



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK AKCİĞER ADENOKANSERLİ HASTALARDA VİTAMİN D  
RESEPTÖR DÜZEYİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Beyza ATAŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA - 2024





T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK AKCİĞER ADENOKANSERLİ HASTALARDA VİTAMİN D  
RESEPTÖR DÜZEYİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Beyza ATAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Melek KARAKURT ERYILMAZ

KONYA - 2024



## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca büyük bir özveriyle destek olan, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerli ve saygıdeğer tez danıőmanı hocam Doç. Dr. Melek KARAKURT ERYILMAZ'a

Tez sürecime katkılarından dolayı saygıdeğer hocam Doç. Dr. Pembe OLTULU'ya ve hastanemiz patoloji laboratuvar ekibine,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte çalıőmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Baőkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk baőta olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlık sürecinde tanıőtıęım birbirinden değerli mesai arkadaőlarıma ve sevgili asistan arkadaőlarıma,

Beni daima destekleyen, her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, maddi ve manevi desteğini, duasını hiçbir zaman eksik etmeyen canım annem Saynur Tuna ve babam Celal Tuna'ya

Hayatıma girdiği ilk günden itibaren değerimin ve yapabileceklerimin farkında olmamı sağlayan, bana herkesten çok güvenen, hem hayat arkadaőım olarak hem de meslektaőım olarak tüm fedakarlığıyla yanımda olan, hakkını asla ödeyemeyeceğim, göz aydınlığım can eőim Dr. A. Enes ATAŞ'a

Dnyamın en güzel nimeti, iimin glen yüzü, biricik kızım Elif Nihanıma, sonsuz sevgi, minnet ve teőekkürlerimi sunarım.

**Őubat 2024**

**Dr. Beyza ATAŞ**

## ÖZET

# METASTATİK AKCİĞER ADENOKANSERLİ HASTALARDA VİTAMİN D RESEPTÖR DÜZEYİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Beyza ATAŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2024

**Amaç:** Bu çalışmada, metastatik adenokanserli olgularda nükleer ve sitoplazmik Vitamin D Reseptör (VDR) ekspresyon düzeyi ile sağkalım arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada; 2014-2022 yılları arasında akciğer adenokanser tanısı almış, tanı anında veya sonrasında metastaz gelişmiş 84 hastanın doku örneklerinden immünohistokimyasal yöntemler ile nükleer ve sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyleri elde edildi. Mevcut bulgular hastaların sağkalım üzerine etkisi araştırıldı. Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ve Cox regresyon analizi yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması  $62,52 \pm 9,93$  olan 84 hasta dahil edildi. Hastalardan %73,8' i (n=62) erkek, %26,2' si (n=22) kadın olup çalışma tamamlandığında hastaların %16,7' sinin (n=14) halen yaşadığı, %83,3' ünün (n=70) exitus olduğu tespit edildi. Hastaların sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyi %32,1' inde (n=27) düşük, %67,9' unda (n=57) yüksek; nükleer VDR ekspresyon düzeyi ise %70,2' sinde (n=59) negatif, %29,8' inde (n=25) pozitif idi. Hastaların ortalama sağkalım süresi  $16,88 \pm 18,43$  aydı. Nükleer VDR ekspresyonu pozitif olan hastaların ortalama sağkalım süresi, negatif olan hastalara göre daha yüksekti [ $22,08$  (CI:14,52-29,63) vs  $16,08$  (CI:11,21-20,95) ay], fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,732$ ). Sitoplazmik VDR ekspresyonu yüksek olanlarda ortalama sağ kalım süresi düşük olan hastalara göre daha uzundu [ $23,63$  (CI:10,45-36,81) vs  $20,10$  (CI:14,42-25,78)]. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi

( $p=0,691$ ). Univariate Cox-Regresyon analizinde cinsiyet, sigara kullanma durumu, klinik evre, tanıda metastaz varlığının sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p=0,010$ ;  $p=0,003$ ;  $p=0,014$ ). Nükleer ve sitoplazmik VDR ekspresyonunun ise sağkalıma etkisi anlamlı değildi.

**Sonuçlar:** Metastatik akciğer adenokarsinomlarında pozitif nükleer ve yüksek sitoplazmik VDR ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun sağkalım süresi ile ilişkilidir. VDR ekspresyon düzeyinin prognostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer kanseri, akciğer adenokanseri, vitamin D, vitamin D reseptörü

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D RECEPTOR LEVEL AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA

Dr. Beyza ATAŞ

MASTER'S THESIS

KONYA - 2024

**Purpose:** The aim of this study was to determine the relationship between nuclear and cytoplasmic Vitamin D Receptor (VDR) expression levels and survival in patients with metastatic adenocarcinoma.

**Materials and Methods:** In this study, nuclear and cytoplasmic VDR expression levels were obtained by immunohistochemical methods from tissue samples of 84 patients who were diagnosed with lung adenocarcinoma between 2014 and 2022 and developed metastasis at or after diagnosis. The effect of the current findings on the survival of the patients was investigated. Kaplan-Meier survival curves and Cox regression analyses were performed.

**Results:** The study included 84 patients with a mean age of  $62.52 \pm 9.93$  years. Among the patients, 73.8% (n=62) were male and 26.2% (n=22) were female. 16.7% (n=14) of the patients were still alive and 83.3% (n=70) were deceased at the end of the study. Cytoplasmic VDR expression level was low in 32.1% (n=27) and high in 67.9% (n=57); nuclear VDR expression level was negative in 70.2% (n=59) and positive in 29.8% (n=25). The mean survival time of the patients was  $16.88 \pm 18.43$  months. The mean survival time of patients with positive nuclear VDR expression was higher than that of negative patients [22.08 (CI:14.52-29.63) vs 16.08 (CI:11.21-20.95) months], but this difference was not statistically significant (p=0.732). The mean survival time was longer in patients with high cytoplasmic VDR expression than in patients with low VDR expression [23.63 (CI:10.45-36.81) vs 20.10 (CI:14.42-25.78)]. However, this difference was not

statistically significant ( $p=0.691$ ). In the univariate Cox-Regression analysis, the effect of gender, smoking status, clinical stage, presence of metastasis at diagnosis on survival was statistically significant ( $p<0.001$ ;  $p=0.010$ ;  $p=0.003$ ;  $p=0.014$ , respectively). Nuclear and cytoplasmic VDR expression had no significant effect on survival.

**Conclusion:** In metastatic lung adenocarcinomas, positive nuclear and high cytoplasmic VDR expression is associated with longer survival, although not statistically significant. Further studies are needed to utilise VDR expression level as a prognostic marker.

**Keywords:** Lung cancer, lung adenocarcinoma, vitamin D, vitamin D receptor

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 Epidemiyoloji.....	1
2.2 Etyoloji.....	2
2.3 Patoloji.....	3
2.4 İmmünohistokimya (IHC) .....	5
2.5 Moleküler Genomik Alt Tipler .....	7
2.6 Klinik .....	9
2.7 Tanı .....	10
2.8 Evreleme .....	12
2.9 Tedavi .....	18
2.10 Prognoz .....	23
2.11 Vitamin D.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1 Hasta Seçimi.....	29
3.2 Verilerin Değerlendirilmesi ve Gruplandırılması .....	30
3.3 İstatistiksel Analiz .....	32
3.4 Etik Kurul Onayı.....	33
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ.....	53
KAYNAKLAR.....	54

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ADH	: Anti diüretik hormon
ALK	: Anaplastik lenfoma kinaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CEA	: Karsinoma embriyonik antijen
CI	: Güven aralığı
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DVT	: Derin ven trombozu
EBUS	: Endobronşiyal ultrason
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
H&E	: Hematoksilen & eozin
IMRT	: Yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Derneği
IHC	: İmmünohistokimya
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücre dışı akciğer kanseri
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NCAM	: Nöral hücre adezyon molekülü
NSE	: Nöron spesifik enolaz
PD-L1	: Programlanmış hücre ölümü ligand-1
PET	: Pozitron emisyon tomografi
RATS	: Robot yardımcı torakoskopik cerrahi
RT	: Radyasyon tedavisi
SCC	: Skuamöz hücreli kanser
SRBT	: Stereotaktik vücut radyasyon tedavisi
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz evrelemesi
TTF-1	: Tiroid transkripsiyon faktörü-1
VATS	: Video yardımcı torakoskopik cerrahi
VDR	: Vitamin D reseptörü

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Akciğer kanserinin tanısında kullanılan bazı prosedürler .....	12
Tablo 2. Akciğer kanseri TNM evrelemesi 8. Baskıya göre T evrelemesi .....	15
Tablo 3. Akciğer kanseri TNM evrelemesi 8. Baskıya göre N evrelemesi .....	16
Tablo 4. Akciğer kanseri TNM evrelemesi 8. Baskıya göre M evrelemesi .....	16
Tablo 5. Akciğer kanseri TNM evrelemesi 8. Baskıya göre .....	18
Tablo 6. Hastaların sosyodemografik özellikleri .....	27
Tablo 7. Hastaların tanı anındaki TNM sınıflaması ve klinik evrelerine ait özellikleri .....	35
Tablo 8. Hastaların tümör dokusundaki mutasyonlara ait özellikleri .....	37
Tablo 9. Hastaların sitoplazmik ve nükleer VDR ekspresyon düzeyine ait özellikleri .....	38
Tablo 10. Hastaların sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine göre sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması .....	40
Tablo 11. Hastaların nükleer VDR ve sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine göre karşılaştırılması .....	41
Tablo 12. Hastaların nükleer VDR ekspresyon düzeyine göre sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması. ....	43
Tablo 13. Değişkenlerin sağkalım üzerine etkisinin Cox Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi	46

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kalsitriolün DNA transkripsiyonu üzerinde regüle ettiği aşamalar .....	28
Şekil 2. Kalsitriolün hedef aldığı kanser ilişkili sinyal yolları .....	29
Şekil 3. Akciğer adenokanserli doku örneğinde IHC yöntemi ile nükleer VDR pozitifliği .....	31
Şekil 4. Akciğer adenokanserli doku örneklerinde sitoplazmik VDR pozitifliği .....	32
Şekil 5. Nükleer VDR' nin sağkalım üzerine etkisi .....	45
Şekil 6. Sitoplazmik VDR' nin sağkalım üzerine etkisi .....	46

# **METASTATİK AKCİĞER ADENOKANSERLİ HASTALARDA VİTAMİN D RESEPTÖR DÜZEYİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

## **1. GİRİŞ VE AMAÇ**

Vitamin D'nin kemik metabolizması dışındaki etkileri son yıllarda araştırma konusu olmaktadır. Vitamin D eksikliğinin bazı kanserlerde prognozu kötüleştirdiği bilinmekte ve koruyucu olarak vitamin D kullanımı tavsiye edilmektedir (Krishnan, Trump, Johnson, & Feldman, 2010). Vitamin D'nin bazı sinyal yolları üzerinden metastaz gelişimini önlediği gösterilmiştir (Feldman, Krishnan, Swami, Giovannucci, & Feldman, 2014) .

Vitamin D, hücre üzerindeki etkisini nükleer ve sitoplazmik yerleşimli reseptörleri üzerinden gösterir. Akciğer kanseri üzerinde yapılmış bir çalışmada tümör hücrelerinde, komşu normal dokuya göre vitamin D ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (Menezes et al., 2008). Küçük hücre dışı akciğer kanserleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise yüksek nükleer vitamin D reseptör (VDR) ekspresyon düzeyinin daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Srinivasan, Parwani, Hershberger, Lenzner, & Weissfeld, 2011).

Biz bu çalışmada metastatik akciğer adenokanserli hastalarda VDR ekspresyon düzeyi ile sağ kalım arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. EPİDEMİYOLOJİ**

Akciğer kanseri dünya genelinde erkeklerde kanserden ölümlerin önde gelen nedeni, kadınlarda ise ikinci önde gelen nedenidir. Dünya genelinde, 2018 yılında yaklaşık 2,1 milyon hastada akciğer kanseri görülmüş ve tahmini olarak 1,8 milyon ölüme neden olmuştur (Ferlay et al.,

2019). Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer kanseri yaklaşık 235.000 hastada görülmekte ve yılda yaklaşık 130.000 ila 160.000 ölüme neden olmaktadır (Jeon et al., 2018) (Siegel, Miller, Fuchs, & Jemal, 2021).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılında yaptığı küresel kanser istatistik çalışmasında ülkemizde %17,6 ile en sık görülen kanser akciğer kanseridir. Cinsiyetlere göre erkeklerde ilk sırada olup (%25,8), kadınlarda %7 sıklık ile 4.sıradadır. Aynı zamanda ülkemizde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanseri %29,3 ile listenin başını çekmektedir (Sung et al., 2021).

## **2.2. ETYOLOJİ**

Akciğer kanseri için en yaygın etiyoloji tütün içmektir ve Amerika Birleşik Devletleri ve sigara içmenin yaygın olduğu diğer ülkelerdeki vakaların %80' inden fazlasını oluşturur.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin (KHDAK) tüm ana histolojik alt tipleri ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) sigara içimi ile ilişkili olsa da bu ilişki skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve KHAK'de, adenokarsinoma göre daha güçlüdür ve adenokarsinom hiç sigara içmemiş kişilerde en yaygın görülen histolojidir.

Hiç sigara içmemiş kişilerde akciğer kanseri pasif içicilik, kirlilik ve mesleki karsinojenler gibi çevresel maruziyetlerle ve kalıtsal genetik duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir (Herbst, Morgensztern, & Boshoff, 2018).

Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişme olasılığını etkileyebilecek diğer faktörler arasında sigaraya başlama yaşı, inhalasyon derecesi, sigaraların katran ve nikotin içeriği ile filtresiz sigara kullanımı yer almaktadır. Sigaranın bırakılması ile akciğer kanseri riski %20-90 azalırken, sigara içmenin azaltılması ile risk %27 oranında azalır (Mattson, Pollack, & Cullen, 1987).

Çok sayıda mesleki ve çevresel karsinojenler akciğer kanseri riskini artırmaktadır. En iyi bilinen etkenler asbest ve radondur. Akciğer kanseri ile ilişkilendirilen diğer maruziyetler

arasında arsenik, klorometil eter, krom, formaldehit, iyonlaştırıcı radyasyon, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, sert metal tozu ve vinil klorür bulunmaktadır. Radyasyon tedavisi (RT), diğer maligniteler için tedavi görmüş hastalarda ikinci bir primer akciğer kanseri riskini artırabilir.

Akciğer kanserinin bir nedeni olarak genetik faktörlerin rolü tam olarak anlaşılamamıştır, ancak kanıtlar bu tür faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir. Akciğer kanseri olan bireylerin birinci derece akrabalarında akciğer kanseri gelişme riski artmaktadır. Çoğu çalışmada, yakın akrabalarındaki bu artmış akciğer kanseri riski yaşa, cinsiyete ve sigara içme alışkanlıklarına göre düzenlendikten sonra da devam etmektedir.

### **2.3. PATOLOJİ**

Akciğer kanserlerinin histopatolojik alt tipe göre sınıflandırılması prognoz hakkında önemli bilgiler sağlar ve optimal tedavi için gereklidir. Histopatolojik sınıflandırma, doğru tanı için ışık mikroskobuna ek olarak immünohistokimyasal (IHC) karakterizasyonun kullanımına dayanır. Bununla birlikte tedavi stratejisini yönlendiren ve klinik seyri öngören alt tiplendirmeye izin verir.

Akciğer kanserinin histolojik tipinin karakterizasyonu, akciğer kanserinin tanı ve yönetiminde multidisipliner yaklaşımda giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Akciğer kanseri patolojisi, hem doku tanısını hem de algoritmik tedavi yönetimini kapsayacak şekilde genişlemiştir (Zheng, 2016).

#### **Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)**

Küçük hücreli akciğer karsinomları (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin %15-18' ini temsil etmektedir. Pulmoner nöroendokrin hücrelerden köken alan KHAK sıklıkla paraneoplastik sendromlarla ilişkilidir. Yerleşim yeri tipik olarak perihiler olup nadiren de olsa ana bronşlardan kaynaklanır. Çoğu vakada malign lenfadenopati eşlik eder. Yüksek metastaz yatkınlığı olan

KHAK, en sık torasik lenf nodlarına, kemiklere, karaciğere, adrenal bezlere ve beyine metastaz yapmaktadır. Olguların çoğu tanı anında metastatiktir. KHAK geleneksel olarak sınırlı hastalık (tek hemitoraksa sınırlı) veya yaygın hastalık (uzak metastaz) olarak evrelendirilir. Agresif bir tümör olan KHAK' de, tedavisiz ortalama sağkalım süresi 5 aydan daha kısadır. Genel sağkalım 5 yılda %5 olup uzun yıllardır prognozunda bir iyileşme olmamıştır.

