

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EGFR GEN VARYASYONLARININ AKCİĞER KANSERİ PATOGENEZİNDEKİ  
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Emin Ali ŞEN

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin

Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Programı için Öngördüğü

**BİLİM UZMANLIĞI TEZİ**

Olarak Hazırlanmıştır.

KOCAELİ

2021



T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EGFR GEN VARYASYONLARININ AKCİĞER KANSERİ PATOGENEZİNDEKİ  
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Emin Ali ŞEN

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin

Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Programı için Öngördüğü

**BİLİM UZMANLIĞI TEZİ**

Olarak Hazırlanmıştır.

KOCAELİ

2021

## SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Tez Adı: EGFR Gen Varyasyonlarının Akciğer Kanseri Patogenezindeki Rolünün Araştırılması

Tez Yazarı: Emin Ali Şen

Tez Savunma Tarihi: 07.07.2021

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Naci ÇİNE

Bu çalışma, sınav kurumumuz tarafından Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı'nda BİLİM UZMANLIĞI tezi olarak kabul edilmiştir.

### **Onay**

Bu tez Kocaeli Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla onaylanmıştır.

.... /.... /2021

Prof. Dr. Sema Aşkın KEÇELİ

KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ÖZET

### **EGFR Gen Varyasyonlarının Akciğer Kanseri Patogenezindeki Rolünün Araştırılması**

**Amaç:** Akciğer kanseri Dünya’da ve ülkemizde kanser kaynaklı ölümlerin birinci, hastalık kaynaklı ölümlerin ikinci en büyük nedenidir. EGFR geni dört farklı ekson bölgesinde, çeşitli mutasyonlar sonrası gösterdiği varyasyon çeşitleri ile akciğer kanserinde tanı ve tedavi için anahtar bir hedef bölgedir. Bu çalışmada EGFR gen varyasyonlarının hasta kliniğine olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

**Yöntem:** Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı’na akciğer kanseri ön tanısı ile gelen 2013-2020 yılları arasında solid biyopsi yöntemiyle alınan dokudan izole edilen DNA ile rtPCR yöntemi kullanılarak mutasyon analizi yapılan 157 hasta ve 2018-2020 yılları arasında likid biyopsi yöntemiyle periferik kandan izole edilen cfDNA ile NGS yöntemi kullanılarak mutasyon analizi yapılan 105 hastanın EGFR gen mutasyon sonuçları ve hasta onkoloji dosyalarından temin edilen klinik verileri kullanılmıştır. Elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 22 paket programı ile analiz edilip değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 262 hastanın 159’u (%60,7) erkek, 103’ü (%39,3) kadın hastalardı. Hastalardaki akciğer kanseri tanısı alma yaşı ortalama 62,3 iken hastaların %54’üne 46-65 yaş aralığında tanı konulmuştur. Tanı sonrası 5 yıllık sağ kalım oranı %2 iken ortalama sağ kalım süresi 13,9 aydı. EGFR gen varyasyonu saptanan hastalarda ortalama sağ kalım oranı 24,9 iken EGFR mutasyonu saptanmayan negatif sonuçlu hastalarda bu oran %34’e çıkmaktadır. Hastalar arası iki farklı moleküler yöntem ile analiz edilen EGFR gen varyasyonları arasında anlamlı benzerlikler saptanmıştır. Hastalar arasında en sık rastlanan gen varyasyonları rtPCR yönteminde ekson 19 ve ekson 21’de iken likid biyopsi yönteminde ekson 19 ve ekson 20’dir.

**Sonuç:** EGFR gen varyasyonları akciğer kanserinde hedeflenebilir gen tedavi noktalarından biridir. EGFR hedefli uygulanan TKI’ler klasik kemoterapiye göre hastalara avantaj

sağlamasının yanı sıra çeşitli ikincil ve üçüncül mutasyonların meydana gelmesine sebep olmaktadır. Bununla beraber EGFR'nin hücre içi sinyal yollarının anlaşılması ve mutasyonlarının hasta patogenezinin olan etkisinin belirlenmesi akciğer kanserinin gelecek tedavisi için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, EGFR, cfDNA



## ABSTRACT

### **Investigation of the role EGFR Gene variations in the pathogenesis of Lung Cancer**

**Objective:** Lung cancer is the first cause of cancer-related deaths and the second largest cause of disease-related deaths in the world and in our country. The EGFR gene, with its variations in four different exon regions after various mutations, is a key target region for diagnosis and treatment in lung cancer. This study aims to determine the effectiveness the EFGR gene variants have on patients.

**Method:** In our study, 157 patients who were admitted to Kocaeli University Medical Genetics and Molecular Biology Department with a preliminary diagnosis of lung cancer, who underwent mutation analysis using DNA isolated from the tissue taken by solid biopsy method between 2013-2020 and rtPCR method, and between 2018-2020, peripheral biopsy was performed with liquid biopsy method. EGFR gene mutation results of 105 patients who underwent mutation analysis using the NGS method with cfDNA isolated from blood and clinical data obtained from patient oncology files were used. The obtained data were analyzed and evaluated with the IBM SPSS Statistics 22 package program.

**Results:** Of the 262 patients who participated in the study, 159 (60.7%) were male and 103 (39.3%) were female. While the average age at which patients were diagnosed with lung cancer was 62.3, 54% of the patients were diagnosed between the ages of 46-65. The 5-year survival rate after diagnosis was 2%, while the mean survival time was 13.9 months. While the average survival rate is 24.9 in patients with an EGFR gene variation, this rate rises to 34% in patients tested negative without EGFR mutations. Significant similarities were found between the EGFR gene variations analyzed using two different molecular methods between patients. The most common gene variations among patients are exon 19 and exon 21 in the rtPCR method, while exon 19 and exon 20 are the most common gene variations in the liquid biopsy method.

**Conclusion:** EGFR gene variations are one of the targetable gene therapy points when it comes to lung cancer. EGFR-targeted TKIs not only give patients an advantage over conventional chemotherapy but also cause various secondary and tertiary mutations.

However, understanding the intracellular signaling pathways of EGFR as well as determining the effect of its mutations on patient pathogenesis is important for the future treatment of lung cancer.

Keywords: Lung cancer, EGFR, cfDNA





## TEŞEKKÜR

Tıbbi Genetik alanında bana çalışma fırsatı tanıyan ve çalışmalarına imkan sağlayan Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Hakan SAVLI'ya; Tıbbi Genetik alanında yüksek lisans şansı tanıyan, eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösterici ve destek olan tez danışman hocam Sn. Doç. Dr. Naci ÇİNE'ye; tezimde yer alan deneylerin gerçekleştirilmesinde emekleri olan ve tüm yardımseverlikleriyle sorularımı cevaplayarak, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Dr. Nilüfer SERTDEMİR, Uzm. Biyolog Gülhan DEMİR, Biyolog Pelin CANBAZ ve Biyolog Nevin ÇALIK başta olmak üzere tüm genetik laboratuvarı çalışanlarına; yüksek lisans eğitimi ve tez dönemi boyunca yardımlarını esirgemeyen dönem arkadaşlarım Cansu UĞURTAŞ ve Seda KURU'ya; tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, beni her zaman cesaretlendiren, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme ve varlıkları ile bu tez çalışmasının gerçekleşmesine olanak sağlayan değerli 262 hastama tüm kalbim ile teşekkür ediyorum.

Emin Ali ŞEN

19.05.2021

## ORJİNALLİK BİLDİRİMİ

Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bilim Uzmanlığı tezi olarak hazırlayıp sunduğum “EGFR Gen Varyasyonlarının Akciğer Kanseri Patogenezindeki Rolünün Araştırılması” başlıklı tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, şekil, tablo ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimde yer alan deneysel çalışmalar/araştırmalar bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yapılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususlar bir intihal programı (Turnitin vb.) kullanılarak test edilmiş olup, doğruluğunu beyan ederim.

07 / 07 / 2021

Emin Ali Şen

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
TEŞEKKÜR .....	viii
ORJİNALLİK BİLDİRİMİ .....	ix
İÇİNDEKİLER .....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xiii
ŞEKİLLER .....	xiv
TABLOLAR .....	xvi
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1 Kanser .....	1
1.2. Kanser Oluşumu .....	2
1.2.1 Onkogenler .....	2
1.2.1.1. Onkogenlerin Fonksiyonel Nitelikleri .....	3
1.2.1.1.1. Büyüme faktörü ve reseptörleri .....	3
1.2.1.1.2. Sinyal iletimi .....	3
1.2.1.1.3. Transkripsiyon faktörleri .....	4
1.2.1.1.4. Apoptosis regülasyonu .....	4
1.2.1.2. Onkogenlerin Aktivasyonu .....	4
1.2.1.2.1. Kromozomal düzenlemeler .....	5
1.2.1.2.2. Mutasyonlar .....	5
1.2.1.2.3. Gen amplifikasyonu .....	5
1.2.2. Tümör Baskılayıcı Genler .....	5
1.3. Akciğer Kanseri .....	7
1.3.1. Epidemiyolojisi .....	7
1.3.2. Etiyolojisi .....	8
1.3.3. Histopatolojisi .....	9

1.3.3.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri .....	11
1.3.3.2. Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri.....	12
1.3.3.2.1. Adenokarsinom .....	12
1.3.3.2.2. Skuamöz (yassı) hücreli karsinom .....	12
1.3.3.2.3. Büyük hücreli karsinom ve diğer karsinomlar .....	13
1.3.4. Evrelendirme .....	13
1.4. Epidermal Büyüme Faktörü (EGFR) .....	15
1.4.1. EGFR'nin Yapısı ve Aktivasyonu .....	17
1.4.2. EGFR'nin Dimerizasyonu .....	18
1.4.3. EGFR Ligandları ve Sinyal Yolakları .....	19
1.4.4. EGFR Mutasyonları .....	22
1.4.5. EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörleri .....	27
1.4.5.1. Birinci Kuşak EGFR TKI'leri .....	28
1.4.5.2. İkinci Kuşak EGFR-TKI'ler .....	29
1.4.5.3. Üçüncü Kuşak EGFR-TKI'ler .....	30
<b>2. AMAÇ .....</b>	<b>32</b>
<b>3. YÖNTEM .....</b>	<b>33</b>
3.1. Araştırma Tipi .....	33
3.2. Araştırma Yeri .....	33
3.3. Araştırma Özellikleri .....	33
3.4. Kontrol Grubu .....	34
3.5. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri .....	34
3.6. Araştırma Yöntemleri .....	34
3.6.1. rtPCR Yöntemi .....	34
3.6.2. Likid Biyopsi Yöntemi .....	34
3.7. Kullanılan Araç ve Gereçler .....	35
3.8. Etik Kurul Onayı .....	35

3.9. Veri Analizi.....	35
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>36</b>
4.1. Hasta Özellikleri .....	36
4.2. Klinik ve Patolojik Özelliklerin Analizleri .....	37
4.3. Sağ Kalım Analizleri .....	39
4.4. EGFR Gen Varyasyon Dağılımları.....	40
4.5. EGFR-TKI İlaç Kullanımı .....	43
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
5.1. Sınırlılıklar .....	52
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>53</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>54</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>57</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>58</b>
EK- 1. Etik Kurul Onayı.....	58

## SİMGELER VE KISALTMALAR

% : Yüzde

BT : Bilgisayarlı Tomografi

cfDNA : Serbest DNA

ctDNA : Serbest Tümör DNA'sı

DNA : Deoksiribonükleik Asit

DSÖ/WHO : Dünya Sağlık Örgütü

EGFR : Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

IARC : Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

IASLC : Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu

KHAK : Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

LB : Likit Biyopsi

MAPK : Mitojenle Aktifleştirilmiş Protein Kinaz

NGS : Yeni Nesil Dizileme

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

rt-PCR : Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PIK3CA : Fosfoinozitol Bifosfat 3 Kinaz, Katalitik Ünite Alfa

## ŞEKİLLER

Şekil 1.1. EGFR Gen Lokalizasyonu .....	15
Şekil 1.2. EGFR gen ve transkript bölgeleri .....	16
Şekil 1.3. EGFR/ErbB ailesi reseptörlerinin ve ligandlarının gösterimi.....	16
Şekil 1.4. EGFR'nin şematize gösterimi .....	17
Şekil 1.5. EGFR'nin dimerizasyonunda konformasyonel değişiklikler.....	18
Şekil 1.6. EGFR ailesinin dimerizasyon çeşitleri.....	19
Şekil 1.7. ErbB aile üyelerine özgü tanımlanmış ligandların şematik gösterimi .....	20
Şekil 1.8. TGF- $\alpha$ reseptörü ile aktive edilmiş RAS-MEK-MAPK sinyal iletim yolağı.....	21
Şekil 1.9. EGFR Sinyal Yolakları .....	22
Şekil 1.10. Tirozin kinaz domain bölgesindeki onkogenik EGFR varyantları .....	23
Şekil 1.11. EGFR gen varyasyonlarının TKI'lere olan yanıtlarının gösterimi .....	24
Şekil 1.12. Ekson 19 ve 21 mutasyonlarının hücre sinyal iletimine olan etkisi.....	25
Şekil 1.13. EGFR gen varyasyonlarının ekson bölgelerindeki dağılımları.....	26
Şekil 1.14. Erlotinibin kimyasal gösterimi.....	29
Şekil 1.15. Gefitinibin kimyasal gösterimi.....	29
Şekil 1.16. Afatinibin kimyasal gösterimi.....	30
Şekil 1.17. Osimertinibin kimyasal gösterimi .....	31
Şekil 4.1. Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı .....	36
Şekil 4.2. PET ve BT görüntülenme sonuçları; akciğer üzerindeki nodül bölgeleri.....	38
Şekil 4.3. Hasta sağ kalım süreleri .....	40

**Şekil 4.4.** En çok gözlenen tek mutasyonlar ..... 42

**Şekil 4.5.** Hastalarda saptanan kombine mutasyonların dağılımı ..... 43





## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.1.</b> Akciğer kanserinin histolojik tipleri ve radyolojik/klinik bulguları.....	9
<b>Tablo 1.2.</b> DSÖ 2015 akciğer tümörleri sınıflandırması .....	10
<b>Tablo 1.3.</b> T evresi sınıflandırması .....	13
<b>Tablo 1.4.</b> N evresi sınıflandırması.....	14
<b>Tablo 1.5.</b> M evresi sınıflandırması .....	14
<b>Tablo 1.6.</b> TNM evrelendirilmesi .....	14
<b>Tablo 1. 7.</b> FDA ve Sağlık Bak. onaylı hedefe yönelik akıllı ilaçlar: EGFR inhibitörleri .	28
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya dahil edilen 262 hastanın klinik bilgileri .....	36
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaları histopatolojik sınıflandırması.....	37
<b>Tablo 4.3.</b> Hastalarda bulunan metastaz bölgeleri.....	38
<b>Tablo 4.4.</b> Hasta yaşam durumları .....	39
<b>Tablo 4.5.</b> rtPCR ile tanımlanan EGFR mutasyonlarının kliniğine göre dağılımı .....	40
<b>Tablo 4.6.</b> Likid biyopsi ile tanımlanan EGFR mutasyonlarının kliniğine göre dağılımı ..	41
<b>Tablo 4.7.</b> EGFR-TKI kullanan hasta klinik verileri .....	43

# 1. GİRİŞ

## 1.1 Kanser

Kanser, genetik bir hastalıktır. Ancak diğer genetik hastalıklardan farklı olarak genellikle somatik hücrelerde meydana gelen mutasyonlar kansere neden olabilmektedir. Yine de kanserlerin yaklaşık %1'lik bir kısmı zigot oluşumundan itibaren hücre bölünmesi ve dokuların meydana gelişi sırasında gerçekleşen ve kişinin kanser türlerine olan yatkınlığını artıran mutasyonlar ile ilgilidir. Kanserin diğer genetik hastalıklar ile arasındaki en temel fark; nadiren tek bir mutasyonla oluşabilmesinden ziyade genellikle birden çok -yaklaşık 5-10 arası- mutasyondan kaynaklanmasıdır.

Normal yaşam siklusunda DNA üzerinde oluşan hasarlar hücre tarafından tanınır, tanınır ve onarılır; onarılamayacak kadar büyük hasarlarda ise hücre kendini kontrollü hücre ölümüne (apoptozis) götürür. Normal döngünün dışında onarılamayan ve apoptozise gidemeyen hücreler kontrolsüz çoğalmaya ve kanserleşmeye başlar. Genetik yatkınlığın yanı sıra dış etkenlere (kanserojen kimyasalları, hava kirliliği-tütün mamulleri, aşırı güneş ışığı-UV, radyasyon ve bazı virüs türleri vs.) maruziyet söz konusu kontrol mekanizmalarında ve hücrenin işleyişinde mutasyonlara olanak sağlayarak kanser oluşum riskini artırmaktadır.

Tüm kanser türleri, anormal hücre büyümesi ve bölünmesi ile kanserli hücrelerin vücudun diğer dokularına yayılarak istilasını gerçekleştirdiği metastaz olmak üzere iki ortak özelliği paylaşırlar. Kanserleşen hücre, çevresindeki hücreleri de etkisi altına alarak kontrolsüz bir bölünmeye ve büyümeye götürür. Oluşan kanserleşmiş hücre topluluğu kanserli doku olarak tabir edilir. Söz konusu kanserleşmiş dokular benign (iyi huylu tümör) veya malign (kötü huylu tümör) olarak iki ayrı gruba ayrılır. İyi huylu (benign) tümörler, sıçrama yapmaz ve oluştukları dokuda bir kitle, lezyon şeklinde kalırlar ve ameliyat ile alınıp temizlenerek genellikle ciddi bir hasara yol açmaz. Ancak ameliyat ile temizleme işlemi de kesin sonuç değildir, ilerleyen yıllarda tekrar aynı bölgede kanserleşme gözlenebilir. Buna rağmen eğer tümördeki hücreler buldukları dokudan ayrılıp; kan ve lenf damarları yoluyla yayılma ve sıçrama yaparak diğer doku ve organları istila edebilme ve ikincil tümörleri

oluşturma (metastaz) yeteneği kazandıysa kötü huylu (malign) tümörler olarak adlandırılır. Malign tümörlerin tedavileri zordur ve hayati tehlike oluşturabilirler.

## **1.2. Kanser Oluşumu**

Kanser hücrelerinin oluşumu çok basamaklı bir süreçtir. Kanser oluşumu esnasında rol alan başlıca moleküler faktörler şunlardır;

- Hücre döngü düzeninin bozulması,
- Onkogenlerin hipometilasyonu,
- Onkogen aktivasyonu,
- Tümör baskılayıcı genlerin hipometilasyonu,
- Tümör baskılayıcı gen delesyonları,
- Genom bütünlüğünü koruyan mekanizmalardan kaçış,
- Hücreler arası bağlantıların zayıflaması,
- Bağışıklık sisteminden kaçış,
- İnflamasyon artışı,
- Hücre içi sinyal yolaklarının bozulması,
- Apoptozisin gerçekleştirilememesi,
- Telomeraz aktivitesinin bozulması.

Kanserleşen hücrelerden tümör doku oluşumu genel olarak iki veya daha fazla mutasyon varlığında gerçekleşebilmektedir. Tümör doku oluşumu sırasında hücre içinde gerçekleşen mutasyonların ve genetik hasarın birikimi; kanser hücrelerinin diğer sağlıklı hücelere göre avantajlı duruma geçmesine neden olmaktadır. Bu mutasyonlar kanser hücrelerinin normalden hızlı bir biçimde çoğalmasını, sağ kalım süresinin artmasını, invazyon ve metastaz yeteneklerini kazanmasını sağlamaktadır.

### **1.2.1 Onkogenler**

Onkogenler, hücrelerin kanserleşme sürecinde kritik öneme sahip olan genlerdir. Tarihsel süreçte ilk olarak 1911 yılında Amerikalı patolog Peyton Rous tarafından tavuklarda kansere neden olan bir virüsü tanımlamış ve kansere neden olan genlerin varlığını ilk kez ortaya koymuştur. Virüste yer alan genin, virüsün çoğalmasından daha çok DNA'nın transformasyonundan sorumlu olduğu bulunmuştur. Devamında söz konusu virüslerde yer alan genlerin insan genomunda da yer aldığı yapılan çalışmalar sonucuna keşfedilmiştir.

İnsanda viral bir etken olmasa bile kanserli hücre DNA'sında yer alan genler sağlıklı hücrelerde kanserleşmeyi başlatabilme yeteneğindedir. Src, myc ve ras genleri omurgalı hayvanlarda tanımlanan kanser ile ilişkili genlerdir. Yüzden fazla proto-onkogenin onkogene dönüşme potansiyeli yapılan çalışmalarda ihtimal kazanmaktadır.

### **1.2.1.1. Onkogenlerin Fonksiyonel Nitelikleri**

Sağlıklı koşullarda normal hücrede proto-onkogenler; hücre büyümesi, gelişmesi ve bölünmesinden sorumludur. Hücre proliferasyonu ile farklılaşmasını düzenlemekle beraber sinyal iletiminden sorumlu gen mekanizmaları yine proto-onkogenlerdir.

#### *1.2.1.1.1. Büyüme faktörü ve reseptörleri*

Büyüme faktörleri, parakrin veya otokrin yöntemlerle polipeptid üretimini gerçekleştirerek kanserleşmiş olan hücrelerin proliferasyonunu başlatma yeteneğindedirler. Parakrin yolla uyarı birbirine temas eden komşu hücreler arasında gerçekleşir. Otokrin yolla iletişim ise hücrenin kendinden başka herhangi bir uyarıcıya gereksinim duymadan kendi kendini uyurabildiği bir iletim sistemidir.

Büyüme faktörü reseptörleri, hücre zarlarında konumlandırılmış tek yönlü olarak hücrelerarası boşluktan hücre zarına tek yönlü olarak iletim sağlayan mekanizmalardır. Hücre bölünmesi, sitoplazmik proteinlerin sentezlenmesi ve fosforillenmesi ile büyüme faktörü reseptörlerinin aktivasyonunu başlatarak tetiklenmektedir.

Örneğin Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)'nin ligand bağlanma bölgesindeki bir delesyon tirozin kinaz aktivitesine neden olmakta ve reseptörü aktifleştirerek fiziksel olarak kapanmasını sağlamaktadır. Aktifleştirilmiş olan reseptör intraselüler matriks bölgesinde sitoplazmik proteinlerle etkileşerek buradaki tirozinlerin fosforilasyonunu teşvik ederek işlevi sürdürmektedir. Bu etkileşim sonucunda birçok sinyal yolağındaki düzen bozulmaktadır.

#### *1.2.1.1.2. Sinyal iletimi*

Mitojenik sinyaller, hücre yüzeyinde yer alan büyüme faktörü reseptörlerini aktifleştirerek hücre çekirdeğine doğru sinyal yollarını başlatır. İletilen sinyaller sitozoldeki proteinleri uyarıp fosforillenmesini sağlayarak iletimin devamlılığını sağlar. Birçok ikincil haberciler de proto-onkogenler gibi bu sinyal iletim yolağına dahildir.

