

Novel Targeted Therapeutic Approaches to Cancers

Editör: Dr. Asiye Gök Yurttas



 ÖZGÜR
YAYINLARI

Novel Targeted Therapeutic Approaches to Cancers

Editor

Dr. Asiye Gök Yurttas



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Novel Targeted Therapeutic Approaches to Cancers

Kanserlere Yeni Hedefli Terapötik Yaklaşımlar

Editor: Dr. Asiye Gök Yurttaş

Language: Turkish-English

Publication Date: 2023

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-975-447-594-4

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub80>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Yurttaş Gök, A., (2023). *Novel Targeted Therapeutic Approaches to Cancers (Kanserlere Yeni Hedefli Terapötik Yaklaşımlar)*. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub80>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>



Ön Söz

Kanser, modern toplumun en yaygın ve korkulan hastalıklarından biridir. Son yıllarda insidansı giderek artmaktadır. Kanserın moleküler özelliklerinin anlaşılmaaya başlamasıyla birlikte çalışmalar hedefe yönelik tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu kitabın amacı ise kanserlere yeni hedefli terapötik yaklaşımlara ilişkin literatürü analiz etmektir. Bu kitap temel bilim, kanserlere özgü moleküler yaklaşımlar ve sinyal yolaqları, hedefli ilaçlar, klinik araştırmalar ve psikoterapi gibi alanları kapsamaktadır. Kanser veya çoklu stres tepkileri birçok insan, hayvan ve bitki hastalığının altında yatmaktadır ve bu da kitap içeriğimizin önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Bu kitabın konu yelpazesi, kanserle ilişkili hastalıklar dünya çapında hızla ilerledikçe büyük bir güncelliğe sahip olacaktır.

Dr. Asiye Gök Yurttaş

Preface

Cancer is one of the most common and feared diseases of modern society. In recent years, its incidence has been gradually increasing. Studies have concentrated on targeted therapy as a result of the understanding of the molecular characteristics of cancer. The aim of this book is to analyze the literature on new targeted therapeutic approaches to cancers. This book covers areas such as basic science, cancer-specific molecular approaches and signaling pathway, targeted drugs, clinical trials and psychotherapy. Cancer, or multiple stress responses, underlie many human, animal, and plant diseases, and this is an important component of our book content. The range of topics of this book will have a great deal of relevance as cancer-related diseases progress rapidly in the world's environment.

Asiye Gök Yurttaş, Ph.D

Contents

Ön Söz	iii
Chapter 1	
<hr/>	
The Critical Role of Signaling Pathways in Breast Cancer Treatment	1
<i>Zehra Okat</i>	
Chapter 2	
<hr/>	
Molecular Therapeutic Approach to the Lung Cancinoma	33
<i>Büşra Yaprak Bayrak</i>	
Chapter 3	
<hr/>	
Photodyanamic Therapy in the Cervical Cancer	47
<i>Asiye Gök Yurttaş</i>	
Chapter 4	
<hr/>	
Complementary And Alternative Therapies in the Brain Tumors	61
<i>Burcu Biltekin</i>	
Chapter 5	
<hr/>	
Molecular Therapeutic Approach to the Head and Neck Carcinoma	71
<i>Fatih Mutlu</i>	

Chapter 6

Kolorektal Kansere Moleküler Yaklaşım	79
<i>Serap Arslan</i>	

Chapter 7

Akciğer Kanserinde Güncel Genetik Algoritma ve Tedavi Seçenekleri	99
<i>Serap Arslan</i>	

Chapter 8

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetiğin Tanısal ve Terapötik Yönleri	125
<i>Hilal Şahin</i>	

Chapter 9

Polikistik Over Sendromuna Multidisipliner Yaklaşım	137
<i>Tuğba Elgün</i>	

Chapter 10

Sitrülin Desteğinin Hastalıklar ile ilişkisi: Kanser ve Metabolik Hastalıklar	153
<i>Ayşe Akgül Işık</i>	

Chapter 11

Kanser Hastalığı ve Rehabilitasyonu	167
<i>Fabriye Çoban</i>	
<i>Gülnaz Binici</i>	

Chapter 12

Jinekolojik Kanserli Kadınlarda Travma Sonrası Gelişim	177
<i>Şerife Büyükkokudan</i>	

The Critical Role of Signaling Pathways in Breast Cancer Treatment

Zehra Okat¹

Abstract

Nowadays, the burden of cancer is rising, particularly in developing and developed nations (1). One of the first five cancers that cause the death of women worldwide right after lung cancer is breast cancer (1). Cell transduction is a critical stage in the formation and growth of cancer (2). Many signaling pathways that promote tumor growth, invasion, and metastatic capabilities have been found in breast cancer, as they have been in other cancer types. Cyclin-dependent kinases, Notch, NF- κ B, PI3K, JAK/STAT, Hedgehog, Hippo, TGF- β , Wnt/ β -catenin, PARP are among the signaling pathways related to breast cancer (1). In this review, the importance of focusing on key signaling pathways targeted in the treatment of breast cancer is explained in detail. We hope that the information in this publication will help guide preclinical and clinical research in the creation of effective drugs and improve the treatment of breast cancer patients with further studies in this area.

Introduction

One of the biggest causes of death worldwide is cancer (3). With an average annual incidence of 1.4 million cases and a legal-standardized incidence rate of 39.0 cases per 100,000 people and throughout the world, breast cancer is the second most frequent type of cancer (4). There are numerous breast cancer subtypes, and each one has a unique prognosis and course of treatment (5). The most frequent kinds of breast cancer are ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, respectively (6). Depending on whether the ER, PR, and HER2 receptors are present or not, there are numerous subtypes of breast cancer. As a result, a triple negative or basal-like subtype, an ER/PR+ luminal subtype, a Her2+ subtype with overexpressed Her2, and a

1 Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Marmara University, İstanbul, Turkey, ORCID: 0000-0002-9966-9884, zehraokat1980@gmail.com

Her2+ subtype with low expression may all be identified (TNBC). The luminal subtypes that result from this classification are luminal A, which is differentiated by ER/PR+, HER2+, and low Ki67 expression, and luminal B, which is distinguished by ER/PR+, HER2+, and high Ki67 expression. The lack of both receptors is shown by Her2+ subtypes that are ER/PR negative and triple negative (7-9).

Hormonal variables, early menarche or late menopause, aging, infertility, family history, and lifestyle factors like alcohol intake, obesity, and physical inactivity are among those who have the highest risk of developing breast cancer (10, 11). Breast cancer can be sporadic or hereditary. The DNA damage repair (DDR) genes, which are mutations in the BRCA1, BRCA2, and TP53 genes, are among the most frequent mutations linked to hereditary breast cancer (12). Sporadic occurrences of breast cancer make up about 85% of all cases, and they are linked to the particular risk factors we previously stated. Reflect further out that breast cancer may also be influenced by exposure to carcinogens like DDR gene preservation (13), organ radiations (14), and air purifiers (15).

To treat cancer, which is regarded as a challenging disease, one must have a thorough understanding of the biology of both healthy and malignant cells. It has been established that numerous signaling pathways connected to the cell, cell cycle, angiogenesis, and metastasis are linked to the development of cancer (16). There are several different treatment modalities used to treat breast cancer, including chemotherapy, surgery, radiation therapy, hormone therapy, and immunotherapy (17–20). The hazards and toxicity issues associated with chemotherapeutic drugs (21) need the development of novel antineoplastic medicines with fewer side effects, even if side effects can be detected in any therapy plan (22).

Breast cancer cells have a lot of changes that impact cell signaling pathways. In fact, differences in cellular mechanisms underpinning apoptosis as well as responses mediated by calcium-sensitive receptors or hypoxia-inducible factor (23, 24) have been reported (25, 26). In addition, the ER and human epidermal growth factor type-2 receptors (HER2/Neu or c-ErbB2) drive the most researched alterations related to the genesis and progression of breast cancer pathways (26). According to Hanahan and Weinberg (27), tumor cells have several characteristics or indications, such as unchecked proliferative behavior, genetic instability, and aversion to apoptosis. As a result, changes to several cell signaling pathways influence the growth, development, and survival of tumor cells (28). Mutant proteins with uncontrolled activity, mutated oncogenes that overexpress particular proteins, or inactivation of

tumor suppressor genes that enable these processes are the causes of these illnesses (29). To improve early tumor identification and cancer prevention in cancer patients, it is crucial to comprehend the molecular foundation of breast cancer, including the dysregulated genes and linked pathways associated with this illness (30). In this review, we tried to identify the important cellular pathways such as Cyclin-dependent kinases, Receptor Tyrosine Kinases, Breast Tumor Kinase, Notch, NF- κ B, PI3K, JAK/STAT, Hedgehog, Hippo, TGF- β , Wnt/ β -catenin, PARP etc. connected to breast cancer that affect breast tissue cell hormone balance, cell proliferation, and apoptosis. In our review, we explore many signaling mechanisms and disease-related networks that may help create novel therapeutic strategies and prognostic indicators.

Breast Cancer Related Signaling Pathways and Targeted Therapies:

a) Cyclin Dependent Kinases (CDKs):

Three main families of molecules—cyclins, cyclin-dependent kinases (CDKs), and cyclin-dependent kinase inhibitors (CDKIs)—are involved in controlling the cell cycle (31). Dysregulation of the interaction between cyclins and associated CDK partners has been discovered to affect one of the features of cancer, the unabated proliferation of tumor cells (32). According to a study, CDK4 and cyclin D1 levels are noticeably higher in breast cancers. Given this, it has been proposed that CDK4 serves as an effective therapeutic target. This is especially true given that CDK4 promotes the suppression of breast cancer cells while protecting other healthy cells (33, 34).

According to the results of the investigations, CDK4/6i has been found to be able to control the host immunological response as well and can thus be utilized in conjunction with immune checkpoint inhibitors (35, 36). Drug resistance to RTK-based treatments and endocrine therapies can be successfully overcome by CDK4/6 inhibition. Preventing CDK4/6 was found to prevent RB phosphorylation from increasing the proliferation of ER+ luminal cancer and HER2+ cancer cell lines in a study that screened 47 breast cancer cell lines. It's significant to note that palbociclib and tamoxifen have been shown to re-sensitize resistant MCF7 cells to tamoxifen (37).

b) Receptor Tyrosine Kinases (RTKs):

Under physiological conditions, RTKs can transmit signals into the cytoplasm that promote cell growth. Growth signals are constantly conveyed even when there are no upstream stimuli because RTKs are amplified, changed, and constitutively active in cancer. Monoclonal antibodies and

specific inhibitors have been created to prevent the action of this mechanism (38).

RTK ecto domains are targeted by monoclonal antibodies (mAbs), which impede agonist binding and interaction. The first monoclonal antibody licensed by the FDA for the treatment of metastatic colorectal cancer is cetuximab, a mAb that binds EGFR (39). It works by assisting the receptor in being dimerized and internalized, which lowers the overall concentration of EGFR protein on the plasma membrane. Several tyrosine kinase inhibitors (TKIs) that target the cytoplasmic domain of EGFR have also been developed because of the incidence of EGFR activation in cancer. There are now three generations of TKIs being used in therapeutic settings. Gefitinib and erlotinib are first-generation TKIs that compete with ATP for the kinase domain of the EGFR; afatinib and dacomitinib are second-generation TKIs with improved affinity for the kinase domain; third generation TKIs, such as osimertinib, which binds covalently to the cysteine residue in EGFR, are also known as these (40, 41).

b) Breast Tumor Kinase:

Breast tumor kinase (BRK) overexposure has been linked to several cancers, including metastatic melanoma, prostate, ovarian, and colon cancer (42-45). About 60% of human breast cancers, the nonreceptive tyrosine kinase known as BRK is overexpressed. Its lack of expression in healthy malignancies and the normal human mammary gland reflect this (46, 47). Although aggressive cancer exhibits a high level of BRK, HER2 and HER4 also considerably express it (48, 49). In a distinct version, it has been shown that BRK is drawn to the up-protectors of p38 mitogen-activated protein (MAP) kinases and extracellular signal-released kinase 5 (ERK5) as well as epidermal growth factor receptor (ErbB) drive downstream (50).

Although the functions of BRK in definitive cells in breast cancer have not yet been fully established (51).

c) Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K):

The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-protein kinase B (PKB/AKT)-mammalian target of rapamycin (mTOR) axis controls vital cellular activities and physiological processes, such as cell proliferation, growth, survival, motility, and metabolism (52). Breast cancer disrupts the PI3K/AKT/mTOR signaling system in several ways. First, it has been discovered that approximately one-third of early breast cancer tumors had activating mutations in the PIK3CA, Helix, or Kinase area (53-55). The clonal nature of this mutation is supported by a separate file listing comparable mutation

rate in research on metastatic breast cancer (MBC) (56). Second, the tumor suppressor genes *PTEN*, *PIK3R1*, *INPP4B*, *TSC1*, *TSC2*, and *LKB1* may experience inactivating events following this line (54, 57, 58).

AKT gene mutations and *PIK3CA* amplification have also been documented (56, 59-61). It is currently unknown how these molecular anomalies affect the results. Although recent molecular profiling data from MBC patients seem to suggest that a *PIK3CA* mutation would likely result in some chemo resistant behavior and a poor outcome in advanced hormone receptor positive (HR)/HER2- breast cancer, a *PIK3CA* mutation is associated with a better recurrence-free survival (DFS) (62) and a better DFS in early hormone receptor positive (HR)/HER2- breast cancer (62, 63). A worse prognosis seems to be associated with *PIK3CA* mutations in both the early and late stages of HER2-positive breast cancer (64, 65). Additionally, it has been demonstrated that secondary endocrine resistance in HR-positive breast cancer may be impacted by the PI3K/Akt/mTOR pathway (66). Long-term tamoxifen use and estrogen deprivation boost the PI3K pathway in preclinical models, phosphorylating and activating the ER by signaling through the mTOR complex 1 (mTORC1)/S6K1 axis in a ligand-independent manner (66, 67).

The PI3K inhibitors Wortmannin (68, 69) and LY294002 were used in early preclinical investigations to show that comprehensive inhibition of all PI3K isoforms can result in a therapy response that is acceptable for *PIK3CA* mutant tumors (70). After this discovery, several pan-PI3K inhibitors were created and have also entered clinical trials, including buparlisib (71), pictilisib (72), pilaralisib (73) and copanlisib (74). Most of them have been discontinued due to their unintended, off-target side effects, except for copanlisib, which is FDA-approved for the treatment of B-cell lymphomas with an increasing PI3K pathway (75).

