



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**AKCİĞER KARSİNOMLARINDA KDM5D EKSPRESYONU,
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE SAĞKALIM
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ömer Faruk Dilbaz



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİğİ

AKCİğER KARSİNOMLARINDA KDM5D EKSPRESYONU,
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER VE SAğKALIM İLE
İLİŞKİSİ

Dr. Ömer Faruk Dilbaz

Tez Danışmanı: Doėent Dr. Ramazan Uçak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2025

TEŞEKKÜR

Tam donanımlı bir uzman olmam için eğitimim süresince yol gösteren, bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren ve özgüven aşılayan Tıbbi Patoloji kliniği eğitim sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu'na,

Bir mentör olarak hayatıma dokunuşlar yapan, bir ağabey olarak her zaman desteğini hissettiğim, bilimsel araştırma metodolojisini öğrenmeye yol gösteren, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ramazan Uçak'a,

Uzmanlık eğitimime büyük katkılar sağlayan Sayın Doç. Dr. Canan Tanık, Doç. Dr. Deniz Altınal, Uzm. Dr. A. Ayşim Özağarı, Uzm. Dr. K. Gülçin Eken, Uzm. Dr. Seyhan Özakkoyunlu Hasçiçek, Uzm. Dr. Özlem Eryılmaz, Uzm. Dr. Bahar Memiş, Uzm. Dr. Gülçin Cihangiroğlu, Uzm. Dr. Onur Gönüllü, Uzm. Dr. Buket Bambul Sığırcı ve Uzm. Dr. Nedim Polat'a

Mesleki ve hayat deneyimleriyle yol gösteren kıdemlilerim Uzm. Dr. Selin Gökçenoğlu ve Uzm. Dr. Makbule Nur Doğruyol Akın'a, harmoniyle çalıştığımız asistan arkadaşlarım Dr. Merve Altuntaş, Dr. Beste Şentürk Nimetoğlu, Dr. Ezgi Kül, Dr. Hazal Perçinoğlu, Dr. Ayça Çağla Bakır, Dr. Melike Karakuş, Dr. Görkem Bal, Dr. Deniz Köse, Dr. Zeynep Keskin, Dr. Sena Nalbant, Dr. İlkin Hüseyinli, Dr. Melek Kutlutürk, Dr. Ayşe Kula, Dr. Rümeysa Kaynar, Dr. Zehra Bezgin, Dr. Gökçe Yılmaz ve isimlerini sayamadığım daha nice arkadaşşıma,

Bir aile gibi çalıştığımız özverili ve çalışkan teknik ekibimiz, sekreteryamız ve personelimize,

Sonsuz sevgi ve destekleriyle bugün ulaştığım noktaya onlar sayesinde geldiğim, asla haklarını ödeyemeyeceğim anneme ve babama, kendisi de bir hekim olan ve bana dünyadaki en güzel ağabeyliği yaşatan kız kardeşime,

Mezuniyet öncesi ve sonrası hekimlik yollarını beraber yürüdüğümüz kardeşlerim Berkan, Batuhan, Fırat ve Agajan'a

Hayatımı benzersiz kılan, zaman, mekan ve beşeri bağlamları gerçeküstü bir romanın içinde yaşıyormuşum gibi hissettiren, her şeyden çok sevdiğim eşime,

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Ömer Faruk DİLBAZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	73
4. BULGULAR	83
5. TARTIŞMA	128
6. SONUÇLAR	139
7. KAYNAKLAR	140
8. EKLER	147
9. ÖZGEÇMİŞ	157

ÖZET

AMAÇ: Dünya genelinde akciğer kanseri, erkeklerde en sık malignitedir. İnsidans ve mortalitesi erkeklerde daha yüksektir, eşey kromozomlarının incelenmesi yeni kavrayışlar sağlayabilir. Y kromozomu üzerinde yerleşen KDM5D genellikle tümör baskılayıcı olarak kabul edilir. Hedefe yönelik tedavilerin sınırlı kalması nedeniyle yeni modaliteler gerekmektedir. KDM5D'nin malignitelerde rolüne ve potansiyel tedavi yollarına dair çalışmalar mevcuttur. Akciğerde çalışmalar kısıtlıdır, araştırmamızda KDM5D immünohistokimyasal ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ve sağkalım ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji kliniğinde 1 Haziran 2014 - 31 Ekim 2023 tarihleri arasında akciğer karsinomu tanısı alan trucut veya rezeksiyon uygulanmış 102 erkek olgu çalışıldı. Tüm olgularda yaş, tümör tipi, patolojik TNM evresi, evre genel ve alt grupları, biyopsi bölgesi, metastaz bölgesi, tümöre infiltrate lenfositler ve KDM5D ekspresyonu değerlendirildi. Rezeksiyonlar için tümör paterni, lenfovasküler, perinöral ve plevral invazyon ve daha fazlasını içeren parametreler de değerlendirildi. Sağkalım verilerine ulaşıldı. Olguların boyasız hazır lamalarına JAD1D(KDM5D) antikoru uygulandı. Ekspresyon düzeyi Q skor metoduyla hesaplandı, kesim değeri ROC eğrisiyle belirlendi.

BULGULAR: Eksitus için ekspresyon kesim değeri 8 olarak hesaplandı. Rekürrens ve progresyon için istatistiksel anlamlı kesim değeri saptanmadı. Yüksek ekspresyon düzeyi(>8) gösteren olguların genel sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü. Yüksek ekspresyonlu hastaların maksimum tümör çapı, pN1, M1 ve üzeri tutulum, evre IVA ve IVB hastalık ve tümöre infiltrate lenfositlerin hafif-orta oranları daha yüksekti. Bu özellikler ve yüksek KDM5D eksitus grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Tümör çapı hariç bahsedilen özellikler ve artmış KDM5D ekspresyonu eksitus risk faktörü olarak saptandı. Yalnızca rezeksiyonda incelenen parametrelerde ekspresyonla ilişki bulunmadı.

SONUÇ: Yüksek KDM5D ekspresyonu daha kısa genel sağkalım ve olumsuz klinikopatolojik özellikler göstermektedir. Tümör baskılayıcı olduğu düşünülmesine rağmen literatürde zıt bulgular görülmektedir. KDM5D ve KDM5 ailesinin fonksiyonları üzerine analizler, metodların standardizasyonu ve kapsamlı çalışmalar bu duruma ışık tutabilir.

Anahtar Kelimeler: akciğer, kdm5d, kanser, sağkalım



ABSTRACT

AIM: Globally, lung cancer is the most frequent malignancy among males, with higher incidence and mortality rates than females. Sex chromosome analyses may provide insights for disparities. KDM5D, located on the Y chromosome, is recognized as a tumor suppressor. Given the limitations of targeted therapies, novel treatments are needed. Ongoing studies explore KDM5D's role in malignancies and therapeutic pathways. We evaluated the association of immunohistochemical expression with clinicopathologic parameters and survival.

MATERIALS AND METHODS: A total of 102 male lung carcinoma patients underwent trucut or resection procedures between June 1, 2014, and October 31, 2023, at the Health Sciences University Şişli Hamidiye Etfal Health Application and Research Center Department of Pathology were analysed. Evaluated parameters included age, tumor type, TNM stage, stage general groups and subgroups, biopsy site, metastasis site, tumor-infiltrating lymphocytes, and KDM5D expression. Parameters including tumor pattern, lymphovascular, perineural and pleural invasion and more were also assessed for resections. Survival data were collected. JAD1D(KDM5D) antibody was applied to unstained slides, expression levels were quantified using the Q score method, and a cut-off determined by the ROC curve.

RESULTS: A cut-off value of 8 was calculated for exitus, but no significant value was found for recurrence or progression. Patients with high expression (>8) had significantly lower overall survival. Higher KDM5D levels were associated with increased maximum tumor diameter, involvement of pN1, M1 and above, stage IVA-IVB disease, and mild to moderate tumor-infiltrating lymphocytes. These features and elevated KDM5D were significantly higher in exitus group. Except for tumor diameter, these features and elevated KDM5D were significant risk factors for exitus. The parameters exclusively evaluated in resections were not associated with expression.

CONCLUSION: Despite recognising as a tumor suppressor, elevated expression displayed poor outcomes. Given conflicting findings in the literature, further studies, methodological standardization, and deeper exploration of KDM5D and the KDM5 family are warranted.

Keywords: lung, kdm5d, cancer, survival



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Cinsiyetlere Göre Trakea, Bronş Ve Akciğer Lokalizasyonu İçin Yaşa Standardize Hız Oranları	5
Şekil 2: Türkiye’de Yaşa Göre Standardize Edilmiş Coğrafik Bölgelere Ait Akciğer Kanseri Oranları	6
Şekil 3: Türkiye’de Yaşa Göre Standardize Edilmiş Cinsiyetlere Göre Akciğer Kanseri Oranları	6
Şekil 4: Türkiye’de Yaşa Göre Standardize Edilmiş Akciğer Kanseri Evre Dağılımları	7
Şekil 5: Atipik Adenomatöz Hiperplazi	20
Şekil 6: Adenokarsinoma in situ, nonmüsinöz	21
Şekil 7: Adenokarsinoma in situ, müsinöz	21
Şekil 8: Minimal İnvaziv Adenokarsinom, müsinöz	22
Şekil 9: Minimal İnvaziv Adenokarsinom, nonmüsinöz	22
Şekil 10: Lepidik Adenokarsinom	24
Şekil 11: Asiner Adenokarsinom(Kribriform Patern)	25
Şekil 12: Papiller Adenokarsinom	25
Şekil 13: Solid Adenokarsinom	26
Şekil 14: Mikropapiller Adenokarsinom	26
Şekil 15: İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom	27
Şekil 16: Enterik Adenokarsinom	29
Şekil 17: Skuamöz Ağır Displazi	30
Şekil 18: Skuamöz Karsinoma in situ	30
Şekil 19: Skuamöz Hücreli Karsinom, keratinize	31
Şekil 20: Skuamöz Hücreli Karsinom, nonkeratinize	32

Şekil 21: Skuamöz Hücreli Karsinom, bazaloid	32
Şekil 22: Lenfoepitelyal Karsinom	33
Şekil 23: Büyük Hücreli Karsinom	34
Şekil 24: Adenoskuamöz Karsinom	34
Şekil 25: Pleomorfik Karsinom	35
Şekil 26: Tipik Karsinoid Tümör	39
Şekil 27: Atipik Karsinoid Tümör	39
Şekil 28: Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu	40
Şekil 29: Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom	41
Şekil 30: KDM5 Tarafından Transkripsiyonel Düzenlemeye Örnekler	68
Şekil 31: Lepidik Adenokarsinom Olgusunda Hafif Düzeyde TİL, H&E, 100x	76
Şekil 32: Solid Adenokarsinom Olgusunda Orta Düzeyde TİL, H&E, 200x	76
Şekil 33: Trucut Biyopsiye KHAK Olgusunda Hafif Düzeyde TİL, H&E, 100x	77
Şekil 34: Kadın Hastada Akciğer SHK’de Nükleer Negatif Kontrol Boyanma, KDM5D, 100x	78
Şekil 35: Erkek Hastada Prostat Dokusunda Nükleer Pozitif Kontrol Boyanma, KDM5D,200x	78
Şekil 36: Asiner Adenokarsinom Olgusunda 1 Puan(Hafif) Nükleer Boyanma Şiddeti, KDM5D, 200x	79
Şekil 37: SHK Olgusunda 3 Puan(Şiddetli) Nükleer Boyanma Şiddeti, KDM5D,100x	79
Şekil 38: Şekil 37’deki SHK Olgusu, Solid Adalar Ve Yaygın Nekroz Mevcuttur, H&E, 100x	79
Şekil 39: Solid Adenokarsinom Olgusunda 2 Puan(Orta) Nükleer Boyanma Şiddeti, Orta Şiddetli TİL İzlenmektedir, KDM5D, 200x	80
Şekil 40: Lepidik Adenokarsinom Olgusunda 3 Puan(Şiddetli) Nükleer Boyanma Şiddeti, KDM5D, 100x	80

Şekil 41: Asiner Adenokarsinom Olgusunda 3 Puan(Şiddetli) Nükleer Boyanma Şiddeti, KDM5D, 200x	80
Şekil 42: Trucut Biyopside Solid Patern İzlenimi Veren Adenokarsinom Olgusunda 3 Puan(Şiddetli) Nükleer Boyanma Şiddeti, KDM5D, 200x	81
Şekil 43: Trucut Biyopside SHK Olgusunda 3 Puan(Şiddetli) Nükleer Boyanma Şiddeti, KDM5D, 100x	81
Şekil 44: Trucut Biyopside KHAK Olgusunda 3 Puan(Şiddetli) Nükleer Boyanma Şiddeti, KDM5D, 100x	81
Şekil 45: KDM5D Ekspresyon Düzeyinin Exitus İçin Kesim Değeri ROC Eğrisi Grafiği	90
Şekil 46: Olguların KDM5D Ekspresyon Düzeyine Göre Genel Sağkalım Kaplan-Meier Eğrisi Grafiği	92
Şekil 47: Olguların Genel Sağkalım Kaplan-Meier Eğrisi Grafiği	101
Şekil 48: Olguların Progresyonsuz Sağkalım Kaplan-Meier Eğrisi Grafiği	110
Şekil 49: Olguların Hastalıksız Sağkalım Kaplan-Meier Eğrisi Grafiği	110

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Akciğer Tümörlerinin Listesi ve Tanı Kodları İle Torasik Tümörlerin 2021 DSÖ Sınıflaması	16
Tablo 2: İnvaziv Nonmüsinöz Adenokarsinomların Derecelendirilmesi	19
Tablo 3: Adenokarsinom Olgularında Moleküler Biyobelirteçler	45
Tablo 4: Skuamöz Hücreli Karsinom Olgularında Moleküler Biyobelirteçler	47
Tablo 5: Akciğer Karsinomları İçin Yeni Ortaya Çıkan Biyobelirteçler	48
Tablo 6: Non-Müsinöz Akciğer Adenokarsinomunda Genetik Alterasyon Sıklıkları	48
Tablo 7: PD-L1 Testi ve Onaylanmış İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri	55
Tablo 8: Akciğer Kanseri TNM Sınıflaması 9. Versiyonu	57
Tablo 9: Akciğer Kanseri Dokuzuncu Versiyon TNM Evre Grupları	60
Tablo 10: Olguların Klinikopatolojik ve Sağ Kalım Özelliklerine Göre Genel Örneklem Özeti	84
Tablo 11: KDM5D Ekspresyon Düzeyinin Exitus İçin Kesim Değeri Hesaplanması	90
Tablo 12: KDM5D Ekspresyon Düzeyinin Rekürrens ve Progresyon İçin Kesim Değeri Hesaplanması	91
Tablo 13: KDM5D Ekspresyon Düzeyi ve Beklenen Medyan Genel Sağkalım Süreleri	92
Tablo 14: KDM5D Ekspresyon Düzeyi ve Genel Sağkalım Süreleri	93
Tablo 15: KDM5D Ekspresyon Düzeyi ve Beklenen Medyan Hastalısız Sağkalım Süresi	93
Tablo 16: KDM5D Ekspresyon Düzeyi ve Hastalısız Sağkalım Süreleri	94
Tablo 17: KDM5D Ekspresyon Düzeyi ve Beklenen Medyan Progresyonsuz Sağkalım Süreleri	95
Tablo 18: KDM5D Ekspresyon Düzeyi ve Progresyonsuz Sağkalım Süreleri	95

Tablo 19: KMD5D Ekspresyon Düzeyine Göre Olguların Klinikopatolojik Özellikleri	96
Tablo 20: KMD5D Ekspresyon Düzeyine Göre Olguların Rezeksiyon Materyalinde Değerlendirilen Diğer Histopatolojik Özellikleri	98
Tablo 21: KMD5D Ekspresyon Düzeyine Göre Olguların Adenokarsinom Patern Özellikleri	100
Tablo 22: Olguların Beklenen Medyan Genel Sağkalım Süresi	101
Tablo 23: Olguların Genel Sağkalım Süreleri	101
Tablo 24: Exitus Durumuna Göre Olguların Klinikopatolojik Özellikleri	102
Tablo 25: Olguların Exitus Risk Faktörleri Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi	105
Tablo 26: Olguların Exitus Risk Faktörleri Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi	107
Tablo 27: Adenokarsinom ve Skuamöz Hücreli Karsinom Olgularında Rezeksiyon Materyalinde Değerlendirilen Diğer Exitus Risk Faktörleri Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi	108
Tablo 28: Olguların Beklenen Medyan Hastalıksız ve Progresyonsuz Sağkalım Süreleri	109
Tablo 29: Olguların Hastalıksız ve Progresyonsuz Sağkalım Süreleri	109
Tablo 30: Rekürrens veya Progresyon Varlığına Göre Olguların Klinikopatolojik Özellikleri	111
Tablo 31: Olguların Rekürrens veya Progresyon Risk Faktörleri Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi	114
Tablo 32: Olguların Rekürrens veya Progresyon Risk Faktörleri Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi	117
Tablo 33: Olguların Rekürrens ve Progresyon İçin Değerlendirilen Klinikopatolojik Özellikleri	118
Tablo 34: Olguların Rekürrens ve Progresyon İçin Risk Faktörleri Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi	121

Tablo 35: Rezeksiyon Uygulanan Adenokarsinom ve Skuamöz Hücreli Karsinom Olgularında Rekürrens ve Progresyon İçin Değerlendirilen Klinikopatolojik Özellikler	124
Tablo 36: Rezeksiyon Uygulanan Adenokarsinom ve Skuamöz Hücreli Karsinom Olgularında Değerlendirilen Rekürrens ve Progresyon Risk Faktörleri Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizleri	126



SİMGELER VE KISALTMALAR

AİS: Adenokarsinoma in situ

AJCC: American Joint Committee on Cancer - Amerikan Ortak Kanser Komitesi

ALK: Anaplastik Lenfoma Reseptör Tirozin Kinaz

AR: Androjen Reseptörü

ARID: AT-zengin etkileşim alanı

ASCL1: Achaete-scute Homolog 1

ATR: Ataksi Telenjipektazi Ve Rad3 ilişkili Protein

BHNEK: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

BHK: Büyük hücreli karsinom

BHRHK: Berrak hücreli renal hücreli karsinom

BMAL1: Bazik sarmal-halka-sarmal ARNT benzeri protein 1

BRAF: B-raf proto-onkogen serin/treonin kinaz

CLOCK: Circadian locomotor output cycles kaput

CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

FFPG: Formalin fikse parafine gömülü

FİSH: Floresan in situ hibridizasyon

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

GS: Genel sağkalım

H3K4: Histon H3 lizin 4

H3K4me1/2/3: Histon H3 lizin 4 mono, di ve tri metilasyonu

HER2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2

HS: Hastalıksız sağkalım

İF: İmmün fenotip

İHK: İmmünohistokimya

İKİ: İmmün kompleks inhibitörü

İNDEL: insersiyon/delesyonlar

JmjC: Jumonji C

KDM: Lizin demetilaz

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu

KHAK: Küçük hücreli akciğer karsinomu

KMT: Lizin metiltransferaz

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

NEUROD1: Nörojenik farklılaşma faktörü 1

NET: Nöroendokrin tümör

NTRK: Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz

PD-1: Programmed Cell Death Protein 1 - Programlanmış Hücre Ölümü Proteini 1

PD-L1: Programmed Death Ligand 1 - Programlanmış Ölüm Ligandı 1

PET-BT: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi

PHD: Plant homeodomain - Bitki homeodomain

PS: Progresyonsuz sağkalım

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RB: Retinoblastom

ROS1: c-ROS proto-onkogen 1

SHK: Skuamöz hücreli karsinom

SH: Standart hata

STAS: Spread Through Air Spaces - Hava boşluklarında yayılım

TCGA: The Cancer Genome Atlas - Kanser Genom Atlası

TİL: Tümöre infiltre lenfosit

TMY: Tümör mutasyon yükü

TP53: Tümör protein 53

UICC: Union for International Cancer Control - Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

YAP1: Yes Asosiye Protein 1

YND: Yeni nesil dizileme

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde akciğer kanseri “Global Cancer Observatory”(GLOBOCAN) 2022 verilerine göre, erkeklerde en sık ve kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür (1). Tüm dünyada, akciğer kanseri insidansı ve mortalite oranları farklılıklar göstermektedir. Bu durum, öncelikle cinsiyet ve ekonomik faktörler tarafından şekillendirilen tütün içme alışkanlıklarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (2). Akciğer kanserinde, erkekler ve kadınlar arasında önemli farklılıklar ortaya çıkmaktadır (3). Kadınlar, genellikle daha genç, daha az sigara içiciliği olan olgular olup, daha yüksek adenokarsinom insidansına sahiptirler. Ayrıca, kadınlar erkeklere kıyasla hastalığın tüm evrelerinde daha iyi sağkalım oranları sergilemektedirler. Bu cinsiyet farklılıklarını açıklamaya eşey kromozomlarının incelenmesi yardımcı olabilir. Y kromozomu üzerinde yerleşen lizin demetilaz(KDM) 5D genellikle bir tümör baskılayıcı olarak kabul edilir (4). Bir histon H3 lizin 4(H3K4) demetilaz olarak işlev gören KDM5 ailesi, kanserle ilişkili bir epigenetik düzenleyicidir (5). KDM5A (JARID1A/RBP2), KDM5B (JARID1B/PLU-1), KDM5C (JARID1C/SMCX) ve KDM5D (JARID1D/SMCY) insanlarda KDM5 ailesinin dört proteinidir (4). Bu izoformlar yapısal olarak benzerlik gösterse de, her biri fizyolojik/patolojik durumlarda benzersiz roller ve işlevler sergiler.

KDM5'in kanserdeki işlevi ve transkripsiyonel düzenlemesi karmaşıktır (4). KDM5 ailesindeki enzimler, H3K4 üzerindeki di- ve tri-metil gruplarını (me₂ ve me₃) demetile eder. Histon H3 lizin 4 mono, di ve tri metilasyonu (H3K4me_{1/2/3}) genellikle aktif transkripsiyon ile karakterize edilen alanlarla bağlantılıdır (5). Bu enzimlerin anormal düzenlenmesi kanser ile ilişkilendirilmiştir (4). KDM5 demetilazların yapısal analizleri yapılmış olmasına rağmen, rolleri tam olarak anlaşılamamıştır (5). Bağlamla ilişkili olan çeşitli, bazen karşıt roller sergilerler. H3K4me₃ aktif kromatinin bir belirticidir, ancak KDM5 proteinleri hem transkripsiyonel baskılayıcılar hem de demetilaz durumuna göre belirlenen aktivatörler olarak işlev görür (4). Örneğin, KDM5 demetilazlar genellikle H3K4'ü demetile ederek transkripsiyonu baskılarken, diğer yandan transkripsiyonel aktivasyonu artırabilirler (5). KDM5 proteinleri, aktif transkripsiyon için gerekli olan H3K4 metilasyon döngüsünü yönetmek için çok önemlidir (4). Hayati süreçlerde ve

çeşitli hastalıklarda rol oynamasına rağmen, mekanizmalarla ilgili kapsamlı bilgi hala sınırlıdır (5). KDM5 demetilazların kanser sürecine güçlü katılımı, her bir KDM5 üyesinin dinamiklerini ortaya çıkarmanın önemini vurgulamaktadır. Bu bilgi, hızlandırıcılar veya promotörler gibi belirli genomik alanlara yönelik hedefli tedavilerin tasarlanması ve transkripsiyonel düzenlemeyi nasıl etkilediği üzerine bir temel sağlayabilir. KDM5 demetilazlar, birden fazla kanser türünde yanlış düzenlenmeleri ve potansiyel hedefler olarak kapasiteleri göz önüne alındığında önemli ölçüde ilgi çekmiştir. Yine de, işlevlerinin moleküler temeli hala sınırlıdır.

Erkek hastaların mevcut durumda akciğer kanseri insidansı ve mortalitesinin daha yüksek olduğu göz önüne alındığında ve hedefe yönelik tedavilerin henüz adenokarsinom dışında kısıtlı kalmaları nedeniyle yeni tedavi modalitelerine ihtiyaç aşırıdır. Y kromozomu yerleşimli KDM5D'nin, çeşitli organ malignitelerinde ekspresyonuna ve yeni gelişebilecek tedavi yollarında rolüne dair çalışmalar mevcuttur (6-12). Akciğer kanserinde ise çalışmalar kısıtlıdır. Ayrıca literatürdeki akciğer üzerine mevcut araştırmalarda immünohistokimyasal çalışma ile değerlendirme yapılmamış olup, bilgimize göre çalışmamız bu metodu kullanan ilk araştırmadır. Bu bilgiler temelinde bakıldığında, KDM5D ekspresyonunun akciğer kansinomlarında histopatolojik parametreler ve sağkalım ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bir tümör baskılayıcı gen kabul edilmesi nedeniyle düşük ekspresyonun olumsuz klinikopatolojik ve sağkalım parametreleriyle ilişkili olabileceği başlangıç hipotezimizdir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

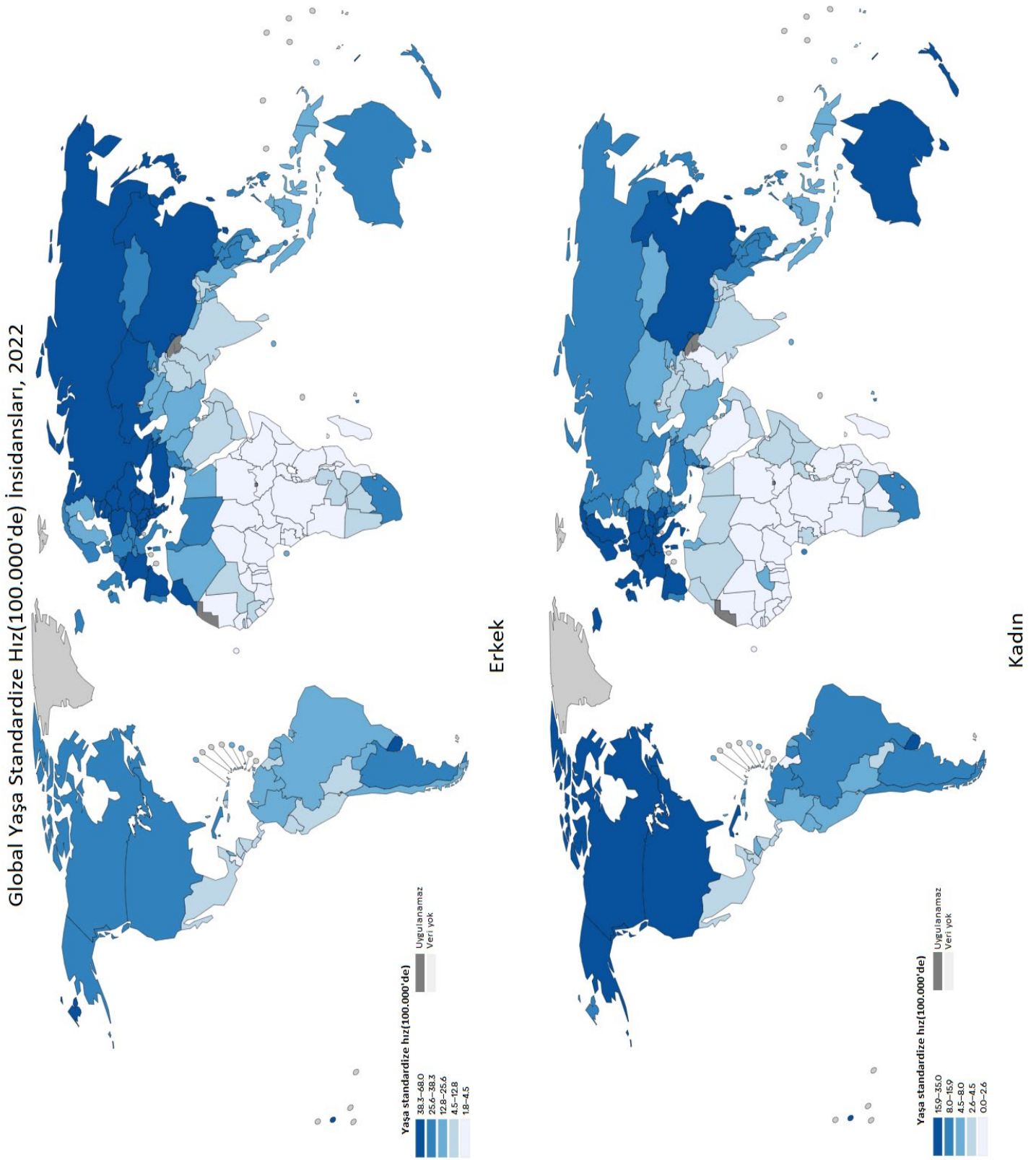
Akciğer kanseri prognozu tipik olarak kötüdür; hastaların %75'i tanılarını ileri evrede almaktadır(13). GLOBOCAN 2022 kayıtları, akciğer kanserinin küresel olarak tüm kanser vakalarının %12,4'ünü oluşturduğunu ve en sık tanı konulan kanser olduğunu bildirmektedir(1). Dünya genelinde erkeklerde en sık, kadınlarda ise meme kanserinden sonra görülen ikinci sık kanser türüdür. En hızlı progresyon gösteren ve küresel olarak en yaygın hastalıklardan biri olan akciğer kanseri, erkeklerde kanserden ölümlerin en önemli nedenidir ve kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kanser ölümlerinin %18,7'sinden sorumludur. 2022 yılında küresel olarak yaklaşık 2,5 milyon yeni vaka ve 1,8 milyon ölüm bildirilmiştir. 1990'lardan bu yana, adenokarsinom yüksek gelirli ülkelerde önde gelen alt tip olarak skuamöz hücreli karsinomun yerini almıştır, kadınlar (%27-54) ve hiç sigara içmeyenler (%53-70) arasında en yaygın alt tip olmaya devam etmektedir (2). Akciğer adenokarsinomu insidansındaki artış eğilimi son zamanlarda düşük gelirli ülkelere de yansımıştır . Akciğer kanseri insidansı ve mortalite oranları dünya genelinde önemli farklılıklar göstermektedir (1). Bu, öncelikle cinsiyet ve ekonomik faktörler tarafından şekillendirilen tütün içme alışkanlıklarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (2). Daha yüksek insani gelişme endeksi skorlarına sahip ülkeler, daha az gelişmiş ülkelere kıyasla üç ila dört kat daha fazla akciğer kanseri insidansı ve ölüm oranına sahiptir.

Balkanlardan ortadoğuya kadar geniş bir coğrafyayı kapsayan Türkiye'nin nüfusu, kökenleri eski çağlardan bu yana imparatorluklara ve medeniyetlere uzanan zengin bir genomik, etnik ve kültürel geçmişi yansıtmaktadır (14). Dünya genelinde erkekler arasında en yüksek ulusal insidans oranının Türkiye'de olduğu öngörülmektedir (1). Türkiye'de 2022 yılında 41 032 yeni vaka ile en yaygın kanserdir. Erkeklerde 100.000'de 68 ve kadınlarda 100.000'de 13,5 yaşa göre düzeltilmiş insidans oranları ile sırasıyla 1. ve 4. sıkkıttadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri baskın alt tiptir ve tüm torasik kanserlerin yaklaşık %80'ini temsil etmektedir (14). 2018 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre toraks kanserlerinin %97,5'i akciğer kaynaklıdır (15). Bu olguların %80,4'ü küçük hücreli dışı akciğer karsinomu(KHDAK), %15,8'i ise küçük hücreli akciğer karsinomudur(KHAK). Adenokarsinom %47,9 oran ile en

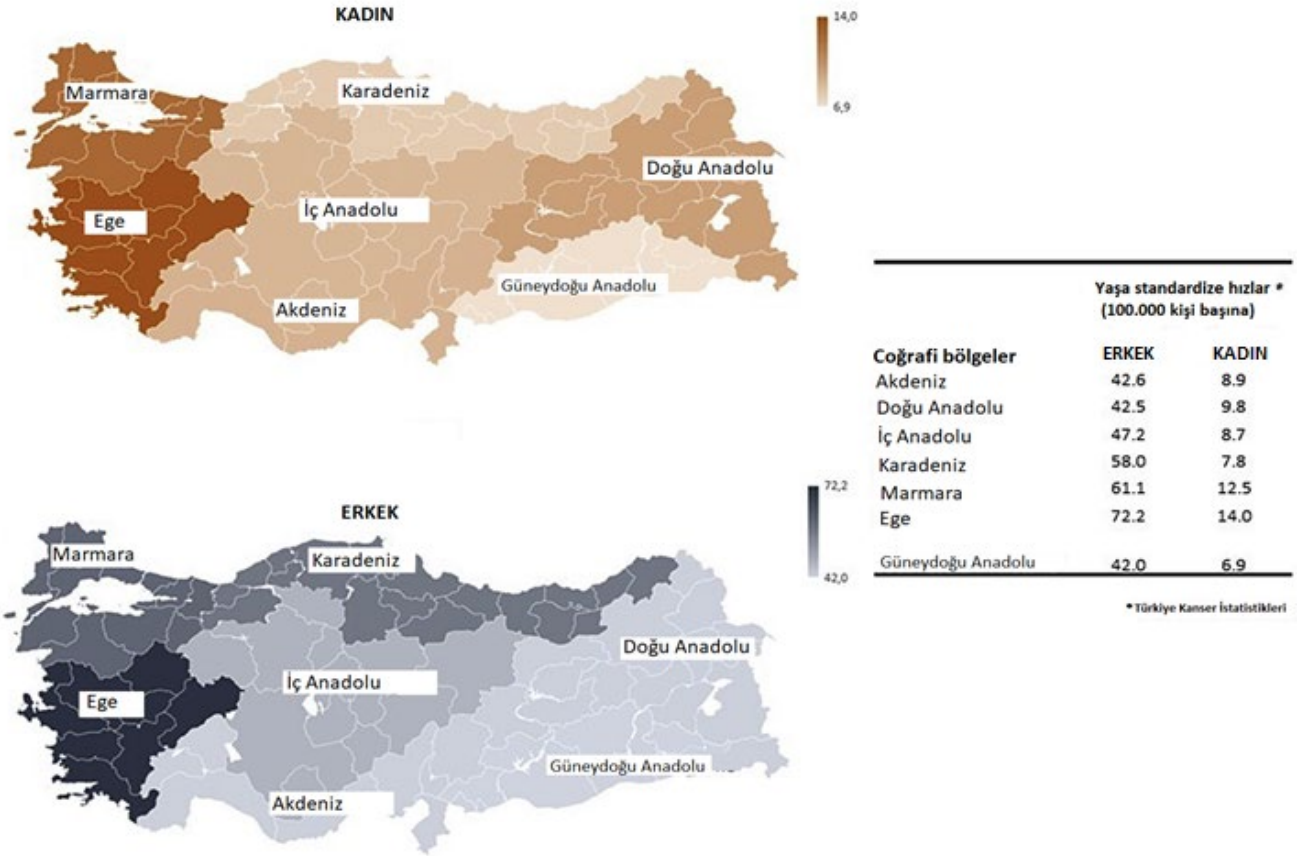
sık, skuamöz hücreli karsinom(SHK) %37,4 ile 2. en sık tiptir.

Türkiye önemli bir sigara içme oranına sahip olmasına rağmen, 2004 yılından bu yana kararlı tütün karşıtı stratejiler uygulamaktadır (14). Sigara ile ilgili düzenlemelere ve farkındalık girişimlerine rağmen, 2019 yılı itibarıyla sigara içenlerin sayısı bakımından ilk on ülke arasında yer almaya devam etmektedir. Bu ülkeler toplu olarak, dünyadaki sigara içen nüfusun yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır. 2022 GLOBOCAN verileri ile paralel şekilde, son yapılan 2018 Türkiye kanser kayıt raporu, akciğer kanserinin erkeklerde en sık görülen malignite olduğunu (her 100.000 kişide 59,7 insidans oranı) ve bunun aksine kadınlarda dördüncü her 100.000 kişide 13,5 insidans oranı olduğunu göstermektedir (15). 25 merkezden 703 hasta (%77,7'si erkek) üzerinde yapılan bir çalışmada, KHDAK tanısı için ortalama yaş $63,3 \pm 12,5$ olarak bulunmuştur (14). 2013 ve 2017 yılları arasında, Türkiye'deki akciğer kanserli hastaların %50'sinden fazlası ileri evrede teşhis edilmiş olup, yaklaşık %30'unda lokal olarak ilerlemiş hastalık bulunmaktadır. GLOBOCAN 2022 verilerine göre(16) dünyadaki yaşa göre standardize edilmiş trakea, bronş ve akciğer lokasyonuna ait kanser oranları Şekil 1'de, Türkiye'de yaşa göre standardize edilmiş coğrafik bölgelere ait akciğer kanseri oranları, cinsiyetlere göre oranları ve evre dağılımları Şekil 2-4'te gösterilmiştir.

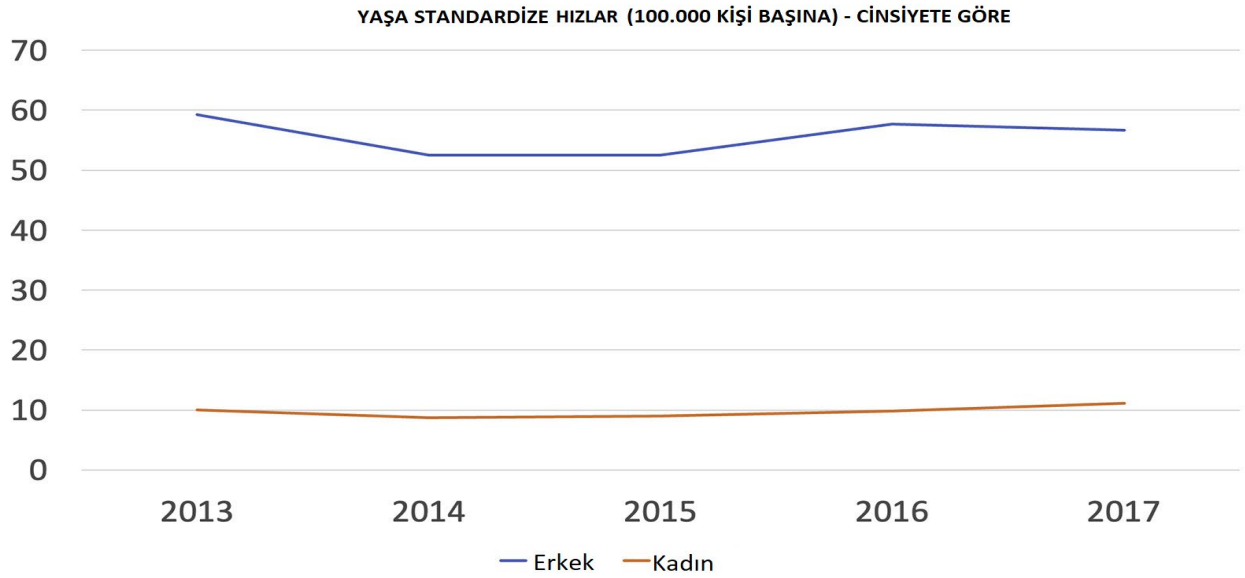
Erkekler arasında akciğer kanseri insidansı ve mortalitesindeki daha hızlı düşüş nedeniyle cinsiyetler arasındaki fark kapanmaktadır. Bu eğilimlerin devam etmesi halinde, projeksiyonlar 2045 yılına kadar kadınlarda akciğer kanseri ölümlerinin erkeklerden daha fazla olacağını göstermektedir. Akciğer kanseri demografisi, erkekler ve kadınlar arasında önemli farklılıklar ortaya koymaktadır. Kadınlara genellikle daha genç yaşta tanı konulmakta, daha az sigara içiciliği bulunmakta ve daha yüksek adenokarsinom insidansına sahip olmaktadır. Ayrıca, kadınlar erkeklere kıyasla hastalığın tüm evrelerinde daha iyi sağkalım oranları sergilemektedirler (3).



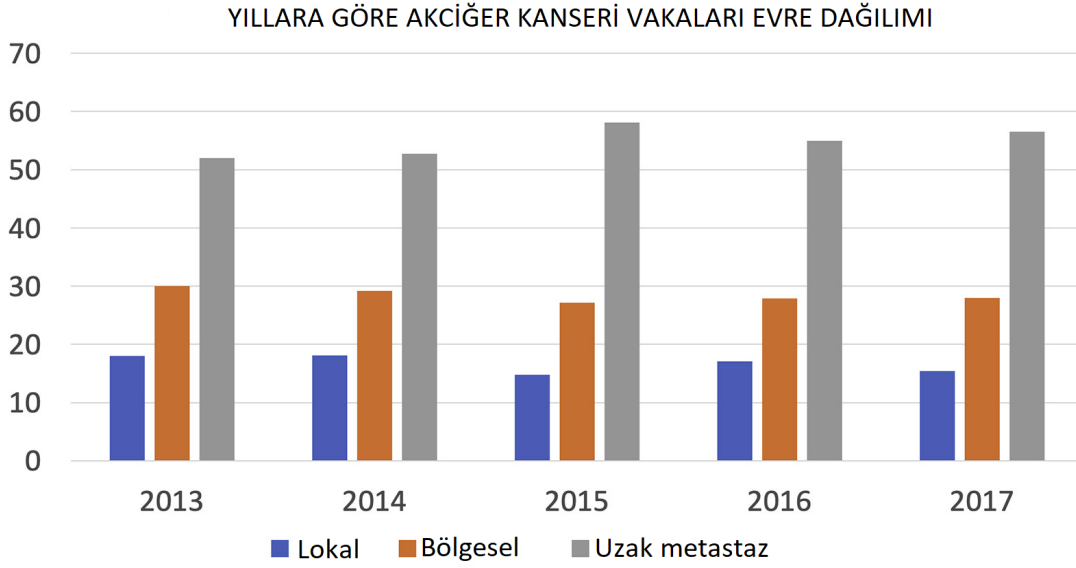
Şekil 1: Cinsiyetlere Göre Trakea, Bronş Ve Akciğer Lokalizasyonu İçin Yaş Standardize Hız İnsidansları - GLOBOCAN internet sitesinden alınmıştır, (16) numaralı referans



Şekil 2: Türkiye’de Yaşa Göre Standardize Edilmiş Coğrafi Bölgelere Ait Akciğer Kanseri Oranları - Cangır AK ve arkadaşlarından alınmıştır, (14) numaralı referans



Şekil 3: Türkiye’de Yaşa Göre Standardize Edilmiş Cinsiyetlere Göre Akciğer Kanseri Oranları - Cangır AK ve arkadaşlarından alınmıştır, (14) numaralı referans



Şekil 4: Türkiye’de Yaşa Göre Standardize Edilmiş Akciğer Kanseri Evre Dağılımları - Cangır AK ve arkadaşlarından alınmıştır, (14) numaralı referans

2.2 ETİYOLOJİ

2.2.1 Sigara

Sporadik akciğer kanserlerinin çoğu, doğrudan sigara içimi veya pasif içiciliğe maruz kalma yoluyla sigaraya bağlıdır (17). Sigara içmek akciğer kanserine yakalanma riskini 10 ila 30 kat artırmaktadır, bu risk sigara içme miktarı ve süresiyle doğru orantılıdır (2). 2019 yılı itibariyle, kapsamlı sigara karşıtı stratejilere rağmen dünya çapında bir milyardan fazla insanın düzenli sigara içicisi olduğu tahmin edilmektedir. 1990 yılından bu yana, küresel sigara içme oranları %27 oranında azalmış olup, bu azalmalar büyük ölçüde ekonomik olarak gelişmiş ülkeler ve bazı Latin Amerika ülkelerinde gözlemlenmiştir. Pasif içicilik bilinen bir risk faktörüdür ve maruz kalma miktarı ile ilişkili olarak tahmini %20-30 risk artışına neden olmaktadır (2).

Son on yılda, özellikle genç bireyler (13-25 yaş) ve sigara içmeyenler arasında elektronik sigara veya elektronik nikotin dağıtım sistemleri ve elektronik sigara cihazlarının kullanımında artış gözlemlenmiştir (2, 17). Şu anda, elektronik nikotin dağıtım sistemlerini akciğer kanserine bağlayan kesin bir kanıt bulunmamaktadır (17). Bununla birlikte, tütün kullanımıyla kesişen bazı akut değişiklikler, potansiyel benzer

uzun vadeli etkilere işaret edebilir (17). Akciğer kanseriyle epidemiyolojik bir bağlantıyı doğrulamak için uzun süreli takip gerekecek olsa da, elektronik sigara dumanının polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve aldehitler gibi çeşitli insan karsinojenleri içerdiğinden şüphelenilmektedir (2).

2.2.2 Çevresel Maruziyetler

Radon, sigaradan sonra akciğer kanserinin en sık görülen ikinci nedeni olarak kabul edilmekte ve vakaların %15'inden sorumlu tutulmaktadır (17). Başlangıçta madencilerde tespit edilen radonun genel nüfus için de risk oluşturduğu gösterilmiştir (17). Toprak ve yapı malzemelerindeki varlığı nedeniyle yerleşim alanlarında ve bazı çalışma ortamlarında maruz kalınabilir (2). Ayrıca benzen ve siklik aromatik hidrokarbonlar da dahil olmak üzere kanserojen maddeler, işlenmemiş biyokütle yakıtlarından kaynaklanan emisyonlarda mevcuttur ve akciğer kanseri riskinin artmasıyla bağlantılıdır. Genellikle kontamine içme suyu ve gıda yoluyla arseniğe maruz kalma, dünya çapında milyonlarca insan için tanınmış bir risk faktörüdür. Asbest, berilyum, silika ve dizel de egzoz akciğer kanseri ile ilişkili yaygın mesleki tehlikelerdir. Asbest özellikle mezotelyoma ve ayrıca KHDAA riskinde artışla ilişkilidir. Ayrıca, asbest ve radon maruziyeti tütün içimi ile birleştiğinde akciğer kanseri riskini büyük ölçüde artırmaktadır (2, 17). Bunlara ek olarak nikel, kadmiyum ve krom da diğer tehlikeli maruziyetlerdir (2).

2.2.3 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Birçok çalışma, kronik obstrüktif akciğer hastalığının(KOAH) sigara içme süresi ve toplam paket-yıldan bağımsız olarak akciğer kanseri için tek başına bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (2). Genom çapında ilişkilendirme bakıldığında, 15q25 (IREB2) ve 4q22'de (FAM13A) hem KOAH hem de akciğer kanseri ile bağlantılı genetik lokuslar tanımlanmıştır (18). Tek nükleotid polimorfizmlerinin KOAH ile ilişkili mekanizmalar yoluyla akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtların bu bağlamdaki bir başka mekanizma olarak epigenetik modifikasyonlara yol açtığı gösterilmektedir. Ayrıca, epigenom çapında ilişki analizi, KOAH hastalarında KOAH olmayanlara kıyasla yüksek metilasyon ve gen inhibisyonu olduğunu ve hem KOAH hem de akciğer kanserinden muzdarip hastalarda

metilasyonun zirveye ulaştığını bildirmektedir.