Çeşitli mutasyonlar sonrası sinyal iletimi kontrolden çıkarak onkogenler tarafından yürütülen reaksiyonlar dahilinde hücre proliferasyonu ve sinyal aktivitesinde değişimler meydana getirmektedir.

#### *1.2.1.1.3. Transkripsiyon faktörleri*

Transkripsiyon faktörleri, hedef gen ve gen ailelerini kodlayan; genellikle ortak DNA domainlerine bağlanma yeteneği olan multigen nükleer proteinler ailesidir. Transkripsiyon faktörleri tarafından sağlanan transkripsiyonel düzenleme ise hedeflenmiş gen üzerindeki özgül DNA dizileri veya DNA yapısal motiflerine bağlanan proteinler tarafından sağlanmaktadır.

Şimdiye dek tanımlanmış birçok transkripsiyon faktörü, proto-onkogen olarak tanımlanmıştır. Bunlara myb, jun ve c-myc örnek verilebilir.

#### *1.2.1.1.4. Apoptosis regülasyonu*

Programlanmış hücre ölümünün erişkin dokularında meydana gelen özelleşmiş formu apoptozistir. Apoptosis süreci hücre iç mekanizmalarında DNA'nın genom yapısı, hücre hacmi ile çekirdek ve plazma zar bütünlüğü tarafından uyarılabilmektedir. Bunun dışında çeşitli streoidler ve UV gibi dış etkenlere maruziyet de apoptozis sürecini tetikleyebilmektedir.

Hücre proliferasyonu ile hücre ölümü arasındaki korunan hassas dengenin bozulması, hücrenin apoptozisten kaçması, neoplazi ve antikanser ajanlara karşı direnç oluşmasını başlatmaktadır.

### **1.2.1.2. Onkogenlerin Aktivasyonu**

Onkogenler kromozomal düzenleme, gen amplifikasyonları ve çeşitli mutasyonlar ile yapısal değişikliklere uğrayarak farklı kanserlerle ilişkilendirilmektedir. Onkogenlerin aktivasyonu, onkogen üzerinde yapısal değişikliklere sebep olabilecek ekspresyon seviyelerinin artışı veya yeniden düzenlenmesi sayesinde sağlanmaktadır. Örneğin kromozomal değişiklikler kanserleşmenin başlaması ve ilerlemesinden sorumlu tutulmaktadır. Çeşitli amplifikasyonlar ise kanserin ilerlemesinde onkogen aktivasyonu sayesinde olmaktadır.

#### *1.2.1.2.1. Kromozomal düzenlemeler*

Kanser hücreleri sağlıklı hücreler ile karşılaştırıldığında çok çeşitli özelleşmiş anomaliler bulunmaktadır. En sık gözlenen sitogenetik durumlar ise kromozomda bir parçanın 180 derece ters dönerek tekrar aynı kromozoma bağlanması şeklinde görülen inversiyon ve kromozomlar arası parça değişimi olan translokasyonlardır.

#### *1.2.1.2.2. Mutasyonlar*

Onkogen aktivasyonu transformasyon aktivitesi ile kodlanmış protein yapısındaki değişim ve ekspresyon artışına sebep olan mutasyonlar ile sağlanmaktadır. Örneğin c-myc, L-myc ve N-myc onkogenlerindeki amplifikasyonlar ile K-ras genindeki nokta mutasyonları akciğer kanseri ile ilişkilidir.

#### *1.2.1.2.3. Gen amplifikasyonu*

Amplifike olmuş DNA yüzlerce kilobaz uzunluktaki birçok genden oluşmaktadır. Onkogenler içerisinde myc, cyclin-D1, EGFR ve ras genlerindeki amplifikasyonlara sıklıkla rastlanmaktadır. Myc amplifikasyonu özellikle Küçük Hücreli Akciğer Kanseri gözlenmektedir.

### **1.2.2. Tümör Baskılayıcı Genler**

Kanserleşmeye neden olan diğer gen grubu ise; sağlıklı koşullarda kanser oluşumunu engellemesi ile bilinen ve onkogenlere zıt şekilde etki gösteren tümör baskılayıcı genlerdir. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar sonrası oluşan işlevsizlik durumu hücrenin kanserli hücreye dönüşümünde onkogen aktivasyonundan çok daha kritik bir öneme sahiptir.

Tümör baskılayıcı genler, hücre büyümesinin anormal şekilde gerçekleşmesini baskılayarak kanser oluşumunu önleyen kritik öneme sahip koruyucu etkenlerdir. Birçok tümör baskılayıcı gen hücre içerisinde; hücre döngüsünü inhibe edip, hücreyi farklılaşmaya iterek veya apoptozisin başlatılmasını sağlayarak hücrenin kontrolsüz olarak çoğalmasını engelleyici etkiye sahiptir. Diğer bazı tümör baskılayıcı genler ise spesifik olarak hücre proliferasyonunu tetikleyen birçok onkogenik sinyal yollarının aşırı aktivasyonunun inhibasyonundan sorumludur.

Tümör baskılayıcı genlerde meydana gelebilecek; somatik mutasyonlar (nokta mutasyonlar, delesyon vb. gibi), kromozomal delesyonlar, translokasyonlar veya epigenetik

değişimler sonucu oluşan fonksiyon kayıpları ile hücrelerin kontrolsüz bir biçimde çoğalmasına, apoptozise karşı direnç oluşturmaya ve sonunda neoplazi oluşumuna sebep olarak kanserleşme başlama yeteneğindedir.

Tümör baskılayıcı genler resesif kalıtım göstermektedir. Fenotipik etki gösterebilmesi için hücresel düzeyde ilgili gen fonksiyonunun tamamen kaybedilmesi gerekmektedir. Tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen somatik mutasyonlar, gen ürünü olan proteinin katalitik aktivasyon gösteren bölgelerinde oluşmaktadır. Bu domainlerde gerçekleşen inaktive edici mutasyonlar aktif bir protein üretimini engelleyerek tümör baskılayıcı genin ifade edilmesine rağmen işlevsiz halde olmasını sağlar.

Tümör baskılayıcı genlerin bir diğer inaktivasyon mekanizması ise epigenetik değişimler sonucunda oluşmaktadır. En yaygın epigenetik değişim, tümör baskılayıcı genin promotor bölgesindeki CpG bölgelerinin hiper-metilasyonu ile ifadesinin baskılanma şeklidir.

Tüm bunlara ek olarak tümör baskılayıcı genlerden bağımsız inaktivasyonlar da gerçekleşebilmektedir. Böyle bir durumda tümör baskılayıcı gende herhangi bir inaktivasyon olmamasına rağmen ilgili proteinin aktivasyonunu negatif düzenleyebilen onkogene gerçekleşen somatik mutasyonlar, tümör baskılayıcı gen ürünü olan proteinin onkogenik protein üzerindeki etkisini engelleyebilmektedir.

Genel olarak tümör baskılayıcı genlerin birçoğu hücre döngüsünü, inhibe ederek kontrol sağlar. Hücreyi farklılaşması yönünde yönlendirir veya apoptozisi başlatarak kontrolden çıkan hücrelere 'dur' sinyali gibi davranmaktadır. Ancak bu genlerde meydana gelen bazı mutasyonlar sonrası oluşan genetik değişimler, çeşitli fonksiyon kayıpları ile hücrelerin hızlıca kanserleşmesine sebep olmaktadır.

Kanserler olduğu dokuya göre adlandırılır; ancak başlangıç yaşlarına, evrelerine ve tedaviye verdikleri yanıtlara göre çeşitlilik göstermektedir. Kökenlerine, tümör kitlesinde bulunan hücrelerin heterojenitesine ve mutasyon spektrumuna göre farklı seviyelerde 200'den fazla tipi tespit edilmiştir.

Dünya genelinde kanser türleri kalp ve damar hastalıklarından sonra başlıca ölüm nedenidir. Kanser her yaştaki bireylerde ortaya çıkabilir ve her üç kişiden birinde ömrünün herhangi bir döneminde kanser tanısı almış olduğu düşünülmektedir. Dünya genelinde en sık görülen kanser türleri meme, akciğer ve kolon kanserleridir. En çok ölüme sebep olan türler ise akciğer, meme ve kolon kanseri olarak devam etmektedir (DSÖ, 2020).

### 1.3. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, 20. Yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken günümüz dünyasında hastalık nedeni ikinci en büyük ölüm nedenidir. Gelişen teknoloji ve şehirleşmeyle beraber hava kalitesinin düşmesi, düzensiz beslenme ve sigara tiryakiliği, UV ışık ve pestisitlere maruziyet sonucu homeostatik dengedeki dalgalanmalar ve değişimler kanser vakalarının artışıdaki başlıca nedenlerdir.

#### 1.3.1. Epidemiyolojisi

Dünya genelinde en sık rastlanılan kanser tipi meme kanseri iken ülkemiz özelinde en çok tanı konulan ve kanser nedeni ölümlerin ilk sırasını alan kanser türü akciğer kanseridir. Dünya genelinde ve ülkemizde kardiyovasküler hastalıklardan sonra en çok ölüme neden olan hastalık türü akciğer kanseridir.

DSÖ'nün 2020 tahmini verilerine göre Dünya genelinde yaklaşık 20 milyon yeni tanının %11,7'sini oluşturan meme kanseri ilk sırada, %11,4 oran ile akciğer kanseri ise ikinci sıradadır. Bu durum sadece erkek hastalar dahil edildiğinde birinci sırayı yaklaşık 1,5 milyon yeni tanı ile akciğer kanseri alırken kadın hastalarda 770 bin hasta ile üçüncü sırada yer almaktadır.

Yine DSÖ'nün 2020 tahmini verilerine göre Dünya genelinde yaklaşık 10 milyon insan kanser nedeni hastalıklardan hayatını kaybetmiştir. Akciğer kanseri ise yaklaşık 2 milyon ölüm nedeni ile kanser kaynaklı ölümlerde ilk sırayı almaktadır. Bu durum erkek hastalarda da değişmezken kadın hastalarda meme kanserinden sonra en büyük ikinci kanser kaynaklı ölüm nedenidir (<https://gco.iarc.fr/>).

Ülkemizdeki oranlar ise Dünya geneline paralellik göstermektedir. Yaklaşık 250 binlik yeni kanser tanısının ilk sırasını akciğer kanseri, ikinci sırasını meme kanseri almaktadır. Akciğer kanseri erkek hastalarda gözlemlenen en yüksek oranlı kanser iken kadın hastalarda meme, tiroid, kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sıraya gerilemektedir.

Kanser kaynaklı 126 bin ölümün ilk sırasını %29,3'lük oranı ile akciğer kanseri almaktadır ve bu sıra erkek hastalarda değişmez iken kadın hastalarda meme kanserinden sonra ikinci en büyük kanser kaynaklı ölüm nedenidir (<https://gco.iarc.fr/>).

Akciğer kanseri görülme sıklığı Dünya sıralamasında ilk üç sırayı Çin, ABD ve Japonya oluşturmaktadır. Türkiye'nin konumu ise bu listede onuncu sırada yer almaktadır. Bu durum



sadece erkek hastalar dahil edildiğinde üç basamak ilerleyerek yedinci sırada erişmektedir. Akciğer kanseri kaynaklı ölüm oranı sıklığı Türkiye’yi Dünya sıralamasında sekizinci yapmaktadır. Bu sıralama sadece erkek hastalar dahil edildiğinde yedinci basamağa yükselmektedir (2020, <https://gco.iarc.fr/today>).

Sağlık Bakanlığı’nın 2019 yılında yayımladığı “Türkiye Kanser İstatistikleri, 2016” raporuna göre akciğer kanseri Türkiye’de tüm nüfus ve erkeklerde en sık rastlanan kanser tipi iken kadınlarda beşinci kanser türüdür. Erkeklerde tüm kanserlerin %22,1’ini oluştururken, kadınlarda %5,4’ünü oluşturmaktadır. Akciğer kanserinin Türkiye’de yaşa standardize insidans hızı erkekler için 100.000’de 57,7 kadınlar için 100.000’de 9,8 olarak bildirilmiştir (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2019)

Ülkemizde 25-49 yaş aralığındaki erkeklerde akciğer kanseri görülme sıklığı %10,7 ile kolorektal kanserler ile hemen hemen eş değer iken 50-69 yaş aralığında %20,8 ve 70 yaş ve üzeri yaş grubunda %20,3 ile her yaş grubunda zirvede yer almaktadır. Bu durum kadın hastalarda 25-49 yaş aralığında %2,5 ile en sık görülen yedinci kanser tipi iken 50-69 yaş aralığında %7,5 ile üçüncü sırayı almakta ve 70 yaş ve üzeri yaş grubunda %7,4 seviyesinde kalmaktadır. Bu durum akciğer kanseri tanısını 40 yaşın altında nadir bir durumda gösterirken tanı/ölümlerin %90’lık kısmını 55 yaş ve üzerindeki hastalarda göstermektedir. Hastalığın geç tanısı ve kötü prognozu sağ kalım oranlarını ciddi derecede etkilemektedir.

### **1.3.2. Etiyolojisi**

Akciğer kanseri etiyojisinde birden fazla faktörün etkisi söz konusudur. Bunların başında sigara kullanımı yer alırken pasif içicilik, hava kirliliği ve mesleki karsinojenlere maruziyet gibi çevresel faktörlerin yanı sıra geçirilmiş akciğer hastalıkları, viral enfeksiyonlar ve genetik yatkınlık kanserleşmenin oluşumuna sebep olan nedenlerdir.

Sigara kullanımı akciğer kanseri oluşumunda başlıca neden olduğu düşünülürken hastaların %85-90’ı hayatlarının bir döneminde sigara kullanmış kişilerdir. Sigara kullanımı akciğer kanseri riskini kullanmayanlara oranla 30 kat artırırken pasif içiciliğinde iki kat artış gösterdiği düşünülmektedir. Sigara ve tüm tütün mamulleri ile nargile benzeri ürünlerin kullanım süresi, akciğerlerdeki maruziyeti ve dejenereasyonu tetikleyeceği için akciğer kanseri için önemli faktörleridir.

Mesleki maruziyet, akciğer kanseri etiyolojisinde önemli bir etkidir. Arsenik, krom, nikel, kadmiyum, asbest, silika, berilyum, formaldehit gibi birçok karsinojen Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından mesleki karsinojen olarak tanımlanmıştır.

Tüm bu dış etkenlerin yanı sıra yapılan epidemiyolojik çalışmalar ailede gözlenen akciğer kanserinin güçlü bir risk faktörü olduğunu, aile öyküsünde akciğer kanseri olan bireylerde akciğer kanseri gözlenme riski 2 kat artmaktadır. Kişiler arası genetik farklılıklar maruz kalınan karsinojenlerin aktivasyonu ve metabolizması ile DNA onarımında meydana gelebilir. Bu çeşitlilik de tüm bu dış ve iç etkenlerin her hastada farklı bir sonucunun olması ve hastalığın özgünlüğüne değer katmaktadır.

Bunun dış etkenlere maruz kalan her hastada kanser gelişmemesi karsinojen aktivasyonu ve metabolizması ile DNA onarım mekanizmasındaki bireysel farklılıklar genetik yatkınlığın yanıtlarını değiştirebilmektedir.

### 1.3.3. Histopatolojisi

DSÖ'nün 1967, 1981, 1999 yıllarında yayımladığı akciğer tümörleri sınıflamaları patologlar için yapılmış sınıflandırmalardır. Bu sınıflamalara 2004'te genetik ve klinik bulgular da eklenmişti. Gelişen moleküler biyoloji teknikleri ve onkolojideki gelişmeler sonucu "hedefe yönelik/hastaya özgü tedavi" yöntemlerinin akciğer kanserindeki etkinliği göz önünde bulundurularak multidisipliner yaklaşımlı yeni bir sınıflandırma biçimine ihtiyaç duyulmuştur.

Bu sebepten ötürü 2011 yılında patolog, onkolog, göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi uzmanları ile moleküler biyolog ve radyologların içinde olduğu, International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) iş birliği ile multidisipliner yaklaşımlı akciğer kanseri sınıflaması yayınlanmıştır (Tablo 1.1) (Gümürdülü, Nart 2019).

**Tablo 1.1.** Akciğer kanserinin histolojik tipleri ve radyolojik/klinik bulguları (Ergelen, Çimşit 2013)'den alınarak düzenleme yapılmıştır.

<b>Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri</b>	<b>Küçük Hücreli Akciğer Kanseri</b>
<u>Adenokarsinom</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• En sık görülen tür,</li><li>• Genellikle sigara içmeyen özellikle kadın hastalarda,</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sigara ile yakın ilişkili,</li><li>• Sıklıkla santral yerleşimli,</li><li>• Mediastinel Lenfadenopati birlikteliği siktir,</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sıklıkla periferal yerleşimli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En kötü prognozlu tür.</li> </ul>
<p><u>Skvamöz Hücreli Karsinom</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İkinci en sık rastlanılan tür,</li> <li>• Sigara tüketimi ile yakın ilişkili,</li> <li>• Sıklıkla santral yerleşimli.</li> </ul>	

Buna göre akciğer kanseri büyüme hızı, yayılımı ve metastaz zamanlaması ile kemoterapi radyoterapi yanıtına göre temelde iki ana başlık altında toplanmıştır: küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ise kendi içinde; adenokarsinom ve sküamoz hücreli karsinom gibi alt tiplere ayrılmıştır. Buna göre akciğer kanserlerinin yaklaşık %84'ü küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, %16'sı küçük hücreli akciğer kanserinden oluşmaktadır. Akciğer kanserlerinin %36'sına sadece cerrahi ile %11'ine sadece radyoterapi ile %23'üne kombine tedaviler ile ve %9'una da destek tedavilerle müdahale edilebilmektedir (Ergelen, Çimşit 2013).

Akciğer kanseri 2011 sınıflandırması, sadece patolojik bir sınıflama değil patogenez, radyolojik bulgular, klinik davranış, prognoz, tedavi, moleküler testleri de içine alan multidisipliner bir yaklaşım ile yayınlanmıştır. Bu sınıflama, 2015 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında da yer almıştır (Gümürdülü, Nart 2019). DSÖ 2015 akciğer kanseri karsinom sınıflaması tablo 1.2'te özetlenmiştir.

**Tablo 1.2.** DSÖ 2015 akciğer tümörleri sınıflandırması Süllü (2020)'den alınmıştır.

<b>Adenokarsinom</b>
❖ Lepidik adenokarsinom
❖ Asiner adenokarsinom
❖ Papiller adenokarsinom
❖ Mikropapiller adenokarsinom
❖ Solid adenokarsinom
❖ İnvaziv musinöz adenokarsinom
❖ Kolloid adenokarsinom
❖ Fetal adenokarsinom
❖ Enterik adenokarsinom
❖ Minimal invaziv adenokarsinom
Nonmusinöz
Musinöz
❖ Preinvaziv lezyonlar
Atipik adenomatöz hiperplazi
Adenokarsinoma in situ

	Nonmuinöz
	Musinöz
❖	Skuamöz hücreli karsinom
	Keratinize skuamöz hücreli karsinom
	Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom
	Bazaloids kuamöz hücreli karsinom
	Preinvaziv lezyon
	Insituskvamöz hücreli karsinom
❖	Nöroendokrin tümörler
	Küçük hücreli karsinom
	Kombine küçük hücreli karsinom
	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
	Karsinoid tümörler
	Tipik karsinoid tümör
	Atipikkarsinoid tümör
	Preinvaziv lezyonlar
	Diffüzydyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
❖	Büyük hücreli karsinom
❖	Adeno skuamöz karsinom
❖	Sarcomatoid karsinom
	Pleomorfik karsinom
	İğsi hücreli karsinom
	Dev hücreli karsinom
	Karsinosarkom
	Pulmonerblastom
❖	Diğer sınıflandırılmayan karsinomlar
	Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
	NUT karsinom

### 1.3.3.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Tanı anında genellikle ileri evrede fark edilebilen, tüm akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %13-20'sini oluşturan, klinik seyri hızlı, ortalama sağ kalımı oldukça düşük küçük hücreli akciğer kanseri, sigara içimi ile yakından ilişkili olup erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülen, erken metastaz yapan bir türdür.

Büyük oranda ana bronşlarda santral ve lobar yerleşimlidir. Nekroz ve kanama sık görülür. Yüksek oranda lenf nodu ve komşu bölgelere invazyonu gösterir ve lenfatik yayılır.

Küçük hücreli akciğer karsinomlarını, küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarından ayıran asıl özellik kromatin yapılarıdır. Patolojik incelemelerde tümör hücreleri tipik olarak ezilme, çekilme, yığılma artefaktı oluşturan ve yüksek mitotik aktivite gösteren ince granüler

kromatine sahiptir. Nükleolü belirsiz, yuvarlak ya da fuziform küçük nükleuslu, dar sitoplazmalıdır. Damar duvarında tümör hücrelerinden çıkan artmış miktardaki DNA'nın oluşturduğu bazofilik görünüm spesifik bir bulgudur (Yener, Apa 2014).

Pek çok hasta tanı anında ileri evrededir ve cerrahi uygulama şansı olmaz. Buna rağmen kemoterapi ve radyoterapiye yanıt çok iyi olup tümör çoğu zaman gerileme gösterir ve yok olur ancak kısa süre nüks gözlenebilir ve hasta genellikle rekürren yaygın kanser şeklinde ölmektedir (Ergelen, Çimşit 2013). EGFR geni mutasyon ve amplifikasyonu küçük hücreli akciğer kanserinde %5 oranında gözlenmektedir (Doğan, 2020).

### **1.3.3.2. Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri**

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri yaklaşık %80-85 oran ile akciğer kanserinin en sık görülen alt tipidir. Ortalama 60 aylık sağ kalım, erken tanı evre 1B'de %68 iken geç evre 4A/4B'de %0-10 arasında değişmektedir. Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olarak üç farklı alt grupta sınıflandırılmaktadır. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli alt tipler diğer tiplerden daha sık gözlenirken büyük hücreli karsinom daha nadir rastlanmaktadır (Doğan, 2020) Bu karsinom tiplerinin KHDAK altında toplanmalarının nedeni ise tedavi yaklaşım ve prognozlarının benzer seyir göstermesi ve KHAK ile bariz bir biçimde ayrılmalardır (Şahin, 2019)

#### *1.3.3.2.1. Adenokarsinom*

Genellikle sigara içmeyen, özellikle kadın hastalarda gözlemlenen adenokarsinom, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur. Terminal bronş epitelinden köken alan bu tümör kimi zaman skar doku zemininde de gelişmektedir. Sıklıkla periferik ve subplevral alanlarda yerleşim göstermekle birlikte epitel ve submukozal glandların proksimalinde de gelişebilmektedir ve histopatolojik olarak genelde kompleks heterojen bir görünüm sunmaktadır (Ergelen, Çimşit 2013) (Yener, Apa 2014) (Şahin, 2019). (Doğan, 2020).

