



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

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMUNDA YENİ NESİL DİZİLEME YÖNTEMİ İLE TEDAVİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Mustafa TOĞUN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmail Oğuz KARA**

ADANA-2020



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

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMUNDA YENİ NESİL DİZİLEME YÖNTEMİ İLE TEDAVİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Mustafa TOĞUN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmail Oğuz KARA**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde her türlü bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana yol gösteren, bana her konuda yardımcı olmaya çalışan en başta tez danışmanım Prof. Dr. İsmail Oğuz Kara olmak üzere tüm hocalarıma,

Beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda çalışan tüm personel arkadaşlarıma,

Ve bugünlere gelmemi sağlayan, koşulsuz sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim ve her gün onlar gibi olabilmek adına çalıştığım biricik annem Zekiye Toğun ve babam Bişar Toğun'a,

Son olarak beni her zaman destekleyen, cesaretlendiren ve kötü zamanlarımda her şeyi yapmaya muktedir olduğumu hatırlatan hayat ortağım biricik eşim Öznur Toğun'a,

Tez yazım sürecinde oyuncak fincanları ile çay-kahve servisi yapan ve sabırla bekleyen biricik kızım Defne Toğun'a en yürekten duygularıyla,

TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr. Mustafa TOĞUN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Semptom ve Bulgular	3
2.2. Tanı	4
2.2.1. Direkt Grafi.....	4
2.2.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	5
2.2.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme	5
2.2.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	5
2.2.5. Bronkoskopi.....	5
2.2.6. Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİA)	6
2.2.7. Mediastinoskopi.....	6
2.2.8. Torakoskopi	6
2.2.9. Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi (Video Assisted Thoracic Surgery, VATS).....	6
2.2.10. Torakotomi.....	7
2.3. Histopatolojik Sınıflandırma.....	7
2.4. Evreleme	9
2.5. Tedavi	11
2.5.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları	11
2.5.2. Akciğer Kanserinde Klinik Öneme Sahip Mutasyonlar ve Hedefe Yönelik Tedavi	13
2.5.3. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR).....	14

2.5.4. ALK Rearranjmanı	17
2.5.5. ROS1 Rearranjmanı	18
2.5.6. RET Rearranjmanı	18
2.5.7. KRAS Mutasyonu	19
2.5.8. BRAF Mutasyonu	19
2.5.9. MET Mutasyonu ve Amplifikasyonu	19
2.5.10. ERBB2 (HER2) Mutasyonu ve Amplifikasyonu	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Yeni Nesil Dizileme Analiz Algoritması	22
3.1.1. Likit Biyopsiden ccfDNA İzolasyonu	22
3.1.2. Hedef Zenginleştirme	22
3.1.3. Kütüphane Oluşturulması	23
3.1.4. Klonal Amplifikasyon	23
3.1.5. Yeni Nesil Dizileme	23
3.1.6. Data Analizi ve Varyant Tespiti	23
3.1.7. Biyoinformatik Analiz	24
3.1.8. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	39
8. EKLER	46
8.1. Ek 1. Etik Kurul Raporu	46
9. ÖZGEÇMİŞ	47

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Akciğer kanserinde semptom ve bulgular	4
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü 2015 akciğer kanseri sınıflandırması	7
Tablo 3. Tümör, nod ve metastaz evreleme sisteminin (TNM) sekizinci versiyonuna göre tanımlar	9
Tablo 4. TNM sınıflamasına göre akciğer kanseri evreleri	10
Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	25
Tablo 6. Genetik mutasyonların detaylı listesi	25
Tablo 7. NGS sonucuna göre ilaç duyarlılıkları	26
Tablo 8. Birinci basamak tedavi	27
Tablo 9. İkinci basamak tedavi	27
Tablo 10. Sağ kalım oranları	27
Tablo 11. Tümör alt tipine göre sağ kalım oranları	28
Tablo 12. NGS sonucu negatif ve pozitif olanlarda bir yıl içerisinde progresyon görülme oranları	28
Tablo 13. NGS sonucu negatif ve pozitif olanlarda altı aylık ve bir yıllık sağ kalım oranları	29
Tablo 14. Gruplara göre progresyon görülme oranları	30
Tablo 15. Gruplara göre altı aylık ve bir yıllık sağ kalım oranları	31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. KHDAK kanserinde evrelere göre cerrahi sonrası 5 yıllık sağ kalım oranları	11
Şekil 2. KHDAK’de en sık görülen onkojenikdriver mutasyonlar	13
Şekil 3. EGFR aracılı sinyal yolağı	15
Şekil 4. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) etki mekanizması	16
Şekil 5. TKİ direnç mutasyonları	17
Şekil 6. ALK rearranjmanı	18
Şekil 7. Progresyonsuz sağ kalım süresi	28
Şekil 8. NGS sonucu negatif ve pozitif olanlarda aylara göre sağ kalım oranları	29
Şekil 9. Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım süresinin dağılımı	30
Şekil 10. Bir yıllık sağ kalım oranlarının gruplar arasında aylara göre dağılımı	31



KISALTMALAR LİSTESİ

AGANTEM	: Adana Genetik Hastalıklar Tane ve Tedavi Merkezi
ATP	: Adenozin Trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EBN	: Elektro Manyetik Navigasyon Diagnostik Bronkoskopi
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ERBB2	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
FISH	: Floresan in Situhibridizasyon
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KT	: Kemoterapi
MET	: Mezenkimal Epitelyal Geçiş Geni
MR	: Manyetik Rezonans
NGS	: Yeni Nesil Dizileme
OFB	: Oto Floresan Bronkoskopi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
SCC	: Skuamöz Hücreli Karsinom
SPSS	: Statistic Package For Social Sciences
SRT	: Stereotaktik Radyoterapi
TGF	: Tümör Büyüme Faktörü
TKİ	: Tirozin kinaz İnhibitörleri
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
TTİA	: Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
VATS	: Video AssistedThoracic Surgery

ÖZET

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomunda Yeni Nesil Dizileme Yöntemi İle Tedavi ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tedavisinde hedefe yönelik tedavi ajanları konvansiyonel tedavinin yanı sıra sıklıkla uygulanmaktadır. Bu çalışmada KHDAK'nin olası patogenezinde rol alan mutasyonların NGS ile tespiti ve prediktif özelliğe sahip hedef mutasyonlara yönelik uygun tedavi seçenekleri ile sitotoksik tedavi alan olguların bir yıllık izlemde progresyon ve sağ kalım üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İleri evre KHDAK olan 100 hasta çalışmaya dahil edildi ve bu hastaların gene profilleri kayıt edildi. Hastalar hedefe yönelik tedavi ve klasik kemoterapi olarak aldıkları tedaviye göre gruplandırıldı. Bir yıllık izlemde progresyon görülme oranları, progresyonsuz sağ kalım süreleri ve sağ kalım süreleri incelendi.

Bulgular: EGFR mutasyonu %26 oranında saptandı. Bir yıllık sağ kalım oranı %53,1 idi. Hedefe yönelik tedavi alanlarda ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi 11 ay, klasik kemoterapi alanlarda 7 aydı ($p=0,001$). Mutasyon saptanmayıp klasik kemoterapi alanlarda bir yıl içerisinde progresyon görülme oranı %77,6, hedefe yönelik tedavi alanlarda %61,1 ve direnç nedeniyle klasik kemoterapi alanlarda %94,6 idi.

Sonuç: Hedefe yönelik tedaviler klasik kemoterapi kombinasyonları ile karşılaştırıldığında küçük hücreli dışı akciğer kanserinde bir yıllık izlemde progresyonsuz sağ kalım süresini uzatmakta ve progresyon gelişme oranını azaltmaktadır. İleri Evre KHDAK tedavi öncesi gen analizi yapılması ve hedefe yönelik ilaçlar ile tedavinin kişiselleştirilmesi hastalarda sağ kalım üzerine olumlu etki sağlamaktadır.

Anahtar sözcükler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, Hedefe yönelik tedavi, Tirozin kinaz inhibitörü

ABSTRACT

Evaluation of Treatment and Treatment Results in Non-Small Cell Lung Carcinoma by New Generation Sequencing

Aim: Targeted therapeutic agents are frequently used in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) in addition to conventional treatment. In this study, it was aimed to detect the mutations involved in the possible pathogenesis of NSCLC by NGS and to compare the effects of appropriate treatment options for predictive target mutations and cytotoxic treatment on progression and survival at one-year follow-up.

Materials and Methods: 100 patients with advanced NSCLC were included in the study and their profiles were recorded. The patients were grouped according to the targeted treatment and classical chemotherapy. At one-year follow-up, rates of progression, survival and progression-free survival were evaluated.

Results: EGFR mutation was detected in 26% of the patients. The one-year survival rate was 53.1%. The median progression-free survival was 11 months in the targeted treatment group and 7 months in the conventional chemotherapy group ($p = 0.001$). The rate of progression in one year was 77.6% in the conventional chemotherapy group and 61.1% in the targeted treatment group.

Conclusion: Targeted therapies prolong the progression-free survival and decrease the rate of progression in non-small cell lung cancer in one year follow-up compared to conventional chemotherapy combinations. Advanced stage NSCLC pre-treatment gene analysis and targeted personalization of treatment with the drug has a positive effect on survival in patients.

KeyWords: Non-small cell lung cancer, Targeted therapy, Tyrosine kinase inhibitor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri(KHDAK) akciğer kanseri olgularının büyük çoğunluğunu oluşturur ve bu olguların çoğu tanı anında ileri evre hastalığa sahip olup, prognoz oldukça kötü seyretmektedir. Akciğer kanserli hastaların tedavisi, hücre tipine (küçük hücreli veya dışı), tümörün evresine, moleküler özelliklerine ve hastanın genel durumunun değerlendirilmesine bağlıdır. KHDAK’de birçok prognostik faktör belirlense de, bunların hiçbiri henüz tedavi seçeneğini belirlemede kullanılamamaktadır.

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalar için tedavinin hedefleri, sağkalımı uzatmak, yaşam kalitesinin mümkün olduğunca arttırmak ve tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirmektir. Sitotoksik kemoterapi ajanları, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler ileri evre KHDAK’de sistemik tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. İleri evre KHDAK’li olgularda kemoterapi temel tedavi şekli olmakla birlikte bazı hastalarda palyatif amaçlı olarak radyoterapi de uygulanabilmektedir. Kemoterapi rejimi olarak platin ile birlikte yeni jenerasyon kemoterapötik ajanların (gemsitabin, taksanlar ve vinorelbin) kombine kullanımı sağ kalımda anlamlı iyileşmeler sağlamaktadır.¹ Randomize çalışmalar ve meta analizler, cisplatin bazlı kemoterapinin ileri evre küçük-hücreli-dışı akciğer kanseri (KHDAK) yaşam süresini uzattığını göstermiştir.² Ancak mevcut sitotoksik ajanların toksisiteleri ile birlikte bu grup hastaların ileri yaş grubunda yer almaları tedavide daha etkin, ancak daha az toksik olan yeni tedavi yöntemlere gereksinim duyulmasına sebep olmuştur.

KHDAK’de çok yönlü etki edebilen onkojenlerin varlığı ortaya konmuştur: Kras, EGFR, PI3K veya EML4-ALK gen füzyonu mutasyonlarının tamamı olmasa da büyük çoğunun adenokarsinomlarda bulunduğu gösterilmiştir.³ Akciğer kanserinin biyolojisinin daha iyi anlaşılması tümör hücreleri üzerinde yeni hedeflerin tanımlanmasına ve onkogenezi, spesifik olarak tümör baskılayıcı genleri, büyüme faktörü reseptörleri veya anjiyogenezi hedef alan yeni ilaçların gelişmesine yol açmıştır. Spesifik bir yolak ve/veya popülasyonu hedef alan yeni ilaçların; hem terapötik indeksleri daha güçlüdür hem de tedaviden en fazla fayda görecektir hasta popülasyonunu seçme imkânı sağlamaktadırlar. Hedefe yönelik tedaviler, etki mekanizmalarına göre

farklı gruplara ayrılırlar. Hedef tedavide kullanılan ajanlar büyüme faktörlerinin sinyal kaskadını bloke ederek, anjiyogenezi inhibe ederek veya sinyal transdüksiyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Hedefe yönelik tedavide kullanılan moleküllerin klasik kemoterapi ilaçları ile karşılaştırıldığında progresyon ve sağ kalım üzerine olumlu etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İlaç etkinliği, yan etki, toksik etkiler ve maliyetler nedeniyle hastalarda tedavi seçilmesinde tümörlerin moleküler profili önem arz etmektedir.

Bu çalışmada KHDAAK'nin olası patogenezinde rol alan mutasyonların yeni nesil dizileme(NGS) ile tespiti ve prediktif özelliğe sahip hedef mutasyonlara yönelik uygun tedavi seçenekleri ile sitotoksik tedavi alan olguların bir yıllık izlemde progresyon ve sağ kalım üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. 2018 yılında ABD’de 234,030 yeni akciğer kanseri olgusu tespit edilirken bunların 154,050’si ölümlle sonuçlanmıştır.⁴ 2015 yılı kanser istatistiklerine göre ülkemizde akciğer kanseri, tüm yaş guruplarındaki erkeklerde % 21’lik oran ile en sık görülen kanseri türü iken, %5,1’lik oran ile kadınlarda görülen kanserler arasında beşinci sırada yer almıştır. Akciğer kanseri hem erkekler hem de kadınlar arasında en yaygın kanser mortalite nedeni olmakla birlikte erkeklerde daha sık görülmektedir. Ancak ilerleyen yıllarda akciğer kanseri sıklığının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olacağı tahmin edilmektedir. Bu durum artan sigara alışkanlığı ve kadınların daha duyarlı olmaları ile açıklanmaktadır. Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 60-70’li yaşlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde sıklığı daha azdır, 50 yaş altında % 5-10 sıklıkta görülmektedir.^{5,6}

Sigara içimi ve sigara dumanına maruziyet olguların %90’ından fazlasında sorumludur. Sigara içenlerde akciğer kanserine bağlı ölüm içmeyenlere göre yüksek oranda görülmektedir. Diğer risk faktörleri arasında yaş, ırk, cinsiyet, asbest, iyonize radyasyon, karsinojen kimyasal madde ve minerallere maruziyet yer almaktadır.⁷ Bunların dışında genetik yatkınlık akciğer kanseri gelişimi için risk faktörü olarak görülmektedir. Akciğer kanseri görülen bir bireyin birinci derece akrabalarında sigara içsin veya içmesin akciğer kanserine yakalanma riskinin 2,5 kat arttığı gösterilmiştir.⁸

Hücre döngü biyolojisi ve apoptozunu etkileyen çeşitli moleküler ve genetik değişiklikler akciğer kanseri gelişimi ile ilişkilidir. Bunlar arasında mutasyonlar, ras, c-erb B2, bcl-2 ve myconkogenlerinin aşırı ekspresyonu ve tümör supresor genler p53, retinoblastom ve p16 kaybı bulunmaktadır. Ayrıca telomeraz aktivitesi, EGFR, PDGFR, VEGF gibi faktörlerin ekspresyonu tümörün transformasyonu ve proliferasyonu açısından önemlidir.^{9,10}