Some preclinical and early trials have showed significant potential for clinically addressing the PI3K-Akt pathway in cancer-related illnesses (76). Inhibiting the PI3K pathway has been linked to the following factors that influence tumor angiogenesis and elevated antitumor T-cell response: *PTEN*-deficient cancers show p110 activity, p110 α controls angiogenesis, p110 γ , p110 δ and p110 β significantly influence inflammatory cells in the tumor microenvironment, and p110 δ and mTOR are identified as crucial adaptive immune regulators, including lymphocyte activation and differentiation (77, 78). Both wortmannin and LY294002 are first-generation PI3K inhibitors with undesirable side effects for specific PI3K isoforms and a lack of selectivity. Furthermore, other drugs that non-selectively inhibit

PI3K/mTOR have been studied in preclinical or clinical studies, including BEZ235, BKM120, and BGT226, XL765 and XL147, SF1126. Additional drugs that reduce Akt activity include PX316, GSK690693, Akti1/2 and MK2206, and XL418. The anticancer drugs rapamycin, CCI779, AP23573 and RAD001 disrupt the mTOR node, which is another potential target in the PI3K pathway (79).

d) TGF β :

Although there is a link between transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and the growth and spread of breast cancer, its therapeutic value in relation to the levels of TGF- β 1 in breast cancer patients has not been proven (80). Transforming growth factor beta (TGF- β), a member of the growth reproductive family, can appear in the mammary gland in both benign and cancerous forms. This pleiotropic cytokine plays an important role in rebuilding healthy breast tissue and controlling apoptosis (81). The most prevalent isoform of TGF- β , TGF- β 1, has a tumor suppressor-controlling function in the normal breast. Yet, in breast cancer patients, this cytokine exerts tumor-promoting effects, which circumvent TGF- β 1-regulatory features in the metastatic progression process (82). TGF- β 's participation in mammary tumorigenesis has been proven over time both in situ by research on patient tumors that have been removed and in vitro (83-85), particularly in metastatic situations (86-88).

About this cytokine in human breast cancer, some significant information has been presented. Analysis shows that early TGF- β signaling progression, particularly in individuals with positive tumors, predicts the expansion of many chemokines and is linked to a bad prognosis (89). Because of these disparities, researchers have investigated and examined how anti-TGF-beta therapy affects cancer (90-95). TGF- β has both tumorigenic and tumor-suppressive actions, which gives it a dual function in cancer cells. TGF- β is meant to operate as a tumor suppressor by preventing breast cancer cell line proliferation (96). Hyperplastic breast ducts lacking T β R β II are susceptible to turning into invasive breast cancer in the early stages of the disease (97). On the other hand, later cancer cells exhibit direct pro-tumorigenic activities through TGF- β , activation of invasion, tumor migration, and orifices of tumor stroma (98, 99). TGF- β initially inhibits development, but it is thought to disappear as tumors grow due to genetic and epigenetic processes that turn off certain downstream TGF- β mediators (100, 101). Several approaches have been used to investigate the prognostic value of TGF- β ligands and downstream signaling mediators of aggression. High blood TGF- β 1 levels are linked to advanced breast cancer stages (102), but

high tissue TGF- β 1 levels are linked to a poor prognosis (103). In a high proportion of patients with the formation of distant metastases and overall survival (OS), the complete absence of T β RII tissue in breast tumors was found (104). Walker et al., on the other hand, describe the dissemination of positive TGF- β results and the impact of lymph node metastases in breast cancers (105).

The absence of phosphorylated-Smad2 (p-Smad2) is associated with favorable prognostic features, such as signs of TGF- β , tumor size <2 cm, positive recipient (ER) positivity, and differentiation of good to moderate results if it has a distinct residue TGF- β signaling are intended to be positive nodal state transmissions. The presence of phosphorylated-Smad2 (p-Smad2) is canonically active (106).

The TGF- β signaling pathway is a growing target for therapeutic development in the treatment of cancer. Clinical trials looked at two treatments for metastatic breast cancer. Radiation and fresolimumab, a humanized inhibitory antibody to the TGF ligand, are both administered in a Phase II trial (NCT01401062). The TGF- β 1 receptor is the target of the medication LY2157299, which was created by Eli Lilly (107). Furthermore, taken with radiation, this small molecule inhibitor is already enrolling patients (NCT02538471). In a mouse model of glioblastoma generated from humans, TGF signaling, and consequent tumors were both inhibited by LY2157299 (108).

Researchers are looking into using TGF- β inhibitors to chemotherapeutically stop the in vivo spread of the tumor-inducing cells (TIC) in TNBC patients (109). TGF- β induces breast cells to undergo an epithelial-mesenchymal transition (EMT), which results in tumor-like properties. Mammary epithelial cells treated with TGFBR1/2 inhibitors undergo reversible mesenchymal-epithelial differentiation (109, 110). TGF- β ligands have been shown to advance quickly in the tumor microenvironment of TNBC, according to reports (111).

e) JAK/STAT:

Because of the huge number of cytokines and growth factors that the JAK/STAT system is activated by, gain-of-function, loss-of-function, and polymorphisms in the JAK and/or STAT genes have been connected to a range of human disorders. Numerous mechanisms have been demonstrated to mediate the constitutive activation of this pathway, including the production of autocrine/paracrine cytokines that activate STATs later, activating mutations of receptors (point mutations that result in amino acid substitution), JAKs, and/or other upstream oncogenes (112). The majority

of JAKs and STATs either function as tumor suppressors or oncogenes in the development of malignancies in breast tissues, and they are crucial in the control of inflammation, cell survival, and proliferation (113).

The members of the JAK-STAT pathway are therapeutic targets, according to mounting evidence of the pathway's significance in immune system disorders and many cancers. In clinical trials with patients who had solid tumors, it was noted how crucial it was to target the JAK-STAT signal. *In vitro* and *in vivo* growth of recurrent leukemia B-cells was reported to be inhibited by JAK inhibitors in early research (e.g., tyrphostin AG490) (114). Another JAK inhibitor with action (pyridone 6) was launched to the market in the early 2000s. This substance has not been found to have any major effects *in vivo*, despite being effective against every JAK family member *in vitro* (115).

Pyridone 6 interacts with the adenosine triphosphate pocket in the JH1-kinase domain of the active conformation of JAK2 according to an analysis of its crystallographic structure. The development of the many JAK inhibitors that have been discussed so far has been made easier by this information (116). For the treatment of solid tumors, numerous selective JAK inhibitors are now being studied in clinical trials. These inhibitors mainly target the JAK family members JAK1 and JAK2. Ruxolitinib, a medication that blocks JAK1 and JAK2, is used to treat many solid tumors. For the treatment of pancreatic, colon, and lung malignancies, JAK1 and JAK2 inhibitor momelotinib is also being studied. The JAK1 inhibitors INCB047986 and INCB39110, which block JAK1's phosphorylation, are also moving forward in their clinical trials (117).

f) PARP:

The discovery of the poly (ADP-ribose) polymerases (PARPs), a family of nuclear enzymes, and their roles in DNA damage repair pathways resulted in the creation of PARP inhibitors (PARPi), a new class of antineoplastic medications with the ability to impede cancer's DNA damage repair mechanisms. Homologous recombination (HR), one of the primary DNA damage repair mechanisms, is characterized by suboptimal or impaired function in BRCA-mutated malignancies. The base excision repair pathway (BER) was once assumed to be the target of synthetic lethality of PARP inhibitors; disruption of both pathways causes cell death in tumor cells without a specific DNA repair process. Since tumor cells exhibit faulty homologous recombination repair, preferential susceptibility of BRCA-associated breast and ovarian malignancies has been shown. Moreover, there

have been reports of significant developments in PARPi, BRCA-related breast, ovarian, and other malignancies (118, 119).

Two techniques were the focus of PARPi's clinical development in 2003. Whether used in conjunction with other medications to treat a variety of solid tumors or for certain cancers that largely benefit from PARPi alone, these techniques have been expected to be extremely responsive to PARP inhibition. Ongoing PARPi testing with cytotoxic medicines has demonstrated the viability of this strategy, with good tolerability generally but minimal activity in non-pregnant women (120). On the other hand, promising organs have been found to treat patients with breast and ovarian cancer, the two cancers most frequently linked to BRCA mutations (121, 122). Negative results from the phase III trial of iniparib, which was mistakenly referred to as PARPi, initially delayed down clinical testing of PARPi (123). The clinical development of real PARPi has given it additional power after it was discovered that iniparib and its metabolites do not inhibit PARP in intact constructs (124).

g) Hedgehog (Hh) Pathway:

The Hh signaling system, which serves as a morphogen, mitogen, and inducer of developing organs, mediates several fundamental processes in embryonic development (125-127). The transmembrane receptors Patched (Patched1 and Patched2), Smoothed (Smo), the transcription factor Gli genes (Gli1, Gli2, and Gli3), and the Hh proteins Sonic Hh, Indian Hh, and Desert Hh make up the majority of the Hh pathway (125-127). Glis forms a large protein complex with the serine-threonine kinase Fused and other proteins, such as the kinesin-like Costal2, when Sonic Hh (Shh) is lacking (125, 128, 129).

One of Glis' target genes is Gli1 (130). Gli1 is a sign of the activation of the Hh pathway as a result (128, 131, 132). Data also implies that some adult organs require correctly controlled Hh signaling for stem cell maintenance or tissue repair (133, 134).

The Patched1 (Ptch1) or Gli2 genes are disrupted in the mouse model, where the Hh pathway is crucial for ductal formation in the mammary gland (131), and this causes significant problems in ductal morphogenesis such as ductal hyperplasia that is like certain human hyperplasia (132).

The Hh pathway controls the development and induction of the mammary gland in the developing embryo (133). Mammary development and proliferation are known to be protected by this signaling pathway (134, 135). Hh proteins that bind to the Patched (PTCH) cell surface transmembrane

receptor are known as Hh ligands (Sonic-SHH, Indian-IHH and Desert-DHH). PTCH inhibits smoothed protein-like transmembrane receptor retention (SMO), but when it binds to ligands (SHH, IHH, or DHH), SMO is released, providing possibilities for posttranslational transcription of the zinc-finger GLI (glioma-operated oncogene homolog). There are currently three GLI proteins that are widespread in mammals: GLI1 and GLI2 generally work as transcriptional activators, but GLI3 serves as a repressor of transcription (130).

The capacity to block the Hh pathway can be achieved through a variety of techniques, including as the blockage of SMO, the inhibition of GLI, and antibodies to Hh ligands (136, 137). Cyclopamine, a naturally occurring chemical with a high affinity for SMO, was one among the first compounds that helped researchers understand the Hh pathway in cell lines and animal models (138). Cyclopamine's practical use has been constrained by its poor solubility and ineffectiveness. Sonidegib (139), an SMO inhibitor, has been given FDA approval for the treatment of metastatic or advanced basal cell carcinoma. Additional SMO inhibitors, including glasdegib (140), taladegib (141, 142) and saridegib (140), are being tested in clinical trials (143). Basal cell carcinoma has been documented to have SMO mutations that result in secondary resistance to SMO inhibitors (144). It has been noted that drug-resistant SMO mutants can still be inhibited by the antifungal medication itraconazole, an SMO inhibitor with a distinct method of action from other SMO antagonists (145, 146).

h) Notch Signaling (NS) Pathway:

One of the important regulators controlling cell fate and cell differentiation in the developing mammary gland is the highly conserved Notch signaling system (147-149). Recent studies have shown that Notch signaling is frequently upregulated during the development of therapeutic resistance as well as the progression of various breast cancer subtypes (150-155).

As it amplifies and inhibits vital communication signals via a variety of signaling pathways involved in the oncogenesis process, including WNT, ERK, β -catenin, and Her2/VEGFR, among others, NS has been assigned a clear function in the biology of breast cancer formation (156).

NS-regulated genes, cell transplantation, apoptosis, cell reproduction, and metabolism (157, 158) all send these officials directly. Around 20% of mammary gland tumors are known to be brought on by abnormalities in the Notch4 gene's functioning, while more than 50% of instances are known to be brought on by the Notch1 aberrant gene's functioning (159, 160).

A signaling system that evolved to regulate cell fate is the Notch signaling pathway. It aids in the proliferation, self-renewal, survival, and differentiation of stem cells. Deregulation of the Notch signaling system protects against targeted or cytotoxic treatments by concentrating resistant cells on the small side. Inhibiting the Notch system could block or reverse resistance by stopping the regrowth or removal of breast cancer stem cells, according to a preclinical study. Despite this, Notch inhibitors have not been clinically proven to be successful in the treatment of breast cancer (161).

The treatment resistance occurs in about 80% of breast cancers treated with anti-estrogens, and it is thought that the Notch pathway is involved in this (162). Targeting both signal pathways simultaneously can therefore aid in overcoming or delaying this undesirable resistance. Certain Notch homologues, however, can impede the growth of cancer cells. According to O'Neill et al. (163), Notch-2 inactivates Notch-1 and Notch-4's pro-oncogenic actions in human breast cancer cells.

It was shown that Notch-1 expression was up in breast cancers with poor differentiation while Notch-2 expression was elevated in tumors with well differentiation. Furthermore, one study hypothesized that Notch-1 would have tumor-promoting characteristics whereas Notch-2 might have tumor-suppressing ones (164). Looking more closely at the function of these homologs can assist create a promising therapy strategy since interactions between various Notch homologs can result in varied cancer treatment outcomes.

1) Wnt/ β -Catenin Pathway:

Like the Notch signaling network, this signaling system is a possible target for TNBC therapy because, when it is aberrantly activated, it can affect both embryonic and malignant growths. TNBC has been found to abnormally overexpress the Wnt protective-low-density protein 6 (LRP6) and Wnt receptor frizzled-7 (FZD7) proteins (165, 166). The study's findings explain why Wnt/ β -catenin signaling is active in TNBC, where the Wnt receptor frizzled-7 (FZD7) and the Wnt co-receptor LRP6 are especially up-regulated (167).

In the absence of Wnt ligands, Axin, Adenomatous Polyposis Coli (APC), and glycogen synthase kinase 3 (GSK3) work together to maintain the levels of β -catenin. As a result, β -catenin's amino-terminal region is regularly phosphorylated. The multiple ubiquitination (Ub) of phosphorylated catenin is then influenced by the 26S proteasome. Hence, a Wnt ligand's engagement with its receptor on the cell surface upregulates Wnt/ β -catenin

target genes and starts and spreads cancer by uncontrollably controlling cell growth and death (165, 166). Recent investigations on the anticancer effects of the medication Gigantol, which is derived from medicinal orchids, show that cytosolic β -catenin significantly reduces total LRP6 and phosphorylated LRP6 levels, resulting in low levels of Axin2 and Survivin (Wnt-targeted genes). Wnt/ β -catenin inhibitors that cause the degradation of LRP6 include salinomycin and nigericin, which also influence breast cancer stem cells (phase I/II clinical trial) (168, 169).

i) NF- κ B Signaling:

The NF- κ B signaling was shown to be crucial in controlling mammary epithelial reproductive proliferation during pregnancy in a genetically modified animal using a fee model. It has also been discovered that at least six NF- κ B pathway structures, including RANKL and RANK, are controlled by a cascade of beams. CyclinD1, IKKa, I κ Ba, p50/p65 (170). Additionally, a growing body of data suggests that the NF- κ B pathway's constitutive development or dysregulation may contribute to the development of breast cancer (171, 172). Given the numerous disorders for which the NF- κ B pathway has been implicated, including breast cancer, targeting this signaling system looks to be a viable technique. Many clinical trials have previously employed combinatorial therapies that target components of the PI3K/Akt and MAPK pathways that activate NF- κ B. (173). Other medications, such as certain IKK inhibitors, are the subject of continuing research. Cellular senescence has been linked to the medication TBK1-II, which slows the growth of human HER2+ breast cancer cells. Some breast cancer cell lines are susceptible to the cytotoxic effects of doxorubicin when IKKs are suppressed (174, 175).