#### *1.3.3.2.2. Skuamöz (yassı) hücreli karsinom*

Sıklıkla sigara içimi ile ilişkili, erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenen tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %25-30'unu oluşturan ve majör bronş epitelinde preneoplastik lezyon olarak başlayıp skuamöz metaplazi/displazi şeklinde ilerlemesiyle gelişen santral yerleşimli akciğer kanseri türüdür.

Skuamöz hücreli karsinom diğer karsinom tiplerine göre daha az hematojen metastaz yapma eğilim göstermektedir. Bu da daha iyi bir prognoz seyri göstermektedir. Morfolojik olarak şeffaf hücreli, küçük hücreli, bazaloid ve papiller olmak üzere 4 farklı varyantı olan karsinomun, bazaloid varyantı oldukça agresif klinik seyirlidir. Küçük hücreli ve şeffaf hücreli varyantların ise henüz klinik önemi saptanamamıştır (Yener, Apa 2014).

#### 1.3.3.2.3. Büyük hücreli karsinom ve diğer karsinomlar

DSÖ tarafından 2011 yılına kadar büyük hücreli karsinom; en az karşılaşılan akciğer kanseri türü olmakla birlikte genelde sigara içimi ile yakından ilişkili, hızlı büyüyen, erken metastaz, kötü prognoz gösteren ve morfolojik olarak skuamöz veya glandüler ayrışma göstermeyen, poligonal nükleuslu, belirgin nükleoluslu hücrelerden oluşan iri boyutlu tümörler olarak tanımlanmaktaydı (Yener, Apa 2014).

2015 yılında DSÖ'nün akciğer kanseri sınıflandırmasını değiştirmesiyle TTF1 ve p63 gibi immun histokimyasal belirteçleri pozitif olan solid tümörler sırasıyla adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olarak sınıflandırıldı. Buna rağmen büyük hücreli nöroendokrin tümörler, bazaloid karsinomlar, endokrin karsinom, skuamöz hücreli karsinomlar ise diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar kategorisinde yer almıştır. (Süllü 2020)

#### 1.3.4. Evrelendirme

Akciğer kanserinde hastaya özgü tedavi planlaması ve prognozün ön görülmesinde en önemli adımlardan biri evrelemedir. Güncel olarak akciğer kanseri evreleme yönergesi 2017 yılında IASLC tarafından önerilen ve UICC (Unionfor International Cancer Control), AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından kabul gören 8. TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evrelemede tümörün özellikleri (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumu kombine bir şekilde değerlendirilmektedir (Tablo 1.3, Tablo 1.4, Tablo 1.5, Tablo 1.3). (Köksal, 2020)

**Tablo 1.3.** T evresi sınıflandırması Köksal, (2020)'den yenilenerek kullanılmıştır.

<b>T: Primer Tümör</b>	<b>Tamamlayıcı</b>
<b>Tx</b> Bronoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile primer tümör tespit edilemeyen ancak balgam veya bronş lavajında malign hücrelerin görülmesi	
<b>T0</b> Primer tümör yok	
<b>Tis</b> Karsinoma in situ (SCIS veya AIS)	Tis
<b>T1</b> Tümör ≤3 cm	

T1a	Minimal invazif adenokarsinoma (mi)	T1a (mi)
T1a	Santral hava yollarında yüzeysel yayılım gösteren tümör	T1a ss
T1a	Tümör ≤1cm	T1a≤1
T1b	Tümör >1cm ancak ≤2cm	T1b>1-2
T1c	Tümör >2cm ancak ≤3cm	T1c<2-3
<b>T2</b>	Tümör >3 cm, ancak ≤5 cm veya visseral plevra <sup>3</sup> , karina tutulmaksızın ana bronş tutulumu, hilusa ulaşan atelektazi	T2 Visc Pl T2 Centr
T2a	Tümör >3 cm, ancak ≤4 cm	T2a>3-4
T2b	Tümör >5 cm, ancak ≤5 cm	T2b>4-5
<b>T3</b>	Tümör >5 cm, ancak ≤7 cm veya primer tümörle aynı lobda eşlik eden tümör nodül(leri) veya göğüs duvarı, frenik sinir veya perikardın doğrudan invazyonu	T3>5-7 T3 Satel T3 Inv
<b>T4</b>	Tümör >7 cm veya primer tümörle farklı ipsilateral lobda tümör nodül (leri) veya diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürrenlar ingeal sinir, özefagus, vertebral korpus veya ana karinanın doğrudan invazyonu	T4>7 T4 İpsi Nos T4 İv

**Tablo 1.4.** N evresi sınıflandırması Köksal, (2020)'den yenilenerek kullanılmıştır.

<b>N: Rejyonel lenf nodu tutulumu</b>	
<b>N0</b>	Rejyonel lenf nodu metastazi yok
<b>N1</b>	Ipsilateral pulmoner ve hiler lenf nodu metastazi
<b>N2</b>	Ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazi
<b>N3</b>	Kontra lateral mediastinal, hiler veya supraklavikuler lenf nodu metastazi

**Tablo 1.5.** M evresi sınıflandırması Köksal, (2020)'den yenilenerek kullanılmıştır.

<b>M: Uzak metastaz</b>		
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok	
<b>M1</b>	Uzak metastaz var	
<b>M1a</b>	Malign plevral/perikardiyal efüzyon veya plevral/perikardiyal nodüller Kontralateral lobda tümör nodülü	M1a Pl Dissem M1a Cont Nod
<b>M1b</b>	Ekstratorasik organda tek metastaz	M1b Single
<b>M1c</b>	Tek veya çok organda multiple ekstratorasik metastaz	M1c Multi

**Tablo 1.6.** TNM evrelendirilmesi Köksal, (2020)'den yenilenerek kullanılmıştır.

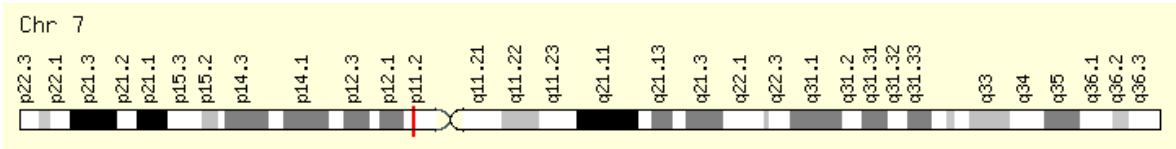
T/M	Tanımlayıcı	N0	N1	N2	N3
T1	T1a≤1	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b>1-2	IA2	IIB	IIIA	IIIB

	T1c >2-3	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Centr, Visc PI	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a >3-4	IB	IIB	IIIA	IIIB
T3	T2b >4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T3 >5-7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Inv	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T3 Satelli	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 >7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 Inv	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	T4 Ipsi Nod	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	M1a Contr Nod	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pl Dissem	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Multi	IVB	IVB	IVB	IVB

#### 1.4. Epidermal Büyüme Faktörü (EGFR)

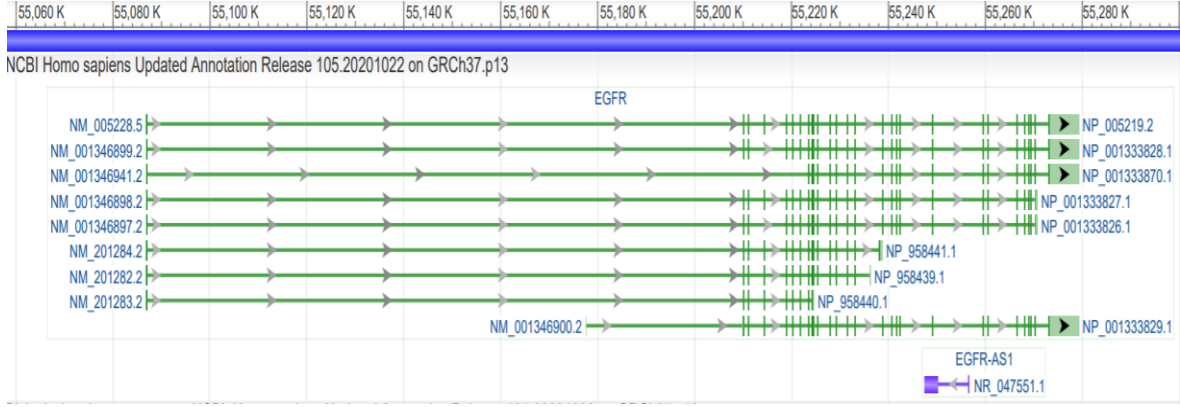
Epidermal büyüme faktörü (EGF, Epidermal growth factor) ilk kez 1962 yılında Dr. Stanley Cohen ve arkadaşları tarafından erkek farelerin tükürük bezlerinden izole edilmiştir. Biyolojik etkilerini bir transmembran proteini olan EGF reseptörü (EGFR) aracılığı ile gösteren ve ilk keşfedilen reseptör tirozin kinazdır.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR, ErbB-1/HER-1), insan kromozomu 7'nin kısa kolunun p11.2 bölgesinde lokalize haldedir (Şekil 1.1). 31 eksondan oluşan EGFR geni, 53 aminoasitten oluşan 170 kDa büyüklüğünde bir transmembran glikoproteini kodlar (Şekil 1.2) (Sabbah, Hajjo, & Sweidan, 2020).



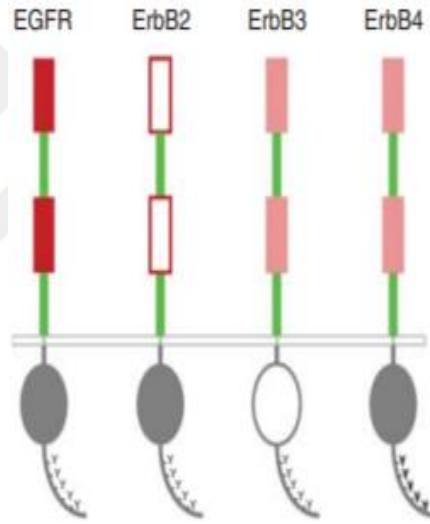
Şekil 1.1. EGFR Geni Lokalizasyonu (<https://www.genecards.org>)





**Şekil 1.2.** EGFR gen ve transkript bölgeleri. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1956>)

EGFR (ErbB-1/HER-1)'nin ilk keşfinden sonra devamında aynı reseptör ailesinin diğer üyeleri de bulunmuştur; ErbB-2 (HER-2/Neu), ErbB-3 (HER-3), ErbB-4 (HER-4) (Şekil 1.3.)



**Şekil 1.3.** EGFR/ErbB aile üyelerinin gösterimi Lemmon, Schlessinger & Ferguson, (2014)'den alınmıştır.

Tirozin kinaz ailesinin diğer üyelerinden olan ErbB-2 geni ise insan meme ve mide kansinomlarında tanımlanmış, 17q11.2-q12 kromozomunda lokalize ve 185 kDa büyüklüğünde bir protein kodlayan bölgedir.

ErbB-3 ise kromozom 12q13 bölgesinde lokalize olan, insan meme ve epidermoid kansinomlarından cDNA kütüphanesi şeklinde klonlanarak keşfedilmiştir. Stoma hücreleri hariç birçok yetişkin doku hücresin mRNA transkripti şeklinde bulunmaktadır.

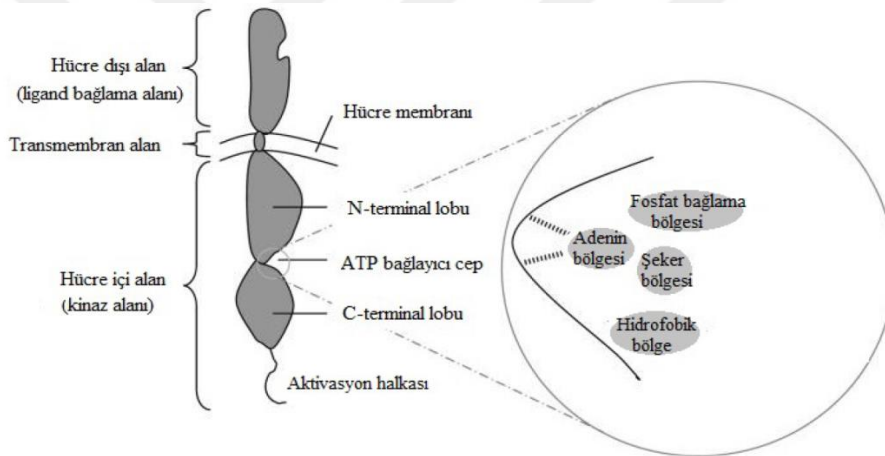
ErbB-4 ise EGFR ailesinin cDNA kütüphanesi şeklinde klonlanan ve keşfedilen son üyesidir.

EGFR normal hücre işleyişinde hücre sinyal iletimini aktif hale getiren, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozisi gibi temel aktivasyonlar ile birçok sinyal iletim yollarını kontrol etmektedir.

EGFR sinyal yollarındaki düzensizliklerin birçoğu kanser ile ilişkilendirilmiştir. Tümör dokusu içerisindeki kanserli hücrelerde proliferasyon, anjiyogenez ve metastaz gibi çoklu tümörojenik süreçlerde yer alır. Mutasyona uğramış EGFR geni sürekli uyarılarak veya fazla aktivasyon göstererek hücrenin bölünmesini devamlı hale getirmektedir.

#### 1.4.1. EGFR'nin Yapısı ve Aktivasyonu

Hücre membran reseptörü olan EGFR üç ana bölümden oluşur; hücre dışından ligandların tanındığı ve bağlandığı ekstraselüler bölge (ekson 1-16), hidrofobik membran (ekson 17) ve hücre içi reseptör ilişkilerin sağlandığı intraselüler bölge (ekson 18-31) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. EGFR'nin şematize gösterimi Acar, Altuntaş (2019)'dan alınmıştır.

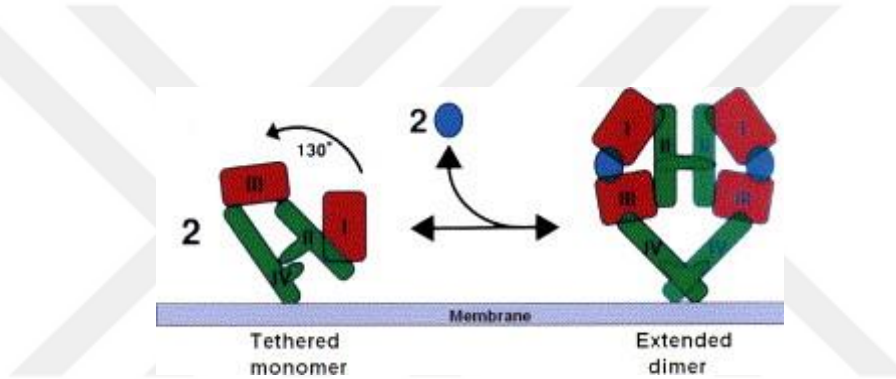
EGFR'nin hücre dışı ekstraselüler bölgesi L1, L2, CR1 ve CR2 olmak üzere dört farklı bölgeden oluşur. Lösin aminoasidi bakımından zengin olan L bölgeleri, reseptörler arası dimerizasyon esnasında birinci ve üçüncü kolu oluştururken; Sistein aminoasidi bakımından zengin olan CR bölgeleri ikinci ve dördüncü kolları oluşturmaktadır.

Hücre içerisinde yer alan intraselüler bölge ise N- ve C- terminal bölgelerinden oluşur. Tirozin kinaz bölgesi olan N-terminal bölge ile ondan daha büyük olan C-terminal bölgeleri arasında ATP bağlanma bölgesi yer alır. C-terminal bölgesi Tirozin aminoasidi bakımından zengindir.

C-terminal bölgesinde konumlanmış Tirozin aminoasitleri ATP'nin  $\gamma$ -fosfat gruplarından fosfat iyonları transfer eder. Tirozinlerin fosforilizasyon ile aktif hale gelen EGFR hücre sinyali iletiminde gerekli reseptör aktivasyonunu sağlamış olur (Şekil 1.4).

#### 1.4.2. EGFR'nin Dimerizasyonu

EGFR ailesi üyeleri hücre yüzeyinde monomer olarak varlıklarını sürdürmektedirler. Bu reseptörler hücre dışında yer alan protein yapılı bir sinyal (ligand) aracılığıyla aktif hale gelmektedirler. Hücre dışı ligandların ekstraselüler kısımda bulunan liganda özgü bölgeye bağlanması ile aktif hale gelen EGFR, bazı fizyolojik değişiklikler göstererek dimerizasyona olanak sağlar. Aktif olmayan EGF reseptörünün I. ve II. kolları II. ve III. domainin eksenini etrafında saat yönünün tersine  $130^\circ$  dönüş yaparak aktif EGF reseptörünü oluşturur (Şekil 1.5).

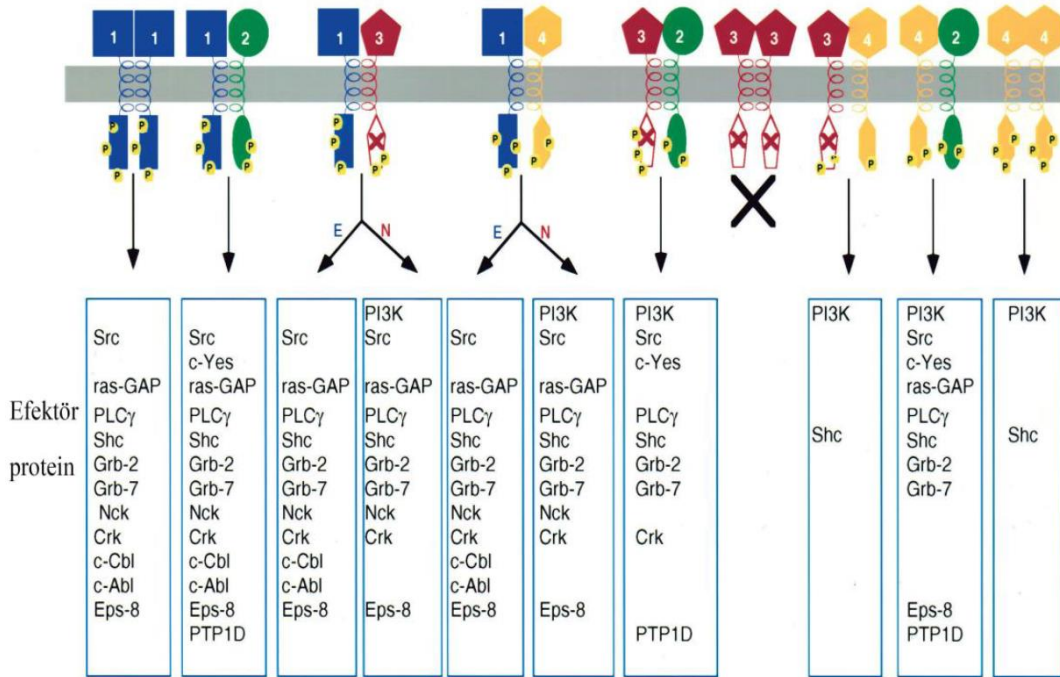


**Şekil 1.5.** EGFR'nin dimerizasyonunda konformasyonel değişiklikler Roskoski (2004)'den alınmıştır.

Ligand bağlanması ile indüklenen EGFR, Erb ailesi içindeki diğer reseptör tirozin kinazlar ile konformasyonel bir değişikliğe uğrayarak homo- veya hetero- dimerizasyon yapıları oluşturacak şekilde birbirlerine bağlanır. ErbB aile üyeleri, dimerler veya daha yüksek oligomer yapılar oluşturarak aktif hale gelebilmektedir. Dört homodimer ve altı heterodimer yapılar gibi yaklaşık 10 farklı dimerizasyon çeşidi oluşturan EGFR'ler karşılıklı tirozin bölgelerinden birbirlerini fosforile ederek aktif hale gelmektedir.

Erb aile üyeleri içerisinde de bazı moleküler farklılıklar vardır. Örneğin hücre dışı sinyal molekülü(ligand) ErbB-1'de L1 ve L2 bölgeleri arasında bağlanırken; bu bölgeler arasında güçlü bir bağı olan ErbB-2 ligand bağlama yeteneğini kaybetmiştir. ErbB-2/ErbB-2 homodimerizasyonu, fonksiyonel olabilmesi için diğer aile üyeleri ile heterodimer yapı oluşturmaktadır. Benzer şekilde ErbB-3/ErbB-3 homodimeri ErbB-3'ün tirozin kinaz bölgesinin otofosforilasyon yapamamasından ötürü aktif hale gelememektedir. Ancak diğer bir reseptör ile heterodimer yapı oluşturarak aktifleşmektedir.

ErbB aile üyelerinin olası dimerleşme modelleri ise şu şekildedir: ErbB-1/ErbB-2, ErbB-1/ErbB-3, ErbB-1/ErbB-4, ErbB-2/ErbB-3, ErbB-2/ErbB-4, ErbB-3/ErbB-4 (Şekil 1.6).

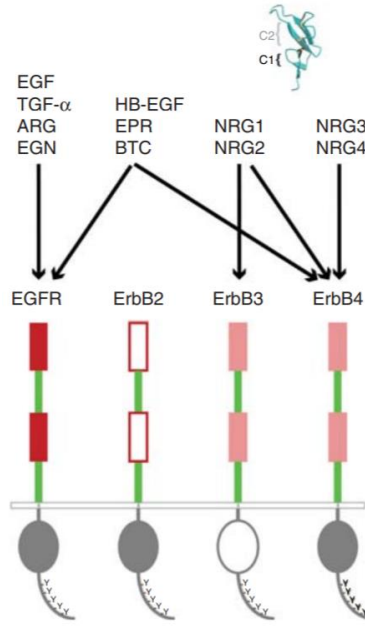


**Şekil 1.6.** EGFR ailesinin dimerizasyon çeşitleri ve aktifleştirdikleri proteinler, Demiray (2015)'den alınmıştır.

EGFR ailesinin dimerizasyon oluşumları hücre içerisinde farklı yolları aktif hale getirmektedir. Bu çeşitli etkileşimler otofosforilasyon, sekonder metabolitlerin aktivasyon, anti-apoptotik sinyaller ve hücre içi tirozin-kinazların aktivasyonu gibi birçok hücre içi metabolizmanın aktif hale geçmesine olanak sağlar.

### 1.4.3. EGFR Ligandları ve Sinyal Yolları

Bugüne dek yapılan çalışmalarda insan hücrelerinde EGFR'yi aktive edici en az yedi ligand keşfedilmiştir: kendi ligandı olan EGF, TGF- $\alpha$  (Dönüştürücü büyüme faktörü  $\alpha$ ), BTC (Betaselülin), HB-EGF (Heparin bağlayıcı EGF benzeri büyüme faktörü), ARG (amphiregulin), EPR (Epiregulin) ve EGN (Epigen) (Şekil 1.7).



