (sempatik zincir kompresyonu)
	Omuz ağrısı ve C8-T3 sinir köklerinde kas zayıflığı	Pancoast tümörü (süperior sulcus tümörü)

Tablo 2 - Akciğer kanserinin lokal etkilerine bağlı semptom ve bulgular [72]

Uzak Metastaza Bağlı Semptom ve Bulgular		
Bölge	Semptom veya Bulgu	Sıklık (%)
Her bölge	Herhangi bir semptom veya bulgu	33
Karaciğer	Güçsüzlük, kilo kaybı, iştahsızlık, hepatomegali	60 a kadar
Kemik	Ağrı, kırık, ALP yüksekliği	25 e kadar
Lenfatik sistem	Lenfadenopati	15-20
Beyin	Baş ağrısı, nöbetler, bulantı ve kusma, mental durumda değişiklik	10 a kadar
Adrenal bezler	Adrenal yetmezlik	Nadir
Cilt	Subkutan nodüller	Nadir

Tablo 3 - Akciğer kanserinde uzak metastaza bağlı semptom ve bulgular [71]

Risk faktörü ve semptomu olan 40 yaş üstü hastalarda akciğer kanserinden şüphelenilmelidir.

KHDAK nde belirli prognostik faktörler hastanın sağkalımını belirlemektedir. İyi prognostik faktörler arasında tanıda erken evre hastalık olması, performans skorunun iyi olması (ECOG 0 veya 1), belirgin kilo kaybı olmaması (% 5 ten daha fazla olmayan) ve kadın cinsiyet sayılabilir [74].

Akciğer Kanseri ile İlişkili Paraneoplastik Sendromlar		
Sendrom	Yorum	Sıklık (%)
Sistemik (iştahsızlık, kaşeksi, kilo kaybı, yorgunluk, ateş)	Kolayca görünür ve çarpıcı olabilir	0-68
Çomak parmak	KHDAK'nde daha sıktır	29
Hiperkalsemi	Ektopik paratiroid hormon-ilişkili peptid üretimine bağlı, hayatı tehdit edebilir	10-20
Hiponatremi	Uyumsuz ADH salınımı sendromu veya ektopik ANP üretimine bağlı olabilir	1-5
Paraneoplastik ensefalit	Mental durum değişikliği	0.2
Cushing sendromu	Ektopik ACTH üretimine bağlı	Nadir
Hipertrofik osteoartropati	Çomak parmak, artralji ve ossifiye periostit triadı görülür	Nadir
Kas güçsüzlüğü	Lambert-Eaton myastenik sendromu	Nadir

Tablo 4 - Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar [71]

2.2.3 Risk Faktörleri

Akciğer kanseri için primer risk faktörü, akciğer kanseri ilişkili ölümlerin çoğundan sorumlu olan sigara kullanımudur [75]. Sigara dumanında birçok karsinogenik kimyasal bulunur (örn nitrozaminler, benzopiren diol epoksit vs) [76]. Akciğer kanseri riski bir günde içilen sigara sayısı ile ve sigara içilen yıl sayısı ile birlikte artar (paket-yıl sigara kullanım öyküsü). Sigara içmeyen ancak dumanına maruz kalanlarda da akciğer kanseri gelişimi açısından rölatif risk artmıştır (RR = 1.24); diğer çalışmalarda ılımlı derecede risk bildirilmiştir.

Diğer muhtemel risk faktörleri arasında hastalık öyküsü (örn KOAH), kanser öyküsü, ailede akciğer kanseri öyküsü ve diğer karsinogenlere maruz

kalma sayılabilir [77]. IARC; arsenik, krom, asbest, nikel, kadmiyum, berilyum, silika ve dizel fümeleri dahil olmak üzere akciğer kanserine neden olabilen bazı ajanlar tanımlamıştır [78, 79]. Akciğer kanserlerinin %3-4'ünün asbest maruziyetine bağlı geliştiği düşünülmektedir [80]. Asbest aynı zamanda malign plevral mezotelyomaya neden olmaktadır. Radyoaktif bir gaz olan radon gazı da akciğer kanserine neden olabilmektedir. Hormon replasman tedavisinin (HRT) kadınlarda akciğer kanseri riskini artırıp artırmadığı netlik kazanmamıştır.

2.2.4 Sigaranın Akciğer Kanserindeki Önemi

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ı sigara kullanımına bağlıdır [81]. Aktif sigara kullanımı ve ikinci el sigara maruziyeti akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Aktif sigara kullanımı ile akciğer kanseri, diğer kanserler (örn özefagus, oral kavite, larinks, farinks, mesane, pankreas, mide, böbrek, over, kolorektal ve servikal kanserler) ve diğer hastalıklar ve durumlar ile nedensel ilişki mevcuttur [81]. Sigara kullanımı vücutta hemen her organa hasar verir; sigara kullananlarda kullanmayanlara göre mortalite artışı söz konusudur. Persistan sigara kullanımı ikinci primer kanserler, tedavi komplikasyonları ve sağkalımın azalması ile ilişkilidir [82].

Sigaranın kesilmesi için destekleyici davranışsal yöntemler ve birlikte ilaç tedavisi oldukça faydalı olabilir. Sigaranın kesilmesini destekleyen tedaviler arasında nikotin replasmanı (örn sakız, inhaler, nazal sprey, bant), sürekli salınlı bupropion ve vareniklin sayılabilir [83]. Vareniklin kullanımının nöropsikiyatrik semptomlar, görme bozuklukları, hareket bozuklukları, bilişsel değişiklikler ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; bu nedenler otobüs ve kamyon sürücülerinde, pilotlarda ve hava trafik kontrolörlerinde kullanımı yasaklanmıştır [84]. Nikotin replasmanının vareniklin veya burporiona göre daha az yan etkisi bulunmaktadır [85]. Potansiyel yan etkilerine rağmen, sigaranın kesilmesini desteklemesi amaçlı motive hastalarda ilaç kullanımının daha faydalı olduğu düşünülmektedir.

2.2.5 Akciğer Kanseri Taraması

Akciğer kanseri dünya çapında erkeklerde kanser nedenli ölümlerin en sık nedenidir, tanının geç konulması akciğer kanseri sonuçlarının iyileştirilmesinin önündeki en önemli engeldir [86]. Lokalize kanserlerin küratif amaçla yönetilebilmesi ve diğer solid tümörlerde (örn serviks, kolon) tarama ve erken saptama ile mortalitenin azalması göz önünde bulundurulunca, akciğer kanserinin popülasyon-temelli tarama yaklaşımına uygun olduğu düşünülmektedir.

The National Lung Screening Trial (NLST), 53.000 aktif ve eski sigara içicilerini içeren randomize kontrollü çalışmasında, akciğer kanserinin saptanmasında düşük-doza BT (bilgisayarlı tomografi) taramaları ile akciğer grafisinin risk ve faydaları karşılaştırılmıştır [87]. Buna göre yüksek risk faktörü olan bireylerin düşük-doza BT ile taranması, mortaliteyi %20 oranında azaltmıştır [88]. Yüksek risk faktörlü bireyler arasında ≥ 30 paket-yıl aktif veya eski sigara kullanımı öyküsü olan (eski içiciler 15 yıla kadar kayıt alınmıştır), 55-75 yaş arasındaki ve akciğer kanseri öyküsü olmayan bireylerdir [88].

The NCCN (The National Comprehensive Cancer Network), ACS (American Cancer Society), U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), American College of Chest Physicians, European Society for Medical Oncology (ESMO) ve diğer organizasyonlar, yüksek riskli aktif ve eski sigara içicilerinde akciğer kanseri için düşük-doza BT taramasını önermektedirler. Düşük-doza BT taraması ve sonrası, sigaranın kesilmesinin yerine geçmemelidir; hastalar sigaranın kesilmesi için konsülte edilmelidirler.

2.2.6 Tanısal Değerlendirme

2.2.6.1 İnsidental Akciğer Nodülleri

Asemptomatik yüksek riskli hastalarda erken tanı için akciğer kanseri taraması önerilmektedir.

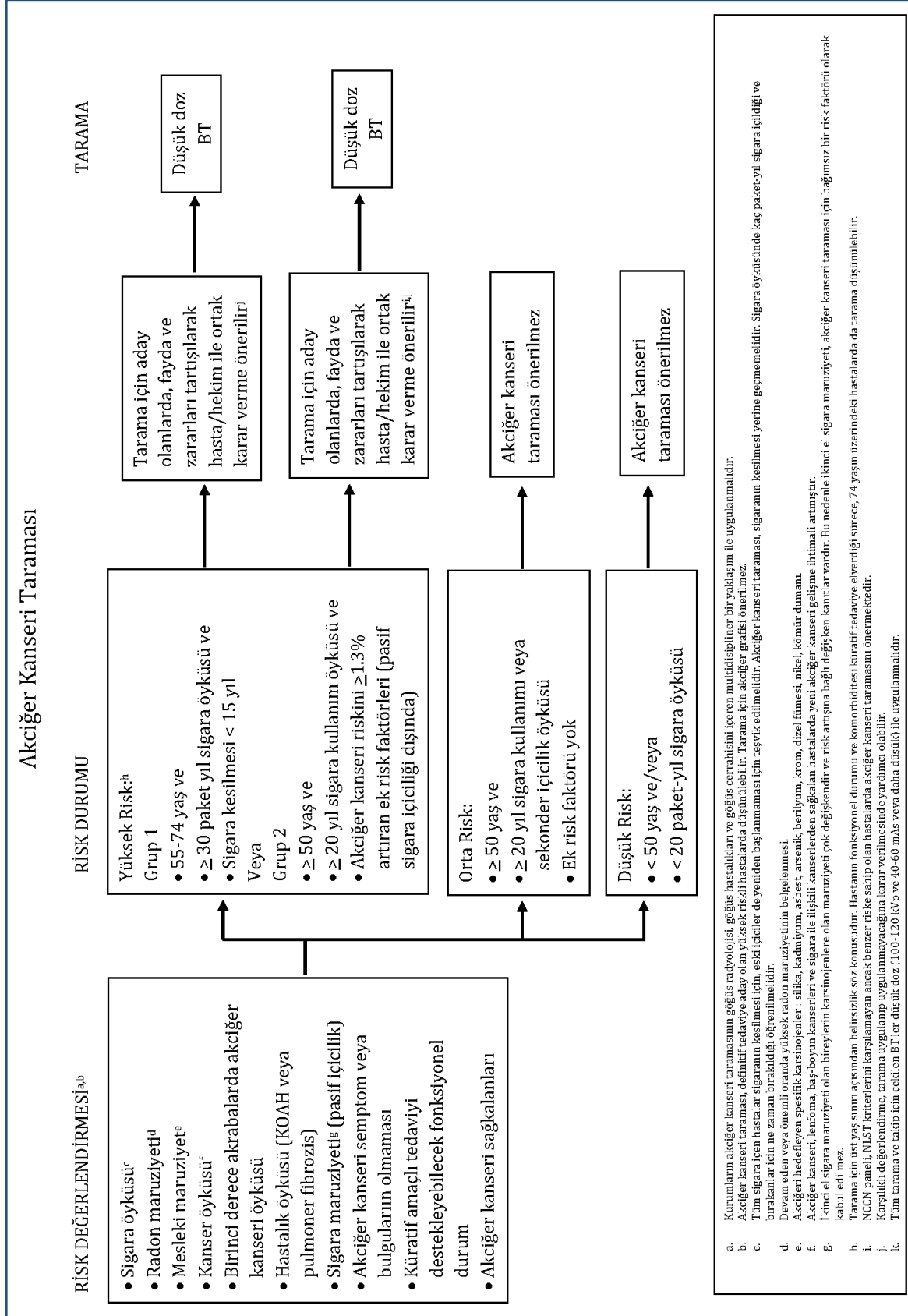
Hangi bireylerin akciğer kanseri için yüksek riskli olduğunun ve dolayısıyla düşük-doz BT taraması için aday olduğunun saptanması için risk değerlendirmesi yapılmalıdır (şekil 6) [89].

BT taramalarında solid ve subsolid nodüller olmak üzere 2 ana tip pulmoner nodül saptanabilir. The Fleischner Society, solid ve subsolid nodülleri olan hastalar için önerilerde bulunmaktadır [90, 91]. Subsolid nodüller 1) nonsolid nodüller (ground-glass opasiteler -GGOs- veya ground-glass nodüller -GGNs- olarak da bilinir); ve 2) kısmen-solid nodüller (ground-glass ve solid komponentin ikisini de içeren nodüller) olarak incelenir [92, 93].

Nonsolid nodüller temel olarak adenokarsinoma in situ (AIS) veya minimal invaziv adenokarsinoma (MIA - önceki adı ile bronşioalveloler karsinom) olarak bilinir; bu nonsolid nodüller tam olarak rezektive edilirse hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %100 civarındadır [91, 92, 94, 95]. BT taramalarında insidental olarak saptanan çoğu nonsolid nodüller geriler ve persiste edenlerin çoğu da klinik olarak belirgin kansere ilerlemezler [96].

Solid ve kısmen-solid nodüller daha invazivdir ve hızlı büyüyen kanserlere ilerleyebilir, bu nedenle bunlara daha şüpheli ve takip edilecek şekilde yaklaşılmalıdır [97, 90, 91].

Akciğer kanseri tanısı konulmadan ve tedavi başlanmadan önce, tüm bulgular ve hasta faktörleri multidisipliner tanısal bir takım tarafından dikkatlice değerlendirilmelidir. Düşük-doz BT taramalarında saptanan yüksek şüpheli nodüller için biyopsi veya cerrahi eksizyon, düşük şüpheli nodüller için nodülün tipine göre ileri inceleme ve gözlem önerilmektedir. Tekrar tarama yapılan hastalar için en önemli radyolojik faktör nodülün önceki görüntüleme çalışmasında göre değişimi veya stabilitesidir. Düşük-doz BT taramasında, NSLT ye göre nodül boyutu için orijinal cutoff değerler kullanıldığında yanlış pozitif sonuçlara (örn benign intrapulmoner lenf nodları, non-kalsifiye granülomlar) da rastlanılabilir. American College of Radiology ve LungRADs sistemi ile işbirliği içinde olarak, malignite açısından şüpheli nodül boyutlarının yeniden gözden geçirilen cutoff değerleri ile yanlış pozitif sonuç oranlarının azaldığı bildirilmiştir [98].



Şekil 8 - Risk Faktörlerine Göre Akciğer Kanseri Taraması [99]

2.2.6.2 Büyük Tümörler

Tümörün boyutu ve lokasyonuna, mediastinal veya uzak hastalık durumuna ve hasta karakteristiklerine (örn komorbiditeler) göre her hasta için bireyselleştirilmiş tanısal stratejiler uygulanması ve multidisipliner bir yaklaşımda bulunulması önerilir. Biyopsi (biyopsi tipi dahil olmak üzere) veya cerrahi eksizyon kararı verilirken algoritmalarındaki birkaç faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, intraoperatif tanı zor görünüyorsa veya riskli duruyorsa preoperatif biyopsi uygun olabilir. Tercih edilen biyopsi tekniği hastalığın bölgesine göre değişiklik göstermektedir. Örneğin, radial endobronşial ultrasonografi (EBUS, endosonografi), navigasyonel bronkoskopi veya transtorasik iğne aspirasyonu (TTNA), şüpheli periferik nodüller için önerilmektedir [100].

Şüpheli nodal hastalığı olanlar için, non-invaziv veya invaziv evreleme yöntemleri (endoskopik ultrasonografi-yardımlı ince iğne aspirasyonu -EUS-FNA-, EBUS-yönlendirmeli transbronşial iğne aspirasyonu -EBUS-TBNA-, navigasyonel bronkoskopi veya mediastinoskopi dahil) ile patolojik mediastinal lenf nodu değerlendirmesi önerilmektedir. Klinisyenler hastaların evrelendirilmesinde hem non-invaziv hem de invaziv yöntemleri kullanabilmektedir [101]. Biyopsi veya cerrahi eksizyon ile patoloji sonucu KHDAK tanısı konulursa ise, en uygun ve etkili tedavi seçeneğinin belirlenebilmesi için ileri değerlendirme ve evreleme yöntemleri uygulanmalıdır. Tanı, evreleme ve planlanan rezeksiyon (örn lobektomi), erken evre hastalık için ideal bir operatif prosedürdür. Lobektomi uygulanmadan önce preoperatif veya intraoperatif olarak akciğer kanseri tanısı konulmuş olmalıdır.

2.2.6.3 Akciğer Kanserinin Patolojik Değerlendirmesi

Akciğer kanserinin histolojik subtipinin sınıflandırılması, invazyonun derecesinin belirlenmesi, akciğerin primer kanseri veya metastatik kanser olup olmadığının belirlenmesi, cerrahi sınırların kanser tutulumunun tanımlanması (örn pozitif veya negatif cerrahi sınır), ve moleküler tanısal çalışmalar yapılarak gen değişimlerinin olup olmadığının saptanması (örn epidermal growth faktör mutasyonları -EGFR-) açısından patolojik değerlendirme yapılmalıdır [102].

Veriler göstermektedir ki spesifik gen mutasyonları veya reorganizasyonları varlığında hedefe yönelik tedaviler potansiyel olarak oldukça etkilidir [70, 103, 104].

Preoperatif değerlendirme şunları içermelidir : bronşial fırçalama, bronşial yıkama, balgam, FNA biyopsi, kalın iğne biyopsi, endobronşial biyopsi ve transbronşial biyopsi [100, 95]. İlerlemiş unrezektabl KHDK li hastalarda örnek alınması için minimal invaziv teknikler kullanılabilir; [105] ancak küçük biyopsiler veya sitoloji kullanıldığında tanı konulması güçleşebilir. Evreleme ve terapötik seçenekler için mediastinal lenf nodları sistematik olarak örneklenir. Diğer akciğer hastalıklarının da dışlanması gerekmektedir (örn tüberküloz, sarkoidoz, koksidiyomikoz). Cerrahi sınır durumunun belirlenmesi, cerrahi sırasında insidental nodüllerin tanımlanması veya bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi için lobektomi veya pnömonektomi spesimenleri intraoperatif olarak değerlendirilir.

Tümör tipinin sınıflandırılması, evreleme ve prognostik faktörler için gerekli olan patolojik özellikleri postoperatif değerlendirme sağlar. Cerrahi patoloji raporu, akciğer kanseri için WHO histolojik sınıflandırmasını içermelidir [65, 66]. Yeniden gözden geçirilen sınıflamada immünohistokimyasal (İHK) ve moleküler çalışmaların yapılması önerilir.

KHDK nin majör subtipleri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, büyük hücreli karsinom, karsinoid tümör ve daha nadir görülen birkaç tiptir.

Adenokarsinomlar arasında AIS, MIA, invaziv adenokarsinom ve invaziv adenokarsinom varyantları yer alır. Skuamöz hücreli karsinom malign epitelyal bir tümördür ve 1) keratinizasyon ve/veya intersellüler köprüler, ya da 2) undiferansiyel KHDK özelliklerinden birini gösterir. Adenoskuamöz karsinomlar, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom komponentlerini içerirler; her bir komponenti tümörün en az %10 unu oluşturur. Biyopsi örneğinde skuamöz dışında herhangi bir adenokarsinom komponenti varlığı moleküler testlerin yapılmasına neden olur. Büyük hücreli karsinomlar morfolojik ve İHK olarak net bir kökene sahip olmamakla birlikte, skuamöz hücreli karsinom ve

adenokarsinom için negatif veya tek tip boyanma özellikleri gösterirler. Büyük hücreli karsinomların tanısı kapsamlı olarak rezeke edilen örneklerde yapılabilir, rezeke edilemeyen veya sitoloji örneklerinde yapılamaz. Büyük hücreli karsinomlar için boyama içerisinde okkült glandüler diferansiasyonu görebilmek için müsin boyası bulunmalıdır. Karsinoid tümörler her ne kadar diğer KHDAK gibi tedavi edilmeseler de, aynı şekilde evrelendirilirler ve pulmoner lezyonların ayırıcı tanısında yer alırlar. Nekroz ve morfolojik mitozis sayısının değerlendirilmesi ile tipik karsinoidin atipik karsinoid ile ayırımına dikkat edilmelidir.