2.2.4 HIV Enfeksiyonu

HIV'li bireylerde akciğer kanseri, AIDS ile ilişkili olmayan kanser ölümlerinin en önde gelen nedenidir. Sürekliliği olan enfeksiyonunun akciğer kanseri gelişme riskini iki ila beş kat artırdığı gösterilmiştir. HIV'li bireylerde akciğer kanseri daha erken yaşlarda ve daha düşük kümülatif sigara maruziyeti ile ortaya çıkma eğilimindedir. Bu popülasyon aynı zamanda daha ileri evrelerde teşhis edilmeye ve adenokarsinom histolojisine sahip olmaya daha yatkındır (2).

2.2.5 Diyet ve Metabolik Faktörler

Vitamin ve diyet takviyelerinin kullanımı da dahil olmak üzere diyetin akciğer kanseri riski üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Belirli vitaminlerin, minerallerin ve diyet takviyelerinin akciğer kanseri riskini etkilediğini gösterilmektedir. Yüksek B6 vitamini ve metiyonin seviyeleri daha düşük akciğer kanseri riskiyle ilişkiliyken, E vitamini, β -karoten ve A vitamini takviyesi artmış riskle bağlantılıdır. Randomize kontrollü çalışmalar, D vitamini ve kalsiyum takviyelerinin menopoz sonrası kadınlarda akciğer kanseri riskini etkilemediğini göstermektedir. Ayrıca, selenyum takviyesinin erkeklerde akciğer kanseri riskini önemli ölçüde azaltmadığı tespit edilmiştir. ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü kurumu, β -karotenin kanserin önlenmesi için kullanılmamasını bildirmektedir. Ayrıca, akciğer kanserini önlemek için diğer diyet takviyelerinin kullanımına ilişkin bir tavsiyede bulunmak için yeterli kanıt bulunmadığına karar vermişlerdir. Çok sayıda çalışmadan elde edilen veriler, meyve ve sebze tüketiminin daha düşük akciğer kanseri geliştirme riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bir doz-yanıt analiz çalışması, kırmızı et tüketiminin günde 50 gram artırılmasının akciğer kanseri riskini %20 artırdığını ortaya koymuştur (2).

Akciğer kanseri ile vücut kitle indeksi arasında obezite paradoksu olarak bilinen ters bir ilişki vardır. Ayrıca, tip 2 diyabet herhangi bir histolojik alt tipte akciğer kanseri insidansı ile ilişkilendirilmemiştir. Buna karşın, Mendelian randomizasyon çalışmaları insülin direnci ile daha yüksek akciğer kanseri riski arasında bir bağlantı

olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, akciğer kanseri gelişiminde yüksek kan şekeri seviyelerinden ziyade yüksek endojen insülin seviyelerinin rol oynayabileceğini ima etmektedir (2).

2.2.6 Genetik Risk Faktörleri

Epidermal büyüme faktörü reseptörü(EGFR) alterasyonları Doğu Asya'da (%38-50) Amerika (%24) ve Avrupa'ya (%14) kıyasla daha yaygındır. Ayrıca adenokarsinomlarda, kadınlar arasında ve hiç sigara içmemiş kişilerde önemli ölçüde daha sık görülmektedir. EGFR mutasyonlarına ek olarak, akciğer kanseri olan sigara içmeyen kişilerde Anaplastik Lenfoma Reseptör Tirozin Kinaz(ALK) (%4-5 prevalans), c-ROS proto-onkogen 1(ROS1) ve ERBB2'de sürücü mutasyonları da görülebilir. Ayrıca sigara içenler, içmeyenlere kıyasla daha yüksek sitozin-adenin nükleotid transversiyon oranları ve tümör mutasyon yükü sergilemektedir. KRAS mutasyonları vakaların %27'sinde, özellikle de adenokarsinomlu sigara içicilerde (%34) görülmektedir. ABD'de %25 ve Çin'de %8 olan prevalans farkının işaret ettiği gibi önemli coğrafi farklılıklar da mevcuttur. Uluslararası Akciğer Kanseri Konsorsiyumu tarafından yapılan önemli bir vaka-kontrol çalışması, birinci dereceden bir akrabada akciğer kanseri öyküsünün, sigara kullanımı ve diğer değişkenler ayarlandıktan sonra hastalık riskini 1,51 kat artırdığını ortaya koymuştur. İskandinav ülkelerinde 120.000'den fazla monozygotik ikiz üzerinde yapılan ve çevresel etkileri de dikkate alan bir çalışmada akciğer kanserinin kalıtımsallığı %18 olarak hesaplanmıştır (2).

2.3 TARAMA

2016 yılında, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı akciğer kanseri taraması konusunda bir çalıştay düzenlemiştir. “National Lung Screening Trial” çalışmasından ve Hollanda-Belçika Randomize Akciğer Kanseri Tarama çalışmasından(NELSON) elde edilen umut verici sonuçlar, asemptomatik yüksek riskli erkekler arasında tarama yoluyla akciğer kanseri mortalitesinde %26'lık bir azalma olduğunu göstermiştir. Akciğer kanserinin epidemiyolojik profili göz önüne alındığında, toplum taramasına duyulan ihtiyaç konusunda geniş bir fikir birliği vardır. Buna rağmen, mesleki ve çevresel maruziyetler ve yüksek tüberküloz prevalansına bağlı aşırı teşhis gibi

endişeler nedeniyle ülke çapında bir tarama girişiminin pratik olmadığı düşünülmüştür (14).

Yenilikçi yaklaşımlar arayışı, kanser tedavisi ve araştırmalarında sürekli olarak ilerlemelere yol açmıştır. Son zamanlarda, likid biyopsi ve dolaşımdaki biyobelirteçler, teşhis ve prognostik araçlar olarak potansiyelleri nedeniyle giderek daha fazla tanınmaktadır. Devam eden araştırmalar, dolaşımdaki mikroRNA, dolaşımdaki tümör hücreleri, dolaşımdaki tümör DNA'sı ve kodlamayan(non-coding) RNA'ların rollerini anlamaya odaklanmıştır. Çeşitli çalışmalar radyolojik taramaya tamamlayıcılığı ve düşük doz bilgisayarlı tomografi(BT) taramalarının özgüllüğünü artırmayı amaçlamaktadır (17).

2.4 TANI

En yaygın semptom, hastaların %50 ila 75'inde bildirilen öksürüktür; bunu hemoptizi, dispepsi ve göğüs ağrısı takip eder. Hemoptizi, %2,4-7,5 pozitif prediktif değeri ile akciğer kanserinin önemli bir semptomu olarak kabul edilmektedir (19). Akciğer patolojilerini değerlendirmek için kontrastlı BT, manyetik rezonans görüntüleme ve florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) gibi fonksiyonel görüntüleme çalışmaları kullanılmaktadır (14). Akciğer kanseri tanısı ve evrelemesi, görüntüleme yöntemleri ve transtorasik veya transbronşiyal biyopsileri içeren hem invaziv hem de noninvaziv yöntemlerin kombinasyonu ile gerçekleştirilir. Yüksek çözünürlüklü BT, akciğer kanseri için en önemli tanı aracıdır. Akciğerin santralini tutan, mediastinal lenf nodları büyümüş vakalarda ve üç boyutlu rekonstrüksiyonlar için kontrastlı BT önerilmektedir. BT ve manyetik rezonans görüntüleme ile beyin görüntülemesi, tedavi etkilerini veya metastazları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (19). Lezyonun yerine göre bronkoskopi, endobronşiyal ultrasonografi, endoskopik ultrasonografi, standart ultrasonografi, transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi veya BT kılavuzluğunda biyopsiler gibi çeşitli tekniklerle tanı ve moleküler analiz için doku elde edilir (14). Mediastinoskopi veya video mediastinoskopi de tanı ve evreleme için tamamlayıcı olabilir.

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği, Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği kılavuzları doğrultusunda yeterli doku örneklerinin

alınması esastır. Şüpheli akciğer tümörlerinin ilk değerlendirmesi sırasında mutasyonları tespit etme ve hedefe yönelik tedavi sunma potansiyeli önemli etkilere sahiptir. Ayrıca likid biyopsi, dolaşımdaki tümör DNA'sı, mikroRNA ve dolaşımdaki tümör hücreleri dahil olmak üzere kanser biyobelirteçlerini tespit etmek için de kullanılmaktadır. Noninvaziv ve İnvaziv Akciğer Değerlendirme “Noninvasive versus Invasive Lung Evaluation” çalışmasında 282 KHDAK hastası incelenmiş daha az invaziv bir yöntem olarak dolaşımdaki tümör DNA testinin, yalnızca doku analizine dayanmaya kıyasla biyobelirteç keşif oranlarını %48 oranında artırdığını göstermiştir (19).

2.5 KARSİNOGENEZ

Akciğer kanseri gelişimi, bronş epitelindeki ani bir değişiklikten kaynaklanmaz; daha ziyade, aşamalı olarak biriken genetik ve epigenetik değişikliklerle karakterize edilen çok aşamalı karsinogenezin bir sonucudur. Tütün dumanındaki kanserojen maddelere maruz kalma, akciğer kanserinde ana etiyolojik faktördür ve sigara erkeklerde vakaların yaklaşık %90'ından, kadınlarda ise %80'inden sorumludur. Bu tütün ksenobiyotikleri genetik bilgide değişikliklere yol açmaktadır. Hastalığın erken evrede teşhisini sağlayabilecek akciğer kanserine özgü mutasyonlar için devam eden araştırmalar vardır. Patogenez ve genetik faktörlere ilişkin gelişmeler, mevcut ve eski sigara içicilerinin akciğerlerinde hem invaziv kanser hem de preinvaziv lezyonlarla ilişkili morfolojik ve moleküler anormalliklerin tanımlanmasına yardımcı olmaktadır. Hiperplazi, metaplazi, displazi ve karsinoma in situ, invaziv kanserden önce veya invaziv kanserle birlikte ortaya çıkabilen morfolojik anormalliklerdir. Bronşiyal epitelyal hiperplazi ve skuamöz metaplazi genellikle kronik inflamasyon ve mekanik travma ile tetiklenen reaktif değişiklikler olarak görülür. Bu durumlar reversibl olarak kabul edilir ve sigaranın bırakılmasından sonra potansiyel olarak kendiliğinden gerileyebilir. Öte yandan, displazi ve karsinoma in situ, akciğer karsinomlarına yol açan premalign değişikliklerdir (13).

Kanser genleri iki grupta sınıflandırılır: onkogenler ve tümör baskılayıcı genler. Onkogenlerin çoğu, hücre büyümesini, çoğalmasını veya apoptoz inhibisyonunu düzenleyen proto-onkogenler olarak ortaya çıkar. Onkojenik dönüşümüne neden olan proto-onkogenlerin aktivasyonu kontrolsüz hücreyel çoğalmayla

sonuçlanır. Akciğer kanseri en sık MYC, RAS ve HER ailelerinden proto-onkogenlerde mutasyonlar içerir. Tümör baskılayıcı genler (antionkogenler), proliferasyonu inhibe ederek ve genom bütünlüğünü koruyarak hücre büyümesinin düzenlenmesinde hayati bir rol oynar. Tümör protein 53(TP53), Retinoblastom(RB) ve p16 akciğer kanserinde en sık mutasyona uğrayan tümör baskılayıcı genlerdir (13).

Akciğer kanserinin moleküler temeli, nükleus içinde genetik ve epigenetik modifikasyonların aşamalı olarak birikmesine dayanır. Bu süreç DNA bütünlüğünü tehlikeye atarak onu daha fazla mutasyona açık hale getirir. Hücre bölünmesini ve yerleşimini kontrol eden mekanizmalardaki aksaklıklar, protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonların yanı sıra DNA onarım süreçlerindeki kusurlar da dahil olmak üzere hücre döngüsü düzenlemesindeki anormalliklerden kaynaklanmaktadır. Tümör progresyonu ayrıca artmış büyüme faktörü ekspresyonu, devamlı anjiyogenez, apoptozdan kaçınma (anti-apoptotik ve pro-apoptotik genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan), sınırsız replikasyon potansiyeli, çevre dokulara invazyon ve metastaz gibi faktörlerden de etkilenir (13).

Bir hücrenin kanserleşmesi için en az üç veya daha fazla genetik alterasyon gerekirken, tümör progresyonu ve metastaz daha fazla değişiklik gerektirir. Displazi ara form değişiklik, karsinoma in situ ve invaziv aşamalar ise geç değişiklikler olarak kabul edilir. DNA metilasyonu displazi evresi sırasında meydana gelir. Genom ve epigenomdaki bir dizi karmaşık ve çok yönlü değişiklik onkojenik dönüşümle sonuçlanır. Diğer kanser türleriyle karşılaştırıldığında, akciğer kanseri, muhtemelen sigara içimi ve tütün dumanı ksenobiyotiklerine maruz kalma ile ilişkili yüksek bir tümör mutasyon yükü (TMY) ile ayırt edilir. Araştırmalar, akciğer kanserinin öncelikle tümör oluşumunun erken dönemlerinde meydana gelen mutasyonlara sahip olduğunu göstermektedir. Çok çeşitli genomik anormallikler anozomi, büyük ölçekli kromozomal kazançlar ve kayıplar, gen yeniden düzenlenimleri ve kopya sayısı kazançları veya amplifikasyonlarını içerir (13).

Araştırmalar AT2 hücrelerinin, club hücrelerinin ve bronkoalveolar kök hücrelerin adenokarsinom için primer köken olarak hizmet ettiğini göstermiştir. Normal AT2 hücreleri EGFR/KRAS sinyali ve WNT/ β -katenin aktivasyonu yoluyla adenokarsinoma dönüşür. Kanıtlar, bazal hücreleri ve club hücrelerini SHK'nin orijinleri olarak göstermektedir, ancak bronkoalveolar kök hücrelerin bu oluşuma

katılımı konusu daha fazla araştırma gerektirmektedir. Adenokarsinom oluşumu, PTEN ve CDKN2AB'nin delesyonu ve KRAS'ın aktivasyonu ile yönlendirilir. Mevcut kanıtlar, nöroendokrin hücrelerin KHAK'taki primer köken hücreler olduğunu, non-nöroendokrin hücrelerin de daha düşük bir etkinlikte olsa da KHAK'a dönüşebileceğini göstermektedir. Akciğer kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerin önemli bir özelliği fenotipik plastisitedir. Klinik kanıtlar, farklı akciğer kanseri alt tipleri arasında değişimler olduğunu göstermiştir (20).

Hücre döngüsünün dört ana aşaması G1 (GAP 1), S (DNA sentezi), G2 (GAP 2) ve mitozdan oluşur. G1 fazı sırasında siklin D-CDK4/6 ve siklin E-CDK2, Rb proteinini fosforile ederek E2F'yi G1/S kontrol noktasından ve baskılayıcı kompleksten serbestleştirir. Bu süreç, protein ve DNA sentezi için gereken hedeflerin transkripsiyonuna izin verir. S fazındaki DNA replikasyonunun ardından hücreler G2 fazına girer ve G2/M kontrol noktasını geçer. DNA sentezi sırasında hatalar ortaya çıkarsa, DNA hasar yolağı aktive olur ve ATR-CHK1-WEE1/CDC25C sinyali yoluyla siklin B-CDK1 kinaz aktivitesini inhibe eder. Mitozda iğ ipliği kontrol noktası, securin'in degradasyonundan sorumlu APCCdc20'nin baskılanmasını yöneterek separaz aktivasyonunu ve ardından CDK1'i aktive etmek için siklin B'nin parçalanmasını sağlayan mitotik kontrol noktası kompleksi tarafından düzenlenir (21).

Hücre döngüsü düzenleyicileri ve kontrol noktaları ile ilgili sinyal yolağı bozulmaları veya genetik varyasyonlar, kanserin başlıca özellikleri olarak hücre döngüsüne uygunsuz yeniden giriş ve anormal hücre bölünmeleri ile sonuçlanır. Örneğin, çeşitli insan kanserlerinde siklin D/E, PLK1, Aurora A/B, Skp2 ve Cdc20'nin yüksek seviyeleri yaygın olarak gözlenmekte ve bu onkoproteinleri hedefe yönelik tedaviler için kilit faktörler haline getirmektedir (21).

2.6 HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA

Tümörler için Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) sınıflama sistemi, tümör tanısında global standarttır ve klinik yönetim, hasta bakımı, kanser etiyojisi, önlenmesi ve tedavisi üzerine araştırmalara rehberlik eder. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından yayınlanan DSÖ Toraks Tümörleri Sınıflaması'nın en son beşinci baskısı Nisan 2021'de yayınlanmıştır. Bu baskı, epidemiyoloji, histopatoloji, immünohistokimya(İHK), moleküler patoloji ve tanı alanlarındaki gelişmeler de dahil

olmak üzere toraks tümörlerine ilişkin önemli yeni verileri entegre etmektedir. Akciğer tümörlerinin çoğu(yaklaşık üçte ikisi) genellikle küçük biyopsi veya sitoloji örneklerine dayanarak hastalığın ileri evrelerinde tespit edilir (22, 23).

DSÖ 2021 sınıflamasına göre akciğer tümörleri epitelyal tümörler, akciğer nöroendokrin neoplazileri, ektopik doku tümörleri, akciğere özgü mezenkimal tümörler ve hematolenfoid tümörler olarak sınıflandırılmaktadır. Tümör listesi Tablo 1’de belirtilmiştir. Genel yaklaşım, İHK ve moleküler tekniklerle desteklenen birincil tanı kriteri olarak morfolojiyi vurgulamaya devam etmektedir. Ayrıca, 2021 baskısı moleküler patolojideki gelişmelere daha güçlü bir şekilde odaklanmaktadır. Çoğu moleküler anormallik şu anda tümör tipinin sınıflandırılmasını etkilemese de hasta yönetimini etkileyebilir (23).

Akciğer tümörleri için önemli güncellemeler getirilmiştir. İnvaziv nonmüsinöz adenokarsinomların histolojik patern yüzdelere dayalı derecelendirilmesi tanımlanmıştır (23). Parsiyel lepidik patern gösteren nonmüsinöz akciğer adenokarsinomlarında, maksimum tümör çapı için sadece invaziv boyut ölçülmelidir (23). Hava boşluklarında yayılım-”Spread through air spaces”(STAS), yeni ve önemli bir prognostik özellik olarak kabul edilmektedir (22). Skuamöz hücreli karsinomlar grubuna lenfoepitelyal karsinom da dahil edilmiştir. Bronşiyoler adenom/silyalı mukonodüler papiller tümör, adenom alt grubuna yeni bir eklemidir. Hyalinizan berrak hücreli karsinom, myoepitelyom ve myoepitelyal karsinom tükürük bezi tipi tümörlere dahil edilmiştir. SMARCA4 eksikliği olan andiferansiye tümör yeni bir antite olarak tanımlanmıştır. Son baskı, akciğer kanseri hastalarında nadir görülen kalıtsal(germline) mutasyonları ve torasik tümörlerle ilgili çeşitli kalıtsal bozuklukları kapsayan genetik tümör sendromlarına ayrılmış yeni bir bölüm içermektedir. Li-Fraumeni sendromu, akciğer karsinomu, mediastinal/kardiyak sarkomlar ve timik karsinom dahil olmak üzere torasik maligniteler ile ilişkilidir. Kalıtsal akciğer adenokarsinomları, kalıtsal EGFR T790M ve yes asosiye protein 1(YAP1) R331W mutasyonları taşıyan hastalarda ve akrabalarında belgelenmiştir (22).

STAS, ana tümör sınırından daha uzaktaki hava boşluklarında bulunan tümör hücrelerinin varlığını ifade eder. Bazı özellikler bu durumun artifisyel olarak yorumlanmasını destekleyebilir: 1) genellikle doku kesitinin sınırında veya kesit düzleminin dışında düzensiz olarak yerleşmiş ve düzensiz kümeler; 2) tümör sınırı ile

hava boşluklarındaki en uzak tümör hücreleri arasında süreklilik gösteren bir bağlantı olmaması; 3) pnömositlerde veya bronşiyal hücrelerde silyaların varlığı da dahil olmak üzere benign sitolojik özellikler; 4) alveolar duvarlardan ayrılmış lineer hücre dizileri. Adenokarsinomda STAS üç morfolojik modelden oluşur: mikropapiller yapılar, solid yuvalar ve gevşek bir şekilde ilişkili tek tek hücreler. STAS, rezeke edilen akciğer adenokarsinomunda ve tüm ana histolojik tiplerde daha kötü bir klinik prognoz ile ilişkilidir. Daha kötü prognostik sonuçlar, lobektomi ile karşılaştırıldığında sınırlı rezeksiyon yapılan hastalarda daha önemli görünmektedir (23).

2.6.1 Derecelendirme

Akciğer adenokarsinomunda prognoz, baskın histolojik patern ile değişmektedir. Lepidik baskın tümörler en iyi sonuçları göstermektedir. Asiner ve papiller baskın tümörler orta düzey sonuçlarla, solid ve mikropapiller baskın tümörler ise en kötü prognozla ilişkilidir. Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Birliği Patoloji Komitesi, baskın histolojik patern ve en kötü paterni ($\geq$ %20 oranda solid, mikropapiller, kribriform veya kompleks glandüler yapılar gibi yüksek dereceli patern varlığı) kullanarak prognoz tahminlerinin önemli ölçüde iyileştiğini gösteren büyük bir çalışma yürütmüştür, Tablo 2’de evreleme yaklaşımı gösterilmiştir. Bu yaklaşım diğer modellerden daha iyi performans göstermiş ve invaziv non-müsinöz adenokarsinom için üç aşamalı bir derecelendirme sistemi ortaya çıkmıştır (24).

Tablo 1: Akciğer Tümörlerinin Listesi ve Tanı Kodları ile Torasik Tümörlerin 2021 DSÖ Sınıflaması

Epitelyal tümörler	Tanı kodları
Papillomlar	
Skumöz hücreli papillom, NOS	8052/0
Skumöz hücreli papillom, inverted	8053/0
Glandüler papilloma	8260/0
Mikst skumöz hücreli ve glandüler papillom	8560/0
Adenomlar	
Sklerozan pnömositoma	8832/0
Alveolar adenom	8251/0
Papiller adenom	8260/0
Bronşiyoler adenom/silyalı mukonodüler papiller tümör	8140/0
Müsinöz kistadenom	8470/0

Muköz gland adenomu	8480/0
Prekürsör glandüler lezyonlar	
Atipik adenomatöz hiperplazi	8250/0
Adenokarsinoma in situ	
Adenokarsinoma in situ, nonmüsinöz	8250/2
Adenokarsinoma in situ, müsinöz	8253/2
Adenokarsinomlar	
Minimal invaziv adenokarsinom	
Minimal invaziv adenokarsinom, nonmüsinöz	8256/3
Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz	8257/3
İnvaziv nonmüsinöz adenokarsinom	
Lepidik adenokarsinom	8250/3
Asiner adenokarsinom	8551/3
Papiller adenokarsinom	8260/3
Mikropapiller adenokarsinom	8265/3
Solid adenokarsinom	8230/3
İnvaziv müsinöz adenokarsinom	8253/3
Mikst invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom	8254/3
Kolloid adenokarsinom	8480/3
Fetal adenokarsinom	8333/3
Adenokarsinom, enterik tip	8144/3
Adenokarsinom, NOS	8140/3
Skumöz prekürsör lezyonlar	
İn situ skumöz hücreli karsinom	8070/2
Hafif skumöz displazi	8077/0
Orta derecede skumöz displazi	8077/2
Şiddetli skumöz displazi	8077/2
Skumöz hücreli karsinomlar	
Skumöz hücreli karsinom, NOS	8070/3
Skumöz hücreli karsinom, keratinize	8071/3
Skumöz hücreli karsinom, nonkeratinize	8072/3
Bazaloid skumöz hücreli karsinom	8083/3
Lenfoepitelyal karsinom	8082/3
Büyük hücreli karsinomlar	
Büyük hücreli karsinom	8012/3
Adenoskuamöz karsinomlar	
Adenoskuamöz karsinom	8560/3
Sarkomatooid karsinomlar	
Pleomorfik karsinom	8022/3
Dev hücreli karsinom	8031/3
İgşi hücreli karsinom	8032/3
Pulmoner blastoma	8972/3

Karsinosarkom	8980/3
Diğer epitelyal tümörler	
NUT karsinomu	8023/3
Torasik SMARCA4 eksikliği olan andiferansiye tümör	8044/3
Tükürük bezi tipi tümörler	
Pleomorfik adenom	8940/0
Adenoid kistik karsinom	8200/3
Epitelyal-myoepitelyal karsinom	8562/3
Mukoepidermoid karsinom	8430/3
Hyalinizan berrak hücreli karsinom	8310/3
Myoepitelyoma	8982/0
Myoepitelyal karsinom	8982/3
Akciğer nöroendokrin neoplazmları	
Prekürsör lezyon	
Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi	8040/0
Nöroendokrin tümörler	
Karsinoid tümör, NOS/nöroendokrin tümör, NOS	8240/3
Tipik karsinoid/nöroendokrin tümör, derece 1	8240/3
Atipik karsinoid/nöroendokrin tümör, derece 2	8249/3
Nöroendokrin karsinomlar	
Küçük hücreli karsinom	8041/3
Kombine küçük hücreli karsinom	8045/3
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	8013/3
Ektopik doku tümörleri	
Melanom	8720/3
Menenjiyom	9530/0
Akciğere özgü mezenkimal tümörler	
Pulmoner hamartom	8992/0
Kondrom	9220/0
Diffüz lenfanjiomatozis	9170/3
Plevropulmoner blastom	8973/3
İntimal sarkom	9137/3
Konjenital peribronşiyal myofibroblastik tümör	8827/1
EWSR1-CREB1 füzyonlu pulmoner miksoid sarkom	8842/3
PEComatöz tümörler	
Lenfanjiyoleiomyomatozis	9174/3
PEComa, iyi huylu	8714/0
PEComa, kötü huylu	8714/3
Hematolenfoid tümörler	
MALT lenfoma	9699/3
Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS	9680/3

Lenfomatooid granülomatozis, NOS	9766/1
Lenfomatooid granülomatozis, derece 1	9766/1
Lenfomatooid granülomatozis, derece 2	9766/1
Lenfomatooid granülomatozis, derece 3	9766/3
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma	9712/3
Langerhans hücreli histiyositoz	9751/1
Erdheim-Chester hastalığı	9749/3

NOS: “Not otherwise specified”-başka türlü adlandırılmayan, Nicholson AG ve arkadaşlarından alınmıştır, (23) numaralı referans

Tablo 2: İnvaziv Nonmüsinöz Adenokarsinomların Derecelendirilmesi

Derece 1 (iyi diferansiye)	Lepidik baskın, yüksek dereceli patern yok veya <%20
Derece 2 (orta derecede diferansiye)	Asiner veya papiller baskın, yüksek dereceli patern yok veya <%20
Derece 3 (kötü diferansiye)	≥%20 yüksek dereceli paterni olan herhangi bir tümör

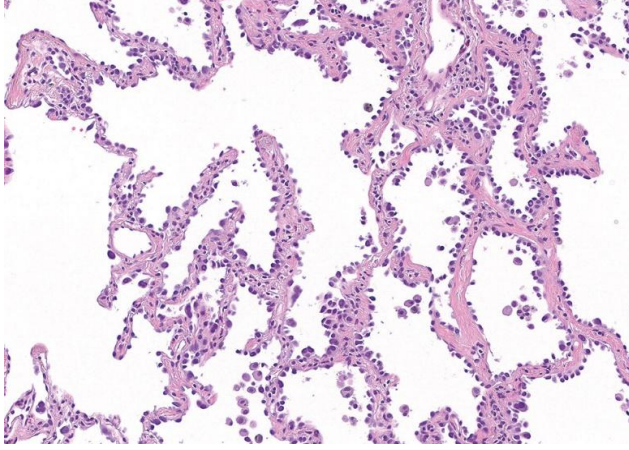
Marc Ladanyi ve arkadaşlarından alınmıştır, (24) numaralı referans

2.6.2 Prekürsör Glandüler Lezyonlar

2.6.2.1 Atipik adenomatöz hiperplazi:

Küçük (≤ 5 mm), lokalize, hafif-orta derecede atipi gösteren tip II pnömositlerden ve/veya alveolar duvarları döşeyen club hücrelerinden oluşan, sıklıkla sentriasiner bölgede ve bazen de respiratuar bronşiollede görülen lezyondur. Atipik adenomatöz hiperplaziden adenokarsinoma in situya(AİS) geçişi yansıtan bir dizi hücresellik ve atipi sergiler. AİS için potansiyel bir öncüdür. Psödopapiller yapı da görülebilir. “Club” hücreleri soluk eozinofilik sitoplazmalı ve sitoplazmik burunlaşma gösteren kolumnar yapıdayken, tip II pnömositler ince vakuoller veya köpüklü sitoplazma içeren küboidal veya kubbe şeklindedir. Döşeyici epitel alveolar duvarın bazal membranı boyunca yer yer boşluklar gösterir. Parankim çevresinde inflamasyon ve fibrozis yoktur (25).

Şekil 5’te ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.

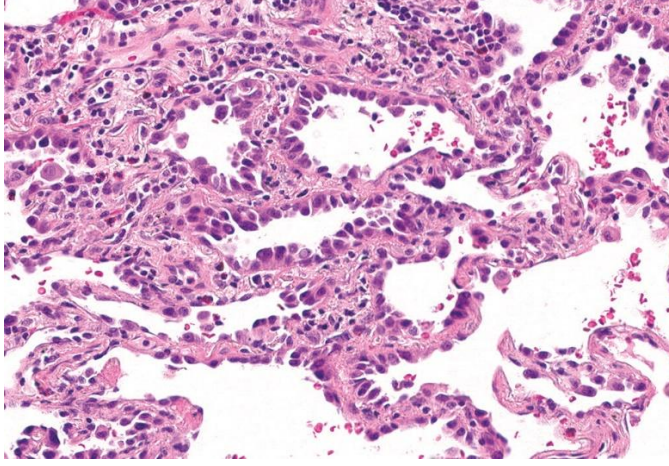


Şekil 5: Atipik adenomatöz hiperplazi, H&E - Daisuke Matsubara ve arkadaşlarından alınmıştır, (25) numaralı referans

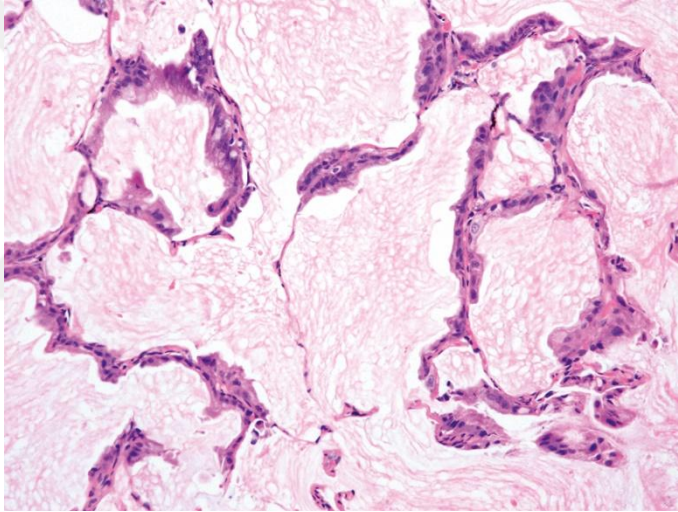
2.6.2.2 Adenokarsinoma in situ:

AİS tanısı tam örneklenmiş bir rezeksiyon gerektirir, küçük biyopsi veya sitoloji örneklerinde tanı vermek uygun değildir. Bu tümör mevcut alveolar yapılar üzerinde lepidik büyüyen neoplastik hücrelerle karakterize, stromaya, vasküler yapılara, alveolar boşluklara, plevraya invazyon gibi özellikler ve nekroz göstermeyen, sınırlı, ≤ 30 mm boyutlu bir adenokarsinomdur. Tümör hücreleri kesintisiz tek tabaka halinde düzenlenir, bazen üst üste binme veya hafif katmanlaşma gösterebilir. Hafif hücresel tufting gözlenebilir, ancak papiller veya mikropapiller oluşumlar yoktur. Tümör içinde veya parankimdeki hava boşlukları çevresinde intra-alveolar tümör hücreleri bulunmaz. AİS non-müsinöz ve müsinöz olarak sınıflandırılır, neredeyse tüm vakalar non-müsinöz tiptedir. Non-müsinöz formda esas olarak skleroz veya elastozun eşlik ettiği alveolar septal genişleme gözlenir. İHK'sel olarak, TTF1 ve Napsin A için pozitifdir (26).

Şekil 6 ve 7'de ilgili mikroskopik görüntüler mevcuttur.



Şekil 6: Adenokarsinoma in situ, nonmüsinöz, H&E - Kyuichi Kadota ve arkadaşlarından alınmıştır, (26) numaralı referans



Şekil 7: Adenokarsinoma in situ, müsinöz, H&E - Kyuichi Kadota ve arkadaşlarından alınmıştır, (26) numaralı referans

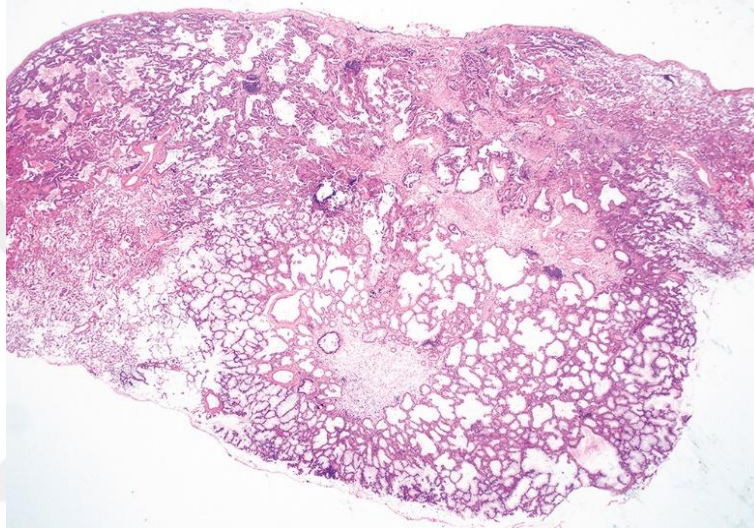
2.6.3 Adenokarsinomlar

2.6.3.1 Minimal invaziv adenokarsinom:

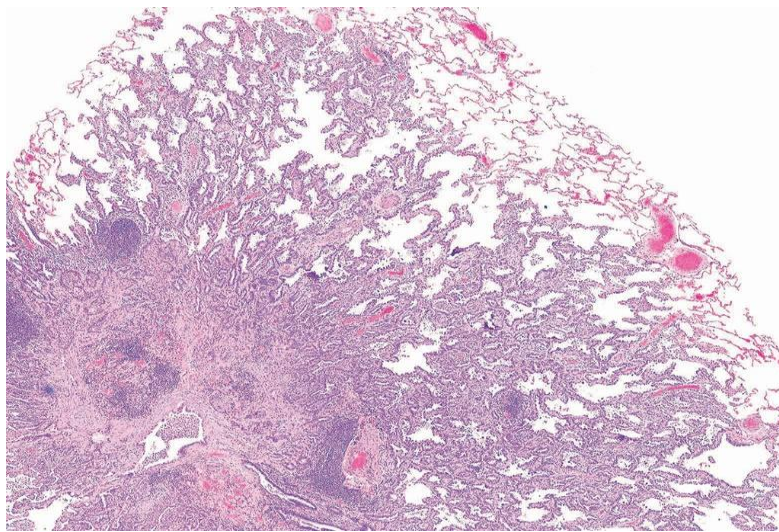
Minimal invaziv adenokarsinom tanısı tam örneklenmiş bir rezeksiyon örneğinde konulur, küçük biyopsiler ve sitoloji örnekleri yeterli değildir. Küçük, soliter bir adenokarsinom (≤ 30 mm) olarak karakterize edilir, öncelikle lepidik büyüme ve ≤ 5 mm ile sınırlı bir invazyon gösterir. Ölçülecek invaziv kısım, asiner, papiller, mikropapiller veya solid gibi lepidik dışındaki histolojik paternler ve ayrıca

myofibroblastik stromanın tümör hücreleri tarafından infiltrasyonu ile belirlenir. Çoğu vaka non-müsinöz, müsinöz veya mikst vakalar nadirdir. Non-müsinöz tip, TTF1 ve napsin A gibi pnömosit belirteçleri için pozitif ekspresyon ile tip II pnömosit ve/veya club hücresi farklılaşması sergiler. Müsinöz tip, belirgin apikal müsin ve bazale doğru oryante küçük nükleuslu kolumnar hücrelere sahiptir. Müsinöz form genellikle pnömosit belirteçlerinden yoksundur ancak sıklıkla CK20 ve HNF4 α için pozitifdir (27).

Şekil 8 ve 9'da ilgili mikroskopik görüntüler mevcuttur.



Şekil 8: Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz, H&E - Daisuke Matsubara ve arkadaşlarından alınmıştır, (27) numaralı referans



Şekil 9: Minimal invaziv adenokarsinom, nonmüsinöz, H&E - Daisuke Matsubara ve arkadaşlarından alınmıştır, (27) numaralı referans

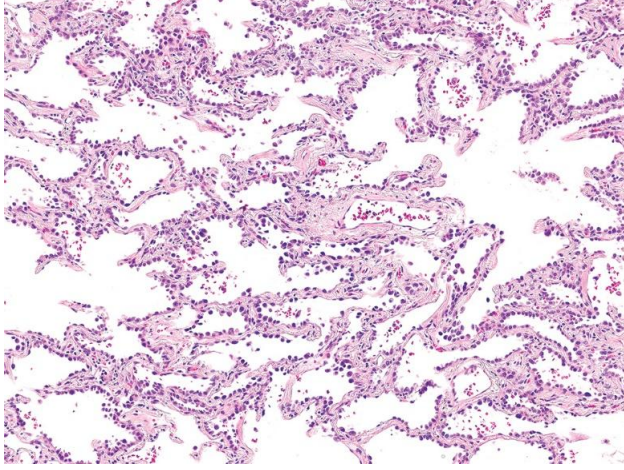
2.6.3.2 İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom:

İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom, KHDAK'nin bir formudur. Morfolojik veya İHK'sel olarak glandüler farklılaşma ile karakterizedir. Bu tümörler genellikle arşitektürel paternlerin (lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid) bir kombinasyonuna sahiptir ve oranlarına göre derecelendirilir ve alt tiplendirilir. Rezeksiyon örneklerinde her bir paternin kapsamı %5-10'luk artışlarla kaydedilir ve toplamı %100'e ulaşır. İnvazyon şu şekilde tanımlanır: 1) lepidik hariç histolojik paternler(asiner, papiller, mikropapiller, solid veya invaziv müsinöz, kolloid, fetal ve enterik adenokarsinomlar); 2) invaziv tümör hücrelerine eşlik eden myofibroblastik stroma; 3) vasküler veya plevral invazyon; ve 4) STAS. Hiçbir İHK belirteci pulmoner adenokarsinomlar için %100 duyarlılık veya özgüllüğe sahip değildir, ancak pnömosit belirteçleri olan TTF1 ve napsin A çoğu vakada (~%75-80) pozitifdir, TTF1'i içeren sınırlı panel kullanımı tercih edilmektedir. Tek başına TTF1 için fokal pozitiflik, uygun bağlamda glandüler farklılaşmayı desteklemek için yeterli olabilir. Bir tümör TTF1 ve p40 için dual pozitiflik gösterdiğinde, bu genellikle bir adenokarsinoma işaret eder. Bununla birlikte farklı hücre gruplarındaki boyanma durumunda adenoskuamöz karsinom olasılığı da dikkate alınmalıdır (24).

a. Lepidik patern:

Pnömositik hücreler (tip II pnömositler veya club hücreleri) alveolar duvar yüzeyleri boyunca proliferer olur. Ayrıca 5 mm'den büyük invaziv bir bileşen mevcuttur. İnvaziv tümör hücreleri içeren myofibroblastik stroma ve/veya lepidik dışındaki histolojik paternler invaziv komponent olarak kabul edilir. Şu durumlarda minimal invaziv adenokarsinom yerine lepidik adenokarsinom tanısı konulmalıdır: 1) lenfatik damarların, kan damarlarının veya plevranın invazyonu; 2) tümör nekrozu kanıtı; 3) 5 mm'den büyük invaziv bileşen; 4) STAS. Kollapsa bağlı olarak alveolar duvarların kalınlaşması ve interstisyel bağ dokusunun artması asiner bir paterni düşündürebilir, ancak invaziv büyüme yoktur. Lepidik kısım invaziv paternlere benzer şekilde kayda değer nükleer atipiyeye sahip neoplastik hücreler içerebilir (24).

Şekil 10'da ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.



Şekil 10: Lepidik adenokarsinom, H&E - Marc Ladanyi ve arkadaşlarından alınmıştır, (24) numaralı referans

b. Asiner patern:

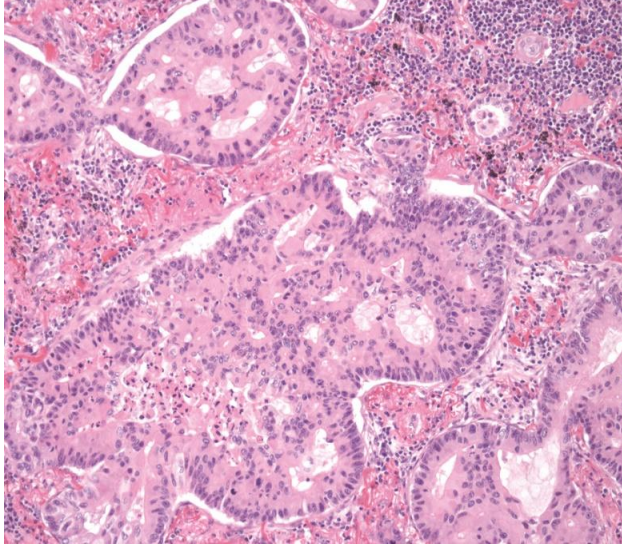
Glandlar yuvarlak, oval veya dişli-çentikli(“jagged”) görünebilir, santral lüminal boşluklar tümör hücreleri tarafından doldurulur ve bazen müsin içerir. Bu patern, myofibroblastik stromaya infiltre olan veya alveolar arşitektürün yerini alan neoplastik bezleri içerir. Ayırıcı tanıda zorluk olabilecek lepidik adenokarsinom için, komprese alveolar boşluklarda makrofajların varlığı, alveolar yapının korunması ve myofibroblastik stromanın olmayışı yardımcı olabilir. Kribriform düzenlenimler, invaziv bezlerin sırt sırta kaynaştığı, multipl boşlukların bulunduğu ve ayırıcı stromanın bulunmadığı yapılardan oluşur. Asiner adenokarsinomun bir paterni olarak tanınan bu durum daha kötü prognostik sonuçlarla bağlantılıdır (24).

Şekil 11’de ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.

c. Papiller patern:

Glandüler tümör hücreleri fibrovasküler korları kaplayarak büyüme gösterir. Bu patern, asiner adenokarsinomun aksine myofibroblastik stroma varlığı gerektirmez. Morfolojik olarak papiller yapıların boyutu ve nükleer derecesi değişkenlik gösterebilir ve prognozu etkiler. Papiller patern, asiner veya lepidik alanlarda hava boşluklarını işgal ederse, tümör asiner veya lepidik yerine papiller adenokarsinom olarak tanımlanır (24).

Şekil 12’de ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.

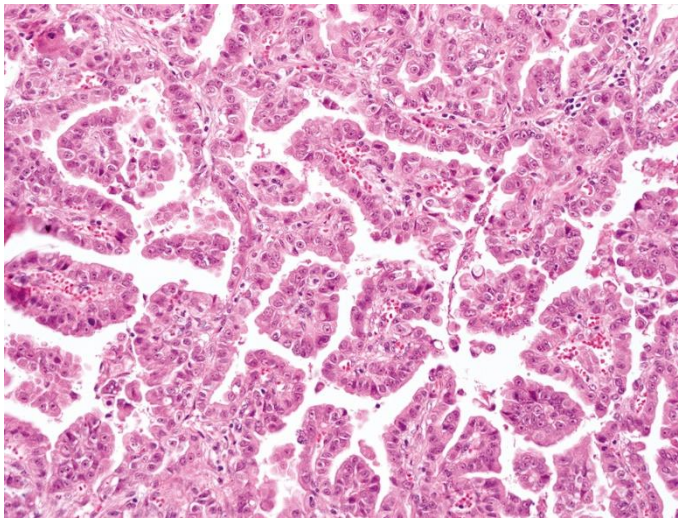


Şekil 11: Asiner adenokarsinom(kribriform patern), H&E - Marc Ladanyi ve arkadaşlarından alınmıştır, (24) numaralı referans

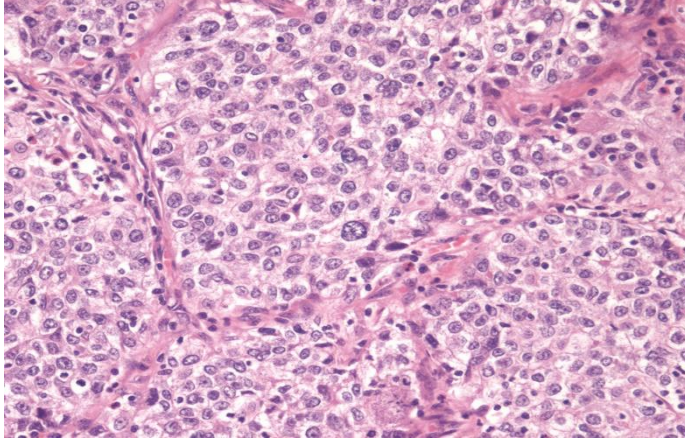
d. Solid patern:

Poligonal tümör hücreleri tanınabilir bir patern olmaksızın tabakalar halinde büyür. Glandüler diferansiasyon, TTF1 ve/veya napsin A pozitifliği ve negatif p40 ile birlikte veya iki büyük büyütme alanında ($\sim 0,4 \text{ mm}^2$) en az beş tümör hücresinde intraselüler müsinin histokimyasal kanıtı ile doğrulanır. Yine de TTF1, müsin histokimyasal boyalarından daha fazla sensitivite sağlar (24).

Şekil 13'te ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.