2.1. Semptom ve Bulgular

Akciğer ve bronş sisteminin ağrı duyusundan yoksun olması, nonspesifik semptomlarla seyretmesi ve genellikle ilk semptom olan öksürüğün sigara içen hastalar tarafından önemsenmeme nedeniyle akciğer kanseri tanısı çoğunlukla ileri evrelerde

konulmaktadır. Akciğer kanseri tanılı hastaların % 90'dan fazlası başvuru sırasında lokal, bölgesel, metastatik veya tümörün sistemik etkilerine bağlı semptomatiktir. Semptomlar kitlenin bölgesel büyümesi ile ilgili olabileceği gibi, metastaz ve paraneoplastik sendromlara da bağlı olarak değişkenlik gösterir (Tablo 1). Supraklaviküler lenfadenopati, Horner sendromu, plevralefüzyon, lokalize hışırtı (wheezing), hepatomegali, kaşeksi, lokalize kemik hassasiyeti, periferik motor veya sensöriyel nöropati fizik muayenede saptanabilecek bulgulardır.¹¹

Tablo 1. Akciğer kanserinde semptom ve bulgular¹¹

Semptom ve bulgular	Sıklık (%)	Neden
Öksürtük	75	Hava yolu obstrüksiyonu, enfeksiyon, akciğer kompresyonu
Kilo kaybı	68	İlerlemiş kanser, karaciğer metastazı
Dispne	58-60	Büyük hava yolu obstrüksiyonu, plevral efüzyon, diyafragma paralizisi
Göğüs ağrısı	45-50	Toraks duvarı invazyonu, brakial pleksus tutulumu
Hemoptizi	29-35	Hava yolunun tümör ile invazyonu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazı
Çomak parmak	20	Tırnak köktü ve uzun kemiklerde, periost reaksiyonu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, yeni kemik oluşumu
Ses kısıklığı	5-18	Rekürren larengeal sinir tutulması
Vena Kava Süperior sendromu	4	Vena Kava Süperior' a bası veya invazyon
Disfaji	2	Özefagus basısı
Stridor	2	Trakea obstrüksiyonu

2.2. Tanı

Tümörün görüntülenmesi akciğer kanserinde en önemli tanı yöntemidir. Hastanın semptom ve bulgularının laboratuvar ve radyolojik tetkikler ile desteklemek hastalık tanısının konması için gereklidir. Bu amaçla çeşitli görüntüleme ve örnekleme yöntemleri kullanılmaktadır.

2.2.1. Direkt Grafi

İlk yapılması gereken radyolojik inceleme akciğer grafisidir. Soliter pulmoner nodül, pnömonik infiltrasyon, atelektazi, hiler dolgunluk, mediastinal genişleme, plevral sıvı, lokalize saydamlık artışı gibi görüntüler direk grafide saptanabilir.¹²

2.2.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografide (BT) tümörün genel yapısı ve dağılımı, hiler bölge ve mediastinal tutulum ile bu bölgedeki lenfadenopatiler, büyük damar ve kalp invazyonu, göğüs duvarı tutulumu, plevralefüzyon varlığı hakkında bilgi edinilebilir. BT tümörün gerek evrelemesinde gerekse cerrahisi için gerekli önemli ipuçlarını göstermesi açısından önemlidir.¹³

2.2.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme

Yumuşak dokularda daha iyi görüntüye sahip olması, birçok planda kesit alması gibi özellikleri nedeniyle mediasteninin, süperiorsulkusun, göğüs duvarının, kalp ve büyük damarların, diyafragma ve spinal kanalın daha ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlar. Ancak akciğer parankimi hakkında BT kadar iyi bilgi vermemesi ve daha pahalı olması dezavantajlarıdır

2.2.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) anormal kitle tespiti ve evreleme amaçlı kullanılmaktadır.¹⁴ Yanlış pozitif (pnömoni, granuloma, sarkoidoz , tüberküloz, aspergilloz, histoplazmoz, inflamasyon, pulmoner hamartom veya bronşiektazi ve atelektazi gibi inflamatuvar cevaplar) ve yanlış negatif (atipik karsinoid, 1cm ve altındaki KHDAK, bronkoalveolar karsinom gibi) sonuçlar alınabilmektedir. Pahalı ve yaygın olmaması önemli bir dezavantajıdır.¹⁵

2.2.5. Bronkoskopi

Bronkoskopi, endoskopik bir işlemdir ve akciğer kanserine histopatolojik olarak tanı konmasına olanak sağlar. Santral yerleşen ve endobronşiyal komponenti olan tümörlerde tanı değeri % 90'ın üzerindeyken, periferik lezyonlarda tanı değeri % 40'a kadar düşmektedir. Lezyondan direkt biyopsi, bronş içi yıkama ve fırçalama ile hücre elde edilmesi, transbronşiyal biyopsi ile parenkim içi kitleden ince iğne ile doku alınması yapılabilen işlemlerdendir. Fiberoptik ve rijid olmak üzere iki tipi mevcuttur. Günümüzde video bronkoskop ve endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), otofloresan

bronkoskopi (OFB), elektro manyetik navigasyon diagnostik bronkoskopi (ENB) gibi çeşitleri de kullanılmaktadır.¹⁶

2.2.6. Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİA)

BT veya ultrasonografi eşliğinde yapılan bir biyopsi yöntemidir. Periferik tümörlerin tanısında önemli bir tanı aracıdır. Kanama ve pnömotoraks gibi komplikasyonlar ile karşılaşılabilir.¹⁷ TTİA yönteminin malign lezyonlarda tanı oranı % 75-100 arasındadır. Fakat benign lezyonlarda aynı başarıya sahip değildir. % 25-90 arasındadır.¹⁸

2.2.7. Mediastinoskopi

Bu işlem ile mediastinoskop ya da video-mediastinoskop adı verilen bir alet yardımıyla, mediastendeki lenf bezleri ve kitlelerden biyopsi alınır. Genel anestezi altında gerçekleştirilen cerrahi bir işlemdir.¹⁹ Tanısal kullanım dışında neo-adjuvan tedavi alacak hastalarda evreleme amacıyla da kullanılmaktadır.

2.2.8. Torakoskopi

Torakskavitesi içine girilerek lezyonlardan biyopsi almak, plevral sıvıyı boşaltmak gibi amaçlar için kullanılan cerrahi bir yöntemdir.²⁰ Yirmi iki farklı çalışmadan elde edilen veriler temelinde medikal torakoskopinin malign plevral sıvılar için toplam tanı oranı % 92,6 olarak bulunmuştur.

2.2.9. Video Yardımlı Göğüs Cerrahisi (Video Assisted Thoracic Surgery, VATS)

Hem tanı hem tedavi amacıyla kullanılabilen endoskopik cerrahi bir işlemdir. Günümüzde oldukça popülerdir. Bu teknikle lobektomi, pnömonektomi gibi açık cerrahide yapılan hemen hemen tüm işlemler rahatlıkla uygulanabilmektedir. Hasta konforu, postoperatif ağrı ve kozmetik açıdan sonuçları oldukça iyidir.²¹ %96 oranında tanısal değeri olduğu bildirilmiştir.²²

2.2.10. Torakotomi

Minimal invazif yöntemler ile tanı konulamayan hastalarda en son çare olarak torakotomi ile kitleden direkt biyopsi ve evresine göre yapılması gereken cerrahi rezeksiyon uygulanabilir.²³ Tanısal değeri % 87 olarak bildirilmiştir.²⁴

2.3. Histopatolojik Sınıflandırma

Prognozu belirlemek ve tedavi planı yapabilmek için akciğer kanserinde patolojik sınıflandırma önem arz etmektedir. Primer akciğer kanserleri hücre tipi açısından geleneksel olmak üzere küçük hücreli akciğer karsinomu ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) iki ana gruba ayrılmaktadır. Major tipler olan skuamöz hücreli karsinom (SCC), adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom; küçük hücreli dışı akciğer karsinomu grubu içerisinde yer almaktadır.²⁵ Dünya Sağlık Örgütü 2015'te akciğer kanseri tanı ve tedavisindeki gelişmelere paralel olarak yenilenmiş bir akciğer kanseri sınıflaması oluşturmuştur (Tablo 2).²⁶

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü 2015 akciğer kanseri sınıflandırması

1. Epitelyal Tümörler:
Adenokarsinom
Lepidik adenokarsinom
Asiner adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Mikropapiller adenokarsinom
Solid adenokarsinom
İnvaziv müsinöz adenokarsinom
Mikstinvaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom
Kolloid adenokarsinom
Fötal adenokarsinom
Enterik adenokarsinom
Minimal invaziv adenokarsinom
Non-müsinöz/Müsinöz
Preinvaziv lezyonlar
Atipik adenomatöz hiperplazi
Adenokarsinoma in situ
Non-müsinöz/Müsinöz
Skuamöz hücreli karsinom
Keratinizeskuamöz hücreli karsinom
Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
Preinvaziv lezyon
Skuamöz hücreli karsinom in situ
Nöroendokrin tümörler
Küçük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Tablo 2'nin devamı

Karsinoid tümör
Tipik karsinoid tümör
Atipikkarsinoid tümör
Preinvaziv lezyon
Diffüziyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
Büyük hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinom
Sarkomatoid karsinomlar
Pleomorfik karsinom
İgisi hücreli karsinom
Dev hücreli karsinom
Karsinosarkom
Pulmonerblastom
Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar
Lenfoepitelyoma-benzeri karsinom
Nutkarsinomu
Tükürük bezi tipi tümörler
Muko epidermoid karsinom
Adenoid kistik karsinom
Epitelyal myoepitelyal karsinom
Pleomorfik adenom
Papillomlar
Skuamöz hücreli papillom
Egzofitik/inverted
Glandüler papillom
Mikstskuamöz hücreli ve glandüler papillom
Adenomlar
Sklerozan pnömositom
Alveolar adenom
Papiller adenom
Müsinöz kist adenom
Müsinözgland adenomu
2. Mezenkimal Tümörler
Pulmoner hamartom
Kondrom
PEComatöz tümörler
Lenfanjiioleiomiyomatozis
PEComa, benign
Şeffaf hücreli tümör
PEComa, malign
Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör
Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis
İnflamatuvar myofibroblastik tümör
Epiteloid hemanjiyotelyoma
Plöropulmoner blastom
Sinoviyal sarkom
Pulmoner arter intimal sarkomu
EWSR1-CREB1 translokasyonu ile giden pulmoner mikroid sarkom
Myoepitelyal tümörler
Myoepitelyoma
Myoepitelyal karsinom
3. Lenfositik Tümörler
Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfoması
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Lenfomatoid granülomatozis
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

Tablo 2'nin devamı

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis
Erdheim-Chester hastalığı
4. Ektopik Orijinli Tümörler
Germ hücreli tümörler
Teratom, matür
Teratom, immatür
İntrapulmoner timoma
Melanom
Menenjiom, sınıflandırılmayan
5. Metastatik Tümörler

2.4. Evreleme

KHDAK'inde tedavi yaklaşımın temelini doğru yapılmış evreleme oluşturmaktadır. Akciğer kanserinde evreleme, hastalarda en uygun tedavinin belirlenmesi, hastaların prognozlarının tahmin edilmesi ve temel bir tedaviden sonra uygulanacak yardımcı (adjuvan) tedavinin belirlenmesinde temel öneme sahiptir. Akciğer kanserinin evrelemesinde en sık Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır. Günümüzde bu sistemin 2017 yılında güncellenen 8. Versiyonu kullanılmaktadır (Tablo 3).²⁷

Tablo 3. Tümör, nod ve metastaz evreleme sisteminin (TNM) sekizinci versiyonuna göre tanımlar.²⁷

Primer Tümör (T)	
T _X	Primer tümörün saptanamaması veya Balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin varlığı ile ispat edilen, ancak görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile saptanamayan tümör
T ₀	Primer tümör bulgusu yok
T _{is}	Karsinom <i>in situ</i>
T ₁	En geniş çapı ≤3 cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örneğin: ana bronşta olmayan)
T _{1a} mi	Minimal invaziv (mi) adenokarsinoma
T _{1a}	En geniş çapı ≤1 cm olan tümör
T _{1b}	En geniş çapı >1 cm ancak ≤2 cm olan tümör
T _{1c}	En geniş çapı >2 cm ancak ≤3 cm olan tümör
T ₂	>3 cm fakat ≤5 cm veya Aşağıdaki özelliklerden en az biri ile birlikte olan tümör -- Karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronş tutulumu var ancak karina tutulumu yok -- Visseral plevra invazyonu var -- Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin bir kısmını veya tümünü içeren tümör
T _{2a}	En geniş çapı >3 cm ancak ≤4 cm olan tümör
T _{2b}	En geniş çapı >4 cm ancak ≤5 cm olan tümör
T ₃	En geniş çapı >5 cm ancak ≤7 cm olan tümör veya göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal plevra'dan herhangi birini direkt olarak invaze eden tümör veya Aynı lobda ayrı nodül(eri) olan tümör

Tablo 3'ün devamı

T ₄	>7 cm tümör veya Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör veya aynı taraf farklı lobda ayrı tümör nodül(leri) bulunması
Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu (N)	
N _x	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N ₀	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N ₁	İpsilateralperibronsiyal ve/veya ipsilateralhiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direk invazyon
N ₂	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N ₃	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz
Uzak Metastaz (M)	
	Uzak metastaz
M _{1a}	Karşı akciğerde ayrı tümör nodül(leri); tümörle birlikte plevral ya da perikardiyal nodül(ler) ya da malign plevral ya da perikardiyal efüzyon
M _{1b}	Ekstratorasik tek metastaz
M _{1c}	Ekstratorasik bir ya da daha fazla organda multipl metastaz

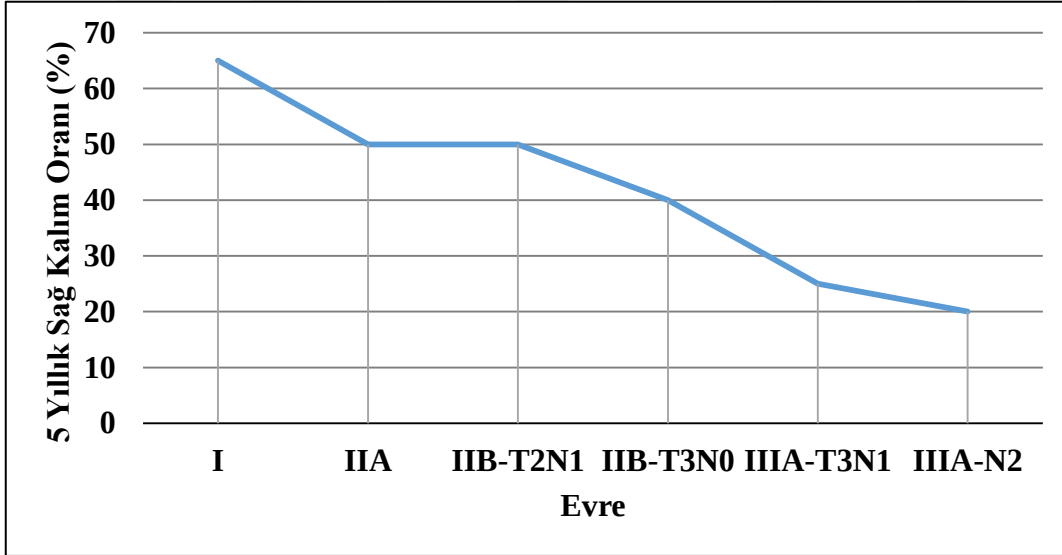
Tablo 4. TNM sınıflamasına göre akciğer kanseri evreleri