**Şekil 1.7.** ErbB aile üyelerine özgü tanımlanmış ligandların şematik gösterimi Lemmon, Schlessinger & Ferguson, (2014)'den alınmıştır.

EGFR, EGFR agonistleri tarafından aktive edilirken EGF'nin kendisi, TGF- $\alpha$ , ARG ve EGN. Bispesifik ligandlar hem EGFR'yi hem de ErbB4'ü düzenler: HB-EGF, EPR ve BTC. NRG1 ve NRG2, ErbB3 ve ErbB4'ü düzenlerken, NRG3 ve NRG4, ErbB4'e spesifik görünmektedir (Lemmon, Schlessinger & Ferguson, 2014).

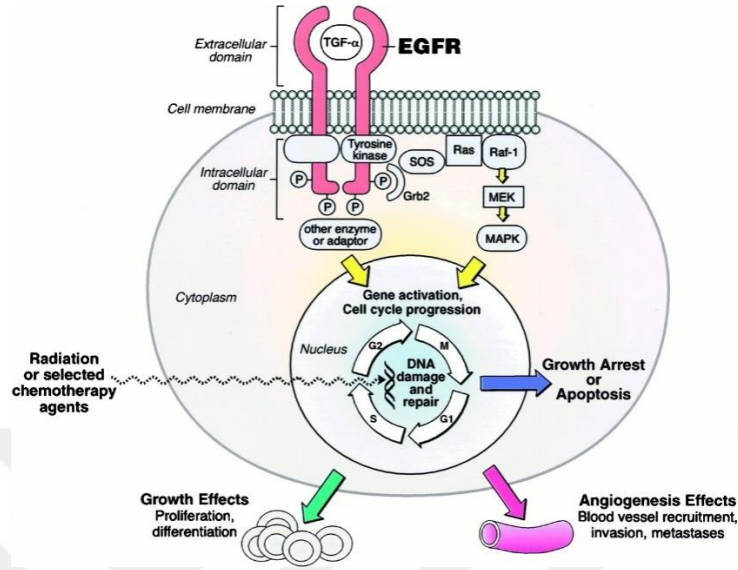
Bu ligandların her biri birbirleri ile üç molekül disülfid bağı yapan korunmuş spesifik altı sistein aminoasidi bulunduran, ligandın reseptöre bağlanması ve aktivasyonundan sorumlu özgü EGF benzeri alanlar içermektedir (Sigismund, Avanzato, & Lanzetti 2018) (Lemmon, Schlessinger & Ferguson, 2014).

Sağlıklı hücrelerde ligandlar tarafından aktif hale getirilen EGFR'ler; PLC- $\gamma$ -1, Ras/MAPK, PI3K/AKT yolu ve fosfolipaz C (PLC)/protein kinaz C (PKC) gibi birçok hücre içi sinyal iletimini aktif hale getirerek hücre döngüsünün kontrolü, hücrenin proliferasyonu, hücre iskeleti oluşumu ile hücre sağ kalımı ve protein sentezi, transkripsiyonu gibi birçok hücrel aktivasyonun başlatıcı ve devam ettirici faktörlerdir.

Kanserli hücredeki sinyal yollarını aktif hale getiren EGFR ise tümör hücrelerinin büyümesi, ömrünün uzaması, apoptozu inhibe etmesi, invazyon ve yeni damar oluşumu gibi farklılıklara neden olur (Doğruoğlu, 2014).

Kanser hücrelerindeki EGFR'nin başlıca sinyal iletim yolağı RAS-RAF-MEK-MAPK olmak üzere PLC- $\gamma$ -1, fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K) ve Akt, stresprotein kinazları

(SAPK'ler) ve sinyal dönüştürücü faktörler ile transkripsiyon aktivatörleri (STAT'lar) gibi birçok hücre sinyal iletiminin gerçekleşmesinde başlatıcı etken olarak görev alır (Şekil 1.8) (Singh, Attri, Gill, & Bariwal. 2016).



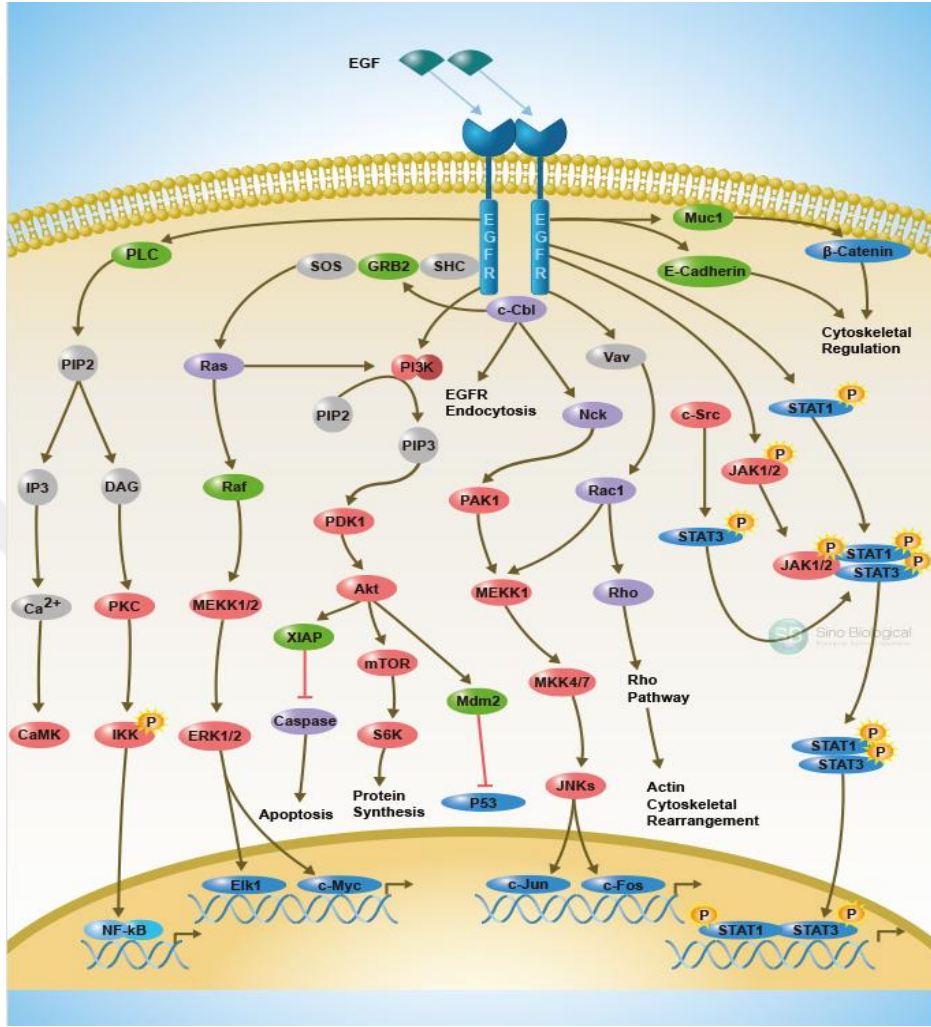
**Şekil 1.8.** TGF- $\alpha$  reseptörü ile aktifleştirilmiş EGFR'nin RAS-RAF-MEK-MAPK sinyal iletim yoluyla çekirdeğe akışını ve hücre döngüsü üzerindeki etkisini gösteren şematik çizim Harari, Huang, (2000)'den alınmıştır.

EGFR tirozin kinazlarının yer aldığı bazı sinyal yolları şu şekildedir;

1. RAS-RAF-MEK-MAPK Yolağı: Shc veya Grb2 proteinlerinin fosforilasyona uğramış ErbB reseptörlerine bağlanmasıyla SOS (Son of sevenless), aktif hale geçen EGFR dimerine bağlanarak; RAS, RAF, MEK-1 ve MEK-2 proteinlerinde fosforilasyon kaskatlarına sebep olup sinyal yolağının aktif hale geçmesini sağlar. Bu sinyal yolağı hücrenin sağlıklı bir biçimde devamlılığını sağlamasında elzemdir (Şekil 1.9).
2. PI3K/AKT Yolağı: Benzer şekilde Shc veya Grb2 proteinlerinin ErbB reseptörünü fosforile etmesi sonrası veya aktif haldeki ErbB reseptörüne PI-3 kinazının bağlanması ile hücre sinyal iletimi sağlanmaktadır. RAS sinyal yolağının aktivasyonu ile apoptozis arasındaki iletişimi sağlayan bu yolak aynı zamanda protein sentezi, aminoasit depolanması ve p53 üretimi gibi çeşitli sonuçlar ile EGFR'ye yanıt olarak hücrenin apoptozunu engelleyerek hücre büyümesini ve devamlılığını sağlamaktadır (Şekil 1.9).
3. JAK ve STAT Yolağı: Fosforillenmiş ErbB kinazları STAT-1 ve JAK-1/2 proteinlerini fosforilasyon kaskatları ile aktif hale getirerek STAT-1/3 proteinlerinin üretilmesine sebep



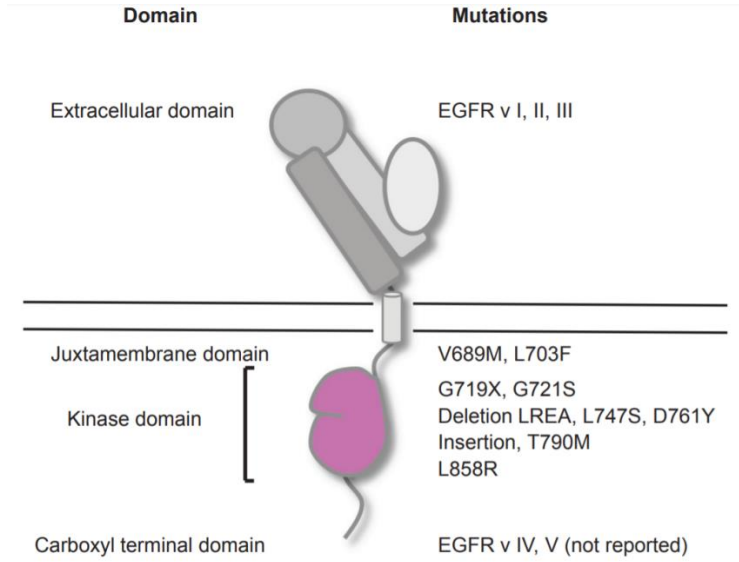
olan nükleotid dizilerine iletim sağlar. Sonucunda hücre devamlılığı ile ilişkili genlerin transkripsiyonları aktif hale gelmektedir (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. EGFR Sinyal Yolakları (<https://www.sinobiological.com/pathways/egfr-signaling-pathway>)

#### 1.4.4. EGFR Mutasyonları

EGFR geni 31 eksondan oluşur. Mutasyonlar en çok transmembran bölgede yerleşmiş ve ATP bağımlı tirozin kinaz domainleri olan ekson 18, 19, 20 ve 21’de gerçekleşmektedir (Şekil 1.10).



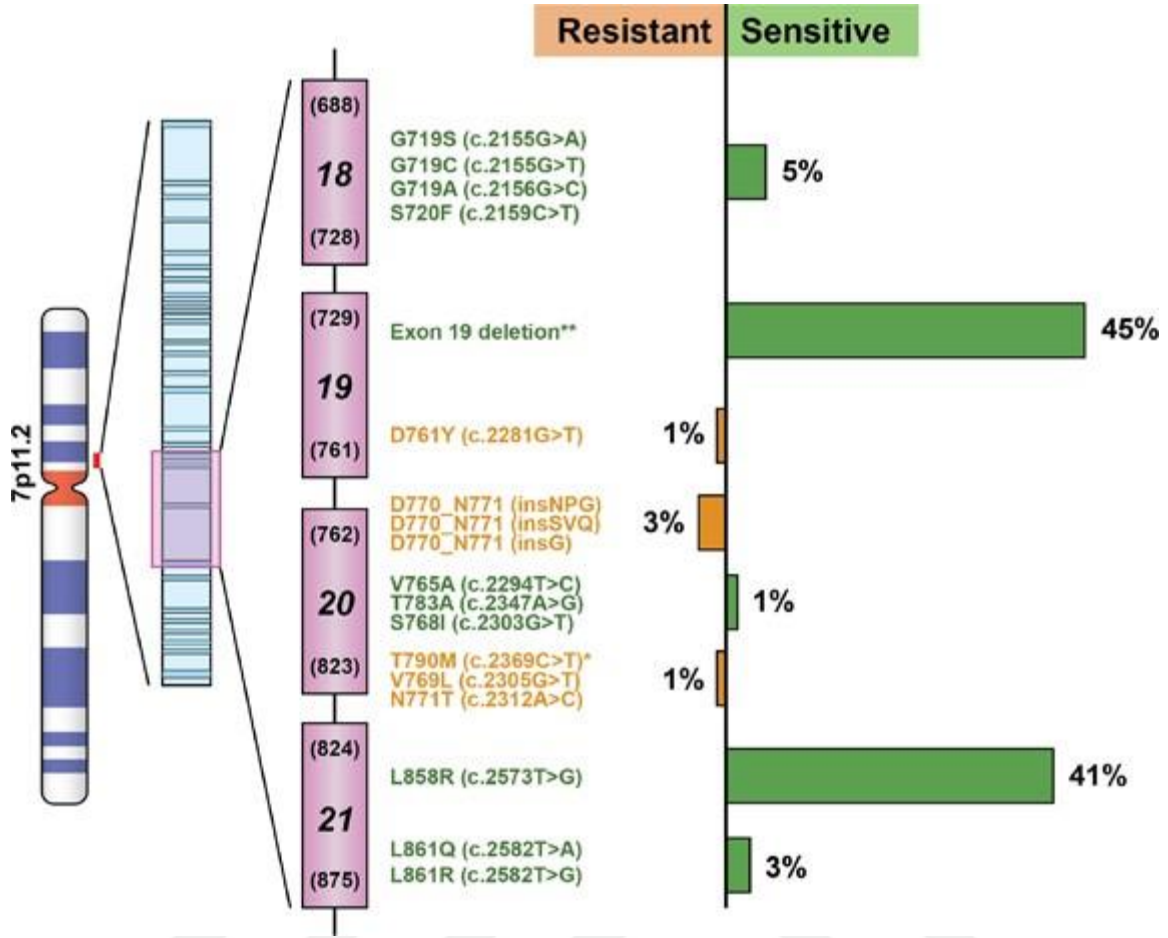
**Şekil 1.10.** Tirozin kinaz domain bölgesinde meydana gelen onkogenik EGFR varyantları Zhang, Stiegler, Boggon, Kobayashi & Halmos (2010)'dan alınmıştır.

Söz konusu eksonlarda meydana gelen mutasyonlar hücre içindeki aktivasyon mekanizmalarını etkileyerek EGFR'nin ligand bağımsız oto-aktivasyonuna sebep olur. Bunun sonucunda hücre apoptozdan kaçarak, sürekli proliferasyona uğrama eğilimindedir. Bu düzensizlik hücre sinyal iletim yollarındaki sağlıklı akışın dışına çıkarak hücrenin kanserojenine ve dolaylı olarak metastazına kadar bir dizi olayın gerçekleşmesine sebep olur.

Ekson 19 ve ekson 21'de meydana gelen mutasyonlar tüm EGFR gen varyasyonlarının %80'ini oluşturur. Söz konusu mutasyonlar ekson 19 gen dizisinde çerçeve kayması şeklinde meydana gelirken ekson 21'de nokta mutasyon formundadır. Bu mutasyonlar akciğer kanserinin hastadaki seyri açısından iyi prognoz ile ilişkilendirilirken daha az gözlenen ancak kötü prognoz özelliği ile bilinen ekson 20 bölgesinde gerçekleşen mutasyonlar tedaviye direnç göstermektedir (Şekil 1.11).

Ekson 21'de bulunan L858R mutasyonu, EGFR'nin 858. aminoasit diziliminde normal koşullarda olması gereken lösin aminoasidi (L) yerine arjinin aminoasidi (R)'nin geçmesi ile meydana gelir. L858R mutasyonları KHDAK vakalarının yaklaşık %40-45'inde gözlenmektedir. Tek nokta mutasyonu şeklinde ortaya çıkan L858R; L861P, R776G, L747S, A871E veya de novo G719S, de novo T790M mutasyonları ile eş zamanlı olarak meydana geldiğinde tedaviye yanıtın hassaslaşması ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir (Akciğer Kanseri EGFR Testi, IASLC 2017).

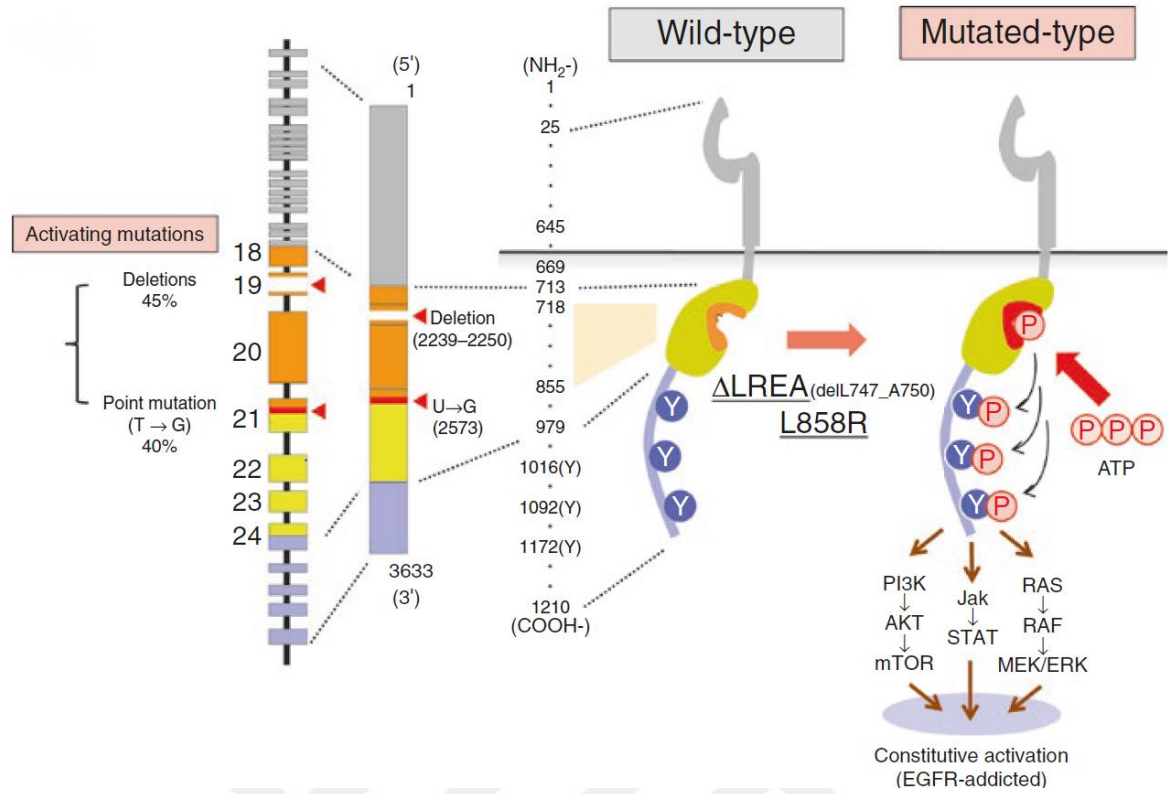




**Şekil 1.11.** EGFR gen varyasyonlarının TKI'lere olan yanıtlarının gösterimi Cheng, ve ark. (2012)'den alınmıştır. Yeşil renkli mutasyonlar tedaviye duyarlı iken turuncu renkler direnç gözlenen bölgelerdir.

Ekson 19'un 747. aminoasidi lösin (L), 748. aminoasidi arjinin (R), 749. aminoasidi glutamik asit (E) ve 750. aminoasidi alanin (A) ( $\Delta$ LREA) çerçeve kayması mutasyonu ile ekson 21'deki 858. Aminoasidi lösin (L) yerine arjinin (R) gelmesi sonucu meydana gelen nokta mutasyonun sonucu onkogenik EGFR çeşitli hücre içi sinyal iletim yollarını aktifleştirmektedir (Şekil 1.12).

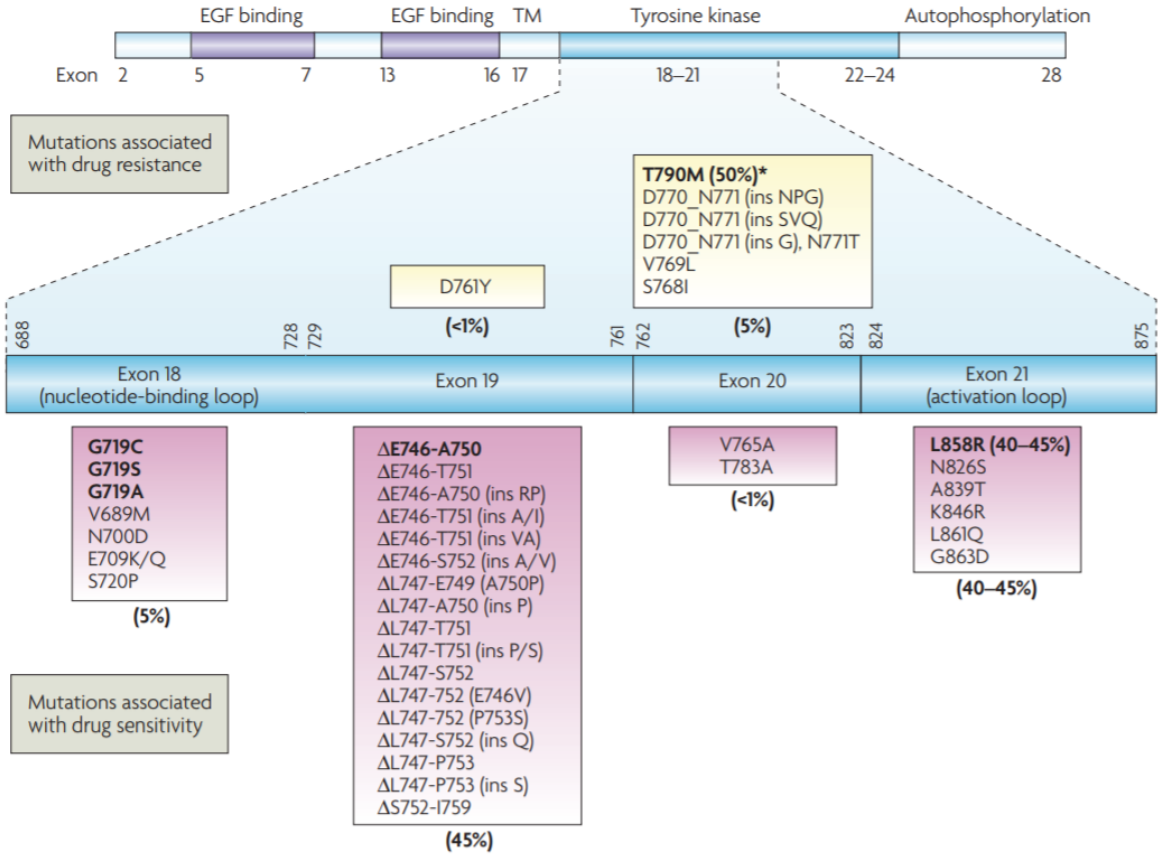
Ekson 19 delesyonu EGFR mutasyonu saptanan tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %40-45'inden sorumludur. Şimdiye dek yapılan çalışmalarda 53 farklı ekson 19 delesyonu saptanmıştır. Bunlardan E746\_A750 en yaygın olanıdır ve ekson 19 delesyonlarının yaklaşık %60'ını oluşturur. Bununla beraber V769M mutasyonu içermeyen ekson 19 delesyonlarının hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (Akciğer Kanseri EGFR Testi, IASLC 2017).