Additionally, inhibiting NF- κ B DNA binding is a plausible strategy for decreasing NF- κ B activity since it would very specifically block the transactivation of downstream targets that are pro-survival and anti-apoptotic. Combinatorial therapy for breast cancer uses more than 780 substances that have been acknowledged to have NF- κ B inhibitory activity (176). Clinical trials involving breast cancer patients have been conducted on drugs like the proteasome inhibitor bortezomib, with modest results (177, 178).

j) Hippo Signaling:

The Hippo Signaling Pathway is described as a newly found developmental signaling mechanism in *Drosophila melanogaster*. The Hippo tract organs, tissue regeneration, wound healing, and maintenance of tissue stem cells are all under the direction of the mammalian body (179, 180). By a variety

of pathways, an aberrant Hippo pathway promotes the spread of breast cancer (181). For invasive breast tumor colonization inside or outside of breast tissue, YAP, TAZ, and MST1 are required (182). Relevant data from supplementary research showed that in a genetically designed mouse model of breast cancer, YAP deficiency lowers the risk of lung metastases. Ski substantially lowers breast cell lung metastases after TAZ overexpression (183, 184). In order to promote metastasis in bone cancer, phosphorylated HER3 Tyr1307 can cause MST1 to methylate at the lys59 area and cause active YAP/TAZ to be produced in tumor cells (185). According to a study, TAZ's nuclear expression in bone metastases was substantially higher than its cytoplasmic expression in primary tumors. Another crucial element in the invasion of malignancies is a hypoxic microenvironment in the bone marrow. When the oxygen level is low, a protein known as hypoxia inducing factor (HIF)-1a is present. Studies have demonstrated that the interaction between HIF-1a and TAZ in a hypoxic environment causes bone metastases in breast cancer (186, 187). MST1/2 and LATS1/2, two Hippo pathway upstream kinases, have the capacity to regulate YAP phosphorylation as tumor suppressors. Hence, LATS1/2 may offer great potential as a target for breast cancer anticancer therapy (181).

MST and LATS, two essential kinases in the hippo pathway, have been shown to be often hypermethylated in BC. Although there are no known direct activators of MST and LATS, these indirect activators of MST and LATS may one day lead to the development of drugs that specifically target the cells that cause breast cancer (188). Recently, it was discovered that Raf-1 is upregulated by MST2, and ISIS 5132 is an antisense oligonucleotide that is made to hybridize with both Raf-1 and c-Raf mRNA (189, 190). By cleaving MST2 into an inert molecule, Raf-1 can prevent BC cell death. ISIS 5132 was put on hold despite preclinical studies demonstrating anti-tumor advantages in breast cancer and other solid xenograft mouse models indicating success in patients with colorectal, ovarian, or prostate cancer (191).

Future Directions:

Understanding the therapeutic options available to us requires a close examination of the cellular events that take place throughout oncogenic processes. It is also crucial to comprehend that carcinogenesis entails a variety of adjustments in tumor cells that enable their transition into malignant ones (192). Therapy for early-stage breast cancer necessitates a complex strategy to completely remove the illness and stop it from returning. For breast

cancer to be effectively treated, mechanisms that support or maintain the proliferation and invasion of carcinoma cells must be targeted (193, 194).

Treatment options for breast cancer are currently moving steadily in the direction of powerful, non-toxic targeted medicines that can be customized to the tumor of each patient. Today, nearly all breast cancer subtypes can be treated with targeted therapies that take advantage of the various carcinogenesis-promoting factors present in each tumor type (195).

Today's oncology drug development is fraught with difficulties. To choose the best dose of a targeted medication for phase II clinical trials, we need to better understand the molecular biology of signaling pathways and find new biomarkers (196).

The discovery of numerous genes in the human genome, the advancement of sequencing technology, and whole genome gene expression research have created new prospects for choosing the proper patient for an effective medication. To better match the active drug(s) with the unique molecular characteristics of the cancer patient, numerous research has been carried out and are continuing in progress (197-199). By additional research, it should deliver urgently required information on maximizing patient benefit, identifying causes of resistance to such medicines, and predicting responsiveness to targeted therapies (200).

References:

1. Chan P.F, Hamid R.A. An overview of breast cancer: Classification and related signaling pathways PMMB 2021, 4, 1; a0000194. doi: a0000194.
2. Szatkowska L.G.- Jurisic V, Sierko E, Changes in Cell Signaling Pathways as a Goal of Targeted Therapy of Solid Tumors Journal of Oncology / Published Special Issues / Special Issue,01 Jun 2020
3. S. Mitra, M.S. Lami, A. Ghosh, Islam F. Fatimawali, K. Dhama, M.Y. Begum, A. Aldahish, K. Chidambaram, T.B. Emran, Hormonal therapy for gynecological cancers: how far has science progressed toward clinical applications? *Cancers (Basel)* 14 (3) (2022) 759.
4. A. Jemal, F. Bray, M.M. Center, J. Ferlay, E. Ward, D. Forman, Global cancer statistics, *CA Cancer J. Clin.* 61 (2011) 69–90.
5. Sorlie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(19):10869–10874.
6. E. M. Ward, C. E. DeSantis, C. C. Lin et al., “Cancer statistics: breast cancer *in situ*,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 65, no. 6, pp. 481–495, 2015.
7. M. Abubakar, J. Figueroa, H. R. Ali et al., “Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and KI67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer,” *Modern Pathology*, vol. 32, no. 9, pp. 1244–1256, 2019.
8. T. Sorlie, C. M. Perou, R. Tibshirani et al., “Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, no. 19, pp. 10869–10874, 2001.
9. S. J. Schnitt, “Will molecular classification replace traditional breast pathology?” *Int J Surg Pathol*, vol. 18, no. 3 Suppl, pp. 162S–166S, 2010.
10. J. Kruk and H. Aboul-Encin, “Environmental exposure, and other behavioral risk factors in breast cancer,” *Current Cancer 4erapy Reviews*, vol. 2, no. 1, pp. 3–21, 2006.
11. A. Howell, A. S. Anderson, R. B. Clarke et al., “Risk determination and prevention of breast cancer,” *Breast Cancer Research*, vol. 16, no. 5, p. 446, 2014.
12. L. Melchor and J. Ben ´itez, The complex genetic landscape of familial breast cancer,” *Human Genetics*, vol. 132, no. 8, pp. 845–863, 2013.
13. S. Ingvarsson, B. I. Sigbjornsdottir, C. Huiping et al., “Mutation analysis of the CHK2 gene in breast carcinoma and other cancers,” *Breast Cancer Research*, vol. 4, no. 3, p. R4, 2002.

14. M. Naziroglu, S. Tokat, and S. Demirci, "Role of melatonin on electromagnetic radiation-induced oxidative stress and Ca²⁺ signaling molecular pathways in breast cancer," *Journal of Receptors and Signal Transduction*, vol. 32, no. 6, pp. 290–297, 2012.
15. Y. Wei, J. Davis, and W. F. Bina, "Ambient air pollution is associated with the increased incidence of breast cancer in US," *International Journal of Environmental Health Research*, vol. 22, no. 1, pp. 12–21, 2012.
16. M.M. Rahman, S. Bibi, M.S. Rahaman, et al., "Natural therapeutics and nutraceuticals for lung diseases: traditional significance, phytochemistry, and pharmacology," *Biomed. Pharmacother.* 150 (2022), 113041.
17. M.R. Islam, F. Islam, M.H. Nafady, et al., "Natural small molecules in breast cancer treatment: understandings from a therapeutic viewpoint," *Molecules*. 27 (2022) 2165.
18. J. Yan, Y. Yao, S. Yan, R. Gao, W. Lu, W. He, "Chiral protein supraparticles for tumor suppression and synergistic immunotherapy: an enabling strategy for bioactive supramolecular chirality construction," *Nano Lett.* 20 (2020) 5844–5852.
19. W. Yang, W. Liu, X. Li, J. Yan, W. He, "Turning chiral peptides into a racemic supraparticle to induce the self-degradation of MDM2," *J. Adv. Res.* S2090-1232 (22) (2022) 00121–00127, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.05.009>.
20. C. Liu, Y. Wang, L. Li, et al., "Engineered extracellular vesicles and their mimetics for cancer immunotherapy," *J. Control. Release* 349 (2022) 679–698.
21. M. Hashemzahi, R. Behnam-Rassouli, S.M. Hassanian, et al., "Phytosomalcurcumin antagonizes cell growth and migration, induced by thrombin through AMP-kinase in breast cancer," *J. Cell. Biochem.* 119 (2018) 5996–6007.
22. S. Sun, H. Liu, Y. Hu, et al., "Selection and identification of a novel ssDNA aptamer targeting human skeletal muscle," *Bioact. Mater.* 20 (2023) 166–178.
23. X. Li, X. Kong, L. Jiang et al., "A genetic polymorphism (rs17251221) in the calcium-sensing receptor is associated with breast cancer susceptibility and prognosis," *Cellular Physiology and Biochemistry*, vol. 33, no. 1, pp. 165–172, 2014.
24. W. Kim, F. M. Takyar, K. Swan et al., "Calcium-Sensing receptor promotes breast cancer by stimulating intracrine actions of parathyroid hormone-related protein," *Cancer Research*, vol. 76, no. 18, pp. 5348–5360, 2016.
25. N. Kozlova, M. Wottawa, D. M. Katschinski, G. Kristiansen, and T. Kietzmann, "Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2 (PHD2) is a

- direct regulator of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in breast cancer,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 6, pp. 9885–9898, 2017.
26. E. P. Booy, E. S. Henson, and S. B. Gibson, “Epidermal growth factor regulates Mcl-1 expression through the MAPK-Elk-1 signalling pathway contributing to cell survival in breast cancer,” *Oncogene*, vol. 30, no. 20, pp. 2367–2378, 2011.
 27. D. Hanahan and R. A. Weinberg, “Hallmarks of cancer: the next generation,” *Cell*, vol. 144, no. 5, pp. 646–674, 2011.
 28. M. A. Feitelson, A. Arzumanyan, R. J. Kulathinal et al., “Sustained proliferation in cancer: mechanisms and novel therapeutic targets,” *Seminars in Cancer Biology*, vol. 35, no. Suppl, pp. S25–S54, 2015.
 29. R. Sever and J. S. Brugge, “Signal transduction in cancer,” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, vol. 5, no. 4, Article ID a006098, 2015.
 30. Velloso FJ, Bianco AF, Farias JO, et al. The crossroads of breast cancer progression: insights into the modulation of major signaling pathways. *Onco Targets Ther.* 2017; 10:5491-5524. Published 2017 Nov 20. doi:10.2147/OTT.S142154
 31. Nurse P, Cyclin dependent kinases and cell cycle control (nobel lecture). *ChemBioChem* 2002; 3(7): 596–603.
 32. Finn RS, Aleshin A, and Slamon DJ, Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2016; 18(1): 1–11.
 33. Landis MW, Pawlyk BS, Li T, et al., Cyclin D1-dependent kinase activity in murine development and mammary tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 9(1): 13–22.
 34. Yu Q, Sicinska E, Geng Y, et al., Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. *Cancer Cell* 2006; 9(1): 23–32.
 35. Goel, S.; DeCristo, M.J.; Watt, A.C.; BrinJones, H.; Sceneay, J.; Li, B.B.; Khan, N.; Ubellacker, J.M.; Xie, S.; Metzger-Filho, O.; et al. Cdk4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature* 2017, 548, 471–475.
 36. Finn, R.S.; Dering, J.; Conklin, D.; Kalous, O.; Cohen, D.J.; Desai, A.J.; Ginther, C.; Atefi, M.; Chen, I.; Fowst, C.; et al. Pd 0332991, a selective cyclin d kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res.* 2009, 11, R77.
 37. Miller, T.W.; Balko, J.M.; Fox, E.M.; Ghazoui, Z.; Dunbier, A.; Anderson, H.; Dowsett, M.; Jiang, A.; Smith, R.A.; Maira, S.M.; et al. Eralpha-dependent e2f transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer. *Cancer Discov.* 2011, 1, 338–351.
 38. Graham, J.; Muhsin, M.; Kirkpatrick, P. Cetuximab. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004, 3, 549–550.

39. Nguyen, K.S.; Kobayashi, S.; Costa, D.B. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin. Lung Cancer* 2009, *10*, 281–289.
40. Peters, S.; Zimmermann, S.; Adjei, A.A. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: Comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat. Rev.* 2014, *40*, 917–926.
41. Andrews Wright, N.M.; Goss, G.D. Third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *Transl. Lung Cancer Res.* 2019, *8*, S247–S264.
42. Easty DJ, Mitchell PJ, Patel K, et al., Loss of expression of receptor tyrosine kinase family genes PTK7 and SEK in metastatic melanoma. *Int J Cancer* 1997; *71*(6): 1061–1065.
43. Llor X, Serfas MS, Bie W, et al., BRK/Sik expression in the gastrointestinal tract and in colon tumors. *Clin Cancer Res* 1999; *5*(7): 1767–1777.
44. Derry JJ, Prins GS, Ray V, et al., Altered localization and activity of the intracellular tyrosine kinase BRK/Sik in prostate tumor cells. *Oncogene* 2003; *22*(27): 4212–4220.
45. Schmandt RE, Bennett M, Clifford S, et al., The BRK tyrosine kinase is expressed in high-grade serous carcinoma of the ovary. *Cancer Biol Ther* 2006; *5*(9): 1136–1141.
46. Mitchell PJ, Barker KT, Martindale JE, et al., Cloning and characterisation of cDNAs encoding a novel non-receptor tyrosine kinase, brk, expressed in human breast tumours. *Oncogene* 1994; *9*(8): 2383–2390.
47. Aubele M, Vidojkovic S, Braselmann H, et al., Overexpression of PTK6 (breast tumor kinase) protein— a prognostic factor for long-term breast cancer survival—is not due to gene amplification. *Virchows Arch* 2009; *455*(2): 117–123.
48. Born M, Quintanilla-Fend L, Braselmann H, et al., Simultaneous overexpression of the Her2/neu and PTK6 tyrosine kinases in archival invasive ductal breast carcinomas. *J Pathol* 2005; *205*(5): 592–596.
49. Ostrander JH, Daniel AR, and Lange CA, Brk/PTK6 signaling in normal and cancer cell models. *Curr Opin Pharmacol* 2010; *10*(6): 662–669.
50. Castro NE and Lange CA, Breast tumor kinase and extracellular signal-regulated kinase 5 mediate Met receptor signaling to cell migration in breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2010; *12*(4): 1–15.
51. Ludyga N, Anastasov N, Gonzalez-Vasconcellos I, et al., Impact of protein tyrosine kinase 6 (PTK6) on human epidermal growth factor receptor (HER) signalling in breast cancer. *Mol Biosyst* 2011; *7*(5): 1603–1612.

52. Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 2006; 7(8): 606–619.
53. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490(7418): 61–70.
54. Saal LH, Holm K, Maurer M et al. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65(7): 2554–2559.
55. Kalinsky K, Jacks LM, Heguy A et al. PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res off J Am Assoc Cancer Res* 2009; 15(16): 5049–5059.
56. Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature* 2019; 569(7757): 560–564.
57. Li J, Yen C, Liaw D et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275(5308): 1943–1947.
58. Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res* 2008; 68(15): 6084–6091.
59. Bellacosa A, de Feo D, Godwin AK et al. Molecular alterations of the AKT2 oncogene in ovarian and breast carcinomas. *Int J Cancer* 1995; 64(4): 280–285.
60. Carpten JD, Faber AL, Horn C et al. A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer. *Nature* 2007; 448(7152): 439–444.
61. Lo´pez-Knowles E, O’Toole SA, McNeil CM et al. PI3K pathway activation in breast cancer is associated with the basal-like phenotype and cancer-specific mortality. *Int J Cancer* 2010; 126(5): 1121–1131.
62. Pang B, Cheng S, Sun S-P et al. Prognostic role of PIK3CA mutations and their association with hormone receptor expression in breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 4(1): 6255.
63. Liu Y-R, Jiang Y-Z, Zuo W-J et al. PIK3CA mutations define favorable prognostic biomarkers in operable breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther* 2014; 7: 543–552.
64. Jensen JD, Knoop A, Laenkholm AV et al. PIK3CA mutations, PTEN, and pHER2 expression and impact on outcome in HER2-positive early-stage breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy and trastuzumab. *Ann Oncol* 2012; 23(8): 2034–2042.
65. Baselga J, Cortes J, Im S-A et al. Biomarker analyses in CLEOPATRA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epider-

- mal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(33): 3753–3761.
66. Miller TW, Hennessy BT, Gonza 'lez-Angulo AM et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest* 2010; 120(7): 2406–2413.
67. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP et al. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 2000; 407(6803): 538–541.
68. Okada, T.; Sakuma, L.; Fukui, Y.; Hazeki, O.; Ui, M. Blockage of chemotactic peptide-induced stimulation of neutrophils by wortmannin as a result of selective inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 3563–3567.
69. Powis, G.; Bonjouklian, R.; Berggren, M.M.; Gallegos, A.; Abraham, R.; Ashendel, C.; Zalkow, L.; Matter, W.F.; Dodge, J.; Grindey, G.; et al. Wortmannin, a potent and selective inhibitor of phosphatidylinositol-3-kinase. *Cancer Res.* 1994, 54, 2419–2423.
70. Vlahos, C.J.; Matter, W.F.; Hui, K.Y.; Brown, R.F. A specific inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, 2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4h-1-benzopyran-4-one (ly294002). *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 5241–5248.
71. Di Leo, A.; Johnston, S.; Lee, K.S.; Ciruelos, E.; Lonning, P.E.; Janni, W.; O'Regan, R.; Mouret-Reynier, M.A.; Kalev, D.; Egle, D.; et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, her2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mtor inhibition (belle-3): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018, 19, 87–100.
72. Vuylsteke, P.; Huizing, M.; Petrakova, K.; Roylance, R.; Laing, R.; Chan, S.; Abell, F.; Gendreau, S.; Rooney, I.; Apt, D.; et al. Pictilisib pi3kinase inhibitor (a phosphatidylinositol 3-kinase [pi3k] inhibitor) plus paclitaxel for the treatment of hormone receptor-positive, her2-negative, locally recurrent, or metastatic breast cancer: Interim analysis of the multicentre, placebo-controlled, phase ii randomised peggy study. *Ann. Oncol.* 2016, 27, 2059–2066.
73. Abramson, V.G.; Supko, J.G.; Ballinger, T.; Cleary, J.M.; Hilton, J.F.; Tolaney, S.M.; Chau, N.G.; Cho, D.C.; Pearlberg, J.; Lager, J.; et al. Phase ib study of safety and pharmacokinetics of the pi3k inhibitor sar245408 with the her3-neutralizing human antibody sar256212 in patients with solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2017, 23, 3520–3528.
74. Patnaik, A.; Appleman, L.J.; Tolcher, A.W.; Papadopoulos, K.P.; Bee-ram, M.; Rasco, D.W.; Weiss, G.J.; Sachdev, J.C.; Chadha, M.; Fulk, M.; et al. First-in-human phase i study of copanlisib (bay 80-6946), an intravenous pan-class i phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients

- with advanced solid tumors and non-hodgkin's lymphomas. *Ann. Oncol.* 2016, 27, 1928–1940.
75. Sapon-Cousineau, V.; Sapon-Cousineau, S.; Assouline, S. Pi3k inhibitors and their role as novel agents for targeted therapy in lymphoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2020, 21, 51.
 76. Massacesi C, di Tomaso E, Urban P, et al. PI3K inhibitors as new cancer therapeutics: implications for clinical trial design. *Onco Targets Ther.* 2016;9:203–210.
 77. Okkenhaug K, Graupera M, Vanhaesebroeck B. Targeting PI3K in cancer: impact on tumor cells, their protective stroma, angiogenesis, and immunotherapy. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1090–1105.
 78. Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(2):140–156.
 79. Liu P, Cheng H, Roberts TM, Zhao JJ. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(8): 627–644.
 80. Panis C., Cristina Herrera A., Victorino V.J., Aranome A.M.F and Ceccchini R. Screening of Circulating TGF- β Levels and Its Clinicopathological Significance in Human Breast Cancer, *Anticancer Research* February 2013, 33 (2) 737-742;
 81. Nguyen DH, Martinez-Ruiz H and Barcellos-Hoff MH: Consequences of epithelial of stromal TGF- β 1 depletion in the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 16: 147-155, 2011.
 82. Knnabe C, Lippman ME, Wakefield LM, Flanders KC, Kasid A, Deryinc R and Dickson RB: Evidence that transforming growthbeta is a hormonally regulated negative growth factor in human breast cancer cells. *Cell* 48(3): 417-428, 1987.
 83. Lin S, Yang J, Elkahloun AG, Bandyopadhyay A, Wang L, Cornell JE, Yeh IT, Agyin J, Tomlinson G and Sun LZ: Attenuation of TGF- β signaling suppresses premature senescence in a p21- dependent manner and promotes oncogenic RAS-mediated metastatic transformation in human mammary epithelial cells. *Mol Biol Cell* 23(8): 1569-1581, 2012.
 84. Naber HP, Wiercinska E, Pardali E, van Laar T, Nirmala E, Sundqvist A, van Dam H, van der Horst G, van der Pluijm G, Heckmann B, Danem EH and Ten Dijke P: BMP-7 inhibits TGF- β -induced invasion of breast cancer cells through inhibition of integrin β (3) expression. *Cell Oncol* 35(1): 19-28, 2012.
 85. Perusinghe NP, Monaghan P, O'Hare MJ, Ashley S and Guterson BA: Effects of growth factors on proliferation on basal and luminal cells in human breast epithelial explants in serum-free cultures. *In Vitro Cell Dev Biol* 28(20): 90-96, 1992.

86. Lee SC, Xu X, Lim YW, Iau P, Sukri N, Lim SE, Yap HL, Yeo WL, Tan P, Tan SH, McLeod H and Goh BC: Chemotherapy-induced tumor gene expression changes in human breast cancers. *Pharmacogenet Genomics* 19(3): 181-192, 2009.
87. Theohari I, Giannopoulou I, Magkou C, Nomikos A, Melissaris S and Nakopoulou L: Differential effect of the expression of TGF- β pathway inhibitors, Smad-7 and Ski, on invasive breast carcinomas: Relation to biologic behavior. *APMIS* 120(2): 92-100, 2012.
88. Drabsch Y and Dijke P: TGF- β signaling in breast cancer cell invasion and bone metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 16: 97-108, 2011.
89. Bierie B, Chung CH, Parker JS, Stover DG, Cheng N, Chytil A, Aakre M, Shyr Y and Moses HL: Abrogation of TGF-beta signaling enhances chemokine production and correlates with prognosis in human breast cancer. *J Clin Invest* 119(6): 1571-1582, 2009.
90. Classen S, Muth C, Debey-Pascher S, Eggle D, Beyer M, Mallmann MR, Rudlowski C, Zander T, Polcher M, Kuhn W, Lahn M, Schultze JL and Staratschek-Jox A: Application of T cell- based transcriptomics to identify three candidate biomarkers for monitoring anti-TGF-betaR therapy. *Pharmacogenet Genomics* 20(3): 147-156, 2010.
91. Arjaans M, Oude Munnink TH, Timer-Bosscha H, Reiss M, Walenkamp AM, Lub-de-Hooge MN and de Vries EG, Schroder CP: Transforming growth factor (TGF)- β expression and activation mechanisms as potential targets for antitumor therapy and tumor imaging. *Pharmacol Ther* 135(20): 123-132, 2012.
92. Ohsawa Y, Okada T, Nishimastu SI, Ishizaki M, Suga T, Fujino M, Murakami T, Uchino M, Tsuchida K, Noji S, Hinohara A, Shimizu T and Sunada Y: An inhibitor of transforming growth factor beta type I receptor ameliorates muscle atrophy in a mouse model of caveolin-3-deficient muscular dystrophy. *Lab Invest* 92(8): 1100-1114, 2012.
93. Seth P, Hu Z, Gupta J, Zhang Z, Gerseny H, Berg A, Chen YJ, Zhang Z, Du H, Brendler CB, Xiao X, Pienta KJ, Guise T, Lee C, Stern PH and Stock S: Systemic delivery of oncolytic adenovirus targeting transforming growth factor beta inhibits established bone metastasis in a prostate cancer mouse model. *Hum Gene Ther* 23(8): 871-882, 2012.
94. Biswas S, Nyman JS, Alvarez J, Chakrabarti A, Ayres A, Sterling J, Edwards J, rana T, Johnson R, Perrien DS, Lonning S, Shyr Y, Matrisian LM and Mundy GR: Anti-transforming growth factor β antibody treatment rescues bone loss and prevents breast cancer metastasis to bone. *PloS One* 6(11): e27090, 2011.
95. Garrison K, Hahn T, Lee WC, Ling LE, Weinberg AD and Akporyaye ET: The small molecule TGF- β signalling inhibitor SM16 synergizes with

- agonistic OX40 antibody to suppress established mammary tumors and reduce spontaneous metastasis. *Cancer Immunol Immunother* 61(4): 511-521, 2012.
96. Zugmaier G, Ennis BW, Deschauer B et al. Transforming growth factors type beta 1 and beta 2 are equipotent growth inhibitors of human breast cancer cell lines. *J Cell Physiol* 1989; 141(2): 353-361.
 97. Gobbi H, Dupont WD, Simpson JF et al. Transforming growth factor-beta and breast cancer risk in women with mammary epithelial hyperplasia. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(24): 2096-2101.
 98. Wiercinska E, Naber HP, Pardali E et al. The TGF-beta/Smad pathway induces breast cancer cell invasion through the up-regulation of matrix metalloproteinase 2 and 9 in a spheroid invasion model system. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128(3): 657-666.
 99. Ronnov-Jessen L, Petersen OW. Induction of alpha-smooth muscle actin by transforming growth factor-beta 1 in quiescent human breast gland fibroblasts. Implications for myofibroblast generation in breast neoplasia. *Lab Invest* 1993; 68 (6): 696-707.
 100. Massague J. TGFbeta in cancer. *Cell* 2008; 134(2): 215-230.
 101. Tang B, Vu M, Booker T et al. TGF-beta switches from tumor suppressor to prometastatic factor in a model of breast cancer progression. *J Clin Invest* 2003; 112(7): 1116-1124.
 102. Sheen-Chen SM, Chen HS, Sheen CW et al. Serum levels of transforming growth factor beta1 in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136(8): 937-940.
 103. Desruisseau S, Palmari J, Giusti C et al. Determination of TGFbeta1 protein level in human primary breast cancers and its relationship with survival. *Br J Cancer* 2006; 94(2): 239-246.
 104. Paiva CE, Drigo SA, Rosa FE et al. Absence of transforming growth factor-beta type II receptor is associated with poorer prognosis in HER2-negative breast tumours. *Ann Oncol* 2010; 21(4): 734-740.
 105. Walker RA, Dearing SJ, Gallacher B. Relationship of transforming growth factor beta 1 to extracellular matrix and stromal infiltrates in invasive breast carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 69(6): 1160-1165.
 106. Figueroa JD, Flanders KC, Garcia-Closas M et al. Expression of TGF-beta signaling factors in invasive breast cancers: relationships with age at diagnosis and tumor characteristics. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(3): 727-735
 107. Herbertz S, Sawyer JS, Stauber AJ, et al. Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor- β signaling pathway. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:4479-4499.