	T	N	M
Okült karsinom	T _x	N ₀	M ₀
0	T _{is}	N ₀	M ₀
IA1	T _{1a} mi	N ₀	M ₀
	T _{1a}	N ₀	M ₀
IA2	T _{1b}	N ₀	M ₀
IA3	T _{1c}	N ₀	M ₀
IB	T _{2a}	N ₀	M ₀
IIA	T _{2b}	N ₀	M ₀
IIB	T _{2a}	N ₁	M ₀
	T _{1b}	N ₁	M ₀
	T _{1c}	N ₁	M ₀
	T _{2a}	N ₁	M ₀
	T _{2b}	N ₁	M ₀
	T ₃	M ₀	M ₀
IIIA	T _{1a}	N ₂	M ₀
	T _{1b}	N ₂	M ₀
	T _{1c}	N ₂	M ₀
	T _{2a}	N ₂	M ₀
	T _{2b}	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀
IIIB	T _{1a}	N ₃	M ₀
	T _{1b}	N ₃	M ₀
	T _{1c}	N ₃	M ₀
	T _{2a}	N ₃	M ₀
	T _{2b}	N ₃	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
	T ₄	N ₂	M ₀
IIIC	T ₃	N ₃	M ₀
	T ₄	N ₃	M ₀
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M _{1a}
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M _{1b}
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M _{1c}

2.5. Tedavi

2.5.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Tümör histolojisi, hastalığın evresi ve yaş, pulmoner fonksiyonlar ve komorbiditeler gibi hasta ile ilişkili spesifik özellikler, akciğer kanserlerinde tedavi kararında önemlidir. Evreleme, tedavi seçeneklerini belirlemede ve prognozun ön görülmesinde en önemli aşamadır.²⁸ Ayrıntılı bir evreleme yapılmasına rağmen klinik evre ve patolojik evre uyumu % 50-60 olarak bildirilmektedir.²⁹ Küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) 5 yıllık sağkalım %18'dir, evre 1 ve 2, anatomik rezeksiyon uygulanan hastalarda ise sağkalım %60-80 olmaktadır.³⁰ Şekil 1'de cerrahi sonrası evrelere göre 5 yıllık sağ kalım oranları görülmektedir. Mediasten invazyonu olmayan nonmetastatik evre 1 ve 2 hastalar eğer klinik olarak cerrahiye uygunsa, standart tedavi yaklaşımı; cerrahidir.^{28,30} Bölgesel tedavi planlanan tüm hastalarda operasyon öncesi kardiyopulmoner risk değerlendirilmelidir. Hastanın volüm küçültücü cerrahi ile birlikte kitleye yönelik anatomik rezeksiyona uygun olup olmadığı belirlenmelidir.^{28,31}



Şekil 1. KHDAK kanserinde evrelere göre cerrahi sonrası 5 yıllık sağ kalım oranları³²

Evre 1 ve 2 küçük hücre dışı akciğer kanserinde ayrıntılı bir evreleme ve operasyon öncesi değerlendirmeden sonra uygun hastada seçkin ve temel tedavi cerrahi rezeksiyondur.²⁸ Genellikle erken evre KHDAK'lı hastada optimal cerrahi prosedür lobektomidir. Erken evre hastalıkta video eşlikli torakoskopik cerrahi (VATS), açık

torakotomiye alternatif bir yöntemdir, ayrıca evre 1 tümörlerde seçkin yaklaşımdır.³⁰ Lobektominin teknik olarak güç olduğu proksimal yerleşimli tümörlerde pnömonektomi yerine sleeve rezeksiyonlar tercih edilmektedir. Komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi yaklaşımı kabul etmeyen, periferik yerleşimli lezyonu olan evre 1 hastalarda stereotaktik radyoterapi (SRT) seçkin yaklaşımdır. Rezeksiyon yapılan tüm patolojik evre 2 hastalarda, 4 cm ve üzerinde evre 1B hastalarda adjuvan kemoterapi (KT) endikasyonu vardır.³³ Eşlik eden komorbiditeler, operasyon sonrası iyileşme dönemi, adjuvan KT planlanırken göz önünde bulundurulmalıdır. Adjuvan kemoterapide platin bazlı kemoterapiler önerilmektedir, üzerinde en fazla çalışılmış olan KT protokolü vinorelbin + sisplatin kombinasyonudur.³⁴ Hedefe yönelik tedaviler yada immünoterapilerin adjuvan tedavi uygulamasında günümüzde yeri yoktur.³⁰

Rezeksiyona uygun lokal ileri evre hastalıkta, patolojik evrelemede mediastinal lenf bezi tutulumu saptanmadıysa ve R0 rezeksiyon yapılabileceği ön görülüyorsa evre 1 ve 2 hastalıkta olduğu gibi primer tümörün rezeksiyonudur.²⁸ Rezeksiyona uygun olmayan evre 3A ve 3B hastalarda tercih edilen tedavi yaklaşımı eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapidir. Eş zamanlı tedavi yaş ve/veya komorbiditeler nedeniyle uygun değilse ardışık K-RT önerilir. Tedavide uygun KT seçeneği, uygulanmaması yönünde kontrendikasyon yoksa sisplatinli kombinasyonlardır, tek başına radyo duyarlaştırıcı olarak karboplatin kullanımı yönünde kanıt yetersizdir.²⁸

Evre 4 KHDAK'de tedavi hedefi; yaşam kalitesini bozmadan, tedaviye bağlı yan etkileri en az düzeyde tutarak yaşam süresini uzatmaktır. Hastalığın yaygınlığı, metastaz sayı ve bölgesi, metastaz ile ilişkili semptom varlığı, Skuamoz, non-skuamoz histoloji, adenokarsinomlu olguda sürücü mutasyon varlığı, epidermal büyüme faktörü reseptörü, anaplastik lenfomakinaz, ROS1 varlığı, tümörde yüksek düzeyde programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (PD-L 1) ekspresyonu tedaviyi yönlendiren özelliklerdir.³⁵

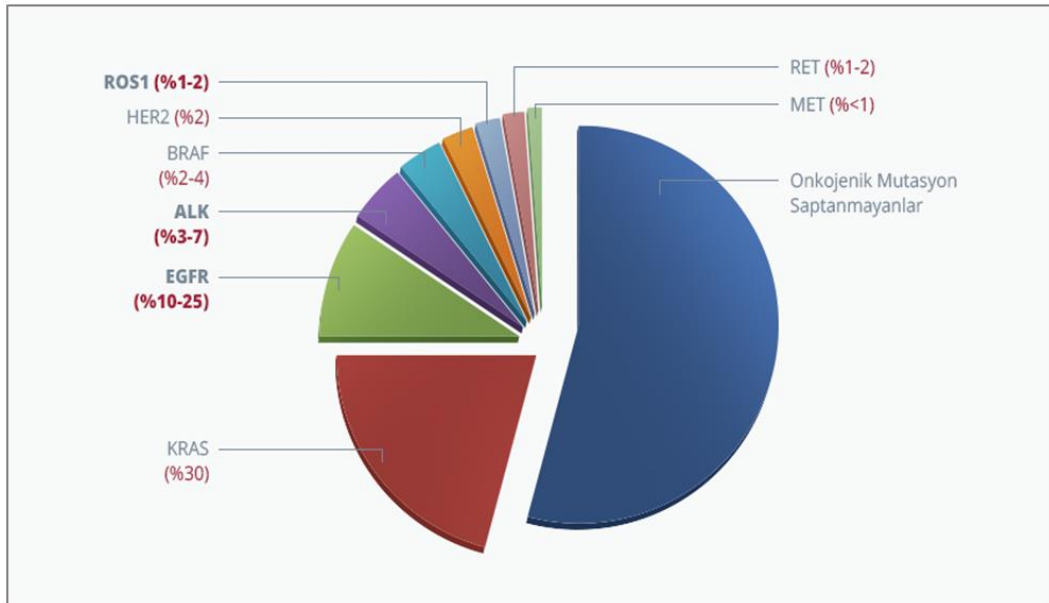
Akciğer kanserli hastalarda moleküler yolakların, sürücü mutasyonların ortaya konması, tedavide büyük çığır açmış ve ilk aşamada uygulanan hedefe yönelik tedavilerin birinci aşamada kullanılması ile kemoterapiye göre progresyonsuz sağkalımda belirgin uzama elde edilmiştir.²⁸

Oligometastatik hastada primer tümör eğer potansiyel olarak rezeksiyona uygun ise, öncelikle PET-BT, invaziv mediastinal evreleme ve kraniyal MR ile ayrıntılı bir

değerlendirme yapılmalıdır uygun hastalar ilk seçenek tümör rezeksiyonudur. Multiplprimer akciğer kanseri varlığında her tümör ayrı ayrı evrlenir.³⁶

2.5.2. Akciğer Kanserinde Klinik Önele Sahip Mutasyonlar ve Hedefe Yönelik Tedavi

Akciğer kanseri biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile onkogenezi, spesifik olarak tümör baskılayıcı genleri, büyüme faktörü reseptörleri veya anjiyogenezi hedef alan yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Çoklu yönlü etki edebilen onkojenlerin varlığı ortaya konmuştur: Kras, EGRF, PI3K, raf domenleri veya EML4-ALK gen füzyonu mutasyonlarının tamamı olmasa da büyük çoğunun adenokarsinomlarda bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 2).³ Yeni geliştirilen ve spesifik bir yolak ve/veya popülasyonu hedef alan ilaçların; hem terapötik indeksleri daha güçlüdür hem de tedaviden en fazla fayda görecekle hasta popülasyonunu seçme imkanı sağlarlar. Hedef terapiler, etki mekanizmalarına göre farklı gruplara ayrılırlar. Hedef tedavide kullanılan ajanlar büyüme faktörlerinin sinyal kaskadını bloke ederek (küçük inhibitör moleküller veya monoklonal antikorlar), anjiyogenezi inhibe ederek (VEGF inhibitörleri, metalloproteinaz inhibitörleri, COX-2 inhibitörleri...) veya sinyal transdüksiyonunu inhibe ederek (antisens oligonükleotidler, farnesyl transferaz inhibitörleri...) etki gösterirler.



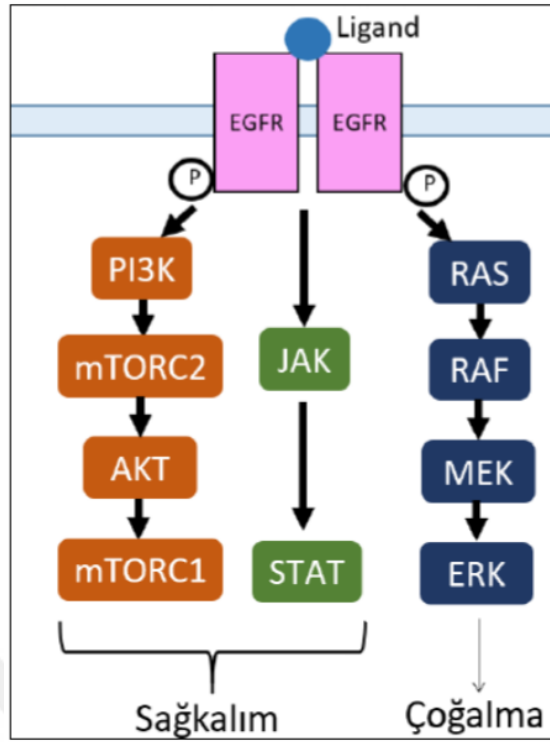
Şekil 2. KHDAC'de en sık görülen onkojenikdriver mutasyonlar³⁷

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde tümör dokusunda EGFR, ALK, ROS1 ve HER2 gibi reseptör tirozin kinaz genlerinde, RAS, RAF ve MEK1 gibi MapKinaz sinyal yolağı üyelerinde ve PIK3CA, AKT1 gibi PI3K/ Akt sinyal yolağındaki genlerde mutasyonlar gözlenmekte ve bunlar kanserleşme ile ilişkilendirilmektedir.³⁸ Genetik değişiklikler sonucu oluşan onkoproteinler, tirozin kinaz inhibitörleri ve monoklonal antikorlar gibi spesifik baskılayıcı moleküller ile hedef alınabilmekte sonuç olarak kanser gelişimindeki etkinlikleri durdurulabilmektedir.³⁹ Akciğer kanserinde genetik değişiklikler sonucu oluşan mutantepidermal büyüme faktörü reseptörleri Tirozin kinaz inhibitörleriyle baskılanması hedeflenmiş tedavilere en iyi örneklerden biridir. Diğer taraftan birçok kanserde olduğu gibi akciğer kanserinde de KRAS gen mutasyonu sonucu oluşan KRAS onkoproteinlerini baskılayacak efektif bir baskılayıcı olmaması sebebiyle prognoz kötü yönde ilerlemektedir.⁴⁰

Büyüme faktörleri ve reseptörleri sinyal iletimi tümörlerin büyümesinde yer almaktadır. Büyüme faktörlerinin ve sinyal iletim sistemin inhibisyonu, akciğer kanseri tedavisinde ilgi çekici bir yöntemdir. Reseptör sisteminin blokajı, ligandın nötralize edilmesi, ligandın bağlanmasının inhibe edilmesi veya reseptör tirozin kinazlarının inhibisyonu ile olmaktadır. Klinik olarak en gelişmiş hedefe yönelik tedaviler, epidermal büyüme faktörü (EGF) / EGF reseptörü (EGFR) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) / VEGF reseptörü (VEGFR) sistemlerini içermektedir.

2.5.3. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü(EGFR), proliferasyon ve apoptozisi düzenleyen sinyallerin iletim yollarını kontrol eden hücre yüzey reseptörü tirozin kinazların ErbB ailesinin bir üyesidir.⁴¹ Hücre yüzeyinde monomerler olarak yer alan bu reseptörler hücre dışı bir sinyalin bağlanması ile aktive olurlar. Normal, dinlenme halindeki EGFR “bloke” bir durumdadır ve dimerize olamaz. Epidermal büyüme faktöründe, epiregulin ve transforming büyüme faktörü alfa (TGF- α)’nın bağlanması ile yapısal değişiklikler ve dimerizasyon meydana gelir. Böylelikle hücre içi tirazinkinaz ve EGFR aracılı sinyal iletimi aktive olur. Devam eden bu hücre içi olaylar, hücre çoğalması, invazyon, metastaz, anjiyogenez ve azalmış apoptozise neden olur (Şekil 3).