2.2.6.4 Adenokarsinom

En sık görülen akciğer kanseri adenokarsinomlardır. Adenokarsinom kategorileri arasında 1) AIS (eskiden bronkoalveolar - BAK), preinvaziv, tipik olarak soliter, genellikle non-müsinöz tiptedir; 2) MIA, soliter ve farklı bir non-müsinöz lezyon; 3) invaziv adenokarsinom (eskiden nonmüsinöz BAK); ve 4) invaziv adenokarsinom varyantları yer alır. AIS ve MIA her ikisi de, eğer rezeke edilirse mükemmel sağkalıma sahiptir. AIS, MIA ve büyük hücreli karsinom terimleri, sitoloji spesimenleri ile ilgili zorluklar nedeniyle küçük örnekler için kullanılmamalıdır.

Adenokarsinoma tanılı hastaların EGFR (epidermal growth faktör reseptör) mutasyonları, ALK gen (anaplastik lenfoma kinaz) rearranjmanları, ROS1 (ROS proto-onkogen 1) rearranjmanları, BRAF (B-raf proto-onkogen) mutasyonları ve PD-1 reseptör (programmed death-1) ekspresyon düzeyleri açısından detaylı testler yapılması önerilmektedir; çünkü bu biyomarkere yönelik FDA (The Food and Drug Administration) onaylı ajanlar bulunmaktadır. Ayrıca etkili tedavi seçenekleri bulunan nadir görülen belirli onkolojik driver değişiklikleri saptamak için diğer genetik değişikliklerin (örn RET rearranjmanı) de test edilmesi önerilir [106].

2.2.6.5 İHK Boyama

İHK boyamanın, özellikle ileri evre hastalığı olanlarda, dokunun moleküler analize saklanabilmesi için küçük doku örneklerinde akıllıca kullanılması önerilir [105, 107]. Tümör tipi ve kökeninin belirlenebilmesi için (örn adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom) kullanılan İHK analizleri, hastaların ALK inhibitörü tedavisi veya PD-L1 inhibitörü tedavisine aday olup olmadığını belirlemek için uygulanan İHK analizlerden daha farklıdır. İHK uygulanmadan önce, rutin hematoksilen ve eozin (H&E) histolojisi dahil tüm bulgular, klinik bulgular, görüntüleme çalışmaları ve hasta öyküsü değerlendirilmelidir.

Sitolojik bulgular, adenokarsinomların skuamöz hücreli karsinomlardan ayrımı için yeterli olabilir [108]. Eğer gerekli ise, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom, metastatik malignite ve primer plevral mezotelyoma (özellikle plevral örneklemelerde) ayrımı için İHK boyama kullanılabilir. Küçük biyopsi örneği ve/veya sitoloji örneklerinde kötü diferansiye KHDAK için İHK faydalıdır [109]. Skuamöz hücreli karsinomlar genellikle TTF-1 (thyroid transcription factor-1) negatif ve p63 pozitifdir, adenokarsinomlar ise genellikle TTF-1 pozitifdir [94]. Bu iki marker, adenokarsinomların skuamöz hücreli karsinomlardan ayrımı için yeterli olabilir [109]. Diğer markerlar (örn p40, Napsin A) da adenokarsinomların skuamöz hücreli karsinomlardan ayrımı için faydalı olabilir [110]. Akciğer adenokarsinomlarının %80'inden fazlasında Napsin A pozitifdir.

TTF-1, primer akciğer adenokarsinomlarının metastatik adenokarsinomlardan ayrımı için de oldukça önemlidir; çünkü çoğu (%70-90) non-müsinöz primer adenokarsinomlar TTF-1 pozitifdir. TTF-1, skuamöz hücreli karsinomlar için tipik olarak negatiftir [109]. Ancak, TTF-1 tiroid kanseri olanlarda ve nadiren diğer organ sistemleri ile ilgili kanserlerde pozitif olabilir [111]. Ek olarak, tiroid kanseri olanlarda tiroglobulin ve PAX8 pozitifliği görülür ancak bu markerlar akciğer kanseri tümörlerinde negatiftir. Akciğere metastatik karsinomların değerlendirilmesinde kullanılan immüobelirteçler arasında meme karsinomu (GCDFP-15, mammaglobin), renal hücreli karsinom (PAX8), papiller

seröz karsinom (PAX8, PAX2, ER), gastrointestinal traktus adenokarsinomları (CDX2) ve prostat bezi adenokarsinomları (NKX3.1) yer alır.

Tüm tipik ve atipik karsinoid tümörler kromogranin ve sinaptofizin için pozitif iken, KHAK için %25 oranında negatiftir. Malign plevral mezotelyoma nadir bir hastalıktır. Malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomu ayrımı klinik özellikler, görüntüleme ve kısıtlı immünobelirteç paneli kullanılarak yapılabilir. Adenokarsinom için sıklıkla kullanılan immünobelirteç boyaları arasında pCEA, Claudin4, TTF-1 ve Napsin-A (mezotelyomada negatiftir) yer alır. Mezotelyoma için spesifik immünobelirteç boyaları arasında WT-1, calretinin, sitokeratin 5/6 ve D2-40 (podoplanin antikoru) (adenokarsinomda negatiftir) yer alır [112]. Keratin(ler) gibi geniş epitel belirteçleri ve diğer kökene-spesifik belirteçler, non pulmoner ve non-mezotelyoma lezyonların ayırıcı tanısında faydalı olabilir. KHDAK için sitolojik tanı genellikle güvenilir kabul edilse de, KHAK tanısı konulması daha zordur [100].

KHAK olan çoğu hastada karakteristik BT ve klinik bulgular (örn massif lenfadenopati, mediastinal invazyon) görülür. Çoğu KHAK leri TTF-1 için immünreaktiftir ve tipik olarak CK34βE12 ve p63 için negatiftir [113]. Ayrıca çoğu KHAK nöroendokrin diferansiasyon gösteren tümörlerin belirteçleri (kromogranin ve sinaptofizin) ile pozitif boyanır. Yalnızca uygun morfolojik özellikler -benekli kromatin paterni, nükleer molding, periferel çitlenme- varlığında nöroendokrin diferansiasyonun doğrulanması için İHK uygulanmalıdır. NCAM (CD56), kromogranin ve sinaptofizin bu amaçla kullanılabilen belirteçlerdir. Eğer boyanma tümör hücrelerinin %10 undan fazlasında belirsiz değil ise bir pozitif belirteç yeterlidir.

2.2.7 Evreleme

Akciğer kanseri evreleme sistemi International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) tarafından revize edilmiştir ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından uyarlanmıştır [114]. AJCC evreleme sistemine göre; lokal ileri hastalık evre III, ileri evre hastalık evre IV olarak kabul edilir.

Patolojik evreleme hem klinik evreleme bilgilerini (noninvazivdir ve medikal öykü, fizik muayene ve görüntüleme tetkiklerini içerir) hem de invaziv evreleme işlemlerini (örn torakotomi, mediastinoskopi ile lenf nodu değerlendirmesi) kullanır [115].

2007 den 2013 yılına kadar, KHDAK için 5 yıllık sağkalım oranı %23.6 idi [67]. KHDAK ve bronşial kanser vakalarının %19'u kanser halen primer bölgeye sınırlı iken, %24'ü kanser bölgesel lenf nodlarına veya direkt olarak primer bölgenin dışına, %55'i kanser metastaz yapmış durumda iken, ve kalan %2 ise evreleme bilgisi bilinmeyen şekilde tanı almıştır. Eş zamanlı 5 yıllık sağkalım oranları lokalize hastalık için %59.5, bölgesel hastalık için %32.3, uzak hastalık için %5.2 ve evrelenemeyen hastalık için %13.4 olarak bulunmuştur [67].

Evre I KHDAK vakalarında lobektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları, hastanın evre 1A veya 1B olması durumuna ve tümörün lokasyonuna göre %45-65 civarında değişmektedir [116]. Evre I hastalığı olanlarla yapılan bir başka çalışmada ise (n = 19.702) 5 yıllık sağkalım, %82 cerrahi rezeksiyon hastasında %54 iken, tedavisiz hastalarda sadece %6 oranındaydı [117]. Evre I hastalarda önerilmesine rağmen cerrahiye reddeden hastaların %78 i 5 yıl içerisinde hayatını kaybetmiştir.

	T	N	M		T	N	M
Okkült karsinom	TX	N0	M0	Evre IIIA	T1a-b-c T2a-b T3 T4	N2 N2 N1 N0-1	M0 M0 M0 M0
Evre 0	Tis	N0	M0	Evre IIIB	T1a-b-c T2a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
Evre IA	T1a-b-c	N0	M0	Evre IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
Evre IB	T2a	N0	M0	Evre IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a M1b
Evre IIA	T2b	N0	M0	Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c
Evre IIB	T1a-b-c T2a-b T3	N1 N1 N0	M0 M0 M0				

Tablo 5 - Akciğer kanseri evrelemesi [3]

Tablo 6 - Akciğer kanseri evrelemesi (TNM sistemi) [3]

T		PRİMER TÜMÖR		
TX		Primer tümör değerlendirilememiş, veya balgam veya bronşial yıkamada kanıtlanan malign hücreler görüntüleme ya da bronkoskopi ile saptanamamış		
T0		Primer tümör kanıtı yok		
Tis		Karsinoma in situ Skvamöz hücreli karsinoma in situ (SCIS) Adenokarsinoma in situ (AIS): pür lepidik paternli adenokarsinom, en büyük çapı ≤ 3 cm		
T1		En büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopide lobar bronşlardan çok proksimale invazyon bulgusu yok		
	T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom: en büyük çapı ≤ 3 cm olan lepidik patern predominansında adenokarsinom ve ≤ 5 mm invazyon		
	T1a	En büyük çapı ≤ 1 cm olan tümör		
	T1b	En büyük çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör		
	T1c	En büyük çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör		
T2		En büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 5 cm olan veya Bu özelliklerden herhangi birini içeren tümör: (1) ana bronşu tutan ancak karinayı tutmayan; (2) visseral plevralı invaze eden; (3) hiler bölgeye uzanım gösteren atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile ilişkili		
	T2a	En büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör		
	T2b	En büyük çapı > 4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör		
T3		En büyük çapı > 5 cm ancak ≤ 7 cm olan veya Bu yapılardan herhangi birini invaze eden tümör: pariyetal plevra, göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, pariyetal perikard veya Primer tümörler aynı lobda nodül/nodüller		
T4		En büyük çapı > 7 cm olan veya Bu yapılardan herhangi birini invaze eden tümör: diyafram, mediastinum, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra, karina veya Primer tümörle aynı akciğerde ancak farklı lobda nodül/nodüller		
N	BÖLGESEL LENF NODLARI		M	UZAK METASTAZ
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor		Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		M0	Uzak metastaz yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon		M1	Uzak metastaz var
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz		M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül/nodüller, plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodlarına metastaz		M1b	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
			M1c	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

2.2.8 Prediktif ve Prognostik Biyomarkerlar

KHDAK için prediktif ve prognostik olarak bazı biyomarkerlar bulunmaktadır. Prediktif bir biyomarker, terapötik etkinin bir göstergesidir çünkü biyomarker ile hastaya uygulanan tedavi sonucu arasında ilişki vardır. Prognostik bir biyomarker ise tedaviden bağımsız olarak hastanın sağkalımı ile ilişkilidir çünkü biyomarker tümörün doğal agresifliğinin bir göstergesidir.

Prediktif biyomarkerlar arasında ALK füzyon onkogeni (ALK ve diğer onkogenler arasında -örn ekinoderm mikrotübül ilişkili protein 4- füzyon), ROS1 gen rearanjmanı, sensitize eden EGFR gen mutasyonları, BRAF V600E nokta mutasyonları ve PD-1 ligand (PD-L1) mutasyonları yer alır. Yeni ortaya çıkan biyomarkerları arasında HER2 (ERBB2 olarak da bilinir) mutasyonları, RET gen rearanjmanları ve yüksek-düzey MET amplifikasyonları veya MET ekzon 14 atlayıcı mutasyonları (METex14) yer alır. EGFR ekzon 19 delesyonları veya ekzon 21 L858R mutasyonları, hastanın EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (EGFR-TKI) ile tedaviden fayda sağlayacağını öngörür; bu nedenle bu mutasyonlar EGFR sensitize eden mutasyonlar olarak tanımlanır [118]. EGFR ekzon 19 delesyonları veya ekzon 21 L858R mutasyonları varlığının, tedaviden bağımsız olarak KHDAK hastalarının sağkalım prognozunda prognostik olmadığı düşünülmektedir [119].

ALK füzyon onkogenleri ve ROS1 rearanjmanları, KHDAK hastalarının küçük bir kısmında prediktif biyomarkerları olarak tanımlanmıştır, her ikisi de krizotinib veya ceritinib gibi hedefe yönelik tedavilerden fayda görüleceğini öngörür. Diğer gen rearanjmanları (örn füzyon genleri) de son dönemde tanımlanmakla birlikte (örn RET), hedefe yönelik tedaviler açısından henüz şüphelidir. ALK gen rearanjmanları ve EGFR gen mutasyonları için testler, nonskuamöz KHDAK veya başka yerde sınıflandırılmayan KHDK için önerilmektedir; böylece bu genetik anormalliklere sahip olan hastalar alectinib veya erlotinib gibi hedefe yönelik ajanlar ile etkili tedavi uygulanabilir [120, 121].

ROS1 rearanjmanı ve BRAF mutasyonları testleri de nonskuamöz KHDAK veya başka yerde sınıflandırılmayan KHDK için önerilmektedir.

EGFR mutasyonlarının küçük spesimenlerde skuamöz hücreli karsinomların ayırt edilmesinin zor olduğu adenoskuamöz karsinomlu hastalarda görülebilmesi nedeniyle, adenoskuamöz KHDAK gibi adenokarsinom komponentli miks skuamöz hücreli akciğer spesimenleri olanlarda EGFR mutasyonları ve ALK rearanjmanı için testler önerilir [121]. Pür skuamöz hücre histolojisi olan hastalarda EGFR mutasyon insidansı oldukça düşüktür (< %4) [122].

EGFR, KRAS, ROS1 ve ALK genetik değişiklikleri genellikle üst üste binmezler; bu nedenle KRAS (Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene) mutasyonları moleküler testlerden fayda görmesi beklenmeyen hastaları tanımlayabilir. BRAF mutasyonları tipik olarak EGFR mutasyonları veya ALK gen rearanjmanları ile çakışmaz. Metastatik KHDAK olan hastalarda, NCCN Paneli EGFR mutasyonları, BRAF mutasyonları, ALK gen rearanjmanı, ROS1 rearanjmanı ve PD-L1 ekspresyon düzeylerinin çalışılmasını önermektedir [123].

KRAS onkogeni prognostik bir biyomarkerdir. KHDAK hastalarında KRAS mutasyonu varlığı, mutasyon olmayan hastalara göre tedaviden bağımsız olarak kötü sağkalım ile ilişkilidir [124].

2.2.9 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Tedavi Yaklaşımları

2.2.9.1 Erken Evre Akciğer Kanseri Tedavi

Evre I-II KHDAK hastalarında önerilen tedavi yöntemi cerrahidir [125]. 5 yıllık sağkalım; klinik evre IA için %77-92, evre IB için %68, evre IIA için %60 ve evre IIB için %53 civarındadır.

Patolojik evrelemeye göre 5 yıllık sağkalım; evre IA için %80-90, evre IB için %73, evre IIA için %65 ve evre IIB için %56 civarındadır [114]. Büyük meta-analiz çalışma sonuçlarına göre video-yardımlı teknikler, açık lobektomi ile karşılaştırıldığında daha iyi yaşam kalitesi ve uzun dönem sonuçlar sağlamıştır [126].

Perioperatif kemoterapinin rolüne de birçok randomize çalışmada ve meta-analizde değinilmiştir ve evre IB-III A hastalıkta sağkalıma faydası olduğu gösterilmiştir (hazard ratio -HR- 0.83-0.92 ve absöü sağkalım faydası 5 yılda %5.4-6.9). Bu evrede hedefe yönelik tedavilerin rolü net olarak tanımlanmamıştır.

Klinik evre I KHDAK hastalığı olup cerrahi rezeksiyon kontrendike olan veya cerrahi reddeden hastalarda, yüksek doz stereotaktik vücut radyasyon (stereotactic body radiotherapy - SBRT) tedavisinin yüksek lokal tümör kontrolü sağladığı ve düşük toksisiteli olduğu gösterilmiştir. SBRT'nin radyofrekans ablasyon, standart radyoterapi ve kemoterapi gibi diğer non-operatif birinci sıra yaklaşımlar ile karşılaştıran randomize veri olmamasına rağmen; birkaç faz 2 çalışmada 5 yılda %85 ten fazla oranda lokal tümör kontrolü sağladığı gösterilmiştir.

Lokal ileri KHDAK hastalarında (evre IIIA-B), cerrahi rezeksiyona aday değil ise ve performans durumu iyi ise, mevcut standart tedavi 6-haftalık torasik radyoterapi ile birlikte eş zamanlı düşük doz platin bazlı ikili kemoterapi kombinasyonundan oluşur [127]. Önerilen total radyoterapi dozu 60-66 Gy dir, en iyi yaklaşım BT bazlı planlama ve üç boyutlu planlama ve verilmiş veya yoğunluk ile modüle edilen radyasyon tedavisidir. Kemoterapi ve radyoterapi rejimleri ile birlikte hedefe yönelik herhangi bir ajanın kullanımının etkisi henüz gösterilmemiştir. Çok merkezli çalışmalarda median sağkalım oranlarının 2 yıl, ve 5 yıllık sağkalım oranlarının %15-20 olduğu gösterilmiştir [128].

2.2.9.2 İleri Evre Akciğer Kanseri nde Tedavi

KHDAK nin subgrupları için terapötik yaklaşımlar, büyük bir oranda yeni gelişen teknolojiler ile ortaya çıkan moleküler bilgi birikimine (örn yeni nesil sekanslama -NGS-) ve spesifik olarak moleküler anormallikleri hedefleyen yeni ilaçların gelişimine dayanmaktadır. Spesifik genomik değişiklikleri olan neoplazm hastaları, moleküler hedefe yönelik tedavilerden fayda görmüştür.

İleri evre KHDAK hastalarının %69 a yakını nda potansiyel olarak hareket edilebilen moleküler bir hedefe sahiptir [129].

Moleküler hedefe yönelik tedaviler, en çok adenokarsinomu olan genç hastalar ve çoğunlukla sigara kullanmayan hastalar için gelişmiştir. Hedefe yönelik tedavilere uygun olmayan ileri evre KHDAK hastaları için standart birinci sıra tedavi, platin bazlı double tedavidir (bevasizumab ile birlikte veya değil). Bevasizumabın skuamöz hücre histolojisine uygulanmadığı akılda tutulmalıdır.

2.2.9.3 İleri Evre KHDAK Hastalarında İdame Tedavisi

İleri evre KHDAK hastalarında optimal tedavi süresi birkaç çalışmada incelenmiştir. 4-6 siklus kombinasyon tedavisi sonrasında izlem, ileri evre KHDAK nin birinci sıra tedavisinde standart tedavi yöntemidir. Günümüze kadar, hem pemetreksed ve erlotinib ile switch tedavi stratejileri (birinci sıra tedaviden farklı bir tedavi), hem de pemetreksed ile idameye devam tedavilerinin, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Birkaç meta-analiz de sonuçların etkililiği ve toksisite açısından idame tedavi yaklaşımının etkisini desteklemektedir [130].

Klinikte devam tedavisi ile karşılaştırıldığında, switch tedavi stratejileri çok sık kullanılmamakla birlikte, hekimler ve hasta alternatif bir tedaviye geçmeden önce sıklıkla verilen tedaviden maksimum yanıtı almayı amaçlarlar. Herhangi bir nedenle birinci sıra tedavide kemoterapi alan hastalarda, EGFR TKI sensitize eden mutasyonların varlığında EGFR inhibitörleri ile idame tedavisi endikedir.