Şekil 12: Papiller adenokarsinom, H&E - Marc Ladanyi ve arkadaşlarından alınmıştır, (24) numaralı referans

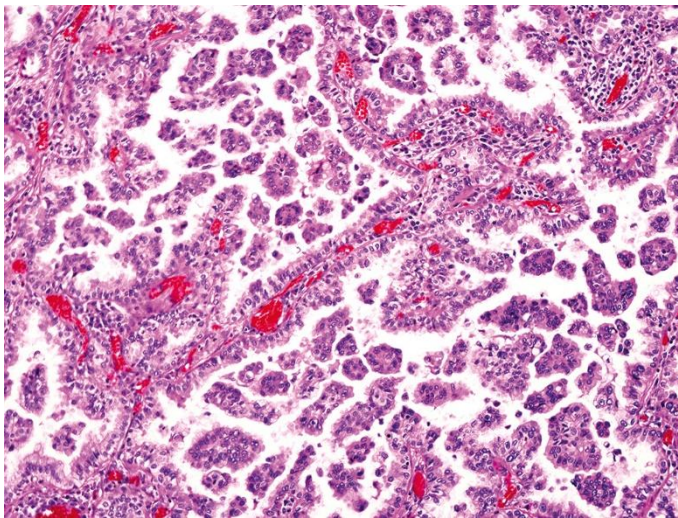


Şekil 13: Solid adenokarsinom, H&E - Marc Ladanyi ve arkadaşlarından alınmıştır, (24) numaralı referans

e. Mikropapiller patern:

Tümör hücreleri fibrovasküler korları olmayan çiçek benzeri papiller tutamlar oluşturur ve bunlar alveolar duvarlara tutunabilir veya onlardan ayrışabilir. Alveolar boşluklar halkasal benzeri glandüler yapılar ve nadiren psammom cisimcikleri içerebilir. Fibrovasküler korlar içermeyen üç veya daha fazla hücreden oluşan ince, dantel benzeri yığınlar telkari(“filigree”) bir paternle karakterize edilir. Mikropapiller yapılar lepidik, asiner veya papiller paternlerin hava boşluklarını işgal ediyorsa, bu alanlar mikropapiller olarak sınıflandırılmalıdır (24).

Şekil 14’te ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.



Şekil 14: Mikropapiller adenokarsinom, H&E - Marc Ladanyi ve arkadaşlarından alınmıştır, (24) numaralı referans

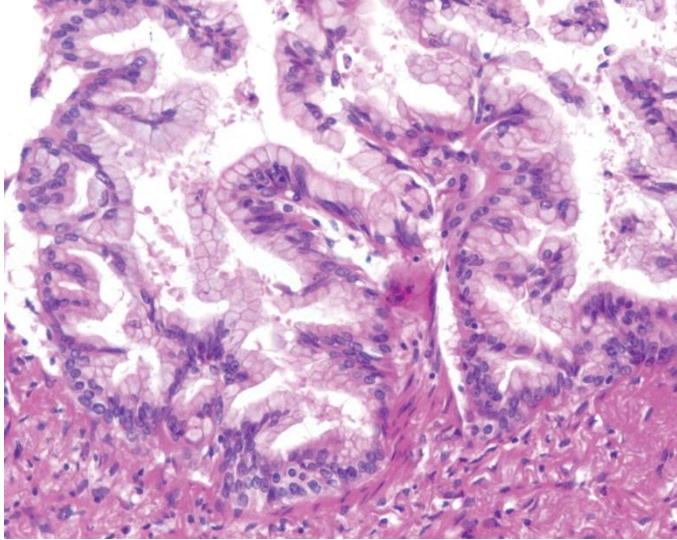
f. Berrak hücreli ve taşlı yüzük özellikler:

Berrak hücre ve taşlı yüzük değişiklikleri gibi sitolojik özellikler çeşitli paternlerde bulunabilir. Bunlar spesifik paternler olarak kabul edilmez ve ayrıntılı histolojik sınıflandırmanın dışında tutulur (24).

2.6.3.3 İnvaziv müsinöz adenokarsinom:

Goblet hücre veya kolumnar morfolojili, bol miktarda intrasitoplazmik müsin ve bazalde oryante küçük nükleuslar gösteren primer bir akciğer adenokarsinomudur. Nükleer atipi tipik olarak hafiftir veya yoktur. Yakın alanlarda müsin dolu alveolar boşluklar sıktır. Lepidik baskın büyüme paternine rağmen, geniş örnekleme sıklıkla diğer paternlerin invaziv alanlarını ortaya çıkarır. İnvaziv bileşen sıklıkla lepidik muadiline göre daha az intrasitoplazmik müsinine sahiptir. Her iki bileşen de $\geq$ %10 oranında mevcutsa mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom tanısı konur. İnvaziv müsinöz adenokarsinom CK7 için pozitifdir ve ayrıca CK20 ve/veya CDX2 için fokal olarak pozitif olabilir, ancak genellikle TTF1 ve napsin A için negatiftirler (28).

Şekil 15'te ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.



Şekil 15: İnvaziv müsinöz adenokarsinom, H&E - A. Cooper W ve arkadaşlarından alınmıştır, (28) numaralı referans

2.6.3.4 Kolloid adenokarsinom:

Müsin dolu ekstraselüler havuzlar alveolar boşlukların genişlemesine ve alveolar duvarların yıkılmasına yol açarak tümör hücrelerinin invaziv bir büyüme paterni göstermesine neden olur. Tümör, bazen taşlı yüzük morfolojisine sahip, müsin yüklü küboidal-kolumnar hücrelerden oluşur. Kolloid adenokarsinom tanısı için tümörün en az %50'sinin kolloid paterni göstermesi gerekir. Genellikle düşük mitotik aktiviteye sahiptir ve nekroz yoktur. Genellikle CDX2, MUC2, CK20 ve CK7 için pozitifler, TTF1, Napsin A ve EMA (MUC1) ise zayıf/fokal pozitiflik gösterir veya negatiftir (29).

2.6.3.5 Fetal adenokarsinom:

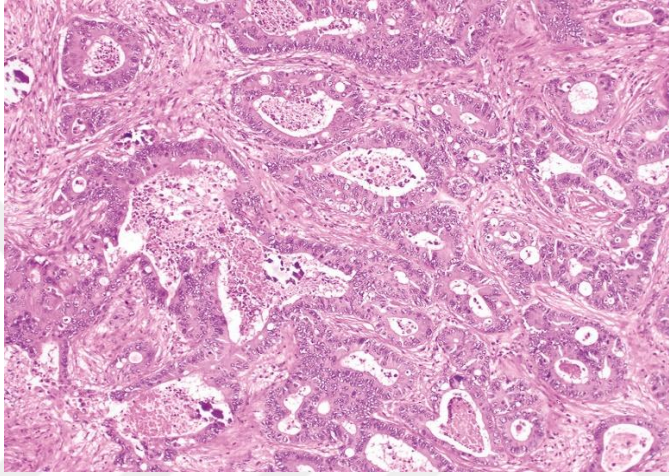
Psödoglandüler fetal akciğer dokusuna benzeyen bir pulmoner adenokarsinom tipidir. Tümör, psödostratifiye kolumnar hücrelerle kaplı kompleks glandüler, papillotübüler veya kribriform yapılar oluşturur. Bu hücreler berrak veya hafif eozinofilik olan ve sıklıkla subnükleer vakuoller sergileyen glikojenden zengin sitoplazma içerir. Düşük dereceli fetal adenokarsinom, düşük nükleer atipi ve morül oluşumu gösteren, uniform görünümlü küçük, yuvarlak nükleuslu hücrelerden oluşur. Bunun aksine, yüksek dereceli olgular yaygın nükleer atipi gösterir, morül oluşumu yoktur, geniş nekroz gösterir ve diğer adenokarsinom tipleriyle birliktedir. Bu patern tanısının konulabilmesi için tümörün en az %50'sinin yüksek dereceli özellikler göstermesi gerekir. Düşük dereceli vakalarda β -katenin ekspresyonu nükleus ve sitoplazmada görülürken, yüksek dereceli vakalar membranöz bir patern gösterir. TTF1 düşük dereceli fetal adenokarsinomda pozitif ancak yüksek dereceli vakaların sadece yaklaşık yarısında pozitifdir. Her ikisi de sıklıkla nöroendokrin ekspresyon sergiler. Prognozda önemli farklılıklar nedeniyle düşük ve yüksek dereceli ayrımının doğru yapılması çok önemlidir (30).

2.6.3.6 Enterik tip adenokarsinom:

Asiner, kribriform veya papillotübüler yapılar ve lümenler içinde sık nekrotik debris görülmesiyle kolorektal adenokarsinoma benzemektedir. Tümör hücreleri elonge nükleuslu, kolumnar yapıdadır ve luminal yüzeyleri genellikle düz olmakla birlikte bazen fırçası görünüme sahiptir. Desmoplastik stroma sıklıkla belirgin

inflamatuvar infiltrat içerir. Tanı için enterik komponentin tümörün en az %50'sini oluşturması gerekir. Morfoloji ayrıca pozitif intestinal belirteçler ile doğrulanır. Vakaların yaklaşık yarısında CK20 ve üçte birinde MUC2 pozitifdir. Çoğu tümör ayrıca CDX2, villin ve HNF4α ekspresyonu gösterir. Tümör hücrelerinin %80'inden fazlasında CK7 ekspresyonu kolorektal adenokarsinomdan ayırt etmeye yardımcı olur. TTF1 vakaların yarısından fazlasında ifade edilmeyebilir (31).

Şekil 16'da ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.



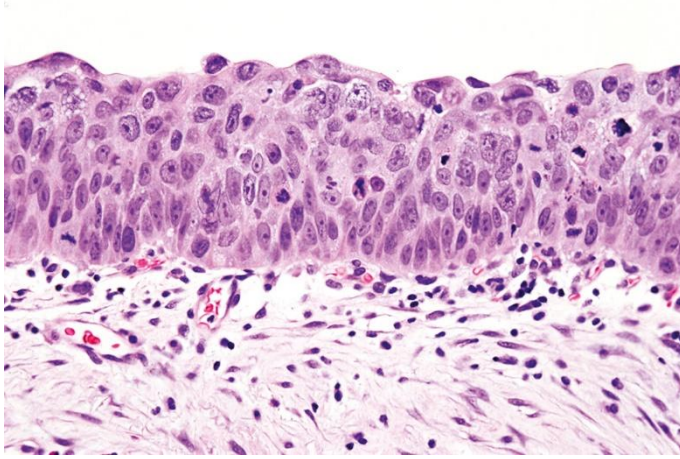
Şekil 16: Enterik adenokarsinom, H&E - Deepali Jain ve arkadaşlarından alınmıştır, (31) numaralı referans

2.6.4 Skuamöz Prekürsör Lezyonlar

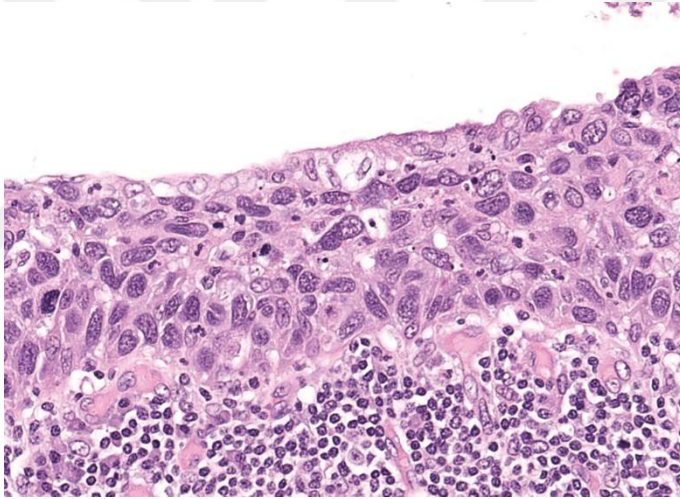
2.6.4.1 Skuamöz displazi ve karsinoma in situ:

Skuamöz displazi ve skuamöz karsinoma in situ, somatik genetik değişikliklerle ilişkili preinvaziv lezyonlardır ve SHK önce gelir. Zararlı irritanlara maruziyet bazal hücre hiperplazisine veya skuamöz metaplaziye yol açabilir. Daha fazla maruziyet, hafif, orta ve şiddetli displaziye ve nihayetinde in situ karsinoma ilerleyişe yol açar. Displazi düşük dereceli (hafif ve orta dereceli displazi) ve yüksek dereceli (ağır displazi) olarak derecelendirilebilir. Bu süreçte hücre boyutu, matürasyonu, nükleer özellikleri, hücre dizilimi ve displazinin kalınlığı değişir (32).

Şekil 17 ve 18'de ilgili mikroskopik görüntüler mevcuttur.



Şekil 17: Skuamöz ağır displazi, H&E - Sylvie Lantuejoul ve arkadaşlarından alınmıştır, (32) numaralı referans



Şekil 18: Skuamöz karsinoma in situ, H&E - Sylvie Lantuejoul ve arkadaşlarından alınmıştır, (32) numaralı referans

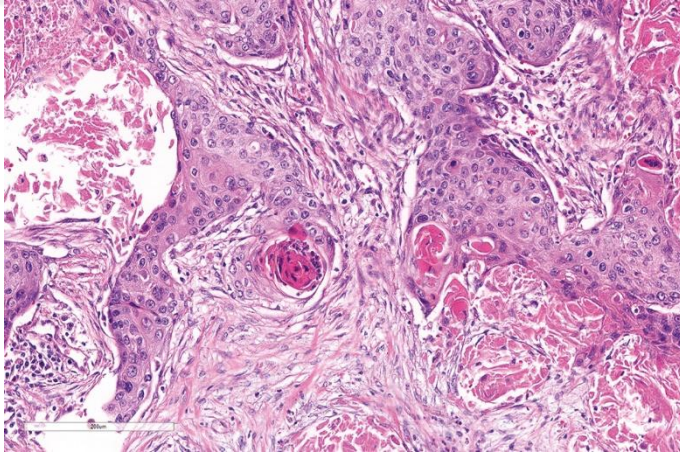
2.6.5 Skuamöz Hücreli Karsinomlar

2.6.5.1 Skuamöz hücreli karsinom:

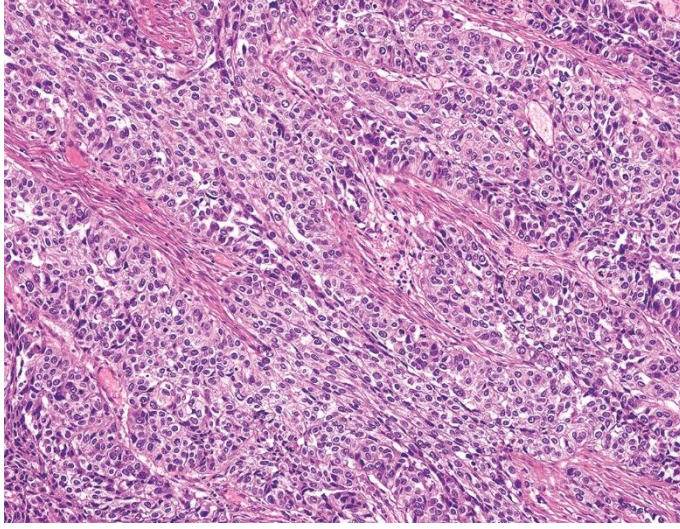
Keratinizasyon, keratin incisi oluşumu, hücreler arası köprüler veya skuamöz hücre farklılaşması ile tanımlanır. Alt tipleri keratinize, non-keratinize ve bazaloid formları içerir. Keratinizasyon farklılaşmaya göre değişir; iyi diferansiye vakalar genellikle yaygın keratinizasyon gösterirken, kötü diferansiye tümörler bunu sadece

fokal olarak gösterebilir. Non-keratinize SHK görünür keratinizasyondan yoksundur ve solid düzendeki hücrelerin skuamöz farklılaşmasını doğrulamak için İHK gereklidir. Bazaloid SHK, skuamöz morfolojiden yoksun ancak skuamöz belirteçleri ifade eden, periferik palizadlanma ile lobüller halinde düzenlenmiş küçük-orta büyüklükte hücrelere sahiptir. Keratin incileri mevcut olabilir. Sitoplazma minimaldir ancak sınırları belirgindir. Yüksek mitotik indeks(15-50 mitoz/2 mm²) ve çok yüksek Ki-67 indeksi (%50-80) gözlenir. Bazaloid komponenti $\geq$ %50 olan tümörler bazaloid SHK olarak sınıflandırılır. Günümüzde akciğer SHK'si için belirlenmiş bir derecelendirme sistemi yoktur. Tanı, yaygın skuamöz belirteç pozitifliği (p40 en spesifik) ve negatif TTF1 boyanması ile doğrulanır, ancak bazı yüksek keratinize tümörler skuamöz belirteçler için negatif olabilir. Biyopsilerde tümör hücrelerinin en az %50'si p40 pozitifliği göstermelidir. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler (CK5/6, 34 β E12), desmoglein, desmoglein ve p63 skuamöz hücre farklılaşmasının daha az spesifik belirteçleridir. Nöroendokrin belirteçler bazen pozitif olabilse de, p40 yaygın olarak pozitifse tümör SHK olarak sınıflandırılır (33).

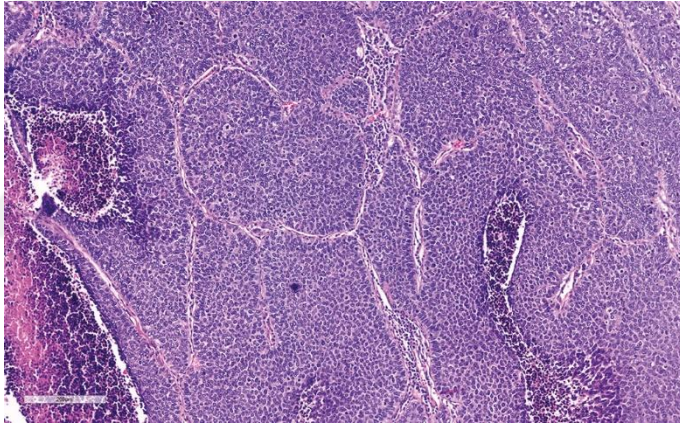
Şekil 19, 20 ve 21'de ilgili mikroskopik görüntüler mevcuttur.



Şekil 19: Skuamöz hücreli karsinom, keratinize, H&E - Sylvie Lantuejoul ve arkadaşlarından alınmıştır, (33) numaralı referans



Şekil 20: Skuamöz hücreli karsinom, nonkeratinize, H&E - Sylvie Lantuejoul ve arkadaşlarından alınmıştır, (33) numaralı referans

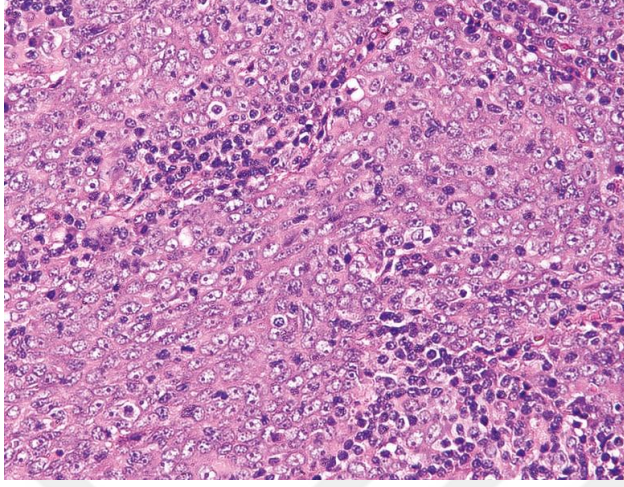


Şekil 21: Skuamöz hücreli karsinom, bazaloid, H&E - Sylvie Lantuejoul ve arkadaşlarından alınmıştır, (33) numaralı referans

2.6.5.2 Lenfoepitelyal karsinom:

Genellikle EBV ile ilişkili olan lenfoepitelyal karsinom, genellikle yaygın lenfoplazmatik infiltrasyonun yanı sıra orta miktarda eozinofilik sitoplazmalı ve belirgin nükleollü hücrelerin sinsityal büyüme paterni sergilediği az diferansiye bir SHK'dir. Bazı vakalarda lenfoplazmatik infiltrasyon minimaldir ve non-keratinize SHK'ye benzer. Tümör genellikle sınırlı nekroz gösterir, itici tarzda düzensiz tabakalar halinde büyür. Pansitokeratin, CK5/6, p40 ve p63 için yaygın boyanma skuamöz farklılaşmayı ortaya koyar. Çevredeki lenfoid infiltrat CD3-pozitif T hücreleri ve CD20-pozitif B hücrelerini içerir (34).

Şekil 22’de ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.



Şekil 22: Lenfoepitelyal karsinom, H&E - Teh-Ying Chou ve arkadaşlarından alınmıştır, (34) numaralı referans

2.6.6 Büyük Hücreli Karsinom

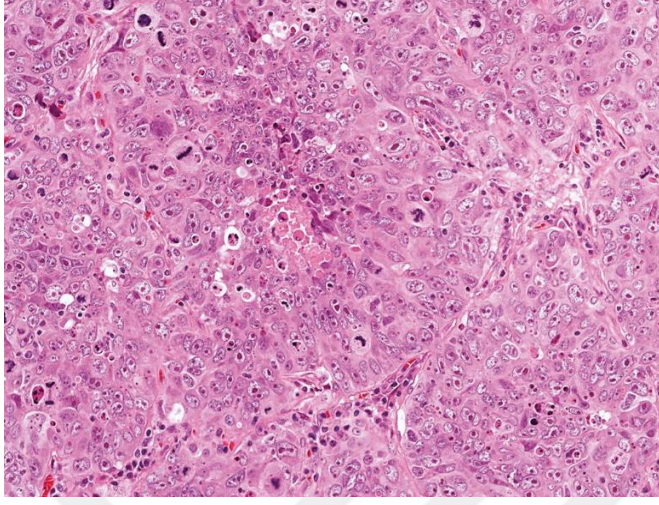
Farklılaşmamış bir KHDAK olarak, bu lezyonda küçük hücreli karsinom, adenokarsinom, SHK, pleomorfik karsinom ve dev hücreli, iğsi hücreli gibi morfolojilerin tanımlayıcı sitolojik, arşitektürel, İHK’sel ve histokimyasal özellikleri yoktur. Tanı, herhangi bir farklılaşmayı dışlamak için cerrahi rezeksiyon gerektirir. Tümör, veziküler çekirdekli, belirgin nükleollü ve orta miktarda sitoplazmalı yuvalar veya tabakalar halinde büyük poligonal hücrelerden oluşur. Berrak hücre ve/veya rabdoid özellikler eğer mevcutsa, yüzdelerle artışlarla kaydedilmelidir (35).

Şekil 23’te ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.

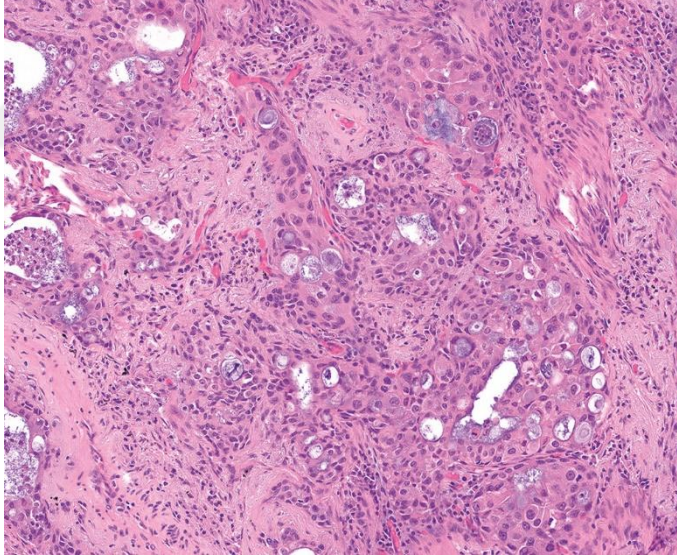
2.6.7 Adenoskuamöz Karsinom

Tümörde hem SHK hem de adenokarsinom komponentlerinin $\geq$ %10 varlığı ile tanımlanır. Adenokarsinom paternleri ve keratinize veya non-keratinize SHK mevcut olabilir. Adenokarsinom komponenti solid paternlere sahipse veya SCC komponenti non-keratinize bir yapıdaysa tanı koymak zorlaşır. Tanı rezeksiyon örneğine dayanır, ancak küçük biyopsilerde veya sitolojide ön bulgular görülebilir. İHK zorunlu değildir. TTF1 adenokarsinom için, p40 ise SHK için en iyi belirteçtir (36).

Şekil 24'te ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.



Şekil 23: Büyük hücreli karsinom, H&E - Giulio Rossi ve arkadaşlarından alınmıştır, (35) numaralı referans



Şekil 24: Adenoskuamöz karsinom, H&E - L. Moreira A ve arkadaşlarından alınmıştır, (36) numaralı referans

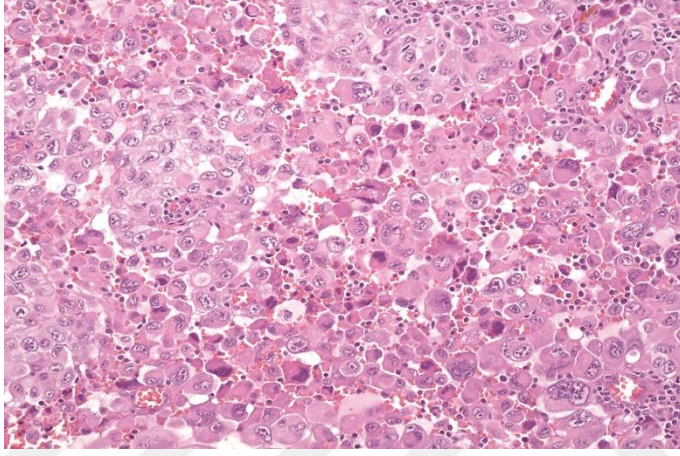
2.6.8 Sarkomatoid Karsinomlar

2.6.8.1 Pleomorfik karsinom:

Pleomorfik karsinom $\geq$ %10 iğsi ve/veya dev hücrelerden oluşur, adenokarsinom (%31-72), SHK (%12-26) veya büyük hücreli karsinom(BHK) (%43'e

kadar) ile birlikte. Tanı için cerrahi rezeksiyon gereklidir. Bazı vakalar sadece iğsi ve/veya dev hücreler içerir. Epitel hücreleri birbirine karışabilir ya da iğsi/dev hücrelerden belirgin şekilde ayrılabilir. Herhangi bir adenokarsinom, SHK veya BHK bileşeni patoloji raporunda belgelenmelidir. Stroma kollajenözden miksoide kadar değişebilir. Tümör genellikle nekroz, hemoraji, vasküler invazyon gösterir ve bazen hava boşlukları yoluyla yayılma meydana gelebilir (37).

Şekil 25'te ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.



Şekil 25: Pleomorfik karsinom, dev hücreler, H&E - Giulio Rossi ve arkadaşlarından alınmıştır, (37) numaralı referans

2.6.8.2 Pulmoner blastom:

Primitif mezenkimal hücrelerin yanı sıra dallanan glandüler yapılardan oluşan bifazik bir tümördür. Komponentler yaygın olarak mikst olabilir veya tamamen epitelyal farklılaşma gösterebilir. Ayrıca osteosarkom, kondrosarkom veya rabdomyosarkom gibi farklılaşmış mezenkimal özellikler de gösterebilir, ancak bunlar tanı için gerekli değildir. Glandüler komponent, endometrioid karsinoma benzeyen küçük, uniform, yuvarlak-oval nükleuslu ve berrak-hafif eozinofilik sitoplazmalı psödostratifiye kolumnar hücrelerden oluşur. Fokal keratinizasyon nadirdir. Bu tanımlamalar düşük dereceli fetal adenokarsinom ile yakından benzerdir. Konvansiyonel adenokarsinoma benzeyen az farklılaşmış tabakalar benzeri büyüyen daha atipik glandlar, vakaların üçte biri-yarisında görülebilir. Mezenkimal komponent sıkıca paketlenmiş, primitif, ovalden iğsi şekle kadar değişebilen blastem benzeri hücrelerden oluşur. Bizar çekirdekler görülebilir. Olguların %25'inde immatür çizgili

kas, kondroid ve kemik dokusu görülebilir (38).

2.6.8.3 Karsinosarkom:

Sıklıkla SHK veya adenokarsinomdan oluşan bir KHDAC komponentinden ve en az bir sarkomatöz heterolog elemanın eşliğinden oluşan bifazik tümördür. Heterolog elemanların varlığı pleomorfik karsinomdan ayırt edilmesine yardımcı olur. Raporlamada spesifik epitelyal ve sarkomatöz komponentlere ilişkin ayrıntılar bildirilmelidir. Karsinomatöz bileşen konvansiyonel tümörlerle aynı immünofenotipi paylaşmaktadır. Heterolog sarkomatöz bileşenleri vurgulamak amacıyla rabdomyosarkom için desmin veya myogenin ve kondrosarkom için S100 gibi belirteçler kullanılabilir (39).

2.6.9 Diğer Epitelyal Tümörler

2.6.9.1 NUT karsinomu:

Uniform küçük-orta büyüklükte andiferansiye hücre tabakaları ve yuvalarından oluşan, testiste nükleer protein-“nuclear protein in testis” (NUTM1) rearanjmanı ile karakterize kötü diferansiye bir karsinomdur. Tabaka benzeri büyümesinin önemli bir özelliği, gözle görülür ayrışma gösteren eşit aralıklı hücrelerdir. Yüksek mitotik aktivite ve nekroz yaygındır ve vakaların yaklaşık üçte birinde keratinizasyon görülebilir. Aşık glandüler farklılaşma yoktur, diğer ayırıcı tanıları dışlayıcı bir kriterdir. Vakaların %87'si C52B1 klonu ile NUT proteini ile İHK pozitifliği ve genellikle noktasal bir boyama paterni gösterir (40).

2.6.9.2 Torasik SMARCA4 eksikliği olan andiferansiye tümör:

SMARCA4 eksikliği gösteren, andiferansiye veya rabdoid morfolojiye sahip, toraksı tutan agresif bir tümördür. Veziküler kromatinli ve belirgin nükleollü, büyük, yuvarlak-epiteloid hücreler diffüz tabakalar oluşturur. Çoğunlukla uniform olmakla birlikte bazı hücreler pleomorfizm gösterebilir. Rabdoid hücreler görülebilir, ancak bunlar genellikle fokaldir. Yüksek mitotik aktivite ve sık nekroz tipiktir. Vakaların çoğunda epitelyal farklılaşmaya dair net kanıtlar yoktur, ancak vakaların yaklaşık %5'i konvansiyonel KHDAC alanları da içeren bir histolojiye sahip olabilir. Vakaların

çoğunda SMARCA4 (BRG1) ekspresyonu tamamen kaybolmuştur, ancak vakaların yaklaşık %25'i negatiflik yerine önemli bir azalma gösterir. Çoğu vakada SMARCA2 (BRM) ekspresyonu da yoktur, SMARCB1 (INI1) ekspresyonu ise korunmuştur (41).

2.6.10 Tükürük Bezi Tipi Tümörler

2.6.10.1 Pleomorfik adenom:

Tükürük bezlerinde bulunan pleomorfik adenomlara benzeyen, kondromiksoid bir stroma içinde epitelyal ve modifiye myoepitelyal hücrelerin karışımı ile karakterize benign bir tümördür (42).

2.6.10.2 Adenoid kistik karsinom:

Hem epitelyal hem de myoepitelyal hücre komponentleri içeren malign bifazik bir tümördür. Tübüler, kribriform ve solid büyüme primer arşitektürel paternlerdir (43).

2.6.10.3 Epitelyal-myoepitelyal karsinom:

Düşük dereceli özelliklere sahip malign bir tümördür. Duktus benzeri yapılar bir iç tabaka oluşturur ve bunlar myoepitelyal hücrelerden oluşan bir dış tabaka ile kaplıdır (44).

2.6.10.4 Mukoepidermoid karsinom:

Müsin üreten, skuamöz benzeri ve intermediyer hücrelerle karakterize, malign bir neoplazidir (45).

2.6.10.5 Hyalinize berrak hücreli karsinom:

Bu düşük dereceli malignitede miksohyalinize ve fibröz stromal zemin içinde kordonlar, trabeküller ve yuvalar halinde berrak ve eozinofilik hücreler görülür (46).

2.6.10.6 Myoepitelyoma ve myoepitelyal karsinom:

Oldukça nadir görülen tümörlerdir ve yumuşak doku, tükürük bezleri, kemik ve deride görülenlere benzer morfolojik, immünofenotipik ve genetik özellikler

gösterirler (47).

2.6.11 Akciğer Nöroendokrin Neoplazmları

2.6.11.1 Prekürsör lezyon:

a. Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi:

Nöroendokrin hücrelerin multifokal hiperplazisi ile karakterize, sıklıkla tümörletlerle bağlantılı bir durumdur. Karsinoid tümör için öncü bir lezyondur. Hiperplazide bronşiyoler mukoza içinde tek tek hücreler veya hücre kümeleri görülür. Patolojik diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisinde küçük hava yollarında nöroendokrin hücrelerin veya tümörletlerin proliferasyonu gözlenir. Hücreler, tuz ve biber kromatinli ve orta miktarda amfofilik veya eozinofilik sitoplazmalı yuvarlak, oval veya iğsi şekilli nükleus sergiler. Tümörletler ise bronşiyoler duvarın ötesine uzanan ve 5 mm'den küçük nöroendokrin hücre nodüler proliferasyonları olarak tanımlanır. Cerrahi örnekleme tanı için gereklidir, küçük biyopsiler yeterli değildir. Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisinde kromogranin, sinaptofizin ve CD56 gibi nöroendokrin belirteçler eksprese olur, ayrıca pansitokeratinler ve TTF1 daha zayıf bir yoğunlukta boyanma gösterebilir. P40/p63 ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler için ekspresyon yoktur (48).

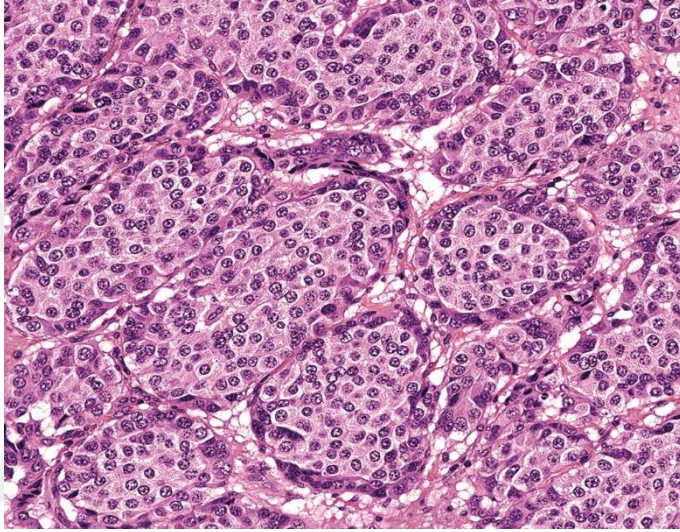
2.6.11.2 Nöroendokrin tümörler:

a. Karsinoid/nöroendokrin tümör:

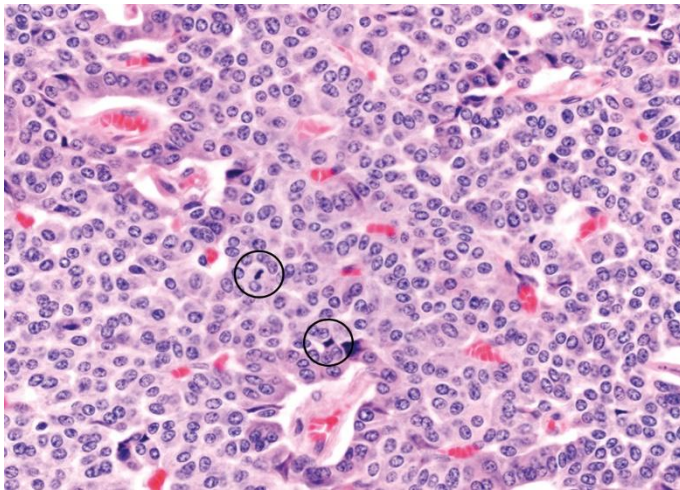
Tipik karsinoidler ve atipik karsinoidler olmak üzere iki alt tipte sınıflandırılan, organoid yapıya sahip iyi diferansiye nöroendokrin malignitedir. Tipik karsinoidler [grade 1 nöroendokrin tümörler(NET)] $<2 / 2 \text{ mm}^2$ mitoz sayısına sahip ve nekroz göstermezken, atipik karsinoidler (grade 2 NET'ler) 2-10 mitoz/2 mm^2 gösterir ve fokal, noktasal nekroz gösterebilir. Trabeküler, insular, palizatlanmış, kurdele benzeri(“ribbon-like”), foliküler, psödoglandüler ve rozet şekilli paternler veya solid oluşumlar gibi organoid büyüme paternleri ve nadiren glandüler boşluklar veya

papillalar karakteristik morfolojik özelliklerdir. Küçük-orta büyüklükte, küboidal, poligonal veya fuziform şekilli uniform hücreler görülür. Orta-bol miktarda eozinofilik sitoplazma, ince granüler kromatin ve ince-belirgin nükleoller sergilerler. Karsinoid tümörler nadiren adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom ile birlikte görülür. Ayrıca, karsinoid tümörler KHAK veya büyük hücreli nöroendokrin karsinom(BHNEK) ile birlikte görülmez (49).

Şekil 26 ve 27’de ilgili mikroskopik görüntüler mevcuttur.



Şekil 26: Tipik karsinoid tümör, H&E - Mauro Papotti ve arkadaşlarından alınmıştır, (49) numaralı referans



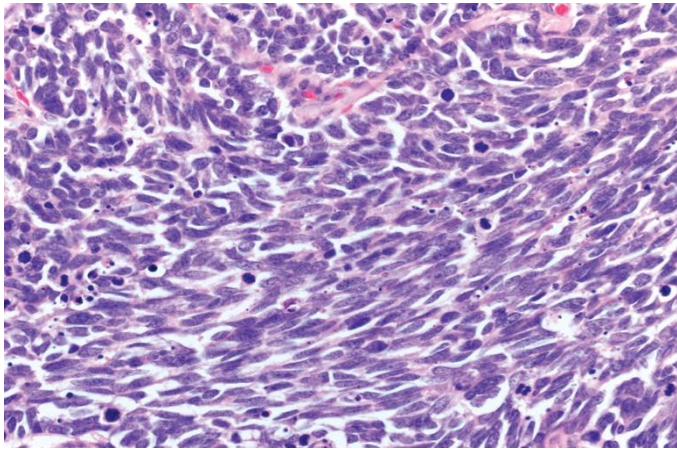
Şekil 27: Atipik karsinoid tümör(daire içinde mitozlar gösterilmektedir, H&E - Mauro Papotti ve arkadaşlarından alınmıştır, (49) numaralı referans

2.6.11.3 Nöroendokrin karsinomlar:

a. Küçük hücreli akciğer karsinomu:

Minimal sitoplazmalı, ince granüler kromatinli ve göze çarpmayan nükleollü küçük hücrelerle karakterize malign epitelyal bir tümördür. Yüksek mitotik indeks, sık ve yaygın nekroz sergiler. Kombine KHAK'lar hem KHAK hem de ikinci bir KHDAK komponentini içerir, çoğunlukla BHK, adenokarsinom veya SHK, hatta BHNEK ikincil eşlikçidir. Oval veya iğsi şekilli tümör hücresinin boyutu genellikle 3 istirahat eden küçük lenfositten daha küçüktür. Nükleer üst üste binme sıklıkla görülür. Hücreler sıkıca paketlenmiştir ve tabaka benzeri bir büyüme paterni sergiler. Biyopsi örneklerinde nöroendokrin büyüme paternleri (organoid, trabeküler veya rozet yapıları gibi) genellikle yoktur, ancak rezeke edilen tümörlerde belirgin olabilirler. Daha büyük tümör hücreleri mevcut olabilir, ancak bunlar tümörün %10'unu geçmemelidir. Yüksek mitotik indeks KHAK'ın temel bir özelliğidir. Her zaman 2 mm² başına 10 mitozu aşar, ortalama olarak 60 ve medyan değer olarak 80 mitozu sahiptir. Düşük molekül ağırlıklı sitokeratin KHAK'de pozitifdir. Kromogranin, sinaptofizin ve CD56 (en yüksek duyarlılık, daha düşük özgüllük) gibi nöroendokrin belirteçler yaygın olarak ifade edilir. Kromogranin zayıf fokal boyanabilir. Vakaların yaklaşık %5-10'u bu nöroendokrin belirteçler için negatiftir. INSM1, değişken veriler olsa da KHAK'de destekleyici bir belirteçtir (50).

Şekil 28'de ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.

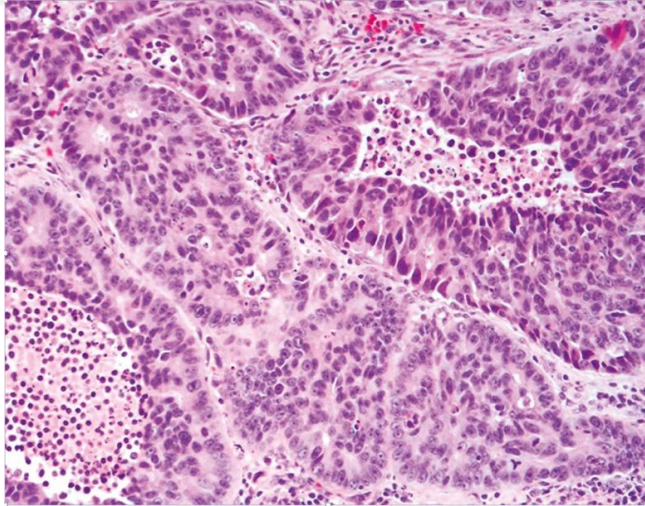


Şekil 28: Küçük hücreli akciğer karsinomu, H&E - Beth Beasley M ve arkadaşlarından alınmıştır, (50) numaralı referans

b. Akciğerin büyük hücreli nöroendokrin karsinomu:

Nöroendokrin morfoloji, 2 mm²'de 10'dan fazla mitoz sayısına sahip, en az bir nöroendokrin İHK boyanması gösteren yüksek dereceli bir KHDAK'dır. Kombine BHNEK, adenokarsinom, SHK, iğsi/dev hücreli karsinom gibi ek komponentler içerir. BHNEK diğer nöroendokrin tümörlere benzer şekilde organoid yuvalanma, trabeküler paternler, periferik palizatlanma ve rozetler gösterir. Orta-belirgin nükleol, orta-bol sitoplazma ve iyi tanımlanmış hücre sınırları sitolojik özellikleridir. Hücreler genellikle KHAK hücrelerinden daha büyüktür ve üç küçük istirahat eden lenfositten daha büyüktür. Çoğu vakada nekroz yaygındır, ancak bazen daha sınırlı olabilir. Stromal desmoplazi ve belirgin stromal inflamasyon sıklıkla gözlenir. Mitotik sayılar tipik olarak 2 mm² başına 70 mitoz ortalamasıyla eşik değeri çok aşar. Tümörlerin çoğunluğu iki veya üç nöroendokrin belirteci (sinaptofizin, kromogranin A, CD56/NCAM1) eksprese eder ve en az biri genellikle yaygın boyanma gösterir. Tek bir nöroendokrin belirtecin herhangi bir derecede ekspresyonu uygun bağlamda tanı için yeterlidir (51).

Şekil 29'da ilgili mikroskopik görüntü mevcuttur.



Şekil 29: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, H&E - Natasha Rekhtman ve arkadaşlarından alınmıştır, (51) numaralı referans

2.7 MOLEKÜLER PATOGENEZ

DSÖ tümör sınıflama kitabı tarafından önerilen iki kompartmanlı modele göre, akciğer kanserinin moleküler patogenezi genetik değişikliklerin birikimini içerir. Santral hava yolu kompartmanından kaynaklanan tümörler, proksimal hava yolu epitelinin etkileyen ve genetik değişikliklerin birikmesine neden olan tütün dumanı hasarından güçlü bir şekilde etkilenir. Bu senaryoda, tümör hücrelerinin büyümek için immün gözetimden kaçması gerekir ve bu durumdaki vakaların immün kompleks inhibitörlerine(İKİ) iyi yanıt vermelerini sağlar. Buna karşılık, distal kompartmandaki, özellikle terminal solunum ünitelerindeki tümörler tütün dumanından daha az etkilenir ve bu bölgeden kaynaklanan karsinomlar öncelikle tek bir onkojenik mutasyon tarafından yönlendirilir. Bu tümörler, azalmış immün gözetim kaçış mekanizmaları nedeniyle İKİ'lere zayıf yanıt verir ve daha düşük tümör mutasyon yüküne sahiptir. Adenokarsinomlar santral ya da distal kompartmanlardan kaynaklanabilir. Santral kompartmandan kaynaklananlar sigara içiminden daha fazla etkilenir, bu nedenle KRAS mutasyonlarının prevalansı daha yüksektir. Buna karşın, çoğu terminal solunum ünitesinden kaynaklanır ve dumandan daha az etkilenir ve EGFR mutasyonlarına sahiptir. Küçük hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom ağırlıklı olarak sigara ile ilişkilidir ve öncelikle santral kompartmanda ortaya çıkmaktadır (52).

Akciğer kanserinde hedeflenebilir genomik mutasyonların belirlenmesi, terapötik kararların alınması için hayati önem taşımaktadır (53). İleri evre KHDAK'de, moleküler profillemeye klinik sürecin rutin bir parçası haline gelmiştir ve biyobelirteç tabanlı genomik değişiklikler giderek artan bir rol oynamaktadır. Hedefe yönelik tedaviler, antikör konjugatları ve kombinasyon tedavileri sayesinde hasta prognozunda önemli iyileşmeler sağlanmıştır. KHDAK'de biyobelirteç değerlendirmesi EGFR, ALK ve ROS1 ile başlamıştır, ancak artık RET, B-Raf Proto-Onkogen Serin/Treonin Kinaz(BRAF), Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz(NTRK) ve MET ekzon 14 atlama("skip") mutasyonlarının yanı sıra Programlanmış Ölüm Ligandı 1-"Programmed Death Ligand 1"(PD-L1) skorunu da kapsamaktadır. KRAS, HRAS, NRAS ve EGFR gibi aktive edici mutasyonlar adenokarsinomda yaygın olarak bulunurken, SHK vakalarının %3'ünde de bulunabilir. Yeni bulgular, gen füzyonları (FGFR3-TACC3), tümör baskılayıcı mutasyonlar (PTEN, TP53), nokta mutasyonları

(EPHA2, AKT1, DDR2) ve gen amplifikasyonları (CCND 1-3, CDK4, FGFR 1-3, MET, PDGFRA, PIK3CA, SOX2) gibi tekrarlayan genetik değişiklikleri ortaya çıkarmıştır. Bazılarında hedefe yönelik tedaviler sağlanmıştır (13). Halihazırda ilaç onaylarının çoğu ileri evre vakaları hedeflemektedir. Ancak onkolojik araştırmalarda devam eden ilerlemenin yakın gelecekte biyobelirteç testlerini erken evre kanserlere de taşıması beklenmektedir (53).