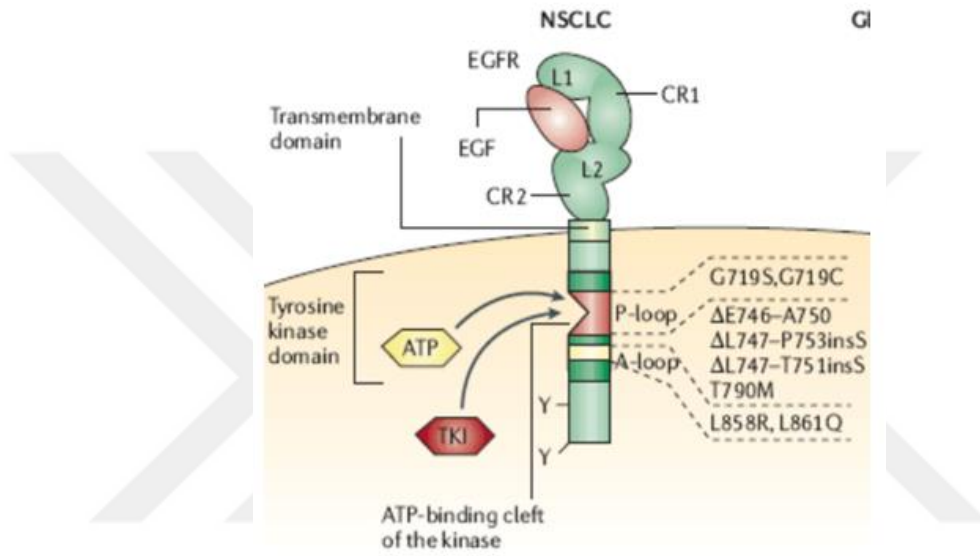


Şekil 3. EGFR aracılı sinyal yolağı⁴²

EGFR ekspresyonu pek çok kanserde görülmektedir. KHDAK’inde EGFR ekspresyonu %80 oranında görülmektedir ve kötü klinik sonuçlar ile ilişkilidir. EGFR’nin blokajı KHDAK ve diğer kanser hastalarında sağkalım dahil diğer klinik sonuçları da iyileştirme potansiyeline sahiptir. En sık bulunan EGFR mutasyonları ekzon 19 (E19del) delesyonları ve ekzon 21’deki (L858R) bir mutasyondur. Her iki mutasyon da tirozin kinaz yapısının aktivasyonu ile sonuçlanır ve her ikisi de erlotinib ve gefitinib gibi küçük moleküllu TKI’ lerine duyarlılık ile ilişkilidir. EGFR mutasyonlarından E19del ve L858R’nin prognostik etkisi net değildir. EGFR mutasyonlarından E19del ve L858R’in prediktif etkileri iyi tanımlanmıştır. Bu mutasyonlara sahip hastalar erlotinib ve gefitinibe belirgin olarak daha iyi yanıt vermektedir.

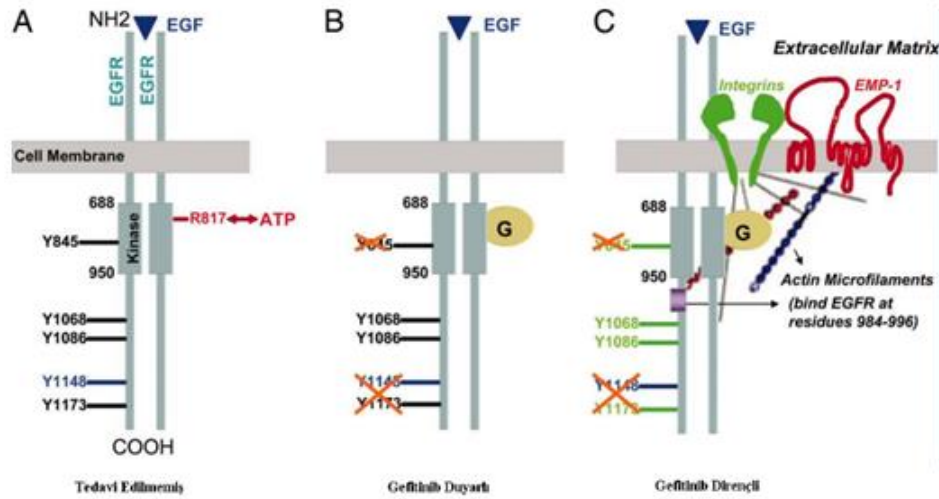
Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü’nü engellemenin bir yolu, ATP bağlayan yarığa girmek için ATP ile yarışan küçük bir moleküler molekül yaratmaktır. Bu yolla, reseptörün kinaz aktivitesi bloke edilir. Bu “tirozin kinaz inhibitörleri” (TKI’ler) diye adlandırılan gefitinib ve erlotinib’in geliştirilmesinin temelini oluşturur (Şekil 4). Yapılan çalışmalar bir grup hastada tirozin kinaz inhibitörlerinin başarısız olduğunu, başka bir grup hastada ise iyi sonuçlar elde edildiğini ortaya koymuştur. Tedaviye cevap

veren hastaların, kinazın ATP bağlayan bölgesi içinde ya da yakınında lokalize, aktive eden mutasyonlara sahip olduğu gösterilmiştir.⁴³ Bu aktive edilmiş EGFR mutantlarının kinaz aktiviteleri doğal tip EGFR moleküllerininkinden daha yüksektir.⁴⁴ Son dönemde, bu durumun, mutanın özünde var olan artmış bir katalitik potansiyelden değil, azalmış bir dimerizasyon aracılı aktivasyon eşiğine sahip olmasından kaynaklandığı gösterilmiştir.



Şekil 4. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) etki mekanizması⁴⁵

Erlotinib, afatinib ve gefitinib ATP bağlayıcı yarığa girmek için ATP ile bir yarış içindedirler. Bu mutasyonlar ATP bağlayıcı yarığın şeklini değiştirmesi sonucukinaz aktivitesini bloke eder. Bu mekanizma rezistant mutasyonların nasıl çalıştığını da açıklar; yarığın şeklini değiştirmesi ile, TKI'leri yarığa girmede daha fazla güçlük yaşarlar. Sonunda, TKI alan tüm hastalar direnç geliştirir (Şekil 5).⁴⁶ Olguların % 50'sinde EGFR TKI'larına direnç nedeni bir T790M mutasyonudur. T790M'de, threonine'nin yerini katalitik yarıқта methionine alır. Bu, bir uyum değişimine yol açar ve sonuçta ATP ile TKI arasındaki yarışın galibi ATP olur.⁴⁶



Şekil 5. TKİ direnç mutasyonları⁴⁷

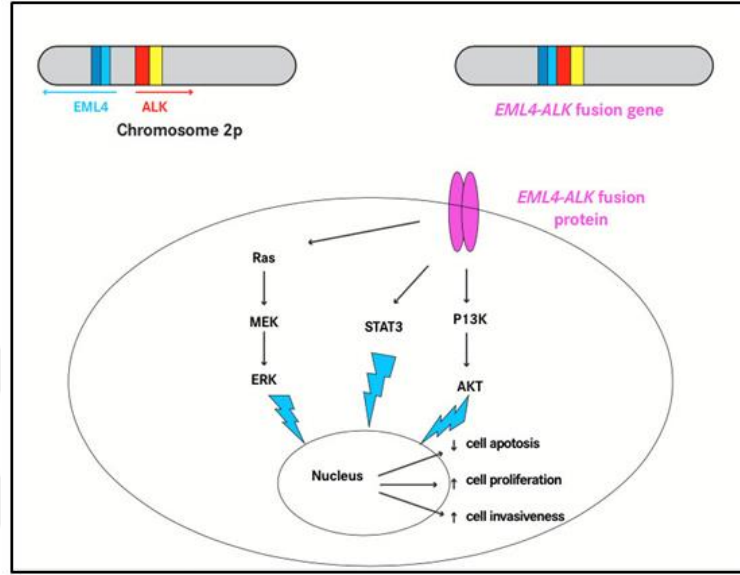
Mutasyon durumu TKİ'lere verilecek cevabın en önemli belirleyicisidir. Ayrıca, mutasyon-negatif KHDAK'lı hastalar konvansiyonel kemoterapiye TKİ uygulamasından daha iyi cevap verirler, ki bu da terapi bölümünü yönlendirmede mutasyon durumunu kullanmanın önemine işaret eder.⁴⁸

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü mutasyon analizi için başlangıç materyalleri genellikle tanısal örneklerde hala var olan materyallerdir. Bu EGFR analizi bronkoskopik biyopsilerden, periferik neoplazmaların santral biyopsilerinden ve primer tümörün cerrahi rezeksiyon örneklerinden elde edilen materyallerde gerçekleştirilebilir. Fakat ince iğne aspirasyon sitoloji ya da plevralefüzyon örnekleri de kullanılabilir.⁴⁹

2.5.4. ALK Rearranjmanı

Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık % 5'inde görülen ve ALK genini içeren bir dizi kromozomal değişikliklerdir. Bir tirozin kinaz inhibitörü olan ALK Enzim ilk olarak anaplastik büyük hücreli lenfomada t (2;5) (p23;q35) kromozom translokasyondan kaynaklanan kimerik bir protein olarak bulunmuştur. En sık kromozomal bir insersiyon olan EML4- ALK füzyon rearranjmanı şeklinde saptanır (Şekil 6).⁵⁰ ALK rearranjmanı saptanan hastalar krizitonib gibi tirozin kinaz inhibitörlerine yanıt verirler.⁵¹ Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle break-apart problemler kullanılması günümüzde "altın standart" saptama yöntemidir. ALK rearranjmanı saptanan hastalarda uygulanan krizotinibe ilk bir yıl içinde çoğunlukla

direnç gelişir.⁵² Krizotinibe direnç durumunda ya da krizotinibolere edemeyen hastalarda “ceritinib”, “alectinib” veya “brigatinib” gibi daha etkili tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.⁵³



Şekil 6. ALK rearranjmanı⁵⁴

2.5.5. ROS1 Rearranjmanı

İnsülin reseptör ailesinden bir tirozin kinaz reseptörü olan ROS1 genini içeren kromozomal değişikliklerdir. Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %1-2'sinde görülür. ROS1 rearranjmanı saptanan hastalar bir tirozin kinaz inhibitörü olan krizotinibe yanıt verir.⁵⁰ FISH, PCR, yeni nesil sekanslama gibi pek çok yöntem ile gösterilebilmektedir.⁵⁵ ROS1 rearranjmanı EGFR, KRAS ve BRAF diğer onkojenik değişikliklerle bir arada görülebilmektedir.⁵⁶ ROS1 rearranjmanı gösteren hasta grubunda da krizotinibe direnç gelişebilir. Bu hastaların “cabozantinib” gibi birden çok hedefi bulunan tirozin kinaz inhibitörlerine cevap verebildiği saptanmıştır.⁵⁷

2.5.6. RET Rearranjmanı

Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %1-2'sinde görülür ve yine sıklıkla sigara kullanmamış hastalarda saptanır.⁵⁸ RET gen değişiklikleri FISH, sekanslama veya PCR yöntemleri ile saptanabilir.³¹ RET gen değişikliklerinin en sık rastlanan formunun KIF5B-RET füzyonu olduğu gösterilmiştir. Yapılmış klinik çalışmalar, birden çok

hedefli kinaz inhibitörlerine RET rearranjmanı izlenen hastalarda sınırlı yanıt alındığı ve bu konuda yeni hedefe yönelik etki gösteren ilaçların geliştirilmesi gerekliliğini göstermektedir.⁵⁸

2.5.7. KRAS Mutasyonu

Kirsten sıçan sarkoma viral onkogen (KRAS) mutasyonu akciğer adenokarsinomlarında izlenen en sık (% 20-30) onkojenik değişikliklerden biridir.⁵⁹ KRAS mutasyonu genellikle sigara kullananlarda saptanır. KRAS mutasyonu PCR veya sekanslama yöntemleriyle tespit edilebilir. KRAS mutasyonuna sahip tümörler çoğu zaman EGFR ve ALK gibi diğer onkojenik değişiklikleri içermezler.⁶⁰ Ancak son yıllarda tüm bu onkojenik değişiklikleri bir arada gösteren hastaların varlığı gösterilmiştir. Bu tür hastalarda hangi onkojenik değişikliğin “yürütücü” onkojenik değişiklik olduğu çoğunlukla hastanın hedefe yönelik tedaviye yanıtına bakılarak belirlenmektedir.

2.5.8. BRAF Mutasyonu

BRAF Mutasyonu, akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık % 5’inde saptanır ve bu mutasyon grubunun yaklaşık % 50’si V600E mutasyonundan oluşmaktadır.⁶¹ v-Raf murin sarkomu viral onkogen homoloğu B (BRAF) mutasyonu PCR veya sekanslama yöntemleriyle tespit edilebilir. Akciğer tümörlerinde immünhistokimyasal yöntemle BRAF mutasyonunu göstermek henüz yeterli sensitiviteye ve spesifiteye sahip olmadığı için önerilmemektedir.⁶² BRAF mutasyonu saptanan hastalarda hedefe yönelik bir ajan olan “dabrafenibin” MEK inhibitörleriyle beraber kullanımında yüz güldürücü sonuçların alındığı klinik ilaç çalışmaları bildirilmiştir.⁶²

2.5.9. MET Mutasyonu ve Amplifikasyonu

Mezenkimalepitelyal geçiş geni (MET) amplifikasyonu FISH ve yeni nesil sekanslama yöntemleriyle gösterilir. MET mutasyonu sekanslama ve PCR yöntemleriyle gösterilebilir. MET mutasyonu sıklıkla DNA bazlı sekanslama yöntemiyle tespit edilir ve mutasyonlar çoğunlukla ekzon 14 çevresinde yerleşirler. Ekzon 14 delesyonu ise RNA bazlı ters transkriptaz PCR yöntemiyle tespit edilebilir.⁶²

Ekzon 14 bölgesinde kayıba sahip hastalarda MET inhibitörlerine yanıt alındığını gösterilmiştir.⁶² EGFR inhibitörlerine direnç mekanizmalarından biri de kazanılmış MET amplifikasyonudur.⁶³ KHDAK’de gerçek de novo MET amplifikasyonları nadir olsa da, gelişimini EGFR tirozin kinaz inhibitörüne (TKI) doğru sürdüren aktive edici EGFR mutasyonlarına sahip hastalarda edinilmiş bir direnç mekanizması olarak önemlidir. EGFR, TKI’lı hastaların % 20 kadarı MET amplifikasyonu ile direnç geliştirir. Gerçekte, crizotinib bir MET inhibitörü olarak geliştirilmiştir. MET amplifikasyonuna sahip hastada artmış crizotinib yanıtı olabileceği gösterilmiştir.⁶⁴ MET amplifikasyonu-Met mutasyonu birbirini dışlayan onkojenik değişiklikler değildir, MET amplifikasyonu olan hastalarda eş zamanlı MET mutasyonu olan ekzon 14 kaybı da izlenebilmektedir.