İdame tedavisi kararının verilmesinde birkaç faktör önemlidir. Bunlar arasında tümör histolojisi (pemetreksed yalnızca nonskuamöz KHDAK nde endikedir), genomik, indüksiyona cevap, hastanın performans durumu (PS \geq 2 olması fayda görmeyi engeller), en önemlisi hastanın tercihidir [131].

2.3 PREDİKTİF VE PROGNOTİK BELİRTEÇLER

2.3.1 Giriş

Doğru ve kişiselleştirilmiş tedavi, en etkili tedavinin optimum dozda uygulanabilmesi için hastanın hastalığının biyolojik özelliklerinin kullanılması olarak tanımlanabilir. Prediktif belirteçler, spesifik tedaviye duyarlı veya dirençli olan hastaların saptanabilmesi için kullanılır. Prognostik belirteçler ise indolan ve hayatı tehdit eden hastalıkların ayrımının yapılarak, primer tümörün cerrahi olarak tedavisi sonrasında hangi hastaların adjuvan sistemik tedavi alıp almaması gerektiğini belirlemede kullanılırlar. Bu nedenle, prediktif ve prognostik belirteçler her hastanın en etkili ve en az toksik olabilecek tedaviyi alması ve sonuç olarak önlenebilir toksisitelerden ve gereksiz maliyetlerden kaçınılmasında yardımcı olmaktadır [132].

Kanserli hastaların tedavisinde geleneksel yaklaşım olan "deneme yanılma" veya "herkese tek tip tedavi" düşüncesi, sıklıkla uygunsuz tedavi verilmesine ve tedavinin etkisiz ve maliyetli olmasına neden olur [133]. Bu yaklaşım hastalar üzerinde bazı durumlarda aşırı tedavi uygulanmasına, bazı durumlarda yetersiz tedavi uygulanmasına, tedavi yanıtı oranlarında düşüklüğe ve gereksiz toksisitelere neden olur. Geleneksel yaklaşımın aksine, doğru ve kişiselleştirilmiş tedavi ile -örn her hastaya en uygun ilaç veya ilaç kombinasyonunun en optimum dozda verilmesi- tedavi etkinliğinin artması, toksisitenin azalması ve son olarak daha maliyet-etkin hasta yönetimi sağlanmasına imkan vermektedir.

Doğru/küşiselleştirilmiş tedavi uygulanabilmesi için, bazı farklı tipte belirteçler tanımlanması gerekir. Bunların arasında en etkili olabilecek tedavinin belirlenmesi için prediktif belirteçler ve indolan ve agresif hastalık ayrımının yapılabilmesi için prognostik belirteçler, ciddi yan etki reaksiyonlarını tahmin edebilecek belirteçler ve optimal ilaç dozunu tanımlayabilecek belirteçler yer alır [134].

2.3.2 Doğru Tedavinin Yönetiminde Prediktif Belirteçlerin Rolü

Uygulanan tedavi tipinin belirlenmesinde belirgin etkileri olması nedeniyle, prediktif belirteçlerin prognostik belirteçlere göre daha önemli oldukları düşünülür. Aynı histolojik tipe sahip kanserlerin spesifik tedaviye yanıtları oldukça farklı olabileceğinden, prediktif belirteçler kanser tedavi planlanmasında kritik öneme sahiptir. Aslında, çoğu kanser tipleri için, belirli bir antikanser ajandan sadece küçük bir hasta grubu fayda görmektedir. Tedaviye yanıt vermesi muhtemel hastaların saptanması, hem hastaların gereksiz yan etkilere maruz kalmasını engeller hem de en çok fayda görmesi beklenen tedaviyi almalarını sağlar [133, 135]. Dahası, net prediktif belirteçlere sahip olunması ile sadece fayda görmesi beklenen hastalara tedavi verilerek maddi olarak belirgin bir kayıp önlenir. Yeni gelişen biyolojik tedavilerin görece daha pahalı olması ve sadece küçük bir hasta grubunda etkili olması nedeniyle, bu ajanların gereksiz kullanımından kaçınılarak elde edilecek maddi kazanç önemlidir. Bu nedenle, prediktif belirteçlerin ölçümü hem klinik ve hem de ekonomik bir gereklilik halinde gelmiştir.

2.3.2.1 Meme Kanserinde Estrojen Reseptörlerinin Kullanımı

Meme kanserinde hormon veya endokrin tedavi, estrojen reseptörlerinin (ER) meme tümör hücrelerinin büyümesini uyarıcı etkilerinin bloke edilmesi veya önlenmesidir. Günümüzde, meme kanserinde estrojenin veya ER etkisinin bloke edilmesi için birçok yaklaşım bulunmaktadır. ER, 1970'lerin başında klinik pratiğe tanıtılan, onkoloji alanında ilk ortaya çıkan prediktif belirteçtir [136]. Bu nedenle ER, herhangi bir kanser tipi için tedavinin bireyselleştirilmesinde kullanılan ilk belirteçlerdendir. ER ilk olarak ileri meme kanseri hastalarında endokrin ablasyona (örn ooferektomi) yanıtın ölçülmesinde seçilmiş olmakla birlikte; günümüzde ilk uygulaması anti-estrojen tedavi (aromataz inhibitörleri - anastrozol, letrozol, eksemestan- veya tamoksifen) alabilecek erken meme kanseri hastalarının belirlenmesidir.

Son döneme kadar, pre- ve post-menopozal ER pozitif meme kanseri hastalarında standart hormon tedavisi tamoksifen idi. Ancak son yıllarda tamoksifen tedavisi önemli bir oranda aromataz inhibitörleri ile yer değiştirmiştir -

en azından post-menopozal kadınların ilk sıra endokrin tedavisinde-. Bunun nedeni post-menopozal ER pozitif hastalarda, bazı klinik çalışmalarda üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörlerinin tamoksifene göre daha üstün etkisi ve tolerabilitesi olduğunun gösterilmiş olmasıdır [137]. Son dönemde, 10 yıllık adjuvan tamoksifen tedavisinin 5 yıllık tedaviye göre daha iyi sonuçları olduğu gösterilmiştir [138]. ER-pozitif kadınların 10 yıllık tamoksifen adjuvan tedavisi ile, tanıdan sonraki ikinci dekatta meme kanserine bağlı mortalite oranları %50 oranında azaldığı gösterilmiştir [138]. Hem tamoksifen hem de aromataz inhibitörleri iyi tolere edilmesine karşın, aromataz inhibitörleri ile endometrial kanser ve tromboembolik olaylar daha nadir gelişir [137]. Ancak tamoksifen ile de artralji ve kemik fraktürü riski daha nadirdir. Dahası, aromataz inhibitörlerinin overde estrogen üretimini bloke edememesi nedeniyle tamoksifen ER-pozitif premenopozal hastalarda tedavi seçeneğidir.

ER'lerinin negatif prediktif değeri yüksek olmasına rağmen, pozitif prediktif değerleri daha düşüktür [139]. Bu nedenle, ileri evre meme kanseri hastalarında, ER-pozitif hastaların sadece %50'sinin hormon tedavisine amaçlanan yanıtı verdikleri ve bunların hemen tamamının sonunda direnç geliştirdiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, erken evre meme kanseri hastalarında, ER-pozitif hastalarda adjuvan hormon tedavisi ile rekürrens ve ölüm riski belirgin derecede azalmasına rağmen, hastaların yaklaşık %30'u 15 yıldan önce relaps geliştirmiştir [140]. Hormon duyarlı meme kanserlerini tanımlamadaki prediktif doğruluk oranını artırmak için ER'nin pozitif prediktif değerinin artırılması gerektiği ortadadır. Şu an için ER'nin endokrin tedaviden fayda görme tahmininin doğruluğunu artırmak için mevcut olan tek belirteç progesteron reseptörüdür (PR) [141].

Hormon duyarlı tümörlerin tanımlanmasında mevcut kanıtlanmış klinik değeri nedeniyle, yeni tanı konulan tüm invaziv meme kanseri hastalarında ER ölçümü gereklidir. Duktal karsinoma in situ hastalarda, ER ölçümü rutin olarak önerilmemekle birlikte, test için hasta ve cerrahın birlikte karar vermesi gerektiği öne sürülmüştür. Meme kanserinde ER durumunun ölçümü için önerilen yöntem, uygun ve geçerli antikolar ile immünohistokimyasal olarak yapılan ölçümlerdir.

2.3.2.2 Meme Kanserinde HER2'nin Kullanımı

HER2 başlangıçta meme kanserinde prognostik bir belirteç olarak gösterilmesine rağmen, günümüzde anti-HER2 tedavilerden faydanın tahmininde belirteç olarak kullanılmaktadır [142]. Meme kanserinde HER2 geni amplifikasyon, aşırı ekspresyon, trunkasyon ve mutasyon dahil birçok farklı mekanizma ile aktive edilebilir. Amplifikasyon veya aşırı ekspresyon, invaziv meme kanserlerinin sadece %20'sinde görülür. HER2 gen amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu olan hastalar HER2-pozitif olarak değerlendirilir ve bu durum invaziv kanser hücrelerinin > %30'unda immün olarak uniform yoğun membran boyanması veya amplifiye HER2 geni gösteren tümörler olarak tanımlanır [143].

HER2-pozitif meme kanseri olanlar neoadjuvan, adjuvan ve ileri hastalık durumlarında trastuzumab tedavisine adaydırlar. Trastuzumab, meme kanserinde klinik kullanımı onaylanan ilk anti-HER2 antikordur; HER2'nin dış bölgesine bağlanarak birçok mekanizma ile (ligand bağımsız HER2-HER3 dimerizasyonunun bozulması, MAPK ve PI3K sinyal yolağının blokajı, antibody-dependent cellular cytotoxicity -ADCC- aktivasyonu gibi) aşağı yöndeki sinyalleri inhibe eder. Kemoterapi ile kombine edildiğinde, trastuzumab uygulaması ile elde edilen yanıtlar %30-85, progresyona kadar geçen süre 5-18 ay ve genel sağkalım süreleri 11-39 ay civarına ulaşmaktadır. Yeni tanı konulan meme kanseri hastalarında, kemoterapi ile kombine adjuvan trastuzumab uygulaması, tek başına kemoterapi ile karşılaştırıldığında hastalısız sağkalımı ve genel sağkalımı belirgin derecede artırmış, bölgesel rekürrens ve distal rekürrens oranlarını ise azaltmıştır. Bu durumda, kombine trastuzumab ve kemoterapi tedavisi ile rekürrens oranları %50 ve mortalite oranları %30 oranında azalmıştır [132].

Trastuzumab meme kanseri hastalarında onaylanan ilk anti-HER2 tedavi olmasına karşın, sonrasında lapatinib -HER2 ve EGFR'nin tirozin kinaz aktivitesini bloke eden düşük moleküler ağırlıklı bir bileşen- ortaya çıkmıştır. Trastuzumabın aksine, lapatinib oral olarak alınabilir, daha az kardiyovasküler toksisitesi mevcuttur ve kan-beyin bariyerini geçebilir [144]. Sitotoksik ilaç kapesitabin ile birlikte lapatinibin kombine kullanımı, taksanlar (bir antrasiklin) ve

trastuzumab tedavisi alırken progrese olan HER2-pozitif hastaların tedavisinde onay almıştır. Aromataz inhibitörü letrozol ile kombine lapatinib kullanımı, ER ve HER2-pozitif metastatik meme kanseri hastalarının tedavisinde onaylıdır.

Trastuzumab ve lapatinibe ek olarak, ileri evre HER2-pozitif meme kanserinde etkili olduğu gösterilen iki diğer anti-HER2 ajan gösterilmiştir: pertuzumab ve ado-trastuzumab emtansin (T-DM1) [145, 146]. Pertuzumab, HER2'nin ekstrasellüler bölgesindeki ikinci domaine bağlanarak HER2 ile dimerizasyonunu engelleyen bir humanize monoklonal antikordur. Ado-trastuzumab emtansin (T-DM1), trastuzumabın non-redusibl tiyoether bağları ile mikrotübül-hedefleyen ajan DM1'e (maytansin derivatifi) bağlanmış olan bir immün konjugatıdır. HER2-pozitif meme kanserini hedefleyen birçok ilaç varlığı, bu grup hastalarda yakın gelecekte kemoterapi ihtiyacını elimine edebilir veya en azından azaltabilir.

2.3.2.3 Kolorektal Kanserlerde KRAS Mutasyonel Durumunun Kullanımı

KRAS (v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) proteini, EGFR dahil multipl membran reseptörlerinden aşağı yönde sinyal iletiminde pivot rol oynamaktadır [147]. Genel olarak, KRAS mutasyonları primer kolorektal kanser (KRK) olgularının %40'ında saptanır, bu mutasyonların çoğu growth-faktörden bağımsız olarak MAPK ve PI3K yolaklarında aşağı yönde persistan aktivasyona neden olurlar. Geniş çaplı bir çalışmada, KRAS mutasyonlarını %78'i kodon 12'de (GGT), %22'si kodon 13'te (GGC) tespit edilmiştir. En sık mutasyonlar kodon 12 için G12D, G12V, G12C ve G12A iken, kodon 13 için G13D'dir.

KRAS klinik olarak onaylanmış herhangi bir kanser tedavisinin hedefi değildir; gen mutasyonel durumu ile ileri evre KRK hastalarında anti-EGFR ajanlara (setuksimab ve panitumumab) yanıtın tahmininde prediktiftir. Setuksimab ve panitumumab EGFR'nin ekstrasellüler bölgesine bağlanarak, endojen aktive ligandların bağlanmasını engelleyen monoklonal antikordur.

Sonuç olarak, EGFR internalizasyonu ve degradasyonu gelişir [147]. Ek olarak, setuksimab antikor-bağımlı hücrel toksisiteyi indükleyebilir.

İmmünohistokimyasal olarak saptanan EGFR protein düzeyleri, KRK'de anti-EGFR antikorlara yanıt ile ilişkisiz olmasına rağmen, EGFR sinyaline neden olan KRAS genindeki spesifik aktive edici mutasyonların setuksimab ve panitumumab tedavisinden yetersiz fayda görülmesi ile ilişkili bulunmuştur [148]. Bu nedenle, prospektif faz 2 ve faz 3 çalışmalarının multipl retrospektif analizinde, belirli KRAS mutasyonu olan hastaların (özellikle kodon 12) setuksimab veya panitumumab tedavisinden fayda görmeyeceği gösterilmiştir. Bunun aksine, wild-tip KRAS mutasyonu olan hastalarda bu ajanların uygulanması ile hastalık yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım oranları belirgin derecede artmaktadır. KRK'lerde KRAS mutasyonel durumunun değerlendirmesi, setuksimab veya panitumumab kemoterapisi başlamadan önce standart uygulama pratiği haline gelmiştir.

2.3.2.4 Melanomda BRAF Mutasyonel Durumunun Kullanımı

Melanomda en iyi tanımlanan sürücü (driver) gen mutasyonu, EGFR ve KRAS'ın aşağı yönde etki eden bir proteini kodlayan BRAF'tır (v-raf mürin sarkom viral onkogen homolog B1) [149]. BRAF, RAF kinaz ailesinin bir üyesidir ve serin-treonin kinaz aktivitesi olan bir proteini kodlar. BRAF mutasyonları kronik güneş maruziyeti olmayan cilt melanomlarının %50'sinde görülürken, kronik güneş maruziyeti olanların sadece %30'undan azında görülür [150]. Bu mutasyonların yaklaşık %80'i V600E'dir, daha nadir olarak V600K ve V600D mutasyonları da görülebilir [149]. Bu mutasyonlar MAPK yolağında aşağı yönde aktivasyona neden olarak, cilt melanomlarının gelişmesi ve progresyonuna neden olur.

BRAF-mutasyone proteinini hedefleyen birkaç inhibitör mevcuttur. Bunlar arasında en çok incelenen vemurafenib ve dabrafenibdir. Erken prelinik çalışmalarda vemurafenibin BRAF V600E mutasyonuna sahip olan melanom hücre dizilerinin proliferasyonunu inhibe ettiği, ancak wild-tip BRAF mutasyonu olanlara çok az etkisi olduğunu göstermiştir. Ardışık klinik çalışmalar bu iki ajanın

BRAF mutasyonuna sahip ileri evre melanomlarda oldukça etkili olduğunu göstermiştir [151, 152]. 2011 yılında, BRAF V600 mutasyonlarını içeren unrezektabl veya metastatik melanom olgularında vemurafenib tedavisi onay almıştır.

2.3.3 Akciğer Kanserlerinde Kullanılan Prediktif Belirteçler

Akciğer kanserlerinde klinik kullanıma giren prediktif ve prognostik belirteçler özellikle küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde öne çıkmaktadır. Prediktif biyomarkerlar arasında ALK füzyon onkogeni (ALK ve diğer onkogenler arasında -örn ekinoderm mikrotübül ilişkili protein 4- füzyon), ROS1 gen rearanjmanı, sensitize eden EGFR gen mutasyonları, BRAF V600E nokta mutasyonları ve PD-1 ligand (PD-L1) mutasyonları yer alır. EGFR ekzon 19 delesyonları veya ekzon 21 L858R mutasyonları, ALK füzyon onkogenleri, ROS1 rearanjmanları ve BRAF V600E nokta mutasyonlarının varlığında tedavide tercih edilebilecek ajanlar bulunmaktadır.

2.3.3.1 EGFR Mutasyonları

KHDAK hastalarında, en sık görülen EGFR gen mutasyonu ekzon 19 delesyonu (%45) ve ekzon 21 de nokta mutasyonudur (L858R %40). Her iki mutasyon da tirozin kinaz bölgesinin aktivasyonuna yol açar ve her ikisi de erlotinib, gefitinib, afatinib ve osimertinib gibi küçük molekül EGFR TKI ne duyarlılık ile ilişkilidir [153]. Bu nedenle bu mutasyonlar duyarlılaştırıcı -sensitize edici- EGFR mutasyonları olarak bilinirler. Bu mutasyonlar Kafkasyalı hastalarda %10 ve Asyalı hastalarda %50 ye varan oranlarda görülmektedir. Bu mutasyona sahip olan hastalar erlotinib, gefitinib, afatinib ve osimertinib ile tedaviye belirgin bir şekilde daha iyi yanıt verir [153].

EGFR TKI ile tedaviye primer direnç KRAS mutasyonu ve ALK veya ROS1 ren rearanjmanı ile ilişkilidir. EGFR p.Thr790Met (T790M) mutasyonu, EGFR TKI ile tedaviye kazanılmış direnç ile ilişkilidir; osimertinib, EGFR T790M mutasyonu olup erlotinib, gefitinib veya afatinib tedavisi ile progresyon gelişen hastalarda

ikinci sıra ajan olarak kullanılabilir [154]. KHDAK'nden KHAK'ne ve epitelyalden mezenkimale histolojik transformasyon sonucu da edinilmiş direnç gelişebilir.

EGFR durumunun belirenmesi için önerilen metod DNA mutasyonel analizidir; bu amaçla Real-time PCR, Sanger sekanslama ve NGS (yeni nesil sekanslama), EGFR mutasyon durumunun saptanması için en sık önerilen yöntemlerdir [121].

Veriler göstermektedir ki, ilerlemiş KHDAK hastalarında ve sensitize eden EGFR mutasyonu olanlarda EGFR TKI birinci sıra sistemik tedavide tercih edilmelidir. Sistemik sitotoksik tedavi ile karşılaştırıldığında, EGFR TKI ile tedavi edilen hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri uzamıştır, ancak genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Erlotinib alan hastalarda, kemoterapi alan hastalara göre tedavi ilişkili yan etkiler ve tedavi ilişkili ölüm oranı daha azdır [155].

2.3.3.2 ALK Gen Rearanjmanları

KHDAK hastalarının yaklaşık %5 inde ALK gen rearanjmanı saptanır [156]. ALK gen rearanjmanı olan hastalar EGFR TKI ne dirençlidir, ancak erkek ve daha genç olmaya eğilimleri dışında EGFR mutasyonları olan hastalar ile benzer klinik özelliklere sahiptirler (örn adenokarsinom histolojisi, sigara kullanmayan hastalar) [157]. Bu seçilmiş hasta grubunda, hastaların %30 unda ALK rearanjmanı bulunur [157]. NCCN paneli, nonskuamöz KHDAK hastalarında ALK rearanjmanı bakılmasını önerir; histolojik değerlendirmede küçük biyopsi örnekleri kullanıldıysa, miks histoloji rapor edilmişse veya hasta hiç sigara içmemişse de test yapılması düşünülebilir [158].