Akciğer kanseri moleküler testlerindeki hızlı gelişmelerle birlikte, patologlar uygun numuneyi ve yöntemi seçmekten ve böylece genomik bilgi sağlamak için hedefleri belirlemekten sorumludur (53). Morfoloji ve İHK bulgularına dayalı eksiksiz bir patolojik değerlendirme, tedavide kritik bir rol oynamaktadır. Işıık mikroskopide ilk değerlendirmede kısıtlı bir doku mevcutsa, TTF1 ve p40 ile sınırlı olmak üzere tanıya yönelik ve PD-L1 ile prediktif amaçlı İHK paneli uygulanmalıdır (54). Non-skumöz KHDak'lerde EGFR, ALK, ROS1, BRAF ve MET için hedefe yönelik moleküler inceleme yapılır. Eğer ışık mikroskopide yeterli doku mevcutsa, TTF1, Napsin A, p40 ve PD-L1'e ek olarak ALK ve ROS1 için İHK uygulanabilir. Devamında EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2(HER2), NTRK'den oluşan daha geniş moleküler panel ile devam edilebilir. PD-L1 İHK testi, SHK ve adenokarsinom vakaları için önerilmektedir (53). Mevcut kılavuzlar, ileri evre KHDak vakalarında hedeflenebilir mutasyonların test edilmesini savunmaktadır. Sitoloji veya küçük biyopsiler gibi sınırlı örneklerde tümör heterojenitesini tam olarak değerlendirmenin zorluğu göz önüne alındığında, klinik belirtiler onkojenik bir sürücü olasılığının yüksek olduğunu gösterdiğinde biyobelirteç testine devam edilebilir (53).

Moleküler testler için ana kaynak genellikle histoloji veya sitoloji örneklerinden elde edilen formalin fikse parafine gömülü (FFPG) doku bloklarıdır. Ayrıca, kılavuzlar validasyonu yapılmış FFPG olmayan sitoloji örneklerinin kullanımına da izin vermektedir. Çoğu laboratuvar geleneksel FFPG doku bloklarına güvenmeye devam ederken, uygun şekilde validasyonu yapılmış sitoloji direkt yaymaları, sıvı bazlı sitoloji ve numune süpernatantlarının kullanımını destekleyen kanıtlar artmaktadır. ALK ve ROS1 rearanjmanları gibi spesifik hedefleri belirlemek için floresan in situ hibridizasyon (FİSH) ve İHK gibi alternatif yaklaşımlar da uygulanmaktadır. Likid biyopsiler, dolaşımdaki DNA ürünleri aracılığıyla önemli

genetik, transkriptomik ve epigenetik verileri sağlar ve aynı zamanda non-invaziv bir yöntem sunar (55). Plazmadan dolaşımdaki tümör DNA'sını analiz etmek için likid biyopsilere yeni nesil dizileme(YND) uygulama eğilimi artmaktadır. Çağdaş protokoller, sınırlı duyarlılığı nedeniyle bu yaklaşımı yalnızca doku bazlı testlerin pratik olmadığı veya mevcut olmadığı durumlarda önermektedir (53).

Akciğer karsinomu tipleri farklı klinikopatolojik özelliklere sahiptir, ancak ilk başlarda sadece KHAK ve KHDAK arasında ayırım yapılarak tek bir antite gibi yönetilmiştir. Moleküler biyoloji ve immün onkolojideki devam eden ilerlemeler, her bir tümörün spesifik özellikleriyle daha yakından uyumlu tedavi seçeneklerinin önünü açmıştır. Kapsamlı dizileme çalışmaları, akciğer kanserinin moleküler profiline ışık tutarak her bir tipte ilişkili spesifik moleküler özellikleri ortaya çıkarmıştır. Bu bulgular, KHDAK için onaylanmış sekizden fazla moleküler hedefli ilaç ile çoklu tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır ve seçenekler giderek artmaktadır. Böylece, geleneksel kemoradyoterapinin yanı sıra, moleküler hedefli tedaviler ve immünoterapiler -özellikle Programlanmış Hücre Ölüm Proteini 1-“ Programmed Cell Death Protein 1”(PD-1) ve PD-L1 hedefleyen İKİ'ler- KHDAK için önemli tedavi modaliteleri haline gelmiştir (54). Tümör mutasyon yükünün rolü, çelişen çalışma sonuçları nedeniyle tartışmalı olmaya devam etmektedir (56). ABD'de bazı onaylara rağmen, TMY'nin Avrupa kılavuzlarında bir immünoterapi biyobelirteci olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir (56).

Adenokarsinom, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, HER2, RET, MET ve NTRK'de klinik olarak hedeflenebilir bir dizi değişiklik de dahil olmak üzere bir somatik değişiklik spektrumu sergiler. Özellikle ALK, ROS1, RET ve NTRK, hedeflenen tedavilere uygun füzyonlarla sonuçlanan rearanjmanlarla ilişkilidir. Ayrıca adenokarsinom, ağırlıklı olarak 9p21.3 kromozomu üzerindeki delesyonları içeren çeşitli kromozomal kazançlar ve kayıplar gösterebilir, ancak bu kazançlar ve kayıplar SHK'den daha az sıklıkta görülür (%10'a karşı %30-40). Adenokarsinomun aksine, SHK'ler genellikle hedeflenen sürücü mutasyonlardan yoksundur, bu da tedavi seçeneklerini immünoterapi ve kemoterapiye odaklanmaya yönlendirir. Bununla birlikte, tekrarlayan DDR2 mutasyonları ve FGFR1 amplifikasyonları gibi potansiyel terapötik hedefler vurgulanmıştır. Kanser Genom Atlası-”The Cancer Genome Atlas”(TCGA) tarafından 178 akciğer SHK vakasını içeren kapsamlı bir araştırma,

ağırlıklı olarak TP53, LRP1B, CDKN2A, PTEN, PIK3CA, KEAP1, MLL2, HLA-A, NFE2L2, NOTCH1, RB1 ve PDYN'yi etkileyen, çok çeşitli, tekrarlayan somatik mutasyonları tanımıştır ve bu da geçmiş araştırmalardaki gözlemlerle uyumludur (54).

Akciğer kanserinde morfoloji ve genotip arasındaki ilişki zayıf ve kısıtlıdır, bu da KHDAK'nin ayırt edici bir özelliği olabilir (52). Bununla birlikte, tüm lam görüntülemelere uygulanan derin öğrenme ve yapay zeka gibi dijital teknolojilerde devam eden gelişmeler cesaret verici bir potansiyel ortaya koymuştur. Bu araçlar, moleküler hedefli tedaviler için genotiplerin öngörülmesini sağlayabilir, ayrıca prognozun değerlendirilmesine yardımcı olabilir ve yakın gelecekte tümör sınıflandırmasına rehberlik edebilir (52). Akciğer adenokarsinomları ve SHK için var olan biyobelirteçler ve tanı yöntemleri Tablo 3 ve Tablo 4'te, yeni ortaya çıkan biyobelirteçler ise Tablo 5'te özetlenmiştir. Non-müsinöz akciğer adenokarsinomunda genetik alterasyon sıklıkları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 3: Adenokarsinom Olgularında Moleküler Biyobelirteçler

Zorunlu moleküler biyobelirteçler			
Gen	Alterasyon tipi	Tanı yöntemi	Hedefe yönelik tedavi
ALK	-Füzyon -Direnç mekanizması olarak mutasyon	FISH (altın standart)	crizotinib, alectinib, ceritinib, brigatinib, lorlatinib
BRAF	V600E mutasyonu	Sanger PZR, gerçek zamanlı PZR ve YND	trametinib, dabrafenib
EGFR	-Yaygın: Del19, L858R -Nadir: G719X, L861Q, S7681 -T790M	Sanger PZR, gerçek zamanlı PZR, ddPZR, YND, İHK	pemetrexed or bevacizumab therapy, afatinib, erlotinib, gefitinib,

	mutasyonu		dacomitinib, osimertinib
MET	Ekzon 14 atlama mutasyonu	sanger dizileme, YND	crizotinib, tepotinib
NTRK	Füzyon, rearanjman	YND, İHK (sonrasında YND veya FİSH ile doğrulama)	entrectinib, larotrectinib
RET	Füzyon, rearanjman, nokta mutasyonu	Gerçek zamanlı PZR, FİSH, YND	vandetanib, cabozantinib, alectinib, BLU- 667, LOXO-292
ROS1	-Füzyon -Direnç mekanizması olarak mutasyon	FİSH, YND	crizotinib
Şiddetle tavsiye edilen moleküler biyobelirteçler			
Gen	Alterasyon tipi	Tanı yöntemi	Hedefe yönelik tedavi
EGFR	Ekzon20 insersiyonu	Sanger PZR, gerçek zamanlı PZR, ddPZR, YND, İHK	Amivantamab, Mobocertinib
HER2	Mutasyon	Sanger PZR, gerçek zamanlı PZR ve YND	afatinib, dacomitinib, neratinib, trastuzumab, trastuzumab- emtansine, DS-

			8201a, poziotinib
KRAS	G12C mutasyonu	PZR, DNA sekanslama	AMG-510
MET	Amplifikasyon	FİSH, PZR, gerçek zamanlı PZR ve YND	crizotinib, capmatinib

FİSH: Floresan in situ hibridizasyon, PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, YND: Yeni nesil dizileme, ddPZR: Damlacıklı dijital polimeraz zincir reaksiyonu, İHK: İmmünohistokimya, Del: Delesyon - Wadowska K ve arkadaşları, Suster DI ve arkadaşları, Hofman P ve arkadaşlarından uyarlanmıştır, (13, 54, 56) numaralı referanslar

Tablo 4: Skuamöz Hücreli Karsinom Olgularında Moleküler Biyobelirteçler

Gen	Alterasyon tipi	Hedefe yönelik tedavi
FGFR	FGFR3-TACC3 gen füzyonu, FGFR1 ve FGFR2 mutasyonları	Mevcut değil
TP53	Tümör baskılayıcı mutasyonlar, kopya sayısı varyasyonları (kazançlar)	Mevcut değil
NF1	Mutasyon	Mevcut değil
DDR2	Nokta mutasyonları	Mevcut değil
PDGFRA	Amplifikasyon	Mevcut değil
PIK3CA	Amplifikasyon	Mevcut değil
PTEN	Tümör baskılayıcı mutasyonlar, kopya sayısı varyasyonları (kayıplar)	Mevcut değil
SOX2	Amplifikasyon ve kopya sayısı varyasyonu (kazanç)	Mevcut değil

CDKN2A	Kopya sayısı varyasyonu (kayıp)	Mevcut değil
--------	------------------------------------	--------------

Wadowska K ve arkadaşları, Yatabe Y'den, Hofman P ve arkadaşlarından uyarlanmıştır, (13, 52, 56) numaralı referanslar

Tablo 5: Akciğer Karsinomları İçin Yeni Ortaya Çıkan Biyobelirteçler

Yeni ortaya çıkan biyobelirteçler	
Hedefe yönelik tedavi için prediktif biyobelirteçler	
BRAC1, BRAC2	Mutasyon
FGFR	Füzyon, mutasyon
HER2, HER3, B7-H3, CEACAM5, MET, TROP2	Protein ekspresyonu
PI3KA	Mutasyon
NRG1	Füzyon
İmmünoterapi için prediktif biyobelirteçler	
KEAP1	Mutasyon
MTAP	Protein ekspresyonu
NOTCH	Mutasyon
STK11	Mutasyon
SMARCA4	Mutasyon
Tümör mutasyon yükü	Mutasyonlar

Hofman P ve arkadaşlarından uyarlanmıştır, (56) numaralı referans

Tablo 6: Non-müsinöz Akciğer Adenokarsinomunda Genetik Alterasyon Sıklıkları

Gen Alterasyonu	Doğu Asya (%)	ABD/Avrupa (%)
EGFR	40-59	5-19,4
ALK	3-7	3-6
ROS1	1-3	1-2
ERBB2	2-3	2-3
RET	1-2,2	1-2
BRAF V600E	0,5-1	2-3
MET ekzon14	2	3

NTRK1/2/3	<1	0,23
KRAS	7,4-11	20-30
NRAS	0,4	1,2
MAP2K1	<2	0,7
TP53	36	42
STK11	4,4	11
KEAP1	5	15
PIK3CA	4	2
CTNNB1	4,4	2,5
PTEN	4,8	2
NF1	3	1,9
TSC 1/2	<2	0,7
FGFR1/2	Mevcut değil	0,7

Nicholson AG ve arkadaşlarından alınmıştır, (23) numaralı referans

2.7.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomlarında Hedefe Yönelik Tedavileri Olan Genetik Alterasyonlar

2.7.1.1 EGFR:

EGFR geni tarafından kodlanan bir proteindir ve reseptör tirozin kinaz ailesine aittir. PI3K-AKT-mTOR ve RAS-RAF-MEK-ERK gibi çeşitli hücrel yollara katılır (52). İncelenen popülasyona bağlı olarak, EGFR mutasyonları, KHDAK kategorisindeki akciğer adenokarsinomu vakalarının %10-50'sinde görülmektedir (54). Klinikopatolojik faktörleri inceleyen çalışmalar, sıklıkla kadın hastalarla, sigara içmeyenlerle, Asya etnik kökeniyle ve adenokarsinom histolojisiyle bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (52). Ayrıca, lepidik ve/veya papiller komponentler daha yaygındır (54). EGFR mutasyonları ile KRAS, ALK, ROS1, BRAF, RET ve ERBB2 gibi diğer sürücü değişiklikler arasında birbirini dışlayan bir ilişki vardır. Bu durum, belirli bir hücre içi sinyal yolağındaki tek bir bozukluğun tümörigenezi yeterince destekleyebileceğini göstermektedir. EGFR mutasyonları, EGFR tirozin kinaz inhibitörü tedavisi için hem prognostik hem de prediktif bir belirteç görevi görmektedir (52).

2.7.1.2 ALK füzyonları:

Sayıları 90'ın üzerinde olan ALK füzyon partner genleri, tipik olarak temel bir sarmal-bobin alana(“domain”) ve tüm füzyon transkriptleri ALK kinaz alanına(ekzon 20-29) sahiptir. Genetik değişiklikler KHDAK hastalarının yaklaşık %2-7'sinde görülmektedir (54). EML4::ALK füzyonu vakaların çoğunluğunu oluşturur (>%90) ve neredeyse sadece akciğer kanserinde görülür (52). KHDAK'deki ALK füzyonlarının tanımlayıcı özelliklerinden biri, medyan yaşın diğerlerine kıyasla 10 yıldan daha genç olmasıdır. Bu grup aynı zamanda hiç sigara içmemiş veya az sigara içmiş kişileri içermekte ve ileri evreli agresif tümörler sergilemektedir (54). Kırk yaşında veya daha genç yaşta KHDAK tanısı alan hastalar arasında ALK-pozitif tümörlerin prevalansı önemli ölçüde yüksektir (52). ALK füzyonları en sık adenokarsinomlarda, özellikle asiner ve solid alt tiplerde, ayrıca kribriform ve taşlı yüzük hücresi özellikleriyle birlikte bulunur. Bu füzyonlar ALK inhibitörlerine yanıtı öngörmekle birlikte prognozu etkilememektedir. ALK rearanjmanı gösteren KHDAK'ler çeşitli direnç mekanizmalarına sahiptir (54).

2.7.1.3 BRAF mutasyonları:

BRAF mutasyonları KHDAK vakalarının %1-3,5'inde görülür (54). Tanımlanmış üç mutasyon sınıfı vardır (52). Non-V600E tipi, KHDAK'de bulunan BRAF mutasyonlarının %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. V600E tipi mutasyonlar, kadın hastalarda baskınlık, sigara içmeme veya az içme alışkanlığı, azalmış TMY, artmış PD-L1 seviyeleri, batın ve merkezi sinir sistemine daha az metastaz, daha sık plevral invazyon ve dabrafenib ve trametinib kombinasyon tedavisi ile daha üstün klinik sonuçlar ile karakterizedir. Klinikopatolojik özellikler popülasyona ve mutasyon tipine göre değişmektedir (54). İKİ tedavilerine yanıtlar genellikle düşük olmakla birlikte, hastalar BRAF sınıflarına göre farklı sonuçlar sergilemektedir (52). BRAF mutasyonları için prognostik bir rolü destekleyen kesin bir kanıt yoktur. Ayrıca, hedef dışı mutasyonlar ve alternatif yolak aktivasyonu gibi çoklu direnç mekanizmaları tanımlanmıştır (54).

2.7.1.4 ROS1 füzyonları:

ROS1 füzyonları kinaz alanını (ekzon 36-41) koruyarak PI3K-AKT gibi aşağı

yönlü sinyallerin aktivasyonuna neden olur (52). Bu füzyonlar öncelikle KHDAK'de görülür. Kromozomal rearanjmanlar vakaların yaklaşık %1-2'sinde gözlenmektedir (54). Genç yetişkinler, kadınlar ve hiç sigara içmemiş olanlar ağırlıklı olarak etkilenebilir (52). ALK rearanjmanı gösteren hastalara benzeyen bir klinik özellik gösterirler. Bununla birlikte, ekstrasitotoksik yayılım insidansının azaldığını ve daha az beyin metastazı olduğunu gösteren araştırmalar vardır (54). En sık görüldüğü tip adenokarsinomdur, vakalar psammoma açısından zengin stroma dışında ALK füzyonu gösteren olguların histolojik özelliklerini paylaşır (52). Hastaların crizotinibe iyi yanıt verdiği bilinmektedir (54). Ayrıca, tromboembolik olay riski de artmıştır (52).

2.7.1.5 RET füzyonları:

RET füzyonları KHDAK vakalarının %1-2'sinde mevcut olup, KIF5B::RET %70'inden fazlasını oluşturmaktadır (52). En sık genç kadınlarda, sigara içmeyenlerde, adenokarsinomlu hastalarda bulunurlar ve daha agresif bir hastalık sergilerler (52, 54). RET füzyonları radyasyonla tetiklenen papiller tiroid karsinomu ile ilişkili olsa da, akciğer kanseri için terapötik maruziyet ve bu füzyonlar arasında belirlenmiş bir korelasyon yoktur (52).

2.7.1.6 HER2 mutasyonları:

KHDAK'de, HER2 değişiklikler vakaların yaklaşık %1-5'inde görülür (54). HER2, amplifikasyon, aşırı ekspresyon ve mutasyonlar yoluyla karsinogenezde rol oynar ve her biri reseptör tirozin kinazın aktivasyonuna yol açar (52). En yaygın mutasyon yaklaşık %70 ile ekzon 20 insersiyonudur. Ekzon 19 ve 20'de nokta mutasyonları ve insersiyon/delesyonlar(indel) da bulunur. HER2 mutasyonları ve amplifikasyon/aşırı ekspresyonları KHDAK'de ayrı ayrı etki gösterdiğinden, İHK HER2 mutasyonlarını taramak için kullanılamaz. HER2 değişiklikleri genellikle 60 yaşın üzerindeki yaşlı hasta demografisinde gözlenmektedir (54). Bunlar ağırlıklı olarak kadınlarda, hiç sigara içmemiş veya az sigara içenlerde ve özellikle mikropapiller formda adenokarsinomlu hastalarda görülür (52). Ekzon 20 ve non-ekzon 20 insersiyonlu vakalar arasında klinikopatolojik farklılıklar olabileceğine dikkat etmek de önemlidir. Ekzon 20 insersiyonu alt grubu daha az kanser sürücü ko-mutasyonu ve TMY göstermekte, ayrıca EGFR mutasyonlu tümörlerde bulunan profili

yansıtarak senesans mutasyon paternlerinin baskınlığını sergilemektedir. Buna karşılık, non-ekzon 20 insersiyon alt grubu artmış TMY sıklığı, kanser sürücü ko-mutasyonları, sigara kullanımı ve APOBEC mutasyonları ile belirgin bir bağlantı ortaya koymaktadır. HER2 mutasyonları olan akciğer kanserleri, olmayanlara kıyasla daha fazla merkezi sinir sistemi metastazı sergileme eğilimindedir.

2.7.1.7 MET alterasyonları ve ekzon 14 atlaması:

MET proto-onkogen alterasyonları, KHDAK vakalarının yaklaşık %1-5'inde bulunur (54). “Splice” bölgelerinin yakınındaki anlamsız(nonsense) ve indel mutasyonları, degradasyonu bozan ekzon 14 atlamasına yol açmaktadır (52). Bu mutasyonların ve indellerin önemli çeşitliliği göz önüne alındığında, MET alterasyonları olan hastaların seçilmesi için RNA tabanlı testler önerilmektedir. MET'in indüklenmesi PI3K-AKT-mTOR, STAT ve MAPK gibi aşağı akış yollarını uyarır (54). Sıklık açısından adenokarsinomlar baskın histolojik tiptir, ancak SHK ve sarkomatoid karsinomda(%5-32) kayda değer olmak üzere diğer KHDAK'lar da MET alterasyonlarına sahip olabilir (52). Tipik olarak, bu değişiklikler diğer sürücü mutasyonlarla karşılıklı olarak dışlayıcıdır (54). MET alterasyonu olan hastalar, diğer onkogen kaynaklı vakalara göre daha yaşlı olma eğilimindedir ve ortalama yaş 70'in üzerindedir (52). Çalışmalar, MET amplifikasyonunun daha yaşlı demografi, tütün kullanımı ve kötü prognoz sergilediğini bulmuştur (54). Ancak sigara içme durumu MET ekzon 14 atlaması ile ilişkili değildir (52).

2.7.1.8 NTRK:

NTRK geni tropomiyozin reseptör kinaz ailesine aittir. Rearanjmanlar KHDAK'de vakaların yaklaşık %0,2-3'ünde görülür ve esas olarak NTRK1 ve NTRK3'ü içerir. Vaka insidansı az olmakla birlikte, mevcut kanıtlar bu füzyonların genellikle diğer sürücü mutasyonlarla karşılıklı olarak dışlayıcı olduğunu ve minimal sigara içiciler veya hiç sigara içmeyenlerde daha yaygın olabileceğini düşündürmektedir. NTRK füzyonları hem SHK hem de adenokarsinomda ortaya çıkabilir, ayrıca bir pulmoner nöroendokrin karsinom vakası da bildirilmiştir (54).

2.7.2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomunda Hedefe Yönelik Tedavileri Olmayan Genetik Alterasyonlar

2.7.2.1 KRAS mutasyonları:

Batı toplumlarında KRAS, adenokarsinomların yaklaşık %30'unda bulunan baskın mutasyona uğramış onkogendir. Homologları NRAS ve HRAS ile birlikte, RAS GTPaz protein ailesinin bir üyesidir ve EGFR mutasyonları ile karşılıklı olarak dışlayıcıdır. EGFR, ALK ve HER2/ERBB2'yi içeren sinyal yollarında moleküler bir değiştirici olarak hareket ederler. EGFR mutasyonları gibi, ileri evre KHDAK'li hastalar arasında KRAS mutasyon oranlarında da kayda değer etnik farklılıklar vardır. Prevalans Amerika Birleşik Devletleri'nde %8,9-19,5, Avrupa'da %9,3-18,4, Latin Amerika'da %6,9-9,0 ve Asya'da %1,4-4,3 arasında değişmektedir. Bu durum sigara içme alışkanlıklarıyla ilgili kültürel farklılıklara bağlanabilir. KRAS mutasyonları adenokarsinomların çoğunda (yaklaşık %90), özellikle de invaziv müsinöz adenokarsinomda özellikle yüksek oranlarda (yaklaşık %60) mevcuttur. Bu mutasyonlar SHK ve diğer histolojik tiplerde de görülmektedir. Kemoterapi direnci için prognostik önemi ve prediktif değeri hala tartışılmaktadır (52).

2.7.2.2 Tümör proteini P53:

SHK (~%80) ve adenokarsinomda (~%50) sıklıkla bulunan bir mutasyondur. KHDAK'de sıklıkla diğer sürücü mutasyonlarla birlikte görülür. Çerçeve kaydırıcı, anlamsız ve yanlış anlam mutasyonları özellikle yaygındır (54).

2.7.2.3 Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 1B (LRP1B):

Bu mutasyon, KHDAK'nin adenokarsinom ve SHK alt tiplerinde yaygındır ve birden fazla yanlış anlamli mutasyon içerir. Daha yüksek mutasyon yükü ile bağlantılayan ön çalışmalar, immünoterapiye daha iyi yanıt verdiğini ve sağkalım sonuçlarının iyileştiğini göstermektedir (54).

2.7.2.4 Kelch benzeri ECH ilişkili protein 1 (KEAP1):

Genellikle adenokarsinomda görülür ve sigara içmeyenlerde daha az sıklıkla

bulunur. Fonksiyon kaybı mutasyonları diğer genetik mutasyonlarla birlikte ortaya çıkar (54).

2.7.2.5 Serin/treonin kinaz 11 (STK11):

Sıklıkla adenokarsinom alt tipinde bulunur. Delesyonlar, erken sonlanma(truncating) mutasyonları ve yanlış anlamlı mutasyonlar KRAS ve TP53 mutasyonları ile birlikte bulunur ve potansiyel olarak daha kötü prognostik sonuçlar ve azalmış immün gözetim izlenimi vermektedir (54).

2.7.2.6 SWI/SNF ile ilişkili, matris asosiye, aktin bağımlı kromatin düzenleyicisi, alt aile a, üye 4 (SMARCA4):

Kötü diferansiye KHDAK ve şiddetli seyirli hastaların ayrı bir alt kümesini tanımlar. Çeşitli fonksiyon kaybı mutasyonları, heterozigotluk kaybı ve delesyonlar gözlenir (54).

2.7.3 İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Bir immün kontrol noktası reseptörü olan PD-1, T ve B hücreleri, NK hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, monositler ve myeloid hücrelerde ifade edilirken, ligandı olan PD-L1 antijen sunan hücrelerde bulunur (57). PD-1/PD-L1 yolağı, immün hücre fonksiyonunda hayati bir rol oynar. PD-L1'in T hücreleri üzerindeki PD-1'e bağlanması, bu hücrelerin fonksiyon bozukluğuna yol açarak tümör büyümesini ve bağışıklık sisteminden kaçışı mümkün kılar. Bu etkileşim, kronik inflamasyonu engellemek için T hücresi yanıtlarını inhibe eder. Söz konusu immünsupresif ortam KHAK hastalarında prognozu olumsuz etkileyebilir (55). İKİ'lerin kullanıma girmesi, moleküler hedefli yaklaşımları geride bırakarak KHDAK tedavisinde devrim yaratmıştır (52). Bu inhibitörler PD-L1–PD-1 eksenini bloke ederek immün gözetimi yeniden sağlamakta ve vakaların bir alt kümesinde sürdürülebilir başarı sağlamaktadır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi klinik kullanım için yedi İKİ antikorunu onaylamıştır (55). Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4'(CTLA-4)'ün bloke edilmesi (ipilimumab) ve PD-1/PD-L1'in bloke edilmesi (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, cemiplimab ve avelumab) iki yoldur (55). Mekanizma immün kontrol noktası moleküllerini hedeflediğinden, PD-L1 İHK testleri her bir ilgili İKİ ilacı için

onaylanmıştır (52). Şu anda, spesifik İKİ tedavileri için dört farklı PD-L1 İHK sistemi bulunmaktadır. Ayrıca, PD-L1 öngörücü değerlendirmesi için üç skora sistemi kullanılmaktadır: tümör oranı skoru, tümör hücresi/immün hücre yüzdeleri ve kombine oran skoru. Mevcut PD-L1 testleri ve onaylanmış İKİ ilaçları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: PD-L1 Testi ve Onaylanmış İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

İmmünoterapi	Onaylanan PD-L1 Testi
İlerlemiş KHDAK için	
Eşlikçi teşhisler	
Birinci basamak, atezolizumab monoterapisi	SP142 - TH3 veya İH3
Birinci basamak, pembrolizumab monoterapisi	22C3 - TPS $\geq$ %1
Birinci basamak, nivolumab + kemoterapi	28-8 - PD-L1 $<$ %1
Tamamlayıcı teşhisler	
İkinci basamak veya daha sonra, atezolizumab monoterapisi	SP142 - TH1/2/3 veya İH1/2/3
İkinci basamak veya daha sonra, non-skumöz hücreli karsinom için nivolumab monoterapisi	28-8 - PD-L1 $\geq$ %1
Tanımlayıcı kemoradyoterapi sonrası lokal ileri evre KHDAK için Durvalumab monoterapisi	SP263 - PD-L1 $\geq$ %1
Peri-operatif tedavi	
Eşlikçi teşhisler	
Adjuvan tedavi, atezolizumab	SP263 - TH $\geq$ %50
Adjuvan tedavi, pembrolizumab	22C3 - TH $\geq$ %50

TH: tümör hücresi, İH: immün hücre TPS: tumor proportion score (tümör oranı skoru), KHDAK: küçük hücreli dışı akciğer karsinomu - Yatabe Y'den alınmıştır, (52) numaralı referans

EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, HER2 ve RET gibi onkogene bağlı KHDAK'lerin çoğunluğu tipik olarak düşük TMY ve PD-L1 ekspresyonu

sergilemektedir. KRAS mutasyonlu tümörler bir istisnadır. Özellikle EGFR mutasyonlu tümörler, $\geq$ %50 eşik değeri de göz önüne alındığında PD-L1 ekspresyonu açısından negatiftir. Buna karşılık, KRAS mutasyonları daha çok TMY ve PD-L1 ekspresyonuna sahip olarak öne çıkmaktadır. Bu mutasyonun genellikle sigara içenlerde görülmesi, TMY ve PD-L1 durumlarıyla tutarlıdır. PD-L1 testinin yanı sıra, TMY potansiyel bir prediktif gösterge olarak ortaya çıkmıştır. Somatik mutasyonların mutasyon bölgelerindeki yeni amino asit sekansları, neoantijen olarak ortaya çıkabilir. Dolayısıyla, artmış bir TMY, tümörün bu neoantijenler nedeniyle muhtemelen güçlü bir bağışıklık gözetimi altında olduğu anlamına gelir. Çeşitli çalışmalar bu hipotezi destekleyen bir korelasyon tespit etmiştir. Akciğer kanserinde TMY'nin karşılaştırmalı analizi, KHK ve SHK'nin daha yüksek TMY seviyeleri sergilediğini ortaya koymaktadır. Buna karşılık adenokarsinom evre, sigara öyküsü, histolojik alt tip ve sürücü mutasyonlar gibi faktörlere bağlı olarak daha geniş bir aralıkta değişen TMY'ye sahiptir. Asiner, mikropapiller ve solid komponentli vakalar yüksek TMY ile ilişkilidir. TMY ile ilgili klinik veriler giderek artmasına rağmen, öngörücü rolü için veriler henüz yetersizdir (52).

2.7.4 Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin Moleküler Patolojisi

Spesifik transkripsiyon ve kotranskripsiyon faktörlerinin ekspresyonu ile karakterize olan KHAK dört moleküler tipe ayrılır: Achaete-scute homolog 1 (ASCL1) (en yaygın olanı), nörojenik farklılaşma faktörü 1 (NEUROD1), POU sınıf 2 “homeobox” 3 ve YAP1. Akciğer epitel hücrelerinde nöroendokrin farklılaşma süreci tam olarak anlaşılamamıştır. Pronöronal bazik sarmal-halka-sarmal transkripsiyon faktörleri(örneğin ASCL1) ve diferansiasyon baskılayıcı bazik sarmal-halka-sarmal transkripsiyon faktörleri(HES1) arasındaki denge hücrenin yörüngesini belirler (58).

KHAK, TP53 ve RB1 genlerindeki çift mutasyonlarla başlar, ardından Notch sinyali ve ASCL1 ekspresyonu inaktive olur. Notch sinyali aktivasyonu nöroendokrin farklılaşmayı ve ASCL1 ekspresyonunu inhibe ettiğinden, KHAK'ta ASCL1 ve NOTCH1 arasında birbirini dışlayan bir ekspresyon modeli vardır. KHAK vakaları tipik olarak yüksek ASCL1 ekspresyonu ve düşük NOTCH1 ekspresyonu gösterirken, KHDAK vakaları bunun tam tersini gösterir. KDK'nin nöroendokrin alt tipleri, WNT, INSM1, SOX2 ve NKX2.1 gibi ek faktörlerle desteklenen ASCL1 gibi hücre soyu

transkripsiyon faktörlerinin varlığıyla belirlenir. Oysaki, YAP sinyali ve REST ile birlikte NOTCH sinyali nöroendokrin farklılaşmayı inhibe eder ve intratümöral heterojeniteyi ve kemorezistansı destekler (58).

KHAK'ı şekillendiren moleküler ve sinyal mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, etkili tedaviler için hayati önem taşımaktadır. Yine de, bu zorlu kansere karşı önemli ilerleme kaydedilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (58).

2.8 EVRELEME

Akciğer kanseri evresini maksimum tümör çapı (T), lenf nodu tutulumu (N) ve metastaz varlığına (M) göre değerlendiren TNM sınıflama sistemi, 1975 yılında Uluslararası Kanser Kontrol Birliği'nin-"Union for International Cancer Control"(UICC) ikinci baskısı ile akciğer kanseri evrelemesine dahil edilmiştir. Bu sınıflandırma daha sonra 1977 yılında Amerikan Ortak Kanser Komitesi-"American Joint Committee on Cancer"(AJCC) evreleme kılavuzunun ilk baskısına dahil edilmiştir. UICC ve AJCC ile koordineli olarak, Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Birliği akciğer kanseri, plevral mezotelyoma ve timik epitelyal tümörler dahil olmak üzere torasik kanserler için TNM sınıflamalarını güncellemekle görevlendirilmiştir. 2025 yılında akciğer kanseri TNM sınıflamasının yeni dokuzuncu baskısı kullanımdadır, Tablo 8'de gösterilmiştir (59).

Tablo 8: Akciğer Kanseri TNM Sınıflaması 9. Versiyonu

T: Primer tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor ^a
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ ^b
T1	Akciğer veya visseral plevra ile çevrili veya bir lobar veya daha periferik bronşta yerleşen tümör ^c
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom ^d
T1a	Tümör en büyük boyutta ≤ 1 cm
T1b	Tümör >1 cm ancak en büyük boyutta ≤ 2 cm

T1c	Tümör >2 cm ancak en büyük boyutta ≤3 cm
T2	Aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör:
T2a	Tümör >3 cm ancak en büyük boyutu ≤4 cm visseral plevraya yayılım, komşu loba yayılım, ana bronşa yayılım (karinaya kadar ancak karinayı içermeyen) veya atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile ilişkili, hiler bölgeye uzanan, akciğerin bir kısmını veya tamamını içeren tümör
T2b	Tümör >4 cm ancak en büyük boyutta ≤5 cm
T3	Aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör: tümör >5 cm ancak en büyük boyutu ≤7 cm parietal plevrayı veya göğüs duvarını invaze eden, perikardı, frenik siniri veya azigos veni invaze eden ^e , torasik sinir köklerini (örn. T1, T2) veya stellat ganglionları invaze eden tümör, primer ile aynı lobda ayrı tümör nodül(ler)ü
T4	Aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip tümör: tümör en büyük boyutta >7 cm mediasten, timus, trakea, karina, rekürren laringeal sinir, vagus siniri, özofagus veya diyaframı invaze eden, kalbi, büyük damarları (aort, superior veya inferior vena kava, intraperikardiyal pulmoner arterler veya venler), supra-aortik arterler veya brakiosefalik venleri invaze eden, subklavyen venleri, vertebral korpusu, laminayı, spinal kanalı, servikal sinir köklerini veya brakial plexusu (örneğin, trunkus, dal, kord veya terminal sinirler) invaze eden, primer lobdan farklı bir ipsilateral lobda ayrı tümör nodül(ler)ü
N: Bölgesel lenf nodu tutulumu	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal veya ipsilateral hiler veya intrapulmoner lenf nodlarında metastaz, doğrudan uzanım ile tutulum dahil
N2	İpsilateral mediastinal veya subkarinal lenf nod(lar)unda metastaz
N2a	Tek bir ipsilateral mediastinal veya subkarinal nodal istasyonda metastaz(lar)

N2b	Subkarinal nodal istasyon tutulumu olan veya olmayan birden fazla ipsilateral mediastinal nodal istasyonda metastazlar
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nod(ları)unda metastaz
M: Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyonlar içeren tümör ^f kontralateral lobda ayrı tümör nodül(ler)i
M1b	Tek bir organ sisteminde tek bir ekstratorasik metastaz ^g
M1c	Tek veya çoklu organ sistem(ler)inde çoklu ekstratorasik metastazlar
M1c1	Tek bir organ sisteminde çoklu ekstratorasik metastazlar ^h
M1c2	Çoklu organ sistemlerinde çoklu ekstratorasik metastaz

a Balgamda veya bronşiyal lavajda malign hücrelerin varlığıyla kanıtlanan ancak radyoloji veya bronkoskopi ile görüntülenemeyen tümörleri içerir.

b Buna adenokarsinoma in situ ve SHK in situ dahildir.

c İnvaziv bileşeni bronş duvarıyla sınırlı olan ve ana bronşun proksimaline kadar uzanabilen herhangi bir boyuttaki nadir yüzeysel yayılan tümör de T1a olarak sınıflandırılır.

d Soliter adenokarsinom (en büyük boyutu 3 cm'den fazla olmayan), ağırlıklı olarak lepidik bir patern ve herhangi bir odakta en büyük boyutta 5 mm'den fazla invazyon olmaması.

e Bu yapılar mediasten içinde yer alsa da, tümörün bu yapıları invaze etmek için ihtiyaç duyduğu mediastinal penetrasyon derecesi T4 olarak sayılmaz.

f Akciğer kanserli hastalarda plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır, ancak daha az hastada, plevral (veya perikardiyal) sıvının çoklu mikroskopik incelemeleri tümör açısından negatiftir ve sıvı kanlı ve eksüdatif değildir. Bu unsurlar ve klinik karar efüzyonun tümörle ilişkili olmadığını belirlediğinde, efüzyon bir evreleme tanımlayıcısı olarak dışlanmalıdır.

g Buna nonrejyonel tek bir nodun katılımı da dahildir.

h Örneğin, iskelet tek bir organ olarak kabul edilir. Tek bir kemikteki veya birkaç kemikteki birkaç metastaz M1c1 olarak sınıflandırılır. - Rami-Porta R ve arkadaşlarından alınmıştır, (59) numaralı referans

58.108 adet klinik olarak ve 39.135 adet patolojik olarak evrelendirilmiş

olgular ile, Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Birliği dokuzuncu baskı veritabanı, yedinci ve sekizinci TNM sınıflama baskıları için kullanılan önceki veritabanlarına benzer ölçektedir. Klinik ve patolojik sınıflamalar için, N2 kategorisi içinde N2a ve N2b alt kategorilerini tanıtarak yeni bir nodal değerlendirmeye olanak sağlamıştır. N2a ipsilateral mediastinal veya subkarinal nodal istasyona lokalize tek bir metastazı gösterirken, N2b subkarinal nodal tutulum olsun veya olmasın ipsilateral mediastinal nodal istasyonlar boyunca çoklu metastazları gösterir (59).

İki N2 alt kategorisinin oluşturulması, her biri farklı prognostik sonuçlara sahip yeni TN alt kümelerinin oluşmasına yol açmıştır. Dokuzuncu baskıda, T1N2a artık evre IIB altında sınıflandırılırken, T3N2a evre IIIA'ya atanmıştır. T2bN2b ise evre IIIB olarak kategorize edilmiştir. Yeni alt kümeler T1N2b, T2aN2a ve T2bN2a evre IIIA içinde yer almaya devam ederken, T3N2b, T4N2a ve T4N2b evre IIIB içinde kalmaya devam etmektedir. Ek olarak, T1N1 IIB evresi yerine daha düşük olan IIA evresine yerleştirilmiştir. Dokuzuncu baskıda T1N2a'nın evre IIB olarak yeniden sınıflandırılması önemli bir revizyondur. İkinci baskıdan bu yana evre grubu ayarlamaları yapılmış olsa da, N2 tarihsel olarak evre III içinde sınıflandırılmıştır (59).

N2 alt kategorileri önemli klinik ve terapötik sonuçlar doğurmaktadır. Mediastinal nodal hastalığın boyutunu doğru bir şekilde ölçmek, rezeksiyona karar vermek ve radyoterapi alanlarını planlamak için BT, PET veya PET-BT ile ayrıntılı görüntüleme değerlendirmeleri gerekli olacaktır. Yeni baskıda, M1c için M1c1 ve M1c2'ye ayrılma yapılmışsa da evre grubunu değiştirmemektedir, ancak daha incelikli bir prognoz sağlar. Mediastinal nodal tutulum gibi metastatik lezyonların miktarının ve yerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir (59).

Özetle, N2 kategorisini N2a ve N2b olarak ve M1c kategorisini M1c1 ve M1c2 olarak ayırmak, daha spesifik terapötik yaklaşımları kolaylaştıran anatomik kapsamda bir yaklaşımdır (59). Tablo 9'da evreleme kategorileri yeni değişiklikler vurgulanarak gösterilmiştir.

Tablo 9: Akciğer Kanseri Dokuzuncu Versiyon TNM Evre Grupları

T/M	Tanım	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB

	T1b	>1 cm - ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	>2 cm - ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	>3 cm - ≤4 cm viseral plevra veya santral invazyon	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b	>4 cm - ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3	>5 cm - ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3	Çevreye invazyonlar	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3	Aynı lobda tümör nodülü	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	>7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4	Çevreye invazyonlar	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4	İpsilateral tümör nodülü	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a	plevral/perikardiyal yayılım	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a	Kontralateral tümör nodülü	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	Tek bir ekstratorasik lezyon	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1	Multipl lezyonlar, 1 organ sistemi	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2	Multipl lezyonlar, >1 organ sistemi	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

Rami-Porta R ve arkadaşlarından alınmıştır, (59) numaralı referans

2.9 TEDAVİ

Yaygın olan KHDAK tedavisi cerrahi, radyasyon, kemoterapi, immünoterapi ve moleküler hedefli tedaviden oluşmaktadır. Bununla birlikte, hastalar lokal nüks veya metastaz riskleriyle karşı karşıyadır. Hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapide kayda değer ilerlemeler kaydedilmiştir ve bu da her hastaya kişiselleştirilmiş yaklaşımlara olan ihtiyacı vurgulamaktadır. Evre I, II ve IIIA KHDAK'de medikal durumu stabil olan hastalara küratif cerrahi önerilmektedir. Yüksek rekürrens ve toksisite sorunlu olsa da, evre II ve IIIA'daki hastalara 5 yıl sonra adjuvan platin bazlı kemoterapi önerilmektedir. Evre III'te, KHDAK hastaları kemoterapi ve immünoterapi

ile tedavi edilir, ayrıca sağkalım oranlarını artırmak için moleküler hedefli tedaviler sunulmaktadır. Kemoterapi, evreye bakılmaksızın akciğer kanseri hastaları için sağkalımı uzatmada ve yaşam kalitesini artırmada etkinlik göstermiştir (19).

KHDAK için cerrahi, tümörü ve etkilenen lenf nodlarını çıkarmayı amaçlar. Seçenekler arasında wedge rezeksiyon (çevre akciğer dokusu korunarak tümörün çıkarılması), segmentektomi (bir lob tamamen çıkarılmadığında tümör ve lenf düğümlerinin hedeflenmesi), lobektomi (bir akciğer lobunun çıkarılması) ve pnömonektomi (akciğerin tamamının çıkarılması) yer alır. Pnömonektomi lobektomiye göre daha yüksek risk taşır. Cerrahi müdahaleye rağmen birçok hastada uzak metastazlar veya lokal nüks görülebilir, bu durum radyoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi gibi adjuvan tedavileri gerekli kılar. Cerrahiyi takiben, Evre IIA, IIB ve IIIA KHDAK'lı olgular genellikle rezidüel neoplastik hücreleri ortadan kaldırmak için kemoterapi alırlar (19).

Radyoterapi, kanser hücrelerinin DNA'sını bozarak onları etkili bir şekilde öldürmek için yüksek enerjili ışınlar kullanır. Bu yaklaşım tümörün progresyonunu engeller veya belirli bölgelerdeki tümörleri ortadan kaldırır. Küratif radyoterapi için adaylar, ameliyat için uygun olmayan rezektabl tümörlü hastaların yanı sıra yeterli akciğer fonksiyonuna sahip inoperabl evre I hastaları içerir. Ayrıca, cerrahi veya kemoterapiye yanıt vermeyen olgular için radyoterapi, yaşam kalitelerini artırmak amacıyla palyatif bir seçenek olarak hizmet eder. Akciğerde tek bir küçük nodülü olan ve metastazı bulunmayan erken evre KHDAK hastaları için stereotaktik vücut radyasyon tedavisi kullanılmaktadır. Araştırmalar daha uygun maliyetli olduğunu, hastalar için daha fazla kolaylık sağladığını ve daha iyi 2 yıllık genel sağkalım(GS) sonuçları elde ettiğini göstermektedir (19).

Adjuvan kemoterapi ve radyoterapi, son yirmi yılda ileri evre KHDAK hastaları için giderek daha standart hale gelmiştir (54). Evre IV KHDAK için sitotoksik kemoterapi, tümör tipi, yaş, komorbiditeler ve hastanın performans durumu gibi faktörler tarafından yönlendirilen ilk basamak tedavidir (19). Kemoterapi, ileri evreler için daha iyi medyan sağkalım ile ilişkilendirilmiştir, ancak ne yazık ki GS hayal kırıklığı yaratmaya devam etmektedir. Kapsamlı bir çalışma, neoadjuvan kemoterapi (mitomisin, ifosfamid ve sisplatin) ile cerrahinin sonuçlarını tek başına cerrahiye karşı değerlendirmiş ve preoperatif tedavinin önemli bir avantaj sağlamadığı

sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, bir alt küme analizi, preoperatif kemoterapinin N0 ve N1 hastalığı olan hastalar için sağkalımı artırabileceğini, ancak N2 tutulumu olan hastalar için artıramayacağını göstermiştir (19).

Son yıllarda, akciğer karsinomlarının önemli bir yüzdesinde hedeflenebilir genetik değişikliklerin tanınması, rutin bakımda moleküler tanı testlerinin değerini vurgulamıştır. Tüm ekzom dizileme ve YND gibi moleküler tekniklerdeki yenilikler, akciğer karsinomunun moleküler özelliklerine ilişkin derin kavrayışlara katkıda bulunmuştur (54). Hedefe yönelik moleküler tedaviler devrim yaratarak ilk tedavilerde progresyonsuz sağkalım(PS) ve genel yanıt oranlarını artırmıştır (60). Gelişmelere rağmen, ileri evre vakalarda hedefe yönelik ilaçlara karşı direnç sorunu devam eden bir zorluktur, kombine tedavi stratejilerine ve yeni hedeflere duyulan ihtiyaç devam etmektedir. İKİ'ler geleneksel kemoterapiye göre sağkalım avantajları sunarken, ilaç direnci önemli engeller oluşturmaktadır (60).