KHDAK patogeneğinde, MET (mezenkimal-epitelyaltransisyon) gen kopya sayısında artış tanımlanmış ve MET’in bu durum içinde yer aldığı gösterilmiştir. MET amplifikasyonlu hastalarda crizotinib aktivitesi olduğu bilinmektedir. Adenokarsinomların % 67’si, karsinoidlerin % 60’ı, büyük hücre karsinomlarının % 57’si, skuamöz hücre karsinomlarının % 57’si ve küçük hücre akciğer kanserlerinin % 25’i güçlü bir MET ekspresyonuna sahiptir.

2.5.10. ERBB2 (HER2) Mutasyonu ve Amplifikasyonu

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (ERBB2) bir tirozin kinaz reseptörüdür. On yedinci kromozom üzerinde yerleşmiştir. ERBB2 amplifikasyonu FISH ve gümüş bazlı in situ hibridizasyon (SISH) yöntemleriyle ERBB2/CEP 17 oranı değerlendirilerek saptanırken, ERBB2 mutasyonu PCR ve sekanslama yöntemleriyle tespit edilir.⁶² Akciğer adenokarsinomlarında ERBB2 amplifikasyonu yaklaşık % 10-20 oranında bulunurken, ERBB2 mutasyonları yaklaşık %2-4 oranında saptanmaktadır. ERBB2 aşırı ekspresyonu veya gen amplifikasyonu saptanan tümörlerde EGFR ve KRAS mutasyonları gibi diğer “driver” onkojenik değişiklikler de izlenebilir. Bu durum ERBB2 değişikliklerinin “driver” onkojenik değişikliklerden çok, kanser progresyonu ve kazanılmış ilaç dirençleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.⁶²

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif gözlemsel olarak tasarlanan bu çalışma etik kurulun 06.07.2018 tarih ve sayılı karar ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapıldı. 2017-2019 Tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı alan ve kemoterapi uygulanan hastaların dosyaları tarandı. Ayrıca tedavi ve izlemleri devam eden hastalara ait veriler takip edildi.

Çalışmaya evre IV Küçük Hücreli Dışı akciğer kanseri tanısı almış, tanı sonrası yeni nesil dizileme ile genetik inceleme yapılmış ve sonuca göre hedefe yönelik tedavi veya klasik kemoterapi almış hastalar dahil edildi. Veriler analiz edilirken ölüm dışında başka bir nedenden dolayı bir yıldan önce takipten çıkan hastalar ve genetik inceleme sonucuna göre hedefe yönelik tedavi alması gerekirken herhangi bir sebepten dolayı bu tedavi yerine klasik kemoterapi almış hastalara ait veriler dahil edilmedi. Toplam 100 hastanın dosya verileri incelendi. 2 hasta en az bir yıllık takibine ait veriler olmadığı için 2 hasta ise genetik mutasyon pozitif olmasına rağmen hedefe yönelik tedavi alamadığı için dışlandı. 96 hastaya ait veriler analiz edildi

Hastalara ait yaş cinsiyet, sigara içme öyküsü gibi demografik verilerin yanı sıra tanı tarihi, tümörün histopatolojik alt tipi, genetik analiz sonucu, tedavi başlama tarihi, uygulanan birinci basamak kemoteropatik ilaç, progresyon gelişmesi durumunda progresyon gelişme tarihi, ölüm gerçekleşmişse ölümün gerçekleştiği tarihi kayıt edildi. Genetik analiz sonucunda aktive edici ve direnç geliştirici mutasyonlar ayırt edildi. İlaç direnç ve duyarlılıkları kayıt edildi.

Analiz sırasında hastalar 3 ayrı grupta incelendi.

Grup 1: Mutasyon saptanmayıp 1. basamak tedavi olarak klasik kemoterapi alan hastalar

Grup 2: Mutasyon saptanıp duyarlı bulunan ve 1. basamak tedavi olarak hedefe yönelik tedavi alan hastalar

Grup 3: Mutasyon saptanıp dirençli bulunan ve 1. basamak tedavi olarak klasik kemoterapi alan hastalar.

3.1. Yeni Nesil Dizileme Analiz Algoritması

19 genden oluşan (AKT1, ALK, BRAF, DDR, ERBB2, ESR1, KIT, KRAS, MAP2K1, NRAS, NTRK, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, ROS1, RICTOR, EGFR, MET, FGFR1 ve RICTOR, EGFR, MET, FGFR1, ERBB2 genlerinin amplifikasyonları) çoklu gen paneli ile yapılan yeni nesil dizileme çalışmalarının iş akışı likit biyopsi materyalinin temini, likit biyopsilerden plazmanın ayrılması, plazmadan serbest DNA ve serbest tümör DNA'sı izolasyonu, izole edilen uygun kalite ve miktardaki DNA'lardan hedef bölge zenginleştirilmesi, çalışma kütüphanelerinin oluşturulması, klonal amplifikasyon ve yeni nesil dizilemeden meydana gelmektedir. Ardından veri analizi ile çalışma kalitesinin tayini ve hastaların klinik öyküleri doğrultusunda varyant analizi ile varyantların biyoinformatik olarak yorumlanması yapılmaktadır.

Mevcut iş akışı Çukurova Üniversitesi Adana Genetik Hastalıklar Tane ve Tedavi Merkezi (AGENTEM) bünyesinde uygulanmakta olup 2017 yılında Boga İ. ve 2018 yılında Sönmezler Ö. tarafından yapılan yeni bir yeni nesil dizileme sistemi olan Gene Reader NGS sisteminin validasyonunu ve FFPE doku ile likit biyopsi örneklerine yönelik yöntemsel ve sistemsel optimizasyonları kapsayan tez çalışmaları ile gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. Likit Biyopsiden ccfDNA İzolasyonu

ccfDNA izolasyonu, Circulating Cell-Free DNA izolasyon kiti (Qiagen QI Aamp Circulating Nucleic Acid Kit) kullanılarak, vakumlu sistem yardımı ile (Qiagen QI Avac 24 Plus) gerçekleştirildi. İşlem sonunda likit biyopsilerden ccfDNA elde edildi ve konsantrasyon tayinleri florometrik DNA ölçüm cihazı (Qubit 3.0, Thermo Fisher) ile yapıldı. Yeterli DNA konsantrasyonuna sahip örnekler bir sonraki aşamaya aktarıldı.

3.1.2. Hedef Zenginleştirme

Hedef zenginleştirme aşaması, elde edilen genomik ve serbest tümör DNA'sından sekans yapılması istenilen bölgenin primer yardımı ile PCR aracılığı ile çoğaltılması, saflaştırılması ve kalite kontrolünün yapılmasını içermektedir.

3.1.3. Kütüphane Oluşturulması

Dizilenen DNA'ların sekans cihazı tarafından tanınması ve örneklerin birbirinden ayırt edilmesini sağlamak amacıyla hedef zenginleştirilmesi yapılan, uzunlukları belli olan DNA parçalarına adaptör denilen, dizisi ve sayısı bilinen nükleotid dizileri eklendi. Her örnek tüpüne farklı diziye sahip nükleotid parçaları eklendiğinden her örneğe özgü, dizisi bilinen bir DNA bölgesi oluşturularak her bir örneğin bu bölgeler sayesinde birbirinden ayırt edilmesi sağlanmış oldu. Böylelikle bu çalışmaya özel bir kütüphane oluşturuldu.

3.1.4. Klonal Amplifikasyon

Kütüphanesi oluşturulan örnekler, primer yüklenmiş boncuklara bağlanarak PCR ile klonal olarak çoğaltıldılar. Ayrıca bu aşamada boncuk-DNA birleşiminin çevresine lipid bir kılıf oluşturulup lipid damlacık oluşumu sağlandı.

3.1.5. Yeni Nesil Dizileme

Bu aşamada, yeterli konsantrasyonda olan örnekler, ön işlemlerden geçirildi. Dizileme cihazına ait solüsyonlar hazırlanıp flowcell'e yükleme yapıldı. Gerekli inkübasyon sonrası, "flowcell"ler cihaza (GeneReader NGS system, Qiagen) yüklenerek dizileme işlemi gerçekleştirildi.

3.1.6. Data Analizi ve Varyant Tespiti

Yukarıda anlatılan uzun ve karmaşık uygulama işlemlerinin hatasız tamamlanması durumunda dahi, elde edilecek sekans verilerinin doğru işlenmemesi durumunda çalışmanın tamamı anlamsız hale gelecektir. Yeni nesil dizileme yönteminde çok miktarda veri elde edilmektedir. Bu sebeple, bu yöntemin en karmaşık ve zorlu kısmı bu yüksek miktardaki verinin doğru bir şekilde analiz edilmesidir.

Data analizi öncesi verilerin kalite kontrolü yapılarak yeterli kalitedeki veriler seçildi. Seçilen veriler ilgili genin referans genomu ile karşılaştırılarak varyant tespiti yapıldı.

3.1.7. Biyoinformatik Analiz

Varyant analizinde seçilen varyantların, hastada yol açtığı klinik etkiye göre sınıflandırılması ve değerlendirilmesi, ayrıca tedavi sürecine etki edebilecek durumların araştırılması ve hastalığın tanısının kesinleştirilmesi biyoinformatik analizler ile yapılmaktadır. Değerlendirilen varyantların, çalışılan örneğin biyolojik ve klinik durumuna göre yorumlanması gerekmektedir. Bu tezde çalışılan materyaller somatik mutasyonlar açısından değerlendirilmiştir. Tespit edilen varyantlar iki yönlü olarak değerlendirildi. Birincil olarak, varyantlar hastanın kliniğinden bağımsız şekilde olası klinik etkileri açısından değerlendirildi. İkincil değerlendirmede de bu varyantlar, hastanın klinik bilgilerinden yola çıkılarak mevcut tedavi protokolleri ve bu tedavilere duyarlılık ya da direnç açısından analiz edildi.

3.1.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (statistic package for social sciences, Chicago, IL, USA) 23.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak gösterildi. Kolmogorov-Smirnov testiyle sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı değerlendirildi.

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız değişkenlerde t testi veya ANOVA testi kullanıldı. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için çoklu gruplarda Pearson Chi-Square testi ve Fisher's Exact Test kullanıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısıyla izlenen 100 hastanın dosya verileri incelendi. 2 hasta en az bir yıllık takibine ait veriler olmadığı için 2 hasta ise genetik mutasyon pozitif olmasına rağmen hedefe yönelik tedavi alamadığı için dışlandı. 96 hastaya ait veriler analiz edildi. Tablo 5’de hastaların demografik ve klinik özellikleri görülmektedir.

Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Değer
Yaş	60,91±9,97
Cinsiyet(K/E)	24/72
Sigara Öyküsü (Var/Yok)	72/24
10<, ≤20 Paket Yıl	2
20<, ≤30 Paket Yıl	7
30<, ≤40 Paket Yıl	24
40<, ≤50 Paket Yıl	28
50< Paket Yıl	11
Evre I/II/III/IV	0/0/0/96
Patolojik Alt Tip	Adenokarsinom
	SCC
	Küçük Hücreli Dışı
	67 (%69,8)
	19 (%19,8)
	10 (10,4)

SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom, E: Erkek, K: Kadın

Veriler ortalama±Standart sapma, hasta sayısı (%) olarak gösterilmiştir.

Doksan altı hastanın 43’ünde (% 44,7) NGS incelemesinde mutasyon saptandı. Yirmi beş (% 26) hastada EGFR mutasyonu saptandı. Yirmi (% 22,2) hastada EGFR aktive edici mutasyonu, 9 (% 9,9) hastada EGFR direnç mutasyonu vardı. Hastaların 7’sinde (% 7,3) KRAS mutasyonu vardı. Beş hastada izole MET mutasyonu, 1 hastada ise MET ve EGFR mutasyonu birlikteliği vardı. Bir hastada izole ALK mutasyonu 1 hastada ise izole ERBB mutasyonu saptandı. EGFR mutasyonu en sık rastlanılan mutasyondur. Tablo 6’da saptanan mutasyonların detaylı analizi görülmektedir.

Tablo 6. Genetik mutasyonların detaylı listesi

Aktive edici mutasyonlar	n	Direnç geliştirici mutasyonlar	n
ALK EKZON 29 p.K1491R	1	EGFR EKZON 19 p.P753P	1
EGFR EKZON 13p.R521K	1	EGFR EKZON 20 p.5784T	1
EGFR EKZON 18 p.1706S	1	EGFR EKZON 20 p.790M	2
EGFR EKZON 18 p.G721S	1	EGFR EKZON 20 p.790M	1
		EGFR EKZON 20 p.C797S	
EGFR EKZON 19p.E746_A750 del	2	EGFR EKZON 20 p.A767_V469dup.	1
EGFR EKZON 19 p.E746_A750 del	1	EGFR EKZON 20 p.H773fs*53	1
EGFR EKZON 20 p.790M			

Tablo 6'nın devamı

EGFR EKZON 19 p.L74_T751del	1	EGFR EKZON p.G721V	2
MET EKZON 14 p.E1012K			
EGFR EKZON 19 p.L747_E749del	1	ERBB2 AMPLİFİKASYONU	1
EGFR EKZON 19 p.L747_P753 del	1	KRAS EKZON 2 p.12C	3
EGFR EKZON 19 p.T751_E758 del	1	KRAS EKZON 2 p.612C.	1
EGFR EKZON 20 p.5784T	1	KRAS EKZON 2 p.G12A	3
EGFR EKZON 20 p.A767_V469dup.	1	KRAS EKZON 2 p.G12V	4
EGFR EKZON 20 p.V786I	2		
EGFR EKZON 21 p.A864T	1		
EGFR EKZON 21 p.L858R	4		
EGFR EKZON 21 p.L858R	1		
EGFR EKZON 20 p.S768I			
EGFR EKZON p.G721V	1		
KRAS EKZON 2 p.12C	3		
KRAS EKZON 2 p.G12A	2		
KRAS EKZON 2 p.G12V	2		
MET AMPLİFİKASYONU	3		
MET EKZON 14 p.V1014V	1		
MET EKZON 4 p.1491T	1		

NGS sonucu pozitif olan 43 hastanın 17'si tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli idi. Yirmi dört hasta tirozin kinaz inhibitörlerinin tamamına veya bir kısmına duyarlı idi. Hastaların ilaç direnç ve duyarlılıkları Tablo 7'de görülmektedir. 1. Basamak tedavi olarak, tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlı hastaların 2'si Afatinib, 10'u Erlotinib, 7'si Gefitinib ve 5'i Krizotinib almıştı. Genetik analiz sonucu negatif çıkan veya tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli çıkan diğer hastalar ise standart kemoterapi almıştı. Hastalara uygulanan birinci basamak tedavilerin dağılımı Tablo 8'de, ikinci basamakta uygulanan tedavilerin dağılımı Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 7. NGS sonucuna göre ilaç duyarlılıkları

Sonuç	n	%
NGS SONUCU NEGATİF	53	55,2
Afatinib Dirençli	2	2,1
Afatinib, Gefitinib ve Osimertinib	1	1,0
Afatinib ve Gefitinib Duyarlı	3	3,1
Afatinib ve Krizotinib Duyarlı	1	1,0
Erlotinib ve Gefitinib Dirençli, Krizotinib İlaç Duyarlı	1	1,0
Erlotinib, Afatinib ve Gefitinib Duyarlı	1	1,0
Erlotinib Duyarlı	1	1,0
Gefitinib Duyarlı	2	2,1
Gefitinib, Erlotinib, Afatinib ve Osimertinib Duyarlı	1	1,0
Gefitinib Ve Erlotinib Duyarlı	1	1,0
Krizotinib Duyarlı	3	3,1
Tirozin kinaz İnhibitörlerine Dirençli	17	17,7
Tirozin kinaz İnhibitörlerine Duyarlı	9	9,4
Toplam	96	100,0

n: Hasta sayısı. Veriler hasta sayısı ve yüzde(%) olarak gösterilmiştir.