**Şekil 1.12.** Ekson 19 ve 21 mutasyonlarının hücre sinyal iletimine olan etkisi Yoneda, Tanaka (2018)'den alınmıştır.

Bir başka EGFR mutasyonu saptanan ekson 20 ise EGFR'nin 762 ve 823 aminoasitleri arasında konumlanmıştır. Çoğunlukla 767 ve 774. aminoasitleri arasında mutasyon gözlenen Ekson 20, KHDAK vakalarının yaklaşık %4 ile %9'undan sorumludur ve EGFR'nin tirozin kinaz inhibitörlerine (TKI) yönelik kullanılan ilaçlarda tedaviye direnç oluşturmaktadır.

Yapılan çalışmalar ekson 20'de meydana gelen A763\_Y764insFQEA ve önce dizilerinde yer alan insersiyonlar haricindeki mutasyonların EGFR'yi aktif hale getirebilmesini EGFR'ye özgü TKI'lerin reseptör afinitesini artırmadan yaptığını göstermiştir (Akciğer Kanseri EGFR Testi, IASLC 2017).



**Şekil 1.13.** EGFR gen varyasyonlarının ekson bölgelerindeki dağılımlarına göre gösterimi Sharma, Bell, Settleman, & Haber (2007)'den alınmıştır.

- İkincil mutasyon: T790M

T790M mutasyonu, adenokarsinomlarda birincil direncin yaklaşık %1'ini, kazanılmış direncin %50'sinden fazlasını temsil eder (Cheng, ve ark. 2012). EGFR-TKI ile tedavi edilen hastaların büyük bir kısmında tedavinin bir noktasında, yaklaşık 10-12 aylık bir süre zarfında kullanılan ilaca karşı tedaviye direnç gelişir.

T790M mutasyonu, EGFR TKI'lerine karşı kazanılmış direnç gelişen hastaların yaklaşık %50 ile %60'ında saptanan, EGFR'nin 20. eksonunda meydana gelen ikinci bir bölge mutasyonudur. Ekson 20'nin 790. kodonunda treonin aminoasidi yerine metiyonin aminoasidinin geçmesi ile meydana gelen bu nokta mutasyon (T790M), EGFR'nin ATP için afinitesini artırır. Sonucunda aktif hale geçen sinyal iletimi tümörün büyümesini teşvik eder (Akciğer Kanseri EGFR Testi, IASLC 2017).

Ek olarak T790M mutasyonlarının ailesel kanser sendromları ile ilişkisi olduğunu düşündüren bazı çalışmalar vardır. Söz konusu çalışmalar daha önce tedavi almamış kişilerde gözlenen germline T790M mutasyonu taşıyan hastaların yaşam boyu akciğer

kanseri gelişme riskinin yüksek olduğunu bulmuştur; bu risk hiç sigara içmeyen genetik taşıyıcılarda %31 kadar yüksektir (Akciğer Kanserinde EGFR Testi, IASLC 2017).

Ekson 19'daki çerçeve kayması ve ekson 21'deki L858R nokta mutasyonu dışında ekson 18'de meydana gelen 719. kodondaki Glisin-719'un analinin, serin veya sistein amino asidine dönüşmesi ile ekson 20'deki nokta, ekleme veya duplikasyon şeklinde gözlenen varyantlar EGFR'nin diğer mutasyon çeşitleridir. Bunlardan L858R ile ekson 19 delesyonu artmış EGFR kinaz aktivasyonu ve dolaylı olarak sinyal artışı ile akciğer kanserini başlatıcı mutasyonlar olarak bilinmektedir.

#### **1.4.5. EGFR Tirozin Kinaz İnhibitörleri**

Kanser hücrelerindeki aşırı EGFR sentezlenmeleri veya çeşitli mutasyonları sonucu meydana gelen düzensizlikler, akciğer kanseri başta olmak üzere beyin, meme, mide, prostat gibi birçok epitel dokudan oluşan organlarda kanser gelişimini tetiklemektedir.

Akciğer kanseri tümörleri dışında baş-boyun skuamöz hücreli karsinom (BBSHK) ve metastatik kolorektal kanserde (mKRK) de serum seviyesindeki aşırı artışı EGFR'nin bir biyolojik belirteç olabileceği düşüncesini ön planda tutmaktadır. Yapılan çalışmalar EGFR'nin hastalığın tanı ve seyrinde bir biyo-belirteç olması dışında hedefe yönelik tedavi stratejisinde de önemli bir potansiyeli olduğunu göstermiştir. Bununla beraber küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler) ve monoklonal antikorlar EGFR'yi hedef alan inhibitörler olarak tasvir edilmiştir. Klinik çalışmaları yapılmış ve hedefe yönelik kullanılan ilk tirozin kinazlar gefitinib ve erlotinibtir (Tablo 1.8) (Acar, Altuntaş 2019).

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) güncel olarak EGFR mutasyonlu veya aşırı ekspresyonu olduğu bilinen kanser türlerinde tedavi için tercih edilen biyomoleküllerdir. Hücre içerisinde fosfolipid tabakadan direkt geçiş yapabilen bu küçük moleküllü ajanlar EGFR'nin tirozin kinaz bölgesinde yer alan ATP bağlayıcı cep bölgesinde ATP ile yarışmalı olarak bağlanır. Anti-EGFR'ler (TKI'ler) tarafından geri dönüşümsüz bir biçimde inhibe edilerek konformasyonel değişime uğrayan EGFR'lere ATP bağlanamaz, dolaylı olarak otofosforilasyonu engellenen EGFR inaktif halde kalır ve sinyal iletimi engellenmiş olur. Ancak tedaviye direnç gösteren bazı mutasyonlarda EGFR-TKI'leri ATP cep bölgesine bağlanamayarak bölgeyi inaktif hale getirememektedir. Bazı durumlarda ise apoptoz sinyal yolağı ile tümör hücresinin ölümüne sebep olan TKI'lerin de olduğu yapılan çalışmalarda sunulmuştur.

**Tablo 1. 7.** FDA ve Sağlık Bakanlığı onaylı hedefe yönelik akciğer kanseri tedavisinde kullanılan akıllı ilaçlar: EGFR inhibitörleri. (\*: Sağlık Bakanlığı onayı dışındadır.)

<b>Etkin Madde (Piyasa ismi)</b>	<b>Hedef Gen Bölgesi</b>	<b>FDA Onaylı Endikasyonları</b>
Gefitinib (Iressa)	EGFR (HER1/ERBB1)	Ekson 19 del. / L858R özelinde
Erlotinib (Tarceva)	EGFR (HER1/ERBB1)	Ekson 19 del. / L858R özelinde
Afatinib (Gilotrif)	EGFR(HER1/ERBB1), HER2 (ERBB2/neu)	Ekson 19 del. / L858R özelinde
Osimertinib (Tagrisso)	EGFR	T790M özelinde
Necitumumab* (Portrazza)	EGFR (HER1/ERBB1)	Skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri

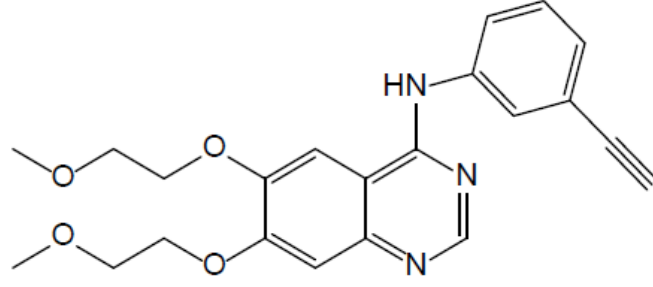
#### 1.4.5.1. Birinci Kuşak EGFR TKI'leri

EGFR-TKI'ler küçük moleküllü yapıları ve düşük yan etkileri ile kansere yönelik tedavi stratejilerinde önemli bir konuma sahiptir. Tedaviye yönelik en umut verici TKI'ler 4-anilinokinazolin ve türevleridir (Acar, Altuntaş 2019).

FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmış ve 4-anilinokinazolin yapısında olan birinci kuşak EGFR-TKI'leri erlotinib ve gefitinibtir (Şekil 1.14, Şekil 1.15). İleri evre veya metastatik KHDAK vakalarında kullanılan bu inhibitörler ATP ile TKI'nin ATP bağlandığı cep bölgesine bağlanmak için yarış halindedirler. ATP'nin ATP bağlayıcı cep bölgesine bağlanmasını engelleyerek EGFR aktivasyonunu ve devamındaki sinyal yolaklarının aktifleşmesini engelleyerek ligandı baskılamış halde bulunurlar.

Özellikle metastaz gözlenmiş KHDAK vakaların tedavisinde kullanılan erlotinib, kanser hücrelerini G0/G1 fazında duraklamaya zorladığı ve dolaylı olarak apoptoza götürdüğü keşfedilmiştir.

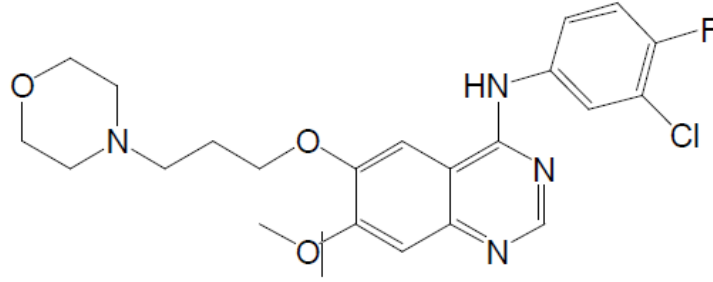
## Erlotinib/ Tarceva®/ OSI-774



**Şekil 1.14.** N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2- metoksietoksi)kinazolin-4-amin erlotinibin kimyasal gösterimi Acar, Altuntaş (2019)'dan alınmıştır.

Özellikle ekson 19 delesyonu ve ekson 21 L858R nokta mutasyonu vakalarında tercih edilen gefitinib, tümör hücrelerinde büyümenin inhibisyonuna, hücre siklusunun durmasına ve hücrenin apoptoza yönlendirilmesine olanak sağladığı ve KHDAK vakaların yaklaşık %10'unda tümör dokularının küçülmesine neden olduğu bulunmuştur.

## Gefitinib/ Iressa®/ ZD1839



**Şekil 1.15.** N-(3-kloro-4-florofenil)-7-metoksi-6-(3-morfolin-4-ilpropoksi)kinazolin-4-amin gefitinibin kimyasal gösterimi Acar, Altuntaş (2019)'dan alınmıştır.

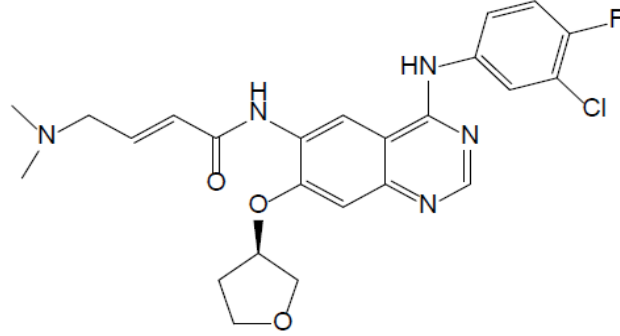
### 1.4.5.2. İkinci Kuşak EGFR-TKI'ler

Afatinib, Dakomitinib, Kanertinib, Neratinib ve Pelitinib tanımlanmış ikinci kuşak EGFR-TK inhibitörleridir. İkinci kuşak inhibitörler, birinci kuşak inhibitörlerle yapılan tedavisi sonrası gözlenen direnç nedeniyle direnç mutasyonlarına özgü olarak tasarlanmıştır. 4-anilinokinazolin veya 4-anilino-3-siyanokinolin yapısında olan bu ilaçlar EGFR'nin 797. aminoasidi olan sisteine (Cys797) kovalent olarak bağlanarak geri dönüşümsüz inhibisyon oluştururlar.

Bunlardan akciğer kanseri hastalarında kullanılan afatinib EGFR'yi geri dönüşümsüz olarak inhibe eden, akrilamid grubu taşıyan 4-anilinokinazolin türevi bir inhibitördür (Şekil

1.16). Yapılan çalışmalarda akciğer adenokarsinom tanısı almış ileri evre hastalarda gefitinib ve erlotinib ile karşılaştırıldığında afatinib'in ilk seçenek EGFR-TKI olabileceği bulunmuştur (Acar, Altuntaş 2019).

### Afatinib/ Gilotrif®/ BIBW2992



**Şekil 1.16.** (E)-N-[4-(3-kloro-4- floroanilino)-7-(((3S)-oksolan-3-il)oksi)kinazolin- 6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamit afatinibin kimyasal gösterimi Acar, Altuntaş (2019)'dan alınmıştır.

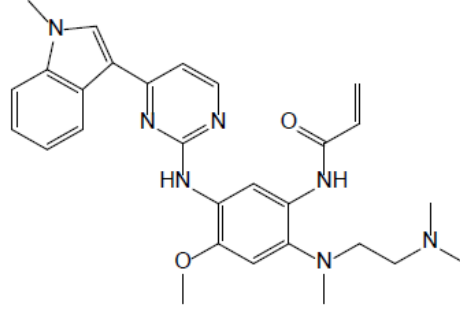
#### 1.4.5.3. Üçüncü Kuşak EGFR-TKI'ler

Birinci ve ikinci kuşak EGFR-TKI'ler hasta kliniğinde olumlu etkiler oluşturan ancak bunu uzun süreli hale getiremeyen, ortalama 12 ay içerisinde hasta kliniğinde ek mutasyonlar gözlenen tedavi yöntemleriydi.

Üçüncü kuşak EGFR-TKI'ler ise birinci kuşak kinolin iskeleti taşıyan geri dönüşümlü (erlotinib, gefitinib) ve ikinci kuşak geri dönüşümsüz inhibitörlerden (afatinib vb.) farklı olarak aminopirimidin iskeleti taşımaktadırlar (Şekil 1.17). T790M mutasyonu gibi birçok ikincil mutasyona direkt olarak hedefe yönelik aktif hale gelecek biçimde geliştirilmişlerdir.

İşlevselliklerini EGFR'nin ATP bağlama cep bölgesinde bulunun Cys797 aminoasidi ile oluşturulan kovalent bağın yanı sıra 790. ve 793. aminoasidi olan metiyonin ile hidrojen bağı yaparak gerçekleştirirler.

## Osimertinib/ Tagrisso®/ AZD9291



**Şekil 1.17.** N-[2-[2-(dimetilamino) etil-metilamino]-4-metoksi-5-[[4-(1-metilindol-3-il) pirimidin-2-il]amino]fenil]prop-2-enamit osimertinibin kimyasal gösterimi Acar, Altuntaş (2019)'dan alınmıştır.

Birinci ve ikinci kuşak inhibitörlerden yapısal olarak farklı olan osimertinib, ATP'in cep bölgesindeki Cys797'ye kovalent bağlanarak aktivitesini gösterir. EGFR mutasyonlarına karşı seçici inhibitör olan osimertinip özellikle T790M ile birlikte C797S direnç mutasyonu gözlenen KHDAK hastalarda tercih edilmektedir.

Son çalışmalar göstermektedir ki üçüncü EGFR-TKI'lere karşı gözlenen T790M ve C797S mutasyonlarına yönelik dördüncü kuşak inhibitörler de tasarlanmaktadır.



## 2. AMAÇ

Akciğer kanseri belirtilerini hastalığın ilerleyen evrelerinde göstermesi ile geç tanı konulması, tedaviye karşı alınan yanıtın yetersiz olması ve tanı sonrası 5 yıllık sağ kalım oranlarının düşük olması ile karakterize bir hastalıktır.

Hücre sinyal iletiminde çok önemli bir konumda bulunan EGFR geni mutasyonu sonrası hastanın klinik ve genetik yatkınlığı ile beraber hastalığın kişiye özgü seyri söz konusudur. Hastanın genetik yatkınlığı ve EGFR gen mutasyonunun çeşitliliği, sigara kullanımı gibi parametreler akciğer kanseri tedavisini kişiye özgü hale getirmektedir.

Modern moleküler biyoloji tekniklerinden olan yeni nesil sekanslama (NGS) ve altın standart rtPCR yöntemi ile analizleri yapılan ve sonunda EGFR gen varyasyonlarının hastanın klinik verileri ile olan ilişkisinin (anamnez hikaye/şikayet, sigara, mesleki maruziyet, genetik yatkınlık) kapsamlı analizleri sonucu, hastanın kendisine ve EGFR mutasyonuna özgü tedavi stratejileri gelecek adına umut vermektedir.

Bu çalışmada iki farklı moleküler yöntemi kapsayıcı bir biçimde ele alıp hastalar arasındaki EGFR gen mutasyon korelasyonları ile klinik verileri ve tedavi stratejileri göz önünde bulundurularak tedavinin seyri, sağ kalım süresi ve metastaz bölgelerinin hastalık seyrindeki sonuçları arasında anlamlı ilişkilerin saptanması ve ileriki çalışmalar için olası erken tanı biyo-belirteçlerine ışık tutması amaçlanmıştır.

### **3. YÖNTEM**

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı'na "Akciğer Kanseri" ön tanısıyla gelmiş hastaların EGFR gen taraması sonuçları ile hasta klinik verileri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.12.2020 tarih ve 80418770-730.99/88701 sayılı izni ile değerlendirilerek yapılmıştır.

#### **3.1. Araştırma Tipi**

Bu tez çalışması 2013-2020 yılları arasında rtPCR yöntemi ve 2018-2020 yılları arasında likid biyopsi yöntemiyle EGFR gen varyasyonu taraması yapılmış hastaların genetik analiz sonuçları ve hasta klinik bilgilerinin retrospektif taraması sonucu yapılmıştır.

#### **3.2. Araştırma Yeri**

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı'nda hasta genetik analiz sonuçları ile yapılmıştır.

#### **3.3. Araştırma Özellikleri**

Bu çalışma Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı'na akciğer kanseri ön tanısı ile opere olmuş ve genetik test yaptırmaya başvurmuş hastaların test sonuçları değerlendirilerek yapılmıştır.

Çalışmada solid biyopsi yöntemiyle alınan dokulardan elde edilen DNA izolasyonlarının rtPCR ile 2013-2020 yılları arasında EGFR gen varyasyonu saptanmış 107 pozitif hasta yer almaktadır.

Bununla beraber periferik kan örneklerinden elde edilen cfDNA ile NGS tabanlı likid biyopsi yöntemiyle 2018-2020 yılları arasında gen taraması yapılmış ve EGFR gen varyasyonları saptanmış 105 hasta çalışmada yer almaktadır.

### **3.4. Kontrol Grubu**

Çalışmamızda solid biyopsi yöntemiyle alınan doku örneklerinden elde edilen DNA izolasyonları rtPCR yöntemiyle 2019-2020 yılları arasında çalışılmış ve EGFR gen varyasyonu saptanmamış ancak akciğer kanseri tanısı almış ve tedavisi yürütülen 50 negatif kontrol hastası yer almaktadır.

### **3.5. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri**

Çalışmamızdaki tek bağımsız değişken akciğer kanseri ön tanısıyla bölümümüze başvurmış ve iki farklı moleküler teknik ile EGFR gen varyasyonu taraması yapılmış hasta varlığıdır.

Bununla beraber çalışmada yer alan bütün değişkenler EGFR gen varyasyonlarına bağımlıdır ve varyasyonların çeşitliliğine göre farklılık göstermektedir.

### **3.6. Araştırma Yöntemleri**

#### **3.6.1. rtPCR Yöntemi**

Çalışmamızda solid biyopsi yöntemi ile alınan dokuların bölümümüze gelen parafinli bloklarından GeneRead DNA FFPE Kit ile üretici firmanın protokolüne uygun olarak manuel yöntemlerle DNA izolasyonu yapılmıştır.

Elde edilen DNA örnekleri Cobas z 480 (Roche Molecular Systems, Inc.) analiz sistemi sayesinde EGFR geninde ekson 18, ekson 19, ekson 20 ve ekson 21'de yer alan toplam 42 mutasyon taraması yapılmıştır.

Cobas z 480 florasan boya ile işaretlenmiş tamamlayıcı primer çiftleri ve oligonükleotid problemleri kullanılarak PCR amplifikasyonu ve hedeflenen DNA'nın saptanması mekanizmasıyla çalışır ve otomatik olarak sonuç verir.

Mutasyon algılama Cobas z 480 analiz sistemi tarafından PCR analizi ile elde edilir.

#### **3.6.2. Likid Biyopsi Yöntemi**

Hastalardan alınan periferik kan örneklerinden üretici firmanın protokolüne uygun olarak MagMAX Cell Free DNA Isolation Kit (Applied Biosystems) ile cfDNA izolasyonu yapılmıştır.

İncelenecek olan gen bölgelerinin zenginleştirilmesi amacı ile akciğer kanseri hastaları için hasta tanısına uygun olarak Oncomine Lung cfDNA Assay (Thermo Fisher Scientific) hedef zenginleştirme kiti kullanılmıştır. PCR reaksiyonları üretici firmanın ön gördüğü protokole uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Sekans verisi Human Genome Build 19 ile eşleştirilmiştir. Akciğer kanser panelinde ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, KRAS, MAP2K1, MET, NRAS, PIK3CA, ROS1, TP53 gen hotspot bölgeleri incelenmiştir. Varyant analizleri Torrent Suite Software, Ion Reporter ve Oncomine Knowledgebase Reporter programları kullanılarak yapılmıştır. Kitin standardize olduğu LOD (limit of detection) değeri minimum 0,05 olarak kabul edilmiştir. Bu değer in üstündeki frekansa sahip varyantlar pozitif olarak değerlendirilmiştir.