Modern kanser tedavisi, immün sistemin tümörlere verdiği yanıtı modüle eden ilaçlar üzerinde durmaktadır. Doğal veya sentetik bileşikler immün aktiviteyi güçlendirir veya canlandırır. Klinik çalışmalar PD-1, CTLA-4 ve PD-L1 yollarını hedefleyen tedavilerin olumlu etkilerini göstermiştir. KHDAK hastaları için immünoterapi seçenekleri arasında tek başına immünoterapi ilacı, immünoterapi ajanlarının bir kombinasyonu veya kemoterapi ile kombine bir yaklaşım yer almaktadır. Bu stratejiler ilaca dirençli ileri evre vakaların tedavisinde uygulanmaktadır. KHDAK için ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nin PD-1 yolağı immünoterapisine izin verdiği ilaçlar şunlardır: pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, cemiplimab ve avelumab. Ayrıca, CTLA-4 yolunu hedef alan ipilimumab da KHDAK progresyonuna karşı koymak için onay almıştır (19).

Moleküler biyoloji ve klinik karakteristikleri anlamaya yönelik ilerlemeler son yıllarda derinleşmiş olsa da, etkili bir terapötik çözüme hala ulaşamamıştır. Devam eden araştırmalar kritik önem taşımaktadır. Nanoteknolojinin yükselişi, nanopartikül hedefli ilaç dağıtım sistemlerinin önünü açmıştır. Bu sistemler, kontrollü nanopartikül yapılarının ilaçları doğrudan tümör bölgelerine yoğunlaştırmasını sağlayarak toksisiteyi azaltmakta ve prognostik sonuçları iyileştirmektedir. Fototermal terapi, tümör tedavisi için yenilikçi bir yaklaşım olarak ortaya çıkmış olup, invaziv olmaması ve daha az yan etkiye sahip olmasıyla öne çıkmaktadır. Nanotıp alanındaki gelişmeler

fototermal terapinin potansiyel kullanım alanlarını büyük ölçüde artırmıştır. Yine de, tümörün tam olarak çıkarılamaması, yüksek nüks oranları ve uzak metastazlarda sınırlı etkinlik gibi zorluklar mevcuttur (60).

2.10 KDM5 AİLESİ

Kimyasal modifikasyonlarla birlikte kromatin yapısının organizasyonu, transkripsiyonel faaliyetler ve nükleus içindeki diğer süreçler için bir temeldir (5). Histon proteinleri, kromatinin temel birimi olan nükleozom çekirdeğini oluşturur ve transkripsiyonel dinamiklerde merkezi bir rol oynar. DNA ve histonların epigenetik modifikasyonları, hücrel fonksiyon ve farklılaşmanın sürdürülmesi için hayati öneme sahiptir (4). Histonlar, yazıcı ve silici enzimler tarafından yönetilen post-translasyonel modifikasyonlara uğrar. Epigenetikte temel prensip, posttranslasyonel modifikasyonların spasyotemporal bir kontrol yoluyla dinamik olarak eklenip çıkarılmasıdır(5). Doğru düzenleme, hücrelerin düzgün gelişimi ve farklılaşması için kritik öneme sahiptir. Bu modifikasyonların çeşitli biyolojik bağlamlardaki karmaşık rolleri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Kromatin yeniden şekillenmesi ve transkripsiyonel düzenleme büyük ölçüde bu mekanizmalara dayanır ve bozulmalar hücrel işlevde değişikliklere yol açabilir (4). Epigenetik modülatör anormallikleri kanserde yaygın olarak gözlenir ve bu da onları tedavi için cazip hedefler olarak konumlandırır.

Önemli bir epigenetik belirteç olan histon lizin metilasyonu, epigenetik düzenleyiciler aracılığıyla reversibl olarak kontrol edilir. Lizin metiltransferazlar (KMT) ve lizin demetilazlar bu modülasyondan sorumlu iki sınıftır (4). Jumonji C (JmjC) alanı içeren 2-oksoglutarat ve Fe(II)-bağımlı dioksijenazlardan biri olan KDM5 ailesi, bir H3K4 demetilaz olarak işlev görür ve kanserle ilişkili bir epigenetik düzenleyicidir (4, 5). JmjC domain enzimlerinin biyolojik işlevleri ve 2-oksoglutarat, fumarat ve süksinat gibi metabolitlerle etkileşimleri, kanser biyolojisinde, özellikle de metabolizmada çok önemlidir (5). JmjN/JmjC domain bileşimi, demetilasyon için gerekli olan bir C5HC2 çinko parmak(zinc finger) motifini çevreleyen sarmal bir alanla birlikte, kompakt bir katalitik çekirdek oluşturur. KDM5 proteinleri üç adet bitki homeodomain(plant homeodomain-PHD) alanı içerir: PHD1, PHD2 ve PHD3 (61). PHD1 alanı, katalitik JmjN/C alanlarının C-terminalinde yer alır (5). AT-zengin

etkileşim alanı(ARID) ve PHD3 alanları, muhtemelen aktif bölge ve PHD1 gibi kromatin etkileşiminde bir rol sağlar. PHD2 tam olarak tanımlanmamıştır, histon kuyruklarına bağlanma göstermemiştir. ARID DNA-bağlayıcı ve ilk PHD alanları, peptid substratlar üzerindeki katalitik işlev için mutlak gerekli olmasa da, KDM5'in işlevinin allosterik düzenlenmesine önemli ölçüde katkıda bulunabilir. Bu katalitik çekirdeğin C-terminalindeki bölgeler daha az tanımlanmıştır ancak ek PHD alanları ve tahmin edilen bir sarmal-sarmal yapıya sahip α -sarmal bakımından zengin bir alan içerir. KDM5 aktivitesinin nihai sonucu H3K4'ün tam demetilasyonudur. Muhtemelen histon 3 lizin 4 mono metilasyona(H3K4me1) özgü lizin demetilaz 1(LSD1) ile bağlantılı olarak, bu ürünün sekestre edilmesi H3K4'ün yeniden metilasyonunu engelleyebilir. Belirtilen allosterik aktivasyon, demetillenmiş H3K4 seviyelerini sürdüren ileri beslemeli bir mekanizmaya da işaret edebilir.

KDM5A (JARID1A/RBP2), KDM5B (JARID1B/PLU-1), KDM5C (JARID1C/SMCX) ve KDM5D (JARID1D/SMCY) insanlarda KDM5 ailesinin dört proteinidir (4). Bu izoformlar yapısal olarak benzerlik gösterse de, her biri fizyolojik/patolojik durumlarda benzersiz roller ve işlevler sergiler (4). KDM5 demetilazlar gelişimsel süreçlere önemli ölçüde katkıda bulunur (61), çeşitli araştırmalar KDM5 demetilazların gen düzenlemesi, farklılaşma ve gelişimsel yollardaki geniş rollerini göstermektedir (5). Çalışmalar arasında tutarlı bir bulgu, KDM5 tükenmesinin(depletion) diferansiasyon sırasında hücre soylarına özgü gen ifadesini bozmasıdır. Hücrel farklılaşmayı çeşitli bağlamlarda yönetirler, ancak mekanizmalar ve sonuçlar bazen karşıt görünebilir. KDM5A ve KDM5B otozomal kromozomlar üzerinde yer alır (4). PHD1 alanı, KDM5A ve B faaliyetlerinin etkileşimi ve düzenlenmesi için çok önemlidir (5). KDM5A dokularda yaygın olarak bulunurken, KDM5B öncelikle gelişim sırasında ve bazı yetişkin dokularında aktiftir (61). KDM5B kaybı in vitro embriyonik kök hücre farklılaşması ile ilişkilendirilmiştir, proliferasyon ve diferansiasyonu dengeleyerek terminal farklılaşmayı inhibe eder (5). KDM5B'nin nöronal farklılaşma için de gerekli olduğu gösterilmiştir. KDM5C ve KDM5D sırasıyla X ve Y kromozomlarında bulunur (4). KDM5C ağırlıklı olarak sinir sisteminde bulunurken, Y kromozomundaki KDM5D erkeklerde evrensel olarak ifade edilir ve spermatogenez için hayati önem taşır (61).

KDM5 enzimleri hücre döngüsü düzenlenmesinde de rol oynar (5). Adiposit

farklılaşması sırasında, KDM5A ve KDM5C'nin hücre döngüsü düzenleyicilerini aktive etmek için gerekli olduğu gösterilmiştir. KDM5A üzerine yapılan çalışmalar, aktivasyon mekanizmasının aktif bölgenin konformasyonel bir değişikliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir. KDM5A ve KDM5C insan dokularında yaygın olarak bulunurken, bunun aksine KDM5B ve KDM5D doku kısıtlı modeller sergiler (4). KDM5D'nin nispeten yüksek ekspresyonu ince bağırsakta gözlenir. Giderek artan araştırmalar, KDM5A ve KDM5B'nin onkogen olarak hareket ettiğini ve kanserde yüksek ekspresyon gösterdiğini öne sürmektedir. Tersine, KDM5C ya bir onkoprotein ya da bir tümör baskılayıcı olarak ikili bir role sahiptir ve KDM5D genellikle bir tümör baskılayıcı olarak kabul edilir. Kadın alıcılarda organ reddine neden olan erkeğe özgü bir histo-uyumluluk antijeni olarak görev yapar.

Deneyisel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, RB proteini ve histon deasetilaz kompleksleri gibi epigenetik modülatörlerle bir etkileşim olduğunu ortaya koymaktadır. Histon deasetilasyonu yoluyla transkripsiyonel baskılama muhtemelen H3K4 demetilasyonu ile işlevsel olarak kesişmektedir. Mevcut veriler, KDM5 demetilazların kromatin üzerindeki histon deasetilaz kompleksleri ile ilişki kurarak H3K4 demetilasyonu ve histon deasetilasyonunu koordine edebileceğini ve geni susturmaya katkıda bulunabileceğini desteklemektedir. KDM5 enzimleri üç temel histon deasetilaz kompleksi ile etkileşime girer: nükleozom yeniden şekillenmesi ve deasetilaz (NuRD), SIN3B içeren ve CoREST. Retinoblastoma, meme ve akciğer gibi kanserlerde tümör baskılayıcı rolüyle tanınan RB proteini, KDM5 demetilazların en erken tanımlanan ortağıdır (5).

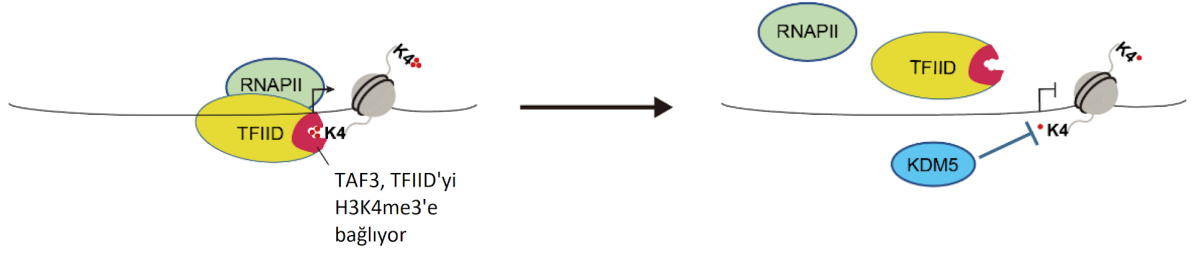
RB/KDM5 etkileşimleri, özellikle KDM5A ve KDM5B ile, kanser ve farklılaşmaya odaklanan çalışmalarda iyi belgelenmiştir. Melanomun yavaş döngülü hücrelerinin yüksek KDM5B ekspresyonu sergilemesi, RB/KDM5B'nin tümör baskılanmasında potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. RB işlev bozukluğu fenotipleri, KDM5A inhibisyonu yoluyla tersine çevrilebilir, bu da RB ve KDM5A arasındaki antagonistik roller fikrini destekler. RB ve KDM5A arasındaki ilişki, KDM5'in etkisinin sadece supresyon ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda transkripsiyonel aktivasyon da olabileceğini ima ediyor gibi görünmektedir. KDM5A ve B'nin demetilaz aktivitelerinin tümör teşvik edici rolleri yönlendirdiği ve ayrıca KDM5A/B inhibisyonunun RB eksikliği olan tümörlerde faydalı olabileceği göz

önüne alındığında, KDM5 aktivitesinin RB aracılığıyla modüle edilmesinin belirli senaryolarda onkojenik işlevleri önlemek için yeni bir strateji sunabileceğini göstermektedir (5).

2.10.1 KDM5 İle Transkripsiyonel Düzenleme

KDM5 ailesi, her genomik bölgenin kimliği, düzenleyici durumu ve işlevi tarafından tanımlanan çeşitli kromatin bağlamlarına uyum sağlayarak transkripsiyonel represyon, replikasyon ve DNA onarımını içeren nükleer süreçlere katkıda bulunur (5). Bu özellikler KDM5 biyolojisinin karmaşık doğasının altını çizmektedir (5). Histon 3 lizin 4 di- ve tri- metilasyon(H3K4me2/3) aktif promotör bölgelerinde bol miktarda bulunur ve aktif transkripsiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (4). KDM5 proteinleri, farklı bağlamlarda çeşitli baskılayıcı komplekslere dahil olmaları nedeniyle transkripsiyonel baskılayıcılar olarak tanınır, ayrıca kanserde H3K4 demetilaz aktiviteleri ile baskılayıcı olarak işlev görürler. H3K4me2/3 demetilasyonu spesifik genomik ortama bağlı olarak farklı sonuçlara yol açabilir (5). Demetilasyon, çalışmalarda gözlemlendiği gibi transkripsiyon aktivitesinde azalma ile sonuçlanabilirken, aynı zamanda KDM5B için bildirildiği gibi gen gövdeleri içinde hedef dışı transkripsiyonu sınırlayarak transkripsiyonu artırabilir. Ayrıca demetilazdan bağımsız transkripsiyon baskılaması da gösterilmiştir (4). Ek olarak, memelilerde KDM5 proteinleri aracılığıyla demetilazdan bağımsız transkripsiyonel aktivasyon da gözlenmiştir. H3K4me3 seviyelerindeki değişiklikler transkripsiyon durumu ile tutarlı bir şekilde uyumlu değildir, genomik ayarlara dayanmaktadır (5). İlginç bir şekilde, KDM5 proteinleri H3K4me3'ü demetile ederek non-promotör bölgelerdeki hedef genleri de aktive edebilir (4). H3K4me3 ile ilişkili aktif transkripsiyonun olmadığı belirli koşullarda bile, hedefleri demetilaza bağlı yollarla aktive ederler. KDM5 tarafından gerçekleştirilen transkripsiyonel düzenleme çeşitli örnekler ile Şekil 30'da açıklanmıştır.

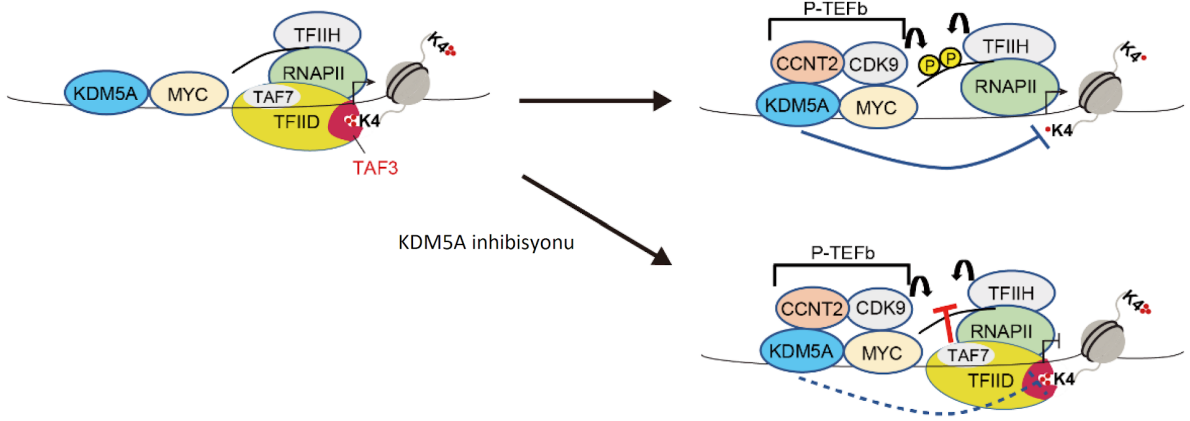
Demetilaz Bağımlı Transkripsiyonel Represyon



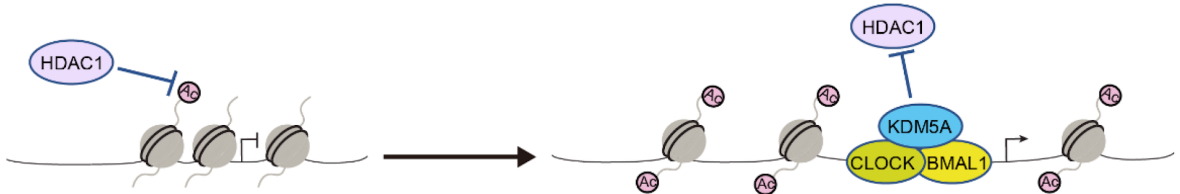
Demetilaz Bağımsız Transkripsiyonel Represyon



Demetilaz Bağımlı Transkripsiyonel Aktivasyon



Demetilaz Bağımsız Transkripsiyonel Aktivasyon



Şekil 30: KDM5 Tarafından Transkripsiyonel Düzenlemeye Örnekler

TF: Transkripsiyon faktör, TAF3: TATA bağlayıcı proteinle-birleşen faktör3, RNAPII: RNA

polimeraz II, CDK9: Siklin bağımlı kinaz 9, CCNT2: Siklin T2, HDAC: Histon deasetilaz,

CLOCK: circadian locomotor output cycles kaput, BMAL1: Bazik sarmal-halka-sarmal ARNT benzeri

protein 1 - Ohguchi Y ve arkadaşlarından alınmıştır, (4) numaralı referans

2.10.1.1 Demetilaz bağımlı transkripsiyonel represyon:

H3K4me3 etkisi, bazal transkripsiyon faktörü TFIID'nin hedeflenen bağlanması ve TATA bağlayıcı proteinle-birleşen faktör3'ün H3K4me3 ve PHD parmak etkileşimiyle kolaylaştırılan bir süreç olan pre-inisiasyon kompleksinin oluşumu için gereklidir. KDM5 ise H3K4me3'ü demetile ederek transkripsiyonu baskılamaktadır. Bunu yansıtır şekilde, H3K4 demetilazlar olarak bilinen KDM5 proteinlerinin kanser gibi çeşitli ortamlarda transkripsiyonu baskıladığı gözlemlenmiştir. KDM5 proteinleri ayrıca çok sayıda transkripsiyonel baskılayıcı kompleks ile etkileşime girer. Myojenik farklılaşmada, KDM5A, H3K4me3 demetilasyonu, H3 deasetilasyonu ve nükleozom yeniden konumlandırması gibi mekanizmalar yoluyla hedef genleri ortaklaşa baskılamak için Sin3 corepressor kompleksi ve histon deasetilazlar ile işbirliği yapar (4).

2.10.1.2 Demetilaz bağımsız transkripsiyonel represyon:

Kanıtlar, KDM5 proteinlerinin demetilaz aktivitesi olmadan transkripsiyonel baskılama yapabildiğini göstermektedir. Örneğin, KDM5B retroelement bölgelerine bağlanır ve katalitik aktivitesine ihtiyaç duymadan melanom hücrelerinde ekspresyonu baskılar. H3K9me3 eklemeyi H3K9 metiltransferaz SETDB1 üzerinden gerçekleştirir. Bir çalışmada, KDM5B'nin AML hücre proliferasyonunu baskılamak için NuRD baskılayıcı kompleks ile etkileşimi sağlamak adına gerekli olduğu ve sürecin demetilaz aktivitesinden bağımsız olarak geliştiği gösterilmiştir (4).

2.10.1.3 Demetilaz bağımlı transkripsiyonel aktivasyon:

KDM5 proteinleri bazı durumlarda hedef genlerini H3K4 demetilaz aktivitesi yoluyla aktive eder. KDM5A memeli hücrelerinde H3K4me3 demetilasyonu yoluyla hedef genleri pozitif olarak düzenlemektedir. Multipl myelom hücrelerinde MYC ve siklin bağımlı kinaz 7, siklin bağımlı kinaz 9 ve RNA polimeraz II gibi transkripsiyon komponentleriyle birlikte bulunur. KDM5A'nın yok edilmesi veya katalitik aktivitesinin inhibisyonu, MYC hedef gen ifadesinin azalmasına ve daha yüksek H3K4me3 ve daha düşük Ser2/Ser5-fosforile RNA polimeraz II düzeyleriyle sonuçlanır. Ek olarak KDM5A, H3K4 metilasyon döngülerini düzenleyerek preadipositlerde pro-proliferatif genlerin ifadesini yönlendirir. KDM5 proteinleri,

H3K4me3 demetilasyonu yoluyla promotör olmayan bölgelerde gen aktivasyonunda da rol oynar. Araştırmalar, KDM5A ve KDM5B'nin zigotik genomun başlatılması ve embriyo büyümesi için H3K4me3 alanlarını kaldırdığını ortaya koymuştur. KDM5C ise H3K4me3/2'yi demetile ederek H3K4me1 seviyelerini koruyarak hızlandırıcı("enhancer") işlevini destekler (4).

2.10.1.4 Demetilaz bağımsız transkripsiyonel aktivasyon:

KDM5, östrojen reseptörü gibi nükleer reseptörlerle birleşerek transkripsiyonel aktivitelerini artırır. KDM5A, "Circadian locomotor output cycles kaput"-Bazik sarmal-halka-sarmal ARNT benzeri protein 1 (CLOCK-BMAL1) ile ortaklık kurarak CLOCK-BMAL1 ile indüklenen transkripsiyonu destekler ve histon deasetilaz 1 işlevini bloke eder ve Per2 promotöründe H3K9 asetilasyonunu artırır. KDM5A, meme kanserinde demetilaz aktivitesinden bağımsız olarak metastazla ilişkili gen ekspresyonunu teşvik eder. KDM5B, retinoik aside duyarlı genleri iki fazlı bir şekilde düzenler (4).

2.10.2 Kanserde KDM5 Ailesi

KDM5'in kanserdeki işlevi ve transkripsiyonel düzenlenimi karmaşıktır (4). Bu ailedeki enzimler, transkripsiyonel aktivasyonla ilişkili metil belirteçleri olan H3K4 üzerindeki di- ve tri-metil gruplarını demetile eder. Bu enzimlerin anormal düzenlenmesi kanser ile ilişkilendirilmiştir. H3K4me3 aktif kromatinin bir işaretidir, ancak KDM5 proteinleri hem transkripsiyonel baskılayıcılar hem de demetilaz durumuna göre belirlenen aktivatörler olarak hareket ederler. Aktif transkripsiyon için gerekli olan H3K4 metilasyon döngüsünü yönetmek amacıyla çok önemlidirler (4). KDM5 demetilazlar, birden fazla kanser türünde yanlış düzenlenimleri ve potansiyel hedefler olarak rolleri göz önüne alındıklarında önemli ölçüde ilgi çekmiştir (5). Yine de, nükleozom tanıma, genomik bölgelere takviye ve demetilaz aktivitesinin kontrolü hakkındaki mevcut sınırlı bilgi ve işlevlerinin moleküler temeline dair kavrayış hala sınırlıdır. KDM5 demetilazların kanser sürecine güçlü katılımı, her bir KDM5 üyesinin dinamiklerini ortaya çıkarmanın önemini vurgulamaktadır. Bu bilginin, hızlandırıcılar veya promotörler gibi belirli genomik alanlara yönelik hedefli tedavilerin tasarlanması ve bunun transkripsiyonel düzenlemeyi nasıl etkilediği konusunda bir temel

sağlayabileceği ön görülmektedir.

KDM5 demetilazların anormal seviyeleri mide, meme, prostat, akciğer kanseri ve lösemi gibi kanserlerde gözlenmektedir. KDM5C'nin bir kanser sürücüsü olarak rolü ve KDM5'in vivo ve doku kültürlerinde baskılandığında tümör büyümesinin engellendiği gösterilmiştir. KDM5A ve KDM5B, hücre farklılaşmasını, büyümesini ve tedavi yanıtını etkileyerek kanser hücresi heterojenitesini modüle eder. Özellikle, KDM5A'nın KHDAK'de kemoterapi direncini etkilediği bulunmuştur. KDM5A ayrıca KHAK'nin Notch sinyalizasyonunda da rol oynar, umut verici tedavi potansiyeline bir örnektir. Melanom hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar, MAPK inhibisyonuna dirençle ilişkili yüksek KDM5B ekspresyonu üzerinden hücrel heterojeniteyi ortaya çıkarmıştır (5).

KDM5B ayrıca oral malignitelerdeki kök hücrede düzenleyici bir rol oynamaktadır. PHD1'in H3 kuyruğuna bağlanmasının, KDM5B aşırı ekspresyonuna bağlı olarak meme kanseri hücre göçünü indüklemek için gerekli bulunmuştur. Bu bulgular, KDM5 demetilazların epigenetiği yönetmedeki rolünü vurgulayarak onları terapötik girişimler için değerli hedefler haline getirmektedir. KDM5D, KDM5 demetilaz ailesinin en az araştırılan üyesi olmaya devam etmektedir. KDM5D, kanonik olmayan PRC1 komplekslerinin bir bileşeni olan polikomb grubu RING parmak proteini 6 ile doğrudan etkileşime sahiptir ve bu da demetilaz işlevini artırır (5).

2.10.3 KDM5D

Fare Y kromozomunda keşfedilen KDM5D, kromatinle ilişkili çeşitli proteinlerde bulunan çinko bağlayıcı motif içeren bir alan olan bir PHD parmağı içerir. Bu alan, farklı post-translasyonel değişikliklerle modifiye edilmiş histon kuyruklarını bağlayarak etkili bir epigenom okuyucusu olmasını sağlar. Lizin 4'ün metilasyonuna bağlı olarak, PHD parmağı histon H3 kuyruğuna bağlanır. KDM5 proteinleri üç PHD alanı içerir: PHD1, PHD2 ve PHD3. KDM5D, PHD3 alanına sahip değildir. Bu aile, genlerin susturulmasını sürdürmek için çok çeşitli transkripsiyonel represörlerle etkileşime girer. KDM5D, gen represyonunu güçlendirmek için RING6A (polikomb benzeri bir protein) ile işbirliği yapar. Diğer KDM5 ailesi üyeleriyle karşılaştırıldığında, KDM5D'nin kanserdeki rolü büyük ölçüde keşfedilmemiştir. Y kromozomu üzerinde bulunan KDM5D geninin prostat kanseri ve berrak hücreli renal

hücreli karsinomdaki (BHRHK) sık kaybı, tümör baskılayıcı olarak olası işlevini göstermektedir (61).

KDM5D, H3K4me3'ü demetilize etmek için ZMYND8 ile etkileşime girer, böylece metastazla ilişkili gen (örneğin matriks metalloproteinazlar ve Slug) ekspresyonunu azaltarak prostat kanserinin invaziv özelliklerini inhibe eder. KDM5D, hücre döngüsü ilerlemesini ve mitozu engelleyerek hücre döngüsü aktivitesinin hızlanmasını önler. Tersine, düşük KDM5D seviyesi durumları ataksi telenjiyektazi ve Rad3 ilişkili protein(ATR) aktivasyonuna ve DNA replikasyon stresine yol açar, bu durumun KDM5D eksikliği olan prostat kanserlerini ATR inhibitörlerine duyarlı hale getireceği öne sürülmüştür. Ayrıca, KDM5D, H3K4me3 işaretlerini kaldırarak androjen reseptörünün(AR) hedef genlerini inhibe eder ve KDM5D kaybı, dosetaksel direnci ile sonuçlanan AR aktivitesine izin verir. KDM5D düzeylerinin metastatik kastrasyona dirençli prostat karsinomu olgularında dosetaksel yanıtının bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, KDM5D mide ve kolorektal kanser hücrelerinin invazyonunu ve metastatik potansiyelini inhibe eder. Hematopoetik kök ve progenitör hücrelerde DNA hasarına karşı koruma sağlayarak lösemi riskini azaltır (4).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 13.02.2024 tarihli, 4289 sayılı 2555 nolu karar ile onay alındı. Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından, 2024/072 proje numarası ile desteklendi.

3.1 ÖRNEKLEM BELİRLENMESİ VE İNCELENEN PARAMETRELER

Retrospektif bir çalışma dizayn edilmiştir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji kliniğinde 1 Haziran 2014 - 31 Ekim 2023 tarihleri arasında akciğer karsinomu tanısı almış olgular hastane bilgi yönetim sisteminde tarandı. Değerlendirilecek İHK'sel antikorla ilişkili gen Y kromozumu üzerinde yer aldığı için sadece erkek olgular tespit edildi. 1 Haziran 2014 - 31 Ekim 2023 tarihleri arasında tanı konulan 123 erkek hasta evreninden %5 hata payı ile %80-%99 arasında güven seviyelerinde örneklem büyüklükleri "G Power" analizi ile hesaplandı. Çalışmanın evreni %95 güven seviyesi için en az 94 hasta olarak belirlendi. Erkek cinsiyet ve klinik takibi yapılan olgular çalışmaya dahil edilirken, kadın cinsiyet, senkron/metakron sekonder tümörü olan ve klinik takibi olmayan olgular çalışmadan dışlandı. 123 erkek hastadan tüm kriterleri karşılayan 102 olgu çalışmaya katıldı.

Rezeksiyon materyallerinde değerlendirilen klinikopatolojik ve prognostik parametreler şunlardır:

Yaş

Tümör tipi

Tümör paterni(yalnızca rezeksiyon yapılan non-müsinöz adenokarsinom olgularında)

Patolojik TNM evresi

Evre genel ve alt grupları

Tümör derecesi(yalnızca rezeksiyon yapılan non-müsinöz adenokarsinom olgularında)

Tümör fokalitesi

Lenfovasküler invazyon
Perinöral invazyon
Bronşial, vasküler ve parankimal cerrahi sınır durumu
Nekroz varlığı
Hava boşluklarında yayılım
Plevra invazyon durumu
Tümöre infiltre lenfositler
Atelektazi-obstrüktif pnömoni varlığı
Biyopsi bölgesi
Metastaz bölgesi
Biyopsi prosedürü
KDM5D immünohistokimyasal ekspresyonu

Trucut biyopsi materyallerinde değerlendirilen klinikopatolojik ve prognostik parametreler şunlardır:

Yaş
Tümör tipi
Patolojik TNM evresi
Evre genel ve alt grupları
Biyopsi bölgesi
Metastaz bölgesi
Tümöre infiltre lenfositler
KDM5D immünohistokimyasal ekspresyonu

Sağkalım parametreleri ve uygulanacak olgular şu şekilde belirlendi:

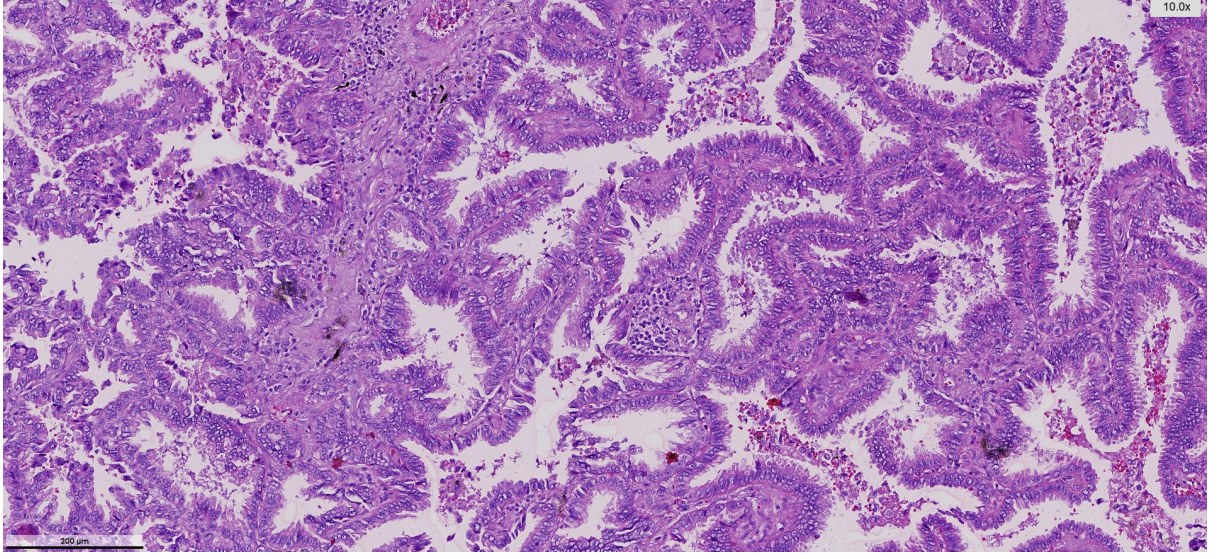
- Genel sağkalım tüm olgular için hesaplandı. Hesaplama yöntemi olarak hastanın ölüm tarihi veya hastaneye son başvuru tarihi ile ilk tanı tarihi arasında geçen zamandan ay cinsinden tespit edildi.
- Hastalıksız sağkalım, kür olan ve cerrahi rezeksiyon yapılan olgularda hesaplandı. Hesaplama yöntemi olarak hastanın ölüm tarihi veya hastaneye son başvuru tarihi veya nüks tarihi ile ilk tanı tarihi arasında geçen zamandan ay cinsinden tespit edildi.

- Progresyonsuz sağkalım kür olmamış cerrahi rezeksiyon olguları ve trucut biyopsi yapılan olgularda hesaplandı. Hesaplama yöntemi olarak progresyon tarihi ile ilk tanı tarihi arasında geçen zamandan ay cinsinden tespit edildi.

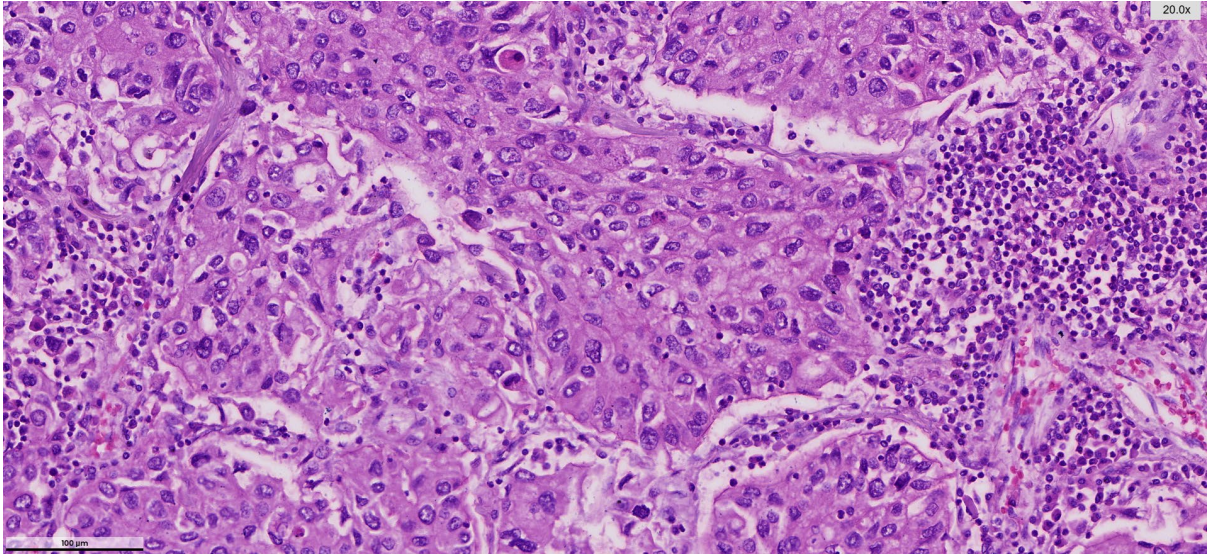
102 erkek olgunun hematoksilin&eoziin boyalı hazır lamaları arşivden çıkarılıp pulmoner patolojide deneyimli patolog tarafından histopatolojik parametreler tekrar incelendi. Olguların demografik(yaş ve cinsiyet), prognostik ve klinikopatolojik verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden, sağkalım verileri ise Sağlık Bakanlığı Kimlik Paylaşım Sistemi üzerinden tespit edildi. Evreleme için 9. versiyon AJCC/UICC TNM sınıflaması temel alındı.

3.2 TÜMÖRE İNFİLTRE LENFOSİTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

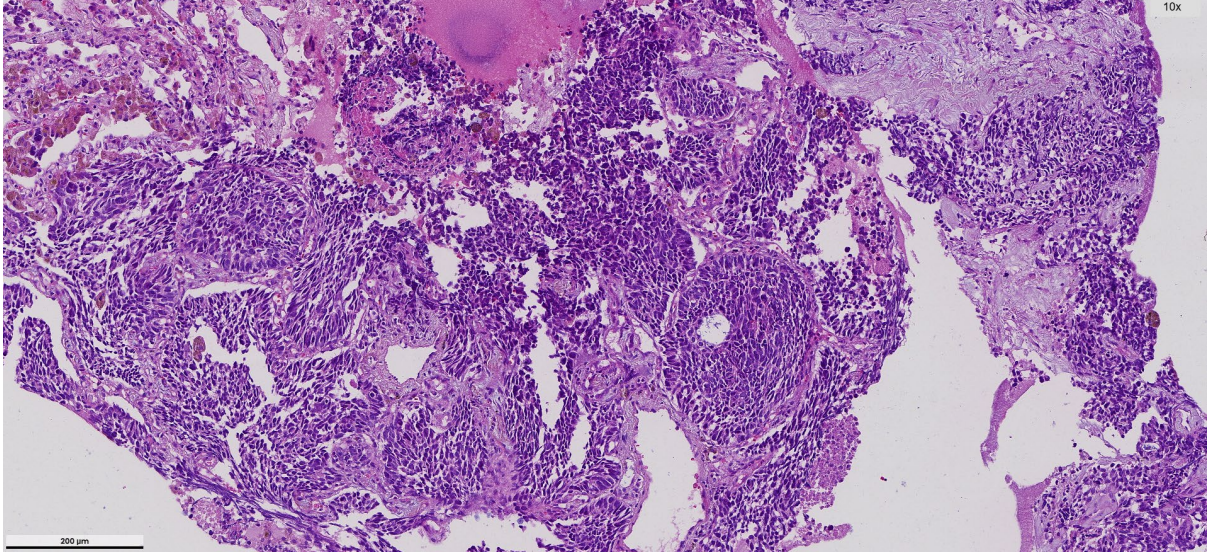
Güncel immün fenotip (İF) kavramı tümör mikroçevresindeki tümöre infiltrate lenfositlerin(TİL) durumuna dayanmaktadır(62). İnflame (TİL intratümöral olarak dağılmış), immün dışlanmış (TİL'ler tümör stroması dışında) ve immün yoksun (tümör mikroçevresinde yetersiz TİL) şeklinde 3 grupta ele alınmaktadır. Çalışmamızda, literatürü referans alarak(63), TİL yoğunluğunun histopatolojik değerlendirmesini en az beş yoğun(hotspot) bölgeyi büyük büyütmede inceleyerek ortalama lenfosit hücre sayısını tespit ettik. Yalnızca H&E boyalı lamaları incelediğimiz için, sadece inflame İF ve immün yoksun İF'si olan olguları değerlendirdik. Tümörler lenfositik inflamasyon oranına göre 3 kategoride, <%33,3 (immün yoksun İF için hafif), %33,3-66,6 (inflame İF için orta) ve %66,6-100,0 (inflame İF için şiddetli) olarak değerlendirilmiştir. Şekil 31-33'te taranarak dijitalize edilmiş lamlara ait fotoğraflar mevcuttur.



Şekil 31: Lepidik adenokarsinom olgusunda hafif düzeyde TİL, H&E, 100x (Şekil 40 ile aynı olgu)



Şekil 32: Solid adenokarsinom olgusunda orta düzeyde TİL, H&E, 200x (Şekil 39 ile aynı olgu)



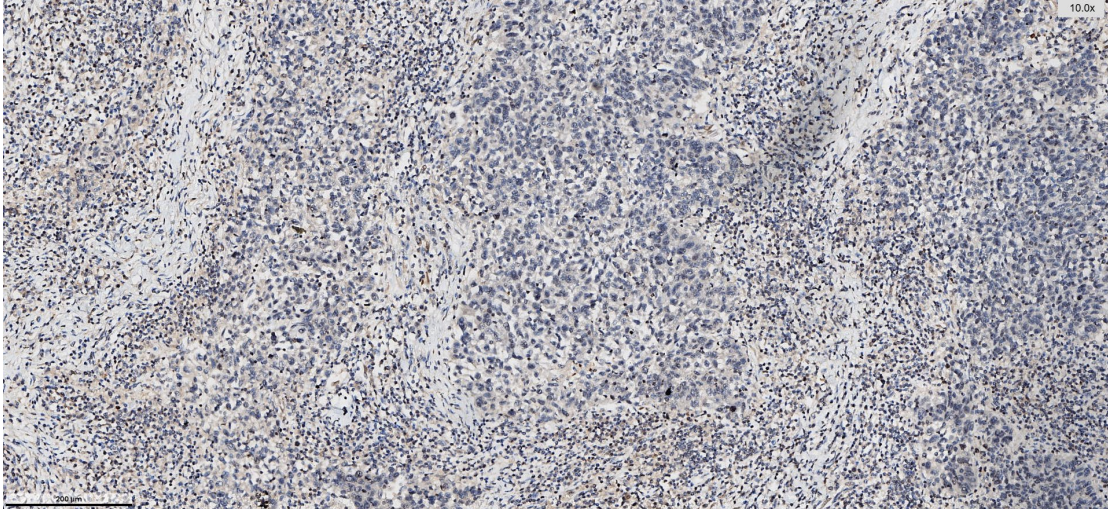
Şekil 33: Trucut biyopside KHAK olgusunda hafif düzeyde TİL, H&E, 100x (Şekil 44 ile aynı olgu)

3.3 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

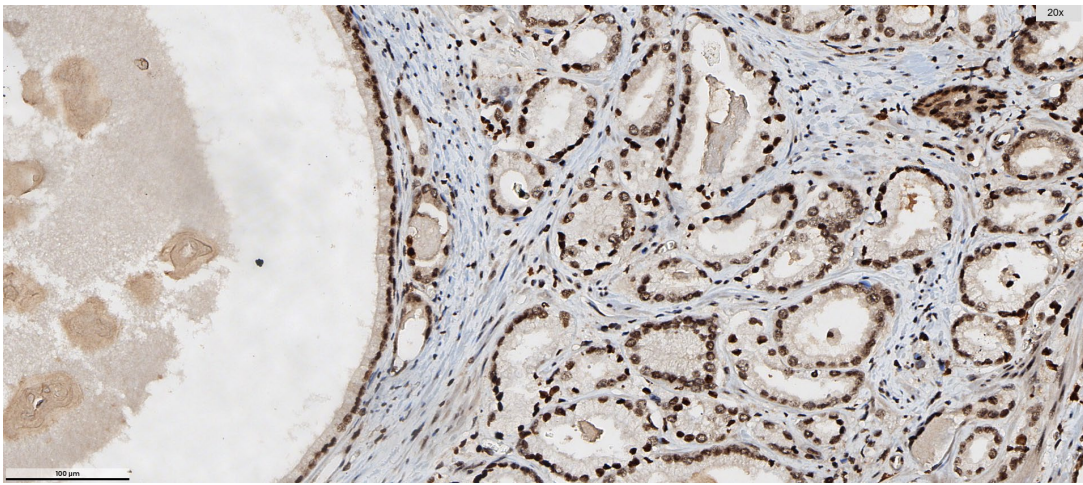
Olgulara ait hazır formalin fikse parafin gömülü doku blokları ve bu blokların mevcut boyasız hazır lamaları seçildi. JAD1D(KDM5D) poliklonal antikoru(USA, Affinity Biosciences, DF2548) ile 1:200 dilüsyonda 60 dakika antikor inkübasyonu uygulandı, antijen geri kazanımı yöntemi için ROCHE/Cell Conditioning 1 (CC1) (EDTA) ile CC1 60 dakika standart protokolü uygulandı. Sekonder görüntüleme için ROCHE/ UltraView Universal DAB Detection Kit ile Standart UltraView IHC protokolü uygulandı, tüm işlemler ROCHE/Ventana BenchMark ULTRA IHC Stainer(ROCHE/Ventana, Tucson AZ - USA) cihazı üzerinde yapıldı.

KDM5D İHK çalışması için kontrol dokuları belirlemek amacıyla üretici firmanın "datasheet" bilgileri, "The Human Protein Atlas" internet sitesi (<https://www.proteinatlas.org/>) ve literatür incelemesi (64, 65) yapıldı. Negatif kontrol dokusu olarak, KDM5D yalnızca Y kromozomu üzerinde bulunduğu için, kadın hastalara ait arşivimizde bulunan 41 adet akciğer karsinomu doku blokları kullanıldı. Pozitif kontrol dokusu olarak erkek olgulardan prostat ve böbrek dokuları belirlendi. İHK çalışmaya ait lamalar C16300-21MDEU NanoZoomer S20MD(Hamamatsu, Japan) lam tarama cihazında taratıldı ve Virasight(Virasoft, Türkiye) lam görüntüleme arayüzünde iki gözlemci tarafından nükleer ekspresyon şiddeti ve boyanma yaygınlığı açısından değerlendirildi. "Quick score" metodu ile ekspresyon düzeyi skorlandı(66).