Tablo 8. Birinci basamak tedavi

Tedavi	n	%
Afatinib	2	2,1
Erlotinib	10	10,4
Gefitinib	7	7,3
Gemsitabin+Karboplatin	3	3,1
Gemsitabin+Sisplatin	16	16,7
Krizotinib	5	5,2
Paklitaksel+Karboplatin	42	43,8
Pemetrekset+Sisplatin	5	5,2
Sisplatin+Doksetaksel	1	1,0
Sisplatin+Etoposid	1	1,0
Sisplatin+Vinorelbin	4	4,2
Toplam	96	100,0

n: Hasta sayısı. Veriler hasta sayısı ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

Tablo 9. İkinci basamak tedavi

Tedavi	n
Afatinib	1
Doksetaksel	17
Doksetaksel+Sisplatin	1
Erlotinib	1
Gemsitabin+Karboplatin	4
Krizotinib	1
Osimertinib	2
Paklitaksel+Karboplatin	15
Pemetrekset	3
Pemetrekset+Karboplatin	1
Pemetrekset+Sisplatin	7
Sisplatin+Etoposid	3
Sisplatin+Pemetrekset	1
Sisplatin+Vinorelbin	3
Vinorelbin+Erlotinib	1
Toplam	61

n: Hasta sayısı. Veriler hasta sayısı olarak gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 96 hastada altı aylık sağ kalım oranı % 79,2, bir yıllık sağ kalım oranı % 53,1 ve bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı % 24,0 olarak bulundu (Tablo 10). Tablo 11’de tümör alt tipine göre sağ kalım oranları görülmektedir. Alt tipler arasında sağ kalım oranları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 10. Sağ kalım oranları

	%
Altı aylık sağ kalım oranı	%79,2
Bir yıllık sağ kalım oranı	%53,1
Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı	%24,0

Veriler yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

Tablo 11. Tümör alt tipine göre sağ kalım oranları

	Adenokarsinom	SCC	Küçük Hücreli Dışı	p
Altı aylık sağ kalım oranı	%77,6	%80,0	%84,2	0,821
Bir yıllık sağ kalım oranı	%50,7	%60,0	%57,9	0,773
Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı	%20,9	%40,0	%26,3	0,403

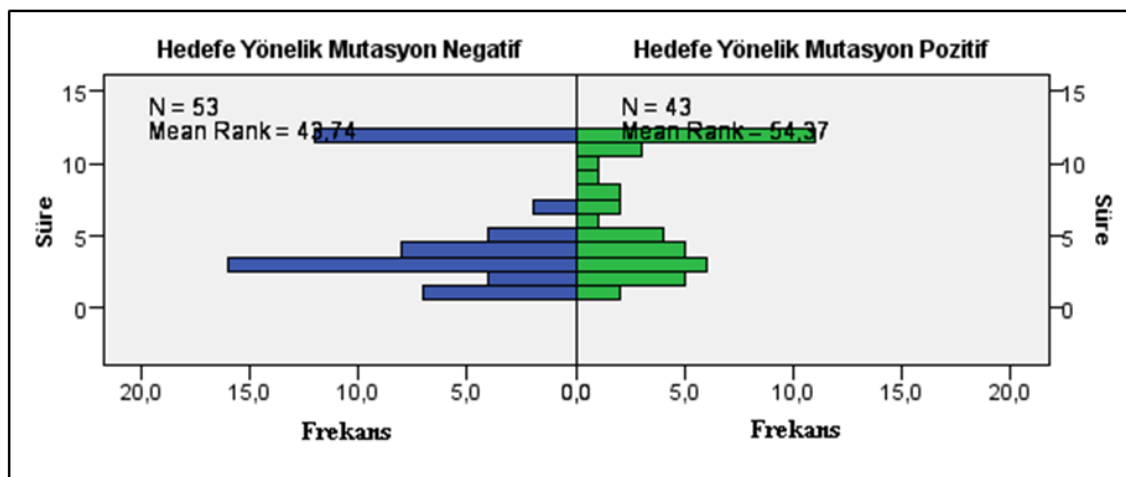
Veriler yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

Hedefe yönelik gene analizi negatif çıkan 53 hasta ve pozitif çıkan 43 hastanın bir yıllık verileri incelendiğinde tedavi sonrası bir yıl içerisinde progresyon görülme oranı NGS sonucu negatif çıkanlarda % 77,4, herhangi bir mutasyon pozitif çıkanlarda % 74,4 olarak bulundu. Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı mutasyon negatif olanlarda % 22,6 mutasyon pozitif olanlarda % 25,6 idi. İki grup arasında bir yıl içerisinde progresyonsuz sağ kalım oranları benzerdi ($p=0,737$) (Tablo 12). Bir yıllık ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi mutasyon negatif olan hastalarda $5,19\pm3,95$ ay, mutasyon pozitif olan hastalarda $6,74\pm4,05$ ay idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,059$). Şekil 7’de progresyonsuz sağ kalım sürelerinin dağılımı görülmektedir.

Tablo 12. NGS sonucu negatif ve pozitif olanlarda bir yıl içerisinde progresyon görülme oranları

	Bir Yıl İçerisinde Progresyon		Toplam	*p
	Var	Yok		
Hedefe Yönelik Mutasyon Negatif	41 (%77,4)	12 (%22,6)	53 (%100)	0,737
Hedefe Yönelik Mutasyon Pozitif	32(%74,4)	11 (%25,6)	43(%100)	

Veriler sayı (yüzde) olarak gösterilmiştir. * PearsonChi-Square

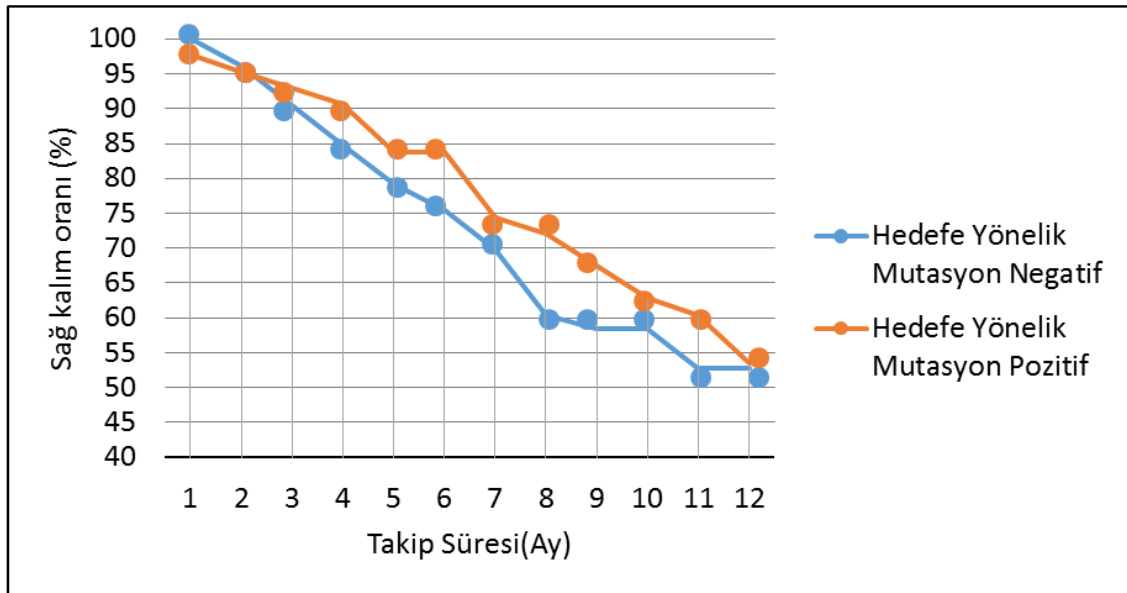
**Şekil 7. Progresyonsuz sağ kalım süresi. Mann-Whitney U test. $p=0,059$.**

Tablo 13’de mutasyon saptanan ve saptanmayan hastalarda altı aylık ve bir yıllık sağ kalım oranları görülmektedir. Hedefe yönelik mutasyon negatif saptanan hastalarda altı aylık sağ kalım oranı % 75,5 mutasyon pozitif saptanan hastalarda % 83,7 olarak saptandı (p=0,322). Bir yıllık sağ kalım oranı mutasyon saptanmayan hastalarda % 52,8, mutasyon saptanan hastalarda % 53,5 idi (p=0,989). Şekil 8’de aylara göre bir yıllık sağ kalım oranları görülmektedir.

Tablo 13. NGS sonucu negatif ve pozitif olanlarda altı aylık ve bir yıllık sağ kalım oranları

	Hedefe Yönelik Mutasyon Negatif	Hedefe Yönelik Mutasyon Pozitif	p
Altı aylık sağ kalım	%75,5	%83,7	0,322
Bir yıllık sağ kalım	%52,8	%53,5	0,989

Veriler yüzde (%) olarak gösterilmiştir.



Şekil 8. NGS sonucu negatif ve pozitif olanlarda aylara göre sağ kalım oranları

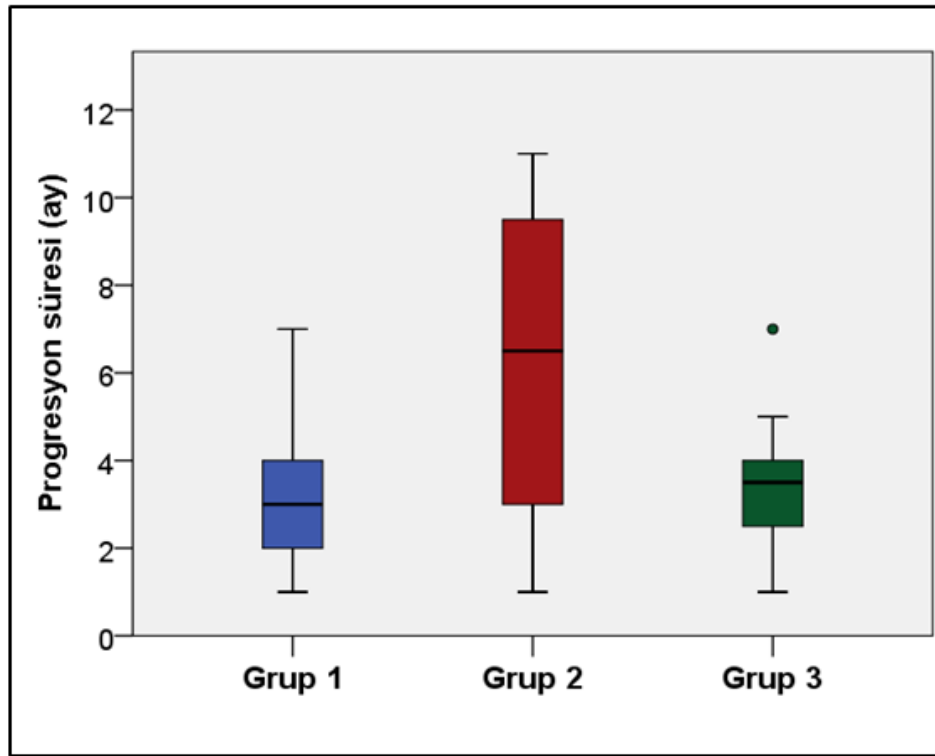
Elli üç (% 57,5) hastada genetik mutasyon saptanmamış ve bu hastalar birinci basamak tedavi olarak klasik kemoterapi ile tedavi edilmişti (Grup 1). Yirmi altı (% 27,1) hastada mutasyon saptanmış ve bu hastalar duyarlı olduğu için birinci basamak tedavi olarak tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi edilmişti (Grup 2). Mutasyon saptanıp tirozin kinaz direnci tespit edilen 15 (% 15,6) hasta birinci basamak tedavi olarak klasik kemoterapi ile tedavi edilmişti (Grup 3).

Bir yıl içerisinde birinci basamak tedaviden sonra progresyon görülme oranı Grup 1’de % 77,6, Grup 2’de % 61,5 ve Grup 3’te % 94,6 bulundu. Progresyon görülme oranı Grup 3’te anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,047$) (Tablo 14). Bir yıllık progresyonsuz ortalama sağ kalım süresi Grup 1’de 7 ay, Grup 2’de 11,5 ay ve Grup 3’te 6,5 ay idi. Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark anlamlı değilken ($p= 0,457$), Grup 2 ile Grup 3 ($p=0,038$) ve Grup 1 ile Grup 2 ($p=0,001$) arasındaki fark anlamlı idi (Şekil 9).

Tablo 14. Gruplara göre progresyon görülme oranları

	Bir Yıl İçerisinde Progresyon		Toplam	*p
	Var	Yok		
Grup 1	41 (% 77,4)	12 (% 22,6)	53 (% 100)	0,047
Grup 2	16 (% 61,5)	10 (% 38,5)	26 (% 100)	
Grup 3	16 (% 94,1)	1 (% 5,9)	17 (% 100)	

Veriler hasta sayısı (%) olarak gösterilmiştir. * Pearson Chi-Square



Grup 1 - Grup 2 $p=0,001$; Grup 2-Grup 3 $p=0,038$; Grup1-Grup 3 $p=0,457$

Şekil 9. Bir yıllık progresyonsuz sağ kalım süresinin dağılımı. Kruskal-Wallis test

Tablo 15’de grupların altı aylık ve bir yıllık sağ kalım oranları görülmektedir. Altı aylık sağ kalım oranı grup 1’de % 75,5, grup 2’de % 92,2, grup 3’de % 70,6 idi ve gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,141$). Bir yıllık sağ kalım oranı grup 1’de % 52,8, grup 2’de % 69,2 ve grup 3’de % 29,4 idi. Bir yıllık sağ kalım oranı grup 3’te

anlamlı olarak düşüktü ($p=0,037$). Şekil 10'da bir yıllık sağ kalım oranlarının aylık değişimi görülmektedir.