Krizotinib ile tedaviye başlanmadan önce, ALK rearanjmanı saptanması için moleküler bir tanısal test (FISH kullanılarak) FDA tarafından onaylanmıştır. İHK olarak hızlı bir şekilde ALK rearanjmanı bakılabilir; eğer pozitif ise FISH analizi ile ALK pozitifliği doğrulanabilir [121].

Alectinib, ALK ve RET rearanjmanlarını inhibe eden ancak MET ve ROS1 rearanjmanlarını etkilemeyen bir oral TKI dır [159]. NCCN paneli, ALK pozitif

metastatik KHDAK hastalarında birinci sıra tedavide alectinib (tercihen ilk sırada), krizotinib ve certinib tedavisini önermektedir [158].

Certinib, ALK'nın oral aktif bir TKI dür, insülin-like growth faktör-1 reseptörlerini de inhibe eder. NCCN paneli, krizotinib ile progrese olan veya krizotinibe intolere olan ALK pozitif metastatik KHDAK hastalarında certinib tedavisini önermektedir [160, 158].

2.3.3.3 ROS1 Rearanjmanları

ROS proto-onkogen 1 (ROS1), tirozin kinazın uç bir reseptörü olmasına rağmen, ALK ve insülin reseptör ailesi üyelerine oldukça benzemektedir [161]. KHDAK hastalarında ROS1 gen rearanjmanının yalnızca %1-2 oranında olduğu tahmin edilmektedir; adenokarsinomu olan sigara içmemiş genç kadın hastalarda ve EGFR mutasyonları, KRAS mutasyonları ve ALK gen rearanjmanları negatif olanlarda (triple negatif) daha sık görülür.

Krizotinib, ROS1 rearanjmanı olanlarda tam yanıt dahil %70 e varan yanıt oranları ile oldukça etkilidir [161]. NCCN paneli, krizotinibin ROS1 rearanjmanı olan hastalardaki etkisinin verilerini ve FDA onayını baz alarak ROS1 teslerinin yapılmasını önermektedir [158]. ALK ya benzer şekilde, ROS1 rearanjmanları da FISH yöntemi kullanılarak bakılabilir.

2.3.3.4 BRAF V600E Mutasyonları

BRAF (v-Raf mürin sarkom viral onkogen homolog B), MAP/ERK sinyal yolağının üyesi olan bir serin/treonin kinazdır. BRAF V600E en sık görülen BRAF nokta mutasyonudur; akciğer adenokarsinomlu hastaların %1-2 sinde görülür [162]. Real-time PCR, Sanger sekanslama ve NGS (yeni nesil sekanslama), BRAF mutasyon durumunun saptanması için en sık kullanılan yöntemlerdir. BRAF mutasyonu açısından analiz, nonskuamöz KHDAK hastalarında sınıf 2A önerilmekle birlikte, skuamöz hücreli KHDAK hastalarında da düşünülebilir [162].

Dabrafenib/trematinib etkinliği ve FDA onayı göz önüne alındığında, NCCN paneli BRAF V600E mutasyonları açısından değerlendirme önermektedir

[158]. Dabrafenib/trematinib tedavisini tolere edemeyen hastalarda dabrafenib veya vemurafenib ile tek ajan tedavi önerilmektedir [163].

2.3.3.5 PD-L1 Ekspresyon Düzeyleri

İnsan immün-kontrol noktası-inhibitör antikoru PD-1 reseptörü veya PD-L1 i inhibe ederek antitümör immüniteyi iyileştirirler; PD-1 reseptörleri aktive sitotoksik T hücrelerin yüzeylerinde eksprese edilirler [164].

Nivolumab ve pembrolizumab PD-1 reseptörlerini inhibe ederler. Atezolizumab ve durvalumab PD-L1 i inhibe ederler. NCCN paneli, EGFR mutasyonları, BRAF V600E mutasyonları, ALK rearanjmanı ve ROS1 rearanjmanı negatif olan metastatik KHDAK hastalarında, ilk sıra tedavi öncesinde İHK olarak PD-L1 ekspresyon düzeylerinin belirlenmesini önermektedir [3].

Tablo 7 - Kanser tedavisinde bazı FDA-onaylı hedefe yönelik tedaviler [165]

İLAÇ	MOLEKÜLER HEDEF	HASTALIK	ETKİ MEKANİZMASI
All-trans retinoik asit	PML-RAR α onkogeni	Akut promiyelositik lösemi AML-M3; t(15;17)	PML-RAR α baskılaması ile transkripsiyon inhibisyonu
İmatinib	Bcr-Abl, c-Abl, c-Kit, PDGFR- α/β	KML; GİST	Tirozin kinaz aktif bölgesine ATP bağlanmasını bloke eder
Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib, Bosutinib	Bcr-Abl (primer olarak)	KML	Tirozin kinaz aktif bölgesine ATP bağlanmasını bloke eder
Sunitinib	c-Kit, VEGFR-2, PDGFR- β , Flt-3	GİST; RCC; PNET	GİST'te c-Kit ve PDGFR inhibisyonu; RCC ve PNET'te VEGFR inhibisyonu
Sorafenib	RAF, VEGFR-2, PDGFR- α/β , Flt-3, c-Kit	RCC; HCC; differansiye tiroid kanserleri; demoid tümör	RCC ve HCC'de VEGFR yolağını hedef alır, tiroid kanserinde BRAF'a karşı aktivitesi bulunur
Regorafenib	VEGFR1-3, TIE-2, FGFR1, KIT, RET, PDGFR	Kolorektal kanser; GİST; HCC	VEGFR dahil birçok kinazın tirozin kinaz alanındaki ATP bağlanan bölgenin kompetitif inhibisyonu
Aksitinib	VEGFR 1-3	RCC	VEGFR'nde tirozin kinaz alanındaki ATP bağlanan bölgenin kompetitif inhibisyonu

Erlotinib	EGFR	KHDAK; pankreas kanseri	EGFR'nin ATP bağlanan bölgesinin kompetitif inhibisyonu
Afitinib	EGFR (ve diğer HER ailesi)	KHDAK	HER ailesi üyelerinin ATP bağlanan bölgesinin geri dönüşümsüz inhibisyonu
Osimertinib	EGFR (T790M)	KHDAK	T790M mutant KHDAK dahil EGFR mutasyonu inhibisyonu
Lapatinib	HER2/neu	Meme kanseri	HER2'nin ATP bağlanan bölgesinin kompetitif inhibisyonu
Krizotinib, Certinib, Alectinib	ALK, ROS1	KHDAK	ALK ve ROS1 tirozin kinazın inhibisyonu
Palbosiklib, Ribosiklib, Ademasiklib	Cdk4/6	Meme kanseri	CDK4/6 inhibisyonu
Bortezomib, Carfilzomib, İksazomib	Proteazom	Multipl myelom	Multipl hücrel proteinlerin proteolitik degradasyonunun inhibisyonu
Vemurafenib, Dabrafenib	BRAF	Melanom	BRAF mutant V600E'nin serin-treonin kinaz bölgesinin inhibisyonu
Trametinib, Cobimetinib	MEK	Melanom	MEK serin-treonin kinaz bölgesinin inhibisyonu
Cabozantinib	RET, MET, VEGFR	Medüller tiroid kanseri, RCC	VEGFR ve RET dahil birçok kinazın tirozin kinaz alanındaki ATP bağlanan bölgenin kompetitif inhibisyonu
Vandetanib	RET, VEGFR, EGFR	Medüller tiroid kanseri	RET dahil birçok kinazın tirozin kinaz alanındaki ATP bağlanan bölgenin kompetitif inhibisyonu
Temsirolimus	mTOR	RCC	mTOR serin-treonin kinazın kompetitif inhibisyonu
Everolimus	mTOR	RCC; PNET	immünofilin FK bağlayıcı protein-12'ye bağlanarak mTOR kinazı inhibe eden kompleks oluşturur
Vorinostat, Romidepsin, Belinostat	HDAC	CTCL/PTL	HDAC inhibisyonu, epigenetik modülasyon
Panobinostat	HDAC	Multipl myelom	HDAC inhibisyonu, epigenetik modülasyon
Ruksilotinib	JAK-1, 2	Myelofibrozis	Tirozin kinazın kompetitif inhibisyonu
Vismodegib	Hedgehog yolağı	Bazal hücreli karsinom	Hedgehog yolağı inhibisyonu
Lenvatinib	Multi-kinaz inhibisyonu (VEGFR, FGFR, PGFR- α , diğerleri)	RCC, tiroid kanseri	Multipl kinazın tirozin kinaz alanındaki ATP bağlanan bölgenin kompetitif inhibisyonu
Olaparib, Rucaparib	PARP	BRCA mutant over ve meme kanserleri	PARP ve DNA tamirini inhibe ederler
Venetoklaks	BCL-2	KLL (17p delesyonu)	BCL-2 inhibisyonu ve apoptozisin artışı
İbrutinib	Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibisyonu	KLL, Mantle hücreli lenfoma, Mantle zone lenfoma, SLL, WM	BTK inhibisyonu

İdealisib	PI3K-delta	KLL, SLL, FL	PI3K-delta inhibisyonu, proliferasyonun önlenmesi ve apoptozun indüklenmesi
MONOKLONAL ANTİKORLAR			
Trastuzumab	HER2/neu (ERBB2)	Meme kanseri	Tümör hücre yüzeyinde HER2'ye bağlanır ve reseptör internalizasyonunu indükler
Pertuzumab	HER2/neu (ERBB2)	Meme kanseri	Tümör hücre yüzeyinde trastuzumabdan farklı bir bölgede HER2'ye bağlanır ve diğer reseptörlere bağlanmasını engeller
Cetuksimab	EGFR	Kolon kanseri, baş ve boyun bölgesinin skuamöz hücreli kanserleri	EGFR'nin ekstrasellüler alanına bağlanır ve EGF ve TGF- α 'nın bağlanmasını engeller; reseptör internalizasyonunu indükler, KT ve RT'nin etkinliğini potansiyalize eder
Panitumumab	EGFR	Kolon kanseri	Cetuksimaba benzer ancak kimerik değil tamamen hümanizedir
Nesitumumab	EGFR	Skuamöz KHDAK	EGFR'ye bağlanır
Rituksimab	CD20	CD20 ekspres eden B-hücreli lenfoma ve lösemiler	Tümör hücrelerinin direkt apoptozu ve immün mekanizmalar dahil multipl etki
Alemtuzumab	CD52	KLL ve CD-52 ekspres eden lenfoid tümörler	İmmün mekanizmalar
Bevasizumab	VEGF	Kolorektal ve akciğer kanserleri, RCC, glioblastom	VEGF'ye yüksek affiniteli bağlanarak angiogenezi inhibe eder
Ziv-Aflibercept	VEGFA, VEGFB, PLGF	Kolorektal kanserler	VEGFA, B ve PLGF'ye yüksek affiniteli bağlanarak angiogenezi inhibe eder
Ramusirumab	VEGFR	Gastrik, kolorektal ve akciğer kanserleri	VEGFR'ye bağlanarak angiogenez inhibisyonu
İpilumumab	CTLA-4	Melanom	CTLA-4'ü bloke ederek CD80/86 etkileşimini ve T-hücre inhibisyonunu önler
Nivolumab, Pembrolizumab	PD-1	Melanom, baş ve boyun kanserleri, KHDAK, Hodgkin hastalığı, ürotelyal kanserler, RCC, HCC, gastrik kanser, MSI yüksek kanserler	PD-1' bloke ederek PDL-1 etkileşimini ve T-hücre inhibisyonunu önler
Atezolizumab, Durvalumab	PDL1	KHDAK, ürotelyal kanserler	PDL1'i bloke ederek PD-1 etkileşimini ve T-hücre inhibisyonunu önler
Denosumab	Rank ligandı	Meme kanseri, prostat kanseri	Rank ligand (kemik yıkımının primer sinyali) inhibisyonu
Dinutikumab	Glikolipid GD2	Nöroblastom (pediyatrik)	GD2 ekspres eden hücrelere immün aracılı saldırı
Daratumumab	CD38	Multipl myelom	Myelom hücrelerindeki CD38'e bağlanarak antikor aracılığı veya kompleman aracılı sitotoksite ile apoptoza neden olur

Elotuzumab	SLAMF7	Multipl myelom	NK hücre aktivasyonu ile myelom hücrelerinin ölümü
Olarutumab	PDGFR α	Yumuşak doku sarkomları	PDGFR α aktivitesini bloke eder
Blinotumumab	CD19 ve CD3	PH-relaps prekürsor B hücreli ALL	Tüm ALL hücrelerinde CD19'a ve T hücrelerde CD3'e bağlanır; CD19 eksprese eden hücrelere immün saldırı
ANTİKOR-KEMOTERAPİ KONJUGATLARI			
Brentuksimab vedotin	CD30	Hodgkin hastalığı, anaplastik lenfoma	Kemoterapötik ajanın (MMAE) CD30 eksprese eden hücrelere teslim edilmesi
Ado-trastuzumab emsantin	HER2	Meme kanseri	Kemoterapötik ajan emsantin HER2 eksprese eden meme kanser hücrelerine teslim edilmesi
CAR-T Hücreleri			
Kymria, Yescarta	CD19	ALL (kymria), DBBHL (yescarta)	Malign hücre yüzeyindeki proteinleri hedef alan T hücreler

2.3.4 Doğru Tedavinin Yönetiminde Prognostik Belirteçlerin Rolü

Prognostik belirteçler, relaps riski veya hastalık progresyonu gibi hastalıkla ilgili sonuçları tahmin edebilen faktörler olarak bilinir [166]. Bu nedenle, bir iyi prognoz belirteci uzamış sağkalım ve hastalık için kür şansını ortaya koyar. Bunun aksine, bir kötü prognoz belirteci erken hastalık rekürrensi ihtimalini gösterir. Ancak hiçbir prognostik belirtecin hastalığı olan bireyler için kesin sonucu tahmin edemeyeceğini vurgulamak gerekir.

Prognostik belirteçler en çok ilk tanı konulduğu zaman, özellikle primer tümörün cerrahi olarak çıkartılması sonrasında sistemik adjuvan kemoterapi gerekip gerekmediğini belirlemek için önemlidir. Bu tarz belirteçler indolan hastalığı olanlarda aşırı tedavinin azaltılması ve agresif ve yaşamı tehdit eden hastalığı olanlarda yetersiz tedaviden kaçınılmasında yardımcı olur [166, 167]. Böylelikle indolan hastalığı olanlar adjuvan sistemik tedavilerin yan etkilerinden kaçınırken, agresif hastalığı olanlara en uygun lokal ve sistemik tedaviler önerilebilir. Kanser tipine göre, bu tarz tedavi seçenekleri prediktif belirteçler aracılığı ile yönetilebilir.

Mammografik taramanın hayatımıza girmesinden sonra, meme kanseri tanısı konulan hastaların çoğu lenf nodu metastazı olmadan prezente olur. Bu kadınların yaklaşık %70'i cerrahi ve radyoterapiyi takiben kür elde eder. Ancak, "kür" olan hastalar ile rekürren/metastatik hastalık geliştirmesi muhtemel hastaların güvenilir ayrımı için geleneksel klinik ve histopatolojik prognostik faktörler olmaması nedeniyle, lenf nodu negatif olan hastaların çoğu adjuvan sistemik kemoterapi almaktadırlar. Maalesef, bu kadınların %10'undan azı kemoterapiden fayda sağlarlar ve çoğu hasta bu ajanların toksik yan etkilerinden muzdarip olurlar.

Bu durumda, bariz bir şekilde, mevcut klinik ve histopatolojik faktörleri tamamlayan prognostik belirteçlere ivedi olarak ihtiyaç duyulur. Bu nedenle, bu tarz bir belirteç veya belirteçlerin olması durumunda, belirteç ile tanımlanan yüksek riskli hastalar adjuvan kemoterapi açısından değerlendirilebilirler. Bir diğer yandan düşük riskli olarak tanımlanan kadınlar gereksiz ve toksik kemoterapiden kaçınarak yaşam kalitelerini artırır ve bakım giderlerini azaltabilirler.

Benzer bir şekilde, yeni tanılı lokalize prostat kanseri olan hastalarda da prognostik belirteçlere ivedilikle ihtiyaç duyulmaktadır. Burada indolan hastalığı olan ve böylece aktif izlem ile yönetilebilecek hastalar ile agresif hastalığı olup radikal prostatektomi ve radyoterapiden fayda sağlayacak hastaların ayrımı için prognostik belirteçler gerekmektedir. Prostat spesifik antijen (PSA) taramasının başlaması ile birlikte prostat kanseri tanısı konulan hastaların çoğunda erken veya lokalize hastalık görülür ve herhangi bir aktif tedavi olmadan iyi sonuçlar görmeye eğilimlidirler. Bu iyi sonuçlara rağmen, ABD'de PSA-taraması ile kanser saptanan erkeklerin %90'ı radikal prostatektomi veya radyoterapi gibi aktif tedaviler almaktadırlar [168]. Bu tedavilerin sağkalımı artırmadaki etkileri en iyi şekilde ılımlı derecededir; ancak sıklıkla impotans, üriner ve gastrointestinal problemler gibi yan etkiler ile ilişkilidirler. Yine, lenf nodu negatif meme kanseri olgularındaki gibi, lokalize prostat kanserli hastaların optimal yönetiminde prognostik belirteçler oldukça gereklidir.

2.3.5 Prognostik Belirteçlerin Ölçümü

Prognostik belirteçlerin ölçümü genellikle primer tümör dokusu veya preoperatif kan örnekleri ile belirlenir. Doku bazlı prognostik belirteçler hücre proliferasyonunda (örn Ki67), hücre siklusunda (örn siklin D), invazyon ve metastazda (örn uPA) ve anjiogeneziste (örn vasküler endotelyal growth factor - VEGF) neden olarak bulunan moleküllerdir. Son döneme kadar, prognostik belirteçler ile ilgili yapılan araştırmalarda bir veya nadiren iki analit incelenmiştir. Ancak son yıllarda trend tek bir belirteç çalışılmasındansa, mikroarray ile birkaç mRNA transkripti gibi multipl analit ölçümünden yanadır [169]. Multipl analit ölçümü rasyoneli, bu tarz bir yaklaşımın hasta üzerinde tek belirtece göre daha güvenilir veri sağlayabilecek olması beklentisidir. Bilhassa multipl belirteç kullanımı, intratümör heterojenitesine dair problemleri potansiyel olarak en aza indirebilir veya aşabilir.

Kanserdeki prognostik belirteçler ile ilgili çalışmaların çoğu tümör dokusunda olmasına rağmen, kan çalışmalarının dokuya göre bazı avantajları olduğu unutulmamalıdır. Bu avantajlar arasında örnekleme ve prognozu gerçek zamanda belirleyebilme yer alır. Örneğin, kan bazlı belirteçler primer tümörün cerrahi eksizyonundan önce, cerrahi rezeksiyonundan sonra, adjuvan tedavi sonrasında veya rekürrens anında prognozun belirlenebilmesi için kullanılabilir. Dahası, doku bazlı belirteçlerin aksine, birçok kan bazlı kanser belirteci için otomatize ve standardize tahlil mevcuttur. Hastanın gidişatını tahmin etmede serum belirteçleri kullanımının gerekçesi, muhtemelen belirtecin kan konsantrasyonu ve tümör kütlesi, ve aslında mikrometastazların varlığı arasındaki yakın korelasyondur.