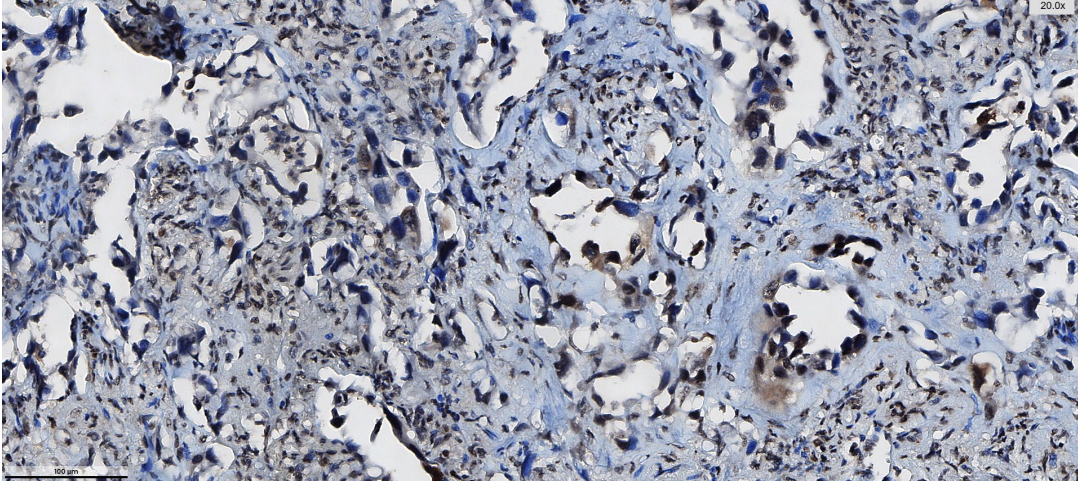
Tümör hücrelerinde nükleer boyanma yaygınlığı 0-4 arasında puanlandı(0=0, 1=%1-25, 2=%26-50, 3=%51-75, 4=%76-100). Tümör hücrelerinde nükleer boyanma şiddeti 0-3 arasında puanlandı(0=negatif, 1=zayıf, 2=orta, 3=güçlü). Ekspresyon skoru ise boyanma yaygınlığı puanı ve boyanma şiddeti puanı çarpılarak elde edildi. Böylelikle 0-12 arasında dağılım gösteren ekspresyon düzeyleri hesaplandı. Kesim değeri belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı. Eksitus için KDM5D kesim değeri incelemesinde %64,7 sensivite ve %73,5 spesifite ile >8 ekspresyon düzeyi kesim değeri olarak saptandı. Şekil 34-44'te taranarak dijitalize edilmiş lamlara ait fotoğraflar mevcuttur.



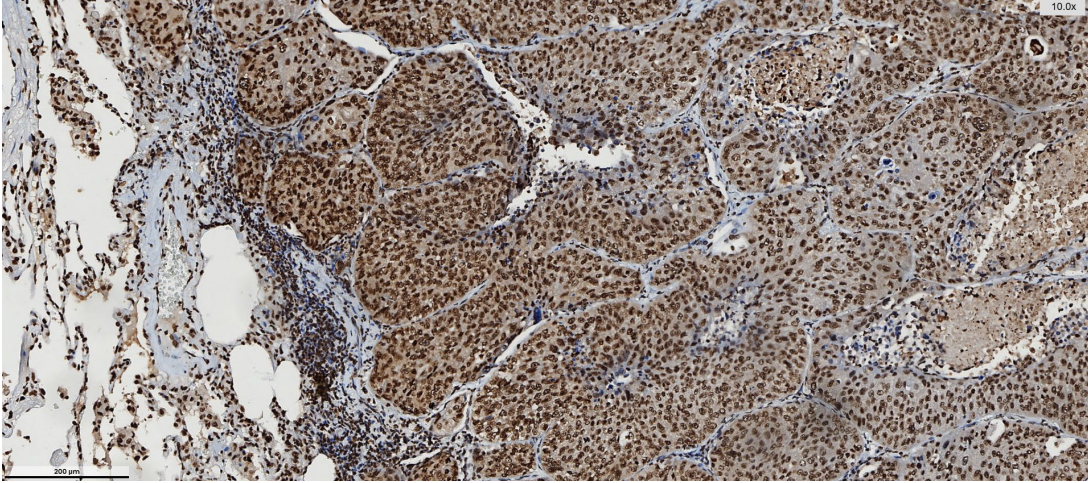
Şekil 34: Kadın hastada akciğer SHK'de nükleer negatif kontrol boyanma, KDM5D, 100x



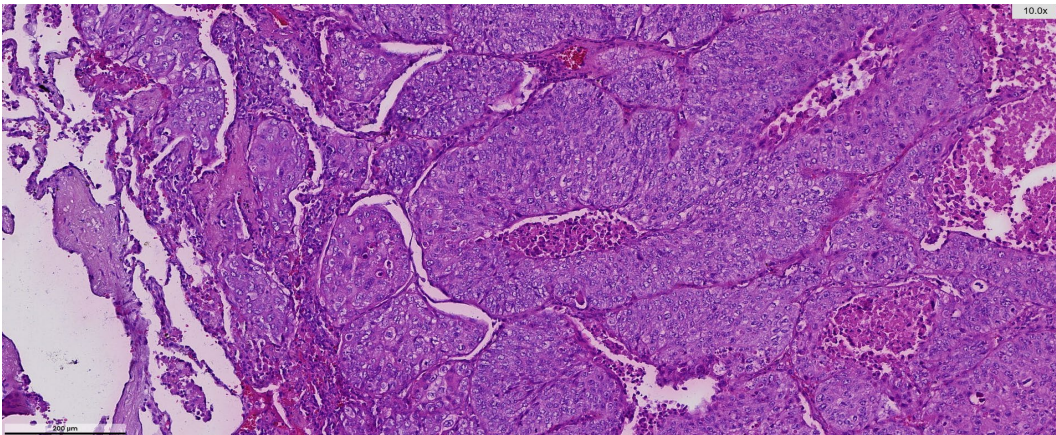
Şekil 35: Erkek hastada prostat dokusunda nükleer pozitif kontrol boyanma, KDM5D, 200x



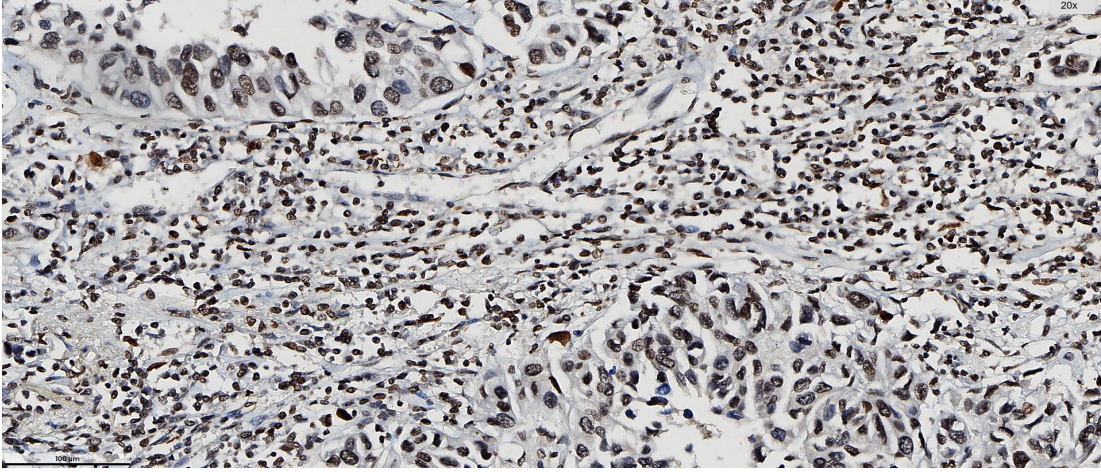
Şekil 36: Asiner adenokarsinom olgusunda 1 puan(hafif) nükleer boyanma şiddeti, KDM5D, 200x



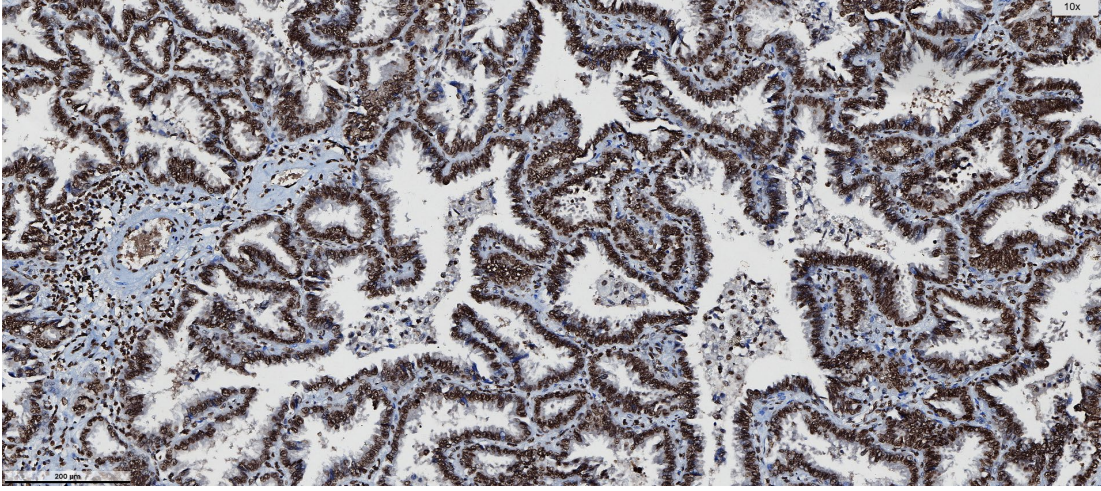
Şekil 37: SHK olgusunda 3 puan(şiddetli) nükleer boyanma şiddeti, KDM5D, 100x



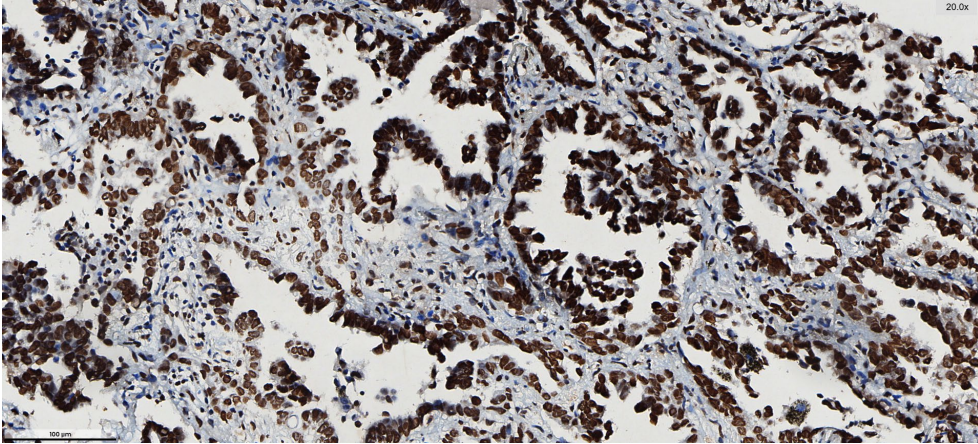
Şekil 38: Şekil 37'deki SHK olgusu, solid adalar ve yaygın nekroz mevcuttur, H&E, 100x



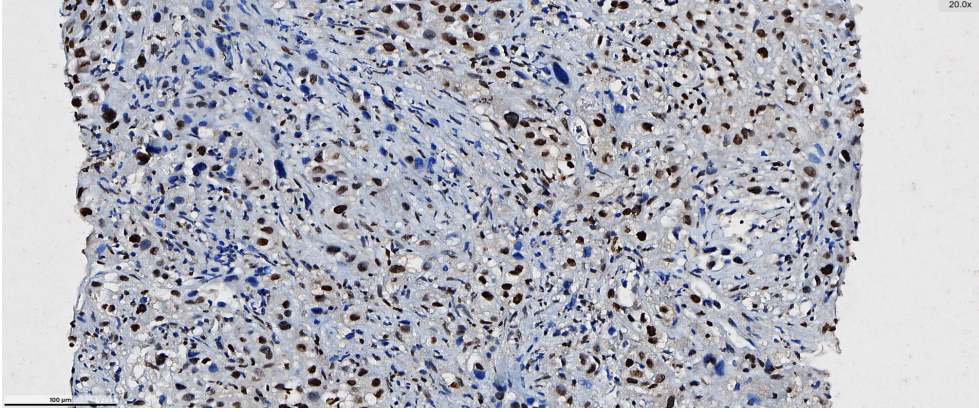
Şekil 39: Solid adenokarsinom olgusunda 2 puan(orta) nükleer boyanma şiddeti, orta şiddetli TİL izlenmektedir, KDM5D, 200x (Şekil 32 ile aynı olgu)



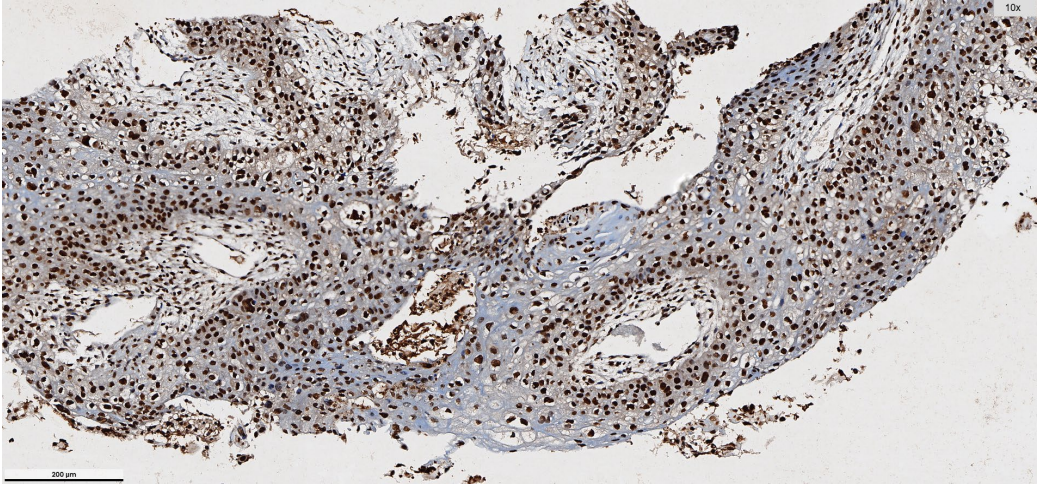
Şekil 40: Lepidik adenokarsinom olgusunda 3 puan(şiddetli) nükleer boyanma şiddeti, KDM5D, 100x (Şekil 31 ile aynı olgu)



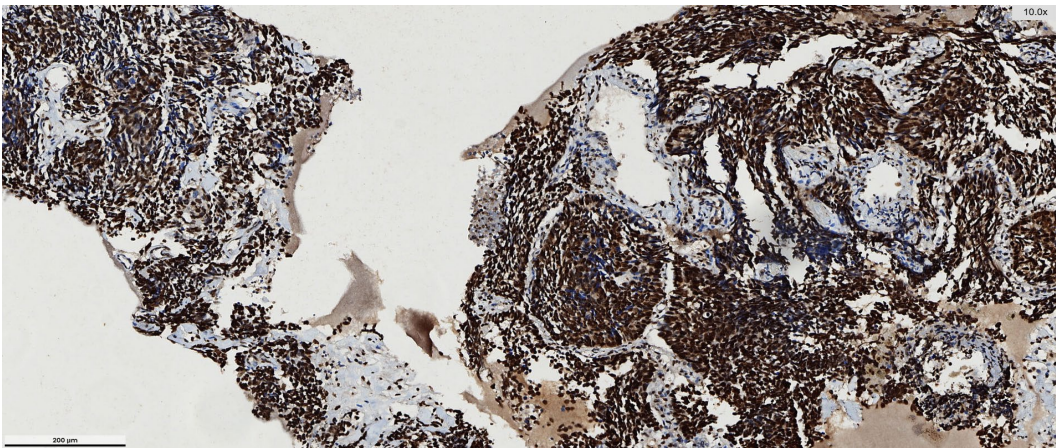
Şekil 41: Asiner adenokarsinom olgusunda 3 puan(şiddetli) nükleer boyanma şiddeti, KDM5D, 200x



Şekil 42: Trucut biyopside solid patern izlenimi veren adenokarsinom olgusunda 3 puan(şiddetli) nükleer boyanma şiddeti, KDM5D, 200x



Şekil 43: Trucut biyopside SHK olgusunda 3 puan(şiddetli) nükleer boyanma şiddeti, KDM5D, 100x



Şekil 44: Trucut biyopside KHAK olgusunda 3 puan(şiddetli) nükleer boyanma şiddeti, KDM5D, 100x (Şekil 33 ile aynı olgu)

3.4 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student T Test ile, koşul sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sağkalım oranları Kaplan Meier Analizi ile hesaplandı. Risk faktörleri Cox Regresyon analizi ile incelendi. KDM5D ekspresyonu kesim değeri incelemesi için ROC eğrisi analizi yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.5 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan uzmanlık öğrencisi, tez danışmanı ve yardımcı araştırmacılar arasında hiçbir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.6 ÇALIŞMA TASARIMI İLİŞKİLİ KILAVUZ

“EQUATOR Enhancing the Quality and Transparency of Research Network” internet sitesinden(<http://www.equator-network.org/>) ilgili kılavuzlara ulaşılmış ve REMARK kılavuzu temel alınmıştır (67).

3.7 BENZERLİK ORANI VE ÖZGÜNLÜK DURUMU

Teşekkür, içindekiler, şekil ve tablo listeleri, simgeler ve kısaltmalar, kaynaklar, ekler ve özgeçmiş bölümleri hariç benzerlik oranı %8 olarak, Turnitin programı ile saptanmıştır.

4. BULGULAR

4.1 ÖRNEKLEM ÖZETİ

Örneklem 102 erkek olgudan oluşmaktadır. Olgulardan 59'unda(%57,8) trucut biyopsi alınmış olup, 43(%42,15) olguya cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır. Toplamda 54(%52,94) adenokarsinom, 37(%36,27) SHK ve 11(%10,78) KHAK olgusu bulunmaktadır. Adenokarsinomların 26'sı(%48,14) rezeksiyon materyali, 28'i(%51,85) trucut biyopsi materyalidir. SHK'lerin 17'si(%45,94) rezeksiyon materyali, 20'si(%54,05) trucut biyopsi materyalidir. KHAK olgularının tümü trucut biyopsi materyalidir. Tüm hastaların yaşları 23-93 arasında dağılım göstermekte ve ortalaması $65,0 \pm 10,1$ olmakla birlikte medyan yaş 65'tir. Adenokarsinom olgularının yaşları 23-93 arasında dağılım göstermekte ve ortalaması $63,1 \pm 9,7$ olmakla birlikte, medyan yaş 62'dir. SHK olgularının yaşları 52-90 arasında dağılım göstermekte ve ortalaması $68,2 \pm 10,0$ olmakla birlikte, medyan yaş 66'dır. KHAK olgularının yaşları 45-79 arasında dağılım göstermekte ve ortalaması $63,6 \pm 10,4$ olmakla birlikte, medyan yaş 66'dır.

Tüm hastaların takip süreleri 6-28,5 ay arasında dağılım göstermekte ve medyan değer 16 aydır. Adenokarsinom olgularının takip süreleri 6-28,5 ay arasında dağılım göstermekte ve medyan değer 21 aydır. SHK olgularının takip süreleri 7-16 ay arasında dağılım göstermekte ve medyan değer 12 aydır. KHAK olgularının takip süreleri 5,5-21 ay arasında dağılım göstermekte ve medyan değer 13 aydır. Tüm hastaların KDM5D ekspresyon düzeyleri 0-12 arasında dağılım göstermekte ve ortalaması $7,66 \pm 4,12$ olmakla birlikte medyan değer 6'dır. Adenokarsinom olgularının ekspresyon düzeyleri 0-12 arasında dağılım göstermekte ve ortalaması $7,28 \pm 4,31$ olmakla birlikte, medyan değer 8'dir. SHK olgularının ekspresyon düzeyleri 1-12 arasında dağılım göstermekte ve ortalaması $7,97 \pm 4,02$ olmakla birlikte, medyan değer 9'dur. KHAK olgularının ekspresyon düzeyleri 2-12 arasında dağılım göstermekte ve ortalaması $8,45 \pm 3,53$ olmakla birlikte, medyan değer 9'dur.

Olguların 1'i(%3,9) evre IA2, 17'si(%16,7) evre IB olmak üzere 21'i(%20,6) evre I hastalık durumundadır. Olguların 1'i(%1) evre IIA, 9'u(%8,8) evre IIB olmak üzere 10'u(%9,8) evre II'dir. Olguların 12'si(%11,8) evre IIIA, 5'i(%4,9) evre IIIB olmak üzere 17'si(%16,7) evre III'tür. Olguların 35'i(%34,3) evre IVA, 19'u(%18,6)

evre IVB olmak üzere 54'ü(%52,9) evre IV'tür. Adenokarsinom olgularının 20'sinde(%37,0) rekürrens veya progresyon mevcutken, 34'ünde(%63,0) yoktur. SHK olgularının 15'inde(%40,5) rekürrens veya progresyon mevcutken, 22'sinde(%59,5) yoktur. KHAK olgularının 7'sinde(%63,6) rekürrens veya progresyon mevcutken, 4'ünde(%36,4) yoktur. Toplamda olguların 42'sinde(%41,2) rekürrens veya progresyon mevcutken, 60'ında(%58,8) yoktur. Rezeksiyon uygulanan ve kür olan olguların toplamda 12'sinde(%30,0) rekürrens mevcutken, 28'inde(%70,0) yoktur. Adenokarsinom olgularının 6'sında(%25,0) rekürrens mevcutken, 18'inde(%75,0) yoktur. SHK olgularının 6'sında(%37,5) rekürrens mevcutken, 10'unda(%62,5) yoktur. Trucut biyopsi uygulanan ve rezeksiyon ile kür olmayan tüm olguların toplamda 30'unda(%48,38) progresyon mevcutken, 32'sinde(%51,61) yoktur. Adenokarsinom olgularının 14'ünde(%46,6) progresyon mevcutken, 16'sında(%53,3) yoktur. SHK olgularının 9'unda(%42,85) progresyon mevcutken, 12'sinde(%57,14) yoktur. KHAK olgularının 7'sinde(%63,6) progresyon mevcutken, 4'ünde(%36,4) yoktur.

Diğer bulgular dahil olmak üzere çalışma örnekleminin klinikopatolojik ve sağkalım özellikleri Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Olguların Klinikopatolojik ve Sağ Kalım Özelliklerine Göre Genel Örneklem Özeti

	Tümör Tipi			Total
	Adeno karsinom	Skvamöz hücreli karsinom	Küçük hücreli karsinom	
Klinikopatolojik Özellikler	Ort.±SS Min- Maks (Medyan)	Ort.±SS Min- Maks (Medyan)	Ort.±SS Min- Maks (Medyan)	Ort.±SS Min-Maks (Medyan)
Yaş	63,1±9,7 23-93 (62)	68,2±10,0 52-90 (66)	63,6±10,4 45-79 (66)	65,0±10,1 23-93 (65)

Lepidik patern*		0,44±0,31 0,10-0,90 (0,40)							
Solid patern*		0,38±0,30 0,05-1 (0,25)							
Kribriform patern*		0,20±0,15 0,05-0,40 (0,18)							
Asiner patern*		0,33±0,28 0,05-0,90 (0,20)							
Papiller patern*		0,35±0,35 0,10-0,60 (0,35)							
Mikropapiller patern*		0,10±0,05 0,05-0,20 (0,10)							
KDM5D ekspresyon düzeyi		7,28±4,31 0-12 (8)	7,97±4,02 1-12 (9)	8,45±3,53 2-12 (9)	7,66±4,12 0-12 (9)				
Maksimum Tümör Çapı		3,77±2,04 0,8-9 (3,4)	4,93±2,18 1,5-10 (5)	5,89±2,00 2,5-8,5 (7)	4,42±2,20 0,8-10 (4,3)				
		n	%	n	%	n	%	n	%
Derece	Derece1	4	15,4					4	15,4
	Derece 2	3	11,5					3	11,5
	Derece 3	19	73,1					19	73,1
SHK paterni	Keratinize			11	64,7			11	64,7
	Non-keratinize			6	35,3			6	35,3

Tümör fokalitesi	Multifokal	2	7,7	1	5,9			3	7,0
	Unifokal	24	92,3	16	94,1			40	93,0
LVI	Mevcut	4	15,4	10	58,8			14	32,6
	Yok	22	84,6	7	41,2			29	67,4
PNİ	Mevcut	1	3,8	4	23,5			5	11,6
	Yok	25	96,2	13	76,5			38	88,4
BCS	Yok	26	100	17	100			43	100
	Mevcut	0	0,0	0	0,0			0	0,0
VCS	Yok	26	100	17	100			43	100
	Mevcut	0	0,0	0,0	0,0			0,0	0,0
PCS	Mevcut	1	3,8	0	0,0			1	2,3
	Yok	25	96,2	17	100			42	97,7
Nekroz	Mevcut	13	50,0	15	88,2			28	65,1
	Yok	13	50,0	2	11,8			15	34,9
Plevral İnvazyon	PL1	17	65,4	6	35,3			23	53,5
	PL2	0	0,0	2	11,8			2	4,7
	PL3	2	7,7	0	0,0			2	4,7
	Yok	7	26,9	9	52,9			16	37,2
STAS	Mevcut	18	69,2	4	23,5			22	51,2
	Yok	8	30,8	13	76,5			21	48,8
Atelektazi- Obstrüktif Pnömoni	Mevcut	3	11,5	1	5,9			4	9,3
	Yok	23	88,5	16	94,1			39	90,7
Biyopsi prosedürü	Lingulektomi	0	0,0	1	2,7	0	0,0	1	1,0
	Lobektomi	18	33,3	14	37,8	0	0,0	32	31,4

	Segmentektomi	3	5,6	1	2,7	0	0,0	4	3,9
	Trucut	28	51,9	20	54,1	11	100	59	57,8
	Wedge	5	9,3	1	2,7	0	0,0	6	5,9
pT	T1b	3	5,6	4	10,8	0	0,0	7	6,9
	T1c	5	9,3	0	0,0	1	9,1	6	5,9
	T2a	25	46,3	9	24,3	2	18,2	36	35,3
	T2b	3	5,6	6	16,2	1	9,1	10	9,8
	T3	12	22,2	12	32,4	3	27,3	27	26,5
	T4	6	11,1	6	16,2	4	36,4	16	15,7
pN	N0	22	40,7	10	27,0	0	0,0	32	31,4
	N1	17	31,5	14	37,8	1	9,1	32	31,4
	N2a	4	7,4	6	16,2	1	9,1	11	10,8
	N2b	10	18,5	4	10,8	6	54,5	20	19,6
	N3	1	1,9	3	8,1	3	27,3	7	6,9
M	M0	26	48,1	19	51,4	3	27,3	48	47,1
	M1a	8	14,9	10	27,0	0	0,0	18	17,7
	M1b	10	18,5	5	13,5	2	18,2	17	16,7
	M1c1	5	9,3	3	8,1	4	36,4	12	11,8
	M1c2	5	9,3	0	0,0	2	18,2	7	6,9
Evre	Evre IA2	1	1,9	3	8,1	0	0,0	4	3,9
	Evre IB	14	25,9	3	8,1	0	0,0	17	16,7
	Evre IIA	1	1,9	0	0,0	0	0,0	1	1,0
	Evre IIB	2	3,7	7	18,9	0	0,0	9	8,8
	Evre IIIA	8	14,8	4	10,8	0	0,0	12	11,8
	Evre IIIB	0	0,0	2	5,4	3	27,3	5	4,9

	Evre IVA	18	33,3	15	40,5	2	18,2	35	34,3
	Evre IVB	10	18,5	3	8,1	6	54,5	19	18,6
TİL	Hafif	20	37,0	11	29,7	8	72,7	39	38,2
	Orta	19	35,2	16	43,2	2	18,2	37	36,3
	Şiddetli	15	27,8	10	27,0	1	9,1	26	25,5
Biyopsi bölgesi	Lingula	0	0,0	1	2,7	0	0,0	1	1,0
	Sağ akciğer alt lob	7	13,0	8	21,6	2	18,2	17	16,7
	Sağ apeks	3	5,6	0	0,0	0	0,0	3	2,9
	Sağ akciğer majör fissür	1	1,9	0	0,0	0	0,0	1	1,0
	Sağ akciğer orta lob	3	5,6	1	2,7	0	0,0	4	3,9
	Sağ akciğer üst lob	19	35,2	11	29,7	2	18,2	32	31,4
	Sol akciğer alt lob	8	14,8	9	24,3	0	0,0	17	16,7
	Sol akciğer hiler bölge	0	0,0	0	0,0	2	18,2	2	2,0
	Sol akciğer üst lob	11	20,4	7	18,9	5	45,5	23	22,5
	Sol akciğer üst lob	1	1,9	0	0,0	0	0,0	1	1,0
	Sol akciğer üst ve alt lob	1	1,9	0	0,0	0	0,0	1	1,0
Metastaz Bölgeleri	Beyin	5	8,5	0	0,0	1	7,7	6	5,6
	Kontralateral akciğer	1	1,7	3	8,3	0	0,0	4	3,7

	Plevra	7	11,9	6	16,7	0	0,0	13	12,0
	Karaciğer	2	3,4	3	8,3	3	23,1	8	7,4
	Adrenal gland	3	5,1	0	0,0	1	7,7	4	3,7
	Kemik ve vertebra	13	22,0	4	11,1	5	38,5	22	20,4
	Yumuşak doku ve diğer bölgeler	2	3,4	1	2,8	0	0,0	3	2,8
	Metastaz yok	26	44,1	19	52,8	3	23,1	48	44,4
Rekürrens/ Progresyon	Yok	34	63,0	22	59,5	4	36,4	60	58,8
	Var	20	37,0	15	40,5	7	63,6	42	41,2
Rekürrens	Yok	18	75,0	10	62,5			28	70,0
	Var	6	25,0	6	37,5			12	30,0
Progresyon	Yok	16	53,3	12	57,1	4	36,4	32	51,6
	Var	14	46,7	9	42,9	7	63,6	30	48,4
Yaşam	Sağ	23	42,6	10	27,0	1	9,1	34	33,3
	Eksitus	31	57,4	27	73,0	10	90,9	68	66,7
Takip Süre (ay) Medyan		21		12		13		16	
		(6-28,5)		(7-16)		(5,5-21)		(5,5-28,5)	

*Adenokarsinom paternleri yüzdelik olarak belirtilmiştir. Virgülden sonraki ondalıklı kısım yüzdeyi göstermektedir.

SS: Standart sapma, SHK: Skuamöz hücreli karsinom, LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, BCS: Bronş cerrahi sınır tutulumu, VCS: Vasküler cerrahi sınır tutulumu, PCS: Parankim cerrahi sınır tutulumu
STAS: Hava boşluklarında yayılım, TİL: Tümöre infiltre lenfositler

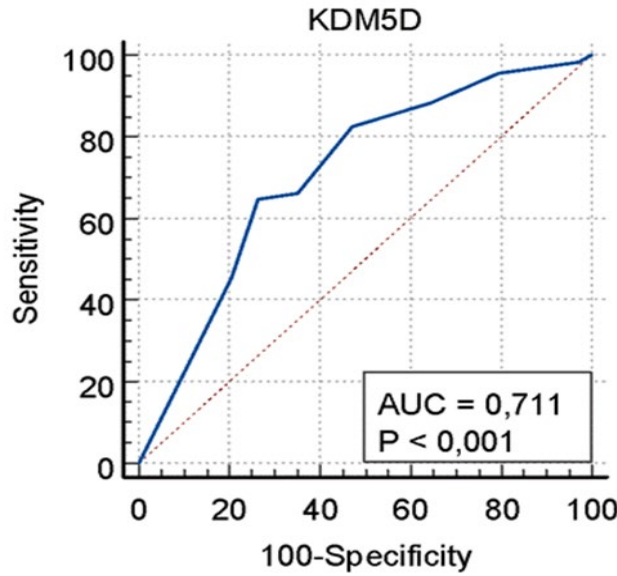
4.2 KDM5D KESİM DEĞERİ HESAPLANMASI

4.2.1 Eksitus İçin Hesaplama

Eksitus için KDM5D kesim değeri incelemesinde %64,71 sensitivite ve %73,53 spesifite ile >8 ekspresyon düzeyi kesim değeri olarak saptandı. Tablo 11 ve Şekil 45'te hesaplamalar gösterilmiştir.

Tablo 11: KDM5D Ekspresyon Düzeyinin Eksitus İçin Kesim Değeri Hesaplanması

ROC eğrisi altında kalan alan	0,711
Standart Hata	0,0553
95% Güven Aralığı	0,612 - 0,796
z istatistiği	3,811
Anlamlılık seviyesi P (Alan=0.5)	0,0001
Youden indeksi J	0,3824
KDM5D düzeyi	>8
Sensitivite	64,71
Spesifite	73,53



Şekil 45: KDM5D Ekspresyon Düzeyinin Eksitus İçin Kesim Değeri ROC Eğrisi Grafiği

4.2.2 Rekürrens ve Progresyon İçin Hesaplama

Rekürrens ve progresyon için istatistiksel anlamlı kesim değeri saptanmadı. Hesaplamalar Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: KDM5D Ekspresyon Düzeyinin Rekürrens ve Progresyon İçin Kesim Değeri Hesaplanması

	Eğri Altında Kalan Alan	SH	p	95% Güven Aralığı	
				Min	Maks
Rekürrens	0,467	0,109	0,745	0,253	0,682
Progresyon	0,481	0,074	0,800	0,336	0,626

SH: Standart Hata

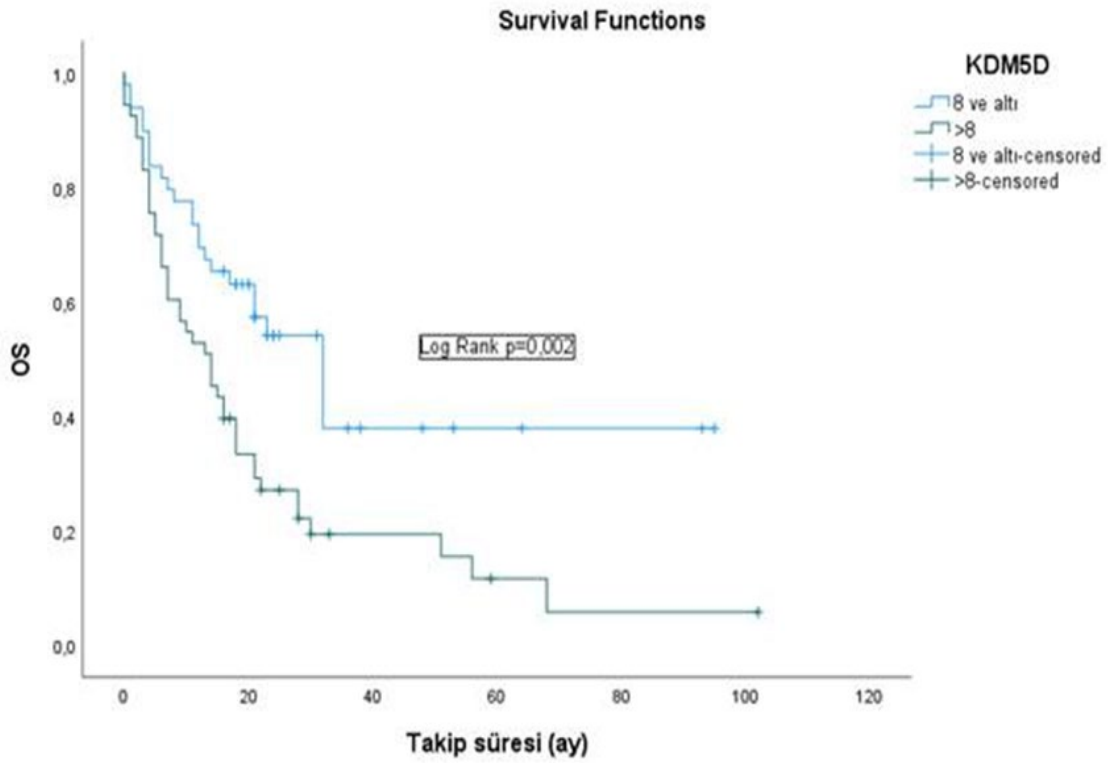
4.3 KDM5D EKSPRESYON DÜZEYİ VE GENEL SAĞKALIM

KDM5D ekspresyon düzeyi ≤ 8 olan hastaların GS oranları; 6 aylık %81,6 (Standart hata-SH:5,5), 1 yıllık %69,4 (SH:6,6), 3 yıllık %37,9 (SH:9,5) ve 5 yıllık %37,9 (SH:9,5) olarak saptandı. Beklenen medyan yaşam süresi 32 (SH:5,38) aydı (%95 CI 21,46-42,54).

KDM5D ekspresyon düzeyi > 8 olan hastaların GS oranları; 6 aylık %66,0 (SH:6,5), 1 yıllık %52,8 (SH:6,9), 3 yıllık %19,4 (SH:5,9) ve 5 yıllık %11,6 (SH:5,5) olarak saptandı. Beklenen medyan yaşam süresi 14 (SH:3,11) aydı (%95 CI 7,91-20,09).

KDM5D > 8 kesim değeri olan olguların beklenen yaşam süresi ve sağkalım oranları ≤ 8 olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (Log Rank $p=0,002$).

Bulgular Şekil 46, Tablo 13 ve Tablo 14’te gösterilmiştir.



Şekil 46: Olguların KDM5D Ekspresyon Düzeyine Göre Genel Sağkalım Kaplan-Meier Eğrisi Grafiği

Tablo 13: KDM5D Ekspresyon Düzeyi ve Beklenen Medyan Genel Sağkalım Süreleri

Ekspresyon Düzeyleri	Beklenen Medyan Genel Sağkalım Süresi	SH	%95 Güven Aralığı	
			Min	Maks
KDM5D ≤8	32	5,38	21,46	42,54
KDM5D >8	14	3,11	7,91	20,09

SH: Standart Hata

Tablo 14: KDM5D Ekspresyon Düzeyi ve Genel Sağkalım Süreleri

Genel Sağkalım Süresi	KDM5D ≤ 8	KDM5D > 8
	% (SH)	% (SH)
6 aylık	81,6 (5,5)	66,0 (6,5)
1 yıllık	69,4 (6,6)	52,8 (6,9)
3 yıllık	37,9 (9,5)	19,4 (5,9)
5 yıllık	37,9 (9,5)	11,6 (5,5)

SH: Standart Hata

4.4 KDM5D EKSPRESYON DÜZEYİ VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM

KDM5D ekspresyon düzeyi ≤ 8 olan olguların hastalıksız sağkalım(HS) oranları; 6 aylık %96,6 (SS:3,4), 1 yıllık %85,8 (SS:6,6), 3 yıllık %61,3 (SS:11,9) ve 5 yıllık %40,9 (SS:18,5) olarak saptandı. Beklenen medyan hastalıksız yaşam süresi 47 (SS:21,71) aydı (%95 CI 4,46-89,54).

KDM5D ekspresyon düzeyi > 8 olan olguların HS oranları; 6 aylık %88,9 (SS:10,5), 1 yıllık %77,8 (SS:13,9), 3 yıllık %58,3 (SS:19,8) olarak saptandı. 5 yıllık oranlar ve beklenen medyan hastalıksız yaşam süresi hesaplanamadı.

KDM5D ekspresyon düzeylerine göre HS oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulgular Tablo 15 ve 16'da gösterilmiştir.

Tablo 15: KDM5D Ekspresyon Düzeyi ve Beklenen Medyan Hastalıksız Sağkalım Süresi

Ekspresyon Düzeyi	Beklenen Medyan Hastalıksız Sağkalım Süresi (ay)	SH	%95 Güven Aralığı	
			Min	Maks
KDM5D ≤ 8	47	21,71	4,46	89,54

SH: Standart Hata

Tablo 16: KDM5D Ekspresyon Düzeyi Ve Hastalıksız Sağkalım Süreleri

Hastalıksız Sağkalım Süreleri	Rekürrens	
	KDM5D ≤ 8	KDM5D > 8
	% (SH)	% (SH)
6 aylık	96,6 (3,4)	88,9 (10,5)
1 yıllık	85,8 (6,6)	77,8 (13,9)
3 yıllık	61,3 (11,9)	58,3 (19,8)
5 yıllık	40,9 (18,5)	-

SH: Standart Hata

4.5 KDM5D EKSPRESYON DÜZEYİ VE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM

KDM5D ekspresyon düzeyi ≤ 8 olan olguların PS oranları; 6 aylık %67,3 (SS:13,6), 1 yıllık %48,1 (SS:15,1), 3 yıllık %18,0 (SS:14,9) olarak saptandı. 5 yıllık oranlar hesaplanamadı. Beklenen medyan progresyonsuz yaşam süresi 11 (SS:3,48) aydı (%95 CI 4,18-17,82).

KDM5D ekspresyon düzeyi > 8 olan olguların PS oranları; 6 aylık %59,3 (SS:9,2), 1 yıllık %34,0 (SS:9,4), 3 yıllık %18,2 (SS:8,5), 5 yıllık %9,1 (SS:7,7) olarak saptandı. Beklenen medyan progresyonsuz yaşam süresi 9 (SS:1,71) aydı (%95 CI 5,65-12,35).

KDM5D ekspresyon düzeylerine göre PS oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bulgular Tablo 17 ve Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 17: KDM5D Ekspresyon Düzeyi ve Beklenen Medyan Progresyonsuz Sağkalım Süreleri

Ekspresyon Düzeyi	Beklenen Medyan Progresyonsuz Sağkalım Süresi(ay)	SH	%95 Güven Aralığı	
			Min	Maks
KDM5D ≤8	11	3,4 8	4,18	17,82
KDM5D >8	9	1,7 1	5,65	12,35

SH: Standart Hata

Tablo 18: KDM5D Ekspresyon Düzeyi ve Progresyonsuz Sağkalım Süreleri

	KDM5D ≤8	KDM5D >8
Progresyonsuz Sağkalım Süresi	% (SH)	% (SH)
6 aylık	67,3 (13,6)	59,3 (9,2)
1 yıllık	48,1 (15,1)	34,0 (9,4)
3 yıllık	18,0 (14,9)	18,2 (8,5)
5 yıllık	-	9,1 (7,7)

SH: Standart Hata

4.6 KDM5D EKSPRESYON DÜZEYİ VE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

KDM5D ekspresyon düzeyi incelendiğinde olguların maksimum tümör çaplarında, pN, metastaz, evre, TİL oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,007$ $p=0,012$ $p<0,001$ $p=0,001$ $p<0,001$ $p=0,038$). KDM5D düzeyi >8 olan hastaların maksimum tümör çapı, pN1 ve üzeri lenf nodu tutulumu, M1 ve üzeri metastaz varlığı, evre IVA ve IVB durumu, TİL hafif ve orta oranları, düşük

ekspresyon gösteren olgulara kıyasla daha yüksekti. Bulgular Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19: KMD5D Ekspresyon Düzeyine Göre Olguların Klinikopatolojik Özellikleri

		KDM5D				
		8 ve altı		>8		p
Yaş		66,6±8,4		63,5±11,4		0,121
Ort.±SS / Min-Maks (Medyan)		53-93 (66)		23-88 (63)		
Maksimum Tümör Çapı		3,84±2,13		4,96±2,14		0,007
Ort.±SS		1,3-9,5		8-10 (6)		
Min-Maks (Medyan)		(3,3)				
		n	%	n	%	p
Tümör Tipi	Adenokarsinom	28	57,1	26	49,1	0,613
	Küçük hücreli karsinom	4	8,2	7	13,2	
	Skuamöz hücreli karsinom	17	34,7	20	37,7	
pT	T1b	5	10,2	2	3,8	0,080
	T1c	1	2,0	5	9,4	
	T2a	22	44,9	13	24,5	
	T2b	3	6,1	8	15,1	
	T3	13	26,5	14	26,4	
	T4	5	10,2	11	20,8	
pN	N0	23	46,9	9	17,0	0,012

	N1	11	22,4	21	39,6	
	N2a	6	12,2	5	9,4	
	N2b	6	12,2	14	26,4	
	N3	3	6,1	4	7,5	
M	M0	33	67,3	15	28,3	<0,001
	M1a	4	8,2	14	26,4	
	M1b	6	12,2	11	20,8	
	M1c1	5	10,2	7	13,2	
	M1c2	1	2,0	6	11,3	
Evre Alt Grupları	Evre IA2	4	8,2	0	0,0	0,001
	Evre IB	11	22,4	6	11,3	
	Evre IIA	1	2,0	0	0,0	
	Evre IIB	8	16,3	1	1,9	
	Evre IIIA	7	14,3	5	9,4	
	Evre IIIB	2	4,1	3	5,7	
	Evre IVA	10	20,4	25	47,2	
	Evre IVB	6	12,2	13	24,5	
Evre Genel Grupları	Evre I	15	30,6	6	11,3	<0,001
	Evre II-III	18	36,7	9	17,0	
	Evre IV	16	32,7	38	71,7	
TİL	Hafif	17	34,7	22	41,5	0,038
	Orta	14	28,6	23	43,4	
	Şiddetli	18	36,7	8	15,1	
Biyopsi Bölgesi	Lingula	1	2,0	0	0,0	0,662
	Sağ akciğer üst lob	17	34,7	15	28,3	

Sağ akciğer alt lob	7	14,3	10	18,9
Sağ akciğer apeks	0	0,0	3	5,7
Sağ akciğer majör fissür düzeyi	0	0,0	1	1,9
Sağ akciğer orta lob	1	2,0	3	5,7
Sol akciğer alt lob	9	18,4	8	15,1
Sol akciğer hiler bölge	1	2,0	1	1,9
Sol akciğer üst lob	12	24,5	12	22,6
Sol akciğer üst lob ve alt lob	1	2,0	0	0,0

TİL: Tümöre infiltre lenfositler, SS: Standart Sapma

KDM5D düzeylerinde yüksek ve düşük ekspresyon gösteren olguların tümör derecesi, SHK tümör paterni, tümör fokalitesi, LVİ, PNİ, CS durumu, nekroz, plevra invazyonu, STAS, atelektazi-obstrüktif pnömoni varlığı oranlarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulgular Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20: KMD5D Ekspresyon Düzeyine Göre Olguların Rezeksiyon Materyalinde Değerlendirilen Diğer Histopatolojik Özellikleri

Histopatolojik Özellikler	KDM5D					
	8 ve altı		>8		p	
	n	%	n	%		
Derece	Derece 1	3	15,8	1	14,3	0,787
	Derece 2	3	15,8	0	0,0	
	Derece 3	13	68,4	6	85,7	
SHK Tümör	Keratinize	9	64,3	2	66,7	1,000
Paterni	Non-keratinize	5	35,7	1	33,3	

Tümör Fokalitesi	Multifokal	3	9,1	0	0,0	1,000
	Unifokal	30	90,9	10	100	
LVİ	Mevcut	11	33,3	3	30,0	1,000
	Yok	22	66,7	7	70,0	
PNİ	Mevcut	3	9,1	2	20,0	0,575
	Yok	30	90,9	8	80,0	
PCS	Mevcut	0	0,0	1	10,0	0,233
	Yok	33	100	9	90,0	
Nekroz	Mevcut	24	72,7	4	40,0	0,073
	Yok	9	27,3	6	60,0	
Plevra İnvazyonu	PL1	17	51,5	6	60,0	0,223
	PL2	1	3,0	1	10,0	
	PL3	1	3,0	1	10,0	
	Yok	14	42,4	2	20,0	
STAS	Mevcut	18	54,5	4	40,0	0,488
	Yok	15	45,5	6	60,0	
Atelektazi- Obstrüktif Pnömoni	Mevcut	3	9,1	1	10,0	1,000
	Yok	30	90,9	9	90,0	

SHK: Skuamöz hücreli karsinom, LVİ: Lenfovasküler invazyon , PNİ: Perinöral invazyon , PCS:

Parankim cerrahi sınır tutulumu, STAS: Hava boşluklarında yayılım

KDM5D ekspresyon düzeyine göre incelendiğinde adenokarsinom paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulgular Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: KMD5D Ekspresyon Düzeyine Göre Olguların Adenokarsinom Patern Özellikleri

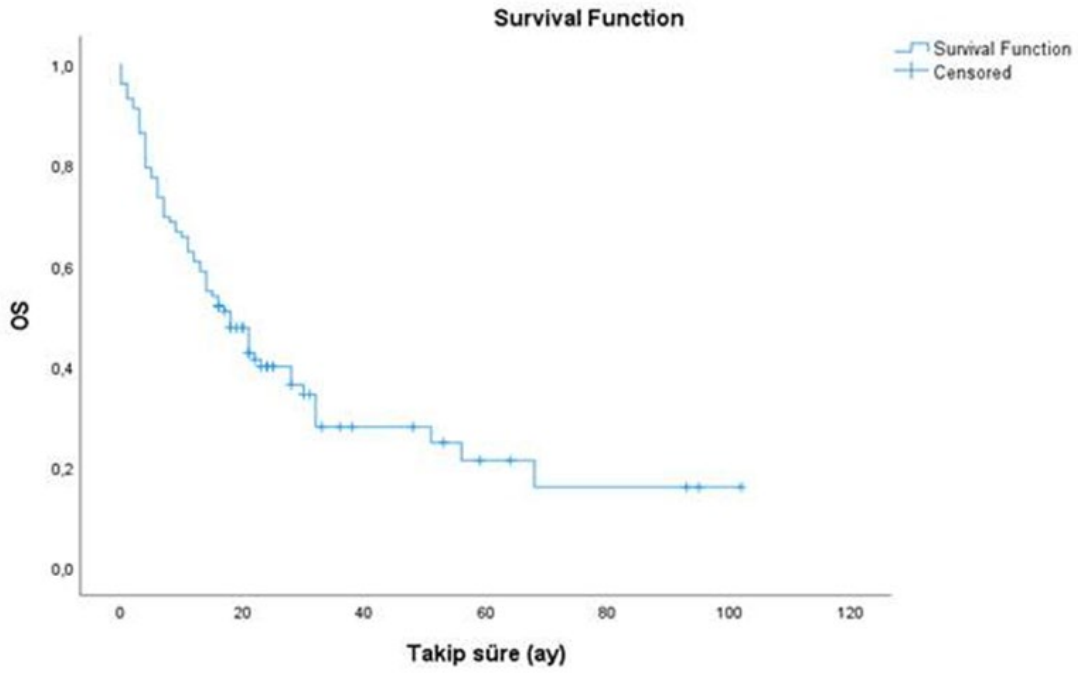
Paternler	KDM5D				
	8 ve altı		>8		
	Ort.±SS	Min-Maks (Medyan)	Ort.±SS	Min-Maks (Medyan)	p
Lepidik patern*	0,37±0,34	0,10-0,90 (0,15)	0,56±0,25	0,20-0,90 (0,55)	0,180
Solid patern*	0,37±0,31	0,05-1,00 (0,20)	0,42±0,29	0,20-0,90 (0,40)	0,612
Kribriform patern*	0,20±0,18	0,05-0,40 (0,15)	0,20		
Asiner patern*	0,40±0,30	0,05-0,90 (0,35)	0,16±0,12	0,05-0,40 (0,10)	0,064
Papiller patern*	0,35±0,35	0,10-0,60 (0,35)			
Mikropapiller patern*	0,09±0,05	0,05-0,20 (0,10)	0,13±0,11	0,05-0,20 (0,13)	0,799

*Adenokarsinom paternleri yüzdelik olarak belirtilmiştir. Virgülden sonraki ondalıklı kısım yüzdeyi göstermektedir. SS: Standart Sapma

4.7 OLGULARIN GENEL SAĞKALIM VE İLİŞKİLİ ÖZELLİKLERİ

Tüm hastaların GS oranları; 6 aylık %73,5 (SS:4,4), 1 yıllık %60,8 (SS:4,8), 3 yıllık %27,9 (SS:5,5) ve 5 yıllık %21,3 (SS:5,9) olarak saptandı. Beklenen medyan yaşam süresi 18 (SS:2,46) aydı (%95 CI 13,17-22,83).