Tablo 15. Gruplara göre altı aylık ve bir yıllık sağ kalım oranları

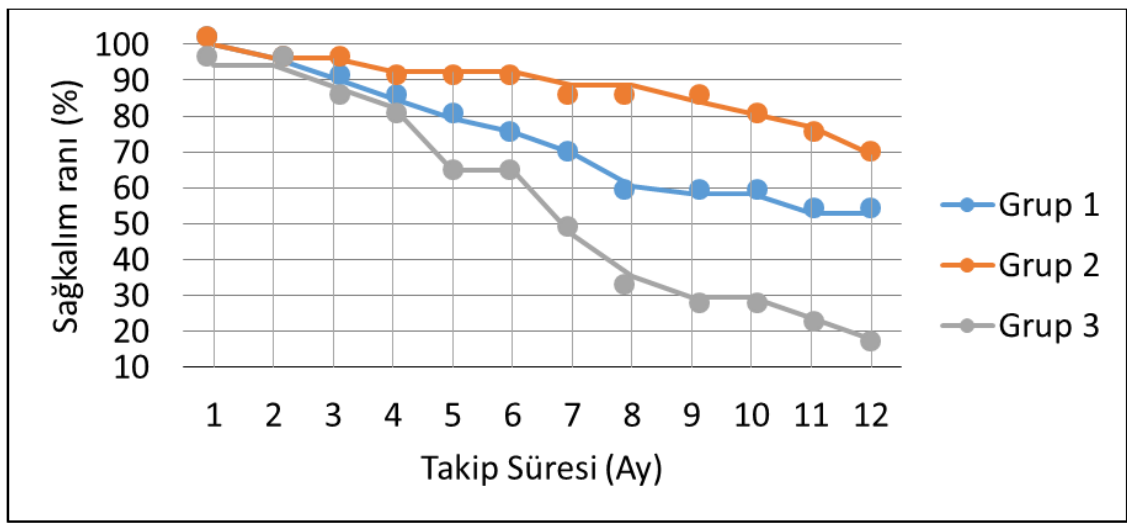
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Altı aylık sağ kalım	% 75,5	% 92,3	% 70,6	0,141
Bir yıllık sağ kalım	% 52,8	% 69,2	% 29,4	0,037

Veriler yüzde (%) olarak gösterilmiştir.

Grup 1: Mutasyon saptanmayıp 1. basamak tedavi olarak klasik kemoterapi alan hastalar

Grup 2: Mutasyon saptanıp duyarlı bulunan ve 1. basamak tedavi olarak hedefe yönelik tedavi alan hastalar

Grup 3: Mutasyon saptanıp dirençli bulunan ve 1. basamak tedavi olarak klasik kemoterapi alan hastalar.



Şekil 10. Bir yıllık sağ kalım oranlarının gruplar arasında aylara göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile KHDAK’inde hedefe yönelik tedavi veya klasik kemoterapi alan hastaların bir yıllık izlemdeki progresyon oranları, progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri gösterilmiştir. Ayrıca akciğer kanseri onkogenezinde yer alan gen mutasyonları ve görülme oranları ile ilaç direnç ve duyarlılıkları gösterilmiştir.

Akciğer kanseri biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve tümör hücreleri üzerinde yeni hedeflerin tanımlanması, onkogenezi, spesifik olarak tümör baskılayıcı genleri, büyüme faktörü reseptörleri veya anjiyogenezi hedef alan yeni ilaçların gelişmesine yol açmıştır. Tedavinin bireyselleştirilmesine olanak sağlayan bu gelişmeler sayesinde tedavide kullanılan ajanların etkinliğinde artış ve sağ kalımda iyileşmeler görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda KHDAK kanserinde sürücü mutasyon varlığında molekül bazında hedefe yönelik ilaç tedavisi ile standart kemoterapinin sağ kalım üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise hedefe yönelik tedavi, saptanan mutasyon ve kullanılan molekülden bağımsız bir bütün olarak değerlendirilmiş ve hedefe yönelik tedavinin sağ kalım üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

EGFR KHDAK’inde en çok karşılaşılan ve çalışılan gendir. Buna yönelik ilaç tedavilerinin etkinliği bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur. Hedefe yönelik tedavi konusundaki başarılı araştırmaların en iyi örneği EGFR’dir. Gefitinib ve erlotinib, EGFR sinyal yolağını bloke eden ilk iki moleküldür ve ileri evre KHDAK için günümüzde yaygın olarak kullanılan tirozin kinaz inhibitörleridirler. EGFR için çok spesifik bir anilinkinazolin olan Gefitinib ve bir kinazolin türevi olan erlotinib oral olarak aktiftirler ve hem ilk seçenek tedavide tek başlarına hem de kurtarıcı tedavi olarak ileri evre veya metastatik KHDAK denenmişlerdir.

Sigara içmeyen, akciğer adenokarsinomlu hastalarda yapılan bir çalışmada Mok ve arkadaşları ekzon 19 ve ekzon 21 aktive edici EGFR mutasyonu olan hastalarda gefitinibin kemoterapiye göre progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiği ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada 12 aylık progresyonsuz sağ kalım oranı gefitinip alan hastalarda % 24,9 karboplatin-paklitaksel alan hastalarda % 6,7 olarak bulunmuştur. Progresyonsuz sağ kalım süresinde ise yaklaşık 3,3 ay fark gözlenmiştir (9,6 vs 6,3 ay).⁶⁵ Zhou ve arkadaşları Evre IIIB veya IV KHDAK tanısı alan ve EGFR ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 mutasyonu olan hastalarda Erlotinib ile klasik kemoterapinin

etkinliğini karşılaştırmışlar ve erlotinibin kemoterapiye göre daha uzun progresyonsuz sağ kalım süresi avantajı sağladığını ortaya koymuşlardır (13,6 aya 10,1 ay). Aynı çalışmada yapılan alt grup analizinde ekzon 19 delesyonu olan hastalarda tedavi etkinliği ekzon 21 mutasyonu olan hastalara göre belirgin olarak daha iyi bulunmuştur.⁶⁶ Wu ve arkadaşlarının, 364 Asya’lı aktif edici mutasyonu olan ileri evre KHDAK’lı hastada afatinib ile gemsitabin ve cisplatin kemoterapisi karşılaştırdıkları çalışmada, Afatinib alan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresinin daha uzun olduğu (11 aya karşı 5,6 ay) ve daha iyi yanıt oranı (% 67’e karşı % 23) saptanmıştır.⁶⁷ Tüm bu çalışmalar EGFR gen mutasyonu olan hastalarda tirozin kinaz inhibitörlerinin progresyonsuz sağ kalım üzerinde olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda hedefe yönelik tedavi alan 24 hastanın 10’u erlotinib 7’si gefitinib tedavisi almıştı. 2 hasta afatinip 5 hasta ise ALK inhibitörü ile tedavi edilmişti. Hedefe yönelik tedavi alan hastalarda bir yıllık izlemde progresyon görülme oranı daha düşük ve progresyonsuz sağ kalım süresi ile bir yıllık sağ kalım süreleri daha uzun idi. Bu sonuçlar erlotinip ve gefitinibin KHDAK olgularında seçilmiş hasta grubunda klasik kemoterapi kombinasyonlarına göre üstün olduğu sonucunu desteklemektedir.

Genetik mutasyon saptanan veya saptanmayan hastalarda aldıkları tedaviye bakılmaksızın progresyonsuz sağ kalım süreleri ve oranları karşılaştırıldığında bir yıllık izlemde fark olmadığı saptanmıştır (ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi 5,19’a karşı 6,74 ay). Mutasyon saptanıp hedefe yönelik tedavi alanlarda ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi mutasyon saptanmayıp klasik kemoterapi alan hastalardan daha uzun bulundu (ortalama 8,53’e karşı 5,15 ay). Mutasyon saptanıp ilaç direnci tespit edildiği için klasik kemoterapi alan hastalardaki sonuçlar mutasyon saptanmayıp klasik kemoterapi alan hastalarla benzer bulundu. Ancak bu hasta grubunda bir yıllık genel sağ kalım hedefe yönelik tedavi alan hastalardan ve genetik mutasyon saptanmayıp klasik kemoterapi alan hastalardan daha kısa idi. Bu sonuçlar tirozin kinaz inhibitörleri ile yapılan çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. Genetik mutasyon ve ilaç direncinin saptanması hastalar için sağ kalım süresinin daha kısa olacağının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ancak elde edilen verilerin bir yıllık izleme ait olması uzun dönem sonuçların nasıl değişeceği hakkında bilgi vermemektedir.

Yeni tanı alan akciğer kanseri hastalarının yaklaşık % 40'ı evre IV'tür. Bu hastaların tedavisindeki amaç sağkalımı artırmak ve hastalıkla ilişkili yan etkileri azaltmaktır. Evre IV KHDAK için, sitotoksik kombinasyon kemoterapisi ilk seçenek tedavidir ve histoloji, yaş, komorbidite ve performans durumundan (PS) etkilenebilmektedir.⁶⁸ Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, 0 veya 1 PS'li bir hastanın tedavisinin, platin (sisplatin veya karboplatin) artı paklitaksel, gempitabin, docetaksel, vinorelbin, irinotekan veya pemetredrejimi olduğunu bildirmektedir.⁶⁹ Platin veya karboplatin bazlı ajanları inceleyen dört büyük çok merkezli randomize klinik çalışmanın sonuçları da benzer sonuçlar vermiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar hiçbir rejimin başka herhangi bir kombinasyona göre önemli bir üstünlük göstermediğini göstermiştir. Bu çalışmalarda hastalar için ortalama genel sağkalım yaklaşık 8-10 aydır.⁷⁰⁻⁷³ Bizim çalışmamızda mutasyon saptanmayıp klasik kemoterapi kombinasyonları ile tedavi edilen hastalarda bir yıllık izlemde ortalama sağ kalım süresi 7 ay iken hedefe yönelik tedavi alan hastalarda bu süre 11,5 ay idi. Hedefe yönelik tedavi klasik kemoterapi kombinasyonları ile karşılaştırıldığında bir yıllık izlemde ortalama sağ kalım süresinde anlamlı bir uzama sağlamıştır.

Tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olan EGFR, KHDAK kanserinde en iyi bilinen ve en sık saptanan mutasyondur. EGFR mutasyonu tüm KHDAK'li olgularda % 15- 40 oranında görülmektedir.⁷⁴ Farklı toplumlarda ve sigara içen bireylerde farklı oranlarda görülmektedir. Avrupa toplumunda akciğer kanseri olgularında % 15 oranında görülürken uzak doğu ülkelerinde bu oran % 30-40 civarındadır.⁷⁵ EGFR'den sonra en sık rastlanan mutasyon ise KRAS mutasyonudur. KRAS mutasyonun akciğer kanseri olgularında görülme oranı batılı toplumlarda % 26,1 Asya toplumunda % 11,2 olarak bildirilmiştir.⁷⁶ Ülkemizde yapılan bir çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında EGFR ve KRAS gen mutasyonun görülme oranının % 31,4 olduğu gösterilmiştir.⁷⁷ Bu çalışmada KHDAK olgularında EGRF mutasyonu % 26, KRAS mutasyonu % 7,3 oranında saptandı. Bu oranlar Asya ile Avrupa'nın ortasında yer alan Türkiye verileri ile uyumludur. ALK gen düzenlemeleri büyük ölçüde EGFR ve KRAS mutasyonları ile birlikte görülmemektedir. ALK mutasyonu pozitif tümörlerin ALK hedefli inhibitörlere duyarlılığı yüksektir. KHDAK olgularında, EML4-ALK füzyon onkogeni görülme oranı yaklaşık % 4 civarındadır. ALK gen mutasyonları genellikle EGFR ve KRAS mutasyonları ile birlikte olmaz.⁷⁸ Bizim çalışmamızda ALK gen

mutasyonu sadece 1 hastada görüldü. Ülkemize ait bir çalışmada da izole KHDAK kanseri olgularında ALK gen mutasyonu benzer oranda bulunmuştur.⁷⁷

Başlangıçta mezenkimal epitelyal geçiş büyüme faktörü (c-MET) inhibitörü olarak geliştirilen, ancak aynı zamanda güçlü bir ALK fosforilasyon ve sinyal transdüksiyonu inhibitörüdürü olan Krizotinib, ALK-pozitif ileri evre KHDAK hastalarında hem birinci basamakta hem de ikinci basamak tedavide kemoterapiye göre belirgin olarak daha iyi sonuçlar göstermiştir.^{79,80} Solomon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KHDAK tanısı alan, ALK pozitif, 343 hasta Krizotinib ile tek ajan pemetrexed ve sisplatin veya karboplatin kombinasyonu kemoterapisi karşılaştırılmıştı. Median progresyonsuz sağ kalım süresi kemoterapiye kıyasla krizotinib alan hastalarda artmıştı (median 13,9 aya karşı 10,9 ay). Buna karşın genel sağkalım açısından anlamlı fark yoktu.⁷⁹ Bizim çalışmamızda 6 hasta birinci basamak tedavi olarak krizotinib tedavisi almıştı.

Tedavi öncesi genetik analizlerin bir avantajı da ilaç direncinin saptanmasıdır. İlaç direnci hastalarda etkin tedavi için zaman kaybı ve gereksiz tedavi maliyeti ve toksik etkiye sebep olmaktadır. Bu direncin önceden öngörülmesi hastaya özel tedavi planı yapılabilir. Mutasyon durumu TKI'lere verilecek cevabın en önemli belirleyicisidir. Ayrıca, mutasyon-negatif KHDAK'li hastalar standart kemoterapiye tirozin kinaz inhibitörlerinden daha iyi cevap verirler, ki bu da terapi bölümünü yönlendirmede mutasyon durumunu kullanmanın önemine işaret eder.⁷ Çalışmamızda 17 hastada tirozin kinaz inhibitörlerine direnç saptanmış ve bu hastalar klasik kemoterapi ile tedavi edilmiştir. Klasik kemoterapi alan hastalarda progresyonsuz sağ kalım tirozin kinaz inhibitörlerine direnç gelişen hastalarda ve mutasyon saptanmayan hastalarda benzer iken bir yıllık sağ kalım süresi tirozin kinaz inhibitörlerine direnç gelişen hastalarda daha kısa bulunmuştur.