### **3.7. Kullanılan Araç ve Gereçler**

Bu çalışma rtPCR yöntemi için LightCycler 480 Real Time PCR cihazı (Roche, Almanya) ve likid biyopsi yöntemi için Ion One Touch ES, Ion One Touch 2 ve Ion S5 Semiconductor Sequencer cihazları kullanılmıştır.

### **3.8. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.12.2020 tarih ve 80418770-730.99/88701 sayılı izni ile yapılmıştır.

### **3.9. Veri Analizi**

Elde edilen tüm veriler Excell 365 for Microsoft® programına kaydedilmiş ve istatistik analizleri için IBM® SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) Statistics 22 programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

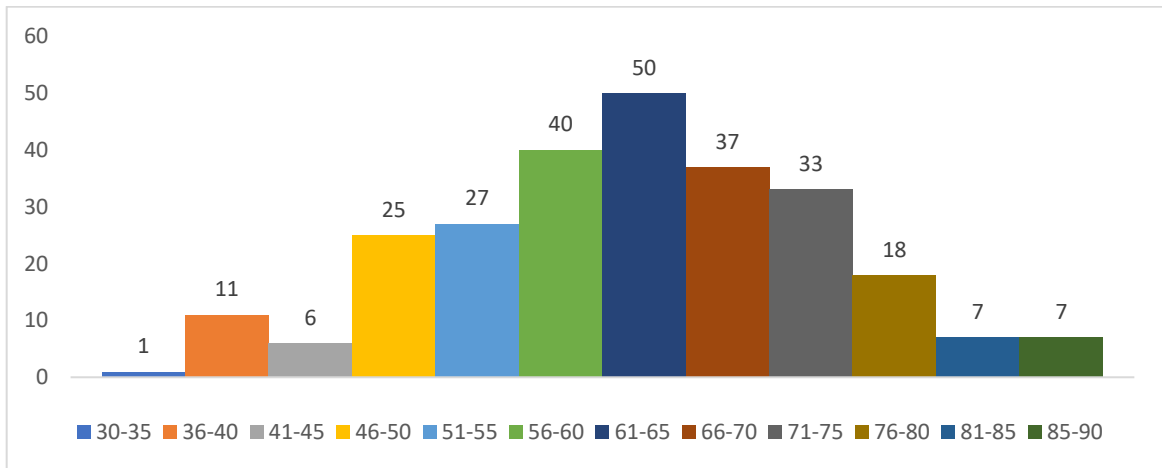
### 4.1. Hasta Özellikleri

Hastane otomasyon sistemi ve hasta onkoloji dosyalarından verilerine ulaştığımız 262 hastanın 159'u (%60,7) erkek, 103'ü (%39,3) kadın hastalardır (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Çalışmaya dahil edilen 262 hastanın klinik bilgileri.

	Hasta Sayısı	Yüzde Oranı (%)
<b>rtPCR EGFR (+) Mutasyon</b>	<b>105</b>	
Erkek	54	51,4
Kadın	51	48,6
<b>rtPCR EGFR (-) Mutasyon</b>	<b>50</b>	
Erkek	42	84
Kadın	8	16
<b>LB EGFR (+) Mutasyon</b>	<b>107</b>	
Erkek	63	58,8
Kadın	44	41,2

Erkeklerdeki ilk tanı yaşı ortalama 61,5 iken kadın hastalarda bu durum iki yaş ilerleyerek 63,6 olarak gözlenmiştir. Çalışmadaki hastalardan en erken yaşta akciğer kanseri tanısı alan hasta 30 yaşında iken en geç tanı alan hastanın yaşı 87'dir. Tüm hastaların ilk tanı yaş ortalaması 62,3 iken çeşitli yaş gruplarına dağılım şu şekildedir (Şekil 4.1.)



**Şekil 4.1.** Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı.

Çalışma gruplarına ait veriler: 105 EGFR rtPCR pozitif, 50 EGFR rtPCR negatif ve 107 likid biyopsi EGFR gen varyasyonları.

#### 4.2. Klinik ve Patolojik Özelliklerin Analizleri

Hastaların kliniğe ilk başvurularında kas ve kemik ağrıları, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, öksürük ve nefes darlığı ile yüksek ateş, kanlı balgam ve ses kısıklığı gibi çeşitli şikayetler ile beraber hiç şikayeti olmayan, belirti göstermeyen hastalarda yer almaktadır.

Çalışmamızda anamnez şikayetleri ulaşabildiğimiz 71 hastada gözlenen bu belirtiler; 39 hastamızda çoklu şikayet olarak gözlenmektedir. En çok gözlenen şikayetler öksürük, nefes darlığı, yüksek ateş ve kanlı balgam birbirleriyle eş zamanlı kombine şekilde gözlenmektedir. Şikayetleri tek başlarına değerlendirdiğimizde ise en sık vücut ağrıları (özellikle iskelet sistemi özelinde farklı organlara metastaz gözlenmiş), nefes darlığı ve öksürük şikayetleri göze çarpmaktadır.

Histopatolojik sınıflandırma verilerine ulaşabildiğimiz toplam 169 hastanın histolojik tanı tiplerine göre dağılımı Tablo 4.2’de gösterilmektedir.

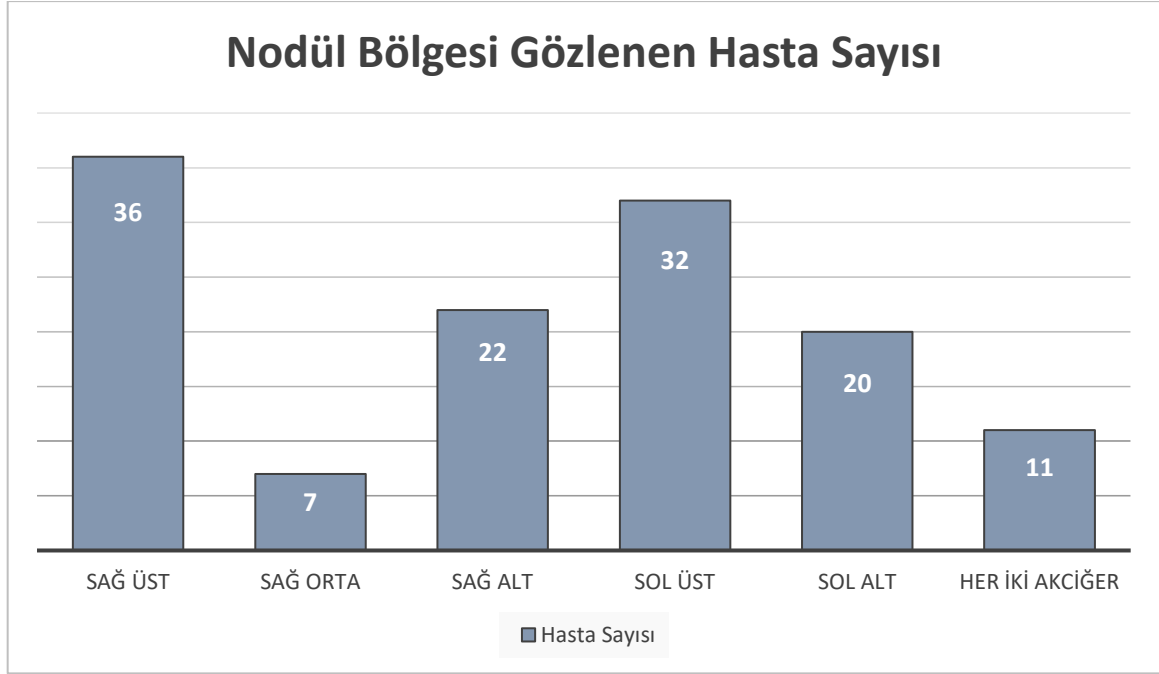
**Tablo 4.2.** Hastaları histopatolojik sınıflandırması.

Histolojik Tip	Hasta Sayısı	Yüzde Oranı (%)
Adenokarsinom	154	91,1
Müsinöz Hücreli Karsinom	3	1,8
Skvamöz Hücreli Karsinom	3	1,8
Lepidik Adenokarsinom	3	1,8
Büyük Hücreli Karsinom	2	1,1
Küçük Hücreli Karsinom	1	0,6
Papiler Adenokarsinom	1	0,6
Adenosküamöz Karsinom	1	0,6
Alltip Belirlenemeyen	1	0,6

TNM evreleme sistemi kullanılarak hastalığın evrelendirilmesi yapılan ve verilerine ulaşabildiğimiz 50 hastanın %84’ünde (42 hasta) son evre olan IV. Evre tanısı konulmuştur. Diğer evreler ise sırasıyla şu şekildedir: 6 hasta evre IIIB, 1 hasta evre IIB ve 1 hasta evre IA tanısı almıştır.

Diğer tüm değişkenlerin dışında çalışmamızda hastaların PET ve BT görüntülenme sonuçlarına bakarak akciğer üzerindeki nodül bölgeleri dikkat alınmıştır. Verilerine ulaşabildiğimiz 128 hastada nodül bölge dağılımları özellikle her iki akciğerinde üst lob bölgelerinde tanımlanmıştır. En çok 36 hasta (%28) ile sağ akciğerin üst lobu ilk nodül

bölgesi olarak belirlenirken ikinci sırayı 30 hasta (%23,4) ile sol akciğerin üst lobu almaktadır. Her iki akciğer bütün olarak karşılaştırıldığında ise sağ akciğer 65 hasta (%50,7) ile 52 hastada tanımlanan (%40,6) sol akciğere üstünlük sağlamaktadır. (Şekil 4.2)



**Şekil 4.2.** PET ve BT görüntülenme sonuçları; akciğer üzerindeki nodül bölgeleri.

Klinik verilerine ulaşabildiğimiz 158 hastada 11 farklı metastaz bölgesi tanımlanmıştır. 68 hastada ise metastazlar kombine bir şekilde ikili, üçlü ve dörtlü organlara dağılmıştır. Metastaz dağılımı Tablo 4.3.'de gösterildiği gibidir.

**Tablo 4.3.** Hastalarda bulunan metastaz bölgeleri.

Metastaz Bölgeleri	Hasta Sayısı	Yüzde Dağılımı (%)
İskelet Sistemi	22	14
Beyin	16	10
Lenf	15	9,5
Prostat	3	1,9
Karşı akciğer	3	1,9
Karaciğer	1	0,6
Surrenal	2	1,3
Tiroid	3	1,9
Mide	1	0,6
Meme	1	0,6
Kolon	1	0,6
İki bölge metastazı	37	23,4
Üç bölge metastazı	28	17,8
Dört bölge metastazı	13	8,2

Bölge belirtilmemiş metastaz	5	3,2
Metastaz yok	7	4,5

Yaptığımız çalışmada hastaların yaklaşık %50'sinde çoklu metastaz olduğunu saptadık. Bunlar özellikle kendi aralarında beyin, iskelet sistemi, karaciğer ve karşı akciğer başta olmak üzere lenf, surrenal gibi farklı organ kombinasyonlarında da gözlenmektedir.

Sigara kullanım bilgilerine ulaşabildiğimiz 96 hastanın 58'inin (%60) sigara kullanımı tespit edilmiştir. Sigara kullanımının paket/yıl yükü hastalar arasında 10p/y ile 75p/y arasında değişirken ortalama 38p/y değerindedir.

### 4.3. Sağ Kalım Analizleri

Çalışmamızda yer alan toplam 262 hastanın Mart 2020 tarihli sağ kalım oranı yaklaşık %28'dir.

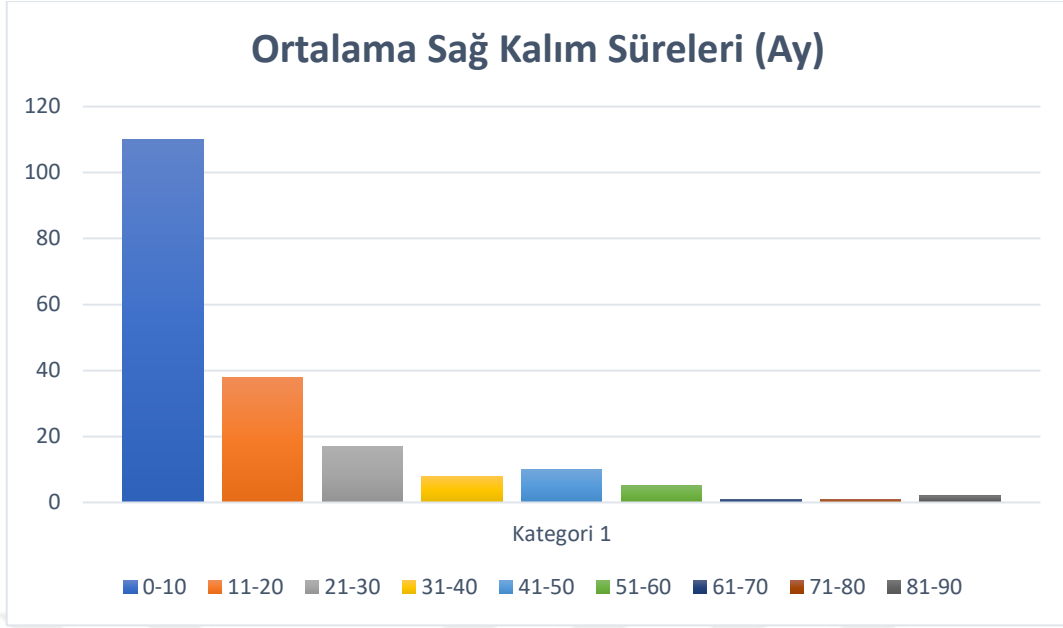
**Tablo 4.4.** Hasta yaşam durumları.

	Ex Hasta Sayısı	Yaşayan Hasta Sayısı	Sağ Kalım Oranı (%)
<b>rtPCR EGFR (+) Mutasyon</b>	81	24	22,8
Erkek	41	13	24
Kadın	40	11	21,5
<b>rtPCR EGFR (-) Mutasyon</b>	33	17	34
Erkek	28	14	33,3
Kadın	5	3	37,5
<b>LB EGFR (+) Mutasyon</b>	78	29	27
Erkek	48	15	23,8
Kadın	30	15	33,3

Hastane otomasyon sisteminden exitus olan hastalar için son izlem tarihi referans alınarak ve exitus tarihleri bilinen hastalar ile Mart 2020 tarihi itibari ile hayatta olan hastaların listesi Tablo 4.4'te verilmiştir.

Ex olan 192 hastanın ortalama sağ kalım süresi 13,9 aydır. Hastaların sağ kalım süreleri 10 aylık periyotlar dahilinde Şekil 4.3'te gösterilmiştir.





**Şekil 4.3.** Hasta sağ kalım süreleri.

#### 4.4. EGFR Gen Varyasyon Dağılımları

rtPCR yöntemi ile EGFR gen varyasyon analizi yapılan 105 hastada 4 farklı eksonda 98 mutasyon tespit edilmiştir. (Tablo 4.5)

**Tablo 4.5.** rtPCR yöntemi ile EGFR ekson bölgelerinde tanımlanan tüm EGFR mutasyonlarının kliniğine göre dağılımı.

Gen Varyasyonları	Cinsiyet		Yaşam Durumları	
	Kadın	Erkek	Ex	Yaşıyor
Ekson 18 pozitif	1	7	7	1
Ekson 19 pozitif	33	23	39	17
Ekson 20 pozitif	2	5	5	2
Ekson 21 pozitif	14	12	21	5
Ekson invalid (geçersiz)	1	10	11	-

rtPCR ile EGFR mutasyon taraması yapılan iki hastada ikili mutasyon (Ekson 19 poz./T790M ve G719X poz./L861Q poz.) ile bir hastada üçlü mutasyon (Ekson 19 poz./L858R poz./G719X poz.) bulunmuştur.

Likid biyopsi yöntemi ile gen taraması yapılmış 107 hastada 33 farklı EGFR gen varyasyonu 180 kez tanımlandı. Bu varyasyonlar kendi aralarında patojen (ilaç ilişkili olanlar), olası patojen ve kliniği belli olmayanlar (vus) olarak literatüre göre ayrıldı (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Likid biyopsi yöntemi ile hastalarda tanımlanan tüm EGFR mutasyonlarının kliniğine göre dağılımı.

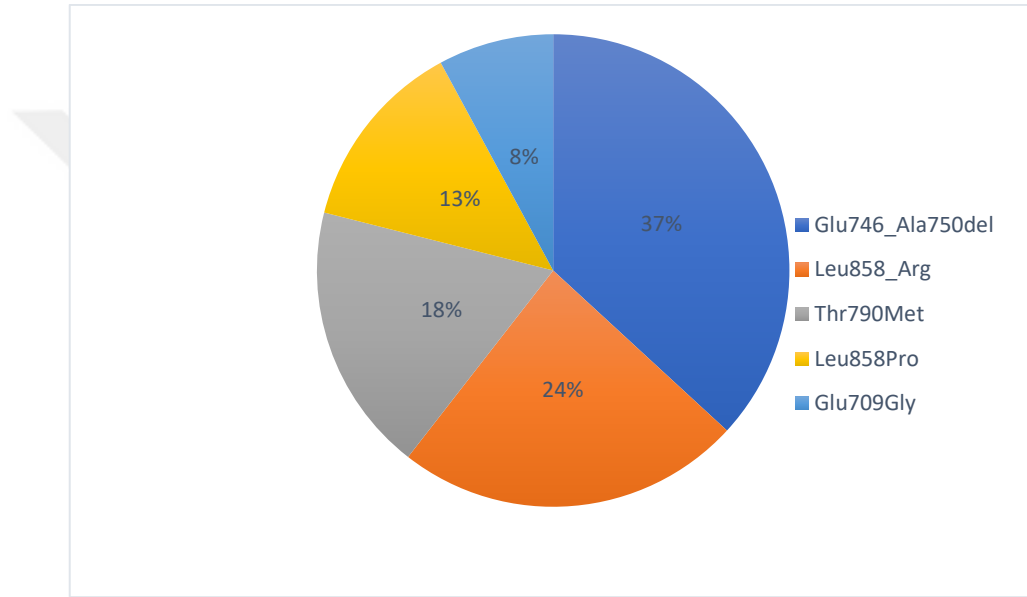
Varyantların Klinik Bilgileri  Varyantlar	Patojen	Olası Patojen	Vus	Hasta Sayısı		Yüzde Oranı (%)
				Erk.	Kad.	
p.Ala767Asp	-	-	1	1	-	0,5
p.Ala767Val	1	-	-	1	-	0,5
p.Asp770Gly	-	-	1	1	-	0,5
p.Asp770Tyr	-	-	1	1	-	0,5
p.Cys797Tyr	-	1	1	2	-	1,2
p.Glu709_Thr710delinsAsp	1	-	-	-	1	0,5
p.Glu709Gln	1	-	-	1	-	0,5
p.Glu709Gly	10	-	1	10	1	6,1
p.Glu746_Ala750	2	-	-	-	2	1,2
p.Glu746_Ala750del	33	-	-	10	23	18,3
p.Glu746Gly	-	1	2	1	2	1,6
p.Glu747_Ala750delinsPro	2	-	-	2	-	1,2
p.Gly719Ala	1	-	-	-	1	0,5
p.Gly719Cys	1	-	-	1	-	0,5
p.Gly719Ser	4	-	-	4	-	2,3
p.Leu718Pro	-	-	1	1	-	0,5
p.Leu747_Pro753delinsSer	1	-	-	1	-	0,5
p.Leu747_Ser752del	1	-	-	-	1	0,5
p.Leu747_Thr751del	7	-	1	8	-	4,5
p.Leu747_Thr751delinPro	1	-	-	-	1	0,5
p.Leu747fs	1	-	-	-	1	0,5
p.Leu747Ser	-	1	-	1	-	0,5
p.Leu747Ter	-	-	1	-	1	0,5
p.Leu858Arg	23	-	-	18	5	12,8
p.Leu858Pro	2	5	7	10	4	7,9
p.Leu861Gln	1	-	-	1	-	0,5
p.Leu861Pro	-	7	-	7	-	3,8
p.Lys745Arg	-	2	-	2	-	1,2
p.Met766Val	-	1	4	3	2	2,9
p.Pro772His	1	-	-	1	-	0,5
p.Ser768Ile	1	-	-	1	-	0,5
p.Thr710Ala	-	-	1	1	-	0,5
p.Thr790Met	45	-	-	22	23	25

Bu mutasyonların ekson bölgelerine göre dağılımları şu şekildedir; ekson 18: 9 varyant, ekson 19: 13 varyant, ekson 20: 10 varyant, ekson 21: 6 varyant.

Yaptığımız çalışmada hastalarda 21 farklı patojen gen, 7 farklı olası patojen gen ve 12 kliniği henüz belirlenememiş EGFR gen varyasyonu vardır. Hastalarımızın %51,5'ünde (55 hasta) tek bir gen varyasyonu gözlenirken %37,3'ünde (40 hasta) ikili kombine ve %11,2'sinde (15 hasta) üçlü kombine şekilde gen varyasyonları gözlenmiştir.

- Tekli Mutasyon Gözlenen Hastalar:

Tek bir EGFR gen varyasyonu gözlenen toplam 55 hasta vardır. Bu hastaların %80'inde (49 hasta) ilaç ilişkili patojen mutasyonların tanısı konulmuştur. Diğer 5 hasta olası patojen ve 6 hasta kliniği belli patojen mutasyon tanısı almıştır (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. En çok gözlenen tek mutasyonlar.

- İkili Mutasyon Gözlenen Hastalar:

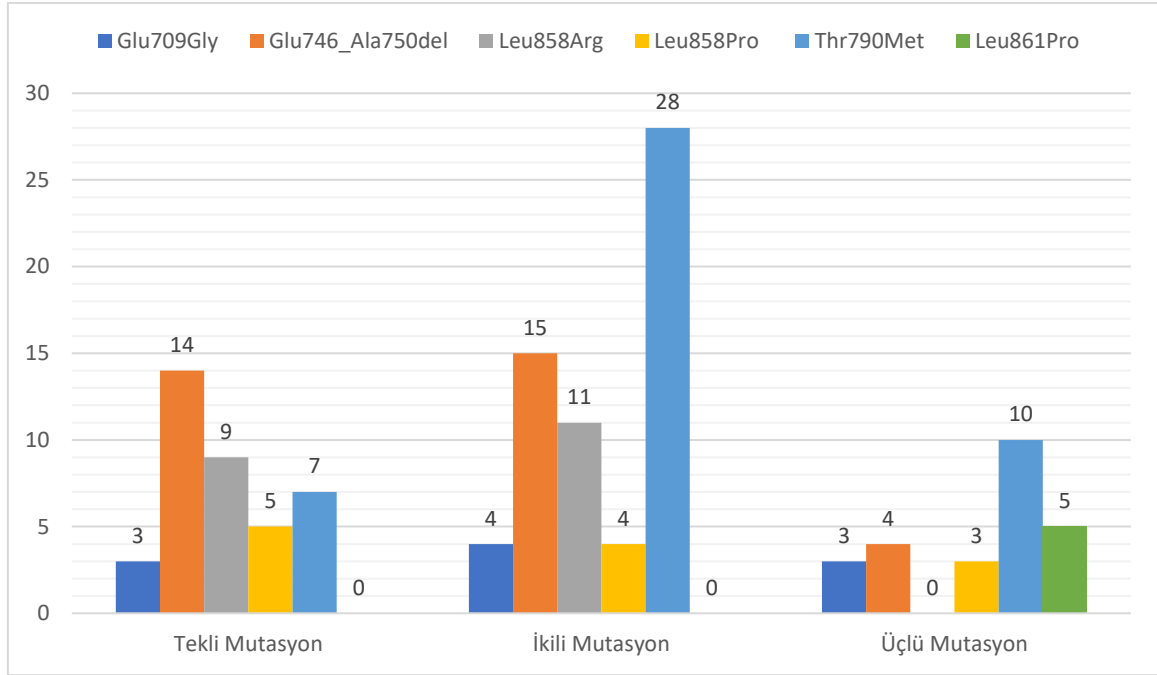
İki bölge mutasyonu gözlenen hastaların %70'ini oluşturan 28 hastada birincil mutasyonu T790M'dir. Bunu sırasıyla Glu709Gly (4 hasta), Leu858Pro (3 hasta) ve diğer tek mutasyonlar takip etmektedir.