## **Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)**

### **Adenokanser**

Adenokarsinom, akciğer kanserinin en sık görülen alt tipidir ve Amerika Birleşik Devletleri' nde her yıl akciğer kanseri teşhislerinin yaklaşık %40' ından ve 65.000 ölümden sorumludur. Hiç sigara içmeyenlerde en sık tespit edilen histolojik alt tiptir. Primer akciğer adenokarsinomları, santral hava yollarında ortaya çıkabilen skuamöz hücreli karsinomların aksine, genellikle akciğerin periferinde (%75) bulunur. Histolojik olarak, adenokarsinomlar tipik olarak glandüler yapılar oluşturur ve mûsin üretir. EGFR (epidermal growth factor receptor) mutasyonları daha yaygın olarak non-mûsinöz akciğer adenokarsinomu ile ilişkilirken, mûsinöz alt tip daha yaygın olarak KRAS mutasyonu ile ilişkilidir. Tümör hücreleri tipik olarak sitokeratin 7 (CK7) ve tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1) için pozitif boyanır ve sitokeratin 20 (CK20) için negatif boyanır. Lepidik adenokarsinomlar (daha önceki ismi bronşiyoloalveolar karsinomlar olarak bilinir) alveolar boşluklar boyunca büyür ve tümöre hava girmesine izin verir. Bu adenokarsinomlar bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında buzlu cam infiltratları olarak görülür. Mûsinöz adenokarsinomlar yoğun akciğer konsolidasyonuna neden olabilir ve bronkore olarak bilinen bol balgam üretimi ile birlikte görülebilir.

### **Skuamöz Hücreli Karsinom (SCC)**

Bronş duvarındaki normal kolumnar epitel hücrelerinin sırasıyla; metaplazi, displazi ve ardından in situ karsinoma dönüşmesiyle skuamöz hücreli karsinom ortaya çıkar. Daha sonra

mukozayı aşır invaziv forma dönüşebilir. Akciğerde kollaps veya obstrüktif pnömoni şeklinde prezente olan SCC, santral bronşlardan köken almaktadır. Nekroz ve kavite oluşumu yaygındır. Diğer ismi epidermoid karsinom olarak da bilinen bu alt tipte diğer alt tipler arasında yavaş büyüme hızına sahip olması nedeniyle metastaz yapma olasılığı nispeten daha düşüktür. Keratinizasyon, inci oluşumu ve hücreler arası köprüleşme varlığı ile diğer KHDAK' lerinden patolojik olarak ayrılır.

### **Büyük Hücreli Karsinom**

Büyük hücreli akciğer kanseri periferik yerleşimli olabildiği gibi pnömoni ve hiler lenfadenopati ile de prezente olabilir. Büyük hücreli karsinom, nadir görülür ve küçük örneklerle tanıyı elde etmek zordur. Bununla birlikte standardize edilmiş bir tedavi protokolü açısından elimizdeki veriler azdır. Genel olarak prognozu kötü seyredir (Fasano, Della Corte, Papaccio, 2015). Anaplastik bir tümör olan dev hücreli karsinom, alt tipi olarak yer alır. Bu alt tipte ortalama sağkalım 1 yıldan azdır. Ayrıca berrak hücreli bir alt tipi daha mevcuttur. Bu alt tip de renal hücreli karsinoma histolojik olarak benzerlik gösterir ve klinik seyri diğerine göre daha iyidir (Rossi et al., 2014).

## **2.4. İMMUNOHİSTOKİMYA (IHC)**

Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom için farklı tedavilerin ortaya çıkmasıyla, küçük biyopsi ve sitolojik örneklerde bu ikisini ayırmak önemli hale gelmiştir. Bu tümörlerin karakteristik ışık mikroskopik özellikleri eksik olduğunda, daha ileri alt sınıflandırmaları immünohistokimyasal çalışmalara dayanır. TTF-1 (tiroid transkripsiyon faktörü 1, tiroid, akciğer ve diensefalon için spesifik genlerin transkripsiyonunu düzenleyen bir protein) ve/veya napsin A (aspartik proteaz ailesinin bir üyesi, normal akciğer ve böbrekte eksprese edilir) ekspresyonu az diferansiye KHDAK' de adenokarsinom tanısını destekler. CK5/6 ve/veya p63 (p53 transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesi) ve/veya p40 (p63'ün daha spesifik izoformu)

gibi yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinlerin az diferansiye KHDAK' de ekspresyonu skuamöz hücreli karsinom tanısını destekler (Bishop et al., 2012). Az farklılaşmış KHDAK' nin bir yüzdesi immünohistokimyasal değerlendirmede net bir ayırım göstermeyebilir ve yine de başka türlü belirtilmemiş KHDAK kategorisine girer.

IHC ayrıca bir tümör içindeki nöroendokrin farklılaşmayı doğrulamak için de kullanılabilir. Nöroendokrin belirteçler CD56 veya nöral hücre adezyon molekülü (NCAM), sinaptofizin ve kromogranin A' yı içerir. Nöron spesifik enolaz (NSE) nöroendokrin olmayan tümörlerde belirgin nonspesifik boyanma gösterir ve kullanılmamalıdır. Çoğu zaman tanı koymak için bu boyaların (örn. CD56, sinaptofizin ve kromogranin A) bir kombinasyonu kullanılır (Beasley, Brambilla, & Travis, 2005). Bu belirteçler nöroendokrin farklılaşmayı destekler, ancak spesifik nöroendokrin tümör tiplerini ayırt etmez.

IHC, primer akciğer tümörlerini akciğere metastatik malignitelerden ayırt etmede de yardımcıdır. Bu özellikle primer akciğeri metastatik adenokarsinomlardan ayırmak için geçerlidir. TTF-1, pulmoner adenokarsinomların %70' inden fazlasında eksprese edilir (Yatabe, Mitsudomi, & Takahashi, 2002). Pozitif olduğunda, tiroid kökeninin dışlanması koşuluyla, TTF-1 akciğer primerinin güvenilir bir göstergesidir. Bununla birlikte, negatif bir TTF-1 bulgusu akciğer primeri olasılığını dışlamaz. Kombine olarak kullanılan CK7 ve CK20 de belirli tümörlerin kategorize edilmesine yardımcı olur. Bu boyalar belirli bir köken bölgesi için spesifik değildir, ancak ekspresyon paternlerine dayanarak ayırıcı tanıyı daraltabilir.

Akciğer karsinomları ve mezotelyoma arasında önemli morfolojik örtüşme olduğundan, bu tümörlerin tanısında IHC gereklidir. CK5/6, kalretinin ve Wilms tümör geni 1 (WT1) için immünohistokimyasal belirteçler mezotelyoma tanısını desteklemede en yararlı olanlardır; ancak bunların hiçbiri %100 duyarlılık göstermediğinden, BerEP4, MOC31 ve karsinoma embriyonik antijen (CEA) gibi adenokarsinom belirteçleri ile desteklenir ve bir panel olarak

kullanılırlar. Güvenilir bir mezotelyoma tanısı için en az iki "mezotelyal" belirteç ekspresyonunun gösterilmesi önerilir (Travis, Brambilla, Burke, Marx, & Nicholson, 2015).

## **2.5. MOLEKÜLER-GENOMİK ALT TIPLER (SÜRÜCÜ MUTASYONLAR)**

Akciğer kanseri artık giderek farklı genetik alt gruplara sahip bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hedefe yönelik tedavilerin belirlenmesi ve prognoz tayininde moleküler-genomik alt tiplerin tanınması önem arz etmektedir.

Adenokarsinomların yarıdan fazlasında somatik sürücü mutasyon olduğu tespit edilmiştir (Chalela et al., 2017).

### **Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)**

EGFR veya epidermal büyüme faktörü reseptörü, yaygın bir akciğer kanseri türü olan akciğer adenokarsinomunun gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayan çok önemli bir proteindir. Ayrıca, EGFR' nin ekspresyonu, kopya sayısı ve mutasyonunun akciğer adenokarsinomlu hastaların prognozu ve tedavi sonuçları ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bu bağlamda EGFR' nin önemi vurgulanmıştır (Liang et al., 2010).

İleri evre KHDAK' li hastalarda EGFR mutasyonuna bakılması, tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Spesifik somatik EGFR aktive edici-duyarlılaştırıcı mutasyonlar EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine (gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib) klinik yanıtı öngörmektedir. Sigara içmemiş adenokarsinomlu olgularda bu mutasyonun bulunma sıklığı artmaktadır. EGFR mutasyonları kadınlarda ve Asya ırkında daha yaygındır. Ekzon 19 ve ekzon 21 mutasyonları dışında, ekzon 20 ve T790M mutasyonları da önem arz etmektedir. Ekzon 19 ve ekzon 21 pozitifliğinde verilen Erlotinib ve Afatinib tedavileri, ekzon 20 mutasyonlarına karşı çok daha etkisiz bulunmuştur. Erlotinib ya da Afatinib tedavisinden yanıt alınan hastaların %50'sinde ise T790M 9 mutasyonu gelişir ve bu durum tedavi direncine neden olur. T790M 9 mutasyonu varlığında Osimertinib kullanılmaktadır (Ahn et al., 2019; Black & Khurshid, 2015).

### **Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK)**

EML4-ALK füzyonu, KHDAK' lerinin %3-7' sinde görülen onkojenik sürücü bir mutasyondur ve hafif sigara içenlerde bulunabilir. Çoğu vakada, EML4-ALK füzyonları EGFR veya KRAS' ın diğer onkojenik mutasyonları ile örtüşmez. ALK gen mutasyonu olan hastalar ALK inhibitörleri (crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib) ile tedavi edilebilir (Mano, 2015).

### **ROS-1**

ROS-1, insülin reseptör ailesinin bir reseptör tirozin kinazıdır. ROS-1 gen yeniden düzenlemeleri KHDAK' lerinin yaklaşık %2' sinde bulunur. ALK ve ROS-1 kinaz alanı arasında protein homolojisi vardır, öyle ki aktif ilaç listeleri örtüşmektedir. ROS-1 için FDA onaylı ilaçlar arasında crizotinib ve entrectinib bulunmaktadır. Diğer ALK-inhibitörleri (ceritinib, lorlatinib) hem ALK hem de ROS-1' e karşı etkilidir.

### **KRAS**

KRAS gen mutasyonları skuamöz hücreli karsinomlarda nadirdir. Ancak adenokarsinomların %20' sinde mevcuttur. KRAS mutasyonları sigara içicilerinde, hiç sigara içmeyenlere oranla daha sık görülür. KRAS mutasyonları arasında en sık görüleni G12C mutasyonudur. Bir GTPaz olan KRAS, G12C mutasyonu ile onkojenik yolakları hiperaktive eder ve kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur. KRAS G12C' nin spesifik ve irreversibl inhibitörü olan sotorasib molekülü bu mutasyona karşı etkin olup akciğer adenokanseri tedavisinde gelecek vaad etmektedir (Skoulidis et al., 2021).

### **RET**

Bir proto-onkogen olan RET, fazla çalıştığında büyüme faktörlerine olan duyarlılığı arttırarak kontrolsüz hücre büyümesine sebep olur. KHDAK' inde sıklığı %1-2' dir. Akciğer kanserinde RET mutasyonuna yönelik tirozin kinaz inhibitörleri için klinik çalışmalar sürmektedir (Black & Khurshid, 2015).

## **BRAF**

BRAF mutasyonları, sigara içenlerde ve kadınlarda daha çok olmak üzere, akciğer adenokanserli hastaların %7-10' unda bulunur. Daha önce aldığı tedaviler sonrası progresse olmuş, BRAF-V600E pozitif KHKDAK' lilerde BRAF inhibitörü olan Dabrafenib tedavisi FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak EGFR veya KRAS mutasyonlarının aksine, BRAF mutasyonlarının varlığı prognozdeki değişikliklerle ilişkili değildir (Chalela et al., 2017).

## **2.6. KLİNİK**

Akciğer kanserine bağlı semptomlar genellikle hastalığın daha ileri evrelerinde ortaya çıkar ve bu nedenle akciğer kanserinin erken evrelerinde birçok hasta asemptomatik kalabilir. Erken teşhisin önündeki önemli engellerden biri, birinci basamak sağlık hizmetlerinin hastalarda görülen semptomların akciğer kanseri ile ilişkili olabileceğini fark etmemesidir. Bir çalışmada, akciğer kanseri başvurusu ile tanı konulması arasında geçen ortalama sürenin 3 ay olduğu ve hastalığın erken evrelerinde tanı konulan hastalar için bu sürenin çok daha uzun, yaklaşık 5 ay olduğu ortaya konmuştur (Walter et al., 2015).

Akciğer kanseri, çoğu spesifik olmayan farklı semptomlarla ortaya çıkabilir. Hemoptizi gibi daha spesifik akciğer kanseri semptomları hastaların sadece %20' sinde görülebilir. Araştırmalar genellikle semptomlar tipik olarak öksürük, nefes darlığı, hemoptizi veya ağrı şeklinde belirginleştğinde başlatılır. Nefes darlığı, bronş lümeninin daralması veya endo-bronşiyal obstrüksiyonla sonuçlanan lobar kollaps veya mekanik kompresyon nedeniyle ortaya çıkabilir. Ses kısıklığı veya diyafragma paralizisine bağlı nefes darlığı frenik sinir tutulumunun bir belirtisi olabilir. Diğer prezentasyonlar, Pancoast veya superior sulkus tümörüne bağlı superior vena cava obstrüksiyon sendromu veya Horner sendromu şeklinde olabilir. Klinisyenlerin, uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) salgılanması sendromu gibi endokrinolojik anormallikleri, hiperkalsemi veya Cushing sendromunun yanı sıra derin ven

trombozu (DVT), yüzeysel tromboflebit, yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) gibi hematolojik anormallikler ve hipertrofik osteoartropati veya dermatomyozit gibi deri ve kas-iskelet sistemi bozukluklarını içerebilen pek çok paraneoplastik sendromlarla hastaların prezente olabileceğinin farkında olması gerekir. Ayrıca, hastalar Lambert Eaton sendromu, periferik nöropati, serebellar dejenerasyon veya limbik ensefalite bağlı paraneoplastik nörolojik bozukluklarla da başvurabilirler (Smith et al., 2009).

## 2.7. TANI

Kılavuzlar, akciğer kanseri için araştırma yolunun, hasta için en az risk içeren ve hem histolojik tanı hem de evreleme hakkında bilgi sağlayan araştırmaları içermesi gerektiğini önermektedir. Bu nedenle, hastalığın hızlı bir şekilde teşhis edilmesi ve evrelendirilmesiyle sonuçlanacak en uygun araştırma yoluna doğru bir yönelim vardır. Akciğer kanserinin zamanında teşhis edilmesinin sonuçları iyileştirebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (Navani et al., 2015).

Akciğer kanseri şüphesi olan hastalara akciğer grafisi çekilmeli ve akciğer kanseri şüphesi varsa ideal olarak aynı gün toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmelidir (Tablo 1). Evreleme amacıyla yapılan BT taraması, karaciğer, adrenaller ve alt boyun görüntülemesini de içine alarak uzak metastazın tespitine imkân sağlamalıdır. Bununla birlikte, göğüs duvarı tutulumu açısından manyetik rezonans görüntüleme (MRG) şeklinde daha fazla görüntüleme gerektirebilir (S. A. Taylor et al., 2019). Benzer şekilde, superior sulkus neoplazmı olan hastaları değerlendirmek için bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gerekebilir, çünkü bu, hastalığın kapsamı hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir. Akciğer kanseri şüphesi olan hastaların çoğunda, daha doğru evreleme sağlayan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) taraması da gerekecektir. PET taraması, sırasıyla %77,4 duyarlılık ve %90,1 özgüllük ile mediastinal lenf nodlarının tutulumunu değerlendirmede BT' ye kıyasla daha güvenilirdir (Schmidt-Hansen et al., 2014). PET taraması distal metastazların teşhisinde de yardımcı

olabilir. Bu nedenle, radikal tedavi düşünölen tüm hastalara PET taraması yapılmalıdır. Bununla birlikte, PET taraması beyin metastazını saptamada hassas olmadığından, mevcut kılavuzlar küratif amaçla tedavi edilmesi düşünölen evre II ve IIIA hastalığı olan hastalar için ideal olarak MRG şeklinde beyin görüntölemesi yapılmasını önermektedir. Evre IA hastalığı olan hastalar için beyin görüntölemesi nörolojik semptomların varlığında düşünölmelidir, çünkü beyin metastazlarının prevalansı bu evrede nispeten düşüktür ve %4 olarak bildirilmiştir (Maconachie, Mercer, Navani, & McVeigh, 2019). Buna ek olarak, onkolojik bir acil durum olan spinal kord basısı da dahil olmak üzere nörolojik semptomları olan tüm hastalarda MRG şeklinde beyin ve omurga görüntölemesi yapılmalıdır.

<b>Prosedür</b>	<b>Fonksiyonu</b>
<b>Akciğer grafisi</b>	İlk görüntöleme aracı
<b>Bilgisayarlı Tomografi (BT)</b>	İlk evreleme aracı
<b>Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)</b>	Görüntöleme ve evreleme aracı, mediastinal lenf nodu evrelemesi ve uzak metastaz tespitinde avantaj sağlar
<b>Solunum fonksiyon testi</b>	Solunum fizyolojisinin değerlendirilmesi
<b>Kardiyopulmoner egzersiz testi</b>	Pulmoner fizyoloji ve ameliyat için uygunluğun değerlendirilmesi
<b>Fiberoptik Bronkoskopi</b>	Bronşiyal ağacın görüntülenmesi, endobronşiyal biyopsi, fırçalama ve lavaj

<b>Endobronşiyal Ultrason (EBUS)</b>	Mediastinal lenf nodu evrelemesi
<b>Mediastinoskopi</b>	Mediastinal Lenf nodu cerrahi evrelemesi için altın standart
<b>Torakoskopi</b>	Plevral efüzyonlu hastaların değerlendirilmesi ve plevral biyopsi
<b>BT kılavuzluğunda biyopsi</b>	Periferik akciğer lezyonlarının biyopsisi

**Tablo 1.** Akciğer kanserinin tanısında kullanılan bazı prosedürler

## 2.8. EVRELEME

Akciğer kanserinin kesin evrelemesi tanı ve tedavi açısından önemlidir. Güncel evreleme, Akciğer kanseri TNM evrelemesinin 8. Baskısıdır (Rami-Porta, Asamura, Travis, & Rusch, 2017). TNM evrelemesinde tümör boyutunu T, bölgesel lenf nodunu N ve uzak metastazları M tanımlar.