KHDAK olguların alt grupları karşılaştırıldığında, bronko-alveolarkarsinomun en uzun sağ kalım süresine sahip olduğu bunu sırası ile squamöz hücreli, largecell, adenokarsinomun izlediği görülmüştür.⁸¹ Çalışmamızda bir yıllık sağ kalım oranı adenokarsinomda % 50,7, SCC'de 60,0, progresyonsuz sağ kalım oranı adenokarsinomda % 20,9, SCC'de 40,0 olarak bulundu tümör alt tipleri arasında sağ kalım oranları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise kanser hücre tipleri ile sağ kalım süreleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı

değerlendirildiğinde ortalama sağ kalım süreleri; adenokarsinom için 12 ay, epidermoidkarsinom için 16 ay, diğer hastalar için 13 ay bulunmuştur ve aradaki fark anlamlı kabul edilmemiştir.⁸²

Tümörlerde uygun moleküler hedeflere yönelik kişiselleştirilmiş tedaviler, KHKDAK'li hastalarda sağkalımı iyileştirmeye yardımcı olmuştur.⁸³ Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonlarına ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) düzenlemelerine karşı başarılı ajanlar geliştirilmiştir. Genomik testler vasıtasıyla, ROS1 ve RET'in gen düzenlemeleri, MET'in amplifikasyonu ve BRAF, HER2 ve KRAS genlerindeki mutasyonlar gelecekteki tedaviler için potansiyel hedefler olabilirler. Hedefe yönelik tedaviler akciğer kanserli hastaların tedavisinde umut verici bir yere sahiptir. Bu tedaviler seçilmiş hastalarda az toksisite ile anlamlı fayda sağlayabilmektedir. Ancak, bunların rastgele kullanımının maliyeti yüksek ve klinik etkinliği azdır. Aslında bu ilaçların etkinliği tümörlerin moleküler profiline bağlıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi çalışmamızda hastaların bir yıllık izlemlerine ait veriler analiz edilmiştir. Bu sebeple uzun dönem sonuçlar ve sağ kalım süreleri hakkında yeterli değildir. Yeterli hasta sayısı olmaması nedeniyle genetik mutasyon tiplerine ve kullanılan hedefe yönelik tedavilere özel alt grup analizleri yapılamamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. KHDAAK olgularında en sık % 26'lık oranla EGFR mutasyonu saptandı.
2. KHDAAK olgularında bir yıllık sağ kalım oranı % 53,1, bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %24'tü.
3. Bir yıllık sağ kalım oranı adenokarsinomda % 50,7, SCC'de % 60'tır.
4. Genetik mutasyon saptanan ve saptanmayan hastalarda progresyon görülme oranları, bir yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları ve bir yıllık sağ kalım oranları benzerdi (0,737).
5. Bir yıllık ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi mutasyon negatif olan hastalarda $5,19\pm3,95$ ay, mutasyon pozitif olan hastalarda $6,74\pm4,05$ ay idi ($p= 0,059$).
6. Bir yıllık sağ kalım oranı mutasyon saptanmayan hastalarda % 52,8, mutasyon saptanan hastalarda % 53,5 idi ($p=0,989$).
7. Bir yıl içerisinde birinci basamak tedaviden sonra progresyon görülme oranı genetik mutasyon saptanmayıp klasik kemoterapi alan hastalarda % 77,6, hedefe yönelik tedavi alan hastalarda % 61,5 ve mutasyon saptanıp direnç nedeniyle klasik kemoterapi alanlarda % 94,6 idi ($p=0,047$).
8. Genetik mutasyon saptanmayıp klasik kemoterapi alan hastalarda bir yıllık progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama 7 ay, genetik mutasyon saptanıp hedefe yönelik tedavi alanlarda 11 ay idi ve hedefe yönelik tedavi alanlarda progresyonsuz sağ kalım süresi anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,001$).
9. Hedefe yönelik tedavi alanlarda bir yıllık progresyonsuz sağ kalım süresi genetik mutasyonda direnç saptanıp klasik kemoterapi alan hastalardan daha uzundu (11 ay, 6,5 ay, $p = 0,038$).
10. Genetik mutasyon saptanıp hedefe yönelik tedavi alanlarda bir yıl içerisinde progresyon gelişme oranı % 61,1, mutasyonda direnç saptandığı için klasik kemoterapi alanlarda ise bu oran % 94,1 idi.
11. Bir yıllık sağ kalım oranı Genetik mutasyon saptanmayıp klasik kemoterapi alan hastalarda % 52,8, hedefe yönelik tedavi alanlarda % 69,2 mutasyonda direnç saptandığı için klasik kemoterapi alanlarda ise % 29,4 idi ($p=0,037$).

Sonuç olarak hedefe yönelik tedaviler klasik kemoterapi kombinasyonları ile karşılaştırıldığında küçük hücreli dışı akciğer kanserinde bir yıllık izlemde progresyonsuz sağ kalım süresini uzatmakta ve progresyon gelişme oranını azaltmaktadır. İleri Evre KHDAK tedavi öncesi gen analizi yapılması ve hedefe yönelik ilaçlar ile tedavinin kişiselleştirilmesi hastalarda sağ kalım üzerine olum etki sağlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. **Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al.** Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, **2002**; 346:92-98.
2. **Pujol JL, Barlesi F, Daures JP.** Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer*, **2006**; 51:335.
3. **Shigematsu H, Gazdar AF.** Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*, **2006**; 118:257-62.
4. **Siegel RL, Kimberly MD, Jemal A.** Cancer Statistics, *Ca Cancer J Clin*, **2018**; 68:7-30.
5. **Spiro SG, Porter JC.** Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, **2002**; 166:1166-96.
6. **Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P.** Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer*, **2001**; 33:203-11.
7. **Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, Çakan A, Acıtaş MG, Kömürçüoğlu B.** Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; **1999**:17-22.
8. **Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, Swanson GM, Aston CE.** Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: Heterogeneity by age at diagnosis. (abstract). *Genet Epidemiol*, **1999**; 17 (4):253-73.
9. **Lecture GFF.** Molecular mechanisms of lung cancer. Interaction of environmental and genetic factors. *Chest*, **1996**; 109:14-19.
10. **Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD.** Lung cancer 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implication. *Thorax*, **2003**; 58:892-900.
11. **Alar T, Şahin EM.** Akciğer kanseri: birinci basamakta tanı, tedavi ve korunma. *Smyrna Tıp Dergisi*, **2012**; 1:68-74.
12. **Mcloud TC.** Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*, **2002**; 23:123-35.
13. **Mcloud TC.** Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*, **2002**; 23:123-35.

14. **Dwamena BA.** Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s-Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*, **1999**; 213:530-36.
15. **Schimmer C, Neukam K, Elert O.** Staging of nonsmall cell lung cancer: clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg*, **2006**; 5:418-23.
16. **Almeida FA.** Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. *Cleve Clin J Med*, **2012**; 79(1):11-16.
17. **Dahlstrom JE, Langdale-Smith GM, James DT.** Fine needle aspiration cytology of pulmonary lesions: areliable diagnostic test. *Pathology*, **2001**; 33:13-16.
18. **Spread I.** American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*, **1997**; 156:320-32.
19. **Hurtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P.** Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg*, **2002**; 21:348-51.
20. **Menzies R, Charbonneau M.** Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med*, **1991**; 114:271-76.
21. **Murthy S.** Video assisted thoracoscopic surgery for the treatment of lung cancer. *Cleve Clin J Med*, **2012**; 79(1):23-25.
22. **Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P.** Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis*, **1981**; 124(5):588-92.
23. **Papiashvilli M, Stav D, Cyjon A, Haitov Z, Gofman V, Bar I.** Lobectomy for non-small cell lung cancer: differences in morbidity and mortality between thoracotomy and thoracoscopy. *Innovations (Phila)*, **2012**; 7(1):15-22.
24. **Rahman NM, Ali NJ, Brown G, et al.** British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*, **2010**; 2:54-60.
25. **Yurdakul AS.** Akciğer Kanserinde Yeni Evreleme Sistemi. *Türk Toraks Dergisi*, **2010**; 11(4):173-80.
26. **Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Yatabe Y, et al.** The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. International Association for the study of lung cancer. *J Thorac Oncol*. **2015**; 10(9):1244-60.

27. **Turna A, Ak G, Kömürcüoğlu BE, Yurt S, Yılmaz Ü.** Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme ve uygulamadaki etkileri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, **2017**; 25(3):484-98.
28. **Yılmaz Ü.** Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları. *Nucl Med Semin*, **2018**; 4:32-38.
29. **Macia I, Moya J, Escobar I, et al.** Quality study of a lung cancer committee: study of agreement between preoperative and pathological staging. *Eur J Cardiothorac Surg*, **2010**; 37:540-45.
30. **Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC.** Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, **2013**; 143(5):278-313.
31. **Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al.** ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*, **2009**; 34:17-41.
32. **Savaş İ.** Akciğer kanseri tedavisi. Erişim: <https://file.toraks.org.tr/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3B G3JH/kisokulu-ppt-pdf/ismail.pdf>. Erişim tarihi: 11.01.2020.
33. **Heineman DJ, Daniels JM, Schreurs WH.** Clinical staging of NSCLC: current evidence and implications for adjuvant chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol*, **2017**; 9:599-609.
34. **Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al.** Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*, **2008**; 26:3552-59.
35. **Hanna N, Johnson D, Temin S, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, **2017**; 35:3484-515.
36. **Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR.** Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, **2013**; 143:369-99.
37. **KHDAK'DE Onkojenik Mutasyonlar.** Erişim: <https://www.medikaynak.com/t/onkoloji/akciger-kanseri/khdak-de-onkojenik-mutasyonlar>. Erişim tarihi: 11.01.2020.
38. **Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al.** Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl*. **2016**; 387:1415-26.
39. **Çalışkan M, Bozkurt G, Meydan N, Meteoglu İ, Günel N.** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Onkogen Mutasyonlarının Araştırılması. *SDÜ Tıp Fak Derg*, **2018**; 25(3):322-28.

40. **Marks J, Pao W.** KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*, **2009**; 6(2):201-5.
41. **Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA.** Epidermal growth factor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*, **2007**; 7:169-81.
42. **Sandal A.** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Serum Ve Glukokortikoid İle İndüklenebilen Kinaz 1 (Sgk-1) İnhibisyonunun Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) Aracılı Sinyal Yolağı Üzerindeki Etkisi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2018**.
43. **Lynch TS, Bell DW, Sordella R, et al.** Activating mutations in the EGFR underlying responsiveness of NSCLC to gefitinib. *N Engl J Med*, **2004**; 350:2129-39.
44. **Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al.** EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical responses to gefitinib therapy. *Science*, **2004**; 304:1497-500.
45. **Yumruk F.** Model İlaçlarla Farmakogenomik. Erişim (https://www.kanser.org/saglik/upload/21_05_13/3.kongre/Model_Ilaclarla_Farmakogenomik%23Fulden_Yumuk.pdf) Erişim Tarihi: 29.12.2019.
46. **Pirker R, Herth FJ, Kerr KM, et al.** Consensus for EGFR mutation testing in NSCLC: results from a European workshop. *J Thorac Oncol*, **2010**; 5:1706-13.
47. <https://www.pnas.org/content/pnas/102/33/11858/F5.large.jpg>.
48. **Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al.** Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, **2009**; 361:947-57.
49. **Bozetti C, Negri FV, Azzoni C.** EGFR and KRAS gene expression: reliability of mutation analysis on cytological samples. *Diagn Cytopathol*. **2013**; 41(7):595-8.
50. **Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al.** RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*, **2012**; 18:378-81.
51. **Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al.** Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, **2013**; 368:2385-94.
52. **Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B.** Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med*, **2012**; 4:120.
53. **Muller IB, de Langen AJ, Giovannetti E, Peters GJ.** Anaplastic lymphoma kinase inhibition in metastatic non-small cell lung cancer: clinical impact of alectinib. *Onco Targets Ther*, **2017**; 10:4535-41.

54. **Archana C, Adjei AA.** Second-generation ALK inhibitors for Therapy of ALK-Rearranged Non-Small cell lung Cancer. *The Journal of Targeted Therapies in Cancer*. **2015**.
55. **Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al.** ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*, **2012**; 30:863-70.
56. **Warth A, Muley T, Dienemann H, Goeppert B, Stenzinger A, Schnabel PA, et al.** ROS1 expression and translocations in non-small-cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases. *Histopathology*, **2014**; 65:187-94.
57. **Drilon A, Somwar R, Wagner JP, Eide CA, Zabriskie ME, et al.** A Novel Crizotinib Resistant Solvent-Front Mutation Responsive to Cabozantinib Therapy in a Patient with ROS1-Rearranged Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, **2016**; 22:2351-58.
58. **Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, et al.** Targeting RET in Patients With RET Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol*, **2017**; 35:1403-10.
59. **Lohinai Z, Klikovits T, Moldvay J, Ostoros G, Raso E, Timar T, et al.** KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. *Sci Rep*, **2017**; 7:39721.
60. **Pao W, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, Pan Q, Ladanyi M, et al.** KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*, **2005**; 2:17.
61. **Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al.** Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, **2013**; 19:4532-40.
62. **Bozkurtlar E, Kaya H.** Akciğer Kanseri Moleküler Patoloji. *Nucl Med Semin*, **2018**; 4:26-31.
63. **Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al.** MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*, **2007**; 316:1039-43.
64. **Rabeau A, Rouquette I, Vantelon JM, Taranchon-Clermont E, Mazieres J.** Interest of crizotinib in a lung cancer patient with de novo amplification of MET. *Rev Mal Respir*, **2017**; 34:57- 60.
65. **Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, et al.** Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*, **2009**; 361(10):947-57.
66. **Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al.** Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, **2011**; 12(8):735-42.

67. **Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, et al.** Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations: an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, **2014**; 15(2):213-22.
68. **Ramalingam S, Belani C.** Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions. *Oncologist*, **2008**; 13(1):5-13.
69. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, **2015**; 33:3488-515.
70. **Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr, et al.** Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, **2001**; 19:3210-8,
71. **Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al.** Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, **2002**; 20:4285-91.
72. **Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al.** Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, **2002**; 346:92-8.
73. **Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al.** Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*, **2003**; 21:3016-24.
74. **Wang S, Cang S, Liu D.** Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*, **2016**; 9:34.
75. **Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al.** A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*, **2014**; 9:154-162.
76. **Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D.** Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: Meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*. **2013**; 24(9):2371-76.
77. **Buyuksimsek M, Togun M, Oguz Kara I, Bisgin A, Boga I, Tohumuncuoğlu M.** Results Of Liquid Biopsy Studies By Next Generation Sequencing In Patients With Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Single Center Experience From Turkey. *BJMG*, **2019**; 22(2).
78. **Moran T, Sequist LV.** Timing of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with lung cancer with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, **2012**; 30:3330.
79. **Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al.** First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, **2014**; 371(23):2167-77.

80. **Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al.** Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, **2013**; 368(25):2385-94.
81. **Charloux A, Hedelin G, Dieteman A, et al.** Prognostic value of histology in patients with non small cell lung cancer. *Lung Cancer*, **1997**; 17:123-34.
82. **Çalikuşu Z, Sakallı H, Yılmaz B, Mertsoylu H, Akçalı Z, Özyılkan Ö.** Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularında Prognostik Faktörlerin İncelenmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2011**; 2(2):88-91.
83. **Riely GJ, Marks J, Pao W.** KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*, **2009**; 6:201-5.

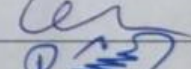
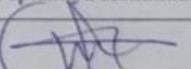
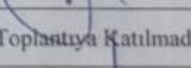
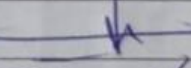
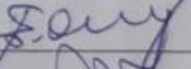
8. EKLER

8.1. Ek 1. Etik Kurul Raporu

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
79	6 Temmuz 2018

KARAR NO 30- İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. İsmail Oğuz Kara yönetiminde, Doktor Öğretim Üyesi Atıl Bişgin, Uzm. Dr. Mahmut Büyükkışımşek'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Mustafa Toğun, tarafından yürütülmesi öngörülen, "Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomunda Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile Tedavi ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mustafa TOĞUN
Doğum Tarih ve Yeri : 05.11.1989 / Şanlıurfa
Medeni Durumu : Evli
Adres : Mahfesiğmazmah. 79006. Skayse Hanım Apt No:5
Çukurova/ADANA
Telefon : 0532 364 08 76
Faks : -
E.posta : drmustafatogun@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Maltepe üniversitesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri : Harran Toplum Sağlığı Merkezi
Dernek Üyelikleri : -
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil(ler) : İngilizce
Diğer Hususlar : -