Kanserin geleneksel prognostik belirteçleri arasında hastanın yaşı, tümörün boyutu, tümörün derecesi, lokal lenf nodu metastazlarının sayısı ve klinik performans durumu yer alır. Bu kriterlerin farklı kanser tiplerinin prognozunu saptanmasında ve tedavi planlamasında yıllarca kullanılmasına rağmen, kanserli hastaların tedavisini bireyselleştirmede gerekli doğruluğa sahip olmadıkları geniş çapta kabul görmektedir [166, 167]. Bu nedenle son yıllarda mevcut klinik ve patolojik parametreleri tamamlayıcı özellikte prognostik belirteçlerin

tanımlanması için birçok çalışma yapılmaktadır. Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, klinik kullanımda olan prognostik belirteçlerin sayısı çok fazla değildir. Bunun başlıca nedenleri arasında çalışma dizaynının yetersiz olması, uygun olmayan istatistiksel testler kullanılması, bağımsız prognostik veri sağlamadaki başarısızlık ve yetersiz geçerlilik sayılabilir [132].

Tümör Belirteçlerinin Klinik Kullanımda Faydalı Olabilmesi İçin Sahip Olması Gereken Özellikler
Konvansiyonel prognostik faktörlerden bağımsız olarak prognostik veri sağlaması
Konvansiyonel faktörlerden daha güçlü prognostik veri sağlaması
Geleneksel faktörler ile tanımlanan subgruplar içinde klinik olarak önemli prognostik veri sağlaması (örneğin lenf nodu negatif meme kanseri veya evre 2 kolon kanseri, her iki durumda da prognostik belirteçler hastanın sistemik tedavi alıp almamasının ayırımında yardımcı olabilir)
Temel amacı belirteç olan prospektif bir çalışmada, veya en az iki klinik çalışmada yer alan olgulardan prospektif olarak toplanan arşivlenmiş örneklerin retrospektif analizinde uygun geçerlilik göstermesi (bu iki yaklaşım klinik fayda olarak seviye 1 kanıt düzeyi olan çalışmalar olarak gösterilir)

Tablo 8 - Tümör Belirteçlerinin Sahip Olması Gereken Özellikler [132]

2.3.5.1 Prostat Kanserinde PSA'nın Kullanımı

Yeni tanıli lokalize prostat kanserli hastaların tedavisinin ve yönetiminin bireyselleştirilmesi için en önemli ihtiyaç, indolan ve hayatı tehdit eden hastalık ayırımının yapılabilmesidir. PSA yeni tanıli hastalığı olanlarda prognostik veri sağlayabilir. Bu amaçla prostat kanserli hastalarda en sık kullanılan kombinasyon absolü PSA değeri, tümör evresi ve Gleason tümör derecesidir [132]. NCCN kılavuzları, yeni tanıli prostat kanseri hastalarında bu üç parametrenin kullanılarak risk ve rekürrens sınıflaması yapılmasını önerir. Bu veriler ışığında prostat kanseri hastalarının risk ve rekürrens sınıflandırılması ile hastaların tedavileri aktif izlem, radikal prostatektomi, brakiterapi, radyoterapi ve androjen baskılayıcı tedavi seçenekleri ve kombinasyonları ile düzenlenebilir [170].

Statik seviyelere benzer şekilde, seri PSA ölçümlerindeki değişiklik derecesi de prognostik veri sağlayabilir. Bunlar PSAV (PSA velocity - PSA

konsantrasyonlarında zaman içindeki değişim) ve PSADT (PSA doubling time - PSA düzeyinin iki katına çıkması için geçen süre) olarak sayılabilir. PSA düzeylerinin prostat kanseri hastalarında hastalığın gidişatını tahmin etmesinin dışında, bazı dezavantajları da mevcuttur. İlk olarak PSAV, multipl demografik ve yaşam tarzı faktörlerinden etkilenebilmektedir. Bunlar arasında yaş, ırk, enerji alımı, kilo değişikliği ve kalsiyum desteği sayılabilir. Sonuç olarak, kandaki PSA düzeyleri geniş biyolojik varyasyon gösterir; 50 yaşın üstündeki erkeklerin yaklaşık %20'sinde konsantrasyon aralığı 0.1-20 µg/L arasındadır [171]. Bu nedenle seri PSA ölçümlerinde belirgin değişiklik olması için değişimin en az %50 oranında olması gerekir [171]. Dolayısıyla PSAV ve PSADT düzeyleri değerlendirilirken PSA seviyelerindeki bu görece farklılık akılda tutulmalıdır. Aynı zamanda PSA düzeyleri değerlendirilirken standardize metodlar kullanılması bir diğer önemli noktadır.

2.3.5.2 Testiküler Germ Hücreli Tümörlerde AFP, HCG ve LDH'ın Kullanımı

Histolojik olarak germ hücreli tümörler (germ cell tumors - GCT), primordiyal germ hücrelerinin kökenine göre seminom veya non-seminomatöz olarak sınıflandırılabilirler. Bu görece nadir tümörler en sık testis ve overde görülürler. GCT için en iyi geçerliliği olan prognostik belirteçler serum alfa-fetoprotein (AFP), human koryonik gonadotropin (HCG) ve laktat dehidrojenazdır (LDH) [172].

Embriyonel karsinom veya yolk sak komponenti içeren metastatik NSGCT tanılı hastaların %40-60'ında serum AFP düzeyleri yükselmiş olarak saptanırken, pür seminomu olan hastalarda saptanamaz. Serum HCG konsantrasyonları non-seminomatöz tümürlü hastaların %40-60'ında ve metastatik seminomlu hastaların %15-20'sinde yükselmiştir [172]. Artmış LDH düzeyi NSGCT olgularının %60'ında ve seminomu olanların %80'inde görülür [172, 173]. AFP, HCG ve LDH tetkikleri geniş çapta kullanılmaktadır ve aslında metastatik NSGCT hastalarının prognozunu belirlemede son derece gereklidir. Bu üç belirtecin

ileri evre NSGCT hastalarının evrelemesinde kullanılması multipl uzman panelleri tarafından önerilmektedir.

Non-seminom tümörlerinin aksine, pür seminomu olan hastalarda prognozu belirlemede tek geçerli belirteç LDH'tır [173]. Pür seminomu olan hastalarda serum AFP düzeyleri hemen hiç artmayıp, bu formdaki germ hücreli kanserleri olan hastaların prognozunun belirlenmesinde kullanılamaz. Serum HCG düzeyleri seminomu olan bazı hastalarda artmasına rağmen, bu malignite için güvenilir bir prognostik belirteç olarak gösterilmemektedir.

2.3.5.3 Meme Kanserinde uPA ve PAI-1'in Kullanımı

Meme kanseri için en geçerli prognostik belirteçler serin proteaz ürokinaz tipi-plazminojen aktivatörü (uPA) ve onun endojen inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1)'in tümör dokusu seviyeleridir [174]. Çalışmalarda uPA ve PAI-1'in ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) ile ölçümünün meme kanserinde (lenf nodu negatif hastalık subgrubunda dahil) potent ve bağımsız prognostik belirteçler olduğu doğrulanmıştır [175]. Median olarak 79 aylık bir takip sonrasında, uPA ve PAI-1 belirteçleri, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım açısından bağımsız prognostik belirteçler olarak bulunmuştur. Lenf nodu durumundan daha az potent olmasına rağmen, her iki belirtecin de tümör boyutu, tümör derecesi, hormon reseptör durumu veya hasta yaşından daha güçlü prediktörler olduğu gösterilmiştir. Nod negatif hastalarda, uPA ve PAI-1 hastalısız aralıklar ve genel sağkalım açısından en güçlü prediktörler olarak bulunmuş; daha da önemlisi, her iki belirteç de sistemik adjuvan tedavi almamış nod negatif subgruptaki hastalarda prognostik olarak bulunmuştur. Prognostik oldukları kadar, uPA ve PAI-1 belirteçlerinin adjuvan kemoterapiden fayda sağlama noktasında prediktif oldukları da gösterilmiştir. Dolayısıyla, lenf nodu negatif hastalarda uPA ve PAI-1 düzeyleri düşük ise, bu hastaların rekürren hastalık geliştirme ihtimalleri düşük olup bu hastalarda adjuvan kemoterapinin yan etkilerinden ve maliyetinden kaçınılabılır [141, 176]. Diğer yandan, lenf nodu negatif olup uPA ve PAI-1 düzeyleri yüksek olan hastalarda ise hastalık

progresyonu riski rölatif olarak daha yüksektir ve bu hastaların adjuvan kemoterapiden daha çok fayda görmeleri beklenmektedir [175].

uPA ve PAI-1 meme kanseri için en geçerli prognostik belirteçler olmalarına karşın, klinik kullanımları çok yaygın değildir. Bunun nedenlerinden biri taze veya donmuş preparatlarda ELISA ile ölçüm gerektirmeleridir. Son dönemde uPA ve PAI-1 düzeylerinin immünohistokimyasal olarak parafinize edilmiş doku bloklarında çalışılan uPA ve PAI-1 düzeylerinin, ELISA ile ölçülen düzeyler ile belirgin bir şekilde korele olduğu saptanmıştır [177]. İHK olarak belirlenen uPA ve PAI-1 düzeylerinin, ELISA ile ölçülen düzeyler ile karşılaştırıldığında hastanın gidişatını belirleyip belirleyemeyeceği konusu ise henüz net değildir. uPA ve PAI-1'in kullanımının kısıtlı olmasının bir diğer nedeni de saptanmaları için gerekli olan tümör dokusunun görece daha fazla olması ihtiyacıdır ve bu durum küçük tümörlerde ölçümlerini zorlaştırır. Son çalışmalarda uPA ve PAI-1'in kalın iğne biyopsilerde de güvenle ölçülebileceğini belirten veriler, bu durumun ileride daha az problem yaratabileceğine işaret etmektedir.

2.3.5.4 Kolorektal Kanserde MSI'nın Kullanımı

Mikrosatellitler (MS), nükleotid sıralarının genom boyunca multipl lokasyonlarda tekrar edildiği, DNA daki kısa genişlemelerdir. Germline MS allelleri bir ünite kazanır veya kaybeder ise Mikrosatellit instabilitesi (MSI) ortaya çıkar. Bu değişimler mismatch onarımının (mismatch repair - MMR) eksikliği durumunda gelişir (örn DNA replikasyonu sırasında gelişen hataları onaran enzimlerdeki disfonksiyon).

Prospektif randomize çalışmaları da içeren birkaç çalışmada, MSI varlığının özellikle evre 2 ve 3 kolorektal kanseri olanlarda daha iyi sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [178]. Bu nedenle, evre 2 kolorektal kanser hastalarında adjuvan kemoterapiye ihtiyacın belirlenebilmesi açısından mevcut prognostik faktörler ile MSI kombine edilebilir.

2.3.6 Akciğer Kanserlerinde Kullanılan Prognostik Belirteçler

Klinik kullanımda yer alan prognostik tek belirteç KRAS onkogenidir; KHDAK hastalarında KRAS mutasyonu varlığı, mutasyon olmayan hastalara göre tedaviden bağımsız olarak kötü sağkalım ile ilişkilidir.

2.3.6.1 KRAS Mutasyonları

KRAS, MAP/ERK yoluna ait GTPaz aktivitesi olan bir G-proteinidir; KRAS taki nokta mutasyonları tipik olarak kodon 12 de gerçekleşir. Verilere göre adenokarsinomu olan hastaların yaklaşık %25 inde KRAS mutasyonu görülmektedir ve KRAS en sık görülen mutasyondur [179]. KRAS mutasyon prevalansı sigara içiciliği ile ilişkilidir. KRAS mutasyonu olan hastaların, wild-tip KRAS mutasyonu olanlara göre sağkalımı daha kısadır; bu nedenle KRAS mutasyonları prognostik biyomarkerları olarak bilinirler [124].

KRAS mutasyonları, genellikle EGFR mutasyonları, ALK rearanjmanları veya ROS1 rearanjmanları ile çakışmazlar [180]. Bu nedenle, KRAS testi ileri moleküler testlerden fayda görmeyecek hastaları saptayabilir. KRAS mutasyonu olan hastalar için hedefe yönelik tedaviler mevcut olmamakla birlikte immün kontrol noktası inhibitörlerinin etkili olduğu görülmektedir ve MEK inhibitörleri klinik çalışması devam etmektedir.

2.3.7 Diğer Prognostik Belirteçler

Farklı kanser tipleri için bazı diğer prognostik belirteçler öne sürülmüştür [132]. Bu belirteçlerin bazıları post-operatif takipte ve tedavinin izleminde kullanılmasına rağmen, prognozun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmazlar. Bunun başlıca nedeni ise bu belirteçlerin hasta yönetimini değiştireceği yönünde yeterli veri olmamasıdır.

2.3.8 Kanserde Doğru Tedavi Uygulanmasının Önündeki Bariyerler

2.3.8.1 Prediktif ve Prognostik Belirteçlerin Doğrulaması

Literatürde çok fazla sayıda prediktif ve prognostik belirteç ortaya atılmasına rağmen, bunların sadece birkaçı rutin klinik kullanıma girebilmiştir. Bu tutarsızlığın esas nedeni doğrulama eksikliğidir. Klinik zeminde kullanılabilmek için, yeni bir belirtecin analitik (teknik) ve klinik doğrulamaya ihtiyacı vardır; ve en önemlisi klinik faydasının gösterilmesi gerekir [135, 181]. Analitik doğrulama, testin saptamayı iddia ettiği şeyi saptaması ve bunu net ve yeniden uygulanabilir şekilde yapmasını hedefler. Klinik doğrulama ise ölçüm sonuçlarının hasta kohortlarını farklı tedavi gerektirecek veya farklı sonuçlar ortaya çıkabilecek farklı kategorilere ayırmasını hedeflemektedir.

Klinik uygulama için, belirtecin klinik faydasının olduğu gösterilmiş olmalıdır [181]. Klinik fayda, bir belirtecin ölçümü ile mevcut tedavi standardına göre hastanın gidişatında pozitif etki oluşturacak klinik karar oluşması anlamına gelir. Gidişat sonlanım noktaları olarak artmış genel sağkalım, artmış hastaliksız sağkalım, yaşam kalitesinin artması veya sağlık bakım giderlerinin azaltılması sayılabilir. Klinik faydanın, belirtecin çalışmanın primer hedefi olduğu prospektif klinik çalışmalar ile; en az iki çalışmaya katılan olguların prospektif olarak toplanan arşivlenmiş örneklerinden retrospektif analiz ile; veya retrospektif-prospektif çalışmaların metaanalizi ile ortaya konulması gerekir. Seviye 1 kanıt çalışmalarının tamamlanması için hatırı sayılır miktarda zaman ve gider gerekmesi nedeniyle, klinik kullanıma girebilen belirteçlerin sayısı sınırlıdır.

2.3.8.2 Tümör Heterojenitesi

Kanserlerin hemen hepsinin tümör içi moleküler heterojenite gösterdiği iyi bilinmektedir. Bu durum, kanserlerin farklı genotip ve fenotipe ait multipl hücre veya moleküler klon sub-popülasyonundan oluştuğu anlamına gelir. Genetik farklılıkları nedeniyle, bu farklı klonlar metastaz yapabilme veya spesifik tedavilere yanıt verebilme açısından farklılık gösterebilir. Tümörlerdeki morfolojik

heterojenite yıllardır bilinmesine rağmen, tümör içi heterojenitenin moleküler düzeyde incelenmesine yeni başlanmıştır.

Tümör içi moleküler heterojeniteye ait çarpıcı bir örnek, son dönemde berrak hücreli renal kanserlerde gösterilmiştir [182]. Bu çalışmada, tespit edilen tüm somatik mutasyonların üçte ikisinin incelenen her tümör bölgesinde mevcut olmadığı gösterilmiştir. Dahası, farklı bölgelerde farklı gen ekspresyon profilleri gibi farklı allelik-dengesizlik paternleri de gözlenmiştir. Benzer şekilde tümör içi moleküler heterojenite meme, prostat, pankreas kanserleri ile lösemi ve gliomalar için de gösterilmiştir [183].

Bu bulgular, tümörün moleküler farklılıkları açısından tek bir biyopsinin yeterli veri sağlayamayabileceği (özellikle o malignitede eksprese edilen belirteçler açısından) anlamı taşımaktadır. Tümör farklılıkları açısından detaylı bir tablo elde etmek için, tümörün multipl bölgelerinden örnekleme yapılması gerekebilir. Bunu yapabilmek cerrahi eksizyon ile daha mümkün iken, sadece biyopsi örnekleme mevcut olan durumlarda daha güçtür. Bu sorunu aşmanın yöntemlerinden biri de dolaşan tümör hücrelerinden veya plazmadan moleküler analiz uygulanmasıdır.

2.3.8.3 Belirteç Değerlendirme İçin Primer Tümör mü, Metastatik Tümör mü?

Prediktif belirteçler ile ilgili geleneksel klinik yaklaşım, bu analitlerin primer tümörde ölçümü ve bu bilginin tedavi kararı verilirken kullanılması idi. Bu yaklaşımda metastatik lezyonların belirteç durumunun primer tümör ile benzer olduğu varsayılmaktaydı. Vakaların çoğu için bu durum doğru iken, primer ve metastatik lezyonlar arasında her zaman konkordans mevcut olmayabilir.

Primer tümör ile metastatik lezyonlar arasındaki belirteç ilişkisi meme kanserinde ER ve HER2 ile, akciğer kanserinde EGFR ile ve kolorektal kanserlerde KRAS mutasyonel durumu ile detaylı olarak incelenmiştir. Meme kanserinde ER ve HER2 için, hastaların %15-20'sinde primer ve sekonder bölgeler arasında diskordans saptanmıştır [184]. Bir raporda, primer ve ilişkili metastatik akciğer kanserleri arasında EGFR mutasyonel durumu açısından %17

oranında diskordans [185], primer ve ilişkili metastatik KRK arasında %6'dan daha az diskordans [186] olduğu saptanmıştır. Bu nedenle belirteç değerlendirmesi mümkün ise ilişkili tedavinin hedeflendiği metastatik bölgeden uygulanmalıdır.

Kanserde Doğru Tedavi Uygulanmasının Önündeki Diğer Bariyerler
Belirtecin analitik ve klinik doğrulanması gerekliliği
Belirtecin klinik faydasının gösterilmesi gerekliliği
Yeterli sayıda malign hücre içeren uygun tümöral örnekleme yapılması
Tümör heterojenitesi
Belirteç ölçümündeki giderler
Belirtecin ölçümündeki geri dönüş süresi
Uygun kalite sağlama şemalarının gerekliliği
Laboratuvar sertifikasyonu ve akreditasyonu
Belirteç ölçümlerinde ve sonuçların yorumlanmasında eleman eğitimi
Geri ödeme

Tablo 9 - Kanserde Doğru Tedavi Uygulanmasının Önündeki Diğer Bariyerler [132]

2.4 LİPOKALİN 2

2.4.1 Lipokalin 2 Molekülünün Yapısı ve Temel Özellikleri

Lipokalin 2, lipokalin protein ailesinin bir üyesidir. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) olarak da bilinir. Lipokalinler, primer sekansları açısından kısıtlı benzerlik taşıyan ancak yüksek derecede korunan tersiyer yapıları paylaşan -8 sarmallı anti-paralel Beta-halkası- tipik olarak küçük (160-180 aminoasitli) ekstrasellüler proteinlerdir [187]. Lipokalinler, genellikle beta-halkasının hidrofobik kavitesi içinde küçük lipofilik ligandlara bağlanırlar ve bunları reseptör aracılı endositoz ile hücre içine taşırlar. Lipokalin ligandları arasında retinoik asit, progesteron ve prostaglandin yer alır [188]. Ligandlarının yansıttığı üzere lipokalinlerin çeşitli fonksiyonları mevcuttur ve enzimatik sentez, immünmodülasyon, anjiogenezis ve metabolik homeostazisin düzenlenmesi gibi birçok önemli işlevleri vardır [189, 190]. Bazı lipokalinler orosomukoid (alfa-1 asit glikoprotein), Protein HC (alfa-1 mikroblobulin), apolipoprotein D, retinol bağlayıcı protein, kompleman C8 ve prostaglandin D sentaz gibi insan hastalıkları ile ilgili biyokimyasal belirteçler olarak bilinirler [191].