### Tümör Boyutu Evrelemesi

En büyük çapı 3 cm' den küçük, akciğer veya visseral plevra ile çevrili ve ana bronşta konumlanmayan, yani lobar bronşlardan daha proksimalde olmayan tümör boyutu T1 olarak sınıflandırılır. Ayrıca, tümörün çapı 1 cm' den az ise T1a, tümörün çapı 1-2 cm arasında ancak 2 cm' den fazla değilse T1b ve en büyük çapı 2 cm' den fazla ancak en büyük çapı 3 cm' den fazla değilse T1c olarak alt sınıflara ayrılır.

T2 tümör, en büyük çapı 3 cm' den fazla ancak 5 cm'den fazla olmayan lezyonları veya karinadan uzaklığı ne olursa olsun ana bronşu tutan ancak karinayı tutmayan, visseral plevrayı invaze eden veya hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile ilişkili, akciğerin bir kısmını veya tamamını tutan tümörü tanımlar. Tümör 3 cm' den büyük ancak en büyük çapı

4 cm' den büyük değilse T2a ve tümör 4 cm' den büyük ancak en büyük çapı 5 cm' den büyük değilse T2b olarak alt gruplara ayrılır.

T3, en büyük çapta 5 cm' den fazla ancak 7 cm' den fazla olmayan tümörü tanımlar. T3 evrelemesi ayrıca göğüs duvarını, frenik siniri veya parietal perikardı invaze eden tümörleri de içerir. Primer neoplazm ile aynı lobda ayrı bir tümör nodülü veya nodüllerinin varlığı da T3 evrelemesini sınıflandırır. Süperior sulkus tümörleri de T3 olarak evrelendirilir.

T4, en büyük çapı 7 cm' den daha büyük tümör olarak tanımlanır. Ayrıca, trakea, rekürren laringeal sinir, diyafram, mediasten, kalp, büyük kan damarları, özofagus veya vertebral korpuslardan herhangi birini invaze eden herhangi bir tümör T4 olarak sınıflandırılır. Ayrıca karına tutulumu da T4 evrelemesini tanımlar. Primer neoplazmdan farklı bir ipsilateral lobdaki herhangi bir ayrı tümör nodülü T4 evresini sınıflandırır (Rami-Porta et al., 2017).

### **Bölgesel Lenf Nodu Evrelemesi**

Bölgesel lenf nodları tutulum sınıflandırması, tutulum olmadığında N0, N1a tek bir N1 nodal istasyon tutulumunu ve N1b çoklu nodal istasyon tutulumunu tanımlayan doğrudan uzanım yoluyla tutulum dahil olmak üzere N1 metastatik ipsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodları ve intrapulmoner nodları tanımlar.

N2, ipsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf düğümlerinde metastazı tanımlar. N2a1, N1 istasyonları tutulumu olmaksızın tek bir N2 nodal istasyonunun tutulumunu ve N2a2, N1 tutulumu ile birlikte tek bir N2 nodal istasyonunun tutulumunu tanımlar. N2b birden fazla N2 istasyonunun tutulumu olarak tanımlanır.

N3 evrelemesi kontralateral mediastinal veya hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodlarına metastazı tanımlar (Rami-Porta et al., 2017).

### **Metastatik Hastalık Evrelemesi**

M1 uzak metastazları tanımlar. M1a, M1b, M1c olarak alt gruplarda sınıflandırılır. M1a, kontralateral lobda ayrı tümör nodül(ler)i; plevral veya perikardiyal nodüllü tümör veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon; M1b tek bir organda tek bir ekstratorasik metastaz ve M1c bir veya birkaç organda çoklu ekstratorasik metastaz olarak tanımlanır.

Genel olarak akciğer kanseri bağlamında plevral ve perikardiyal efüzyonların çoğu neoplazmla ilişkilidir. Bununla birlikte, hastaların bir kısmında plevral veya perikardiyal efüzyon akciğer neoplazmı ile ilişkili olmayabilir ve klinik değerlendirmeye göre malign olmadığı düşünülebilir. Bu hastalarda, efüzyondan alınan örnek malign hücreler açısından negatif olacaktır ve sıvı özellikleri transüda olacaktır. Bu hastalarda örnekleme ve ideal olarak plevral veya perikardiyal biyopsi dahil olmak üzere plevral veya perikardiyal efüzyonların sistematik bir değerlendirmesi yapılmalıdır. Neoplastik süreç için herhangi bir kanıt olmaksızın tüm bu hususlar yerine getirilirse, plevral veya perikardiyal efüzyon varlığı bir evreleme tanımlayıcısı olarak hariç tutulabilir (Rami-Porta et al., 2017).

<b>Tx</b>	Bronkoskopi veya görüntüleme ile tespit edilemeyen ancak malign hücrelerin balgam veya lavajda gösterildiği durumlar
<b>T0</b>	Primer tümör kanıtı yok
<b>Tis</b>	İn situ karsinom
<b>T1</b>	En büyük çapı 3 cm'den küçük olan, ana bronş tutulumu olmayan tümör
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	Tümör çapı $\leq 1$ cm
T1b	Tümör çapı $> 1$ cm, $\leq 2$ cm
T1c	Tümör çapı $> 2$ cm, $\leq 3$ cm

<b>T2</b>	Tümör çapı $> 3$ cm, $\leq 5$ cm veya aşağıdaki durumlardan en az birine sahip olan tümör: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karinayı invaze etmeden, ana bronşu tutan tümör</li> <li>• Visseral plevra invazyonu</li> <li>• Hiler bölgeye uzanan atelektazi / obstrüktif pnömoni</li> </ul>
T2a	Tümör çapı $> 3$ cm, $\leq 4$ cm
T2b	Tümör çapı $> 4$ cm, $\leq 5$ cm
<b>T3</b>	Tümör çapı $> 5$ cm, $\leq 7$ cm veya aşağıdaki anatomik yapılara invazyon: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Göğüs duvarı, frenik sinir, paryetal perikard</li> <li>• Primer tümör ile aynı lobdaki nodüller</li> </ul>
<b>T4</b>	Tümör çapı $> 7$ cm veya aşağıdaki anatomik yapılara invazyon: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diyafragma, mediasten, kalp, ana damarlar,</li> <li>• Trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karina</li> <li>• Primer tümör ile aynı akciğerde farklı lobdaki nodüller</li> </ul>

**Tablo 2.** Akciğer kanseri TNM evrelemesi 8. Baskıya göre T evrelemesi (Rami-Porta et al., 2017)

<b>Nx</b>	Lenf nodu metastazı değerlendirilemiyor
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b>	Aynı taraf peribronşiyal, hiler veya intrapulmoner lenf nodu metastazı
<b>N2</b>	Aynı taraf mediastinal veya subkarinal lenf nodu metastazı
<b>N3</b>	Karşı taraf mediastinal, hiler lenf nodu metastazı Aynı / karşı taraf supraklavikuler lenf nodu metastazı

**Tablo 3.** Akciğer kanseri TNM evrelemesi 8. Baskıya göre N evrelemesi (Rami-Porta et al., 2017)

<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var
<b>M1a</b>	Karşı akciğerde metastatik nodüller Plevral / perikardiyal metastaz Malign plevral / perikardiyal efüzyon
<b>M1b</b>	Tek bir ekstratorasik organda, tek metastaz
<b>M1c</b>	Multipl ekstratorasik metastaz

**Tablo 4.** Akciğer kanseri TNM evrelemesi 8. Baskıya göre M evrelemesi (Rami-Porta et al., 2017)

	<b>Tümör</b>	<b>Lenf Nodu</b>	<b>Metastaz</b>
<b>Gizli (Okkült) Karsinom</b>	Tx	N0	M0
<b>EVRE 0</b>	Tis	N0	M0
<b>EVRE 1A1</b>	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
<b>EVRE 1A2</b>	T1b	N0	M0
<b>EVRE 1A3</b>	T1c	N0	M0
<b>EVRE 1B</b>	T2a	N0	M0
<b>EVRE 2A</b>	T2b	N0	M0
<b>EVRE 2B</b>	T1a	N1	M0

	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>EVRE 3A</b>	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
<b>EVRE 3B</b>	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
<b>EVRE 3C</b>	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
<b>EVRE 4A</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

**Tablo 5.** Akciğer kanseri TNM evrelemesi 8. Baskıya göre (Rami-Porta et al., 2017)

## 2.9. TEDAVİ

Akciğer kanserinin tek bir hastalık olmadığına dikkat etmek önemlidir. Akciğer kanserinin birden fazla farklı alt türü vardır ve hepsi farklı şekilde tedavi edilir. Akciğer kanseri için sistemik anti-kanser tedavisi, yeni tedaviler ve tedavi kombinasyonlarının artış göstermesiyle son yıllarda belirgin şekilde genişlemiştir.

Genel olarak akciğer kanseri, tüm akciğer kanserlerinin %10-15' ini oluşturan KHAK ve geri kalan %85-90' ını oluşturan KHDAK olarak ikiye ayrılabilir (Jemal et al., 2011). KHDAK ayrıca skuamöz hücreli karsinom (SCC) veya non-skuamöz olarak ikiye ayrılabilir; bunların en yaygın alt tipi tüm akciğer kanserlerinin %40' ını oluşturan adenokarsinomdur (Reck et al., 2014).

Akciğer kanseri yönetiminin amaçları doğrultusunda, adenokarsinomu genetik mutasyon barındıran veya barındırmayan tümörler olarak da alt gruplara ayrılabilir. Bu mutasyonlar arasında EGFR, ALK ve ROS-1 bulunmaktadır (Travis et al., 2011).

KHAK, nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan oldukça agresif, hızla büyüyen bir kanser türüdür (Fruh et al., 2013). Aynı dokudan kaynaklanan ancak çok çeşitli biyolojik davranış gösteren bir tümör spektrumunda bulunur ve bunlar tipik karsinoidler, atipik karsinoidler ve büyük hücreli nöroendokrin tümörleri içerir (Gustafsson, Kidd, Chan, Malfertheiner, & Modlin, 2008).

EGFR, ROS-1 ve ALK mutant akciğer kanserleri genç hastalarda, kadınlarda ve hiç sigara içmeyenlerde daha sık görülür, neredeyse değişmez bir şekilde adenokarsinomdur ve

mutasyonu olmayan KHDAK' den farklı şekilde tedavi edilir (Kerr et al., 2014). Ayrıca mutasyonu olmayan KHDAK' li hastalara kıyasla beyin metastazı geliştirme olasılıkları daha yüksektir (Rangachari et al., 2015).

Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan üç ana sistemik antikanser tedavi grubu vardır; sitotoksik kemoterapi, hedefe yönelik ajanlar (monoklonal antikorlar veya tirozin kinaz inhibitörleri) ve immünoterapi.

### **Sitotoksik Kemoterapi**

Sitotoksik kemoterapi bu ilaç gruplarının en eskisidir. Etki mekanizmaları, DNA replikasyonu ve hücre bölünmesi sürecini kesintiye uğratarak hücre büyümesini bozmaktır (Sessa, 2012). Bununla birlikte, tercihen hızla bölünen kanser hücrelerini hedef almalarına rağmen etkileri spesifik değildir ve bu nedenle kemik iliği ve gastrointestinal sistem gibi yüksek döngülü diğer hücreler de etkilenebilir. Sitotoksik kemoterapi saç dökülmesi, kusma ve kemik iliği baskılanması, periferik nöropati, işitme kaybı gibi önemli toksisitelerle ilişkili olabilir ve bazı ilaçlar pnömoniye neden olabilir. Bu nedenle klinisyenlerin kemoterapinin risk ve faydalarını dikkatli bir şekilde dengelemeleri gerekir ve bu, nispeten düşük etkinlik ve yaşam kalitesi üzerindeki önemli etkiler nedeniyle akciğer kanseri popülasyonlarında özellikle önemlidir.

### **Hedefe Yönelik Tedavi**

Hedefe yönelik tedavide kullanılan ajanlar ise farklı etki mekanizmalarına sahip olabilir. Akciğer kanserinde en yaygın olarak kullanılanlar; tirozin kinaz inhibitörleri genellikle anjiyogenez ve proliferasyon gibi kanser büyümesi ve yayılması için gerekli işlevleri engellemek için hücre içi sinyalleşmeyi bozan oral ilaçlardır (Hirsch et al., 2017). Birçok kanserde, hücre sinyal yolağındaki reseptörleri veya proteinleri kodlayan genlerde mutasyonlar olacaktır ve bunlar daha sonra kanserin gelişimi, büyümesi ve yayılması için ana itici güç olacaktır (onkojenik mutasyonlar olarak bilinir). Spesifik mutasyona uğramış proteinleri hedeflediklerinden, bu ajanlar geliştirilirken geleneksel olarak sitotoksik kemoterapiyle ilişkili

toksisite olmaksızın etkili kanser tedavisi umut edilmekteydi. Hedefe yönelik ajanlardaki toksisite genellikle geleneksel sitotoksik kemoterapinin toksisitesinden farklıdır. Bu ilaçlar genellikle ilaç direnci gelişene ve hastalık ilerleyene kadar günlük olarak alınır ve bu nedenle nispeten düşük düzeyde ancak aylar boyunca kalıcı toksisite hastanın yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir (Hirsch et al., 2017; Sessa, 2012).

## **İmmünoterapi**

İmmünomodülatör antikanser tedavide kullanılan ilaçların bazı formları uzun yıllardır mevcut olmasına rağmen, akciğer kanseri tedavisindeki son devrim, genellikle immünoterapi veya kontrol noktası inhibitörleri olarak adlandırılan bir ilaç ailesinin geliştirilmesiyle olmuştur. Bu ilaçların birçok kanserde etkinliği kanıtlanmıştır ve en önemlisi bazı hastalarda bu yanıtların uzun süreli olduğu ve metastatik kanserli hastalarda bile görünür hastalığın tamamen ortadan kalktığı görülmektedir (Ribas & Wolchok, 2018). Bu ilaçlar doğuştan gelen bağışıklık sistemini baskılayıcı mekanizmaları bloke eder ve hastanın bağışıklık sisteminin kansere karşı harekete geçmesini sağlar. İki ana immünoterapi türü vardır: T hücrelerinde bulunan CTLA-4 kontrol noktasını bloke edenler ve T hücrelerinde ve Natural Killer (NK) hücrelerde ifade edilen programlanmış ölüm-1'i (PD-1) veya tümör hücrelerinde eksprese olan programlanmış ölüm reseptörü ligand-1'i (PD-L1) bloke edenler (Suresh, Naidoo, Lin, & Danoff, 2018). Bazı kanserlerde, tümör hücrelerinde bulunan PD-L1 oranı, PD-1 inhibitörlerine yanıt için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. İlaçların tümü intravenöz olarak verilir. Nispeten az yan etki ile genellikle iyi tolere edilirler. Yan etkiler ortaya çıktığında, bunlar immün aracılıdır ve vücuttaki herhangi bir dokuda meydana gelebilir.

## **Tedavi Yönetimi**

Sistemik antikanser tedavisi; neoadjuvan, adjuvan veya palyatif amaçlı kullanılabilir. Akciğer kanseri söz konusu olduğunda, cerrahi öncesi ve sonrası kemoterapi, immünoterapi ve radyoterapinin farklı kombinasyonları kullanılmaktadır (Fruh et al., 2013).

Cerrahi sonrası adjuvan tedavi endikedir ve son zamanlarda kemoradyoterapiyi takiben idame immünoterapi önerilmektedir. Bununla birlikte, sistemik antikanser tedavisinin büyük bir kısmı ya metastatik hastalığı olan ya da lokal olarak ilerlemiş ve radyoterapi alanının büyüklüğü veya hastanın uygunluğu nedeniyle radikal kemoradyoterapiye uygun olmayan hastalığı olan hastalar için palyatif amaçlı verilmektedir (Fruh et al., 2013).

### **Radyoterapi**

Radyoterapi, akciğer kanserinde, özellikle de KHDAK tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Hastalığın tüm evrelerinde hem küratif hem de palyatif amaçlarla kullanılabilen önemli bir tedavi yöntemidir.

KHDAK' li hastalar için radyoterapi, tek başına veya cerrahi ve kemoterapi ile birlikte küratif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Genellikle cerrahi rezeksiyonun mümkün olmadığı durumlarda veya nüks riskini azaltmak için cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak kullanılır. Radyoterapi, tümöre yüksek enerjili radyasyon verme prensibi ile kanser hücrelerinin DNA'sına zarar vererek ve büyüme ve bölünme yeteneklerini engelleme amacıyla kullanılır (Vinod & Hau, 2020).

Radyoterapi, küratif potansiyeline ek olarak, ilerlemiş veya metastatik KHDAK' li hastalarda semptomları hafifletmek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için palyatif bir tedavi olarak da kullanılır (Vinod & Hau, 2020).

Bununla birlikte, akciğer kanserinde radyoterapi kullanımı risksiz değildir. Tedavi sırasında akciğerlere ve kalbe verilen radyasyon dozu, sırasıyla radyasyona bağlı akciğer ve kalp hastalıkları riskini artırabilir. Sigara içmeyen sağlıklı kişiler için, radyoterapiden kaynaklanan akciğer kanseri veya kardiyak mortalitenin tahmini mutlak riskleri genellikle %1' den azdır. Bununla birlikte, önceden akciğer veya kalp rahatsızlıkları olan bireyler için riskler daha yüksek olabilir ve dikkatle değerlendirilmesi gerekir (C. Taylor et al., 2017).

Yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT) ve stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (SBRT) gibi radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler, çevredeki sağlıklı dokulara verilen hasarı en aza indirirken tedavinin hassasiyetini ve etkinliğini artırmıştır. Bu teknikler, yakındaki kritik yapıları korurken tümöre daha yüksek dozda radyasyon verilmesini sağlayarak daha iyi tümör kontrolü ve daha az yan etki ile sonuçlanır (Vinod & Hau, 2020).

### **Cerrahi Tedavi**

Cerrahi tedavi, akciğer kanserinin, özellikle de KHDAK yönetiminde çok önemli bir unsurdur. Erken evre KHDAK için cerrahi rezeksiyon birincil tedavi yöntemidir ve tedavi için en iyi şans sunar (Manerikar et al., 2021). Akciğer kanseri için en yaygın kullanılan cerrahi yaklaşımlar torakotomi (açık yaklaşım), video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ve robot yardımcı torakoskopik cerrahidir (RATS) (Manerikar et al., 2021). Bu tekniklerin prosedürlerinde farklılıklar vardır, ancak tümörün tamamen çıkarılmasını amaçlamaktadır.

Lobektomi, erken evre KHDAK' li hastaların çoğu için standart tedavi seçeneğidir (Uramoto et al., 2001). Lobektomi sonrası mortalite ve morbidite oranları yıllar içinde azalmış olup halen KHDAK hastalarının tedavisinde önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Lobektomi geçiren hastaların ameliyat öncesi değerlendirilmesi, ameliyat sonrası komplikasyonları öngörmek ve önlemek için çok önemlidir (Uramoto et al., 2001).

Torasik cerrahi, yanıt oranı ve sağkalım açısından tatmin edici olmayan kemoterapiye kıyasla KHDAK için daha iyi küratif seçenek olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, anormal pulmoner fonksiyon gibi faktörler nedeniyle az miktarda hasta cerrahi tedavi için uygundur (Salvi et al., 2016).

Cerrahi rezeksiyon, erken evre KHDAK için tedavinin temel dayanağıdır. Cerrahi öncesi ve sonrası kemoterapi, erken evre KHDAK' li hastalar için 5 yıllık sağkalım oranını artırabilir (Zhao, Liu, Liu, & Chen, 2022). Cerrahi rezeksiyon da evre IIIA KHDAK' ne yönelik

multimodalite yaklaşımının önemli bir bileşenidir. Etkilenen lobun çıkarılmasını ve göğüsteki lenf nodlarının sistematik olarak değerlendirilmesini içerir (Lackey & Donington, 2013).

VATS, açık göğüs cerrahisine kıyasla daha az ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az perioperatif komplikasyon gibi avantajlar sunmaktadır (Flores & Alam, 2008). Robot destekli torakoskopik cerrahi, uzun vadeli onkolojik sonuçlar açısından VATS ve açık göğüs cerrahisi ile karşılaştırılabilir sonuçlar gösteren bir başka minimal invaziv seçenektir (J. Huang et al., 2019).

## **2.10. PROGNOZ**

Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Derneği (IASLC) tarafından TNM gruplamalarına dayanarak geliştirilen Akciğer Kanseri Evreleme Projesine göre önemli sağkalım farklılıkları olan KHDAK' de mevcut 5 yıllık sağkalım tahminleri evre IA hastalıkta %73 ile evre IV hastalıkta %13 arasında değişmektedir (Goldstraw et al., 2016; Woodard, Jones, & Jablons, 2016). TNM evresi, nüks oranlarını ve sağkalım sürelerini tahmin etmede en önemli prognostik faktör iken, bunu tümörün histolojik derecesi ve hastanın cinsiyeti, yaşı ve performans durumu takip etmektedir. Akciğer kanserinde moleküler ve onkogenetik alanları; TNM evresinin ötesine geçtiği ve IHC, mikroarray ve mutasyon profilleri ile bireyselleştirilmiş genetik tümör analizine yöneldiği, günümüzde popüler ve geleceğe ışık tutan bir araştırma alanıdır. Ancak, yoğun araştırmalar ve sayısız bilimsel yayına rağmen moleküler prognostik belirteçlerin klinik kullanıma kabulü henüz gerçekleşmemiştir (Woodard et al., 2016). KHDAK için immünoterapiye olan son ilgi, PD-L1' in yeni immünoterapi ilaçlarına iyi bir yanıtın öngörücü bir belirteci olduğunu, ancak genel sağkalımın kötü bir prognostik göstergesi olduğunu gösteren erken kanıtlarla yeni biyobelirteçler tanımlamıştır (Woodard et al., 2016).

TNM evresine ek olarak, prognostik değeri olduğu gösterilen diğer faktörler arasında tümör derecesi, cinsiyet, yaş, sigara içme durumu, performans durumu, komorbiditeler, pulmoner

rezeksiyon tipi yer almaktadır (Kuo et al., 2014). KHDAK hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, TNM evresinden sonra en önemli prognostik faktörün histolojik tümör derecesi olduğu belirtilmiştir. Andiferansiye ve kötü diferansiye olan olgularda iyi diferansiye olanlara göre rölatif risk %70-80 daha yüksek bulunmuştur (Sun et al., 2006).

Performans durumu kötü olan hastalar daha kısa sağkalım ile ilişkilidir. İştahsızlık ve kilo kaybı da kötü prognostik işaretlerdir (Kawaguchi et al., 2010; Stanley, 1980). Lenfatik damar invazyonu, gizli lenf nodu metastazı gibi prognoz üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Sürücü mutasyonları olan hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin, aktive edici EGFR mutasyonları hiç sigara içmeyenler, kadınlar ve/veya Asya etnik kökeniyle ilişkili adenokarsinomlu hastalarda bulunur ve genellikle önemli ölçüde daha iyi bir prognoza sahiptir (D'Angelo et al., 2012). PET taramasındaki metabolik aktivite artışının KHDAK' de kötü prognoza yol açtığı gösterilmiştir (Paesmans et al., 2010). Tam rezeksiyondan sonra nüks oranı %41, nükse kadar geçen medyan süre 11,5 ay ve medyan sağkalım 8,1 ay olarak belirtilmiştir (Sugimura et al., 2007).

Akciğer kanseri prognozunun geleceğindeki büyük değişimler, moleküler testlerin yaygın kullanımı ve akciğer kanserinde biyobelirteçler hakkındaki artan bilginin klinik uygulamasından kaynaklanacaktır. Tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve hızlı genetik analiz, TNM evresinde risk sınıflandırmasını iyileştirecek ve daha bireyselleştirilmiş tedavi planlarına ve daha doğru prognoz tahminine yol açacaktır (Woodard et al., 2016).

## **2.11. VİTAMİN D**

### **Vitamin D ve Kanseri İlişkisi**

Steroid hormon grubundan olan Vitamin D' nin insan fizyolojisinde pek çok işlevi bulunmaktadır. Bunların başında kandaki kalsiyum ve fosfor düzeylerini dengede tutarak kemik metabolizmasını ve mineralizasyonunu sağlamak yer almaktadır. Bununla birlikte son yıllarda

vitamin D' nin özellikle aktif formu olarak bilinen kalsitriol' ün (1,25-hidroksi vitamin D3) hücre farklılaşması, proliferasyonu ve immünite üzerinde etkileri olduğu ortaya konmuştur (Feldman et al., 2014; Giammanco et al., 2015).

Kalsitriol hücreler için çok sayıda sinyal yollarını kullanarak proliferasyon, apoptozis, diferansiyasyon, inflamasyon, invazyon, anjiyogenez ve metastaz gibi etkileri regüle eder (Feldman et al., 2014; Gnagnarella et al., 2020; Holick, 2004). İn vivo ve in vitro bazı çalışmalarda Vitamin D' nin hücre çoğalmasını engellediği ve yüksek vitamin D düzeyinin metastaz gelişimini önlediği gösterilmiştir (Bouillon et al., 2006). Vitamin D eksikliğinin farklı kanser tiplerinde kanser oluşumunu tetikleyebileceği veya mortalite riskini artırabileceği ortaya konmuştur (Holick & Chen, 2008; Hossain et al., 2019; Zmijewski, 2019).

Akciğer kanserli olgularda yapılan çalışmalarda düşük serum vitamin D düzeyi, kötü prognozla ilişkilendirilmiş ve tedaviye destek olarak vitamin D verilmesi bazı yayınlarda önerilmiştir (Anic, Weinstein, Mondul, Mannisto, & Albanes, 2014; Kim et al., 2012; Songyang et al., 2021). Erken evre KHDAK' li olgularda yapılan bir çalışmada serum D vitamini düzeyleri ve VDR (vitamin D reseptörü) polimorfizmleri ile sağkalım arasında bir ilişki bulmuştur (Heist et al., 2008). Ayrıca, yüksek vitamin D düzeyleri ile akciğer kanseri riskinin azalması arasında bir ilişki olduğu da bildirilmiştir (Fakhri, Al Assaad, & Tfayli, 2020; Wei, Jing, Wei, Wei, & Heng, 2018). Bir çalışmada günlük 400 IU vitamin D3 kullanımının akciğer kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (Cheng et al., 2013).

Bu bulgular akciğer kanseri hastalarında D vitamininin potansiyel bir koruyucu etkisi olduğunu düşündürmektedir.

### **Vitamin D Reseptörü (VDR) ve Kanser İlişkisi**

Aktif Vitamin D hücre üzerindeki etkisini çeşitli yollarla göstermektedir (Şekil 1 ve 2). Sitoplazmik yerleşimli VDR ile bazı proteinlerin sentezinde rol oynarken nükleer VDR üzerinden bazı gen ekspresyonlarını regüle etmektedir. Bu promoter alanlar hücre düzeyinde

pek çok farklı sonuçlara yol açmaktadır. Bunların bir kısmı kalsiyum ve kemik metabolizmasını düzenlerken, bazıları da enfeksiyon ve kanser etkilerine karşı hücreyi koruyucu etkiler göstermektedir (Xiong et al., 2023).

Aktif Vitamin D' nin nükleer VDR' ye bağlanarak gösterdiği antiproliferatif etki daha çok p21 ve p27 genleri üzerinden G0/G1 hücre siklusunu durdurarak gerçekleşir (Campbell & Trump, 2017). Ayrıca Bcl-2 üzerinden apoptozisi indükleyerek programlı hücre ölümünü gerçekleştirir (Deeb, Trump, & Johnson, 2007). VDR' nin etkisi bununla sınırlı değildir. Ayrıca E-kaderin, beta-katenin ve Wnt sinyal yollarını kullanarak doku invazyonunu ve metastaz gelişimini önler. Bu etki özellikle kolon kanseri içeren hücre dizilerinde gösterilmiştir (Tenbaum et al., 2012).

Kolorektal kanserlerde yüksek VDR ekspresyonunun, iyi diferansiyasyon, düşük lenf nodu metastazı ve yüksek sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Afshan et al., 2021). İnvaziv meme kanserlerinde yüksek VDR ekspresyon düzeyinin iyi prognoz ve düşük metastaz ile korele olduğu tespit edilmiştir (Horas et al., 2023; Huss et al., 2019). Bazı jinekolojik kanserler üzerinde vitamin D' nin etkisini araştıran bir çalışmada ise bu kanserlerin gelişiminde VDR ekspresyon düzeyinin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Deuster, Jeschke, Ye, Mahner, & Czogalla, 2017).

Aktif Vitamin D' nin akciğerdeki alveolar-epitelyal bariyerin maturasyonu ve onarımında rol oynadığı bilinmektedir. Bu etkisini nükleer VDR' nin ligandı ile aktifleşen transkripsiyon faktörleri üzerinden gösterir. Bu bağlamda düşük Vitamin D ve nükleer VDR ekspresyonu, akciğer hasarı bulunan KOAH veya ARDS gibi durumlarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Chishimba, Thickett, Stockley, & Wood, 2010; Xiong et al., 2023).

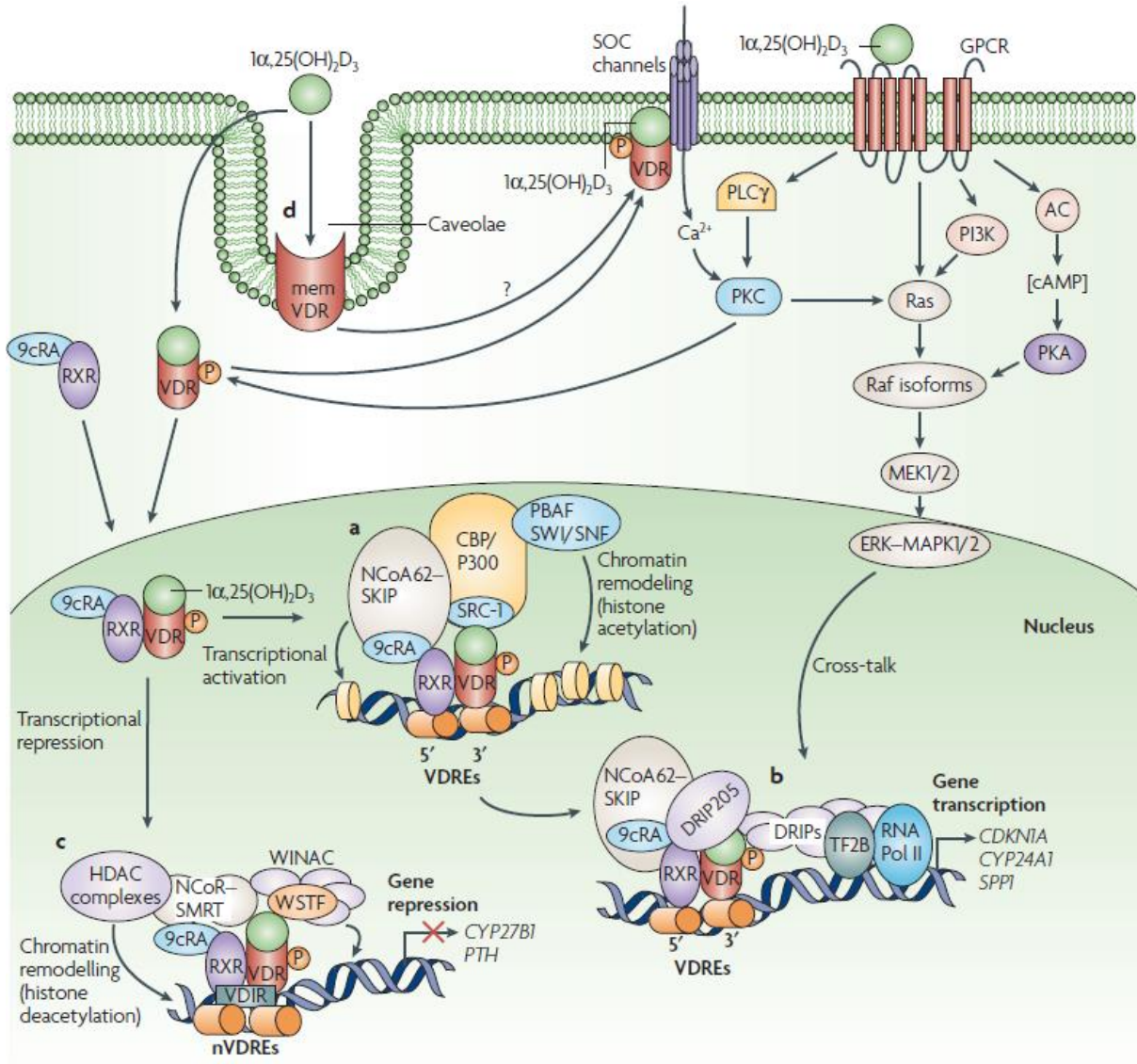
Ayrıca, VDR ekspresyonunun KHDAK' de yüksek sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Srinivasan et al., 2011). Akciğer adenokanserli olgularda yapılan bir başka çalışmada da VDR mRNA ekspresyon düzeyi yüksek olan hastalar düşük olanlara göre daha iyi sağkalıma sahiptir

(Kim et al., 2012). Akciğer adenokanserinde aktif Vitamin D' nin nükleer VDR üzerinden nükleer siklin D1' i baskılayarak ve dolayısıyla Rb, MCM2 ve Skp2 proteinlerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bağlamda yüksek nükleer VDR ekspresyonu düzeyine sahip olan hücre dizilerinde G1/S hücre siklusu baskılanmaktadır. Bu bulgular yüksek nükleer VDR' nin daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Kim et al., 2012).