Bulgular Şekil 47, Tablo 22 ve Tablo 23'te gösterilmiştir.



Şekil 47: Olguların Genel Sağkalım Kaplan-Meier Eğrisi Grafiği

Tablo 22: Olguların Beklenen Medyan Genel Sağkalım Süresi

Beklenen Medyan Genel Sağkalım Süresi (ay)	SH	95% Güven Aralığı	
		Min	Maks
18	2,46	13,17	22,83

SH: Standart Hata

Tablo 23: Olguların Genel Sağkalım Süreleri

Genel Sağkalım	% (SH)
6 aylık	%73,5 (4,4)
1 yıllık	%60,8 (4,8)
3 yıllık	%27,9 (5,5)
5 yıllık	%21,3 (5,9)

SH: Standart Hata

Eksitus olan ve sağ kalan hastaların KDM5D ekspresyon düzeyi, maksimum tümör çapları, pT, pN, metastaz, evre ve TİL oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (pT için **p=0,005**, diğer karşılaştırmalar için **p<0,001**). Eksitus olan hastaların KDM5D düzeyi, maksimum tümör çapları, pT2b, pN1 ve M1 ve üzeri evre oranları, evre IVA ve IVB alt grupları dahil olmak üzere genel grup evre IV oranları ve TİL hafif ve orta varlığı oranları sağ olan olgulara göre yüksekti. Bulgular Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24: Eksitus Durumuna Göre Olguların Klinikopatolojik Özellikleri

Özellikler		Yaşam				
		Sağ		Eksitus		p
Yaş		64,8±9,0		65,1±10,7		0,680
Ort.±SS / Min-Maks (Medyan)		50-93 (64,5)		23-90 (65)		
KDM5D		5,6±4,1		8,7±3,7		<0,001
Ort.±SS / Min-Maks (Medyan)		0-12 (4)		0-12 (9)		
Maksimum Tümör Çapı		3,1±1,6		5,1±2,2		<0,001
Ort.±SS		0,8-7,5 (3)		1,5-10 (5,1)		
Min-Maks (Medyan)						
		n	%	n	%	p
Tümör Tipi	Adenokarsinom	23	67,6	31	45,6	0,059
	Küçük hücreli karsinom	1	2,9	10	14,7	
	Skvamöz hücreli karsinom	10	29,4	27	39,7	
pT	T1b	3	8,8	4	5,9	0,005
	T1c	0	0,0	6	8,8	

	T2a	20	58,8	15	22,1	
	T2b	3	8,8	8	11,8	
	T3	6	17,6	21	30,9	
	T4	2	5,9	14	20,6	
pN	N0	24	70,6	8	11,8	<0,001
	N1	7	20,6	25	36,8	
	N2a	3	8,8	8	11,8	
	N2b	0	0,0	20	29,4	
	N3	0	0,0	7	10,3	
Metastaz	M0	30	88,2	18	26,5	<0,001
	M1a	1	2,9	17	25,0	
	M1b	3	8,8	14	20,6	
	M1c1	0	0,0	12	17,6	
	M1c2	0	0,0	7	10,3	
Evre Alt Grupları	Evre IA2	3	8,8	1	1,5	<0,001
	Evre IB	13	38,2	4	5,9	
	Evre IIA	1	2,9	0	0,0	
	Evre IIB	7	20,6	2	2,9	
	Evre IIIA	6	17,6	6	8,8	
	Evre IIIB	0	0,0	5	7,4	
	Evre IVA	4	11,8	31	45,6	
	Evre IVB	0	0,0	19	27,9	
Evre Genel Grupları	Evre I	16	47,1	5	7,4	<0,001
	Evre II-III	14	41,2	13	19,1	

	Evre IV	4	11,8	50	73,5	
TİL	Hafif	8	23,5	31	45,6	<0,001
	Orta	7	20,6	30	44,1	
	Şiddetli	19	55,9	7	10,3	
Biyopsi Bölgesi	Lingula	8	23,5	24	35,3	0,093
	Sağ akciğer üst lob	0	0,0	1	1,5	
	Sağ akciğer alt lob	4	11,8	13	19,1	
	Sağ apeks	0	0,0	3	4,4	
	Sağ akciğer majör fissür	0	0,0	1	1,5	
	Sağ akciğer orta lob	0	0,0	4	5,9	
	Sol akciğer alt lob	10	29,4	7	10,3	
	Sol akciğer hiler bölge	1	2,9	1	1,5	
	Sol akciğer üst lob	10	29,4	14	20,6	
	Sol akciğer üst ve alt lob	1	2,9	0	0,0	

TİL:Tümöre infiltrate lenfositler, SS: Standart Sapma

Hastaların eksitus risk faktörleri tek değişkenli Cox Regresyon analizinde tümör tipine bakıldığında adenokarsinoma kıyasla küçük hücreli karsinom 2,884 kat, lenf nodu tutulumuna bakıldığında pN0'a göre pN1 varlığı 4,332 kat, N2a varlığı 5,606 kat, N2b varlığı 9,896 kat, N3 varlığı 12,706 kat, metastaz durumuna bakıldığında M0'a göre M1a1 olması 3,807 kat, M1b olması 3,517 kat, M1c1 olması 5,713 kat, M1c2 olması 17,290 kat, genel evrelere bakıldığında evre I'e göre evre IV varlığı

6,955 kat, TİL varlığı değerlendirilmesinde şiddetliye kıyasla hafif olması 4,547 kat, orta olması 3,672 kat, maksimum tümör çapında bir birim artış görülmesi 1,201 kat, KDM5D ekspresyon düzeyinde bir birim artış olması 1,091 kat risk faktörü olarak saptandı. Bulgular Tablo 25’te gösterilmiştir.

Tablo 25: Olguların Eksitus Risk Faktörleri Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

	p	HR	95,0% CI	
			Min	Maks
Yaş	0,195	1,017	0,991	1,044
Tümör Tipi (Ref:Adenokarsinom)	0,013			
Skuamöz hücreli karsinom	0,063	1,637	0,973	2,753
Küçük hücreli karsinom	0,005	2,884	1,378	6,039
pT (Ref:T1b)	0,053			
T1c	0,802	1,178	0,327	4,245
T2a	0,165	0,456	0,150	1,383
T2b	0,804	1,169	0,341	4,009
T3	0,994	0,996	0,341	2,913
T4	0,529	1,430	0,469	4,355
pN (Ref:N0)	<0,001			
N1	<0,001	4,332	1,948	9,638
N2a	0,001	5,606	2,075	15,148
N2b	<0,001	9,896	4,251	23,033
N3	<0,001	12,706	4,454	36,245
M (Ref:M0)	<0,001			
M1a	<0,001	3,807	1,950	7,430
M1b	<0,001	3,517	1,738	7,115

M1c1	<0,001	5,713	2,718	12,010
M1c2	<0,001	17,290	6,573	45,481
Evre Alt Grupları (Ref:Evre IA2)	0,000			
Evre IB	0,512	0,479	0,053	4,333
Evre IIA	0,975	0,000	0,000	
Evre IIB	0,553	0,482	0,043	5,360
Evre IIIA	0,959	1,057	0,126	8,876
Evre IIIB	0,148	4,882	0,569	41,892
Evre IVA	0,266	3,111	0,422	22,949
Evre IVB	0,071	6,414	0,851	48,344
Evre Genel Grupları(Ref:Evre I)	<0,001			
Evre II-III	0,180	2,025	0,721	5,689
Evre IV	<0,001	6,955	2,758	17,539
Biyopsi bölgesi (Ref:Sağ akciğer üst lob)	0,373			
Lingula	0,725	0,697	0,093	5,204
Sağ akciğer alt lob	0,667	1,160	0,590	2,281
Sağ apeks	0,137	2,500	0,747	8,362
Sağ akciğer majör fissür düzeyi	0,687	1,511	0,203	11,250
Sağ akciğer orta lob	0,354	1,662	0,568	4,865
Sol akciğer alt lob	0,112	0,503	0,216	1,173
Sol akciğer hiler bölge	0,919	1,110	0,149	8,241
Sol akciğer üst lob	0,190	0,643	0,332	1,246
Sol akciğer üst ve alt lob	0,967	0,000	0,000	
TİL (Ref: şiddetli)	0,001			
Hafif	<0,001	4,547	1,996	10,355

Orta	0,002	3,672	1,609	8,379
Maksimum Tümör Çapı	0,001	1,201	1,078	1,339
KDM5D	0,005	1,091	1,026	1,160

TİL: Tümöre infiltrate lenfositler

Hastaların eksitus risk faktörleri tek değişkenli analizinde $p < 0,250$ saptanan değişkenlerden oluşturulan çok değişkenli Cox Regresyon analizinde evre I'e göre evre IV olmak 4,449 kat risk faktörü olarak saptandı. Bulgular Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26: Olguların Eksitus Risk Faktörleri Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Risk faktörleri	p	HR	95,0% CI	
			Min	Maks
Yaş	0,121	1,023	0,994	1,054
Tümör Tipi (Ref:Adenokarsinom)	0,488	1,049	0,916	1,201
Skumöz hücreli karsinom	0,079	2,005	0,922	4,360
Küçük hücreli karsinom	0,178	1,497	0,832	2,692
Evre (Ref:Evre I)	0,003			
Evre II-III	0,350	1,671	0,569	4,903
Evre IV	0,005	4,449	1,575	12,571
TİL (Ref: şiddetli)	0,373			
Hafif	0,164	1,949	0,761	4,992
Orta	0,215	1,791	0,713	4,502
KDM5D	0,337	1,033	0,966	1,105

TİL: Tümöre infiltrate lenfositler

Hastaların yalnızca rezeksiyon materyalinde değerlendirilen histopatolojik parametrelerine yönelik eksitus risk faktörleri tek değişkenli Cox Regresyon analizinde perinöral invazyon varlığı istatistiksel anlamlı olarak 4,830 kat risk faktörü olarak saptandı. Diğer parametreler açısından istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Bulgular Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27: Adenokarsinom ve Skuamöz Hücreli Karsinom Olgularında Rezeksiyon Materyalinde Değerlendirilen Diğer Eksitus Risk Faktörleri Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

	p	HR	95 CI	
			Min	Maks
Derece (Ref:Derece 1)	0,985			
Derece 2	0,988	0,000	0,000	
Derece 3	0,863	0,817	0,082	8,132
Tümör Fokalitesi (Ref:Unifokal)				
Multi	0,861	1,203	0,152	9,531
LVİ (Ref:Yok)				
Mevcut	0,078	2,870	0,887	9,287
PNİ (Ref:Yok)				
Mevcut	0,026	4,830	1,207	19,326
PCS (Ref:Yok)				
Mevcut	0,721	0,048	0,000	
Nekroz (Ref:Yok)				
Mevcut	0,285	2,043	0,551	7,572
Plevra İnvazyonu (Ref:Yok)	0,520			
PL1	0,516	1,566	0,405	6,057
PL2	0,230	4,060	0,411	40,075
PL3	0,241	3,909	0,401	38,135

STAS (Ref:Yok)				
Mevcut	0,072	0,300	0,081	1,115
Atelektazi-Obstrüktif Pnömoni (Ref:Yok)				
Mevcut	0,129	2,773	0,744	10,336

LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, PCS: Parankim cerrahi sınır tutulumu

4.8 OLGULARIN PROGRESYONSUZ VE HASTALIKSIZ SAĞKALIMLARI VE İLİŞKİLİ ÖZELLİKLERİ

Tablo 28: Olguların Beklenen Medyan Hastalıksız ve Progresyonsuz Sağkalım Süreleri

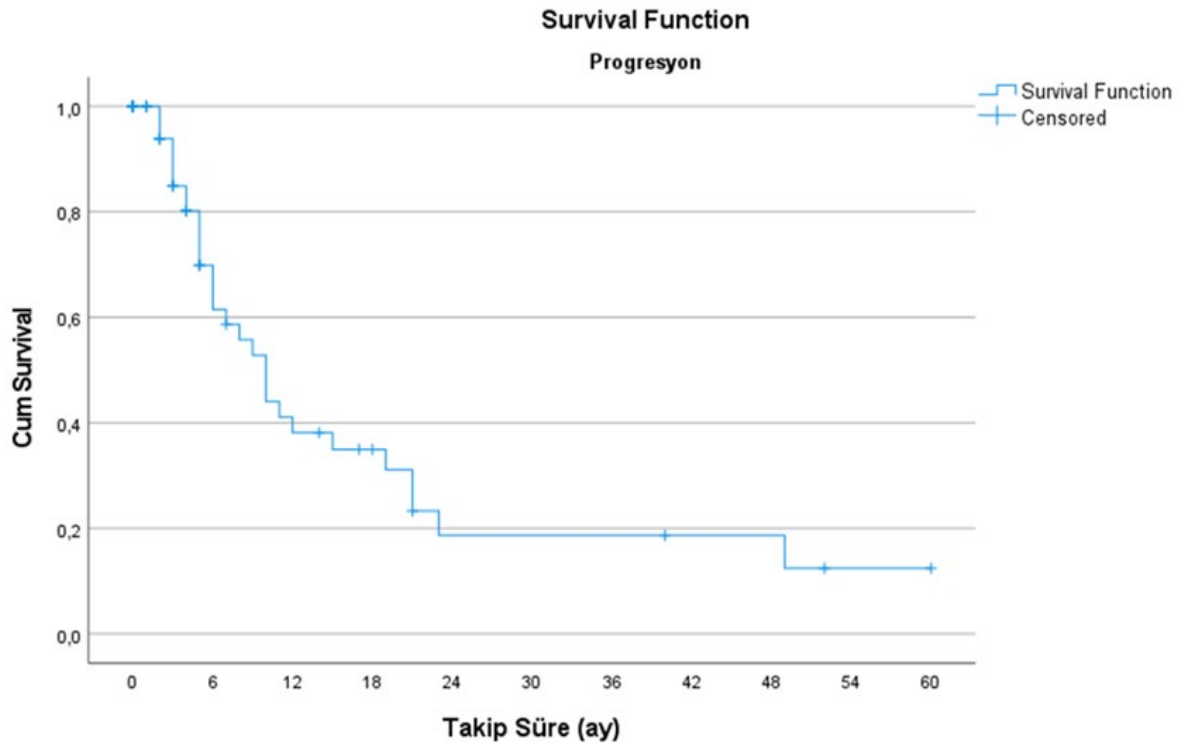
	Beklenen Medyan Süre (ay)	SH	95% CI	
			Min	Maks
Rekürrens	47	20,41	6,99	87,01
Progresyon	10	1,39	7,27	12,73

SH: Standart Hata

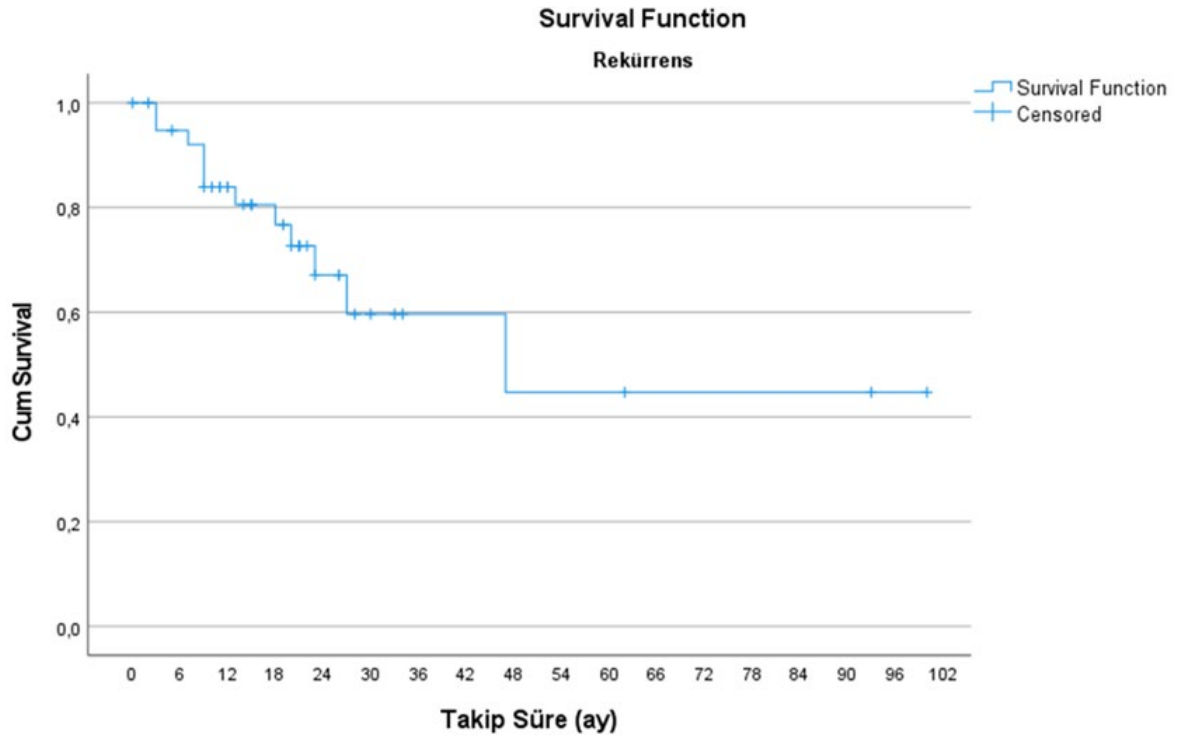
Tablo 29: Olguların Hastalıksız ve Progresyonsuz Sağkalım Süreleri

	Hastalıksız Sağkalım	Progresyonsuz Sağkalım
Süreler	% (SH)	% (SH)
6 aylık	%94,7 (3,6)	%61,5 (7,7)
1 yıllık	%83,9 (6,0)	%38,1 (8,1)
3 yıllık	%59,6 (10,7)	%18,6 (7,4)
5 yıllık	%44,7 (15,2)	%12,4 (7,1)

SH: Standart Hata



Şekil 48: Olguların Progresyonsuz Sağkalım Kaplan-Meier Eğrisi Grafiği



Şekil 49: Olguların Hastalıksız Sağkalım Kaplan-Meier Eğrisi Grafiği

Cerrahi rezeksiyon ile kür olan olgularda HS oranları; 6 aylık %94,7 (SS:3,6), 1 yıllık %83,9 (SS:6,0), 3 yıllık %59,6 (SS:10,7) ve 5 yıllık %44,7 (SS:15,2) olarak saptandı. Beklenen medyan HS süresi 47 (SS:20,41) aydı (%95 CI 6,99-87,01)

Kür olmamış olgularda(trucut biyopsi ile tanı anında veya cerrahi rezeksiyon sırasında metastazı olan hastalar) PS oranları; 6 aylık %61,5 (SS:7,7), 1 yıllık %38,1 (SS:8,1), 3 yıllık %18,6 (SS:7,4) ve 5 yıllık %12,4 (SS:7,1) olarak saptandı. Beklenen medyan PS süresi 10 ay (SS:1,39) aydı (%95 CI 7,27-12,73)

Bulgular Tablo 28, Tablo 29, Şekil 48 ve Şekil 49’da gösterilmiştir.

Örnekleme büyüklüğü kaynaklı limitasyonlar nedeniyle rekürrens veya progresyon varlığı hem beraber hem ayrı ayrı değerlendirildi.

4.8.1 Rekürrens veya Progresyon Açısından Birlikte Değerlendirme

Rekürrens/progresyon varlığına göre olgular incelendiğinde hastaların pT, pN ve evre alt ve genel grupları oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı **p=0,004 p=0,005 p=0,020 p=0,017**). Rekürrens veya progresyon gösteren hastalarda maksimum tümör çapı ve pN2b oranları daha yüksekti. pN0 ve evre IB dahil olmak üzere evre I oranları daha düşüktü.

Bulgular Tablo 30’da gösterilmiştir.

Tablo 30: Rekürrens veya Progresyon Varlığına Göre Olguların Klinikopatolojik Özellikleri

Özellikler	Rekürrens/Progresyon		
	Yok	Var	p
Yaş Ort.±SS / Min-Maks (Medyan)	66,2±9,8 50-93 (64,5)	63,3±10,4 23-80 (65)	0,471
KDM5D Ort.±SS / Min-Maks (Medyan)	7,5±4,0 0-12 (7)	8,0±4,3 0-12 (9)	0,528

Maksimum Tümör Çapı		3,9±2,2		5,1±2,1		0,004
Ort.±SS		0,8-10 (3,5)		1,5-9,5 (5)		
Min-Maks (Medyan)						
		n	%	n	%	p
Tümör Tipi	Adenokarsinom	34	56,7	20	47,6	0,262
	Küçük hücreli karsinom	4	6,7	7	16,7	
	Skuamöz hücreli karsinom	22	36,7	15	35,7	
pT	T1b	5	8,3	2	4,8	0,094
	T1c	2	3,3	4	9,5	
	T2a	26	43,3	9	21,4	
	T2b	7	11,7	4	9,5	
	T3	13	21,7	14	33,3	
	T4	7	11,7	9	21,4	
pN	N0	26	43,3	6	14,3	0,005
	N1	15	25,0	17	40,5	
	N2a	8	13,3	3	7,1	
	N2b	7	11,7	13	31,0	
	N3	4	6,7	3	7,1	
M	M0	31	51,7	17	40,5	0,221
	M1a	12	20,0	6	14,3	
	M1b	8	13,3	9	21,4	
	M1c1	4	6,7	8	19,0	
	M1c2	5	8,3	2	4,8	

Evre Alt Grupları	Evre IA2	3	5,0	1	2,4	0,020
	Evre IB	15	25,0	2	4,8	
	Evre IIA	0	0,0	1	2,4	
	Evre IIB	7	11,7	2	4,8	
	Evre IIIA	5	8,3	7	16,7	
	Evre IIIB	1	1,7	4	9,5	
	Evre IVA	20	33,3	15	35,7	
	Evre IVB	9	15,0	10	23,8	
Evre Genel Grupları	Evre I	18	30,0	3	7,1	0,017
	Evre II-III	13	21,7	14	33,3	
	Evre IV	29	48,3	25	59,5	
TİL	Hafif	22	36,7	17	40,5	0,448
	Orta	20	33,3	17	40,5	
	Şiddetli	18	30,0	8	19,0	
Biyopsi Bölgesi	Lingula	19	31,7	13	31,0	0,444
	Sağ akciğer üst lob	0	0,0	1	2,4	
	Sağ akciğer alt lob	9	15,0	8	19,0	
	Sağ apeks	1	1,7	2	4,8	
	Sağ akciğer majör fissür düzeyi	0	0,0	1	2,4	
	Sağ akciğer orta lob	2	3,3	2	4,8	
	Sol akciğer alt lob	13	21,7	4	9,5	

Sol akciğer hiler bölge	2	3,3	0	0,0
Sol akciğer üst lob	14	23,3	10	23,8
Sol akciğer üst lob ve alt lob	0	0,0	1	2,4

TİL: Tümöre infiltrate lenfositler, SS: Standart Sapma

Hastaların Rekürrens/progresyon risk faktörleri tek değişkenli Cox Regresyon Analizinde adenokarsinoma göre küçük hücreli karsinom 4,809 kat, pN0'a göre pN1 4,867 kat, pN2a 4,129 kat, pN2b 15,582 kat, pN3 37,214 kat, metastaz durumu M0'a göre M1b 2,758 kat, M1c1 3,777 kat, M1c2 8,201 kat, evre genel gruplarında evrel'e göre evre II-III 4,557 kat, evre IV 7,879 kat, biyopsi bölgesi sağ akciğer üst loba kıyasla sağ akciğer apeks olması 19,255 kat, sağ akciğer majör fissür düzeyi olması 9,352 kat, TİL incelemesinde şiddetliye göre hafif olması 2,923 kat, maksimum tümör çapında bir birim artış ise 1,264 kat risk faktörü olarak saptandı. Bulgular Tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 31: Olguların Rekürrens veya Progresyon Risk Faktörleri Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Risk Faktörleri	p	HR	95% CI	
			Min	Maks
Yaş	0,947	1,001	0,969	1,034
Tümör Tipi (Ref:adenokarsinom)	0,003			
Skumöz hücreli karsinom	0,157	1,629	0,828	3,204
Küçük hücreli karsinom	0,001	4,809	1,933	11,961
pT (Ref:T1b)	0,016			
T1c	0,457	1,911	0,347	10,533
T2a	0,338	0,467	0,098	2,220

T2b	0,943	1,067	0,178	6,412
T3	0,746	1,282	0,285	5,768
T4	0,319	2,192	0,468	10,258
pN (Ref:N0)	<0,001			
N1	0,001	4,867	1,910	12,405
N2a	0,047	4,129	1,017	16,759
N2b	0,000	15,582	5,588	43,445
N3	0,000	37,214	8,148	169,968
M (Ref:M0)	0,005			
M1a	0,179	1,899	0,746	4,834
M1b	0,014	2,758	1,223	6,222
M1c1	0,002	3,777	1,613	8,845
M1c2	0,009	8,201	1,708	39,383
Evre Alt Grupları (Ref:Evre IA2)	0,003			
Evre IB	0,261	0,250	0,022	2,798
Evre IIA	0,825	1,372	0,083	22,645
Evre IIB	0,664	0,586	0,053	6,519
Evre IIIA	0,653	1,621	0,198	13,286
Evre IIIB	0,093	6,642	0,729	60,501
Evre IVA	0,441	2,225	0,291	17,036
Evre IVB	0,183	4,082	0,514	32,436
Evre Genel Grupları (Ref:Evre I)	0,002			
Evre II-III	0,017	4,557	1,307	15,882
Evre IV	0,001	7,879	2,366	26,240
Biyopsi Bölgesi				
(Ref:Sağ akciğer üst lob)	0,017			

Lingula	0,510	1,992	0,256	15,465
Sağ akciğer alt lob	0,582	1,284	0,528	3,124
Sağ akciğer apeks	0,001	19,255	3,640	101,858
Sağ akciğer majör fissür düzeyi	0,040	9,352	1,111	78,760
Sağ akciğer orta lob	0,389	1,933	0,432	8,653
Sol akciğer alt lob	0,256	0,521	0,169	1,604
Sol akciğer hiler bölge	0,977	0,000	0,000	
Sol akciğer üst lob	0,675	0,838	0,367	1,914
Sol akciğer üst lob ve alt lob	0,326	2,809	0,358	22,035
TİL (Ref: Şiddetli)	0,045			
Hafif	0,013	2,923	1,255	6,808
Orta	0,074	2,154	0,928	5,002
Maksimum Tümör Çapı	0,001	1,264	1,101	1,452
KDM5D Düzeyi	0,160	1,055	0,979	1,137

TİL: Tümöre infiltrate lenfositler

Hastaların rekürrens/progresyon risk faktörleri tek değişkenli analizlerinde $p<0,250$ saptanan değişkenlerden oluşturulan çok değişkenli Cox Regresyon analizinde tümör tipi adenokarsinoma göre küçük hücreli karsinom 10,165 kat, biyopsi bölgesi sağ akciğer üst loba göre sağ akciğer apeks 24,847 kat, sağ akciğer majör fissür düzeyi 14,354 kat, sol akciğer üst lob-alt lob beraberliği 15,312 kat risk faktörü olarak saptandı.

Bulgular Tablo 32’de gösterilmiştir.

Tablo 32: Olguların Rekürrens veya Progresyon Risk Faktörleri Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Risk Faktörleri	p	HR	95% CI	
			Min	Maks
Tümör Tipi (Ref:Adenokarsinom)	0,162	1,140	0,949	1,369
Skvamöz hücreli karsinom	0,078	2,400	0,905	6,364
Küçük hücreli karsinom	<0,001	10,165	2,981	34,657
Evre Alt Grupları (Ref:Evre I)	0,116			
Evre II-III	0,218	2,829	0,540	14,812
Evre IV	0,056	5,170	0,962	27,789
Biyopsi Bölgesi (Ref:sağ akciğer üst lob)	0,004			
Lingula	0,338	4,218	0,222	80,259
Sağ akciğer alt lob	0,724	1,232	0,388	3,913
Sağ apeks	0,001	24,847	3,770	163,764
Sağ akciğer majör fissür düzeyi	0,021	14,354	1,483	138,909
Sağ akciğer orta lob	0,498	0,536	0,088	3,257
Sol akciğer alt lob	0,938	0,949	0,256	3,525
Sol akciğer hiler bölge	0,970	0,000	0,000	
Sol akciğer üst lob	0,233	0,546	0,202	1,476
Sol akciğer üst lob ve alt lob	0,034	15,312	1,233	190,151
TİL (Ref: şiddetli)	0,487			
Hafif	0,251	2,018	0,609	6,690
Orta	0,294	1,869	0,581	6,013
KDM5D Düzeyi	0,786	1,013	0,920	1,116

TİL: Tümöre infiltrate lenfositler

4.8.2 Rekürrens ve Progresyon Açısından Ayrı Değerlendirme

Rekürrens olan hastaların maksimum tümör çapı, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,005$). Olguların KDM5D dahil olmak üzere rekürrens ve progresyon açısından değerlendirilen diğer hiçbir klinikopatolojik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulgular Tablo 33'te gösterilmiştir.

Tablo 33: Olguların Rekürrens ve Progresyon İçin Değerlendirilen Klinikopatolojik Özellikleri

Özellikler		Rekürrens					Progresyon				
		Yok		Var		p	Yok		Var		p
Yaş		65,0		66,8		0,478	67,2		61,9		0,207
Ort.±SS		±9,5		±7,2			±10,0		±11,3		
Min-Maks		50-93		58-80			50-90		23-80		
(Medyan)		(65,5)		(66)			(64)		(64,5)		
KDM5D		5,5		5,3		0,742	9,2		9,0		0,785
Ort.±SS		±3,7		±4,7			±3,5		±3,7		
Min-Maks		0-12		1-12			2-12 (12)		0-12		
(Medyan)		(6)		(4)					(9)		
Maksimum Tümör Çapı		2,9		4,7		0,005	4,8		5,3		0,367
Ort.±SS		±1,8		±2,1			±2,0		±2,1		
Min-Maks		0,8-8		1,5-9,5			1,5-10		1,8-8,6		
(Medyan)		(2,35)		(4,35)			(5)		(5,1)		
		n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
Tümör Tipi	Adeno karsinom	18	64,3	6	50,0	0,311	16	50,0	14	46,7	0,494
	Küçük hücreli karsinom						4	12,5	7	23,3	
	Skuamöz hücreli karsinom	10	35,7	6	50,0		12	37,5	9	30,0	
pT	T1b	3	10,7	1	8,3		2	6,3	1	3,3	0,645

	T1c					0,099	2	6,3	4	13,3	
	T2a	19	67,9	4	33,3		7	21,9	5	16,7	
	T2b						7	21,9	4	13,3	
	T3	4	14,3	5	41,7		9	28,1	9	30,0	
	T4	2	7,1	2	16,7		5	15,6	7	23,3	
pN	N0	22	78,6	6	50,0	0,157	4	12,5	0	0,0	0,064
	N1	5	17,9	5	41,7		10	31,3	12	40,0	
	N2a	1	3,6	1	8,3		7	21,9	2	6,7	
	N2b						7	21,9	13	43,3	
	N3						4	12,5	3	10,0	
M	M0	28	100,0	12	100,0	1,000	3	9,38	5	16,7	0,414
	M1a	0	0,0	0	0,0		12	37,5	6	20,0	
	M1b						8	25,0	9	30,0	
	M1c1						4	12,5	8	26,7	
	M1c2						5	15,6	2	6,7	
Evre Alt Grup	Evre IA2	3	10,7	1	8,3	0,053	0	0,0	0	0,0	0,667
	Evre IB	15	53,6	2	16,7						
	Evre IIA	0	0,0	1	8,3						
	Evre IIB	6	21,4	2	16,7		1	3,1	0	0,0	
	Evre IIIA	4	14,3	5	41,7		1	3,1	2	6,7	
	Evre IIIB	0	0,0	1	8,3		1	3,1	3	10,0	
	Evre IVA	0	0,0	0	0,0		20	62,5	15	50,0	
	Evre IVB						9	28,1	10	33,3	

Evre Genel Grup	Evre I	18	64,3	3	25,0	0,056	0	0,0	0	0,0	0,462
	Evre II-III	10	35,7	9	75,0		3	9,4	5	16,7	
	Evre IV	0	0,0	0	0,0		29	90,6	25	83,3	
TİL	Hafif	4	14,3	2	16,7	0,893	18	56,2	15	50,0	1,000
	Orta	8	28,6	4	33,3		12	37,5	13	43,3	
	Şiddetli	16	57,1	6	50,0		2	6,25	2	6,7	
Biyopsi Bölgesi	Sağ akciğer üst lob	10	35,7	4	33,3	0,457	9	21,4	9	30,0	0,381
	Lingula	0	0,0	1	8,3						
	Sağ akciğer alt lob	5	17,9	1	8,3		4	9,5	7	23,3	
	Sağ akciğer apeks						1	2,4	2	6,7	
	Sağ akciğer majör fissür düzeyi						0	0,0	1	3,3	
	Sağ akciğer orta lob						2	4,76	2	6,7	
	Sol akciğer alt lob	7	25,0	3	25,0		6	14,3	1	3,3	
	Sol akciğer hiler						2	4,76	0	0,0	

Sol akciğer üst lob	6	21,4	2	16,7	8	19,0	8	26,7
Sol akciğer üst ve alt lob	0	0,0	1	8,3	10	23,8	9	30,0

TİL: Tümörü infiltre lenfositler, SS: Standart Sapma

Olguların rekürrens risk faktörleri tek değişkenli Cox Regresyon analizinde yalnızca maksimum tümör çapının bir birim artması 1,341 kat(**p=0,033**), progresyon risk faktörleri tek değişkenli Cox Regresyon analizinde adenokarsinoma kıyasla küçük hücreli karsinom tümör tipi olması 2,745 kat(**p=0,042**), biyopsi bölgesinin sağ akciğer üst lob referans alındığında sağ apeks olması 16,689 kat(**p=0,002**) risk faktörü olarak saptandı. Olguların çok değişkenli Cox regresyon analizi için istatistiksel anlamlı model oluşturulamadı. Bulgular Tablo 34’te gösterilmiştir.

Tablo 34: Olguların Rekürrens ve Progresyon için Risk Faktörleri Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Risk faktörleri	Rekürrens				Progresyon			
	p	HR	95% CI		p	HR	95% CI	
			Min	Maks			Min	Maks
Yaş	0,310	1,032	0,971	1,096	0,665	1,009	0,970	1,049
Tümör Tipi (Ref:Adenokarsinom)	0,308				0,105			
Skumöz hücreli karsinom	0,308	1,812	0,578	5,684	0,156	1,889	0,784	4,549
Küçük hücreli karsinom					0,042	2,745	1,036	7,271

pT	0,182				0,469				
	T2a	0,296	0,300	0,031	2,871	0,971	0,961	0,108	8,544
	T2b	0,968	1,046	0,115	9,493	0,966	1,046	0,130	8,433
	T3	0,717	1,565	0,139	17,644	0,638	1,662	0,201	13,76
	T1b					0,967	1,047	0,116	9,491
	T1c					0,161	7,845	0,440	139,7
	T2a					0,647	0,588	0,061	5,684
pN (Ref:N0)	0,104				0,033				
	N1	0,089	2,804	0,854	9,204	0,903			
	N2a	0,098	6,545	0,706	60,635	0,907			
	N2b					0,894			
	N3					0,886			
M (Ref:M0)					0,491				
	M1a					0,442	0,621	0,185	2,091
	M1b					0,831	0,886	0,293	2,678
	M1c1					0,724	1,228	0,392	3,844
	M1c2					0,269	2,659	0,470	15,04
Evre Alt Grupları	0,095				0,445				
	(Ref:Evre IA2)								
	Evre IB	0,195	0,196	0,017	2,308				
	Evre IIA	0,834	0,730	0,038	13,900				
	Evre IIB	0,618	0,537	0,046	6,214	0,985	0,000	0,000	

Evre IIIA	0,895	1,160	0,128	10,497	0,479	0,573	0,123	2,677
Evre IIIB	0,126	10,472	0,516	212,666	0,540	1,508	0,406	5,597
Evre IVA					0,146	0,550	0,245	1,232
Evre Genel Grupları								
(Ref:Evre I)	0,061				0,881			
Evre II-III	0,061	3,493	0,943	12,944	0,881	1,077	0,405	2,867
Biyopsi Bölgesi								
	0,275				0,096			
Lingula	0,222	4,104	0,426	39,557				
Sağ akciğer alt lob	0,460	0,429	0,046	4,041	0,307	1,728	0,605	4,935
Sol akciğer alt lob	0,560	0,625	0,129	3,032	0,784	0,745	0,091	6,092
Sol akciğer üst lob	0,311	0,408	0,072	2,310	0,791	1,139	0,434	2,992
Sol akciğer üst ve alt lob	0,160	5,176	0,522	51,281				
Sağ apeks					0,002	16,689	2,777	100,305
Sağ akciğer majör fissür düzeyi					0,070	7,709	0,846	70,225
Sağ akciğer orta lob					0,683	1,380	0,294	6,478
Sol akciğer hil bölgesi					0,982	0,000	0,000	
TİL (Ref: Şiddetli)								
	0,887				0,752			
Hafif	0,849	1,169	0,234	5,848	0,993	0,994	0,224	4,412
Orta	0,626	1,371	0,386	4,871	0,708	0,748	0,163	3,427
Maksimum Tümör Çapı	0,033	1,341	1,024	1,755	0,260	1,108	0,927	1,323

KDM5D	0,637	0,966	0,836	1,116	0,814	1,012	0,919	1,114
--------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

TİL: Tümörü infiltre lenfositler

Rezeksiyon uygulanan adenokarsinom ve SHK hastalarında rekürrens ve progresyon açısından değerlendirilen klinikopatolojik özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bulgular Tablo 35’te gösterilmiştir.

Tablo 35: Rezeksiyon Uygulanan Adenokarsinom ve Skuamöz Hücreli Karsinom Olgularında Rekürrens ve Progresyon İçin Değerlendirilen Klinikopatolojik Özellikler

		Rekürrens					Progresyon				
		Yok		Var			Yok		Var		
Risk Faktörleri		n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
Derece	Derece 1	3	16,7	0	0,0	0,538	1	50,0			-
	Derece 2	1	5,6	1	16,7		1	50,0			
	Derece 3	14	77,8	5	83,3						
SHK Tümör Paterni	Keratinize	6	66,7	4	66,7	1,000	0	0,0	1	100	1,000
	Non-keratinize	4	33,3	2	33,3		0	0,0	0	0,0	
Tümör Fokalitesi	Multifokal	3	10,7	0	0,0	0,551					-
	Unifokal	25	88,3	12	100		2	100	1	100	
LVİ	Mevcut	7	25,0	6	50,0	0,154	0	0,0	1	100	0,333
	Yok	21	75,0	6	50,0		2	100	0	0,0	
PNİ	Mevcut	2	7,1	2	16,7	0,570	0	0,0	1	100	0,333
	Yok	26	92,9	10	83,3		2	100	0	0,0	
PCS	Mevcut	0	0,0	1	8,3	0,300					-
	Yok	28	100	11	91,7		2	100	1	100	

Nekroz	Mevcut	20	71,4	7	58,3	0,476	0	0,0	1	100	0,333
	Yok	8	28,6	5	41,7		2	100	0	0,0	
Plevra İnvazyonu	PL1	16	59,3	5	41,7	0,157	1	50,0	1	100	1,000
	PL2	2	7,4	0	0,0						
	PL3	0	0,0	2	16,7						
	Yok	10	33,3	5	41,7		1	50,0	0	0,0	
STAS	Mevcut	17	60,7	4	33,3		1	50,0	0	0,0	1,000
	Yok	11	39,3	8	66,7	0,170	1	50,0	1	100	
Atelektazi Obstrüktif pnömoni	Mevcut	1	3,6	2	16,7	0,209	1	50,0	0	0,0	1,000
	Yok	27	96,4	10	83,3		1	50,0	1	100	

SHK: Skuamöz hücreli karsinom, LVI: Lenfovasküler invazyon, PNI: perinöral invazyon, PCS: Parankim cerrahi sınır tutulumu STAS: hava boşluklarında yayılım

Rekürrens için atelektazi-obstrüktif pnömoni olmayanlara göre mevcut olması 4,978 kat risk faktörü olarak sınırda anlamlılıkla saptandı (**p=0,046**). Adenokarsinom ve SHK hastalarında değerlendirilen diğer rekürrens ve progresyon risk faktörleri tek değişkenli Cox Regresyon analizlerinde risk faktörü saptanmadı.

Bulgular Tablo 36'da gösterilmiştir.

Tablo 36: Rezeksiyon Uygulanan Adenokarsinom ve Skuamöz Hücreli Karsinom Olgularında Değerlendirilen Rekürrens ve Progresyon Risk Faktörleri Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizleri

Rekürrens					Progresyon			
Risk faktörleri	95 CI				95 CI			
	p	HR	Min	Maks	p	HR	Min	Maks
Grade (Ref:Derece 1)	0,994							
Derece 2	0,973							
Derece 3	0,973							
Tümör Fokalitesi (Ref:Uni)								
Multifokal	0,584	0,044	0,000	3149,322				
LVI (Ref:Yok)								
Mevcut	0,123	2,442	0,784	7,607	0,582	169,480	0,000	
PNİ (Ref:Yok)								
Mevcut	0,127	3,436	0,703	16,797	0,582	169,480	0,000	
PCS (Ref:Yok)								
Mevcut	0,473	2,144	0,267	17,234				
Nekroz (Ref:Yok)								
Mevcut	0,786	0,852	0,267	2,715	0,582	169,480	0,000	

Plevra								
İnvazyonu								
(Ref:Yok)	0,134				0,681			
PL1	0,901	0,920	0,247	3,430	0,681	38,408	0,000	
PL2	0,988	0,000	0,000					
PL3	0,037	6,413	1,119	36,763				
STAS								
(Ref:Yok)								
Mevcut	0,196	0,449	0,134	1,512	0,681	0,026	0,000	
Atelektazi- Obstrüktif Pnömoni								
(Ref:Yok)								
Mevcut	0,046	4,978	1,032	24,016	0,681	0,026	0,000	

LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: perinöral invazyon, PCS: Parankim cerrahi sınır tutulumu STAS: hava boşluklarında yayılım

5. TARTIŞMA

Akciğer gelişimi ve fonksiyonu cinsiyet hormonlarına maruziyetten etkilenmektedir (8). Akciğer hastalıklarının insidansı, progresyonu ve tedavi sonuçları bu hormon etkilerine göre önemli farklılıklar göstermektedir. Gen ekspresyonu cinsiyet hormonlarından geniş ölçüde etkilenir ve öncelikle dokuya özgüdür. Kadınlar arasında sigara kullanımının artmasıyla birlikte, akciğer kanseri görülme oranlarında cinsiyetler arasındaki fark azalmaktadır. Bu eğilime rağmen, erkekler hala daha yüksek akciğer kanseri oranına ve daha kötü sağkalım oranına sahiptir (8). Son çalışmalar, Y kromozomu üzerinde bulunan bir gen olan KDM5D'yi bir tümör baskılayıcı olarak da tanımlamıştır (4). Birkaç alandan(domain) oluşan KDM5 demetilaz ailesi, H3K4'ten di- ve trimetil gruplarını demetilaz aktivitesiyle çıkartır (7). Oksijen, α -ketoglutarat ve C vitamini, izoformların spesifik kosubstratlarıdır. Demetilasyon aracılığıyla posttranslasyonel modifikasyonlar yaparlar. Tümörigenez, transkripsiyonel adaptasyon ve hücre ortamdan etkilenen epigenetik değişikliklerde potansiyel rolleri olabileceği düşünülmektedir. KDM5 aile üyeleri önemli ölçüde homoloji paylaşırsa da, her birinin benzersiz fizyolojik/patolojik rolleri vardır. Bu benzersiz rolleri yansıtır nitelikte de çalışmamızdaki en çarpıcı durum, düşük ekspresyonun olumsuz klinikopatolojik ve sağkalım parametreleriyle ilişkili olabileceği hipotezimizin tam karşısı sonuçlar elde etmemizdir.