Lipokalin-2, 178 aminoasitten oluşan yaklaşık 25 kDa ağırlığında bir proteindir. İlk olarak insan nötrofillerinde, matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) kompleksinin bir üyesi olarak tanımlanmıştır [192]. MMP-9/ Lipokalin-2 kompleksindeki Lipokalin-2'nin rolü, Lipokalin-2'nin MMP-9'a bağlanarak otodegradasyonunu önlemesi ve onun aktivitesini korumasını sağlamasıdır. Lipokalin-2'nin MMP-9 üzerindeki koruyucu rolü, ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanmasında görevli olabileceğini düşündürmektedir [187].

Lipokalin-2 için tanımlanan ilk ligandlar bakteriyel katekolat-tipi ferrik sideroforlar (enterobaktin gibi) olup, Lipokalin-2 potent bir bakteriyostatik ajan olarak tanımlanmıştır [193]. Lipokalin-2 demir bağlayan bakteriyel sideroforları sekestre ederek ve bakterinin demire ulaşımını engelleyerek bakteriyel büyümeyi inhibe eder. Bu bulgular ışığında, Lipokalin-2 eksikliği olan farelerin bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığının olduğu gösterilmiştir. Lipokalin-2 ekspresyonunun lokalizasyonu da doğal immün yanıtlarda bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

İnsanlarda mikroorganizmalar tarafından hasarlanmaya yatkın olan trakea, akciğer ve mide gibi dokularda ve inflamasyon bölgelerinde Lipokalin-2 düzeyleri yüksek bulunmuştur [194].

Lipokalin-2 ayrıca bakteriyel ferrik sideroforun memelilerdeki karşılığına da bağlanır ve memeli dokularındaki demir metabolizması üzerine etki eder. Demirin hücre içine iletilmesi ile böbreklerin gelişimi sırasında mezenkimal progenitör hücrelerin epitelyal tübüllere dönüşümünü indüklediği gösterilmiştir [195]. Ek olarak, demir yüklü Lipokalin-2 'nin böbrekleri iskemi-reperfüzyon hasarından koruduğu; ancak demir bağlama aktivitesinin blokajı ile Lipokalin-2 'nin koruyucu fonksiyonunun ortadan kalktığı gösterilmiştir. Demirin yönlendirilmesi ile Lipokalin-2 ile ilişkili diğer fonksiyonlar da gerçekleştirilir. IL-3 düzeylerinin azalması ile indüklenen hematopoietik hücre apoptozunun, IL-3 eksikliğinde transkripsiyonu aktive edilen Lipokalin-2 tarafından yönetildiği gösterilmiştir [196]. Daha sonraları, Lipokalin-2'nin intrasellüler demir miktarını etkileyerek apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Demiri hücre içine ileten ve demir içeriğini artıran demir yüklü Lipokalin-2'nin aksine, boş Lipokalin-2 hücre tarafından içeriye alındığında intrasellüler demire bağlanarak demir havuzunu boşaltır ve bu durum pro-apoptotik protein Bim'i daha da indükler. Demir miktarı üzerindeki etkileri, Lipokalin-2'nin diğer sistemler üzerindeki apoptotik aktivitelerini de yönlendirir [197].

Proapoptotik aktivitelerinin aksine, Lipokalin-2 bir sağkalım faktörü olarak da değerlendirilmiştir. Lipokalin-2 düzeylerinin artması ile tiroid karsinom hücrelerinin apoptozisi inhibe olur [198]. Benzer şekilde, Lipokalin-2 aşırı ekspresyonu ile PDK1 (phosphoinositide-dependant kinase 1) inhibitörü varlığında akciğer adenokarsinomu A549 hücrelerinde apoptozun azaldığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir [199].

2.4.2 Lipokalin 2 İle Kanser Arasındaki İlişki

Lipokalin-2 düzeylerinin birçok farklı organın kanserinde artmış olduğu gösterilmiştir, ancak tüm bu kanserlerde Lipokalin-2 fonksiyonu tam olarak tanımlanamamıştır. Bazı kanser tiplerinde Lipokalin-2 düzeylerindeki artışın pro-

tümöral etki ile tümör invazyonu ve metastazı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bazı kanserlerde ise Lipokalin-2 ekspresyonunun anti-tümöral etki ve sağkalım artışı ile korele olduğu gösterilmiştir. Lipokalin-2'nin pro-tümöral fonksiyonlarının başlıca MMP-9 aktivitesini artırması ve E-kadherin aktivitesini baskılaması ile ilgili olduğu öne sürülmüştür. Anti-tümöral fonksiyonlarının ise HIF-1-alfa bağımlı karbonik anhidraz IX yolağında inhibisyonu, EMT baskılanması ve E-kadherin aktivitesinde artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak çeşitli kanser çalışmalarından elde edilen kanıtlar, Lipokalin-2'nin biri apoptoz/hayatta kalma ve diğeri migrasyon/invazyon olmak üzere iki kritik süreci etkileyerek kanser progresyonunu aktif olarak etkileyebileceğini göstermektedir. Lipokalin-2'nin bu süreçleri aynı veya farklı mekanizmalar ile modüle edip etmediği bilinmemektedir. Lipokalin-2 ayrıca belirli bir kanserin farklı evrelerinde veya farklı kanser türlerinde pro- veya anti-kanser etki gösterebilmektedir. Dahası, Lipokalin-2'nin çeşitli insan kanserlerinde potansiyel bir prediktif ve prognostik biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. Lipokalin-2'nin fonksiyonlarının altında yatan mekanizmaların daha da aydınlatılması, Lipokalin-2'nin insan kanserinde hem tanısal ve prognostik bir biyobelirteç hem de terapötik hedef olarak kullanılmasına önemli ölçüde katkıda bulunacaktır [187].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

ÇOMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2013-2019 yılları arasında metastatik akciğer adenokarsinomu tanısı nedeniyle takip edilen 23 hastanın arşivdeki dosyaları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hasta seçimi yapılırken metastatik akciğer adenokarsinom tanısı ile ikinci sıra pemetreksed tedavisi alan, tıbbi onkoloji poliklinik arşivinde dosyası olan ve klinik izlem kayıtları düzenli tutulmuş hastalar, patoloji parafin bloklarına erişilebilecek hastalar ve sağkalım analizleri için akıbeti (ölüp ölmediği) bilinen hastalar seçilmiştir. Akciğer adenokarsinom histopatolojisine sahip olmayan hastalar, pemetreksed kemoterapisi almayan hastalar ve metastazı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların dosya incelemesi sonucu pemetreksed tedavisine verdikleri cevaplar (progresyon var, progresyon yok), PFS ve OS süreleri ve tümörün diferansiasyon derecesi (iyi diferansiye, kötü diferansiye) belirlenmiştir. Aynı hastaların patoloji arşivinden hematoksilin & eozin (H&E) boyalı preparatlar çıkartılıp tümör ve metastazı temsil eden preparatlar seçilmiştir. Daha sonra bu seçilen preparatlara ait hazır parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler yapıp Leica Bond Max tam otomatik İHK cihazında, anti-Lipokalin-2 antikoru, klon PA348-26.3.5 ile, cihazın ve antikorun kullanma talimatına uygun olarak boyanmıştır. Pozitif kontrol dokusu olarak kemik iliği ve mide dokusu kullanılmıştır.

Boyanan kesitler boyanma frekansı (0-4 arası; 0: negatif, 1: %0-25 arası, 2: %26-50 arası, 3: %51-75 arası, 4: %76-100 arası) ve boyanma yoğunluğu (0-3 arası; 0: negatif, 1: zayıf yoğunlukta, 2: orta yoğunlukta, 3: güçlü yoğunlukta) açısından Olympus BX46 ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Boyanma durumunun değerlendirilmesi için boyanma frekansı ve yoğunluğunun çarpımı ile elde edilen birleşik ekspresyon skoru kullanılmıştır (0-12 arası; 0-1: negatif boyanma, 2-12: pozitif boyanma). Verilerin analizi SPSS Paket Programı 20.0 sürümü kullanılarak yapılmıştır. Lipokalin-2 ekspresyonu negatif ve pozitif olarak belirlenen gruplar arasında hastaların PFS ve OS süreleri, pemetreksed

tedavisine verdikleri cevaplar ve tümör diferansiasyon dereceleri istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır. Tedavi cevapları ki kare/Fisher's extract test, sağkalım analizleri ise Kaplan Meier sağkalım eğrileri oluşturulduktan sonra log-rank test ile karşılaştırılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya 2013-2019 yılları arasında hastanemiz Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan 23 hasta dahil edildi. Bu hastaların 18'i erkek ve 5'i kadın idi.

Özellik	Toplam	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	18	78.3
Kadın	5	21.7
Yaş		
Ortalama	66 yıl 0 ay (\pm 7.7)	
Aralık	47 - 78	
Hasta durumu		
Sağ	5	21.7
Vefat	18	78.3
Tümör diferansiyasyon derecesi		
İyi diferansiyasyon	13	56.5
Kötü diferansiyasyon	10	43.5
EGFR mutasyonel durumu		
Pozitif	4	17.4
Negatif	12	52.2
Bilinmiyor	7	30.4
Pemetreksed yanıtı		
Yanıt yok	12	52.2
Yanıt var	11	47.8

Tablo 10 - Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun özellikleri

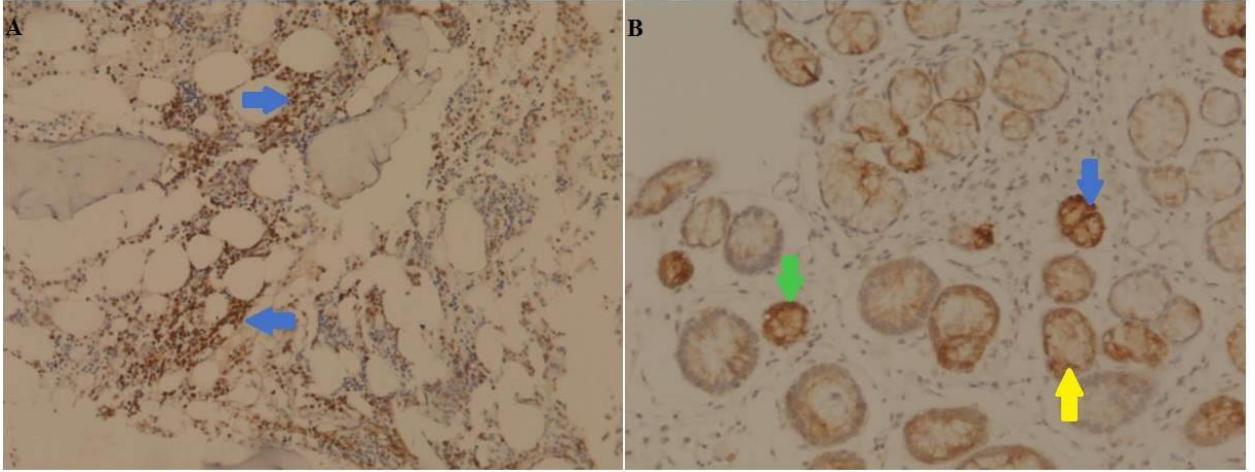
Tanı anındaki ortalama yaş erkeklerde 65, kadınlarda 69 idi. Her iki cinsiyet için ortalama yaş 66 yıl 0 ay (\pm 7.7) idi. Çalışma tamamlandığı zaman itibarıyla hastaların 5'i sağ iken (%21.7), 18'i vefat etmişti (%78.3). İstatistiksel analiz açısından tümör diferansiyasyon derecesi değerlendirilirken iyi ve orta diferansiyasyon olanlar "iyi diferansiyasyon", kötü diferansiyasyon olanlar ise "kötü diferansiyasyon" grupta değerlendirilmiştir. Tümör diferansiyasyon derecesi 13 hastada iyi

diferansiye iken (%56.5), 10 hastada kötü diferansiye idi (%43.5). Tüm hasta grubunda pemetreksed tedavisine yanıt alınan hasta sayısı 11 (%47.8) iken 12 hastada (%52.2) yanıt alınamamıştır.

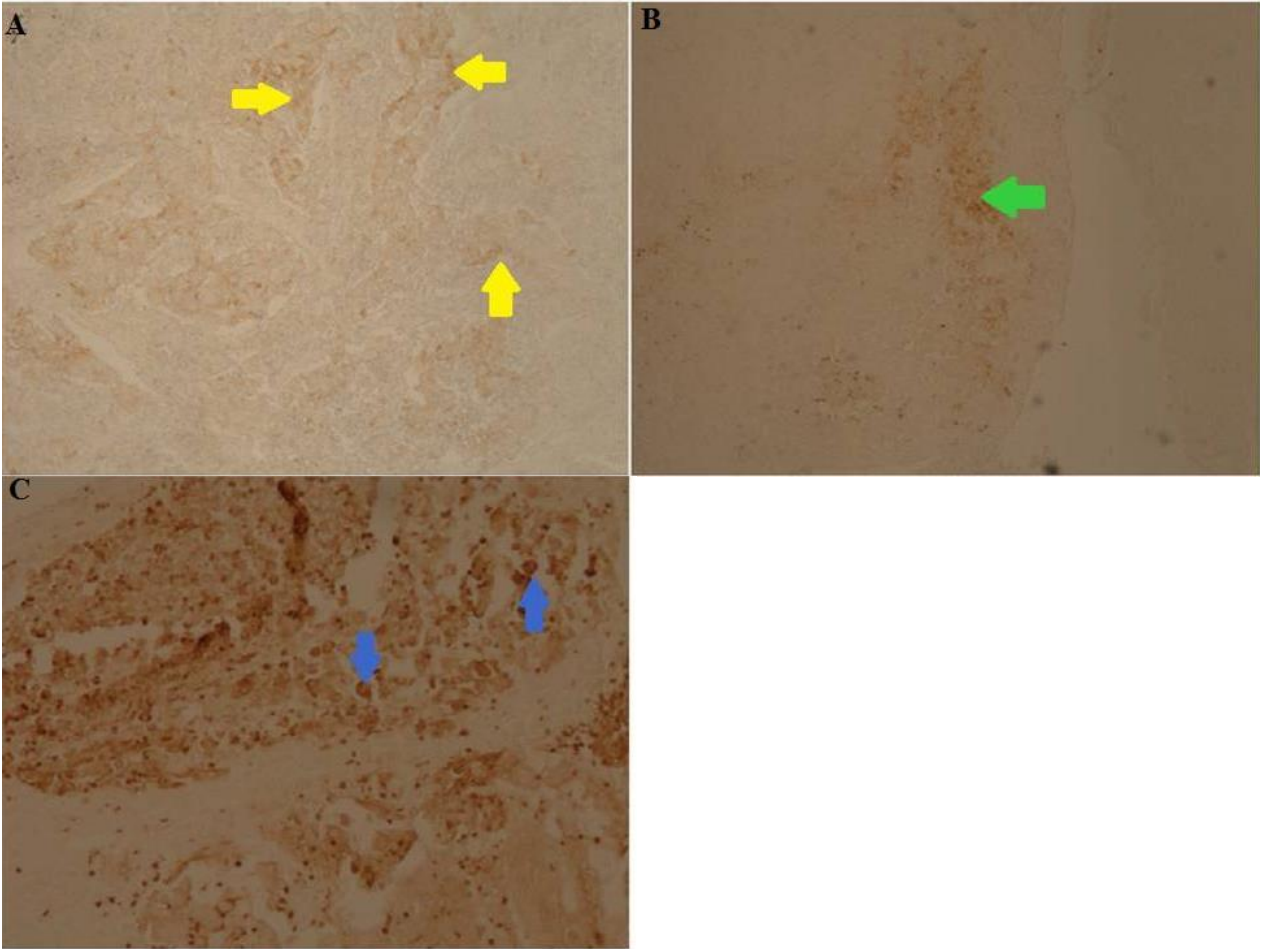
Özellik	Toplam	Yüzde (%)
Lipokalin 2 boyanma frekansı		
0	6	26.1
1	4	17.4
2	5	21.7
3	4	17.4
4	4	17.4
Lipokalin 2 boyanma dansitesi		
0	6	26.1
1	6	26.1
2	6	26.1
3	5	21.7
Lipokalin 2 boyanma düzeyi		
Negatif (zayıf boyanma; 0-1)	9	39.1
Pozitif (güçlü boyanma; 2-12)	14	60.9

Tablo 11 - Preparatların Lipokalin-2 antikoruna ile boyanma özellikleri

Tümör ve tümörü temsil eden dokularda immünohistokimyasal olarak Lipokalin-2 boyanma düzeyleri, boyanma frekansı ve boyanma dansitesi olarak tabloda belirtilmiştir. Hastaların 9'unda (%39.1) Lipokalin-2 ekspresyonu negatif iken, 14 hastada (%60.9) ekspresyon pozitif bulunmuştur.



Şekil 9 - A- Kemik iliği pozitif kontrol (mavi ok), Lipocalin ab- 100x; **B-** Mide dokusu pozitif kontrol (mavi ok- 3+; yeşil ok- 2+; sarı ok- 1+), Lipocalin ab- 200x



Şekil 10 - A- Tümör dokusu 1+ hücre boyanması (sarı ok) Lipocalin ab- 100x; **B-** Tümör dokusu 2+ hücre boyanması (yeşil ok) Lipocalin ab- 40x, **C-** Tümör dokusu 3+ hücre boyanması (mavi ok) Lipocalin ab- 200x

4.1 Tedavi Yanıtı – Lipokalin-2 İlişkisi

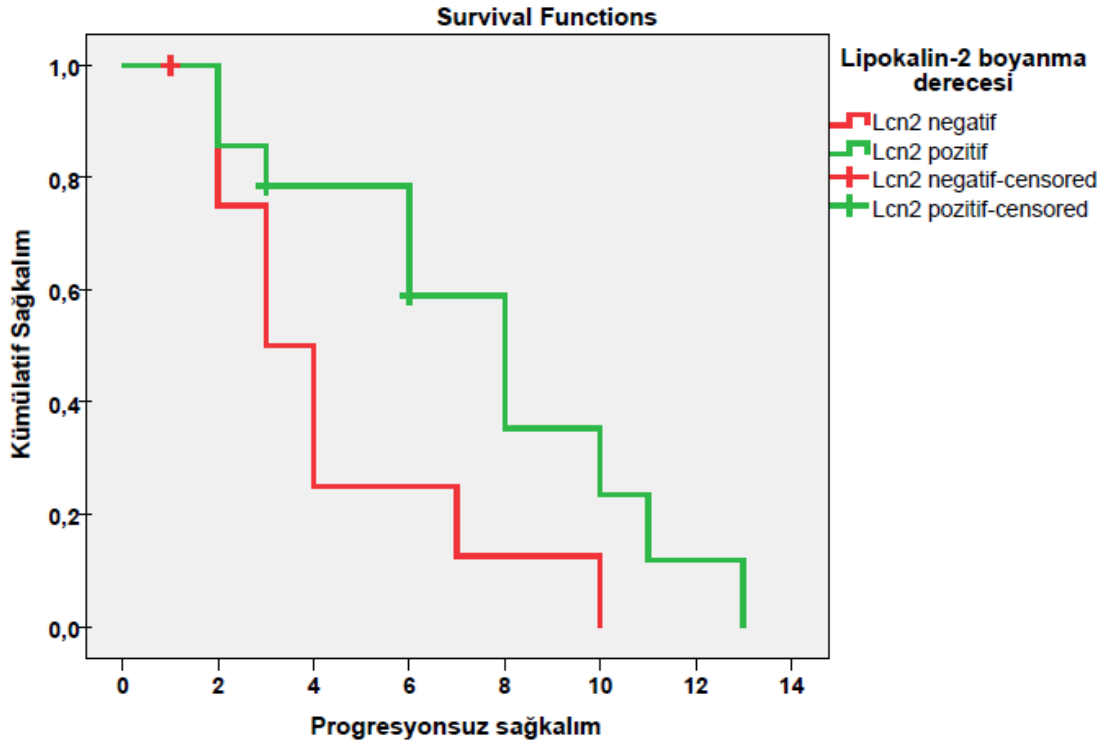
Tedavi yanıtı olmayan 12 hastanın 7'sinde (%58) Lipokalin-2 ekspresyonu negatif, yanıt olan 11 hastanın 9'unda (%82) ise Lipokalin-2 ekspresyonu pozitif olarak bulunmuştur. Ki-kare testi sonucunda p değeri 0.049 ile istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu durum Lipokalin-2 ekspresyonu yüksek olan grupta pemetreksed tedavi yanıtının daha iyi olduğunu göstermektedir.