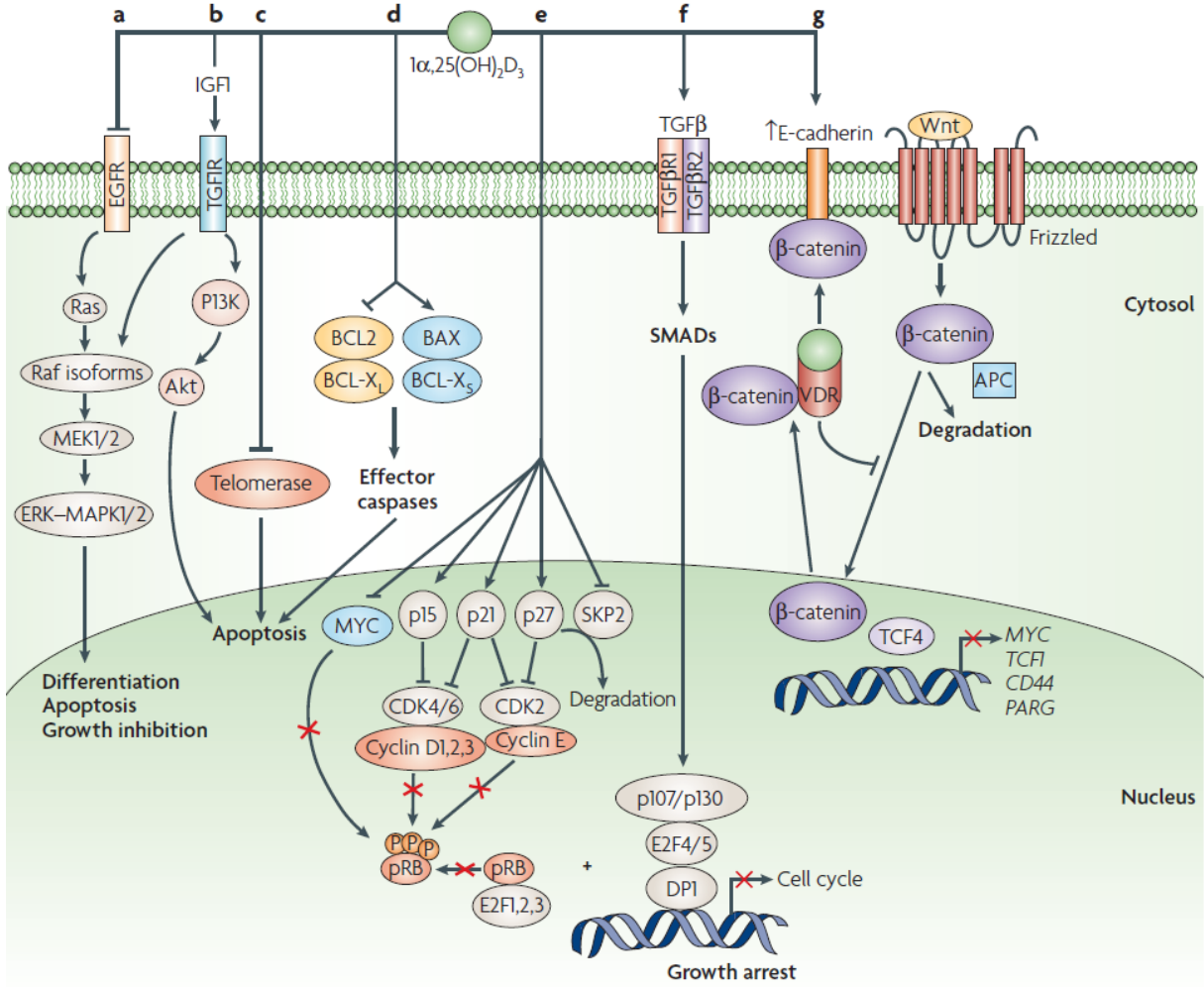
Vitamin D' yi aktif formdan inaktif forma dönüştüren bir enzim olan CYP24A1' yi sentezleyen mRNA' nın overekspresyon göstermesi de akciğer kanserinde prognoz ve sağkalım açısından önemlidir. Chen ve ark. yaptığı çalışmada akciğer adenokanserli olgularda CYP24A1'in ekspresyon yüksekliği; düşük diferansiyasyon ve düşük sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (Chen et al., 2011).

VDR sinyal yolağının araştırıldığı prelinik çalışmalarda bazı kanser türlerinde VDR ekspresyonunun metastaz gelişimini önlediği ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (Eisman, Barkla, & Tutton, 1987; Zinser & Welsh, 2004). İn vivo olarak hayvan modeli üzerinde yapılan bir çalışmada ise (Nakagawa, Kawaura, Kato, Takeda, & Okano, 2005) VDR aracılığı ile etki gösteren 1-25 dihidroksi vitamin D' nin akciğer kanseri hücre dizilerinde metastatik hücre gelişimini inhibe ettiği tespit edilmiştir. İmmünoradyometrik yöntemle VDR konsantrasyon düzeyi ölçülerek yapılan pilot bir çalışmada, akciğer dahil bazı karsinom türlerinde malign transformasyona uğrayan hücrelerde VDR sayısının azaldığı, dolayısıyla VDR ölçümünün prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (Sandgren, Bronnegard, & DeLuca, 1991).

Histolojik çalışmalar, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom dahil olmak üzere KHDAK' nin daha fazla VDR' ye sahip olduğunu ve KHAK' ye kıyasla D vitaminine daha duyarlı olduğunu göstermiştir (Cheng et al., 2014).



Şekil 1. Kalsitriolün DNA transkripsiyonu üzerinde regüle ettiği aşamalar (Deeb et al., 2007).



Şekil 2. Kalsitriolün hedef aldığı kanser ilişkili sinyal yolları (Deeb et al., 2007).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi:

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2014-2022 yılları arasında patolojik olarak akciğer adenokanser tanısı alan 276 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Verilerine eksiksiz ulaşılabilen, takip ve tedavisi Tıbbi Onkoloji kliniğinde yürütülen, patoloji preparatları hastanemiz Patoloji arşivinde bulunan ve tümör dokusu çalışma için yeterli olan, tanı anında metastatik veya erken evrede tanı almış fakat takibinde metastaz gelişmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Metastatik olmayan, patoloji preparatı hastanemiz Patoloji arşivinde bulunmayan, tümör dokusu çalışma için yetersiz olan, onkoloji polikliniğinde düzenli takibi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### **3.2. Verilerin Değerlendirilmesi ve Gruplandırılması:**

276 hastadan dahil edilme kriterlerine uygun 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve patolojik verileri hastane veri tabanına ait Hastane Bilgi Yönetim Sistemi ve hasta dosyaları taranarak elde edildi. Cinsiyet, tanı tarihi, tanı yaşı, sigara kullanma durumu, mutasyon durumu (EGFR, ALK, ROS-1) ve PD-L1 düzeyi, klinik evresi, tanıda metastaz varlığı, aldığı tedaviler, operasyon durumları, opere olan hastaların patoloji raporları kayıt edildi. Hastaların en son kontrol tarihi, exitus olup olmadığı, olduysa exitus tarihi ile ilgili veriler elde edildi.

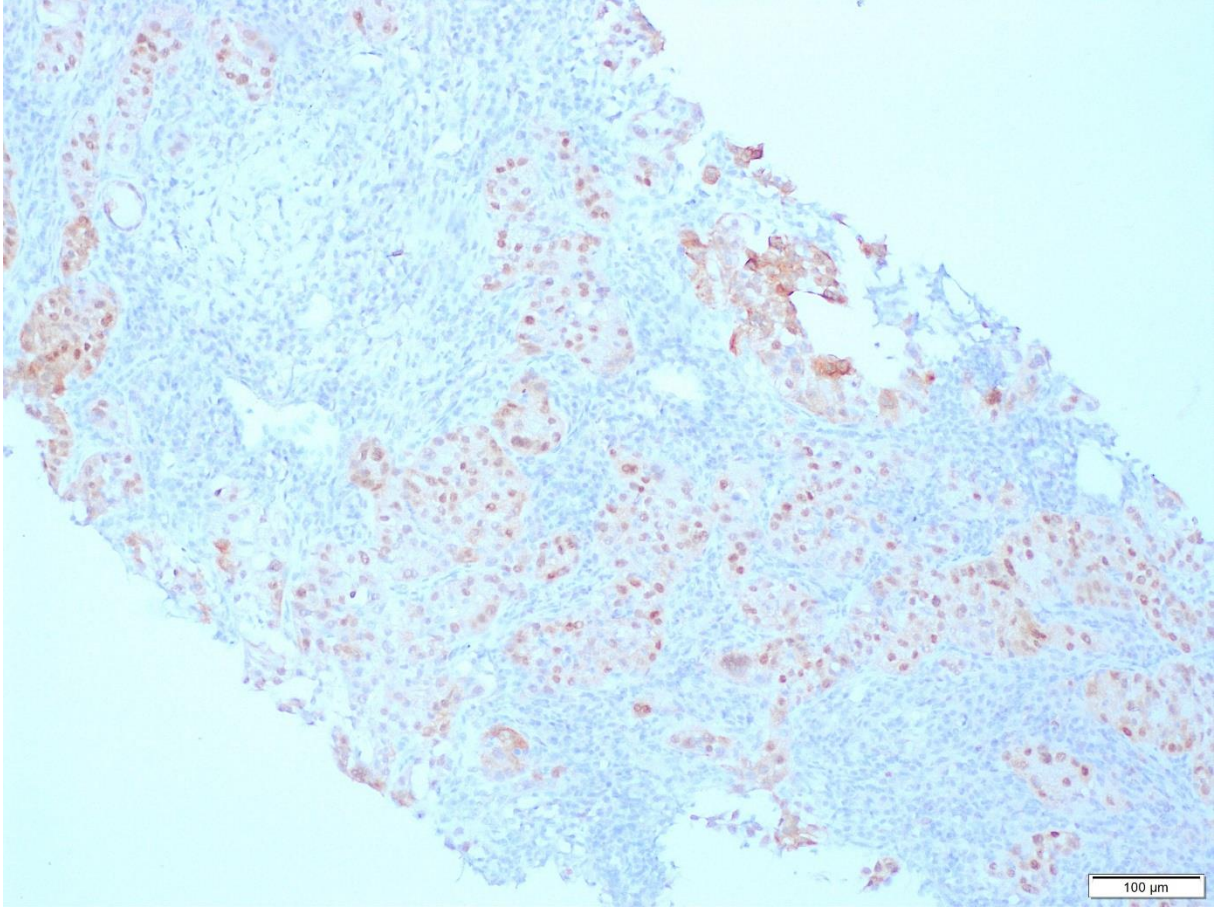
Vitamin D reseptör (VDR) ekspresyon düzeyi için hastaların tümör içeren parafin bloklarından hazırlanan 4 mikron kalınlığındaki kesitlere immunhistokimyasal Anti-Vitamin D reseptör antikoru (klon D6) boyaması için 1/100 dilüsyon ile 45 dk EDTA inkübasyonu sonrasında Dako Omnis cihazında boyama prosedürü gerçekleştirildi. H&E ve immunohistokimyasal boyalı lamalar ışık mikroskopunda Olympus BX 46 ile uzman patolog tarafından değerlendirildi.

Tümör hücrelerinde nükleer ve sitoplazmik boyanmalar ayrı ayrı skorlandı. Nükleer boyanmalar, boyanma yüzdesine göre negatif ve pozitif olarak sınıflanırken, sitoplazmik boyanma ise boyanma yüzdesine ve boyanma yoğunluğuna göre düşük ve yüksek olarak sınıflandırıldı.

#### **Nükleer boyama:**

Negatif:  $\leq$ %10

Pozitif: %11-100 olarak değerlendirildi.



**Şekil 3.** Akciğer adenokanserli doku örneğinde IHC yöntemi ile nükleer VDR pozitifliği (100X).

**Sitoplazmik boyanma:**

Yüzde:

1 puan: %1-10

2 puan: %11-50

3 puan: %51-75

4 puan: %76-100

Yoğunluk:

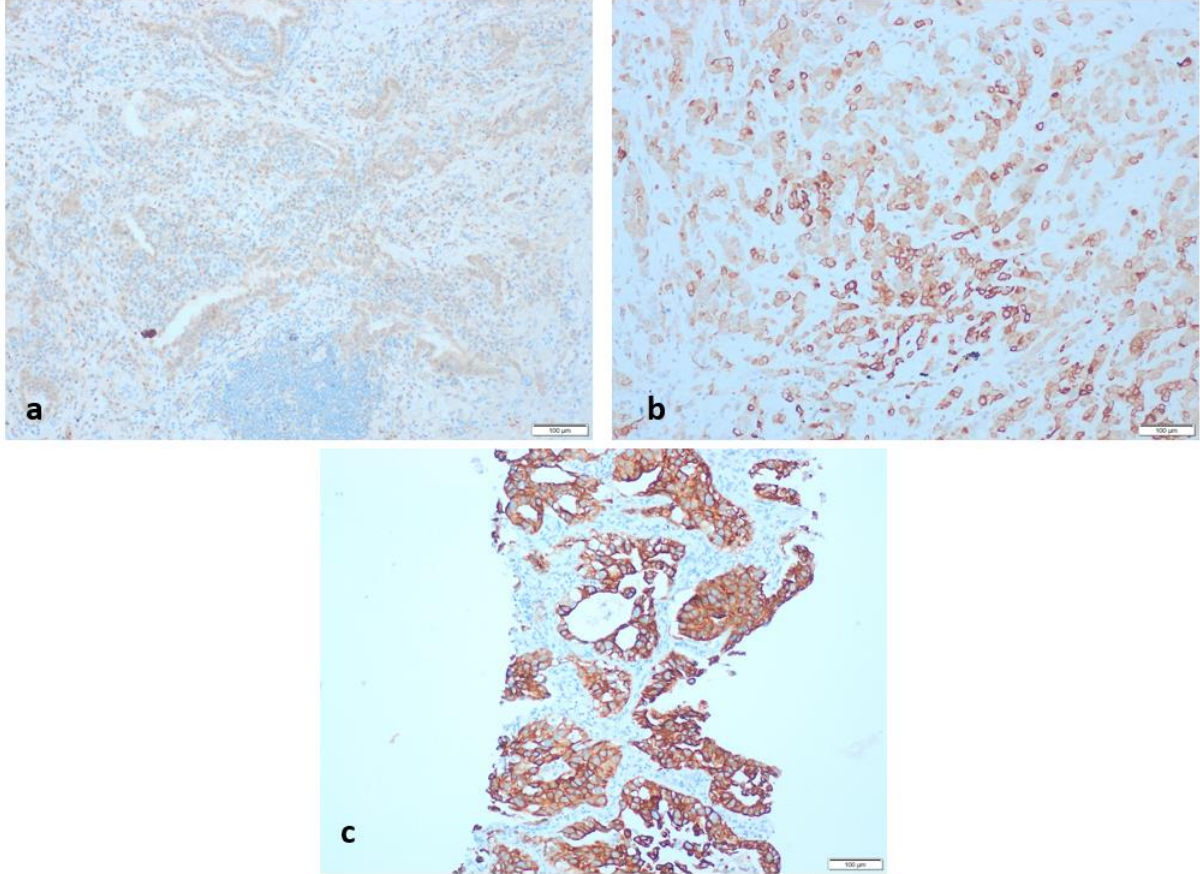
0: Boyanma yok

1: Soluk boyama /açık sarı boyama

2: Orta düzeyde boyama /sarı-kahverengi boyama

3: Güçlü boyama / kahverengi boyama

Boyama yüzdesi puanı ve yoğunluk puanının çarpımıyla toplam skor elde edilmiş olup 0-6 puan “düşük”, 7-12 puan “yüksek” olarak sınıflandırılmıştır.



**Şekil 4.** Akciğer adenokanserli doku örneklerinden sitoplazmik VDR pozitifliği (a: 1+; b:2+; c:3+) (100X)

Çalışma dahil edilen 84 hastanın sitoplazmik ve nükleer VDR ekspresyon düzeyi ile sağkalım arasındaki ilişki incelendi.

### 3.3. İstatistiksel Analiz:

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve

olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. Hastaların sağkalım durumlarını incelemek için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı. Bağımsız prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkisinin belirlenmesi için Cox-Regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p<0.05$  olan durumlar anlamlı kabul edildi.

### **3.4. Etik Kurul Onayı:**

İç Hastalıkları uzmanlık tezi olarak hazırlanan bu retrospektif ve tek merkezli çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulundan 23.10.2020 tarihinde 2020/2856 etik kurul karar sayısıyla izin alındı.

## **4. BULGULAR**

Çalışmaya dahil edilen 84 hastanın yaş ortalaması  $62,52\pm 9,93$  idi, %73,8' i (n=62) erkek, %26,2' si (n=22) kadındı. Hastaların %69,0' ının (n=58) sigara içtiği saptandı (Tablo 6). Analiz esnasında %16,7' sinin (n=14) halen yaşadığı, %83,3' ünün (n=70) exitus olduğu tespit edildi.

**Tablo 6.** Hastaların sosyodemografik özellikleri

Özellik	Tüm Hastalar (n=84)	
	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Yaş (/yıl)	62,52±9,93	64,00 (56,00-70,00)
	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	62	73,8
Kadın	22	26,2
<b>Sigara Kullanım Durumu</b>		
İçmiyor	26	31,0
İçiyor	58	69,0

Hastaların tanı anındaki TNM evrelemesi ve klinik evrelerine göre dağılımları Tablo 7' de gösterildi. Hastaların tümör çapı ortalaması 45,00±21,32 mm, ortancası 40,50 (30,00-56,75) mm idi, %60,7' si (n=51) tanıda metastatikti, %26,2' sinde (n=22) beyin metastazı vardı.