108. Anido J, Saez-Borderias A, Gonzalez-Junca A, et al. TGF- β receptor inhibitors target the CD44^{high}/Id1^{high} glioma-initiating cell population in human glioblastoma. *Cancer Cell*. 2010;18(6):655–668.
109. Bhola NE, Balko JM, Dugger TC, Kuba MG, Sanchez V, Sanders M, Stanford J, Cook RS, Arteaga CL (2013) TGF-beta inhibition enhances chemotherapy action against triple-negative breast cancer. *J Clin Invest* 123:1348–1358
110. Shipitsin M, Campbell LL, Argani P, Weremowicz S, Bloushtain-Qimron N, Yao J, Nikolskaya T, Serebryiskaya T, Beroukhim R, Hu M (2007) Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell* 11:259–273
111. Wahl SM, Wen J, Moutsopoulos N (2006) TGF-beta: a mobile purveyor of immune privilege. *Immunol Rev* 213:213–227
112. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*. 2015;66(1):311–328.
113. Velloso FJ, Bianco AF, Farias JO, et al. The crossroads of breast cancer progression: insights into the modulation of major signaling pathways. *Onco Targets Ther*. 2017;10:5491-5524. Published 2017 Nov 20. doi:10.2147/OTT.S142154
114. Meydan N, Grunberger T, Dadi H, et al. Inhibition of acute lymphoblastic leukaemia by a Jak-2 inhibitor. *Nature*. 1996;379(6566): 645–648.
115. Thompson JE, Cubbon RM, Cummings RT, et al. Photochemical preparation of a pyridone containing tetracycle: a Jak protein kinase inhibitor. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2002;12(8):1219–1223.
116. Lucet IS, Fantino E, Styles M, et al. The structural basis of Janus kinase 2 inhibition by a potent and specific pan-Janus kinase inhibitor. *Blood*. 2006;107(1):176–183.
117. Buchert M, Burns CJ, Ernst M. Targeting JAK kinase in solid tumors: emerging opportunities and challenges. *Oncogene*. 2015;35(8): 939–951.
118. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361:123–34. doi:10.1056/NEJMoa0900212.
119. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33:244–50. doi:10.1200/JCO.2014.56.2728
120. Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim Jr HA, Piccart M. An update on PARP inhibitors-moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12: 27–41. doi:10.1038/nrclinonc.2014.163.

121. Balmana J, Tung NM, Isakoff SJ, Grana B, Ryan PD, Saura C, et al. Phase I trial of olaparib in combination with cisplatin for the treatment of patients with advanced breast, ovarian and other solid tumors. *Ann Oncol.* 2014;25:1656–63. doi:10.1093/annonc/mdu187.
122. Del Conte G, Sessa C, von Moos R, Vigano L, Digena T, Locatelli A, et al. Phase I study of olaparib in combination with liposomal doxorubicin in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer.* 2014;111:651–9. doi:10.1038/bjc.2014.345.
123. O’Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:3840–7. doi:10.1200/JCO.2014.55.2984.
124. Patel AG, De Lorenzo SB, Flatten KS, Poirier GG, Kaufmann SH. Failure of iniparib to inhibit poly(ADP-Ribose) polymerase in vitro. *Clin Cancer Res.* 2012;18:1655–62. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2890
125. Ingham PW and McMahon AP: Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev* 15: 3059- 3087, 2001.
126. Mukherjee S, Frolova N, Sadlonova A, Novak Z, Steg A, Page GP, Welch DR, Lobo-Ruppert SM, Ruppert JM, Johnson MR and Frost AR: Hedgehog signaling and response to cyclopamine differ in epithelial and stromal cells in benign breast and breast cancer. *Cancer Biol Ther* 5: 674-683, 2006.
127. Cohen MM Jr: The hedgehog signaling network. *Am J Med Genet A* 123: 5-28, 2003.
128. Ruel L, Rodriguez R, Gallet A, Lavenant-Staccini L and Therond PP: Stability and association of Smoothed, Costal2 and Fused with Cubitus interruptus are regulated by Hedgehog. *Nat Cell Biol* 5: 907-913, 2003.
129. Kalderon D: Similarities between the Hedgehog and Wnt signaling pathways. *Trends Cell Biol* 12: 523-531, 2002.
130. Sasaki H, Nishizaki Y, Hui C, Nakafuku M and Kondoh H: Regulation of Gli2 and Gli3 activities by an amino-terminal repression domain: implication of Gli2 and Gli3 as primary mediators of Shh signaling. *Development* 126: 3915-3924, 1999.
131. Lewis MT: Hedgehog signaling in mouse mammary gland development and neoplasia. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 6: 53-66, 2001.
132. Lewis MT, Ross S, Strickland PA, Sugnet CW, Jimenez E, Scott MP and Daniel CW: Defects in mouse mammary gland development caused by conditional haploinsufficiency of Patched-1. *Development* 126: 5181-5193, 1999.

133. Lewis, M.T.; Veltmaat, J.M. Next stop, the twilight zone: Hedgehog network regulation of mammary gland development. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 2004, *9*, 165–181.
134. Hatsell, S.; Frost, A.R. Hedgehog signaling in mammary gland development and breast cancer. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 2007, *12*, 163–173.
135. Hatsell, S.J.; Cowin, P. Gli3-mediated repression of Hedgehog targets is required for normal mammary development. *Development* 2006, *133*, 3661–3670.
136. Gonnissen, A.; Isebaert, S.; Haustermans, K. Targeting the Hedgehog signaling pathway in cancer: Beyond Smoothened. *Oncotarget* 2015, *6*, 13899–13913.
137. Ruch, J.M.; Kim, E.J. Hedgehog signaling pathway and cancer therapeutics: Progress to date. *Drugs* 2013, *73*, 613–623.
138. Mukherjee, S.; Frolova, N.; Sadlonova, A.; Novak, Z.; Steg, A.; Page, G.P.; Welch, D.R.; Lobo-Ruppert, S.M.; Ruppert, J.M.; Johnson, M.R.; et al. Hedgehog signaling and response to cyclopamine differ in epithelial and stromal cells in benign breast and breast cancer. *Cancer Biol. Ther.* 2006, *5*, 674–683.
139. Casey, D.; Demko, S.; Shord, S.; Zhao, H.; Chen, H.; He, K.; Putman, A.; Helms, W.; Keegan, P.; Pazdur, R. FDA Approval Summary: Sonidegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2017, *23*, 2377–2381.
140. Lee, M.J.; Hatton, B.A.; Villavicencio, E.H.; Khanna, P.C.; Friedman, S.D.; Ditzler, S.; Pullar, B.; Robison, K.; White, K.E.; Tunkey, C.; et al. Hedgehog pathway inhibitor saridegib (IPI-926) increases lifespan in a mouse medulloblastoma model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, *109*, 7859–7864.
141. Jin, G.; Sivaraman, A.; Lee, K. Development of taladegib as a sonic hedgehog signaling pathway inhibitor. *Arch. Pharm. Res.* 2017, *40*, 1390–1393.
142. Ueno, H.; Kondo, S.; Yoshikawa, S.; Inoue, K.; Andre, V.; Tajimi, M.; Murakami, H. A phase I and pharmacokinetic study of taladegib, a Smoothened inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Investig. New Drugs* 2018, *36*, 647–656.
143. Savona, M.R.; Pollyea, D.A.; Stock, W.; Oehler, V.G.; Schroeder, M.A.; Lancet, J.; McCloskey, J.; Kantarjian, H.M.; Ma, W.W.; Shaik, M.N.; et al. Phase Ib Study of Glasdegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Combination with Standard Chemotherapy in Patients with AML or High-Risk MDS. *Clin. Cancer Res.* 2018, *24*, 2294–2303.

144. Atwood, S.X.; Sarin, K.Y.; Whitson, R.J.; Li, J.R.; Kim, G.; Rezaee, M.; Ally, M.S.; Kim, J.; Yao, C.; Chang, A.L.; et al. Smoothened variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2015, 27, 342–353.
145. Kim, J.; Aftab, B.T.; Tang, J.Y.; Kim, D.; Lee, A.H.; Rezaee, M.; Kim, J.; Chen, B.; King, E.M.; Borodovsky, A.; et al. Itraconazole and arsenic trioxide inhibit Hedgehog pathway activation and tumor growth associated with acquired resistance to smoothened antagonists. *Cancer Cell* 2013, 23, 23–34.
146. Kim, J.; Tang, J.Y.; Gong, R.; Kim, J.; Lee, J.J.; Clemons, K.V.; Chong, C.R.; Chang, K.S.; Fereshteh, M.; Gardner, D.; et al. Itraconazole, a commonly used antifungal that inhibits Hedgehog pathway activity and cancer growth. *Cancer Cell* 2010, 17, 388–399.
147. Dontu G, Jackson KW, McNicholas E, Kawamura MJ, Abdallah WM, Wicha MS. 2004. Role of Notch signaling in cell-fate determination of human mammary stem/progenitor cells. *Breast Cancer Res* 6: R605–R615. doi:10.1186/bcr920
148. Bouras T, Pal B, Vaillant F, Harburg G, Asselin-Labat ML, Oakes SR, Lindeman GJ, Visvader JE. 2008. Notch signaling regulates mammary stem cell function and luminal cell-fate commitment. *Cell Stem Cell* 3: 429–441. doi:10.1016/j.stem.2008.08 .001
149. Chakrabarti R, Celià-Terrassa T, Kumar S, Hang X, Wei Y, Choudhury A, Hwang J, Peng J, Nixon B, Grady JJ, et al. 2018. Notch ligand Dll1 mediates cross-talk between mammary stem cells and the macrophageal niche. *Science* 360: eaan4153. doi:10.1126/science.aan4153
150. Shi W, Harris AL. 2006. Notch signaling in breast cancer and tumor angiogenesis: cross-talk and therapeutic potentials. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 11: 41–52. doi:10.1007/s10911-006-9011-7
151. Guo S, Liu M, Gonzalez-Perez RR. 2011. Role of Notch and its oncogenic signaling crosstalk in breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 1815: 197–213.
152. Takebe N, Miele L, Harris PJ, Jeong W, Bando H, Kahn M, Yang SX, Ivy SP. 2015. Targeting Notch, hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update. *Nat Rev Clin Oncol* 12: 445–464.
153. Brzozowa-Zasada M, Piecuch A, Michalski M, Segiet O, Kurek J, Harabin-Słowinska M, Wojnicz R. 2017. Notch and its oncogenic activity in human malignancies. *Eur Surg* 49: 199–209. doi:10.1007/s10353-017-0491-z
154. Lamy M, Ferreira A, Dias JS, Braga S, Silva G, Barbas A. 2017. Notch-out for breast cancer therapies. *N Biotechnol* 39: 215–221. doi:10.1016/j.nbt.2017.08.004

155. Krishna BM, Jana S, Singhal J, Horne D, Awasthi S, Salgia R, Singhal SS. 2019. Notch signaling in breast cancer: from pathway analysis to therapy. *Cancer Lett* 461: 123–131. doi:10.1016/j.canlet.2019.07.012
156. Al-Hussaini H, Subramanyam D, Reedijk M, Sridhar SS. Notch signaling pathway as a therapeutic target in breast cancer. *MolCancer Ther* 2011; 10(1): 9-15. [<http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0677>] [PMID:20971825]
157. Gallahan D, Callahan R. The mouse mammary tumor associated gene INT3 is a unique member of the NOTCH gene family (NOTCH4). *Oncogene* 1997; 14(16): 1883-90. [<http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1201035>] [PMID: 9150355]
158. Jhappan C, Gallahan D, Stahle C, et al. Expression of an activated Notch-related int-3 transgene interferes with cell differentiation and induces neoplastic transformation in mammary and salivary glands. *Genes Dev* 1992; 6(3): 345-55. [<http://dx.doi.org/10.1101/gad.6.3.345>] [PMID: 1372276]
159. Jarriault S, Brou C, Logeat F, Schroeter EH, Kopan R, Israel A. Signalling downstream of activated mammalian Notch. *Nature* 1995; 377(6547): 355-8. [<http://dx.doi.org/10.1038/377355a0>] [PMID: 7566092]
160. Allenspach EJ, Maillard I. Notch Signaling in Cancer 2007; 1(5): 466-76.
161. BeLow M., Osipo C. Notch Signaling in Breast Cancer: A Role in Drug Resistance. *Cells*. 2020 Sep 29;9(10):2204. doi: 10.3390/cells9102204.
162. Rizzo P, Osipo C, Foreman K, et al., Rational targeting of Notch signaling in cancer. *Oncogene* 2008; 27(38): 5124–5131.
163. O'Neill CE, Urs S, Cinelli C, et al., Notch2 signaling induces apoptosis and inhibits human MDA-MB231 xenograft growth. *Am J Pathol* 2007; 171(3): 1023–1036.
164. Parr C, Watkins G, and Jiang W, The possible correlation of Notch-1 and Notch-2 with clinical outcome and tumour clinicopathological parameters in human breast cancer. *Int J Mol Med* 2004; 14(5): 779–786.
165. Barker N, Clevers H (2006) Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 5:997–1014
166. Bayet-Robert M, Kwiatkowski F, Leheurteur M, Gachon F, Planchat E, Abrial C, Mouret-Reynier MA, Durando X, Barthomeuf C, Chollet P (2010) Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biol Ther* 9:8–14
167. King TD, Suto MJ, Li Y (2012) The Wnt/beta-catenin signaling pathway: a potential therapeutic target in the treatment of triple negative breast cancer. *J Cell Biochem* 113:13–18
168. Naujokat C, Steinhart R (2012) Salinomycin as a drug for targeting human cancer stem cells. *J Biomed Biotechnol* 2012:950658

169. Yu S, Wang Z, Su Z, Song J, Zhou L, Sun Q, Liu S, Li S, Li Y, Wang M, Zhang GQ, Zhang X, Liu ZJ, Lu D (2018) Gigantol inhibits Wnt/ β -catenin signaling and exhibits anticancer activity in breast cancer cells. *BMC Complement Altern Med* 18:59
170. Cao Y, Bonizzi G, Seagroves TN, Greten FR, Johnson R, Schmidt EV & Karin M 2001 IKK α provides an essential link between RANK signaling and cyclin D1 expression during mammary gland development. *Cell* 107 763–775. ([https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00599-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00599-2))
171. Nakshatri H, Bhat-Nakshatri P, Martin DA, Goulet RJ & Sledge GW 1997 Constitutive activation of NF- κ B during progression of breast cancer to hormone-independent growth. *Molecular and Cellular Biology* 17 3629–3639. (<https://doi.org/10.1128/MCB.17.7.3629>)
172. Sovak MA, Bellas RE, Kim DW, Zanieski GJ, Rogers AE, Traish AM & Sonenshein GE 1997 Aberrant nuclear factor- κ B/Rel expression and the pathogenesis of breast cancer. *Journal of Clinical Investigation* 100 2952–2960. (<https://doi.org/10.1172/JCI119848>).
173. Godwin P, Baird AM, Heavey S, Barr MP, O’Byrne KJ, Gately K. Targeting nuclear factor- κ B to overcome resistance to chemotherapy. *Front Oncol.* 2013;3:120.
174. Jiang Z, Liu JC, Chung PE, Egan SE, Zacksenhaus E. Targeting HER2+ breast cancer: the TBK1/IKK ϵ axis. *Oncoscience.* 2014;1(2): 180-182.
175. Tapia MA, González-Navarrete I, Dalmases A, et al. Inhibition of the canonical IKK/NF κ B pathway sensitizes human cancer cells to doxorubicin. *Cell Cycle.* 2007;6(18):2284–2292.
176. Gilmore T, Herscovitch M. Inhibitors of NF- κ B signaling: 785 and counting. *Oncogene.* 2006;25(51):6887–6899.
177. Orłowski RZ, Dees EC. The role of the ubiquitination-proteasome pathway in breast cancer: applying drugs that affect the ubiquitin proteasome pathway to the therapy of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2003;5(1):1–7.
178. Awada A, Albanell J, Canney PA, et al. Bortezomib/docetaxel combination therapy in patients with anthracycline-pretreated advanced/metastatic breast cancer: a phase I/II dose-escalation study. *Br J Cancer.* 2008;98(9):1500–1507.
179. Varelas X. The Hippo pathway effectors TAZ and YAP in development, homeostasis and disease. *Development.* 2014 Apr; 141(8): 1614–26.
180. Zhang K, Qi HX, Hu ZM, Chang YN, Shi ZM, Han XH, et al. YAP and TAZ Take CenterStage in Cancer. *Biochemistry.* 2015 Nov; 54(43): 6555–66.
181. Wei C, Wang Y, Li X. The role of Hippo signal pathway in breast cancer metastasis. *Onco Targets Ther.* 2018;11:2185–93.