Bu hastaların ikinci mutasyonlarını 15 hasta ile (ikincil mutasyonların %37,5'i) Glu746\_Ala750del ve 11 hasta ile (%27,5) Leu858Arg takip etmektedir.

- Üçlü Mutasyon Gözlenen Hastalar:

Üç bölge mutasyonu gözlenen 12 hastanın %83'ini oluşturan 10 hastada ilk mutasyon T790M'dir. İkinci mutasyon ise 4'er hasta ile %33'ünü oluşturan Glu746\_Ala750del ile

Leu858 aminoasidinin iki farklı nokta mutasyonu olan Leu858Arg ve Leu858Pro takip etmektedir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Hastalarda saptanan kombine mutasyonların dağılımı.

#### 4.5. EGFR-TKI İlaç Kullanımı

EGFR-TK inhibitörlerine yönelik akıllı ilaç kullanım verilerine ulaştığımız 55 hastanın 28'i erkek 27'si kadın hastalardan oluşmaktadır (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. EGFR-TKI kullanan hasta klinik verileri.

	Hasta Sayısı	p.Glu709Gly	p.Glu746_Ala750del	p.Thr790Met	p.Leu858Arg	p.Leu858Pro	Beyin Met.	İskelet Sis. Met.	Sağ Kal. Sür.	Sağ Kal. (%)
<b>Afatinib (Gilotrif)</b>	5	1	3	3	-	-	2	-	6,3	40
<b>Erlotinib (Tarceva)</b>	29	1	17	19	1	-	13	16	7,3	24
<b>Var (Bilinmiyor)</b>	4	-	1	2	2	1	-	3	17	0
<b>Yok</b>	18	3	5	3	6	5	-	8	9	33

## 5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyaya paralel olarak ülkemizde de en çok ölüme neden olan kanser türüdür. DSÖ'nün tahmini verilerine göre 2020 yılında Dünya geneli 2 milyon, Türkiye özelinde ise yaklaşık 250 bin kişi akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Hastalığın ancak tedaviye yanıtın çok düşük olduğu ileri evrelerde belirti göstermesi ve tanı konulması verilen tedavinin geç kalınmasına, dolayısıyla tedaviye alınan yanıtın çok düşük olmasına sebep olmaktadır. Hastaların yaklaşık %60'ı hastalığın uzak metastaz yaptığı Evre IV'te tanı almaktadır. Bununla beraber cerrahi müdahaleler ile nodülün temizlenebildiği ve tanı sonrası sağ kalımın diğer evrelere göre nispeten yüksek olduğu Evre I ve II'de ancak hastaların %15'lik bir kısmı erken tanı alabilmektedir.

Tüm evre akciğer kanseri hastalarındaki 5 yıllık rölatif sağ kalım oranı %16'dır. Bu durum erken tanı almış hastalarda (Evre I-II) %50'ye kadar yükselirken IV. Evre hastalarda %4'lere kadar düşmektedir. Sadece erken tanı hastalarda tercih edilen cerrahi müdahalenin yanı sıra geleneksel kanser tedavi yöntemleri olan radyoterapi ve akciğer kanseri özelinde daha sık uygulanan kemoterapiye rağmen sağ kalımın bu denli düşük olması yeni tedavi yöntemlerinin arayışına sebep olmuştur.

Histolojik alt tipin belirlenerek prediktif biyobelirteçlerin gen tipleme ile hastalığın evrelemesinin yapıldığı ve bu parametrelere göre tedavi kararlarının alındığı (Gandara, Mack, Li, Lara, Herbst, 2009) yöntemler artık yerini hastaya, hastanın genetik verilerine ve klinik bilgilerine özgü bireysel tedavi stratejilerine bırakmaya başlanmıştır. Özellikle hastalığın prognozu ve hastanın klinik verileri ile yaşam tarzı, mesleği, genetik yatkınlığı gibi heterojen durumlar akciğer kanserine yönelik tedavinin her hastaya aynı standart uygulanmasından daha çok bireye ve hastalığın alt faktörlerine, genetik özelliklerine göre olmasını gerektirmektedir. Hastaya özgü tedavi yöntemleri henüz kapsayıcı bir biçimde uygulanmasa da güncel çalışmalar özellikle EGFR üzerinden EGFR-TKI'ler ile sinyal yollarında hedefe yönelik ilaçlar ile anlamlı sağ kalım verilerinin elde edilmesi umut verici gelişmeler olarak değerlendirilmektedir.

Epidermal büyüme faktörü (EGF) temelde embriyo gelişiminden hücre proliferasyonu ve apoptozuna kadar birçok işlevin ana rol oynayıcısıdır. Şimdiye dek yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar EGF'nin anti-apoptotik, anti-enflamatuar ve nörotrofik etkilerini ortaya koymuştur (Kazak, Yarım, 2016). Epidermal Büyüme Faktörü (EGFR) ise hücre zarında konumlanmış, hücre dışı sinyallerin bağlanarak aktif hale geldiği ve hücre içerisinde birçok yaşamsal işlevi aktif hale getiren bir reseptördür. Hücrenin sağ kalımı ve yaşamsal faktörlerini sağlıklı bir biçimde yürütmesinde sorumlu böyle bir yapı akciğer kanseri başta olmak üzere baş ve boyun, rahim ağzı, mesane, mide ve meme kanserlerinde başlatıcı ve sürükleyici mutasyonlarından biridir (Akciğer Kanseri EGFR Testi, IASLC 2017). (Sharma, Bell, Settleman, & Haber 2007) (Yatabe, Mitsudomi 2007).

Akciğer kanserinde en sık görülen ve EGFR ile güçlü ilişkisi bulunan, EGFR-TKI'ler ile tedavi edildiğinde umut verici sonuçlar alınan histolojik tip adenokarsinomdur. Çalışmaya dahil ettiğimiz toplam 262 hastanın %91'inde, EGFR mutasyonu saptamadığımız negatif 50 hastanın %88'inde ise literatüre uygun olarak adenokarsinom morfolojisi gözlenmektedir.

EGFR mutasyonunun akciğer kanseri hastalarındaki sıklığı ile ilgili farklı çalışmalar olsa da genel kanı sarı ırk olarak tabir edilen Asya ülkeleri vatandaşlarında EGFR mutasyon sıklığının diğer kıta vatandaşlarına göre daha yüksek olduğu yönündedir. Asya kıtası dışındaki diğer kıta vatandaşlarında EGFR mutasyon sıklığı birbiri ile uyumlu olmayan çalışmalar neticesinde henüz net bir biçimde ifade edilememektedir. Ancak bazı çalışmalar Asya popülasyonunun EGFR mutasyonunun %30-40 arasında olduğunu gösterirken diğer toplum popülasyonlarında, özellikle Avrupa'da bu oranın %10-20 arasında kaldığı saptanmaktadır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 262 hastanın 157'si rtPCR yöntemiyle EGFR gen varyasyon sonucunu almıştır. Diğer 107 hasta ise likid biyopsi yöntemiyle EGFR gen taraması yapılmıştır. Bu çalışma EGFR gen varyasyonlarının akciğer kanseri patogenezi değerlendirilme amacıyla olduğu için hastalardaki erkek/kadın oranı Dünya ve Türkiye genelinin aksine %60 erkek, %40 kadın hastadan oluşmaktadır. rtPCR yöntemiyle baktığımız ve EGFR mutasyon sonucu negatif çıkan 50 hastanın dışında 9 gen varyasyonu saptanan 105 hastamız erkek (54 hasta) ve kadın (51 hasta) hastalardan eşit bir biçimde dağılmıştır. Likid biyopsi yöntemiyle EGFR gen varyasyonlarına baktığımız 107 hastada ise bu durum hemen hemen benzer olarak 63 erkek hasta ve 44 kadın hasta ile %60'a %40 oranındadır. Literatür verileri EGFR gen mutasyonlarının kadın hastalarda erkek hastalara

göre daha sık olduğunu göstermektedir. Özellikle Asya’da yapılan çalışmalarda hiç sigara içmeyen kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yüksek olan EGFR mutasyon sıklığı bizim çalışmamızda literatür verilerinin dışında EGFR mutasyonu saptanan hastalarda hemen hemen eşit dağılmış iken literatür verilerine uygun olarak EGFR mutasyonu saptanmamış negatif hastalarda erkek hasta oranı %84 ile kadın hasta oranından (%16) yüksektir.

Akciğer kanseri ile yaş hastalarda artan görülme sıklığındadır. Çeşitli dış etkenlere maruziyet, özellikle sigara kullanımının sıklığı ve süresi arttıkça ilerleyen yaşlarda daha sık gözlenen bir hastalıktır. Literatüre uygun olarak 46-65 yaş arasındaki 142 hasta, çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastaların %54’ünü oluşturmuş ve tanı konulan ortalama yaşın 62.3 olduğu bulunmuştur.

Erken evre hastalarda net bir belirti göstermemesi akciğer kanserinin ancak ileri evrelerde tanı konulmasına sebep olmaktadır. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda genel olarak öksürük, halsizlik, iştahsızlık ve ani kilo kayıpları ile çeşitli mukozal problemlerin kombine bir biçimde gözlenmesi dikkat çekmektedir. Kronik hale gelen şikayetler ile hastaneye başvuran hastalarda genel olarak ileri evre tanı almaktadır. Yaptığımız çalışmada özellikle kemik ve kas bölgelerinde yangı şeklinde ağrı şikayetleri olan hastalarda kemik metastazı gözlenmektedir. Bununla beraber sadece baş dönmesi ve baş ağrısı şikayetleri ile gelen hastalarda beyin metastazları saptanmıştır. Genel olarak kronik hale gelmeyen şikayetlerin mevsimsel veya geçici enfeksiyon olarak değerlendirilip önemsenmemesi hastalığın erken tanıda keşfine engel olmaktadır. Bu durum da ancak bireylerin bilinçlendirilmesi ile üstesinden gelinebilecektir.

Çalışmamıza özgün olarak PET ve BT görüntüleri değerlendirilen hastaların tanı konulduğu akciğer üzeri nodül bölgeleri dikkat çekmektedir. Nodül bölgelerine net olarak ulaşabildiğimiz 128 hastanın %8,5’inde her iki akciğerde de nod bölgesi saptanırken 117 hastada akciğer üzeri sadece tek bir bölgede nodül saptanmıştır. Bu bölgeler özellikle her iki akciğerin üst lobları olmak ile beraber alt lobları da dikkate değer biçimdedir. Nodül bölgelerinin olası metastaz değerlendirilmeleri erken evre tanı almış hastalarda kritik öneme sahip olabilecek niteliktedir.

Akciğer kanseri tümörleri periferik kan ve lenf dolaşımına katılarak uzak metastaz yapma özellikleri ile bilinmektedir ancak literatürde mutasyon ve metastaz bölgeleri arasında anlamlı ilişkiler belirlenememiştir. Çalışmamızda ise hastaların yalnızca %4,5’lik bir

kesiminde metastaz saptanmamıştır. Metastaz yaptığı tespit edilen 151 hastanın %45'inde çoklu metastaz gözlenmektedir. Bu durum özellikle beyin, iskelet sistemi, karaciğer ve karşı akciğer olarak karşımıza çıkarken tek organ metastazlarında ise yine en sık karşılaşılan lenf metastazı ile beraber iskelet sistemi ve beyin tümörleridir.

Genel olarak geç tanı konulması ve metastaz yaparak primer akciğer tümörü ile beraber çoklu tümör teşhisi sağ kalım oranını etkilemektedir. Literatürde 5 yıllık sağ kalımın ortalama %4 olduğu belirtilirken EGFR gen mutasyonları dahil edilen çalışmamızda bu oran %2'dir. rtPCR ve likid biyopsi yöntemi ile EGFR gen varyasyonları saptanmış hastalarda ortalama sağ kalım süreleri benzerlik gösterirken EGFR mutasyonu saptanmamış negatif hastalarda sağ kalım oranı dikkat çekici bir biçimde yükselerek %33'lere dek çıkmaktadır. Hastaların %61'i ise akciğer kanseri tanısı aldıkları tarihin 12. ayını doldurmadan ex olmaktadır.

Sigara tüketimine bağlı olarak farklılık gösteren EGFR mutasyonları, paket/yıl yükü artan hastalarda daha az oranda gözlenmektedir (Camidge, 2017). Literatüre bakıldığında hiç sigara içmeyen kadın hastalarda EGFR mutasyonu %50 oranına dek çıkarken sigara kullanımıyla beraber EGFR mutasyon görülme sıklığı düşmektedir. Çalışmamızda sigara kullanım bilgilerine ulaşabildiğimiz 96 hastanın %60'ında (58 hasta) sigara kullanımı tespit edilmiştir. Literatüre uygun olarak EGFR gen mutasyonu saptanmamış negatif hastalardan sigara kullanım bilgilerine ulaştığımız 25 hastanın %92'sinde (23 hasta) sigara kullanımı söz konusudur. Bununla beraber likid biyopsi yöntemiyle EGFR gen varyasyonları analiz edilen ve sigara kullanım bilgilerine ulaştığımız 63 hastanın 31'i sigara kullanırken, 32'si kullanmamaktadır. Sigara kullanan hastalarda en sık karşılaşılan mutasyon 12 hasta ile T790M ve dörder hasta ile Glu709Gly, Glu746\_Ala750del mutasyonlarıdır.

Çalışmamızda rtPCR yöntemi ile EGFR mutasyonu saptanan 105 hastada, dört farklı ekson bölgesinde 98 mutant gen tanımlanmıştır. Bu genlerden en çok tanımlanan ekson 19 delesyonları, gözlenen 56 hasta ile tüm mutasyonların %58'ini oluşturarak ilk sırada yer alırken ekson 21, 36 hastada tanımlanması ile bir diğer en çok tanı olan gen varyantıdır.

Likid biyopsi yöntemi ile gen taraması yapılmış 107 hastada 33 farklı gen varyasyonu olmak üzere toplam 180 mutant gen tanımlanmıştır. Bunlardan en çok tanımlanan ve toplam mutant genlerin %25'ini oluşturarak 45 farklı hastada gözlenen p.Thr790Met varyantıdır. p.Thr790Met mutasyonunun varlığı tedavi stratejisini değiştirebildiği için akciğer kanseri tanısı almış hastalarda bakılması önemli mutasyonlardandır. Bu mutasyonu %18,3'lük oranı



ile 33 hastada gözlenen p.Glu746\_Ala750del geni takip ederken üçüncü en sık gözlenen mutant gen %12,8 oranı ile 23 hastada bulunan p.Leu858Arg'dir. Hastalarımızda gözlenen mutasyon çeşitliliği ve dağılım oranları literatüre uygun verilerdir (Matsuo ve ark., 2016) (Ercelep ve Yumuk, 2018) (Eker ve ark., 2019).

Aynı zamanda EGFR-TKI'lerin kullanıldığı belirlenen hastalarımızda tedaviye yönelik alınan yanıtlarda özellikle ekson 19 ve ekson 21 mutasyon sıklığı tedavi seyrinde azalırken birinci kuşak TKI'lere direnç olarak bilinen ekson 20-T790M mutasyon sıklığının arttığı gözlenmiştir.

EGFR gen varyasyonlarının metastaz bölgelerine baktığımızda ise kritik birkaç nokta göze çarpmaktadır. rtPCR yöntemi ile bakılan hastalarımızda beyin metastazları ağırlıklı olarak ekson 19 delesyonu ile beraber ekson 21 mutasyonu olan hastalarda saptanmıştır. Benzer bir durum yine ekson 19'un ağırlıklı olduğu ve ekson 21'in onu takip ettiği iskelet sistemi metastazlarında da gözlenmektedir. Lenf nodu metastazına sahip hastalarda ise ekson 18, 19 ve 20 mutasyonları çeşitli olarak gözlenmektedir.

Ekson 21'de mutasyonu olan ve metastaz bilgisine ulaşabildiğimiz 10 hastanın 7'sinde çoğunlukla beyin ve iskelet sisteminin beraber gözlendiği çoklu bölge metastazları saptanmıştır. Bu durum ekson 19 mutasyonunda ise değişmektedir; metastaz bilgilerine ulaşabildiğimiz 24 hastanın yalnızca 7'sinde çoklu metastaz gözlenirken genel olarak 6'şar hasta ile beyin ve iskelet sistemi tek bölge şeklinde gözlenmektedir.

cfDNA'dan likid biyopsi yöntemiyle EGFR gen varyasyonlarına bakılmış ve metastaz bölgelerine ulaşabildiğimiz hasta sayısı 66'dır. Bu hastaların %45,5'inde tek bölge metastazı gözlenmektedir ve bu da ağırlıklı olarak 13 hasta iskelet sistemi, 7 hasta lenf nodları ve 6 hasta beyin tümörleri olarak devam eder. Burada dikkat çekici nokta ekson 20 delesyonu olan p.Thr790Met mutasyonu 4 beyin tümörü ve 9 iskelet sistemi metastazı olan toplam 13 hastada tek başına saptanmış olmasıdır. Ekson 19'daki çerçeve kayması mutasyonu olan p.Glu746\_Ala750del ise iskelet sistemi metastazlarında p.Thr790Met ile beraber ikili mutasyon olarak gözlenmektedir. Bu durum daha geniş kapsamlı çalışmalar ile mutasyon-metastaz ilişkisinin anlamlandırılmasına olanak sağlamaktadır. Lenf nodlarında metastaz gözlenen hastalarda ise rtPCR yöntemli analiz sonuçlarına paralel olarak üç ekson bölgesi mutasyonları da gözlenmektedir.

Çoklu bölge metastaz saptanan hastalarda mutasyon ve metastaz bölgeleri arası anlamlı istatistiki veriler saptanamamıştır. Ancak p.Glu746\_Ala750del tek bir mutasyon şeklinde

saptandığında 10 hastada beyin, karaciğer, karşı akciğer, iskelet sistemi ve lenf nodlarında toplam 20 metastaza sebep olduğu gözlenmiştir ve bu hastalarda ilk tanı sonrası ortalama sağ kalım süresi 10 aydır. Ekson 19 mutasyonu rtPCR yönteminde bakıldığında iskelet sistemi ve beyin tümörlerinde hemen hemen eşit dağılmış ve ortalama sağ kalım süresi yaklaşık 28 ay iken likid biyopsi yönteminde bu durum değişmektedir.

Akciğer kanseri, özellikle uzak organ metastazın var olduğu ileri evrede tanı konulması ile spesifiktir. Bununla beraber hastalardaki düşük sağ kalım süreleri ve hastalık seyrinin kötü olması da kanser ve metastaz mekanizmalarının anlaşılmasında engel durumundadır. Akciğer kanserine neden olan genetik mutasyonlar ile organ metastazı arasındaki korelasyon üzerine yapılan çalışmalar nadirdir.

Şimdiye dek yapılan çalışmalarda tümör dokularındaki biyolojik değişikliklerin tümör metastazının davranışını, invazyonunu ve yayılma durumunu belirli ölçüde etkilediği ve değiştirdiğini göstermiştir. Ancak mevcut çalışmalar akciğer kanserine neden olan sinyal yollarındaki mutasyonların spesifik organ metastazına yol açan moleküler mekanizmalar henüz netleştirilememiştir (Ge ve Lili, 2018)

Akciğer kanserinde en sık rastlanan metastatik bölgeler; sinir sistemi (beyin), kemik, karaciğer, solunum sistemi ve böbrek üstü surrenal (adrenalin) bezleridir. Beyin metastazları akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %25-40'inde gözlenerek en sık rastlanan metastatik organ türüdür. Son yıllarda bazı çalışmalarda beyin metastazı ile EGFR gen durumu arasındaki korelasyon da rapor edilmiştir (Riihimäki ve ark., 2014) (Ge ve Lili, 2018).

Yapılan çalışmalar EGFR gen mutasyonlarına sahip KHDAK hastalarının mutasyon gözlenmeyen hastalara göre daha sık beyin metastazına sahip olduğunu göstermiştir (Ge ve Lili, 2018). Bununla beraber ekson 19 delesyonu bulunan hastaların, diğer gen varyantlarına göre daha yüksek beyin metastazı insidansına sahip olduğu gösterilmiştir (Li ve ark., 2017) (Takano ve ark. 2016). Ekson 21-L858R nokta mutasyonu olan hastalarda ise kaudat çekirdek, beyincik ve temporal lobda metastaz olma olasılığı daha yüksektir (Ge ve Lili, 2018).

Bizim çalışmamızda ise literatüre uygun olarak beyin metastası gözlenen hastalar arasında rtPCR yöntemiyle bakılan 17 hastanın 9'unda ekson 19 mutasyonu; likid biyopsi yöntemiyle bakılan 22 hastanın 7'sinde ekson 19 delesyonu, 11'inde ekson 20-T790M mutasyonu gözlenmiştir. Bu ekson 20-T790M mutasyonu ise 6 hastada ekson 19 mutasyonu

ile beraber gözlenmiştir. Tüm bunların dışında EGFR mutasyonu saptanmamış 9 hastamızda ise beyin metastazı tanımlanmıştır.

Akciğer kanseri hastalarında ikinci en sık gözlenen kemik metastazı ise hastalarda osteolitik yıkım, kemik yoğunluğunun azalması, patolojik kırıklar ve kemik ağrısı gibi hastaların yaşam kalitesini düşüren ciddi komplikasyonlarla kendini gösterir (Ge ve Lili, 2018).