**Tablo 7.** Hastaların tanı anındaki TNM sınıflaması ve klinik evrelerine ait özellikleri

Özellik	Tüm Hastalar (n=84)		
	n	%	
<b>T</b>	T1b	9	10,7
	T1c	5	6,0
	T2	5	6,0
	T2a	10	11,9
	T2b	11	13,1
	T3	20	23,8
	T4	24	28,6
<b>N</b>	N0	11	13,1
	N1	16	19,0
	N2	24	28,6
	N3	32	38,1
	NX	1	1,2
<b>Klinik Evre</b>	1A	1	1,2
	1A2	1	1,2
	1B	2	2,4
	2A	1	1,2
	2B	8	9,5
	3A	8	9,5
	3B	9	10,7
	3C	3	3,6
4A	8	9,5	

	4B	43	51,2
<b>Tanıda metastaz durumu</b>	Yok	33	39,3
	Var	51	60,7
<b>Tanıda beyin metastazı</b>	Yok	62	73,8
	Var	22	26,2

Hastaların %33,3' ünde (n=28) tümör dokusunda genetik mutasyon (%28,6' sında (n=24) EGFR, %2,4' ünde ALK mutasyonu) vardı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hastaların tümör dokusundaki mutasyonlara ait özellikleri

Özellik	Tüm Hastalar (n=84)		
	n	%	
Mutasyon durumu	Yok	44	52,4
	Var	28	33,3
	Bilinmiyor	12	14,3
EGFR	Negatif	45	53,6
	Pozitif	24	28,6
	Bilinmiyor	15	17,9
ALK	Negatif	67	79,8
	Pozitif	2	2,4
	Bilinmiyor	15	17,9
ROS-1	Negatif	66	78,6
	Bilinmiyor	18	21,4

EGFR: Epidermal growth faktör reseptörü, ALK: Anaplastik lenfoma kinaz, ROS-1: C-ros proto-onkogen-1

D vitamini düzeyi bilinen 24 hastanın ortanca D vitamini düzeyi 15,92 (11,57-23,87) idi. Hastaların sitoplazmik VDR ekspresyon skoruna göre %32,1' i (n=27) düşük, %67,9' u (n=57) yüksek sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine sahipti. Nükleer VDR ekspresyonu hastaların %70,2' sinde (n=59) negatif, %29,8' inde (n=25) pozitif (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların sitoplazmik ve nükleer VDR ekspresyon düzeyine ait özellikleri

Özellik		Tüm Hastalar (n=84)	
		n	%
<b>Sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyi</b>	Düşük	27	32,1
	Yüksek	57	67,9
<b>Nükleer VDR ekspresyon düzeyi</b>	Negatif	59	70,2
	Pozitif	25	29,8

VDR: Vitamin D reseptörü

Hastaların sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine göre sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 10' da gösterildi. Düşük sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine sahip hastaların yaş ortancası 62,00 (56,00-70,00), yüksek sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine sahip hastaların yaş ortancası 64,00 (55,50-70,00) idi. Düşük ve yüksek sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine sahip hastaların yaşları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,755$ ). Düşük sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine sahip hastaların %77,8' i (n=21) erkek, %22,2' si (n=6) kadın, yüksek sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine sahip hastaların ise %71,9' u (n=41) erkek, %28,1' i (n=16) kadındı. Sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine göre hastaların cinsiyet dağılımları benzerdi ( $p=0,569$ ). Düşük ve yüksek düzeyde sitoplazmik VDR ekspresyon olan hastaların sigara kullanım oranları arasında da anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,493$ ) (Tablo 10).

Düşük sitoplazmik VDR ekspresyon olan hastaların %63,0' ı (n=17), yüksek olan hastaların ise %59,6' sı (n=34) tanı anında metastatikti ( $p=0,771$ ). Düşük sitoplazmik VDR ekspresyonu olanların %26,9' unda (n=7), yüksek olanların %26,3' ünde (n=15) tanı anında beyin metastazı vardı ( $p=0,970$ ). Düşük sitoplazmik VDR ekspresyon olanların %33,3' ünün (n=9), yüksek

olanların ise %32,1' inin (n=18) primer tümörünün opere edildiği saptandı (p=0,914) (Tablo 10).

Düşük sitoplazmik VDR ekspresyonu olan hastaların %30,0' ında (n=6), yüksek olan hastaların ise %42,3' ünde (n=22) mutasyon vardı. Mutasyon varlığı ile sitoplazmik VDR ekspresyonu arasında anlamlı fark yoktu (p=0,337). Düşük ve yüksek sitoplazmik VDR ekspresyonu olan hastalarda EGFR ve ALK mutasyonu saptanma oranları da benzerdi (sırasıyla p=0,594; p=0,522) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Hastaların sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine göre sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyi		p
	Düşük (0-6)	Yüksek (7-12) (n=57)	
	(n=27)		
	Ortanca	Ortanca	
	(1-3. Çeyreklik)	(1-3. Çeyreklik)	
Yaş (/yıl)	62,00 (56,00-70,00)	64,00 (55,50-70,00)	0,755*
	n (%)	n (%)	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	21 (77,8)	41 (71,9)	0,569**
Kadın	6 (22,2)	16 (28,1)	
<b>Sigara Kullanım Durumu</b>			
İçmiyor	7 (25,9)	19 (33,3)	0,493**
İçiyor	20 (74,1)	38 (66,7)	
<b>Tanıda metastaz durumu</b>			
Yok	10 (37,0)	23 (40,4)	0,771*
Var	17 (63,0)	34 (59,6)	
<b>Tanıda beyin metastazı</b>			
Yok	20 (74,1)	42 (73,7)	0,970*
Var	7 (25,9)	15 (26,3)	
<b>Primer tümörün opere edilme durumu</b>			
Hayır	18 (66,7)	38 (67,9)	0,914*
Evet	9 (33,3)	18 (32,1)	
<b>Mutasyon durumu</b>			

Yok	14 (70,0)	30 (57,7)	0,337*
Var	6 (30,0)	22 (42,3)	
<b>EGFR</b>			
Negatif	14 (70,0)	31 (63,3)	0,594*
Pozitif	6 (30,0)	18 (36,7)	
<b>ALK</b>			
Negatif	19 (100,0)	48 (96,0)	0,522**
Pozitif	-	2 (4,0)	

\*Mann-Whitney U testi

\*\*Ki-kare testi

Düşük sitoplazmik VDR ekspresyonu olanların %3,7' sinde (n=1), yüksek sitoplazmik VDR ekspresyonu olanların %42,1' inde (n=24) nükleer VDR ekspresyonu pozitifliği (Tablo 11).

**Tablo 11.** Hastaların nükleer VDR ve sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine göre karşılaştırılması

Özellik	Sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyi		p
	Düşük (0-6) (n=27)	Yüksek (7-12) (n=57)	
	n (%)	n (%)	
<b>Nükleer VDR</b>			
Negatif	26 (96,3)	33 (57,9)	<0,001*
Pozitif	1 (3,7)	24 (42,1)	

\*Ki-kare testi

Hastaların nükleer VDR ekspresyon düzeyine göre bazı özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 12' de gösterildi. Nükleer VDR ekspresyonu negatif olanların yaş ortancası 64,00 (57,00-70,00), pozitif olanların yaş ortancası 64,00 (54,00-67,50) idi. Negatif ve pozitif nükleer VDR ekspresyon düzeyine sahip hastaların yaşları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,528$ ). Negatif nükleer VDR ekspresyonuna sahip hastaların %71,2' si ( $n=42$ ) erkek, %28,8' i ( $n=17$ ) kadın, pozitif nükleer VDR ekspresyon düzeyine sahip hastaların ise 80' i ( $n=20$ ) erkek, %20' si ( $n=5$ ) kadındı. Nükleer VDR ekspresyon sonucuna göre hastaların cinsiyet dağılımları benzerdi ( $p=0,401$ ). Negatif ve pozitif VDR ekspresyonuna sahip hastaların sigara kullanım oranları, tanıda metastatik olma durumları, tanıda beyin metastazı bulunma durumu, primer tümörün opere edilme durumu ve mutasyon durumu arasında da anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,703$ ,  $p=0,120$ ,  $p=0,766$ ,  $p=0,099$ ,  $p=0,732$ ).

**Tablo 12.** Hastaların nükleer VDR ekspresyon düzeyine göre sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Nükleer VDR ekspresyon düzeyi		p
	Negatif (n=59)	Pozitif (n=25)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Yaş (/yıl)	64,00 (57,00-70,00)	64,00 (54,00-67,50)	0,528*
	n (%)	n (%)	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	42 (71,2)	20 (80,0)	0,401**
Kadın	17 (28,8)	5 (20,0)	
<b>Sigara Kullanım Durumu</b>			
İçmiyor	19 (32,2)	7 (28,0)	0,703**
İçiyor	40 (67,8)	18 (72,0)	
<b>Tanıda metastaz durumu</b>			
Yok	20 (33,9)	13 (52,0)	0,120**
Var	39 (66,1)	12 (48,0)	
<b>Tanıda beyin metastazı</b>			
Yok	43 (72,9)	19 (76,0)	0,766**
Var	16 (27,1)	6 (24,0)	
<b>Primer tümörün opere edilme durumu</b>			
Hayır	43 (72,9)	13 (54,2)	0,099**
Evet	16 (27,1)	11 (45,8)	
<b>Mutasyon durumu</b>			

Yok	30 (62,5)	14 (58,3)	0,732**
Var	18 (37,5)	10 (41,7)	
<b>EGFR</b>			
Negatif	31 (66,0)	14 (63,6)	0,850**
Pozitif	16 (34,0)	8 (36,4)	
<b>ALK</b>			
Negatif	45 (97,8)	22 (95,7)	0,559**
Pozitif	1 (2,2)	1 (4,3)	

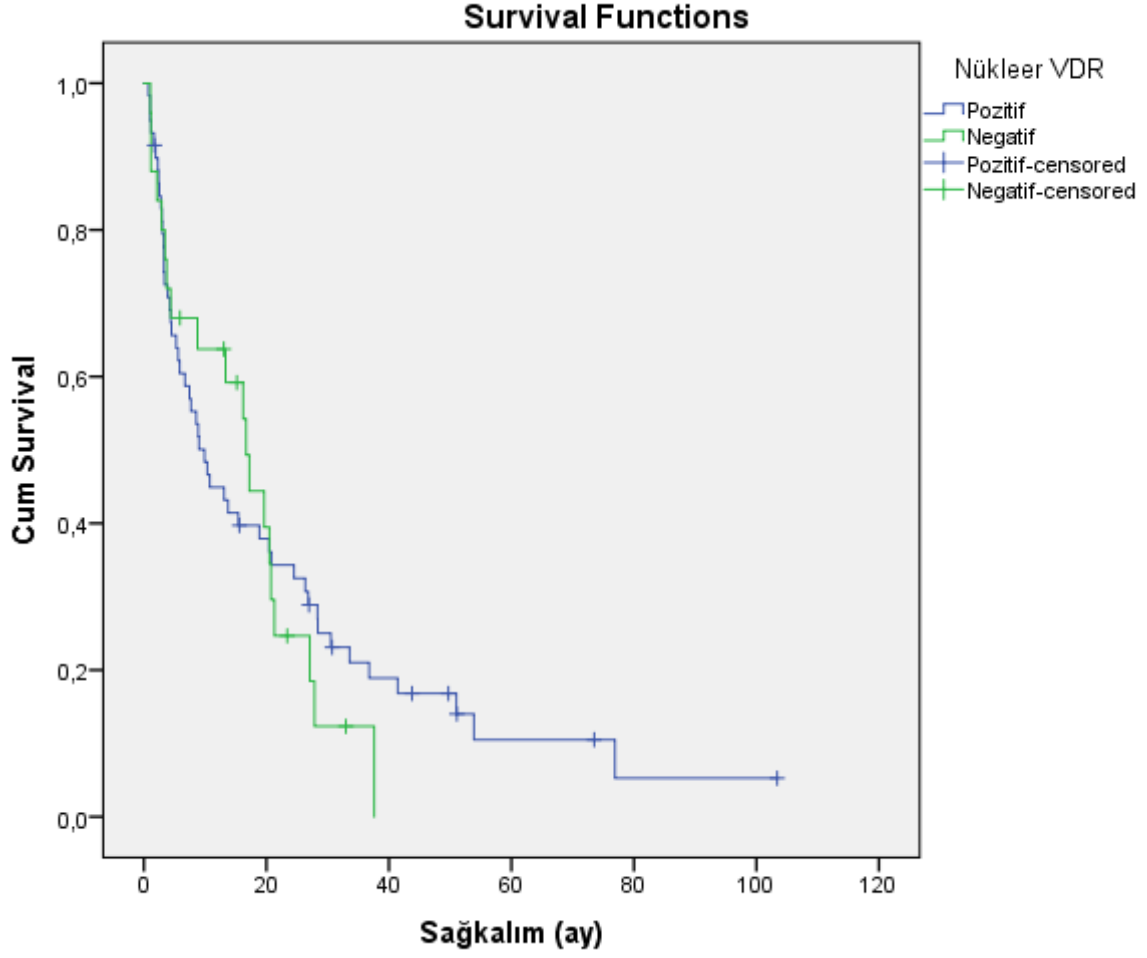
\*Mann-Whitney U testi

\*\*Ki-kare testi

### Sağkalım Analizi

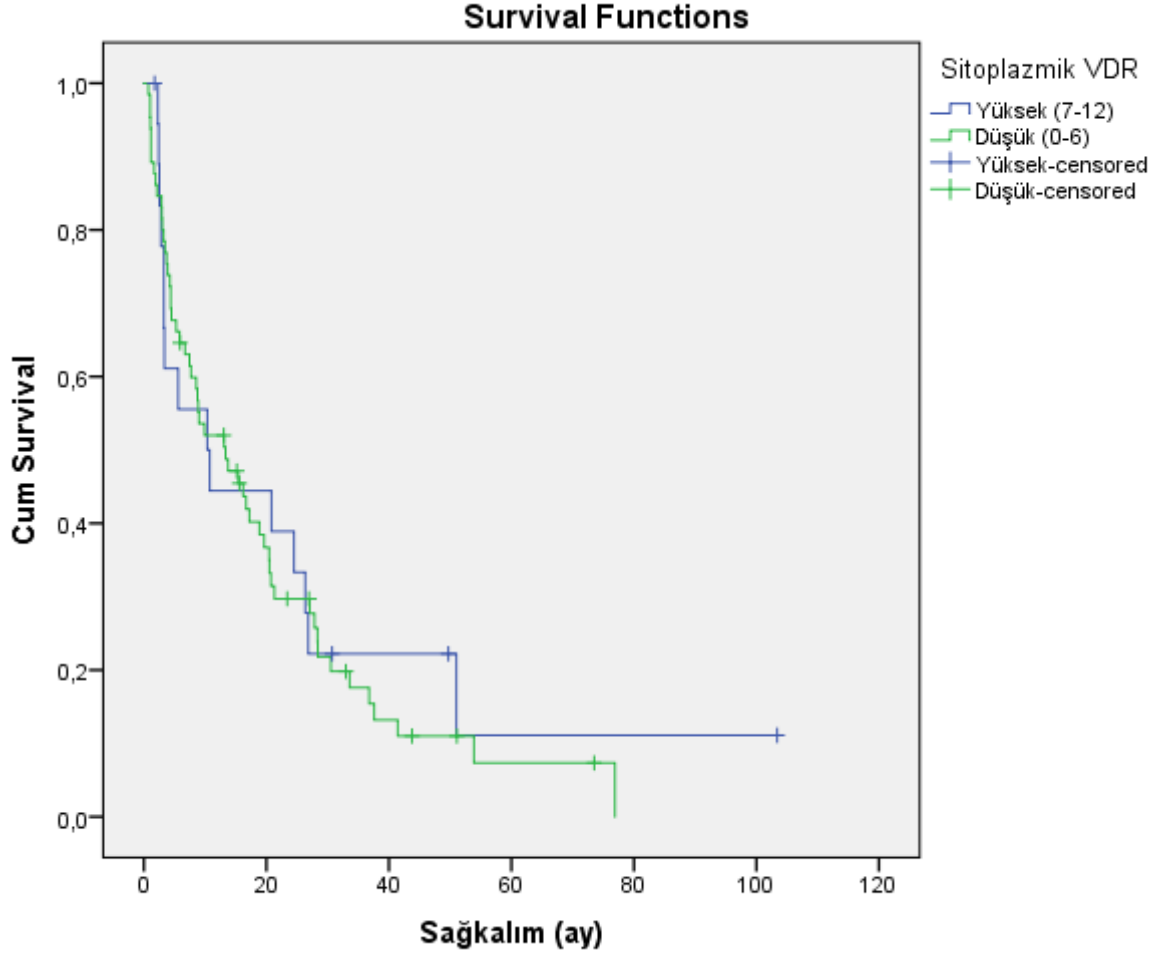
Hastaların ortalama sağkalım süresi 16,88±18,43 aydı. Nükleer ve sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyine göre hastalarda sağkalım analizi yapıldı.

Nükleer VDR ekspresyonu pozitif olan hastaların ortalama sağkalım süresi nükleer VDR ekspresyonu negatif olan hastalara göre daha yüksekti [22,08 (CI:14,52-29,63) vs 16,08 (CI:11,21-20,95) ay], fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,732) (Şekil 5).



Şekil 5. Nükleer VDR' nin sağkalım üzerine etkisi

Sitoplazmik VDR ekspresyonu yüksek olanlarda ortalama sağ kalım süresi düşük olan hastalara göre daha uzundu [23,63 (CI:10,45-36,81) vs 20,10 (CI:14,42-25,78)]. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,691$ ) (Şekil 6).