182. Bos PD, Zhang XHF, Nadal C, Shu W, Gomis RR, Nguyen DX, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature*. 2009;459:1005–9.
183. Chen Q, Zhang N, Gray RS, Li H, Ewald AJ, Zahnow CA, et al. A temporal requirement for Hippo signalling in mammary gland differentiation, growth and tumorigenesis. *Genes Dev*. 2014;28:432–7.
184. Rashidian J, Le Scolan E, Ji X, Zhu Q, Mulvihill MM, Nomura D, et al. Ski regulates Hippo and TAZ signalling to suppress breast cancer progression. *Sci Signal*. 2015;8:14.
185. Li C, Wang S, Xing Z, et al. A ROR1-HER3-lncRNA signalling axis modulates the Hippo-YAP pathway to regulate bone metastasis. *Nat Cell Biol*. 2017;19:106–19.
186. Xiang L, Gilkes DM, Hu H, Luo W, Bullen JW, Liang H, et al. HIF-1 α and TAZ serve as reciprocal co-activators in human breast cancer cells. *Oncotarget*. 2015;6:11768–78.
187. Bendinelli P, Maroni P, Matteucci E, Luzzati A, Perrucchini G, Desiderio MA, et al. Hypoxia inducible factor-1 α is activated by transcriptional co-activator with PDZ-binding motif (TAZ) versus WW domain-containing oxidoreductase (WWOX) in hypoxic microenvironment of bone metastasis from breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49:2608–18.
188. Wu L, Yang X. Targeting the Hippo Pathway for Breast Cancer Therapy. *Cancers (Basel)* 2018 Nov 5;10(11):422. doi: 10.3390/cancers10110422.
189. Monia, B.P.; Johnston, J.F.; Geiger, T.; Muller, M.; Fabbro, D. Antitumor activity of a phosphorothioate antisense oligodeoxynucleotide targeted against C-raf kinase. *Nat. Med.* 1996, 2, 668–675.
190. O'Neill, E. Role of the Kinase MST2 in Suppression of Apoptosis by the Proto-Oncogene Product Raf-1. *Science* 2004, 306, 2267–2270.
191. Khazak, V.; Astsaturov, I.; Serebriiskii, I.G.; Golemis, E.A. Selective Raf inhibition in cancer therapy. *Expert Opin. Ther. Targets* 2007, 11, 1587–1609
192. Ortega MA, Fraile-Martínez O, Asúnsolo Á, Buján J, García-Honduvilla N, Coca S. Signal Transduction Pathways in Breast Cancer: The Important Role of PI3K/Akt/mTOR. *J Oncol*. 2020;2020:9258396. Published 2020 Mar 9. doi:10.1155/2020/9258396
193. Lin A, Rugo HS: The role of trastuzumab in early stage breast cancer: current data and treatment recommendations. *Curr Treat Options Oncol*. 2007, 8: 47-60. 10.1007/s11864-007-0008-2.
194. Vogt U, Schlotter CM, Allgayer H: Biologic rational therapeutic strategies: targeted therapies. Individualized concepts of neo-adjuvant and adjuvant therapy of breast cancer – gene and gene expression [in German].

- Edited by: Schlotter CM, Bonk U, Brandt B Bremen. 2007, London, Boston: UNI-MED Verlag
195. Higgins M.J. and Baselga. J. Targeted therapies for breast cancer *J Clin Invest* 2011 Oct;121(10):3797-803. doi: 10.1172/JCI57152. Epub 2011 Oct 3.
 196. Alvarez R.H., Valero V, and Hortobagyi G.N. Emerging Targeted Therapies for Breast Cancer *J Clin Oncol* 2010 Jul 10;28(20):3366-79. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4011.
 197. Brandt B: Gene Expression Analyses. Individualized concepts of neo-adjuvant and adjuvant therapy of breast cancer gene and gene expressions [in German]. Edited by: Schlotter CM, Bonk U, Brandt B Bremen. 2007, London, Boston: UNI-MED Verlag, 4: 55-77.
 198. Garman KS, Nevins JR, Potti A: Genomic strategies for personalized cancer therapy. *Hum Mol Genet.* 2007, 16 (Spec No 2): R226-R232. 10.1093/hmg/ddm184.
 199. Pruthi S, Boughey JC, Brandt KR, Degenim AC, Dy GK, Goetz MP, Perez EA, Reynolds CA, Schomberg PJ, Ingle JN: A multidisciplinary approach to the management of breast cancer, part 2: therapeutic considerations. *Mayo Clin Proc.* 2007, 82: 1131-1140.
 200. Eniu A: Integrating biological agents into systemic therapy of breast cancer: trastuzumab, lapatinib, bevacizumab. *J BUON.* 2007, 12 (suppl 1): S119-S126.

Molecular Therapeutic Approach to the Lung Carcinoma

Büşra Yaprak Bayrak¹

Abstract

Long established as a cornerstone of care is lung cancer management that is tailored for age, comorbidities, cancer type, cancer stage, and patient desire. Emerging biologic treatments, immunotherapies, and targeted medicines for non-small-cell lung cancer made possible by advancements in genetics and molecular science are new to this field of personalized management. Based on the distinct molecular properties of a particular patient and the particular malignancy, these techniques have given rise to a new discipline called precision medicine. The most popular care options for stage I through stage III lung cancers continue to be standard management, which includes surgery, chemotherapy, and radiation therapy. Patients with stage IV (i.e., metastatic) lung malignancies stand to benefit the most from advances in precision medicine. The two main components of preoperative evaluation are functional patient assessment and pulmonary function tests. In patients who can withstand surgery, early palliative care and a minimally invasive technique should be taken into account.

INTRODUCTION

Due to the poor prognosis of lung cancer, it is of great importance to detect changes at the molecular level, to increase early diagnosis rates, to improve treatment and to reveal new markers that determine the prognosis in this cancer type. Finding new markers that can distinguish tumor cells from normal cells and identifying individuals who may develop lung cancer are the most important goals today.¹⁻³ For instance, a recent study found that the overexpression of sLOX-1 and low-density lipoprotein in the serum of NSCLC patients was positively connected and strongly related

1 Assoc. Prof., Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey. ORCID: orcid.org/0000-0002-0537-3127, busra.yaprakbayrak@kocaeli.edu.tr / bsr2004_86@hotmail.com

to the TNM stage and metastasis.³ Serological indicators do, in fact, play a part in cancer screening, diagnosis, treatment response, progression, and recurrence determination, according to numerous research. The biological characteristics of the tumor are thoroughly examined in order to ascertain the molecular makeup of lung cancer, beginning with a study of the protein content of tissues and biological fluids.¹⁻³ In another study, it was concluded that serum KL-6 levels, which may reflect the molecular length of MUC1, are significantly associated with lung cancer.²

The biological systems and cell phenotypes in the organism are controlled by proteins. The proteins that cancer cells release can be used to distinguish them from healthy cells. When other approaches are insufficient, abnormal protein release and cancerous cell proliferation can be detected in the blood at an early stage. The proteomics approach investigates how proteins are secreted from the cell, what role they play within the cell and how they interact with one another, how they alter during cell injury, and the potential role they can play as specific disease markers. For this purpose, many new techniques such as two-dimensional gel electrophoresis, tissue spectrometry, protein array that perform rapid and systemic analysis of thousands of proteins have been developed and used in research.⁴ A study using two-dimensional gel electrophoresis identified several proteins that are important for better characterization of tumor development and the molecular specificity of both lung cancer subtypes.⁵ They also identified proteins that may be important as biomarkers and/or targets for anticancer therapy.⁵ Proteomic tissue samples for early diagnosis of cancer include serum, plasma, tumor tissue samples obtained by surgical and/or bronchoscopic or transthoracic needle aspiration, pleural fluid, urine, sputum and expiratory air analysis.^{4,5}

The genomic approach is based on examining the genetic/epigenetic properties of the cell genome at the molecular level, cDNA and oligonucleotides by microarray method. It is used to determine the heterogeneity among histological subtypes of cancer, to investigate the role of genetic alterations in carcinogenesis/DNA repair mechanisms and the role of mutations in cancer predisposition and prognosis of the disease.^{6,7} Genomic and proteomic analysis evaluates genes and proteins secreted by cells or tissues with rapid, complementary and parallel analyzes. With genomic or proteomic examinations in cancer tissue, normal tissue or cells are tried to be recognized by determining the different profile of cancer cells. By identifying new molecular targets with gene and protein profiles, it can contribute to treatment failure or prognosis in patient follow-up.^{7,8}

Lung Cancer Epidemiology

Lung cancer is the most common type of cancer that causes the most deaths in our country, as it is in the world. Approximately half of patients with lung cancer develop in advanced stages, one quarter develop locally advanced and one quarter develop in early stages. Only 15% of lung cancer cases have a 5 year chance of survival. Up to 90% of lung cancer deaths are related to smoking. Lung cancer is a public health problem because it is common in the community and causes death.^{1,9}

According to recent studies, NCLCC groups age, gender, smoking status, co-morbidity index score, clinical TNM stage, pathological stage, tumor location, histological grade, pleural invasion, performance status, clinical stage and causes of death, treatment, stage-specific 5-year significantly different in terms of overall survival rate. Accordingly, these two types have significantly different outcomes in lung cancer. They recommend analyzing these two different cancers separately in order to obtain more precise results in the future.¹⁰

Etiology and Risk Factors in Lung Cancer

The role of smoking in the development of lung cancer is extremely important and there is a lot of information on this subject. With cigarette smoking, the incidence of lung cancer increases 25-35 times. The increase in the incidence of lung cancer in the last 40 years shows a parallel course with the increase in smoking habits. It is estimated that smoking is responsible for 90% of lung cancer deaths and 30-40% of all cancer deaths. The relationship between smoking and lung cancer varies with dose and duration (dose-response relationship). One out of every 7 people who smoke 2 packs or more a day dies from lung cancer. Due to the presence of metabolites with carcinogenic effects in cigarette smoke, passive inhalation of cigarette smoke at home or at work also increases the risk of lung cancer. The risk of lung cancer increased 1.5 times in passive smokers compared to the normal population. It is estimated that 17% of lung cancers that develop in non-smokers are associated with exposure to cigarette smoke during childhood or adolescence. The risk of developing lung cancer in pipe and cigar smokers is doubled compared to non-smokers. Although smoking is responsible for the development of all types of lung cancer, the strongest association is observed in small cell lung cancer (SCLC) and squamous cell lung cancer.^{11,12}

Environmental or occupational carcinogens such as radon, arsenic, asbestos, uranium, nickel are also involved in the etiology of lung cancer. Asbestos used in some workplaces, such as shipyards, increases the risk of

lung cancer. In the case of smoking and asbestos together, the risk increases approximately 29 times. As an environmental carcinogen, asbestos is of little importance. However, it has been determined that natural zeolite fibrils detected in some parts of Central Anatolia in Turkey are responsible for the development of mesothelioma.¹³ According to one study, when different categories of tobacco consumption (ie, heavy smokers) are taken into account, lung cancer is associated. This association, albeit to a small extent, has been reported to be similarly increased for people with high indoor radon exposure.¹⁴ Radon is an important carcinogen, especially for miners. It is reported that approximately 25% of lung cancer seen in non-smokers is related to radon. In addition, air pollution and scarring in lung tissue are also known factors in carcinogenesis.^{13,14}

Most of the patients are between 50-70 years old. The incidence increases with age. Although it is less likely to occur at younger ages, this incidence is increasing. The age at diagnosis is less than 45 years in 5% of patients.¹⁵

In parallel with smoking, it is more common in men. However, as a result of the increase in the prevalence of smoking in women in developed countries in our country, the incidence of lung cancer increases more rapidly in women. In addition, histological types also differ between genera. Adenocarcinoma subtype is more common in women.^{10,12,15}

Although genetic predisposition in lung cancer is one of the most researched subjects, very reliable findings have not been obtained yet.^{14,15}

An association between some systemic diseases such as sarcoidosis, scleroderma and interstitial fibrosis and lung cancer has been reported. The risk of lung cancer is increased threefold in sarcoidosis. On the other hand, the incidence of adenocarcinoma, especially bronchioloalveolar cancer in the lung involvement of scleroderma, is higher than the normal population. In connection with these, the risk of developing cancer in pulmonary scar tissues has increased, despite some controversial comments in recent years. Chronic obstructive pulmonary diseases are also diseases that facilitate the development of cancer.^{12,13,15}

Early Diagnosis and Prevention in Lung Cancer

Today, the most effective method for reducing deaths from the disease is the primary prevention approach in the form of reducing cigarette smoking in the community. The only method that has been shown to be effective in lung cancer screening is low-dose lung tomography once a year in high-risk patients. Since the results of years of research have shown that this screening prolongs the survival in heavy smokers, screening programs were started in

the United States of America in 2015 within the scope of “Medicare” and in some European countries.¹⁶

The results of chemoprevention studies for the high-risk population are inconsistent. Today, an effective preventive agent has not been detected; but work continues.^{15,16}

Diagnostic Approach to Lung Cancer

The first examination to be performed in cases with suspected lung cancer due to clinical signs and symptoms is chest X-ray. Radiologically suspicious images of lung cancer are nodular lesions, enlargement of the hilar shadow, rapidly developing nodular infiltrative lesions, non-healing pneumonia, and atelectasis. Histopathological or cytological diagnosis is very important in terms of both the diagnosis of lung cancer and the differentiation of SCLC and NSCLC. Detailed anamnesis and physical examination of the patient are important in terms of both determining the disease sites and detecting lesions that are more accessible for biopsy (such as supraclavicular lymphadenopathy, skin nodules, pleural effusion, hepatomegaly). The easiest method for the diagnosis of the lesion in the lung is sputum cytology. It has a high diagnostic value, especially in central lesions. The diagnostic value of bronchoscopic examination is high (97%). However, this rate may decrease to 55% in peripheral lesions. In this case, the diagnostic intervention that should be attempted in appropriate cases is percutaneous transthoracic needle aspiration. If the diagnosis is still not made after all these interventions, mediastinoscopy or mediastinotomy, thoracoscopy, thoracotomy or, rarely, scalene biopsy can be performed.¹⁷⁻¹⁹

Staging in Lung Cancer

While TNM staging is used in NSCLC, SCLC is divided into two groups as thoracic-confined disease and extensive disease. TSH defines disease limited to a single hemithorax and regional lymph nodes. In its broadest application, regional lymph nodes consist of ipsilateral hilar, ipsilateral or contralateral mediastinal, and supraclavicular lymph nodes. However, some authors evaluate supraclavicular lymph node metastases.