Yapılan sınırlı çalışmalar kemik metastazı yapmış akciğer kanseri hastalarında anlamlı istatistiksel veriler sunamasa da kemik metastazı bulunan hastalarda, hastalığın prognozunun kötü seyrettiği ve sağ kalım sürelerinde önemli farklılıklar olduğu saptandı (Li ve ark. 2017). Mevcut araştırmalar mutasyonlu EGFR sinyal yollarının kemik mikroçevresi ile arasındaki spesifik etkileşimi tam olarak gösteremese de özellikle bazı çalışmalar EGFR mutasyonu saptanmış ve akciğer adenokarsinom tanısı almış hastalarda kemik metastazı geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Confavreux ve ark. 2014).

Bizim çalışmamızda ise kemik metastazı, özellikle ekson 19 mutasyonuna sahip hastalarda saptanmıştır. Öyle ki ekson 19 mutasyonuna sahip 32, ekson 20 mutasyonuna sahip 21 ve ekson 21 mutasyonuna sahip 18 hastada kemik metastazı tanımlanmıştır. Bu durumda özellikle başlatıcı mutasyon olan ekson 19'un bu denli yüksek oranı dikkat çekmektedir.

Beyin ve kemik metastazları dışında akciğer kanseri hastalarında en sık saptanan metastazlar viseral olarak tanımlanan karaciğer, akciğer ve böbreküstü surrenal (adrenal) bez organlarında gözlenmektedir. Bu organ metastazları beyin ve kemik metastazlarına göre nispeten düşük olmasına rağmen yine sınırlı sayıda çalışma bu konu üzerinde yapılmıştır.

Yapılan bazı çalışmalar ekson 19 mutasyonun akciğer metastazı ile yakından ilişkili olduğu, ekson 21 mutasyonun ise karaciğer metastazına neden olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Li ve ark. 2017). Bununla beraber akciğer kanseri hastalarında EGFR gen mutasyonlarının özellikle karaciğer metastazı ile yakından ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar sunulmuştur (Doebele ve ark. 2012). Ancak EGFR gen mutasyonu ile viseral metastazlar ile net bir korelasyonun saptanamadığı ve olası bir bağlantı olmadığına yönelik çalışmalar da bulunmaktadır (Ravi ve ark. 2018) (Enomoto ve ark. 2013).

Bizim çalışmamız özelinde ise anlamlı istatistiksel veri elde edilebilecek hasta sayısına ulaşılamamasına rağmen karaciğer ve akciğer metastazlarına sahip hastalarda görülen mutasyon sıklığı sırasıyla ekson 19, ekson 20 ve ekson 21'dir.

Primer tümör ile metastatik tümörün tümör hücreleri arasında kanserin bi getirisi olarak genetik heterojenitenin varlığı farklı gen mutasyon durumlarına sebep olmaktadır. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda ve bizim çalışmamızda çoğu hastanın genetik analizi primer tümör biyopsisi veya cerrahi doku ile belirlenir ve bu dokulardan mutasyon taraması yapılmaktadır.

EGFR-TKI kullanım bilgilerine ulaşabildiğimiz 33 hastanın 29'unda Erlotinib, 4'ünde Afatinib başlanmıştır. Bunlardan Erlotinib I. nesil TKI iken Afatinib II. nesil TKI'dir. Hedeflenebilir genetik mutasyonlara yönelik ilaç kullanımları yeterli sayı ve çeşitlilikte olmadığı için anlamlı istatistiksel veriler elde edilememiştir. Bununla beraber erlotinib kullanan ve evre bilgilerine ulaşabildiğimiz hastaların %62'si son evrede tanı almıştır. Söz konusu 29 hastada ortalama sağ kalım süresi 7,3 aydır.

Akciğer kanserinde olası genetik yatkınlık (ailesel T790M kalıtımı gibi) birinci kuşak EGFR-TKI'lerin etkisini sınırlandırmaktadır. EGFR-TKI'lere karşı gözlenen ikincil mutasyonlar (T790M, G719S) hastalığın prognozunu daha kötü etkilemekte, hali hazırda sağ kalım oranı çok düşük olan hastalarda sonuçları iyileştirememektedir (Ercelep ve Yumuk, 2018).

Yapılan çalışmanın sonucunda akciğer kanseri hastalarında solid biyopsi yöntemi ile alınan dokulardan elde edilen DNA'lar ile yapılan rtPCR sonucu EGFR gen varyasyonları ile likid biyopsi yöntemiyle alınan kan örneklerinden elde edilen DNA'lar ile NGS ve cfDNA yöntemiyle gözlenen EGFR gen varyasyonları arasında uyum olduğu saptanmıştır. Bununla beraber rtPCR yönteminin genellikle hastalığın ilk tanı anında, likid biyopsi yönteminin ise tanı sonrası başlanılan tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesi için tercih edilmesi hastalar arasındaki mutasyon çeşitliliğini ve görülme sıklığını değiştirmektedir.

Öyle ki rtPCR yöntemin literatüre uygun olarak en sık karşılaşılan mutasyonlar ekson 19 ve 21'de gözlenmiştir. Bunlar hastalığa neden olduğu bilinen başlatıcı (driver) mutasyonlardır. Ekson 20'de meydana T790M ise daha çok birinci basamak tedavide tercih edilen TKI'lere direnç mutasyonları olarak bilinmektedir.

rtPCR yöntemi ile EGFR mutasyonu saptanmış hastalarda olası likid biyopsi testi ile mutasyon taraması yapılabilmesi hastalığın prognozunu anlamada bize yol gösterici

olabilmektedir. Bunun ancak çeşitli kurumlar arası koordineli yapılabilmesi olası yükü hafifletmekte, çeşitli hikayelere sahip hastalardaki hastalığı anlamamızda yardımcı olabilecek potansiyele sahiptir. Ancak likid biyopsinin özellikle ülkemizde sayılı kurumlarda yapılabilmesi bu konuda bir sınırlılık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tüm bunların dışında hasta hikayelerinin alınmasında, bu verilerin hasta dosyalarına yazımında olası bir standardizasyon sağlanması elde edilen test sonuçlarının hasta kliniğine olan etkisini yorumlamamızda elimizi güçlendirecektir.

### **5.1. Sınırlılıklar**

Bu çalışma EGFR gen varyasyonu saptanmamış negatif kontrol hasta sayısının artırılarak daha geniş örneklem grubunda olası varyant çeşitliliğinin hasta patogenezindeki rolüne olan etkisi için ileri çalışmalara örnek sunmaktadır. Benzer bir durum tüm gen varyasyonları ile EGFR-TKI'ların tedavi şeklinde kullanıldığı daha geniş hasta gruplarında uygun zaman aralığında değerlendirilebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak EGFR mutasyonu akciğer kanseri tanı ve tedavisinde önemli bir konumda yer almaktadır. Mutasyon varlığı ve yokluğu ile var olan mutasyonların çeşitliliği hastalığın tedaviye olan yanıtını değiştirmekte ve direkt olarak patogeneze etki göstermektedir.

Özellikle erken tanı konulmuş ve cerrahi müdahalede bulunulmuş hastalarda 5 yıllık sağ kalımın nispeten daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum erken tanının önemini bir kez daha gün yüzüne çıkartmaktadır. Gündelik hayatta önemsenmeyecek öksürük, halsizlik, iştahsızlık gibi şikayetlerin rutin hale gelmesi ve olası ani kilo kayıpları ile mukozal problemlerin gözlenmesi özellikle risk grubunda olan bireylerin dikkat etmesi gereken noktalardır.

Hastalığın belirtileri derecelendirilerek hastanın şikayetlerine yönelik tavsiye edilen radyolojik ve patolojik sonuçlarda alınan yanıtlara göre moleküler testlerin yapılması gerekmektedir. Akciğer kanseri özelinde doku patolojilerinin ulaştırılması zor olduğu veya öncesinde alınan dokuların yetersiz olduğu, prognozun kötü ilerlediği durumlarda tercih edilen likit biyopsi, hasta geneline yayılarak kapsamlı gen taraması sonuçları ile tedavi stratejilerinin belirlenmesi öngörülmektedir.

Akciğer kanseri ancak tüm yönleri ile multidisipliner olarak değerlendirilerek üstesinden gelinebilecek bir hastalık türüdür.

Bununla beraber hedeflenebilir gen tedavilerinden biri olan EGFR'nin fizyolojik ve kimyasal yapısı ile hücre sinyal iletim yollarındaki önemi ve işleyişinin kavranması, inhibitörlere yönelik olası dirençlerin saptanması ile hedeflenebilir bölgelerin tespit edilmesi sonrası tasarlanacak ilaçlar ile ancak akciğer kanserinde daha olumlu gelişmelerin varlığından söz edebiliriz.

## 7. KAYNAKLAR

Acar, C., & Altuntaş, T. G. (2019). Hedefe Yönelik Kanser Tedavisinde Kullanılan Akıllı İlaçlar: EGFR İnhibitörleri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(1), 47-63.

Bozkurtlar, E., & Kaya, H. (2018). Molecular Pathology of Lung Cancer. *Nukleer Tıp Seminerleri*, 4(1), 26.

Camidge, D. R. (2017). Drinking Not Drowning: How to Deal With the Deluge of Potential Predictive Biomarker Approaches in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of oncology practice*, 13(4), 229.

Cheng, L., Alexander, R. E., MacLennan, G. T., Cummings, O. W., Montironi, R., Lopez-Beltran, A., ... & Zhang, S. (2012). Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Modern Pathology*, 25(3), 347-369.

Confavreux, C. B., Girard, N., Pialat, J. B., Bringuier, P. P., Devouassoux-Shisheboran, M., Rousseau, J. C., ... & Brevet, M. (2014). Mutational profiling of bone metastases from lung adenocarcinoma: results of a prospective study (POUMOS-TEC). *BoneKEY reports*, 3.

Demiray A. (2015). Akciğer Kanser Tanılı Hastalarda EGFR Mutasyonlarının Kemoterapötik İlaçlar ile Yanıt İlişkilerinin ve bu Mutasyonların Tümör Hücrelerindeki p53, PTEN, Trail Reseptör, FAS reseptör, SURVİVİN, BAX ve BCL-2 İfadelerine Etkilerinin Araştırılması (Doktora tezi.) Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli.

Doebele, R. C., Lu, X., Sumey, C., Maxson, D. A., Weickhardt, A. J., Oton, A. B., ... & Camidge, D. R. (2012). Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 118(18), 4502-4511.

Doğan Ç. (2020). Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Likit Biyopsi Yöntemi İle 19 Gende (AKT1, ALK, BRAF, DDR2, EGFR, ERBB2, ESR1, FGFR1, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, NRAS, NTRK1, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, RICTOR, ROS1) Somatik Mutasyonların Taranması (Uzmanlık tezi.) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun.

Doğruoğlu B. (2014). Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda EGFR Gen Mutasyon ve Amplifikasyonlarının Real Time PCR ve FISH Analizleri ile Belirlenmesinin Hastalık Tanısındaki Öneminin Araştırılması (Yüksek lisans tezi.) Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli.

Enomoto, Y., Takada, K., Hagiwara, E., & Kojima, E. (2013). Distinct features of distant metastasis and lymph node stage in lung adenocarcinoma patients with epidermal growth factor receptor gene mutations. *Respiratory investigation*, 51(3), 153-157.

Ecelep, Ö., & Yumur, P. F. Hedefe Yönelik Tedavilerde Nereye Geldik? Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2018; 6 (3): 74-84

Ergelen, R., & Çagatay Çimşit, N. (2013). AKCİĞER TÜMÖRLERİ. *Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni*, 4(3).

Gandara, D. R., Philip, C. M., Tianhong, L. I., Primo, N. L., & Herbst, R. S. (2010). Evolving treatment algorithms for advanced non-small-cell lung cancer: 2009 looking toward 2012. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 13(3).

Harari, P. M., & Huang, S. M. (2000). Modulation of molecular targets to enhance radiation. *Clinical Cancer Research*, 6(2), 323-325.

Hynes, N. E., & MacDonald, G. (2009). ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Current opinion in cell biology*, 21(2), 177-184.

International Association for the Study of Lung Cancer – Atlas of EGFR Testing in Lung Cancer, Chapter 4: EGFR Gene Mutations, 2017

İnce M. (2019). Akciğer Kanseri Hastalarında Likit Biyopsi Yönteminin Hastalık Tanısı Üzerindeki Etkinliğinin Araştırılması (Yüksek lisans tezi.) Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli.

Köksal D. Akciğer kanserinde güncel veriler ışığında evreleme. Ünsal M, editör. Akciğer Kanseri, 1. Baskı. Türkiye Klinikleri; 2020. p.27-32.

- Li, H., Cao, J., Zhang, X., Song, X., Wang, W., Jia, S., ... & Jing, H. (2017). Correlation between status of epidermal growth factor receptor mutation and distant metastases of lung adenocarcinoma upon initial diagnosis based on 1063 patients in China. *Clinical & experimental metastasis*, 34(1), 63-71.
- Lemmon, M. A., Schlessinger, J., & Ferguson, K. M. (2014). The EGFR family: not so prototypical receptor tyrosine kinases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(4), a020768.
- Matsuo, N., Azuma, K., Sakai, K., Hattori, S., Kawahara, A., Ishii, H., ... & Hoshino, T. (2016). Association of EGFR exon 19 deletion and EGFR-TKI treatment duration with frequency of T790M mutation in EGFR-mutant lung cancer patients. *Scientific reports*, 6(1), 1-6.
- Metro, G., & Crinò, L. (2012). Advances on EGFR mutation for lung cancer. *Translational lung cancer research*, 1(1), 5.
- Mitsudomi, T., Kosaka, T., & Yatabe, Y. (2006). Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *International journal of clinical oncology*, 11(3), 190-198.
- Rajaram, P., Chandra, P., Ticku, S., Pallavi, B. K., Rudresh, K. B., & Mansabdar, P. (2017). Epidermal growth factor receptor: role in human cancer. *Indian Journal of Dental Research*, 28(6), 687.
- Ravi, A., Giriprasad, M. N., & Naganjaneyulu, P. V. (2018). SAR images denoising using a novel stochastic diffusion wavelet scheme. *Cluster Computing*, 21(1), 229-237.
- Riihimäki, M., Hemminki, A., Fallah, M., Thomsen, H., Sundquist, K., Sundquist, J., & Hemminki, K. (2014). Akciğer kanserinde metastatik bölgeler ve sağkalım. *Akciğer kanseri*, 86 (1), 78-84.
- Roskoski Jr, R. (2004). The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochemical and biophysical research communications*, 319(1), 1-11.
- Sabbah, D. A., Hajjo, R., & Sweidan, K. (2020). Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors. *Current topics in medicinal chemistry*.
- Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J., & Haber, D. A. (2007). Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews Cancer*, 7(3), 169-181.
- Sigismund, S., Avanzato, D., & Lanzetti, L. (2018). Emerging functions of the EGFR in cancer. *Molecular oncology*, 12(1), 3-20.
- Singh, D., Attri, B. K., Gill, R. K., & Bariwal, J. (2016). Review on EGFR inhibitors: critical updates. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 16(14), 1134-1166.
- Süllü Y. Akciğer kanseri patolojisinde yenilikler. Ünsal M, editör. *Akciğer Kanseri*, 1. Baskı Türkiye Klinikleri 2020, p.19-26)
- Takano, K., Kinoshita, M., Takagaki, M., Sakai, M., Tateishi, S., Achiha, T., ... & Yoshimine, T. (2016). Different spatial distributions of brain metastases from lung cancer by histological subtype and mutation status of epidermal growth factor receptor. *Neuro-oncology*, 18(5), 716-724.
- Tumbrink, H. L., Heimsoeth, A., & Sos, M. L. (2021). The next tier of EGFR resistance mutations in lung cancer. *Oncogene*, 1-11.
- Ünal Ü. O. (2012). Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında EGFR Mutasyon Durumu ile Klinikopatolojik Özelliklerin Korelasyonu (Yan dal uzmanlık tezi.) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.
- Wang, Q., Yang, S., Wang, K., & Sun, S. Y. (2019). MET inhibitors for targeted therapy of EGFR TKI-resistant lung cancer. *Journal of hematology & oncology*, 12(1), 1-11.
- Yarım, G. F., & Kazak, F. (2016). Epidermal Growth Factor. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 9(3), 215-225.
- Yatabe, Y., & Mitsudomi, T. (2007). Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancers. *Pathology international*, 57(5), 233-244.
- Yener, N. A., & DD, A. (2014). Akciğer kanserinde morfolojik tanı ve sınıflama. *Türk Radyoloji Seminerleri*, 2, 281-9.



Yoneda, K., & Tanaka, F. (2018). Molecular diagnosis and targeting for lung cancer. In *Molecular Diagnosis and Targeting for Thoracic and Gastrointestinal Malignancy* (pp. 1-32). Springer, Singapore.

Yu, J. J., Zhou, D. D., Yang, X. X., Cui, B., Tan, F. W., Wang, J., ... & Hu, Z. W. (2020). TRIB3-EGFR interaction promotes lung cancer progression and defines a therapeutic target. *Nature communications*, 11(1), 1-16.

Zhang, Z., Stiegler, A. L., Boggon, T. J., Kobayashi, S., & Halmos, B. (2010). EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology. *Oncotarget*, 1(7), 497.

World Cancer Report Cancer research for cancer prevention, Edited by Christopher P. Wild, Elisabete Weiderpass & Bernard W. Stewart: Lyon, 2020.

高歌, Gao Ge & Deng Lili 邓立力. (2018). 非小细胞肺癌 EGFR, KRAS, ALK 基因突变与不同转移器官分布的相关性研究进展. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 21(7), 536.

Güneş, H. V. (2012). *Moleküler Hücre Biyolojisi* (3. Baskı). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.

Baran Y. (Ed.) (2018). *Kanser Moleküler Biyolojisi*. Ankara: Kısayol Yayıncılık.

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2016. Ankara: 2019.

Kara F., Keskinçilç B., (Ed.) (2019). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2016. Ankara.

<https://gco.iarc.fr/> (Erişim: Mart 2021)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1956> (Erişim: Mayıs 2021)

<https://www.drozdogan.com/kanserde-hedefe-yonelik-tedavi-nedir-fda-onayli-akilli-ilaclar/> (Erişim: Haziran 2021)

## 8. ÖZGEÇMİŞ

<b><u>Kişisel Bilgiler</u></b>	
Adı Soyadı	Emin Ali Şen
Doğum Yeri ve Tarihi	-
İletişim Adresi	-
Telefon	-
E- posta	-
Eğitim	2015-2019 Afyon Kocatepe Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
Mesleki Deneyim/ İş Yeri	<ul style="list-style-type: none"><li>• 2016 Kocaeli Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı Stajı</li><li>• 2017 Kocaeli Üniversitesi Kök Hücre ve Gen Tedavileri Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarı Stajı</li><li>• 2018 Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Laboratuvarı Stajı</li><li>• 2016-2018 Afyon Kocatepe Üniversitesi (Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi) Biyokimya Laboratuvarı Yardımcı Tekniker</li></ul>
Yabancı Dil	İngilizce
Üye Olduğu Mesleki / Sosyal Kuruluşlar	-
<b><u>Bilimsel Etkinlikler</u></b>	
Makaleler	-
Projeler	-
Bildiriler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uğurtaş, C., Kuru, S. <b>Şen, E. A.</b>, Aydın, D., Gökbayrak, M., Demir, G., Sertdemir N., Savlı, H., Çine, N., “ BRCA1/2 Negatif Meme Kanseriinde Diğer Yatkınlık Genlerinin İncelenmesinde Yeni Nesil Dizi Analizinin Rolü”, 3. Ulusal Meme Cerrahisi Kongresi, Çevrimiçi, 2021 (Poster).</li><li>• Kuru, S., Uğurtaş, C., <b>Şen, E. A.</b>, Aydın, D., Gökbayrak, M., Demir, G., Sertdemir N., Savlı, H., Çine, N., “ DNA Onarımında Rol Alan Gen Mutasyonlarının Yeni Nesil Dizileme Yöntemiyle Saptanması Meme ve Over Kanseri ile İlişkilendirilmesi”, 3. Ulusal Meme Cerrahisi Kongresi, Çevrimiçi, 2021 (Poster).</li></ul>
Ödüller	<ul style="list-style-type: none"><li>• 3. Ulusal Meme Cerrahisi Kongresi, Poster Bildiri İkincilik Ödülü, 2021.</li></ul>

## EKLER

### EK- 1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 80418770-730.99/88701  
Konu : Etik Kurul Başvurusu

25/12/2020

Sayın Doç.Dr. Naci ÇİNE

**GOKAEK-2020/22.04** GOKAEK 26 Kasım 2020 tarihli toplantısında görüşülen, Doç. Dr. Naci ÇİNE sorumluluğunda yürütülmesi planlanan 2020/340 proje numaralı "EGFR gen varyasyonlarının akciğer kanseri hastalarında patogeneziindeki rolünün araştırılması" başlıklı proje değerlendirilmiştir;

Araştırmanın amacı ve yöntemi (prospektif mi retrospektif mi olduğu, mevcut kanların yeniden mi kullanılacağı, hastalardan yeniden kan mı alınacağı, herediter kanser raporlarının neden eklendiği, hastanın doğrudan yarar elde edip etmeyeceği, istatistiksel analizlerin nasıl yapılacağı) anlaşılabilmiş; araştırma yönteminin rutin uygulamalar/araştırma amaçlı uygulamalar ayrımı açıkça yapılarak, bu çerçevede onam ve bütçe hazırlanarak yazılmasının ardından yeniden değerlendirilmesine karar verilmişti. Sorumlu araştırmacı tarafından 21.12.2020 tarih ve 27990976-730.99/87528 sayılı dilekçe ile gönderilen düzeltme metnine göre çalışmanın depolanmış materyal ile yapılacağı anlaşılabilir, koleksiyon materyalinin kullanılmasının uygun olduğuna dair ilgili merkez müdürünün onayının sunulması koşuluyla yürütülmesi uygun bulunmuştur.

**KARAR: KABUL, İLGİLİ MERKEZ MÜDÜRÜNÜN UYGUNLUK ONAYININ SUNULMASININ ARDINDAN PROJENİN YÜRÜTÜLMESİ UYGUNDUR.**

Projenizin etik kurul başvurusunda revize haliyle yürütülmesi uygun bulunmuştur. Araştırmaya başlamak için Etik Kurul Onay Formu'nu almanız, Araştırmaya Etik Kurul onay tarihinden sonra en geç 90 gün içinde başlamanız, (i) Başlayamadığımızda veya protokolda bildirdiğiniz hususlarda herhangi bir değişiklik yaptığımızda Değişiklik Bilgi Formu ile, (ii) Araştırmanızı onay aldığımız şekilde tamamladığımızda Sonuç Raporu ile Etik Kurul'a başvurmanız gerekmektedir.

Doç.Dr. Nurettin Özgür DOĞAN  
Kurul Başkanı