**Şekil 6.** Sitoplazmik VDR ekspresyonunun sağkalım üzerine etkisi

Bağımsız prognostik faktörlerin hastalardaki sağkalım üzerine etkisi Tablo 13' de gösterildi. Univariate Cox-Regresyon analizinde cinsiyet, sigara kullanma durumu, klinik evre, tanıda metastaz varlığının sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p < 0,001$ ;  $p = 0,010$ ;  $p = 0,003$ ;  $p = 0,014$ ). Ancak Multivariate Cox Regresyon analizinde sağkalımı anlamlı etkileyen tek parametre klinik evre idi ( $p = 0,018$ ). Buna göre tanı anında klinik evresi ileri (evre 3-4) olanların ölüm oranının 3,119 kat daha yüksek olduğu belirlendi. Nükleer ve sitoplazmik VDR ekspresyonunun ise sağkalıma etkisi anlamlı değildi.

**Tablo 13.** Değişkenlerin sağkalım üzerine etkisinin Cox Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi

Değişkenler	Univariate Cox-Regresyon		Multivariate Cox-Regresyon	
	RR (%95 CI)	p	RR (%95 CI) p	p
Yaş	1,005 (0,981-1,029)	0,687		
Cinsiyet	1,303 (1,752-6,225)	<b>&lt;0,001</b>		
Sigara Kullanım Durumu	2,057 (1,188-3,563)	<b>0,010</b>		
Tümör çapı	1,010 (0,999-1,021)	0,066		
Klinik evre	3,316 (1,495-7,354)	<b>0,003</b>	3,119 (1,211-8,036)	<b>0,018</b>
Tanıda metastaz durumu	1,869 (1,134-3,078)	<b>0,014</b>		
Tanıda beyin metastazı	1,252 (0,735-2,130)	0,408		
Nükleer VDR ekspresyon düzeyi	1,097 (0,646-1,862)	0,732		
Sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyi	0,902 (0,544-1,498)	0,691		

RR=Rölatif risk

## 5. TARTIŞMA

Metastatik akciğer adenokanserli olguları ele aldığımız bu çalışmada nükleer ve sitoplazmik vitamin D reseptör (VDR) ekspresyon düzeyinin sağkalım üzerindeki etkisini araştırdık. Çalışmamızda hem nükleer VDR ekspresyonu pozitif hem de sitoplazmik VDR ekspresyonu yüksek olan hastalarda sağkalım sürelerinin daha uzun olduğunu bulduk. Nükleer VDR ekspresyon pozitif olgularda ortalama sağkalım süresi 22,8 ay, negatif olgularda 16,08 ay olarak tespit edildi, istatistiksel anlamlı fark olmasa da gruplar arasında yaklaşık 6,7 ay sağkalım süresi farklılığı ortaya çıkmıştır. Sitoplazmik VDR ekspresyonu yüksek olan olgularda ortalama sağkalım 23,63 ay iken düşük olan olgularda ise 20,1 ay olarak tespit edildi, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olmasa da yaklaşık 3,5 ay sağkalım süresi farklılığı ortaya çıkmıştır. Nükleer ve sitoplazmik VDR ekspresyonunun yaş, cinsiyet, sigara içme, tanı anında metastatik olma ve beyin metastazı varlığı gibi faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

VDR sinyal yolağının araştırıldığı çalışmalarda VDR' nin hücre proliferasyonunu baskıladığı, iyi sağkalım ve düşük metastaz oranları ile ilişkili olduğu bazı malignitelerde gösterilmiştir (Eisman et al., 1987; Nakagawa et al., 2005; Zinser & Welsh, 2004). İn vivo hayvan modelinde aktif Vitamin D' nin VDR üzerinden metastazı baskıladığı gösterilmiştir (Nakagawa et al., 2005). Bir başka çalışmada ise VDR inhibisyonunun düşük sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Zinser & Welsh, 2004). VDR konsantrasyonuna bakıldığında hücrelerin diferansiyasyonu azaldıkça VDR sayısının değiştiği ve VDR ölçümünün prognoz belirteci olarak kullanabileceği öngörülmüştür (Sandgren et al., 1991).

Akciğer kanserinde VDR ekspresyonu ile ilgili az sayıda bilimsel çalışma yapılmış olup bunların her birinde ekspresyon ölçümünde farklı yaklaşımlar kullanılmıştır. Kaiser ve ark. yaptığı çalışmada (Kaiser et al., 1996) KHDAK grubu içinde farklı histolojilerinde yalnızca nükleer VDR ekspresyonu değerlendirilmiş, ayrı olarak RNA ekspresyonu yaparak hücre dizileri elde edilmiştir. Menezes ve ark. yaptığı çalışmada (Menezes et al., 2008) normal, premalign ve malign dokulardan hem sitoplazmik hem nükleer VDR ekspresyon ölçümü yapılmış, SCC ve adenokanserli tümör dokuları çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada sitoplazmik ve nükleer VDR' nin hangisinin baskın olduğuna göre diferansiyasyon düzeyi araştırılmıştır. Srinivasan ve ark. yaptığı çalışmada ise KHDAK' de nükleer ve sitoplazmik VDR ekspresyonu ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır. Biz de çalışmamızda buna benzer şekilde ekspresyon düzeyini sınıflayarak sağkalım üzerine etkisini araştırdık.

Srinivasan ve ark. yaptığı çalışmada (Srinivasan et al., 2011), nükleer VDR ekspresyonu yüksek olgularda 5 yıllık sağkalım oranı düşük olan olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, sitoplazmik VDR ekspresyonu ile sağkalım açısından ise farklılık tespit edilmemiştir. Bu çalışmada ortalama sağkalım süresi 33 ay iken, bizim çalışmamızda 16 ay idi. Bu çalışmada akciğer kanserinin tüm evrelerinden hastalar dahil edilmiş iken bizim çalışmamızda sadece

metastatik olgular dahil edilmişti. İki çalışma arasındaki ortalama sağkalım süresindeki fark örneklemeler arasındaki klinik evre farklılığına bağlı olabilir.

Yapılan çalışmalarda cinsiyet, yaş ve sigara kullanımının VDR ekspresyon düzeyi üzerinde anlamlı etkisi bulunmamıştır (Kaiser et al., 1996; Menezes et al., 2008; Srinivasan et al., 2011).

Bu bulgu çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Bağımsız prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkisi regresyon analizi ile değerlendirilmiş olup nükleer ve sitoplazmik VDR düzeylerinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi bulunmadı. Srinivasan ve ark. yaptığı çalışmada (Srinivasan et al., 2011) ise rölatif risk grupları arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi benzer olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda nükleer VDR ekspresyonu pozitif hasta oranı %29,8 iken, sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyi yüksek hasta oranı %67,9 idi. Bu oranlar Menezes ve ark. yaptığı (Menezes et al., 2008) çalışmada %36 ve %42; Kim ve ark yaptığı çalışmada (Kim et al., 2012) ise %31 ve %28; Srinivasan ve ark yaptığı çalışmada (Srinivasan et al., 2011) %31,2 ve %59 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda nükleer VDR ekspresyonu pozitiflik oranı literatür ile benzerlik göstermektedir. Sitoplazmik VDR ekspresyon düzeyi ise çalışmalar arası farklılık göstermektedir.

VDR, ligandına bağlandıktan sonra sitoplazmadan nükleusa geçerek burada birtakım gen regülasyonunda rol oynar. Sitoplazmik VDR ekspresyonunda artış, kolorektal kanserli hücrelerde bağımsız olarak KRAS ve PIK3CA mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir (Kure et al., 2009). Ayrıca KHDAK' de tümör hücrelerinde düşük nükleer VDR ekspresyonu, KRAS mutasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Bu mutasyonların çoğunluğu adenokarsinomlarda görülmekte ve sigara ile ilişkili G-T transversiyonları olduğu ortaya konmuştur (Srinivasan et al., 2011). Bu bulgular VDR ekspresyonu ile KRAS mutasyonu arasındaki ilişkinin sigara ile bağımlı veya bağımsız olarak akciğer adenokarsinomlarda araştırmaya değer bir konu olduğunu göstermektedir.

Vitamin D kullanımının kanserler üzerindeki koruyucu etkisi yıllardır güncelliğini yitirmemiştir. Düşük serum Vitamin D düzeyi kötü prognozla ilişkili olup serum düzeyindeki her 10 nmol/L yükseliş akciğer kanseri riskini %7 azaltmakta ve akciğer kanserinde mortaliteyi %8 azaltmaktadır (Feng, Zhang, Dong, Zhou, & Ma, 2017). Günlük Vitamin D kullanımı doz ile ilişkili olarak yarar sağlamaktadır. Doz bağımlı yapılan bir çalışmada günlük 100 IU kullanımda akciğer kanseri riski %2,4 azalmış, ancak 400 IU/gün kullanımda koruyuculuk yaklaşık %15 olarak tespit edilmiştir (Wei et al., 2018). Bununla birlikte serum Vitamin D düzeyi ile akciğer kanser riskinin ilişkisiz olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (Dimitrakopoulou et al., 2017; Lawler & Warren Andersen, 2023; Muller et al., 2018). Çalışmamızda serum Vitamin D düzeyinin az bir kısmının biliniyor olmasından dolayı serum Vitamin D düzeyi ile sağkalım ve VDR ekspresyonu arasındaki ilişki ortaya konamamıştır. Literatürde geniş hasta sayıları üzerine yapılan meta-analizlerde serum Vitamin D ile akciğer kanser riski arasındaki ilişki tartışmaya açık olması nedeniyle bu konu gelecekteki çalışmalarda irdelenmelidir.

Metastatik akciğer adenokanserli olgularda prognostik faktörleri araştıran bir çalışmada (Campos-Balea et al., 2020) sağkalım üzerine rölatif risk erkek cinsiyette 1,28 kat, beyin metastazı varlığında 1,18 kat artış olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise (Tie et al., 2023) beyin metastazı varlığında rölatif risk 1,31 kat artış göstermiştir. Akciğer adenokanserinde sürücü mutasyonlar sık olarak görülmekle birlikte bunların başında EGFR mutasyonu gelmektedir. Mutant akciğer adenokanserli olguların yaklaşık yarısında görülen EGFR mutasyonu, özellikle hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörlerinin (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib gibi) klinik kullanımda yaygınlaşmasıyla yeni araştırmaların merkezi haline gelmiştir (Hsu et al., 2015). EGFR mutant metastatik olgulara hedefe yönelik tedavi yapıldığında ortalama sağkalımı belirgin derecede artırdığı gösterilmiştir (D'Angelo et al., 2012; C. Y. Huang, Chen, Chou, Yang, & Chang, 2018). Metastatik akciğer adenokanserli

olgularda EGFR mutasyonu olmayan grupta rölatif risk 2,70 kat ve 2,32 kat arttığı gösterilmiştir (D'Angelo et al., 2012; Shi et al., 2014).

Yaptığımız çalışmada prognostik faktörlerin sağkalım üzerine rölatif riskin erkek cinsiyette 1,3 kat, sigara kullanımında 2,05 kat, tanı anında metastaz varlığında 1,86 kat, beyin metastazı varlığında 1,25 kat, EGFR negatifliğinde 3,79 kat arttığı tespit edilmiştir. Bu bağlamda veriler literatür ile benzerlik göstermektedir.

Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada bazı limitasyonlar mevcuttur. Sadece metastatik olguların çalışmamıza dahil edilmesinden dolayı hasta sayımızın azlığı çalışmamızın en önemli kısıtlılığıydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların az bir kısmında serum Vitamin D düzeyi biliniyor olması bir diğer kısıtlılığıydı. Bu nedenle Vitamin D düzeyinden bağımsız olarak VDR ekspresyon düzeyinin prognoz ve sağkalım üzerine etkisini araştırdık. Ancak Vitamin D ve VDR ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik. Kalsitriolün yüksek riskli bireylerde kemopreventif bir ajan veya akciğer kanserli hastalarda terapötik bir ajan olarak geliştirilmesi hedefiyle, VDR ekspresyonu ve kalsitriolün bronşiyal doku üzerindeki etkileri üzerine daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda sadece adenokanserli ve metastatik hastaların dahil edilmesi adenokarsinom dışı histolojik alt tiplerin ve tüm klinik evredeki hastaların dahil edilmemesi ise çalışmamızın güçlü yanlarıydı.

## 6. SONUÇ

Metastatik akciğer adenokarsinomlarında pozitif nükleer ve yüksek sitoplazmik VDR ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun sağkalım süresi ile ilişkilidir. Nükleer ve sitoplazmik VDR ekspresyon düzeylerinin metastatik akciğer adenokanserli hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi için daha fazla sayıda hasta sayılarını içeren gelecekteki büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Afshan, F. U., Masood, A., Nissar, B., Chowdri, N. A., Naykoo, N. A., Majid, M., & Ganai, B. A. (2021). Promoter hypermethylation regulates vitamin D receptor (VDR) expression in colorectal cancer-A study from Kashmir valley. *Cancer Genet*, 252-253, 96-106. doi:10.1016/j.cancergen.2021.01.002
- Ahn, M. J., Tsai, C. M., Shepherd, F. A., Bazhenova, L., Sequist, L. V., Hida, T., . . . Goss, G. (2019). Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer*, 125(6), 892-901. doi:10.1002/cncr.31891
- Anic, G. M., Weinstein, S. J., Mondul, A. M., Mannisto, S., & Albanes, D. (2014). Serum vitamin D, vitamin D binding protein, and lung cancer survival. *Lung Cancer*, 86(3), 297-303. doi:10.1016/j.lungcan.2014.10.008
- Beasley, M. B., Brambilla, E., & Travis, W. D. (2005). The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol*, 40(2), 90-97. doi:10.1053/j.ro.2005.01.001
- Bishop, J. A., Teruya-Feldstein, J., Westra, W. H., Pelosi, G., Travis, W. D., & Rekhtman, N. (2012). p40 (DeltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*, 25(3), 405-415. doi:10.1038/modpathol.2011.173
- Black, R. C., & Khurshid, H. (2015). NSCLC: An Update of Driver Mutations, Their Role in Pathogenesis and Clinical Significance. *R I Med J* (2013), 98(10), 25-28. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26422542>
- Bouillon, R., Eelen, G., Verlinden, L., Mathieu, C., Carmeliet, G., & Verstuyf, A. (2006). Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 102(1-5), 156-162. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.09.014
- Campbell, M. J., & Trump, D. L. (2017). Vitamin D Receptor Signaling and Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 46(4), 1009-1038. doi:10.1016/j.ecl.2017.07.007
- Campos-Balea, B., de Castro Carpeno, J., Massuti, B., Vicente-Baz, D., Perez Parente, D., Ruiz-Gracia, P., . . . Cobo Dols, M. (2020). Prognostic factors for survival in patients with metastatic lung adenocarcinoma: An analysis of the SEER database. *Thorac Cancer*, 11(11), 3357-3364. doi:10.1111/1759-7714.13681
- Chalela, R., Curull, V., Enriquez, C., Pijuan, L., Bellosillo, B., & Gea, J. (2017). Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis*, 9(7), 2142-2158. doi:10.21037/jtd.2017.06.20
- Chen, G., Kim, S. H., King, A. N., Zhao, L., Simpson, R. U., Christensen, P. J., . . . Ramnath, N. (2011). CYP24A1 is an independent prognostic marker of survival in patients with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 17(4), 817-826. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1789
- Cheng, T. Y., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Barnett, M. J., Beresford, S. A., LaCroix, A. Z., . . . Neuhaus, M. L. (2014). Estimated intake of vitamin D and its interaction with vitamin A on lung cancer risk among smokers. *Int J Cancer*, 135(9), 2135-2145. doi:10.1002/ijc.28846
- Cheng, T. Y., Lacroix, A. Z., Beresford, S. A., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Zheng, Y., . . . Neuhaus, M. L. (2013). Vitamin D intake and lung cancer risk in the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*, 98(4), 1002-1011. doi:10.3945/ajcn.112.055905
- Chishimba, L., Thickett, D. R., Stockley, R. A., & Wood, A. M. (2010). The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein. *Thorax*, 65(5), 456-462. doi:10.1136/thx.2009.128793
- D'Angelo, S. P., Janjigian, Y. Y., Ahye, N., Riely, G. J., Chaft, J. E., Sima, C. S., . . . Azzoli, C. G. (2012). Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. *J Thorac Oncol*, 7(12), 1815-1822. doi:10.1097/JTO.0b013e31826bb7b2