		Lipokalin-2 ekspresyonu		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Yanıt durumu	Yanıt yok	7	5	12
	Yanıt var	2	9	11
Toplam		9	14	23
p = 0.049				

4.2 Progresyonsuz Sağkalım (PFS) – Lipokalin-2 İlişkisi

Lipokalin-2 ekspresyonu negatif olan 9 hastadan 8'i (1 adet sansürlü veri-progresyon yok) ve pozitif olan 14 hastadan 10'unda (4 adet sansürlü veri-progresyon yok) progresyon saptanmıştır. Pozitif ve negatif grupların PFS süreleri için Kaplan-Meier eğrisi oluşturularak Log-Rank test ile karşılaştırılmıştır.

Lipokalin-2 ekspresyonu	Toplam	Olay sayısı	Ortalama PFS (ay)	Sansürlü veri	
				Sayı	Yüzde
Negatif	9	8	4.3	1	%11.1
Pozitif	14	10	7.5	4	%28.6
Toplam	23	18	6.2	5	%21.7

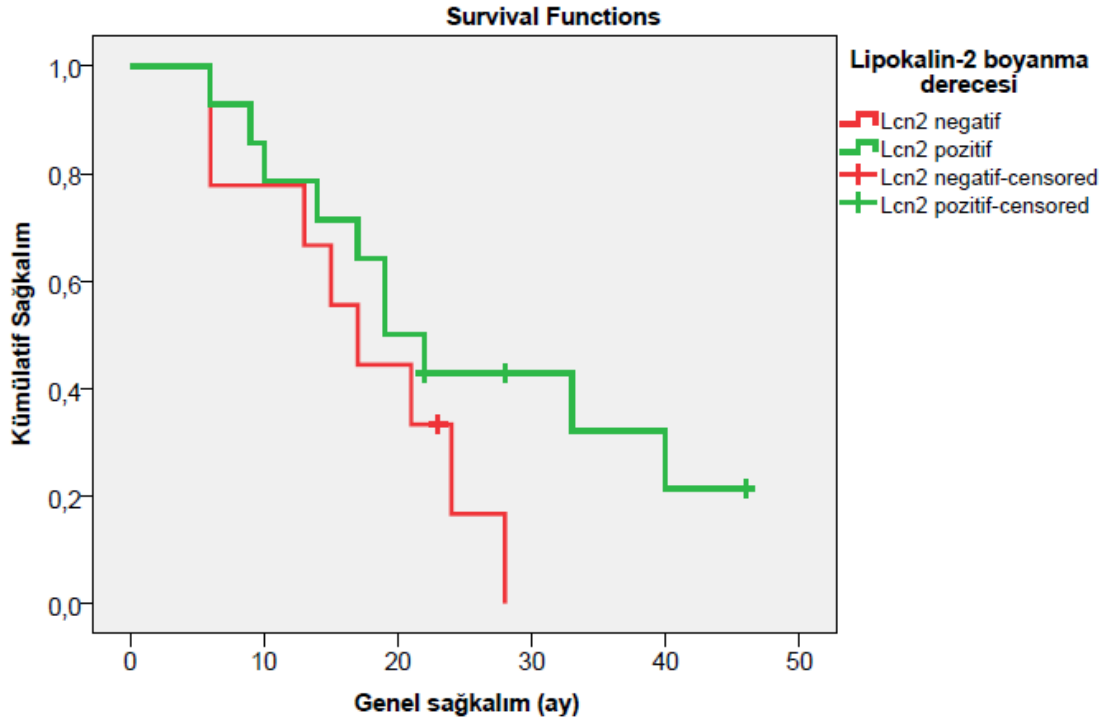


Lipokalin-2 negatif grupta progresyonsuz sağkalım ortalama 4.3 ay, pozitif grupta ise ortalama 7.5 ay olarak saptanmıştır. Bu fark Log-Rank test ile değerlendirildiğinde p değeri 0.043 ile anlamlı olarak bulunmuştur. Bu durum, Lipokalin-2 ekspresyonu yüksek olan grupta ortalama progresyonsuz sağkalımın daha uzun olduğunu göstermektedir ve tedavi yanıtı – lipokalin-2 ilişkisini doğrular niteliktedir.

4.3 Genel Sağkalım (OS) – Lipokalin-2 İlişkisi

Lipokalin-2 ekspresyonu negatif olan 9 hastanın 8'i (1 adet sansürlü veri-sağ) ve pozitif olan 14 hastanın 9'u (5 adet sansürlü veri-sağ) takip süresinde ölmüştür. Lipokalin-2 pozitif ve negatif grupların Kaplan-Meier eğrileri oluşturulmuş ve Log-Rank test ile karşılaştırılmıştır.

Lipokalin-2 ekspresyonu	Toplam	Olay sayısı	Ortalama OS (ay)	Sansürlü veri	
				Sayı	Yüzde
Negatif	9	8	17.3	1	%11.1
Pozitif	14	10	25.9	4	%28.6
Toplam	23	18	22.8	5	%21.7



Negatif ekspresyon olan grupta genel sağkalım ortalama 17.3 ay, pozitif ekspresyon olan grupta ise ortalama 25.9 ay olarak saptanmıştır. Bu fark Log-Rank test ile değerlendirildiğinde p değeri 0.16 bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemekle birlikte, Lipokalin-2 ekspresyonu yüksek olan grupta ortalama genel sağkalımın daha uzun olduğunu göstermektedir.

4.4 Diferansiasyon – Lipokalin-2 İlişkisi

		Lipokalin-2 ekspresyonu		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Tümör diferansiasyon derecesi	İyi diferansiye	6	7	13
	Kötü diferansiye	3	7	10
Toplam		9	14	23
p = 0.43				

Lipokalin-2 ekspresyonu, tümör diferansiasyon derecesi “iyi diferansiye” olan 13 hastanın 7’sinde (%53) pozitif, “kötü diferansiye” olan 10 hastanın 7’sinde (%70) pozitif olarak bulunmuştur. Ki-kare testi sonucunda p değeri 0.43 ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde, prediktif belirteçlerden olan EGFR, ALK, ROS1, BRAF ve benzeri mutasyonlar olmadığı sürece tedavi konvansiyonel kemoterapötik ajanlar ile devam etmektedir. Bunlardan bir tanesi de antifolat etki ile pürin ve pirimidin sentezini inhibe eden bir antimetabolit olan pemetreksettir [200]. Non-skumöz histolojili metastatik KHDAK'nde platin ile birlikte kullanımı diğer kombinasyonlardan üstün bulunmuştur. Ancak ülkemizde geri ödemesi bir seri kemoterapi sonrası progresyon gösteren hastaların ikinci basamak tedavisi ile sınırlandırılmıştır.

Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, insan akciğer adenokarsinom dokularında, normal akciğer dokularına nazaran Lipokalin-2 ekspresyon düzeyi daha yüksek bulunmuştur. İn vitro hücre kültürleri ile sonrasında prelinik in vivo yapılan çalışmada Lipokalin-2 down-regülasyonunun hücre içi ROS üretimi ve Nrf2/HO-1 sinyal yolağında baskılanma aracılığı ile tümör hücrelerinde proliferasyonu azalttığı ve apoptozu indüklediği öne sürülmüştür [201].

Wu ve arkadaşları, konvansiyonel bir kemoterapötik ajan olan pemetreksed disodyum ile yaptıkları çalışmada pemetreksed tedavisine yanıtta değerlendirilebilecek bir biyomarker olarak Lipokalin-2 molekülü üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışma da insan KHDAK hücre serileri pemetreksede maruz bırakıldıktan sonra pemetreksed sensitif ve dirençli hücre hatlarının gen ekspresyon profillerini karşılaştırmışlardır. Pemetreksed sensitif hücre hatlarında Lipokalin-2 proteinini kodlayan gende amplifikasyon olduğunu göstermişlerdir [202]. Bu çalışma, pemetreksede yanıt açısından Lipokalin-2 ekspresyon düzeylerinin önemli olabileceğini düşündürmüştür.

Bizim çalışmamız tamamen klinik şartlarda gerçekleşmiştir ve 2013-2019 yılları arasında Tıbbi Onkoloji kliniğimizde takip edilen 23 metastatik akciğer adenokarsinomu tanılı hasta değerlendirilmiştir. Tedaviye yanıt veren hasta grubunda Lipokalin-2 ekspresyonu pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır ve bu durum Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın klinik bir

versiyonu olarak Lipokalin-2 ekspresyonunun prediktif bir belirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.

Ruiz Morales ve arkadaşlarının akciğer adenokarsinomlu hastalarla yaptığı çalışmada, NGAL ekspresyon düzeyleri \geq %70 olan hasta grubunda ekspresyon düzeyi düşük olan gruba göre prognoz daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın sonucu bizim çalışmamız ile korele veriler içermemektedir ancak bu çalışmada her evredeki akciğer adenokanseri hastaları dahil edilmiştir ve çalışma daha çok platin bazlı kemoterapi alan hastaları içermektedir [203]. Bizim çalışmamız hasta grubunun metastatik olması ve pemetreksed kemoterapi yanıtının değerlendirilmesi açısından prediktif olarak daha farklı bir yönde yürütülmüştür.

Çalışmamızda ayrıca Lipokalin-2 ekspresyon düzeyleri ile kemoterapi altındaki metastatik hastaların PFS ve OS süreleri değerlendirilmiştir. Lipokalin-2 ekspresyonu negatif olan grupta PFS ortalama 4.3 ay, pozitif ekspresyon olan grupta ise ortalama 7.5 ay olarak saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Lipokalin-2 ekspresyonu yüksek olan grupta ortalama PFS daha uzundur ve aynı zamanda bu sonuç tedavi yanıtı–lipkalin-2 ilişkisini doğrular niteliktedir. Lipokalin-2 ekspresyonu negatif olan grupta OS ortalama 17.3 ay iken pozitif olan grupta ise ortalama 25.9 ay olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Lipokalin-2 ekspresyonu yüksek olan grupta ortalama OS'in daha uzun olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar tümör dokusunda Lipokalin-2 ekspresyonunun yüksek olduğu hastalarda pemetreksed kemoterapisine daha iyi yanıt alındığı ve bu hastaların sağkalım sürelerinin daha uzun olduğunu ortaya koymuştur.

Benzer şekilde Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, oral skuamöz hücreli karsinomu olan hastalarda Lipokalin-2 ekspresyonunda artış ile in vitro hücre migrasyonu ve invazyonu, in vivo tümör büyümesi ve lenf nodu metastazında baskılanma ile ilişkili olduğu ve bunu daha çok HIF-1 α karbonik anhidraz IX baskılaması üzerinden yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca Lipokalin-2 ekspresyonu yüksek olan grupta sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır [204].

Kolon kanseri hücre serileri ile yapılan bir çalışmada, ektopik Lipokalin-2 ekspresyonunun in vitro olarak invazyon yeteneğinin baskılandığı ve hayvan modelinde karaciğer metastazını inhibe ettiği gösterilmiş ve böylece Lipokalin-2'nin kolon kanser hücrelerinde metastazı baskılayıcı özellikle bir molekül olmaya aday olduğu öne sürülmüştür [205].

Xu ve arkadaşları ise Lipokalin-2 ekspresyonu ile pankreas adenokarsinomu arasındaki ilişkiyi incelemiş ve Lipokalin-2 yüksek ekspresyona edilen grupta EMT yolağında baskılanma, E-kadherin ekspresyonunda artma ve pankreas kanser hücrelerinin migrasyon ve invazyonunda azalma olduğunu göstermişlerdir [206].

Bu bulgular tümör dokusunda Lipokalin-2 ekspresyonundaki artışın kanser prognozunda iyileşme ve sağkalımda artış ile ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte Lipokalin-2 ekspresyonundaki yüksekliğin kanser prognozuna negatif etki yaptığını belirten yayınlar da bulunmaktadır. Bauer ve arkadaşlarının 207 meme kanseri ile yaptığı çalışmada, Lipokalin-2 ekspresyonunun HER2/neu aşırı ekspresyonu, kötü histolojik grade, lenf nodu metastazı varlığı ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ile korele olduğu; ayrıca Lipokalin-2 ekspresyonunun hastalısız sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [207]. Maier ve arkadaşlarının 179 hasta ile yaptığı bir diğer çalışmada, kolorektal karsinomlu hastaların kanserli dokularında Lipokalin-2 ekspresyon düzeylerinin yoğun olduğu hasta grubunda metastaz ve kanser evresi ile belirgin korele olduğu; sağkalım analizinde ise Lipokalin-2 ekspresyon düzeylerinin yüksek olduğu grupta ortalama OS'in daha az (55 ay - 13 ay) olduğu gösterilmiştir [208]. Bu sonuçlar Lipokalin-2 ekspresyonunun insan meme ve kolorektal kanserlerinde kötü prognoz belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Lipokalin-2 ekspresyonunun kanser ile ilişkisi açısından yapılan diğer bazı çalışmalarda; aşırı ekspresyonun servikal tümör hücrelerinde migrasyon ve invazyonu hem in vitro hem de in vivo olarak artırdığı [209], tiroid karsinomlarında Lipokalin-2 ekspresyonunun baskılanması ile yumuşak agar ve fare hücrelerinde

büyüme yeteneğinin bozulduğu; ve Lipokalin-2'nin hücre içine demir transportu ile tiroid kanser hücrelerinin sağkalımını artırdığı [210], KML hastalarındaki BCR-ABL ekspresyon düzeyi ile Lipokalin-2'nin kandaki ekspresyon düzeyinin korele olduğu ve BCR-ABL onkoproteininin varlığı tümör hücrelerinde Lipokalin-2 ekspresyonunu indükleyerek, normal hematopoietik hücrelerde apoptozu indüklediği ve tümör hücrelerinin kemik iliği ve dalakta ekspansiyon ve invazyonunu kolaylaştırdığı [211], hepatosellüler karsinomda Lipokalin-2 aşırı ekspresyonunun olumsuz klinikopatolojik özelliklerle korele olduğu ve hastalar için bağımsız bir kötü prognostik ve sağkalım faktörü olduğu [212] sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızın kısıtlaması arasında en önemli etken hasta sayısının 23 ile sınırlı olmasıdır. Sayının az olmasına rağmen anlamlı sonuçlar ortaya konmakla birlikte, istatistiksel olarak daha güçlü sonuçlar elde edebilmek için daha fazla hasta sayısı içeren gruplar ile çalışma yapılması gerekmektedir. Lipokalin-2'nin doku düzeyindeki ekspresyon seviyesini belirlerken bazı çalışmalarda sadece boyanma yoğunluğu, bazılarında sadece boyanma frekansı, birkaç çalışmada ise birleşik ekspresyon skoru değerlendirilmiştir. Biz yoğunluk ve frekansın her ikisinin de doku düzeyindeki ekspresyon açısından anlamlı olduğunu düşünerek birleşik ekspresyon skorlamasını kullandık ve belirli bir derecenin üzerindeki boyanmayı pozitif olarak kabul ettik. Literatürde immünohistokimyasal skorlama açısından net bir kriter ortaya konulmamış olması, değerlendirmenin patoloğa bağlı olması, primer ve metastatik tümörler arasında belirteçlerin ekspresyonu açısından konkordans olmaması ihtimali ve tümörün kendi içerisinde ekspresyon açısından heterojenite göstermesi diğer kısıtlayıcı nedenler arasında sayılabilir.

Lipokalin-2'nin onkolojik hastalıklardaki rolü ile ilgili oldukça fazla sayıda çalışma yapılmaya başlanmış olmakla birlikte, şaşırtıcı olarak bu proteinin farklı kanser tiplerinde pro-tümöral ve anti-tümöral etkileri olduğu gösterilmiştir. Kanser dokularında heterojen bir ekspresyon düzeyi olduğu saptanan Lipokalin-2 bazı kanser tiplerinde up-regüle ve bazılarında down-regüle olarak bulunmuştur.

Lipokalin-2 ile ilgili yapılan çalışmalar artan düzeyde devam etmekle birlikte, bu proteinin fizyolojik fonksiyonları ve kanser dokusu üzerindeki etkileri

henüz net olarak anlaşılammıştır. Lipokalin-2 ekspresyon düzeyleri ile akciğer adenokanseri arasındaki ilişki açısından yapılan çalışmalar olmakla birlikte, metastatik hasta grubunda ve pemetreksed tedavisine yanıt açısından klinik değerlendirme daha önce yapılmamıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları göz önünde bulundurulduğunda Lipokalin-2'nin pemetreksed kemoterapisi alan metastatik KHDAK hastalarında potansiyel bir prediktif ve prognostik belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akciğer kanseri, dünyada en sık görülen kanser ve kanser nedenli ölümlerin en sık nedenidir. En sık görülen alt tipi olan %40'tan fazla oranı ile adenokarsinomdur. Tüm kanser tiplerinde olduğu gibi akciğer kanserinde immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla klinik uygulamada kullanılabilir, tedavi cevaplarını ve hastalığın seyrini öngörmemizi sağlayacak belirteçlerin (prediktif ve prognostik markerlar) saptanması oldukça önemlidir. Lipokalin-2 (NGAL-nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin), vücutta çeşitli fonksiyonları tanımlanan ve aynı zamanda birçok farklı kanser türlerinde pro- veya anti-kanser etki gösterebildiği öne sürülen bir moleküldür. Yapılan çalışmalar sonucunda Lipokalin-2'nin çeşitli insan kanserlerinde potansiyel bir prediktif ve prognostik belirteç olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir. Ancak diğer kanser türlerinin aksine, lipokalin-2 ekspresyonu ile metastatik akciğer adenokarsinomu ve pemetreksed tedavisine yanıt arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir.

Biz bu çalışma ile metastatik akciğer adenokarsinomlu hastaların patoloji bloklarında Lipokalin-2 ekspresyon düzeyi ile hastalık progresyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Lipokalin-2 ekspresyonu yüksek olan grupta tedavi yanıtının daha iyi olduğu, progresyonsuz sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu ve genel sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu sonucuna vardık. Bu sonuçlar Lipokalin-2'nin akciğer adenokarsinomunda ve pemetreksed tedavisinde potansiyel bir prediktif ve prognostik belirteç olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.

Birçok farklı kanser tipinde pro-tümöral ve anti-tümöral etkili olabileceği gösterilen Lipokalin-2'nin bu hasta grubunda prediktif ve prognostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi için tümör dokularındaki ekspresyon düzeyleri ile ilgili daha fazla hasta sayısı içeren ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.



7. KAYNAKÇA

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
- [2] Travis WD, Brambila E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th edition. Lyon (France): IARC Press; 2015.
- [3] Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* Nov 21 2018.
- [4] Moschen AR, Adolph TE, Gerner RR, et al. Lipocalin-2: A Master Mediator of Intestinal and Metabolic Inflammation. *Trends Endocrinol Metab.* 2017; 28(5): 388–397.
- [5] Yang J, Moses MA. Lipocalin 2: A multifaceted modulator of human cancer. *Cell Cycle* 2009, 8, 2347–2352.
- [6] WHO. "Cancer." Retrieved October 20, 2019, from <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- [7] WHO. "Global Health Observatory." World Health Organization. Retrieved June 21, 2018, from who.int/gho/database/en/.
- [8] Bray F. Transitions in human development and the global cancer burden. In: Stewart BW, Wild CP, eds. *World Cancer Report 2014*. Lyon: IARC Press; 2014:42-55.
- [9] Maule M, Merletti F. Cancer transition and priorities for cancer control. *Lancet Oncol.* 2012;13:745-746.
- [10] Bray F, Colombet M, Mery L et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI* (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. ci5.iarc.fr/Default.aspx. Accessed June 21, 2018.
- [11] Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer.* 2001;37(suppl 8):S4-S66.
- [12] Alonso R, Pineros M, Laversanne M, et al. Lung cancer incidence trends in Uruguay 1990–2014: an age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol.* 2018;55:17-22.
- [13] Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. *Eur J Cancer.* 2015;51:1144-1163.
- [14] Thun MJ, Henley SJ, Travis WD. Lung cancer. In: Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2018:519-542.
- [15] Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 790–801.
- [16] Wagner K-H, Brath H. A global view on the development of non communicable diseases. *Prev Med* 2012; 54 (suppl): S38–41.
- [17] Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, et al. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet* 2012; 380: 668–79.