KDM5D lokusunu içeren Y kromozomunun tamamen veya kısmen kaybı, erkeklerde prostat kanseri, BHRHK ve akciğer kanserinde kaydedilmiştir ve azalmış KDM5D ekspresyonu daha kötü sonuçlarla bağlantılı gösteren bulgular mevcuttur (6, 68, 69). Kolorektal ve gastrik kanserlerde de daha düşük ekspresyon seviyeleri gösterilmiştir (11, 70). Yedi kanser tipinin incelendiği 2423 erkek olgunun sağkalım analizinde prognostik bir belirteç olarak düşük KDM5D düzeyi, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomunda ve hepatoselüler karsinomda en anlamlı ilişkiyi göstermiştir (8). KDM5 demetilazların normal hücre işlevselliğini düzenlemedeki ve tümör mikroçevresini değiştirmedeki rolleri akciğer kanserinde, özellikle de KHDAK'de tam olarak tanımlanmamıştır (7). Araştırmalar, KDM5 ailesinin epigenetik tedaviler için umut verici bir hedef olabileceğini göstermektedir, ancak akciğer kanserindeki kesin rolleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır (7).

Erkek hastalar yaşlandıkça ve tütün dumanına maruz kaldıkça, periferik kandaki Y kromozomunun mozaik kaybı önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Bu kayıp, hastalık ve kansere bağlı mortalite olasılığını artırmaktadır (8). Tumor KDM5D eksikliğinin sağkalım üzerindeki olumsuz etkisi, periferik kanda Y kromozomunun mozaik kaybı ile görülen zararlı etkileri yansıtmaktadır (8). Aşağı doğru regüle edilmiş KDM5D, hücre döngüsünün artmasına, H3K4me3 metilasyon seviyelerini yükselterek genomik kararsızlığa ve DNA replikasyon stresine ve durmuş replikasyon çatallarının agregasyonuna neden olur (6). Sonuç olarak bu değişim G2/M kontrol noktası düzenleyicisini yukarı doğru regüle eder ve DNA hasar yanıt kinazı ATR tetiklenmesine yol açmaktadır. Bu bulgular, KDM5D seviyeleri ile DNA hasarı ve onarım yollarını hedefleyen kemoterapötikler arasında olası bir etkileşime işaret etmektedir (8). ATR inhibitör bileşikler, terapötik olarak kullanılmak üzere erken aşama klinik çalışma süreçlerindedir (8).

Akciğer kanseri için terapötik kararlara yardımcı olacak biyobelirteçlere ihtiyaç olduğu kabul edilmektedir. KDM5D gibi Y kromozomu genlerindeki eksikliğin, benzersiz ilerleme ve sağkalım modellerine sahip bir erkek hasta alt grubunu tanımlayabileceği ve ayrıca ATR hedefli tedavilere karşı değişen duyarlılığı potansiyel olarak ön görebileceği düşünülmektedir. KDM5D dahil olmak üzere KDM genlerinin immün regülasyondaki rolünün giderek daha fazla tanındığı göz önüne alındığında, Y kromozomu durumunun immünoterapi sonuçlarını etkileyeceği dikkati çekmiştir. Bu nedenle, KDM5D gen nakavtı ve re-ekspresyonunu inceleyen yeni araştırmalar yanı sıra İHK'sel olarak KDM5D'yi saptayan boyaların validasyonu için de çalışmalar gerektiği öne sürülmüştür (8).

Soğuk tümör olmaları yanı sıra, SHK'de hedeflenebilir sürücü değişikliklerin azlığı da göz önüne alındığında, KDM5D kaybı gösteren olguların ATR inhibisyonu tedavisi için aday olabilecekleri düşünülmüştür (9). Bu kayıp sonucu tetiklenen ATR sinyali ve beraberinde KDM5D ekspresyonunu azalması, tümör hücresi ölümünü indüklemek için yeni bir terapötik yol olarak öne sürülmüştür. Akciğer kanseri tedavisi için ATR inhibitörleri ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından henüz onaylanmamıştır. KHDAK ve nükseden KHAK dahil olmak üzere ilerlemiş tümörler için klinik çalışmalar yapılmıştır. Sonuçlar, gelecekteki çalışmaların ilgili biyobelirteçler tarafından tanımlanan hasta popülasyonlarına öncelik vermesi gerektiğini

göstermektedir. KHDAK tedavisi, klinik olarak eyleme geçirilebilir genomik değişikliklerin tanımlanmasıyla dönüşüme uğramıştır. Benzer şekilde, KHAK için ASCL1, NEUROD1 ve POU2F3 gibi transkripsiyon faktörü temelli yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Buna karşın, SHK için hedefe yönelik terapötik gelişmeler henüz kısıtlı kalmaktadır. Çalışmamız bu noktada yalnızca SHK olguları için değil, tüm tümör tiplerinde tedaviye uygun olabilecek hastaları daha maliyet etkin öngörme amacıyla İHK'sel çalışma üzerine planlanmıştır.

Hao ve arkadaşları 586 adenokarsinom, 511 SHK olgusu ve 111 normal akciğer dokusundan meydana gelen TCGA veri setinin analizinde, adenokarsinomda tümör ve komşu dokular arasında anlamlı bir mRNA ekspresyon farkı kaydedilmemesine rağmen, SHK'de KDM5A ekspresyonunda belirgin bir varyasyon olduğunu ortaya koymuşlardır (7). Ayrıca, KDM5A mRNA seviyelerinin önemli ölçüde aşırı eksprese edildiği ve gen alterasyonlarının en sık (%25) SHK'de meydana geldiği görülmüştür. Adenokarsinom ve SHK'de KDM5B/C'nin yüksek ekspresyon seviyeleri ve önemli gen mutasyonları gözlenmiş, bu da bağlamla ilişkili bir şekilde onkojenik potansiyellerini vurgulamıştır. “Tumor Immune Estimation Resource” veri setindeki bir diğer önemli sonuç, KHDAK'de KDM5A/B/C ekspresyonu ile immün hücre infiltrasyon düzeyleri arasındaki pozitif ilişkidir, ancak KDM5D için istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu bağlantının moleküler mekanizmalarının anlaşılması için tümör mikroçevresinin daha fazla araştırılması önerilmiştir. Çalışmamızda ise yüksek(>8) KDM5D İHK ekspresyonu gösteren olguların hafif-orta derecede TİL barındırma oranları düşük ekspresyon gösteren olgulardan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksektir. “GEPIA-Gene Expression Profiling Interactive Analysis” internet aracı kullanılarak yapılan TCGA veri seti analizinde, KHDAK'de KDM5D mutasyonlarının ailenin diğer üyelerinden daha az görüldüğü tespit edilmiş ve yüksek KDM5D ekspresyonu, lenfatik tutulumdan bağımsız olarak adenokarsinom ve SHK vakalarında daha kötü PS ve GS ile ilişkilendirilmiştir (7). Buna karşın, düşük KDM5A/B/C ekspresyonu azalmış GS ile bağlantılı bulunmuş ve bu durumda KDM5A/B/C/D için farklı prognostik roller olduğunu öne sürmüşlerdir. Analizlerimizde de benzer şekilde yüksek KDM5D ekspresyonu gösteren vakaların GS süreleri anlamlı olarak daha düşüktür, öte yandan HS ve PS oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bahsedilen bulguların aksine, KDM5 ailesi aracılı

lizin metilasyonunun tümör inhibisyonuna etki mekanizması olarak, KDM5D'nin p38 α 'yı demetile ederek KHDAA gelişimini ve migrasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (71). P38 α 'nın K165'teki metilasyonunun akciğer kanseri gelişimi için önemli vurgulanmıştır. Sonuçlar, KDM5D'nin hiperaktif p38 α 'ya sahip tümörler için terapötik bir hedef olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, p38 α metilasyon durumu ve KDM5D ekspresyon seviyeleri potansiyel biyobelirteçler olarak önerilmiştir.

Saffron ve arkadaşlarının çalışmasında, tüm ekzom sekanslama ve polimeraz zincir reaksiyonu(PZR) ile incelenen adenokarsinom ve SHK tanılı 124 olguda temel prognostik ve epidemiyolojik faktörler ayarlandıktan sonra, tümör KDM5D ekspresyonu önemli ölçüde azalmış olan erkek hastaların, normal ekspresyon gösteren kadın ve erkek olgulara kıyasla daha yüksek bir rölatif mortalite riski sergilediği tespit edilmiştir(8). Ayrıca, “Kaplan Meier Plotter” (<http://kmplot.com/analysis/>) platformunda sunulan mRNA gen çipleri veri seti incelendiğinde aşağı doğru regüle tümör KDM5D mRNA ekspresyonu erkeklerde kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Tüm bu analizler sonucunda, akciğer malign tümör dokularında cinsiyetle ilişkili transkripsiyon ağının önemli ölçüde bozulduğu, kısmi Y kromozomu kaybı ve yaygın otozomal DNA hipometilasyonu olduğu gözlemlenmiştir. Aksine, çalışmamızda yüksek ekspresyon skoru daha büyük maksimum tümör çapı, pN1 ve üzeri, met1 ve üzeri tutulum, evre IVA ve IVB gibi olumsuz parametreler ile ilişkilidir ve olgular daha kötü GS göstermektedir. Söz konusu transkripsiyon ağının incelenmesinde, normal akciğer dokusunda cinsiyet ile de yakından bağlantılı olan, adenokarsinom ve SHK'nin bir alt kümesinde alterasyon gösteren bir gen ortak ekspresyon ağı keşfedildiği bildirilmiştir (8). KDM5D, bu ortamda kilit bir epigenetik düzenleyici olarak cinsel açıdan dimorfik gen düzenlemesinde yer almıştır. AR aracılığıyla immün hücrelerdeki cinsel dimorfizmi potansiyel olarak etkilediği düşünülmüştür. Tümör KDM5D eksikliğinin negatif prognostik bir gösterge olarak rolü ve cinsiyetler arası farktan sorumlu faktörlerinden biri olabileceği öne sürülmüştür.

FİSH ve damlacıklı dijital PZR ile KDM5D kopya sayısı kaybı tespit edilen 173 erkek SHK olgusunda klinikopatolojik ilişkiler incelendiğinde, kayıp sergileyen olguların yüksek stromal içerik, lenf nodu metastazı ve ileri patolojik evre ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (9). Bizim bulgularımızda yüksek ekspresyon düzeyi daha yüksek lenf nodu metastazı ve daha ileri evre ile ilişkilidir. Olgularımızda maksimum

tümör çapının yüksek ekspresyon ile anlamlı ilişkisine rağmen bu çalışmada ise tümör çapı açısından ilişki bulunmamaktadır. Ura ve arkadaşları ile uyumlu olarak ise çalışmamızda da yaş, patolojik derece, lenfovasküler invazyon, alveolar boşluklar boyunca yayılım açısından KDM5D ekspresyonu ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmadan farklı olarak değerlendirdiğimiz adenokarsinom ve SHK tümör paternleri, tümör fokalitesi, perinöral invazyon, cerrahi sınır durumu, nekroz, plevra invazyonu, atelektazi-obstrüktif pnömoni varlığı oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Kopya sayısı kaybı değerlendirilen bu 173 olguluk vaka grubunda ayrıca inceledikleri sigara indeksi, KRAS mutasyon durumu, PD-L1 ekspresyonu, tümör tomurcuklanması, en küçük tümör yuvası ve nükleer alan olmak üzere diğer klinikopatolojik parametrelerin de istatistiksel anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (9). Ek olarak, 17 SHK olgusuna uyguladıkları transkripsiyon başlangıç noktalarının genom çapında ekspresyon profili analizinde, KDM5D kopya sayısı kaybı olan tümörlerin hücre döngüsünde yer alan genlerin yukarı doğru regülasyonuna ve immün yanıtla ilgili olanların ise aşağı doğru regülasyonuna neden olduğunu belirlemişlerdir. KDM5D kopya sayısı kaybı olan SHK'lerde, multipleks floresan İHK incelemede “wild” tipe kıyasla CD8+/T-bet+ T hücrelerinde azalma olduğu ortaya konulmuştur. Bu tümörlerin tipik olarak düşük T hücresi infiltrasyonu gösteren ve transkriptomik veri ile beraber değerlendirildiğinde immünoterapiye etkisiz soğuk tümörler olarak kabul edilebileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda yalnızca H&E boyalı lamalar değerlendirilmiştir ve hafif-orta TİL oranları yüksek ekspresyon gösteren olgularda anlamlı olarak daha fazladır. Bu bağlamda incelediğimiz çalışma ile farklılık göstermektedir.

Ura ve arkadaşları KDM5D kopya sayısı kaybı olan hastaların daha kötü GS ve HS sergilese de, bu farklılıkların istatistiksel anlamlılıktan yoksun bulunduğunu belirtmiştir (9). Bizim örneklemimizde ise İHK ile yüksek ekspresyon anlamlı olarak daha kötü GS ile ilişkiliyken, HS ve PS açısından anlamlılık yoktur. Ayrıca eksitus olan olguların maksimum tümör çapları, pT2b, pN1, M1 ve üzeri nodal ve metastatik tutulumları, evre IVA ve IVB alt grupları dahil olmak üzere genel grup evre IV oranları ve hafif-orta TİL varlığı anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Tek değişkenli eksitus risk analizinde de risk faktörü olarak anlamlılık göstermektedirler. KDM5D ekspresyon düzeyinde bir birim artış olması, riski 1,091 kat artırmaktadır. Çok değişkenli analizde

ise evre IV olmak 4,449 kat risk faktörü olarak saptanmıştır. Ayrıca rezeksiyon yapılan adenokarsinom ve SHK olgularında değerlendirilen diğer histopatolojik parametrelerin tek değişkenli analizinde, perinöral invazyon varlığı, KDM5D düzeyi ile anlamlı ilişkisi bulunmamasına rağmen eksitus risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Ura ve arkadaşlarının çalışmasında ise, lenfovasküler invazyonun SHK hastalarında GS ve HS ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (9). Rekürrens açısından incelememizde, nükseden hastalar anlamlı olarak yüksek maksimum tümör çapına sahiptir. Olguların KDM5D dahil olmak üzere rekürrens ve progresyon açısından değerlendirilen diğer hiçbir klinikopatolojik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Rekürrens risk faktörleri tek değişkenli analizinde maksimum tümör çapı, progresyon risk faktörleri tek değişkenli analizinde ise küçük hücreli karsinom tümör tipi risk faktörü olarak saptanmıştır. Rekürrens için atelektazi-obstrüktif pnömoni varlığı sınırda anlamlılıkla ($p=0,046$) risk faktörü olarak saptanmasına rağmen bu parametreyi gösteren ve göstermeyen gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,209$). Rekürrens ve progresyon özelliklerinde ve HS, PS hesaplamalarında örneklem büyüklüğümüz nedeniyle kısıtlı değerlendirme yapılabilmektedir.

Örneklem kısıtlılığı nedeniyle rekürrens veya progresyon varlığını beraber değerlendirdiğimizde, rekürrens veya progresyon gösteren hastaların maksimum tümör çapı ve pN2b oranları daha yüksek, pN0 ve evre IB dahil olmak üzere evre I oranları anlamlı olarak daha düşük görülmüştür. Risk faktörleri tek değişkenli incelendiğinde küçük hücreli karsinom tümör tipi, pN1, pN2a, pN2b, pN3 lenf nodu tutulumu, M1b, M1c1 ve M1c2 metastaz varlığı, evre II-III ve evre IV hastalık durumu, TİL varlığının hafif düzeyde olması, maksimum tümör çapı risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli risk analizinde ise küçük hücreli karsinom risk faktörü olarak bulunmaktadır. KDM5D ekspresyon düzeyi ise gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip olmasına rağmen, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde bir risk faktörü olarak anlamlı değildir.

KDM5D ve diğer organ karsinomları arasında da ilginç örüntüler mevcuttur. Ekspresyon düzeylerinin incelendiği 100 baş ve boyun SHK'den oluşan bir çalışmada, KDM5D'nin aşırı ekspresyonu, ilerlemiş hastalık, daha kısa sağkalım, kötü tedavi etkinliği, platin bazlı tedaviden sonra daha yüksek tümör nüksü riski ve

daha kısa sürede nüks ile ilişkilendirilmiştir (72). Baş ve boyun SHK tümör hücrelerinde, kanser kök hücrelerinde ve sisplatine dirençli hücrelerde yüksek KDM5D ekspresyonu gözlenmiştir. Bu nedenle KDM5D'nin tedaviye rağmen persister tümör hücrelerinin oluşumunda rol oynadığı öne sürülmüştür. KDM5D ekspresyonunun azalması platin ajanlara karşı direnci azaltmış, hücre döngüsünü bozmuş ve DNA hasarının önlenmesini engellemiştir. KDM5D'nin, Aurora kinaz B mRNA seviyelerini etkileyerek platin ajanlara toleranslı persister hücrelerin gelişimini kolaylaştırdığı tespit edilmiştir. Buna rağmen, 412 larinks SHK olgusu incelendiğinde artmış GS ve artmış TİL yüksek KDM5D düzeyleriyle pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da baş ve boyun SHK tümörlerinde olduğu gibi yüksek ekspresyon düzeyi, daha ileri evre ve daha kısa GS ile ilişkilendirilmiştir. Rekürrens için ise anlamlı ilişki saptanamamıştır. Larinks SHK olgularını inceleyen araştırmanın aksine, yüksek ekspresyon gösteren olgularımız anlamlı olarak daha çok hafif-orta TİL ve daha kısa GS göstermektedir.

Ekspresyon düzeyi ile hastalık sonuçları arasında farklılıklara kolorektal karsinom da bir örnektir. KRAS'ın KDM5D üzerinden kolorektal karsinomda erkek hastalara özgü metastazı ve kötü prognozu nasıl desteklediği ortaya çıkarılmıştır (10). KRAS-STAT4-KDM5D arasındaki etkileşim, hücre bağlantı bütünlüğünü ve anti-tümör bağışıklığı ile ilgili genleri baskılayarak invazyon ve metastazı kolaylaştırmaktadır. TCGA veri seti analizinde de KDM5D düzeyleri yüksek olan hastalarda GS'nin azaldığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da akciğer karsinomu olgularında metastaz ve daha kısa GS izlenmektedir. Prospektif değerlendirilen 30 kolorektal karsinom olgusunda İHK ve gerçek zamanlı kantitatif PZR ile ekspresyon düzeylerine bakılmış, KDM5D ekspresyonu yüksek olan hastalarda beş yıllık sağkalım oranının çok daha iyi olduğu ve daha düşük tümör volümü ve tümör evresine sahip oldukları bulunmuştur (70). Azalmış KDM5D ekspresyonu daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. E2F1 demetilasyonu ve FKBP4 represyonu yoluyla tümör büyümesi ve metastazındaki rolü, potansiyel bir terapötik yol olarak önerilmiştir. Bizim olgularımızda ise yüksek ekspresyon varlığında daha kısa GS, daha ileri evre ve daha yüksek maksimum tümör çapı görülmektedir.

Gastrik kanser hücreleri incelendiğinde, miR-4661-5p modülasyonlu KDM5D baskılanması ile artan Mars2 ekspresyonu arasında bir bağlantı olduğu ve bunun da

hücre malignitesini tetiklediği ortaya konulmuştur (74). Buna karşılık, MiR-4661-5p azalmasının KDM5D'nin yükselmesine ve Mars2'nin azalmasına neden olarak malign davranışı tersine çevirdiği gözlemlenmiştir. Cai ve arkadaşlarının çalışmasında 34 gastrik kanser olgusunun analizinde, yüksek ETV4 ekspresyonu ile GS'de azalma, lenf nodu tutulumu ve metastazda artış gözlenmiş ve düşük KDM5D seviyeleri daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (75). Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu, ETV4 inhibisyonunu takiben KDM5D yukarı doğru regülasyonunu doğrulamış ve ETV4'ün KDM5D aşağı doğru regülasyonu yoluyla hücrelerde maligniteyi yönlendirdiğini düşünülmüştür. Mide kanserinde epitelyal mezenkimal transformasyon değerlendirildiğinde, KDM5D supresyonunun mezenkimal belirteçleri yukarı doğru regüle ederek hücre invazyonunu artırdığı tespit edilmiştir (11). CUL4A'yı promoter demetilasyonu yoluyla suprese ederek metastazı etkilemesi sebebiyle de potansiyel bir tedavi yolağı olabileceği önerilmiştir. Araştırma örneklemimizde ise yüksek KDM5D ekspresyon düzeyi daha kısa GS, daha çok lenf nodu tutulumu ve daha ileri evre ile ilişkilidir.

Kastrasyon rezistan prostat kanseri 8 farklı kohort üzerinde incelenmiş, bu grubun hormona duyarlı vakalara kıyasla daha düşük KDM5D ekspresyonu gösterdiği ve daha kötü GS'ye sahip olduğu bildirilmiştir (76). KDM5D'nin prostat kanserinde AR eksenini etkileyerek docetaxel duyarlılığının değişmesine yol açtığı gösterilmiştir. Schäfer ve arkadaşlarının çalışmasında 28 prostat kanseri olgusuna ait tümör dokuları değerlendirilmiş, lokalize hastalıkta bile docetaxel yanıtının erken tahmini için bir biyobelirteç olarak umut vaat ettiği ve muhtemelen metastatik evre kastrasyon rezistan prostat karsinomlarında biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıracabileceği bildirilmiştir (77). Malign prostat hücrelerinin invazyon ve metastaz kabiliyetini inceleyen bir hayvan deneyi modelinde, terapötik bir ajan olarak Curcumin'in, KDM5D ekspresyonunu ve demetilasyon fonksiyonunu artırdığı, AR ve epitelyal-mezenkimal transformasyon sinyal yolaklarını etkilediği tespit edilmiştir (64). Böylece kastrasyona dirençli prostat kanserinin metastatik kapasitesini baskıladığı öne sürülmüştür. KDM5D ekspresyon kaybının prostat kanserinde agresif davranışa neden olduğu bildirilmektedir (6). Ayrıca düşük KDM5D ekspresyonuna sahip prostat kanser hücrelerinin ATR inhibitörlerine karşı duyarlı olduğu gösterilmiştir. KDM5D eksikliği olan olgularda ATR inhibisyonunun DNA hasarına ve apoptozise neden olması dolayısıyla bu agresif

vaka grubunda yeni tedavi yaklaşımlarına yol açabileceği öne sürülmüştür. Azalmış KDM5D ekspresyonunun, hastaların ATR inhibisyonuna yanıtının belirlenmesine yardımcı olan bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (12).

Li ve arkadaşlarının çalışmasında 74 prostat kanseri olgusunun İHK analizi ve 88 tümör olgusunun mRNA düzeyi veri seti analizleri beraber değerlendirildiğinde, metastatik tümörlerde önemli ölçüde azalmış KDM5D seviyeleri ve sık delesyon gösterilmiştir (69). Düşük KDM5D ekspresyonu daha kötü GS ile bağlantılı bulunmuştur ve ilerlemiş vakalarda prognostik bir belirteç olarak potansiyeli vurgulanmıştır. Kemik metastazını inceleyen bir hayvan deneyinde azalmış KDM5D ekspresyonunun metastaza katkıda bulunduğunu ve JARID1D agonisti olan JIB-04'ün ilgili moleküler yolları etkili bir şekilde inhibe ederek metastazı geciktirdiği gösterilmiştir (65). Prostat karsinomu, literatürde KDM5D ekspresyonu açısından en çok değerlendirilen malignitedir. Akciğerde ve diğer organları inceleyen literatürde, ekspresyon düzeyi ve hastalık sonuçları arasında zıt bulgular bildiren araştırmaların aksine prostat karsinomu çalışmalarında değerlendirmeler birbiriyle uyumludur.

Üveal melanomda, KDM5D'nin Y kromozomu kaybı olan tümörlerde belirgin şekilde azaldığı ve bu malignitede sık görülen BAP1 histon ubiquitinaz değişikliklerinin kromatin düzenlenim alterasyonlarında rolü göz önüne alındığında, KDM5D kaybının muhtemelen bir sürücü olarak hareket edebileceği öne sürülmüştür (78). Yine de üveal melanomda tek bir tümör baskılayıcının tanımlanmasının, Y kromozomunda somatik nokta mutasyonlarının olmaması ve tümüyle kaybı nedeniyle zor olacağı belirtilmiştir. 70 erkek primer nöroblastom olgusu tek nükleotid polimorfizmi mikroarray yöntemiyle incelendiğinde, Y kromozomu kaybı ve GS arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır (79). “R2 Genomics Analysis and Visualization Platform” (<http://r2.amc.nl>) veri setindeki 288 olgunun Kaplan Meier analizinde ise düşük ekspresyon gösteren olgularda daha kötü GS izlenmiştir. KDM5D ekspresyonu ile pozitif ilişkili otozomal genlerin analizi, özellikle önemli olan üç özelliği ortaya çıkarmıştır. Bunlar epitelyal-mezenkimal transformasyon, endotelial hücre migrasyonu ve hücre diferansiasyonunun düzenlenmesidir.

TCGA veri seti analizinde 300 olgudan oluşan kas invaziv mesane kanserinde azalmış KDM5D ekspresyonu ve kötü prognoz ilişkilendirilmiştir (80). KDM5D'nin Y kromozomu kaybı olan tümörlerde zayıflamış anti-tümör immün yanıtı yol

açabileceği ve değerli bir prognostik belirteç olabileceği belirtilmiştir. Bu olguların immün yanıtı kaçtığı gözlemlenmiş, KDM5D'nin İKİ tedavisinden faydalanması muhtemel hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, pankreas kanseri için gerçekleştirilen “Tumor Immune Estimation Resource” veri tabanı analizinde, artmış KDM5D ekspresyonu, B hücreleri, CD8+ T hücreleri veya diğer lenfositlerin daha yüksek infiltrasyonu ile korelasyon göstermemiştir (81). Olgularımızda akciğer karsinomunda ise yüksek KDM5D ekspresyonu hafif-orta TİL varlığı ile anlamlı ilişkilidir, düşük ekspresyon gösteren olgularda şiddetli TİL varlığı daha fazladır.

Pankreas kanserinde 178 olgudan oluşan TCGA veri tabanı ve “Genotype Tissue Expression” veri tabanı beraber değerlendirildiğinde KDM5D ekspresyonunun belirgin şekilde düşük olduğu bulunmuştur (81). Bu azalmış ekspresyon, TCGA veri setinde adenokarsinomlarda daha kötü GS ve HS ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. KDM5 ailesi ekspresyon düzeylerinin tümör derecesi, tümör evresi ve tedavi yanıtı için potansiyel biyobelirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda akciğer karsinomu olgularında yüksek ekspresyon daha kötü GS ile ilişkililikten, HS ile ilişki bulunmamaktadır. Shobab ve arkadaşlarının araştırmasında normal tiroid dokuları foliküler, papiller ve az diferansiye tiroid kanserlerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek KDM5D İHK boyanması göstermiştir (82). Buna rağmen, KDM5 mRNA seviyeleri ve klinikopatolojik özellikler incelendiğinde yaş, maksimum tümör çapı, lenf nodu metastazı, ekstratiroidal yayılım açısından kayda değer bir ilişki bulunmamıştır. Örnekleme 53 kadın ve 24 erkek hastadan oluşan bu çalışmada, yine de kanserle ilişkili değişikliklerle birlikte cinsiyete spesifik KDM ekspresyonunun tiroid kanseri gelişimindeki cinsiyet farklılıklarını etkileyebileceği öne sürülmüştür.

KDM5D dahil olmak üzere KDM5 ailesi malignitelerde tanısal ve terapötik yeni bakış açıları sağlayabilir. Araştırmamızda ekspresyon düzeyi ile klinikopatolojik parametreler ve sağkalım açısından dikkat çeken bulgular mevcuttur. Yüksek KDM5D ekspresyonuna sahip olgularda daha düşük GS izlenmektedir. Daha büyük maksimum tümör çapı, daha yüksek lenf nodu tutulumu, metastaz ve ileri evre sergilemektedirler. TİL oranları hafif-orta yoğunluklu olarak bulunmamaktadır. Bakılan diğer parametrelerde anlamlı farklılık yoktur. Eksitus için bir risk faktörü iken rekürrens ve progresyon

açısından istatistiksel anlamlılık gösteren bir faktör değildir. HS ve PS ile KDM5D ekspresyonu arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamızın sınırlamaları arasında, olgularımızın cerrahi rezeksiyonlar ve tanısal biyopsilerden toplanması nedeniyle tümör evrelerinin ve grupların dağılımının çeşitlilik göstermesi ve değerlendirilen bazı özelliklerin eşit olmayan bir şekilde temsil edilmesi söylenebilir. İstatistiksel güçle ilgili sebepler nedeniyle KHAK ve KHDAK vakaları beraber incelenmiştir ancak bu gruplar farklı profiller sergilemektedir. Ekspresyon düzeyi yalnızca İHK'sel çalışma ile tespit edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda akciğer karsinomlarında KDM5D ekspresyon kaybı İHK ile FFPG bloklarda değerlendirilmemiştir. Birçok tümör grubunda olduğu gibi İHK'sel yöntem, bu tümörlerde de, gelişmekte olan hedefe yönelik tedaviler için potansiyel hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu bağlamda kritik nokta İHK primer antikorlarının validasyonlarının yapılmasıdır. Analizlerimizi doğrulamak için daha büyük örneklem ve daha uzun izlem süreleri gereklidir. Prospektif inceleme ve hayvan deneylerini de içeren daha kapsamlı dizayn edilmiş çalışmalar yapılarak ileri yöntemler kullanılabilir. CRISPR/Cas9 teknolojisini kullanan araştırmacılar, yakın zamanda KDM5D gen nakavtlı insan embriyonik kök hücreleri geliştirmiştir (83). Bu hücre hattı, KDM5D'nin rolünü ve malignitelerdeki cinsiyet varyasyonlarına katkısını incelemek için bir platform sunabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda yüksek KDM5D ekspresyonu sergileyen olgular daha kısa GS ve artmış lenf nodu tutulumu, metastaz ve ileri evre gibi olumsuz klinikopatolojik özellikler göstermektedir. Tümör baskılayıcı bir gen olduğu düşünülen KDM5D için güncel literatürde akciğer karsinomlarında ekspresyon düzeyini inceleyen araştırma sayısı son derece sınırlıdır. Ayrıca çalışma sonuçları arasında birbirine zıt bulgular izlenmektedir. Bizim çalışmamızın da literatürle benzer ve ayrıştığı sonuçlar bulunmaktadır. Bu durumu, henüz daha büyük örneklemeler üzerinde çalışma yapılmaması, ekspresyon düzeyini inceleyen metodların standardizasyonu ile ilgili önerilerin netleşmemesi, KDM5D dahil olmak üzere KDM5 ailesinin fonksiyonları üzerine daha kapsamlı analizlerin gerekliliği gibi faktörler nedeniyle ortaya çıkan doğal bir süreç olarak değerlendirmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*. 2024;74(3):229-63.
2. Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023;20(9):624-39.
3. Bade BC, Cruz CSD. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics In Chest Medicine*. 2020;41(1):1-24.
4. Ohguchi Y, Ohguchi H. Diverse functions of KDM5 in cancer: transcriptional repressor or activator? *Cancers*. 2022;14(13):3270.
5. Pavlenko E, Ruengeler T, Engel P, Poepsel S. Functions and interactions of mammalian KDM5 demethylases. *Frontiers in Genetics*. 2022;13:906662.
6. Komura K, Yoshikawa Y, Shimamura T, Chakraborty G, Gerke TA, Hinohara K, et al. ATR inhibition controls aggressive prostate tumors deficient in Y-linked histone demethylase KDM5D. *The Journal of Clinical Investigation*. 2018;128(7):2979-95.
7. Hao F. Systemic profiling of KDM5 subfamily signature in non-small-cell lung cancer. *International Journal of General Medicine*. 2021;7259-75.
8. Willis-Owen, S.A.G., Domingo-Sabugo, C., Starren, E. et al. Y disruption, autosomal hypomethylation and poor male lung cancer survival. *Sci Rep* 11, 12453 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91907-8>.
9. Ura A, Hayashi T, Komura K, Hosoya M, Takamochi K, Sato E, et al. Copy number loss of KDM5D may be a predictive biomarker for ATR inhibitor treatment in male patients with pulmonary squamous cell carcinoma. *The Journal of Pathology: Clinical Research*. 2023.
10. Li J, Lan Z, Liao W, Horner JW, Xu X, Liu J, et al. Histone demethylase KDM5D upregulation drives sex differences in colon cancer. *Nature*. 2023:1-8.
11. Shen X, Hu K, Cheng G, Xu L, Chen Z, Du P, et al. KDM5D inhibit epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer through demethylation in the promoter of Cul4A in male. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(8):12247-58.
12. Barnieh FM, Loadman PM, Falconer RA. Progress towards a clinically-successful ATR inhibitor for cancer therapy. *Current Research In Pharmacology And Drug Discovery*. 2021;2:100017.
13. Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic markers in lung cancer diagnosis: A review. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2020;21(13):4569.
14. Cangır AK, Yumuk PF, Sak SD, Akyürek S, Eralp Y, Yılmaz Ü, et al. Lung cancer in Turkey. *Journal of Thoracic Oncology, Elsevier*; 2022. p. 1158-70.
15. Kara F, Keskinçiliç B, Türkyılmaz M, Baran Deniz E, Dünder S, Aysun Kavak Ergün A. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2018.

16. Cancer IAfRo. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, in 2022 Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024 [Data version: Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024:[GLOBOCAN Cancer Today. <https://gco.iarc.who.int/today>].
17. Oliver AL. Lung cancer: Epidemiology and screening. *Surgical Clinics*. 2022;102(3):335-44.
18. Qi C, Sun S-W, Xiong X-Z. From COPD to lung cancer: mechanisms linking, diagnosis, treatment, and prognosis. *International Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2022:2603-21.
19. Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine*. 2023;102(8):e32899.
20. Chen Y, Xue Y, Jin Y, Ji H. Lung stem cells in regeneration and tumorigenesis. *Journal of Genetics and Genomics*. 2021;48(4):268-76.
21. Liu J, Peng Y, Wei W. Cell cycle on the crossroad of tumorigenesis and cancer therapy. *Trends in Cell Biology*. 2022;32(1):30-44.
22. Tsao M-S, Nicholson AG, Maleszewski JJ, Marx A, Travis WD. Introduction to 2021 WHO Classification of Thoracic Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(1):e1-e4.
23. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(3):362-87.
24. Marc Ladanyi, Schil PEYV, V. Scagliotti G, Lukas Bubendorf, Lukas Bubendorf, Kyuichi Kadota, et al. Invasive non-mucinous adenocarcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th Ed.; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/23>].
25. Daisuke Matsubara, Heber MacMahon, Mari Mino-Kenudson, Tesuya Mitsudomi. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/18>].
26. Kyuichi Kadota, Heber MacMahon, Daisuke Matsubara, Mari Mino-Kenudson, Tesuya Mitsudomi. Adenocarcinoma in situ of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/19>].
27. Daisuke Matsubara, Kyuichi Kadota, Heber MacMahon, Tomoyuki Yokose. Minimally invasive adenocarcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/>].
28. A. Cooper W, Teh-Ying Chou, Heber MacMahon, Arne Warth, Akihiko Yoshizawa, C. Chang J. Invasive mucinous adenocarcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/29>].
29. Deepali Jain, Schil PEYV, Heber MacMahon, Giuseppe Pelosi, Gregory Riely, Williams Rusch V.

- Colloid adenocarcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/1>].
30. Deepali Jain, Hisao Asamura, Heber MacMahon, Yukio Nakatani, F. Cardona A. Fetal adenocarcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/2>].
 31. Deepali Jain, Augusto Soares F, Heber MacMahon, Yukio Nakatani, Jie Zhang. Enteric-type adenocarcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/3>].
 32. Sylvie Lantuejoul, Schil PEYV, M. Hwang D, Jordi Remon, Arne Warth, Céline Mascaux. Squamous dysplasia and carcinoma in situ of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/81>].
 33. Arne Warth, Johan Botling, Jin-Haeng Chung, Genichiro Ishii, Giulio Rossi, Ignacio Wistuba. Squamous cell carcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/41>].
 34. Teh-Ying Chou, Pik Wong M, Yih-Leong Chang. Lymphoepithelial carcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/314>].
 35. Giulio Rossi, Gordon Nicholson A, B. Leighl N, Shun Lu, Frederik Smit E. Large cell carcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/23>].
 36. L. Moreira A, Yasushi Yatabe, Heber MacMahon, Mari Mino-Kenudson, Andrew Soo R. Adenosquamous carcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/47>].
 37. Giulio Rossi, M. Boland J, Giuseppe Pelosi, C. Roden A. Pleomorphic carcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/312>].
 38. Yukio Nakatani, M. Boland J. Pulmonary blastoma Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/52>].
 39. C. Boreczuk A, Sanja Dacic. Carcinosarcoma of the lung Lyon (France): International Agency for

- Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/51>].
40. A. French C, Deepali Jain, Sunil Badve, Bakker MAd. NUT carcinoma of the thorax Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/243>].
 41. Akihiko Yoshida, M. Boland J, Loarer François L, Deepali Jain, Natasha Rekhtman. Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/55>].
 42. Mitra Mehrad, Gordon Nicholson A, F. Farver C. Pleomorphic adenoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/57>].
 43. Mitra Mehrad, Gordon Nicholson A, F. Farver C. Adenoid cystic carcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/58>].
 44. Noor Husain A, Gordon Nicholson A, F. Farver C. Epithelial-myoepithelial carcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/59>].
 45. Noor Husain A, Gordon Nicholson A, F. Farver C. Mucoepidermoid carcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/60>].
 46. Noor Husain A, Gordon Nicholson A, F. Farver C. Hyalinizing clear cell carcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/61>].
 47. Noor Husain A, L. Hornick J. Myoepithelioma and myoepithelial carcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/63>].
 48. Giulio Rossi, Gordon Nicholson A, Heber MacMahon, Mario Marchevsky A, R.J. Snead D. Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/67>].
 49. Mauro Papotti, Sylvie Lantuejoul, Y. Osamura R, Elisabeth Brambilla, Anne-Marie Dingemans,

- Lynnette Fernandez-Cuesta, et al. Carcinoid/neuroendocrine tumour of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet].
<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/69>].
50. Beth Beasley M, V. Scagliotti G, Y. Osamura R, Mauro Papotti, Elisabeth Brambilla, Heber MacMahon, et al. Small cell lung carcinoma Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic tumours [Internet].
<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/72>].
 51. Natasha Rekhtman, V. Scagliotti G, Y. Osamura R, Mauro Papotti, Elisabeth Brambilla, Beth Beasley M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [WHO Classification Of Tumours Series, 5th ; Vol. 5:[Thoracic Tumours [Internet]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/74>].
 52. Yatabe Y. Molecular pathology of non-small cell carcinoma. *Histopathology*. 2024;84(1):50-66.
 53. Roy-Chowdhuri S. Molecular Pathology of Lung Cancer. *Surgical Pathology Clinics*. 2021;14(3):369-77.
 54. Suster DI, Mino-Kenudson M. Molecular Pathology of Primary Non-small Cell Lung Cancer. *Archives of Medical Research*. 2020;51(8):784-98.
 55. Nooreldeen R, Bach H. Current and future development in lung cancer diagnosis. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8661.
 56. Hofman P, Berezowska S, Kazdal D, Mograbi B, Ilić M, Stenzinger A, et al. Current challenges and practical aspects of molecular pathology for non-small cell lung cancers. *Virchows Archiv*. 2024;484(2):233-46.
 57. Ortega MA, Boaru DL, De Leon-Oliva D, Fraile-Martinez O, García-Montero C, Rios L, et al. PD-1/PD-L1 axis: implications in immune regulation, cancer progression, and translational applications. *Journal of Molecular Medicine*. 2024;102(8):987-1000.
 58. Ito T. Molecular pathology of small cell lung cancer: Overview from studies on neuroendocrine differentiation regulated by ASCL1 and Notch signaling. *Pathology International*. 2024;74(5):239-51.
 59. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024;19(7):1007-27.
 60. Li Y, Yan B, He S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;169:115891.
 61. Zhang S-M, Cao J, Yan Q. KDM5 Lysine Demethylases in Pathogenesis, from Basic Science Discovery to the Clinic. *Targeting Lysine Demethylases in Cancer and Other Human Diseases*: Springer; 2023. p. 113-37.
 62. Park S, Ock C-Y, Kim H, Pereira S, Park S, Ma M, et al. Artificial intelligence–powered spatial analysis of tumor-infiltrating lymphocytes as complementary biomarker for immune checkpoint

- inhibition in non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(17):1916-28.
63. Chen Y, Jin Y, Hu X, Chen M. Infiltrating T lymphocytes in the tumor microenvironment of small cell lung cancer: a state of knowledge review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2022;148(4):881-95.
 64. Xie Q, Hu Y, Zhang C, Zhang C, Qin J, Zhao Y, et al. Curcumin blunts epithelial-mesenchymal transition to alleviate invasion and metastasis of prostate cancer through the JARID1D demethylation. *Cancer Cell International*. 2024;24(1):303.
 65. Hu Y, Zhao Z, Xie Q, Li H, Zhang C, He X, et al. JARID1D-dependent androgen receptor and JunD signaling activation of osteoclast differentiation inhibits prostate cancer bone metastasis through demethylating H3K4. *Theranostics*. 2025;15(4):1320.
 66. Detre S, Jotti GS, Dowsett M. A "quickscore" method for immunohistochemical semiquantitation: validation for oestrogen receptor in breast carcinomas. *Journal Of Clinical Pathology*. 1995;48(9):876-8.
 67. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). *Breast Cancer Research And Treatment*. 2006;100:229-35.
 68. Arseneault M, Monlong J, Vasudev NS, Laskar RS, Safisamghabadi M, Harnden P, et al. Loss of chromosome Y leads to down regulation of KDM5D and KDM6C epigenetic modifiers in clear cell renal cell carcinoma. *Scientific Reports*. 2017;7(1):44876.
 69. Li N, Dhar SS, Chen T-Y, Kan P-Y, Wei Y, Kim J-H, et al. JARID1D is a suppressor and prognostic marker of prostate cancer invasion and metastasis. *Cancer research*. 2016;76(4):831-43.
 70. Liu M, Gao N. KDM5D inhibits the transcriptional activation of FKBP4 by suppressing the expression of E2F1 in colorectal cancer in males. *Biochemical Pharmacology*. 2021;194:114814.
 71. Chen J, Wang T, Zhang D, Wang H, Huang Z, Yang Z, et al. KDM5D histone demethylase mediates p38 α inactivation via its enzymatic activity to inhibit cancer progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2024;121(50):e2402022121.
 72. Chen T-M, Huang C-M, Setiawan SA, Hsieh M-S, Sheen C-C, Yeh C-T. KDM5D Histone Demethylase Identifies Platinum-Tolerant Head and Neck Cancer Cells Vulnerable to Mitotic Catastrophe. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5310.
 73. Wang X, Cao K, Guo E, Mao X, An C, Guo L, et al. Assessment of immune status of laryngeal squamous cell carcinoma can predict prognosis and guide treatment. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2022;71(5):1199-220.
 74. Gu J, Chu K. Increased Mars2 expression upon microRNA-4661-5p-mediated KDM5D downregulation is correlated with malignant degree of gastric cancer cells. *Cell Biology International*. 2021;45(10):2118-28.
 75. Cai L-S, Chen Q-X, Fang S-Y, Lian M-Q, Lian M-J, Cai M-Z. ETV4 promotes the progression of gastric cancer through regulating KDM5D. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2020;24(5).
 76. Komura K, Jeong SH, Hinohara K, Qu F, Wang X, Hiraki M, et al. Resistance to docetaxel in

- prostate cancer is associated with androgen receptor activation and loss of KDM5D expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(22):6259-64.
77. Schäfer G, Bednarova N, Heidenreich A, Klocker H, Heidegger I. KDM5D predicts response to docetaxel chemotherapy in metastatic castration resistant prostate cancer patients. *Translational Andrology and Urology*. 2021;10(10):3946.
 78. Qi M, Pang J, Mitsiades I, Lane AA, Rheinbay E. Loss of chromosome Y in primary tumors. *Cell*. 2023;186(14):3125-36.e11.
 79. Djos A, Svensson J, Gaarder J, Umapathy G, Nilsson S, Ek T, et al. Loss of Chromosome Y in Neuroblastoma Is Associated With High-Risk Disease, 11q-Deletion, and Telomere Maintenance. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2024;63(7):e23260.
 80. Abdel-Hafiz HA, Schafer JM, Chen X, Xiao T, Gauntner TD, Li Z, et al. Y chromosome loss in cancer drives growth by evasion of adaptive immunity. *Nature*. 2023;619(7970):624-31.
 81. Duan Y, Du Y, Gu Z, Zheng X, Wang C. Expression, prognostic value, and functional mechanism of the KDM5 family in pancreatic cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:887385.
 82. Shobab L, Zheng H, Jensen K, Mendonca-Torres MC, McCoy M, Hoperia V, et al. Sex-Specific Expression of Histone Lysine Demethylases (KDMs) in Thyroid Cancer. *Cancers*. 2024;16(7):1260.
 83. Li O, Zhen Y, Sun C, Ma Y, Li Q, Wen L. Generation of a KDM5D knockout human embryonic stem cell line with CRISPR/Cas9 technology. *Stem Cell Research*. 2025:103651.