Histopathology of Lung Cancer

The division of lung cancers into two main groups as SCLC and NSCLC is very important in terms of clinical oncology. Because these two subgroups are very different from each other in terms of both clinical features and biological behaviors and treatment principles. Although the general features

and treatment are similar in NSCLC, there are some differences between the three specific types.¹⁸ The histopathological classification of lung cancers made by the World Health Organization is shown in Table 1. Those in the top four ranks are the most common.

Table 1: Lung cancer classification

NON-SMALL CELL CARCINOMAS

1. Squamous cell carcinoma
2. Adenocarcinoma: a) lepidic b) acinar c) Papillary d) Mucinous
3. Large cell cancer
4. Adenosquamous carcinoma and other mixed tumors

NEUROENDOCRINE TUMORS

1. Carcinoid tumor
2. Atypical carcinoid
3. Small/Large cell carcinoma

Prognostic Factors and Molecular Biological Changes in Lung Cancers

Patient's age, cancer stage, gender (better in females), and patient performance status are prognostic factors that are important in both SCLC and NSCLC. In addition to these, hyponatremia and increase in serum lactic dehydrogenase and alkaline phosphatase levels are also important in SCLC and indicate a poor prognosis.

In recent years, it has become routine to perform pharmacogenetic studies on tumor tissue in patients with metastatic NSCLC. Although it is known that K-ras mutation is a sign of poor prognosis, especially in adenocarcinomas, it has no place in daily practice yet. If the first 2 examinations of tumor tissue have EGFR (Epidermal Growth Factor Gene) mutations (exon 19 del or exon 21 mut) or ALK positivity, it will indicate the use of tyrosine kinase blockers, which can be highly effective in the patient.^{3,5,16}

The Role of Molecular Tests and Histopathological Diagnosis in Lung Cancer

In order for the treatment and management of lung cancer to be effective, it is critical to establish a clear histological diagnosis at an early stage. Molecular markers are also one of the key parameters in determining treatment algorithms, especially in adenocarcinomas, and are becoming

increasingly important in squamous cell carcinomas. As of today, it is important to differentiate adenocarcinomas and squamous cell carcinomas from each other in cytological material and small biopsy specimens in advanced disease. This is because in adenocarcinomas, unlike squamous cell carcinomas, pemetrexed or bemecizumab-based chemotherapy protocols have an increased effect on survival independent of progression. In fact, life-threatening hemorrhages have been observed after bevacizumab treatment in patients with squamous cell carcinoma. Finally, detection of EGFR mutations may indicate that the tumor will respond to EGFR tumor kinase inhibitors, which is recommended as first-line therapy in advanced adenocarcinomas.^{17,19}

Each institution should adopt a clear and multidisciplinary strategy to patient evaluation, tissue harvesting, tissue processing, and tissue analysis due to the requirement for adequate tissue for histological examination and molecular testing. Adenocarcinoma is typically distinguished from other histological categories by tumor appearance. Studying an immunohistochemical marker for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma enables differential diagnosis when a distinct morphology cannot be shown. Lesions with neuroendocrine morphology are identified using neuroendocrine immunohistochemistry markers. All adenocarcinomas should undergo further molecular testing for recognized prognostic and predictive tumor markers (eg, EGFR, KRAS, EML4-ALK fusion gene). The bare minimum tissue and cell block materials needed for decision-making should be used. This emphasizes the value of a diverse strategy. To guarantee that the samples acquired are acceptable for exhibiting morphology and giving enough cell material to allow molecular testing, surgeons, radiologists, and cytopathologists must collaborate.^{17,19}

Due to the development of endobronchial and endoscopic ultrasound, electromagnetic navigational bronchoscopy, VATS, and even transthoracic imaging needle biopsies, surgeons are now more involved in the provision of tissue needed for diagnosis in primary, metastatic, and intrathoracic recurrent diseases. A thorough understanding of the crucial subjects is required to receive the proper treatment and the patient's interest.^{17,19}

Patient Evaluation for Treatment

The main tumor, metastatic disease, and the patient's functional condition are three crucial areas to consider throughout the therapeutic evaluation (whether the patient will tolerate the appropriate treatment regimen). The surgeon can accurately do clinical staging, evaluate the patient's functional

capacity for therapy, including lung resection, and evaluate the patient systemically by taking a distinct approach to each of these areas.^{15,17}

Evaluation of the primary tumor begins with taking a history of symptoms related to pulmonary, nonpulmonary, thoracic, and paraneoplastic syndromes and asking appropriate questions. Since patients are usually presented to surgeons with a chest X-ray or CT images showing the lesion, knowing the location of the lesion can be a guide in guiding the surgeon's anamnesis and physical examination. If the patient does not have a current CT scan of the thorax, it should be taken promptly for the next stage of evaluation. Routine thoracic CT imaging should be performed with intravenous contrast material in order to evaluate the mediastinal lymph nodes adjacent to normal structures in the mediastinum, the primary tumor, and its relationship with the tumor and its surroundings. A thorough understanding and evaluation of CT findings is required to formulate treatment recommendations and to identify options for diagnostic tissue procurement. Suspicion of invasion into adjacent structures is usually based on the history of symptoms, the location of the primary tumor, and CT images. It is common for the primary tumor to be adjacent to the chest wall without clear radiographic evidence of rib destruction. A history of pain in the relevant region is a finding that may indicate involvement of the parietal pleura, ribs or intercostal nerves. Similar observations are also valid for masses adjacent to the recurrent laryngeal nerve, phrenic nerve, diaphragm, vertebrae and thoracic apex. Due to potential evidence of chest wall invasion, thoracotomy shouldn't be skipped since this evidence may call for thoracoscopy or even a thoracotomy. The superiority of MRI over CT for pulmonary lesions and mediastinal nodes has not been shown. Nonetheless, given its dominance in vascular structure imaging, it is a great modality for showing the connections between cancers and vascular structures. This is particularly relevant if using iodinated contrast material is not recommended. For these reasons, MRI is reserved for use in lung cancer patients with contrast allergy, suspected mediastinal, vascular, or vertebral invasions.^{1,9,17}

Tissue Diagnostic Options

A surgeon must follow an evidence-based algorithm in his approach to a pulmonary nodule or mass. Depending on the nodule's size, how close it is to the bronchial tree, and the prevalence of cancer in the community under investigation, bronchoscopy has a sensitivity of 20% to 80% in detecting neoplastic processes in pulmonary lesions. Bronchoscopy can be used in the following four ways to obtain diagnostic tissue¹:

1. Brushing and washing for cytology
2. Direct forceps biopsy from a visible lesion
3. Endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy from the invisible but severely compressing lesion
4. Transbronchial forceps biopsy using electromagnetic navigational bronchoscopy or fluoroscopy

Targeted Agents

In NSCLC, a number of genetic changes have been found to promote carcinogenesis. The ERK-MAPK cascade is among the crucial factors in lung cancer that have been described. Lung cancer EGFR, RAS, and BRAF activating mutations cause malignant transformation and alterations in gene expression in this cascade. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (which account for 25% of instances of adenocarcinoma) are frequently indicative of a lack of effect and are linked to worse overall survival in patients with KRAS-mutant malignancies.^{12,13,17,19}

Therapeutic targets are multiplying quickly. Thankfully, toxicity profiles of the medicines being researched for these targets are typically better than those of cytotoxic chemotherapy.¹⁹

Epidermal Growth Factor Receptor Mutations

Tyrosine kinases are activated by the dimerization of the EGFR cell surface receptor. This process helps to regulate healthy cell growth, angiogenesis, adhesion, motility, and apoptosis. Lack of this control increases a lung cancer cell's ability to become malignant. 15% of lung adenocarcinomas in the US are caused by EGFR mutations, the most prevalent of which are exon 19 (exon 19del) and exon 21 mutations (L858R). Mutations are slightly more likely in women and nonsmokers. In various Asian groups, the prevalence of EGFR mutations rises to 22% to 62% of NSCLCs.^{17,19}

The Food and Drug Administration (FDA) has currently approved four EGFR TKIs for use in clinical trials in the United States: erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), afatinib (Gilotrif), and osimertinib (Tagrisso). When compared to traditional cytotoxic chemotherapy doublets, this class of drugs has been found to improve progression-free survival (PFS) in patients with advanced NSCLC and activating EGFR mutations.^{17,19}

Gefitinib significantly enhanced PFS in the 2009 Iressa Pan-Asia Study trial when compared to carboplatin (Paraplatin) plus paclitaxel (Taxol). In this study, the PFS with gefitinib was doubled, reaching 10.8 months

as opposed to 5.4 months with the doublet of conventional cytotoxic treatment. This study included unselected Asian patients who had a higher frequency of EGFR mutations than people in a Western community. Despite these excellent results and its extensive clinical use in Asia, gefitinib use was restricted in the United States until the FDA approved it in 2015. Gefitinib can be given to patients whose malignancies contain an EGFR exon 19 deletion or an exon 21 L858R mutation.^{17,19}

In clinical trials, erlotinib and conventional cytotoxic chemotherapy were also contrasted. Erlotinib shown a striking improvement in PFS of 8 months in the OPTIMAL study when compared to gemcitabine (Gemzar) plus carboplatin. The EURTAC⁷ and ENSURE⁸ studies both discovered similar increases in PFS of 5 to 6 months. Despite these gains in PFS, neither of the trials contrasting erlotinib with conventional cytotoxic chemotherapy identified a statistically significant difference in overall survival; this is probably because of crossover of medication after progression.¹⁹

As an oral, irreversible EGFR and HER2 inhibitor, afatinib. Afatinib significantly improved PFS by 6.7 months in the LUX-Lung 3 study when compared to cisplatin (Platinol) and pemetrexed (Alimta) in patients with EGFR exon 19 deletions and L858R point mutations who had not received therapy before. Afatinib was notable for having 4 treatment-related deaths compared to chemotherapy's zero. Patients with metastatic NSCLC who have tumors with EGFR exon 19 deletions or exon 21 substitution mutations may use afatinib as their first-line treatment, according to FDA approval. With only a 7% response rate, activity is minimal after erlotinib or gefitinib failure.^{17,19}

The EGFR T790M mutation in exon 20, which is associated with acquired resistance to TKI therapy, has been found in up to 63% of patients whose illness progresses after an initial response to front-line TKIs. Osimertinib and rociletinib, third-generation EGFR inhibitors, are efficient in preclinical models of EGFR T790M-mutated NSCLC. The objective response rate was between 20% and 30% for patients with T790M-negative illness and around 60% for patients with T790M-positive disease in independent studies of patients whose disease had progressed on EGFR-directed therapy.^{17,19}

EML4-ALK Translocations

ALK and Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4 (EML4) are translocated because the short arm of chromosome 2 is inverted. This fusion protein, EML4-ALK, activates a number of pathways that promote cell survival and proliferation. These translocations characterize a specific

subset of lung cancer patients and are found in 3% to 5% of NSCLC patients. ALK, MET, and ROS1 kinases are inhibited by the oral medication crizotinib (Xalkori). Crizotinib outperformed cytotoxic chemotherapy in patients with treatment-naïve advanced ALK-positive NSCLC in PROFILE 1014, with median PFS of 10.9 months versus 7.0 months, a response rate of 74% versus 45%, and improvements in lung cancer symptoms and quality of life. Because to a 70% crossover rate on progression in the chemotherapy arm, it is likely that there was no statistically meaningful difference in overall survival. Patients who have previously received crizotinib experience a high response rate of 55.4%, and individuals who have never used an ALK inhibitor experience a high response rate of 69.5%. With ceritinib, patients with prior exposure reported a significant 6.9 month PFS. Brigatinib (AP26113) and alectinib (Alecensa), two more ALK inhibitors, have also demonstrated encouraging activity in patients who progressed on crizotinib, including patients with brain metastases.^{17,19}

ROS1 Rearrangements

A member of the family of insulin receptors, ROS1 is a tyrosine kinase receptor. ROS1 fuses with at least 12 different partner proteins, resulting in constitutive kinase activity that propels cellular transformation. 1 to 2 percent of NSCLC specimens have ROS1 rearrangements. Those with adenocarcinoma and low or no smoking histories are more likely to have ROS1. In vitro studies and a small number of clinical trials on patients with ROS1 rearrangements have demonstrated that crizotinib can elicit responses. These findings were corroborated by a recent phase I clinical trial, which demonstrated a high response rate of 72% with 6% of patients attaining complete responses. Additionally, all ROS1 fusions demonstrated a benefit, and the median PFS was 19.2 months.^{17,19}

BRAF V600 Mutations

Around 2% of lung adenocarcinoma tumors contain BRAF mutations. Vemurafenib (Zelboraf) was administered to 20 patients with NSCLC who had the V600 mutation; this led to a 42% response rate in evaluable patients and a median PFS of 7.3 months.^{1,17,19}

MET Amplification or Exon 14 Skipping Mutation

Signal transduction is carried out by the proto-oncogene MET, also known as the hepatocyte growth factor receptor. Exon skipping and MET activation have been proven to be caused by MET exon 14 splice site changes and other mutations, which are found in 2.3% of other lung neoplasms and about

3% of lung adenocarcinomas. These modifications cause the proliferation, invasion, and metastasis of tumor cells.^{17,19}

Recommended Testing

Based on these findings, the National Comprehensive Cancer Network's NSCLC guidelines (version 2.2016) advise that as part of comprehensive molecular profiling, all patients with metastatic NSCLC of the histologic subtypes adenocarcinoma, large cell carcinoma, and NSCLC not otherwise specified undergo testing for EGFR mutations and ALK rearrangement. Testing may be considered for patients with squamous cell carcinoma, particularly in never-smokers, mixed histology, or tiny biopsy specimens. The statistics do not now support routine testing of patients receiving curative treatment. All patients, including those with resectable NSCLC, should have routine testing, according to the College of American Pathologists.¹⁵⁻¹⁹

Immunotherapy

When T cells are activated in response to inflammation or infection in peripheral tissues, they express a protein called PD-1, which is present on cytotoxic T cells and T-regulatory cells. The T cell is rendered inactive upon binding of the PD-1 ligand to its receptor, which suppresses the immunological response to external stimuli. Cancer cells have PD-1 expression, which protects them from immune system attack. By preventing the PD-1 ligand from attaching to its receptor, anti-PD-1 medicines block this pathway, freeing up activated cytotoxic T cells to target the cancer cells. Both non-squamous and squamous cell NSCLCs have shown promise for immunotherapies targeting PD-1 or its ligand, PD-L1.¹⁹

CONCLUSION

The treatment of advanced lung cancer has lately changed as a result of new medicines. These medicines largely spare normal cells since they target the chemicals causing malignant development. In comparison to traditional cytotoxic chemotherapeutic medicines, targeted treatments and immunotherapies significantly extend patient survival in a subset of patients. Moreover, these medications are frequently more bearable, enhancing life quality and allowing for long-term use. Nevertheless, the advantage has not yet been seen in early illness stages or when used in concert with other modalities.