- Deeb, K. K., Trump, D. L., & Johnson, C. S. (2007). Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 7(9), 684-700. doi:10.1038/nrc2196
- Deuster, E., Jeschke, U., Ye, Y., Mahner, S., & Czogalla, B. (2017). Vitamin D and VDR in Gynecological Cancers-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*, 18(11). doi:10.3390/ijms18112328
- Dimitrakopoulou, V. I., Tsilidis, K. K., Haycock, P. C., Dimou, N. L., Al-Dabhani, K., Martin, R. M., . . . Schildkraut, J. M. (2017). Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: Mendelian randomisation study. *BMJ*, 359, j4761. doi:10.1136/bmj.j4761
- Eisman, J. A., Barkla, D. H., & Tutton, P. J. (1987). Suppression of in vivo growth of human cancer solid tumor xenografts by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Cancer Res*, 47(1), 21-25. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3024816>
- Fakhri, G., Al Assaad, M., & Tfayli, A. (2020). Association of various dietary habits and risk of lung cancer: an updated comprehensive literature review. *Tumori*, 106(6), 445-456. doi:10.1177/0300891619900675
- Feldman, D., Krishnan, A. V., Swami, S., Giovannucci, E., & Feldman, B. J. (2014). The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*, 14(5), 342-357. doi:10.1038/nrc3691
- Feng, Q., Zhang, H., Dong, Z., Zhou, Y., & Ma, J. (2017). Circulating 25-hydroxyvitamin D and lung cancer risk and survival: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*, 96(45), e8613. doi:10.1097/MD.00000000000008613
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Pineros, M., . . . Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*, 144(8), 1941-1953. doi:10.1002/ijc.31937
- Flores, R. M., & Alam, N. (2008). Video-assisted thoracic surgery lobectomy (VATS), open thoracotomy, and the robot for lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 85(2), S710-715. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.09.055
- Fruh, M., De Ruyscher, D., Popat, S., Crino, L., Peters, S., Felip, E., & Group, E. G. W. (2013). Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 24 Suppl 6, vi99-105. doi:10.1093/annonc/mdt178
- Giammanco, M., Di Majo, D., La Guardia, M., Aiello, S., Crescimannno, M., Flandina, C., . . . Leto, G. (2015). Vitamin D in cancer chemoprevention. *Pharm Biol*, 53(10), 1399-1434. doi:10.3109/13880209.2014.988274
- Gnagnarella, P., Raimondi, S., Aristarco, V., Johansson, H. A., Bellerba, F., Corso, F., & Gandini, S. (2020). Vitamin D Receptor Polymorphisms and Cancer. *Adv Exp Med Biol*, 1268, 53-114. doi:10.1007/978-3-030-46227-7\_4
- Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E., . . . Participating, I. (2016). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 11(1), 39-51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009
- Gustafsson, B. I., Kidd, M., Chan, A., Malfertheiner, M. V., & Modlin, I. M. (2008). Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*, 113(1), 5-21. doi:10.1002/cncr.23542
- Heist, R. S., Zhou, W., Wang, Z., Liu, G., Neuberger, D., Su, L., . . . Christiani, D. C. (2008). Circulating 25-hydroxyvitamin D, VDR polymorphisms, and survival in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26(34), 5596-5602. doi:10.1200/JCO.2008.18.0406
- Herbst, R. S., Morgensztern, D., & Boshoff, C. (2018). The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*, 553(7689), 446-454. doi:10.1038/nature25183
- Hirsch, F. R., Scagliotti, G. V., Mulshine, J. L., Kwon, R., Curran, W. J., Jr., Wu, Y. L., & Paz-Ares, L. (2017). Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet*, 389(10066), 299-311. doi:10.1016/S0140-6736(16)30958-8
- Holick, M. F. (2004). Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*, 79(3), 362-371. doi:10.1093/ajcn/79.3.362
- Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*, 87(4), 1080S-1086S. doi:10.1093/ajcn/87.4.1080S

- Horas, K., Abraham, M., Ebert, R., Weissenberger, M., Maier, G. S., Jakob, F., . . . Rudert, M. (2023). Vitamin D Receptor Expression Is Significantly Decreased in Bone Metastases Compared to Matched Primary Breast Cancer Tumours. *Cancer Invest*, *41*(2), 133-143. doi:10.1080/07357907.2022.2142604
- Hossain, S., Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Chen, X., Zonderman, A. B., & Wood, R. J. (2019). Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr ESPEN*, *30*, 170-184. doi:10.1016/j.clnesp.2018.12.085
- Hsu, K. H., Ho, C. C., Hsia, T. C., Tseng, J. S., Su, K. Y., Wu, M. F., . . . Chang, G. C. (2015). Identification of five driver gene mutations in patients with treatment-naive lung adenocarcinoma in Taiwan. *PLoS One*, *10*(3), e0120852. doi:10.1371/journal.pone.0120852
- Huang, C. Y., Chen, B. H., Chou, W. C., Yang, C. T., & Chang, J. W. (2018). Factors associated with the prognosis and long-term survival of patients with metastatic lung adenocarcinoma: a retrospective analysis. *J Thorac Dis*, *10*(4), 2070-2078. doi:10.21037/jtd.2018.03.143
- Huang, J., Li, C., Li, H., Lv, F., Jiang, L., Lin, H., . . . Xu, W. (2019). Robot-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy for c-N2 stage NSCLC: short-term outcomes of a randomized trial. *Transl Lung Cancer Res*, *8*(6), 951-958. doi:10.21037/tlcr.2019.11.31
- Huss, L., Butt, S. T., Borgquist, S., Elebro, K., Sandsveden, M., Rosendahl, A., & Manjer, J. (2019). Vitamin D receptor expression in invasive breast tumors and breast cancer survival. *Breast Cancer Res*, *21*(1), 84. doi:10.1186/s13058-019-1169-1
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, *61*(2), 69-90. doi:10.3322/caac.20107
- Jeon, J., Holford, T. R., Levy, D. T., Feuer, E. J., Cao, P., Tam, J., . . . Meza, R. (2018). Smoking and Lung Cancer Mortality in the United States From 2015 to 2065: A Comparative Modeling Approach. *Ann Intern Med*, *169*(10), 684-693. doi:10.7326/M18-1250
- Kaiser, U., Schilli, M., Wegmann, B., Barth, P., Wedel, S., Hofmann, J., & Havemann, K. (1996). Expression of vitamin D receptor in lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, *122*(6), 356-359. doi:10.1007/BF01220803
- Kawaguchi, T., Takada, M., Kubo, A., Matsumura, A., Fukai, S., Tamura, A., . . . Ignatius Ou, S. H. (2010). Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol*, *5*(5), 620-630. doi:10.1097/JTO.0b013e3181d2dcd9
- Kerr, K. M., Bubendorf, L., Edelman, M. J., Marchetti, A., Mok, T., Novello, S., . . . Panel, M. (2014). Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, *25*(9), 1681-1690. doi:10.1093/annonc/mdu145
- Kim, S. H., Chen, G., King, A. N., Jeon, C. K., Christensen, P. J., Zhao, L., . . . Ramnath, N. (2012). Characterization of vitamin D receptor (VDR) in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*, *77*(2), 265-271. doi:10.1016/j.lungcan.2012.04.010
- Krishnan, A. V., Trump, D. L., Johnson, C. S., & Feldman, D. (2010). The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *39*(2), 401-418, table of contents. doi:10.1016/j.ecl.2010.02.011
- Kuo, S. W., Chen, J. S., Huang, P. M., Hsu, H. H., Lai, H. S., & Lee, J. M. (2014). Prognostic significance of histologic differentiation, carcinoembryonic antigen value, and lymphovascular invasion in stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *148*(4), 1200-1207 e1203. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.04.038
- Kure, S., Noshu, K., Baba, Y., Irahara, N., Shima, K., Ng, K., . . . Ogino, S. (2009). Vitamin D receptor expression is associated with PIK3CA and KRAS mutations in colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *18*(10), 2765-2772. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0490
- Lackey, A., & Donington, J. S. (2013). Surgical management of lung cancer. *Semin Intervent Radiol*, *30*(2), 133-140. doi:10.1055/s-0033-1342954
- Lawler, T., & Warren Andersen, S. (2023). Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Risk: A Systematic Review of Mendelian Randomization Studies. *Nutrients*, *15*(2). doi:10.3390/nu15020422

- Liang, Z., Zhang, J., Zeng, X., Gao, J., Wu, S., & Liu, T. (2010). Relationship between EGFR expression, copy number and mutation in lung adenocarcinomas. *BMC Cancer*, *10*, 376. doi:10.1186/1471-2407-10-376
- Maconachie, R., Mercer, T., Navani, N., & McVeigh, G. (2019). Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, *364*, l1049. doi:10.1136/bmj.l1049
- Manerikar, A., Querrey, M., Cerier, E., Kim, S., Odell, D. D., Pesce, L. L., & Bharat, A. (2021). Comparative Effectiveness of Surgical Approaches for Lung Cancer. *J Surg Res*, *263*, 274-284. doi:10.1016/j.jss.2020.10.020
- Mano, H. (2015). The EML4-ALK oncogene: targeting an essential growth driver in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, *91*(5), 193-201. doi:10.2183/pjab.91.193
- Mattson, M. E., Pollack, E. S., & Cullen, J. W. (1987). What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health*, *77*(4), 425-431. doi:10.2105/ajph.77.4.425
- Menezes, R. J., Cheney, R. T., Husain, A., Tretiakova, M., Loewen, G., Johnson, C. S., . . . Reid, M. E. (2008). Vitamin D receptor expression in normal, premalignant, and malignant human lung tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *17*(5), 1104-1110. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-2713
- Muller, D. C., Hodge, A. M., Fanidi, A., Albanes, D., Mai, X. M., Shu, X. O., . . . Brennan, P. (2018). No association between circulating concentrations of vitamin D and risk of lung cancer: an analysis in 20 prospective studies in the Lung Cancer Cohort Consortium (LC3). *Ann Oncol*, *29*(6), 1468-1475. doi:10.1093/annonc/mdy104
- Nakagawa, K., Kawaura, A., Kato, S., Takeda, E., & Okano, T. (2005). 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a preventive factor in the metastasis of lung cancer. *Carcinogenesis*, *26*(2), 429-440. doi:10.1093/carcin/bgh332
- Navani, N., Nankivell, M., Lawrence, D. R., Lock, S., Makker, H., Baldwin, D. R., . . . Lung, B. t. i. (2015). Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, *3*(4), 282-289. doi:10.1016/S2213-2600(15)00029-6
- Paesmans, M., Berghmans, T., Dusart, M., Garcia, C., Hossein-Foucher, C., Lafitte, J. J., . . . on behalf of the, I. L. C. S. P. (2010). Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol*, *5*(5), 612-619. doi:10.1097/JTO.0b013e3181d0a4f5
- Rami-Porta, R., Asamura, H., Travis, W. D., & Rusch, V. W. (2017). Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, *67*(2), 138-155. doi:10.3322/caac.21390
- Rangachari, D., Yamaguchi, N., VanderLaan, P. A., Folch, E., Mahadevan, A., Floyd, S. R., . . . Costa, D. B. (2015). Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*, *88*(1), 108-111. doi:10.1016/j.lungcan.2015.01.020
- Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., De Ruysscher, D., Kerr, K. M., Peters, S., & Group, E. G. W. (2014). Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, *25 Suppl 3*, iii27-39. doi:10.1093/annonc/mdu199
- Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, *359*(6382), 1350-1355. doi:10.1126/science.aar4060
- Rossi, G., Mengoli, M. C., Cavazza, A., Nicoli, D., Barbareschi, M., Cantaloni, C., . . . Pelosi, G. (2014). Large cell carcinoma of the lung: clinically oriented classification integrating immunohistochemistry and molecular biology. *Virchows Arch*, *464*(1), 61-68. doi:10.1007/s00428-013-1501-6

- Salvi, R., Meoli, I., Cennamo, A., Perrotta, F., Saverio Cerqua, F., Montesano, R., . . . Bianco, A. (2016). Preoperative high-intensity training in frail old patients undergoing pulmonary resection for NSCLC. *Open Med (Wars)*, *11*(1), 443-448. doi:10.1515/med-2016-0079
- Sandgren, M. E., Bronnegard, M., & DeLuca, H. F. (1991). Tissue distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the male rat. *Biochem Biophys Res Commun*, *181*(2), 611-616. doi:10.1016/0006-291x(91)91234-4
- Schmidt-Hansen, M., Baldwin, D. R., Hasler, E., Zamora, J., Abraira, V., & Roque, I. F. M. (2014). PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, *2014*(11), CD009519. doi:10.1002/14651858.CD009519.pub2
- Sessa, C. G., M; van Halteren, H. (2012). *ESMO Handbook of clinical pharmacology of anti-cancer agents*: ESMO Press.
- Shi, Y., Au, J. S., Thongprasert, S., Srinivasan, S., Tsai, C. M., Khoa, M. T., . . . Yang, P. C. (2014). A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*, *9*(2), 154-162. doi:10.1097/JTO.0000000000000033
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2021). Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, *71*(1), 7-33. doi:10.3322/caac.21654
- Skoulidis, F., Li, B. T., Dy, G. K., Price, T. J., Falchook, G. S., Wolf, J., . . . Govindan, R. (2021). Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*, *384*(25), 2371-2381. doi:10.1056/NEJMoa2103695
- Smith, S. M., Campbell, N. C., MacLeod, U., Lee, A. J., Raja, A., Wyke, S., . . . Nicolson, M. C. (2009). Factors contributing to the time taken to consult with symptoms of lung cancer: a cross-sectional study. *Thorax*, *64*(6), 523-531. doi:10.1136/thx.2008.096560
- Songyang, Y., Song, T., Shi, Z., Li, W., Yang, S., & Li, D. (2021). Effect of vitamin D on malignant behavior of non-small cell lung cancer cells. *Gene*, *768*, 145309. doi:10.1016/j.gene.2020.145309
- Srinivasan, M., Parwani, A. V., Hershberger, P. A., Lenzner, D. E., & Weissfeld, J. L. (2011). Nuclear vitamin D receptor expression is associated with improved survival in non-small cell lung cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, *123*(1-2), 30-36. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.10.002
- Stanley, K. E. (1980). Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, *65*(1), 25-32. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6930515>
- Sugimura, H., Nichols, F. C., Yang, P., Allen, M. S., Cassivi, S. D., Deschamps, C., . . . Pairolero, P. C. (2007). Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*, *83*(2), 409-417; discussion 417-408. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.08.046
- Sun, Z., Aubry, M. C., Deschamps, C., Marks, R. S., Okuno, S. H., Williams, B. A., . . . Yang, P. (2006). Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *131*(5), 1014-1020. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.12.057
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, *71*(3), 209-249. doi:10.3322/caac.21660
- Suresh, K., Naidoo, J., Lin, C. T., & Danoff, S. (2018). Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Benefits and Pulmonary Toxicities. *Chest*, *154*(6), 1416-1423. doi:10.1016/j.chest.2018.08.1048
- Taylor, C., Correa, C., Duane, F. K., Aznar, M. C., Anderson, S. J., Bergh, J., . . . Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G. (2017). Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol*, *35*(15), 1641-1649. doi:10.1200/JCO.2016.72.0722
- Taylor, S. A., Mallett, S., Ball, S., Beare, S., Bhatnagar, G., Bhowmik, A., . . . Streamline, i. (2019). Diagnostic accuracy of whole-body MRI versus standard imaging pathways for metastatic

- disease in newly diagnosed non-small-cell lung cancer: the prospective Streamline L trial. *Lancet Respir Med*, 7(6), 523-532. doi:10.1016/S2213-2600(19)30090-6
- Tenbaum, S. P., Ordonez-Moran, P., Puig, I., Chicote, I., Arques, O., Landolfi, S., . . . Palmer, H. G. (2012). beta-catenin confers resistance to PI3K and AKT inhibitors and subverts FOXO3a to promote metastasis in colon cancer. *Nat Med*, 18(6), 892-901. doi:10.1038/nm.2772
- Tie, X., Wang, J., Wang, Y., Fu, B., Wang, C., Li, X., . . . Zhang, Y. (2023). The prognostic effect of metastasis patterns on overall survival in organ metastatic lung adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 102(14), e33297. doi:10.1097/MD.00000000000033297
- Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P., Marx, A., & Nicholson, A. G. (2015). Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*, 10(9), 1240-1242. doi:10.1097/JTO.0000000000000663
- Travis, W. D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A. G., Geisinger, K., Yatabe, Y., . . . American Thoracic, S. (2011). International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc*, 8(5), 381-385. doi:10.1513/pats.201107-042ST
- Uramoto, H., Nakanishi, R., Fujino, Y., Imoto, H., Takenoyama, M., Yoshimatsu, T., . . . Yasumoto, K. (2001). Prediction of pulmonary complications after a lobectomy in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax*, 56(1), 59-61. doi:10.1136/thorax.56.1.59
- Vinod, S. K., & Hau, E. (2020). Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology*, 25 Suppl 2, 61-71. doi:10.1111/resp.13870
- Walter, F. M., Rubin, G., Bankhead, C., Morris, H. C., Hall, N., Mills, K., . . . Emery, J. (2015). Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer*, 112 Suppl 1(Suppl 1), S6-13. doi:10.1038/bjc.2015.30
- Wei, H., Jing, H., Wei, Q., Wei, G., & Heng, Z. (2018). Associations of the risk of lung cancer with serum 25-hydroxyvitamin D level and dietary vitamin D intake: A dose-response PRISMA meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97(37), e12282. doi:10.1097/MD.00000000000012282
- Woodard, G. A., Jones, K. D., & Jablons, D. M. (2016). Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer Treat Res*, 170, 47-75. doi:10.1007/978-3-319-40389-2\_3
- Xiong, J., Kaleja, P., Uckert, L., Nezaratizadeh, N., Krantz, S., Krause, M. F., . . . Fuchs, S. (2023). Alveolar-Capillary Barrier Protection In Vitro: Lung Cell Type-Specific Effects and Molecular Mechanisms Induced by 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3. *Int J Mol Sci*, 24(8). doi:10.3390/ijms24087298
- Yatabe, Y., Mitsudomi, T., & Takahashi, T. (2002). TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*, 26(6), 767-773. doi:10.1097/00000478-200206000-00010
- Zhao, Q., Liu, C., Liu, H., & Chen, J. (2022). Advances in immune neoadjuvant/adjuvant therapy-related adverse events of non-small cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*, 18(3), 171-176. doi:10.1111/ajco.13378
- Zheng, M. (2016). Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 25(3), 447-468. doi:10.1016/j.soc.2016.02.003
- Zinser, G. M., & Welsh, J. (2004). Vitamin D receptor status alters mammary gland morphology and tumorigenesis in MMTV-neu mice. *Carcinogenesis*, 25(12), 2361-2372. doi:10.1093/carcin/bgh271
- Zmijewski, M. A. (2019). Vitamin D and Human Health. *Int J Mol Sci*, 20(1). doi:10.3390/ijms20010145