- [18] Tanumihardjo SA, Anderson C, Kaufer-Horwitz M, et al. Poverty, obesity, and malnutrition: an international perspective recognizing the paradox. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 1966–72.
- [19] WHO. Global status report on non-communicable diseases 2010. p 1–162. http://www.who.int/chp/ncd_global_status_report/en/.
- [20] Wild CP. The role of cancer research in noncommunicable disease control. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1051–58.
- [21] De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 607–15.
- [22] Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013; 381: 133–41.
- [23] International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention. <http://www.iarc.fr/en/publications/list/handbooks/index.php>.
- [24] Cokkinides V, Bandi P, McMahon C, Jemal A, Glynn T, Ward E. Tobacco control in the United States—recent progress and opportunities. *CA Cancer J Clin* 59: 352–65.
- [25] Meigs JW, Marrett LD, Ulrich FU, Flannery JT. Bladder tumor incidence among workers exposed to benzidine: a thirty-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 1–8.
- [26] Richardson DB. Temporal variation in the association between benzene and leukemia mortality. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 370–74.
- [27] Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005; 92: 587–93.
- [28] Weill H, Hughes JM, Churg AM. Changing trends in US mesothelioma incidence. *Occup Environ Med* 2004; 61: 438–41.
- [29] Burdorf A, Järholm B, Englund A. Explaining differences in incidence rates of pleural mesothelioma between Sweden and the Netherlands. *Int J Cancer* 2005; 113: 298–301.
- [30] McCormack VA, Schüz J. Africa's growing cancer burden: environmental and occupational contributions. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: 1–7..
- [31] Park J, Hisanaga N, Kim Y. Transfer of occupational health problems from a developed to a developing country: lessons from the Japan-South Korea experience. *Am J Ind Med* 2009; 52: 625–32.
- [32] World Cancer Research Fund. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. 2007 p1–517. http://www.dietandcancerreport.org/expert_report/report_contents/index.php.
- [33] Clague J, Bernstein L. Physical activity and cancer. *Curr Oncol Rep* 2012; 14: 550–58.
- [34] Romaguera D et al. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 150–63.
- [35] Herceg Z, Vaissière T. Epigenetic mechanisms and cancer: an interface between the environment and the genome. *Epigenetics* 2011; 6: 804–19.
- [36] Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 24–32.

- [37] Wand H, Ramjee G. High prevalence of obesity among women who enrolled in HIV prevention trials in KwaZulu-Natal, South Africa: healthy diet and life style messages should be integrated into HIV prevention programs. *BMC Public Health* 2013; 13: 159.
- [38] Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov* 2011; 1: 408–19.
- [39] Chang M-H, You S-L, Chen C-J, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1348–55.
- [40] Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepato* 2012; 4: 74–80.
- [41] Vineis P, Xun W. The emerging epidemic of environmental cancers in developing countries. *Ann Oncol* 2009; 20: 205–12.
- [42] Cogliano VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1827–39.
- [43] Nweke OC, Sanders WH. Modern environmental health hazards: a public health issue of increasing significance in Africa. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 863–70.
- [44] UN Environment Programme. Global Chemicals Outlook: towards sound management of chemicals. 2012. p1–44. http://www.unep.org/pdf/GCO_Synthesis%20Report_CBDTIE_UNEP_September5_2012.pdf.
- [45] Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol* 2012; 13: 663–64.
- [46] Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol* 2011; 12: 624–26.
- [47] Alavanja MCR, Bonner MR. Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review. *J Toxicol Env Health B Crit Rev* 2012; 15: 238–63.
- [48] Darby S, Hill D, Doll R. Radon: a likely carcinogen at all exposures. *Ann Oncol* 2001; 12: 1341–51.
- [49] Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4757.
- [50] Makin JK, Warne CD, Dobbins SJ, Wakefield MA, Hill DJ. Population and age-group trends in weekend sun protection and sunburn over two decades of the SunSmart programme in Melbourne, Australia. *Br J Dermatol* 2013; 168: 154–61.
- [51] Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011; 105 (suppl): S77–81.
- [52] Ebrahim S, Smith GD. Exporting failure? Coronary heart disease and stroke in developing countries. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 201–05.
- [53] Joshi R, Chow CK, Raju PK, et al. The Rural Andhra Pradesh Cardiovascular Prevention Study (RAPCAPS): a cluster randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1188–96.
- [54] Sampath P, Wilson D. A case study and state of science review: private versus public healthcare financing. *Glob J Health Sci* 2012; 4: 118–26.

- [55] Kondilis E, Giannakopoulos S, Gavana M, Ierodiakonou I, Waitzkin H, Benos A. Economic crisis, restrictive policies, and the population's health and health care: the Greek case. *Am J Public Health* 2013; 103: 973–79.
- [56] Sullivan R, Homberg L, Purushotham AD. Cancer risk and prevention in a globalised world: solving the public policy mismatch. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2043–45.
- [57] Fineberg HV. The paradox of disease prevention: celebrated in principle, resisted in practice. *JAMA* 2013; 310: 85–90.
- [58] Knaul FM, Gralow JR, Atun R, Bhadelia A, eds. Closing the cancer divide. An equity imperative. Harvard University Press, Cambridge, MA, USA: 2012. p1–404.
- [59] Atun R, Jaffar S, Nishtar S, et al. Improving responsiveness of health systems to non-communicable diseases. *Lancet* 2013; 381: 690–97.
- [60] WHO Cancer Fact Files. 10 facts about cancer; updated february 2017. <https://www.who.int/features/factfiles/cancer/en/>.
- [61] Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv Exp Med Biol* 2016;893:1-19.
- [62] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
- [63] World Health Organization - Cancer Country Profiles, 2014. https://www.who.int/cancer/country-profiles/tur_en.pdf.
- [64] Şencan İ, Keskinliç B. Türkiye Kanser İstatistikleri - Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara 2017.
- [65] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-1260.
- [66] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, Volume 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015:412.
- [67] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
- [68] Neiderhuber JE, Armitage JO, Doroshow JA, Kastan MB, Tepper JE, eds. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed. Philadelphia, Pa. Saunders; 2013.
- [69] Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA, Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. *J Clin Oncol* 2014;32:973-982.
- [70] Forde PM, Ettinger DS. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:745-758.
- [71] Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 suppl):97S-104S.
- [72] Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax*. 2005;60(12):1059-1065..
- [73] Shim J, Brindle L, Simon M, George S. A systematic review of symptomatic diagnosis of lung cancer. *Fam Pract*. 2014;31(2):137-148.
- [74] Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986;4:702-709.

- [75] Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e1S-29S.
- [76] Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009;10:1033-1034.
- [77] Fraumeni JF, Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:1039-1046.
- [78] Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009;10:453-454.
- [79] Humans IWGoTEoCRt. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100:11-465.
- [80] Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-56.
- [81] The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004.
- [82] Tao L, Wang R, Gao YT, Yuan JM. Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: the Shanghai cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2404-2411.
- [83] Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329.
- [84] Xi ZX. Preclinical Pharmacology, Efficacy and Safety of Varenicline in Smoking Cessation and Clinical Utility in High Risk Patients. *Drug Healthc Patient Saf* 2010;2010:39-48.
- [85] Hays JT, Ebbel JO. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use and dependence. *Drugs* 2010;70:2357-2372.
- [86] Carney DN. Lung cancer--time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002;346:126-128.
- [87] National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Berg CD, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258:243-253.
- [88] National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
- [89] Tammemagi MC, Church TR, Hocking WG, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts. *PLoS Med* 2014;11:e1001764.
- [90] MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237:395-400.
- [91] Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2013;266:304-31a.
- [92] Gardiner N, Jogai S, Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification--an imaging guide. *J Thorac Dis* 2014;6:S537-546.
- [93] Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.

- [94] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-285.
- [95] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 Int Association for the Study of Lung Ca / Am Thoracic Soc / Eur Resp Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137.
- [96] Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, et al. CT screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds. *Radiology* 2015;277:555-564.
- [97] Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? *Diag and man of lung ca*, 3rd ed: CHEST evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e93S-120S.
- [98] Pinsky PF, Gierada DS, Black W, et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med* 2015;162:485-491.
- [99] Lung Cancer Screening. Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. Aug 27 2018.
- [100] Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e142S-165S.
- [101] Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e211S-250S.
- [102] Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e251S-262S.
- [103] Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, et al. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies. *Cancer Discov* 2017;7:596-609.
- [104] Oxnard GR, Binder A, Janne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1097-1104.
- [105] Moreira AL, Thornton RH. Personalized medicine for non-small-cell lung cancer: implications of recent advances in tissue acquisition for molecular and histologic testing. *Clin Lung Cancer* 2012;13:334-339.
- [106] Dugay F et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. *Oncotarget* 2017;8:53336-53351.
- [107] Travis WD, Rekhtman N. Pathological diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular testing. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:22-31.
- [108] Zakowski MF, Rekhtman N, Auger M, et al. Morphologic accuracy in differentiating primary lung adenocarcinoma from squamous cell carcinoma in cytology specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1116-1120.
- [109] Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, et al. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on

large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011;24:1348-1359.

- [110] Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011;35:15-25.
- [111] Ordonez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2000;7:123-127.
- [112] Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:647-667.
- [113] Tan D, Zander DS. Immunohistochemistry for assessment of pulmonary and pleural neoplasms: a review and update. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1:19-31.
- [114] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39-51.
- [115] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
- [116] Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I NSCLC patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer* 2007;110:1532-1541.
- [117] Raz DJ, Zell JA, Ou SH, et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007;132:193-199.
- [118] Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-1478.
- [119] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-144.
- [120] Ou SI, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016;34:661-668.
- [121] Lindeman NI et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK TKIs: guideline from the College of American Pathologists, IASLC and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8:823-859.
- [122] Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Curr Protoc Hum Genet* 2008;Chapter 10:Unit 10 11.
- [123] Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. Nov 21 2018.
- [124] Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323:561-565.
- [125] Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, 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: 1462–74.
- [126] Cao C, Manganas C, Ang SC, Peeceeyen S, Yan TD. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 244–49.

- [127] Auperin A, Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181–90.
- [128] Senan S et al. PROCLAIM: Randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic RT followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 953-62.
- [129] Tsao AS, Scagliotti GV, Bunn PA Jr, et al. Scientific advances in lung cancer 2015. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 613–38.
- [130] Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet* 2017; 389: 299–311.
- [131] Paz-Ares LG et al. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced NS-NSCLC. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2895–902.
- [132] Duffy MJ, Crown J. Precision treatment for cancer: role of prognostic and predictive markers. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014;51:30–45.
- [133] Khleif SN, Doroshow JH, Hait WN; AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative. AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative consensus report: advancing the use of biomarkers in cancer drug development. *Clin Cancer Res* 2010;45:2: 16:3299–318.
- [134] Poste G, Carbone DP, Parkinson DR, et al. Levelling the playing field: bringing development of biomarkers and molecular diagnostics up to the standards for drug development. *Clin Cancer Res* 2012;18:1515–23.
- [135] Duffy MJ, Crown J. Companion biomarkers: paving the pathway to personalised treatment for cancer. *Clin Chem* 2013;59:1447–56.
- [136] McGuire WL, Carbone PP, Sears ME, Escher GC. Estrogen receptors in human breast cancer: an overview. In: McGuire WL, Carbone PP, Vollner EP, eds. *Estrogen Receptors in Human Breast Cancer*, 1975. New York: Raven Press, 1–8.
- [137] Petit T, Dufour P, Tannock I. A critical evaluation of the role of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:R79–89.
- [138] Davies C et al. for the Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of ER-positive breast cancer: *Lancet* 2013 381: 805-16.
- [139] Duffy MJ. Estrogen receptors: role in breast cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2006;43:325–47.
- [140] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer HRs and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: *Lancet* 2011; 378: 771-784.
- [141] Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UK, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11–79.
- [142] Mohd Sharial MS, Crown J, Hennessy BT. Overcoming resistance and restoring sensitivity to HER2-targeted therapies in breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 3007-16.

- [143] Wolff A, Hammond M, Schwartz J, et al. ASCO/CAP guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118–45.
- [144] Rana P, Sridhar SS. Efficacy and tolerability of lapatinib in the management of breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2012;6: 67–77.
- [145] Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109–19.
- [146] Verma S, Miles D, Gianni L; the EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–91.
- [147] Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1254–61.
- [148] Adelstein BA, Dobbins TA, Harris CA, et al. A systematic review and meta-analysis of KRAS status as the determinant of response to anti-EGFR antibodies and the impact of partner chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2011;47: 1343-54.
- [149] Cantwell-Dorris ER, O'Leary JJ, Sheils OM. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Mol Cancer Ther* 2011;10:385–94.
- [150] Woodman SE, Lazar AJ, Aldape KD, Davies MA. New strategies in melanoma: molecular testing in advanced disease. *Clin Cancer Res* 2012;18:1195–200.
- [151] Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707–15.
- [152] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358–65.
- [153] Langer CJ. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? *J Clin Oncol* 2013;31:3303-3306.
- [154] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640.
- [155] Rosell R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC (EURTAC). *Lancet Oncol* 2012;13:239-246.
- [156] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.
- [157] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-4253.
- [158] Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 21 Nov 2018.
- [159] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-838.
- [160] Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged NSCLC previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5). *Lancet Oncol* 2017;18:874-886.
- [161] Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-1971.

- [162] Planchard D, Besse B, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet-Oncol* 2016;17:984-993.
- [163] Gautschi O, Milia J, Cabarro B, et al. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol* 2015;10:1451-1457.
- [164] Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:1490-1492.
- [165] Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2018: 465-466.
- [166] Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature* 2008;548–52.
- [167] Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. *Med Princ Pract* 2013;22:4–11.
- [168] Wilt TJ, Ahmed HU. Prostate cancer screening and the management of clinically localized disease. *BMJ* 2013;346:f325–34.
- [169] Tiwari M. Microarrays and cancer diagnosis. *J Cancer Res Ther* 2012; 8: 3-10.
- [170] Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
- [171] Soletermos G, Semjonow A, Sibley PEC, et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51:1342–51.
- [172] Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. *Lancet* 2006; 367: 754-765.
- [173] Krege S, Albers P, Heidenreich A. The role of tumour markers in diagnosis and management of testicular germ cell tumors. *Urology A*. 2011;50:313–21.
- [174] Schmitt M, Mengele K, Napieralski R, et al. Clinical utility of level-of-evidence-1 disease forecast cancer biomarkers uPA and its inhibitor PAI-1. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10:1051–67.
- [175] Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates ASCO-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013;49:1825–35.
- [176] Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287–312.
- [177] Lang DS et al. Optimized IHC in combination with image analysis: a reliable alternative to quantitative ELISA determination of uPA and PAI-1 for routine risk group discrimination in breast cancer. *Breast* 2013;22:736-43.
- [178] AD, Delorenzi M, Tejpar S, et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1635–46.
- [179] Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the EGFR and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with NSCLC treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5900-5909.
- [180] Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol* 2015;10:768-777.

- [181] Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, et al. Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9(Suppl 5):S1–32.
- [182] Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multi region sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883–92.
- [183] Aparicio S, Caldas C. The implications of clonal genome evolution for cancer medicine. *N Engl J Med* 2013;368:842–51.
- [184] Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol* 2012;30:2601–8.
- [185] Han C, Ma J, Zhao J, et al. EGFR mutations, gene amplification, and protein expression and KRAS mutations in primary and metastatic tumors of non-small cell lung cancers and their clinical implications: a meta-analysis. *Cancer Invest* 2011;29: 626–34.
- [186] Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2011;104:1020–6.
- [187] Yang J, Moses MA. Lipocalin 2: A multifaceted modulator of human cancer. *Cell Cycle* 2009, 8, 2347–2352.
- [188] Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1482:9–24.
- [189] Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *The Biochemical journal*. 1996; 318(Pt 1):1–14.
- [190] Hull-Thompson J, Muffat J, Sanchez D, Walker DW, Benzer S, Ganfornina MD, et al. Control of metabolic homeostasis by stress signaling is mediated by the lipocalin NLaz. *PLoS Genet*. 2009; 5:e1000460.
- [191] Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1482:298–307.
- [192] Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993; 268:10425–10432.
- [193] Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*. 2002; 10:1033–1043.
- [194] Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997; 45:17–23.
- [195] Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*. 2002; 10:1045–1056.
- [196] Devireddy LR, Teodoro JG, Richard FA, Green MR. Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally regulated by IL-3 deprivation. *Science*. 2001; 293:829–834.
- [197] Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, Thiboutot DM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *The Journal of clinical investigation*. 2008; 118:1468–1478.
- [198] Iannetti A, Pacifico F, Acquaviva R, Lavorgna A, Crescenzi E, Vascotto C, et al. The neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a NF-kappaB-regulated

gene, is a survival factor for thyroid neoplastic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105:.

- [199] Tong Z, Wu X, Ovcharenko D, Zhu J, Chen CS, Kehrer JP. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *The Biochemical journal*. 2005; 391:441–448.
- [200] Scagliotti GV, Selvaggi G. Emerging drugs for mesothelioma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007;12:127–137.
- [201] Song B, Zhang H, Jiang L, Chi Y, Tian J, Du W, Yu B, Han Z. Down-regulation of lipocalin 2 suppresses the growth of human lung adenocarcinoma through oxidative stress involving Nrf2/HO-1 signaling. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2015, 47, 805–814.
- [202] Wu MF, Hsiao YM, Huang CF, Huang YH, Yang WJ, Chan HW, Chang JT and Ko JL: Genetic determinants of pemetrexed responsiveness and nonresponsiveness in non-small cell lung cancer cells. *2010 J Thorac Oncol* 5: 1143-1151.
- [203] Ruiz-Morales JM, Dorantes-Heredia R, Arrieta O, Chávez-Tapia NC, Motola-Kuba D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) prognostic value in lung adenocarcinoma. *Tumour Biol*. 2015; 36(5): 3601–3610.
- [204] Lin CW, Yang WE, Lee WJ. Lipocalin 2 prevents oral cancer metastasis through carbonic anhydrase IX inhibition and is associated with favourable prognosis. *Carcinogenesis* 2016; 37: 712–722.
- [205] Lee HJ, Lee EK, Lee KJ, Hong SW, Yoon Y and Kim JS: Ectopic expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin suppresses the invasion and liver metastasis of colon cancer cells. *Int J Cancer*. 118:2490–2497. 2006.
- [206] Xu B, Jin DY, Lou WH and Wang DS: Lipocalin-2 is associated with a good prognosis and reversing epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *World J Surg*. 37:1892–1900. 2013.
- [207] Bauer M, Eickhoff JC, Gould MN, Mundhenke C, Maass N, Friedl A: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a predictor of poor prognosis in human primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008, 108 (3): 389-397.
- [208] Maier HT, Aigner F, Trenkwalder B. Up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in colorectal cancer predicts poor patient survival. *World J Surg*. 2014; 38(8): 2160–2167.
- [209] Chung I, Wu T, Liao C, Hu J, Lin Y, Tai P, et al. Overexpression of lipocalin 2 in human cervical cancer enhances tumor invasion. *Oncotarget*. 2016;7:11113-26.
- [210] Iannetti A et al. The neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a NF-kappaB-regulated gene, is a survival factor for thyroid neoplastic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(37): 14058-63.
- [211] Leng X, Lin H, Ding T, Wang Y, Wu Y, Klumpp S, et al. Lipocalin 2 is required for BCR-ABL- induced tumorigenesis. *Oncogene*. 2008; 27: 6110-6119.
- [212] Zhang Y, Fan Y, Mei Z. NGAL and NGALR overexpression in human hepatocellular carcinoma toward a molecular prognostic classification. *Cancer Epidemiol*. 2012, 36, e294–e299.