REFERENCES

1. Mott TE. Lung Cancer: Management. *FP Essent.* 2018 Jan;464:27-30. PMID: 29313655.
2. Horimasu Y, Ishikawa N, Tanaka S, et al. MUC1 in lung adenocarcinoma: cross-sectional genetic and serological study. *BMC Cancer.* 2017 Apr 12;17(1):263. doi: 10.1186/s12885-017-3272-y. PMID: 28403862; PMCID: PMC5388999.
3. Hao F, Chen J, Wu J, et al. Expression of Serum sLOX-1 in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer and Its Correlation with Lipid Metabolism. *Can Respir J.* 2022 Apr 11;2022:6619331. doi: 10.1155/2022/6619331. PMID: 35449557; PMCID: PMC9017481.
4. Marrugal Á, Ferrer I, Pastor MD, et al. Impact of Heat Shock Protein 90 Inhibition on the Proteomic Profile of Lung Adenocarcinoma as Measured by Two-Dimensional Electrophoresis Coupled with Mass Spectrometry. *Cells.* 2019 Jul 31;8(8):806. doi: 10.3390/cells8080806. PMID: 31370342; PMCID: PMC6721529.
5. Ciereszko A, Dietrich MA, Słowińska M, et al. Application of two-dimensional difference gel electrophoresis to identify protein changes between center, margin, and adjacent non-tumor tissues obtained from non-small-cell lung cancer with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma subtype. *PLoS One.* 2022 May 5;17(5):e0268073. doi: 10.1371/journal.pone.0268073. PMID: 35512017; PMCID: PMC9071164.
6. Zengin T, Önal-Süzek T. Analysis of genomic and transcriptomic variations as prognostic signature for lung adenocarcinoma. *BMC Bioinformatics.* 2020 Sep 30;21(Suppl 14):368. doi: 10.1186/s12859-020-03691-3. PMID: 32998690; PMCID: PMC7526001.
7. Xu JY, Zhang C, Wang X, et al. Integrative Proteomic Characterization of Human Lung Adenocarcinoma. *Cell.* 2020 Jul 9;182(1):245-261.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.043. PMID: 32649877.
8. Satpathy S, Krug K, Jean Beltran PM, et al; Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium. A proteogenomic portrait of lung squamous cell carcinoma. *Cell.* 2021 Aug 5;184(16):4348-4371.e40. doi: 10.1016/j.cell.2021.07.016. PMID: 34358469; PMCID: PMC8475722.
9. Jia B, Zheng Q, Wang J, et al. A nomogram model to predict death rate among non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with surgery in surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. *BMC Cancer.* 2020 Jul 17;20(1):666. doi: 10.1186/s12885-020-07147-y. PMID: 32680464; PMCID: PMC7367407.
10. Wang BY, Huang JY, Chen HC, et al. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. *J Can-*

- cer Res Clin Oncol. 2020 Jan;146(1):43-52. doi: 10.1007/s00432-019-03079-8. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31705294.
11. You D, Wang D, Wu Y, et al. Associations of genetic risk, BMI trajectories, and the risk of non-small cell lung cancer: a population-based cohort study. *BMC Med.* 2022 Jun 6;20(1):203. doi: 10.1186/s12916-022-02400-6. PMID: 35658861; PMCID: PMC9169327.
 12. Nagano T, Tachihara M, Nishimura Y. Molecular Mechanisms and Targeted Therapies Including Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2019;19(8):595-630. doi: 10.2174/1568009619666181210114559. PMID: 30526458.
 13. Cangır AK, Yumuk PE, Sak SD, et al; Turk Oncology Group. Lung Cancer in Turkey. *J Thorac Oncol.* 2022 Oct;17(10):1158-1170. doi: 10.1016/j.jtho.2022.06.001. PMID: 36192076.
 14. Enjo-Barreiro JR, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, et al. Radon, Tobacco Exposure and Non-Small Cell Lung Cancer Risk Related to BER and NER Genetic Polymorphisms. *Arch Bronconeumol.* 2022 Apr;58(4):311-322. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.07.006. Epub 2021 Jul 27. PMID: 35312585.
 15. Ganti AK, Klein AB, Cotarla I, Seal B, Chou E. Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA Oncol.* 2021 Dec 1;7(12):1824-1832. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4932. PMID: 34673888; PMCID: PMC8532041.
 16. Ye Q, Putila J, Raese R, et al. Identification of Prognostic and Chemopredictive microRNAs for Non-Small-Cell Lung Cancer by Integrating SEER-Medicare Data. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 17;22(14):7658. doi: 10.3390/ijms22147658. PMID: 34299277; PMCID: PMC8306800.
 17. Shroff GS, de Groot PM, Papadimitrakopoulou VA, Truong MT, Carter BW. Targeted Therapy and Immunotherapy in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiol Clin North Am.* 2018 May;56(3):485-495. doi: 10.1016/j.rcl.2018.01.012. PMID: 29622080.
 18. Dorfmueller P, Cavazza A. Lung pathology for the clinician: a comprehensive approach. *Eur Respir Rev.* 2017 Jun 28;26(144):170041. doi: 10.1183/16000617.0041-2017. PMID: 28659505; PMCID: PMC9488536.
 19. Naylor EC, Desani JK, Chung PK. Targeted Therapy and Immunotherapy for Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 Jul;25(3):601-9. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.011. PMID: 27261918.

Photodynamic Therapy in the Cervical Cancer

Asiye Gök Yurttaş¹

Abstract

Cancer is one of the most common and feared illnesses in modern society. Its prevalence has been gradually rising in recent years. The fourth most common malignancy in women worldwide is cervical cancer (CC). Surgery, chemotherapy, and radiotherapy are examples of conventional treatments, but they are invasive and have negative side effects. In addition, metastasis is observed in roughly 70% of individuals with late-stage CC due to limits and treatment resistance. In addition to treating primary CC, photodynamic therapy (PDT) is an alternate CC treatment strategy that has been clinically shown to reduce subsequent metastasis. Because PDT is a non-invasive focused treatment with less adverse effects and reduced resistance to dose repetitions, it is believed to be much more beneficial. This review study's objective is to examine the studies on PDT's efficacy in treating cervical cancer.

INTRODUCTION

An international health issue is cervical cancer (CC). Cervical cancer (CC) is one of the most prevalent oncological conditions nowadays and a significant public health issue. In most countries, this sickness is the main reason why women die [1].

The International Organization for Research on Cancer estimates that there were 603,863 new cases of cervical cancer worldwide in 2020, of which 341,680 were fatal [2]. The 5-year survival rate for cervical cancer patients in various nations varies from 37% to 77% in 2020 [3]. The disease's stage, the occurrence of relapses, and the development of tumor metastases all play a significant role in the suggested treatment modalities [4]. Epidemiology research on cervical cancer has revealed a 12.66% increase in cases over

1 Assistant professor, Affiliations :Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Istanbul Health and Technology University, Istanbul, Turkey. asiye.yurttas@istun.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6424-7411

the past ten years [5]. With specific goals for the years 2020–2030, the World Health Organization (WHO) developed a draft worldwide strategy to hasten the elimination of the CC in 2019. 90, 70, and 90 key points make up the overview, according to the WHO worldwide plan. HPV is the primary factor in the emergence of CC [6]. By the age of 15, 90% of girls should have had the HPV vaccine in its entirety. Around 35 and 45 years old, 70% of women should have another high performance test screening. For disorders characterized by cervical malignant diseases, 90% of women should obtain treatment. Conventional CC treatments such radiation, chemotherapy, and surgical excision are intrusive and have negative side effects [7]. Despite increasing developments, metastasis affects 70% of patients with late-stage CC because of the limitations of all surgical excision procedures and the resistance of cervical cancer stem cell (CCSC) to repeated therapies [8, 9]. As a result, the research is needed to develop alternate treatment combinations. PDT is an alternate therapeutic approach that has the potential to both prevent secondary metastasis of CCSC and provides clinical evidence for the initial eradication of CC [10]. Furthermore, PDT is known to be a highly targeted, non-invasive, localized treatment with less side effects, quicker recovery times, and lower resistance to repeated dosage treatments when compared to traditional treatments [11]. Recent clinical trials [12,13] have shown that PDT therapy utilizing 5-aminolevulinic acid (ALA) is an effective and well-tolerated therapeutic option for CC. These clinical trials still need to be improved in order to investigate the use of cutting-edge PDT therapy to trigger particular immune responses and entirely stop CC secondary migration [14].

Cervical cancer

Human papillomavirus (HPV) infection is frequently linked to cervical carcinoma (CC) (HPV). The HPV family which includes more than 200 distinct DNA viruses, can be split into subgroups with low and high infection risk [15]. 99% of occurrences of cervical cancer are caused by high-risk HPV, the most common of which being HPV-16 [16].

The results revealed that HPV is the primary cause of cervical cancer; thus, while other risk factors may raise the likelihood of developing cervical cancer, this particular type of cancer cannot arise in the absence of HPV [17]. The three kinds of possible cofactors in the pathogenesis of cervical cancer include host risk factors, viral risk factors, and environmental risk factors. Hormonal birth control, smoking, and sexual activity are all environmental risk factors [18-20]. A history of HPV infection with several strains, viral load, and integration of various viruses are all viral risk

factors [21]. Endogenous hormones, genetically associated variables and essentially any element that may influence the immune system response are all considered hosts risk factors [22].

CC is a cancerous type of tumor that develops in the cervix. Squamous cell carcinoma (SCC) and adenocarcinoma (AC) are the two subtypes recognized histologically (SCC) [23]. The formation rate of SCC is almost 70% higher than that of AC [23]. Women are frequently diagnosed with CC all over the world, but mainly in low- and middle-income nations like South Africa, India, China, and Brazil. In 2020, a total of 604,127 new cases of CC were reported worldwide, of which 341 831 resulted in death [24].

Re-infection with cervical cancer is conceivable as a result of the existence of HPV in the vaginal mucosa, which is necessary for the virus' resistant persistence [25]. Thus, the discovery of therapeutic approaches that enable the eradication of the virus from all genital tract mucosal surfaces where HPV is found represents the primary challenge. It is not possible to simultaneously destroy and/or ablate relatively large areas on the surface of the cervix, vagina, and vulva due to the risk of infection at these anatomical locations. The benefit of PDT is the ability to eradicate HPV in all localizations. A non-invasive alternative approach for treating cancer is photodynamic therapy (PDT). PDT is effective in getting rid of HPV. Squamous intraepithelial lesions and cervical cancer recurrence are primarily caused by HPV persistence. According to studies, HPV persistence accounts for 40% of recurrences following surgery [26]. There was no discernible change in the incidence of recurrence following surgery in the 5-year follow-up trial. It has been demonstrated that surgical methods cannot completely eradicate HPV [26, 27].

Lack of access to medical care for successful treatment plans, public awareness, smoking, oral contraceptive use, and HIV co-infections are additional variables that may affect the overall incidence rate of CC. Atypical vaginal discharge, vaginal bleeding (especially after intercourse), pelvic discharge, and pain following intercourse are typical signs and symptoms of CC [23]. It is expected that 11 million women would be diagnosed with CC in the next 10 to 20 years, necessitating greater study into early diagnosis and therapies [23].

Cervical Cancer Stages and Treatments

There are four stages of CC: stage I, where the cancer is limited to the cervix; stage II, where the cancer has spread to the upper two-thirds of the vagina or to the tissue surrounding the uterus; and stage IV, where the

cancer has extended to the lower two-thirds of the vagina. Stage III cancers have spread to the lower third of the vaginal or pelvic wall, as well as to the kidneys, lymph nodes, or both; Stage IV refers to cancer that has spread outside of the pelvis or to the lining of the bladder, rectum, or other bodily areas [28].

Surgery, radiation therapy, chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy are the currently available 5 standard kinds of conventional treatment for CC.

The stage of the CC at the time of diagnosis determines the type of treatment used alone or in combination [29]. Conization or internal radiation therapy, as well as a total or partial hysterectomy, are surgical procedures used to treat stage I CC. [29]. Following a combination radical hysterectomy and excision of the pelvic lymph nodes in stage II CC, radiation and chemotherapy are frequently taken into consideration. Treatments for stage III CC include low-level chemotherapy with fol excision of the pelvic lymph nodes and combination radiation and chemotherapy. The tumor is then reduced with internal radiation therapy before a complete surgical hysterectomy [29]. Chemotherapy and radiation therapy may be used as palliative care in stage IV colorectal cancer to relieve discomfort and recurrent cancer symptoms [29]. Nonetheless, concentrated immunotherapies or clinical trials of severe surgical pelvic exenteration may be additional viable treatment options for stage IV CC.

The long- and short-term adverse effects of these conventional therapy techniques are significant, notwithstanding their promise. Surgery is extremely invasive and uncomfortable at any stage of CC [28]. It is well recognized that radiation therapy damages normal, healthy cells' DNA unintentionally, impairing their ability to repair and causing irreversible harm. Similar to how chemotherapy is poisonous to healthy tissues, it has immediate adverse effects include hair loss, nausea, vomiting, diarrhea, coughing, swollen legs, and weight loss [30]. Radiation or chemotherapy can have long-term adverse effects, such as persistent leg, back, or stomach pain, trouble urinating, and fatigue [30]. Also, new therapeutic options like targeted immunotherapies are still being tested in clinical settings, so it is unclear how effective they will be in the long run.

The early diagnosis of CC is still very poor, and CC in women frequently goes misdiagnosed until the late stages due to a lack of health and education facilities (particularly in developing nations), asymptomatic patients, and poor diagnostic pap test accuracy [31]. 38% of CC patients are diagnosed at stage III or IV, compared to 44% of those that are detected at stage II [31].

As a result, one of the top main examples is Advanced CC. Inadequate early detection, a lack of effective treatment regimens brought on by treatment resistance, and recurrence are the main contributors to cancer-related mortality in low- and middle-income countries.

Alternative Photodynamic Therapy for the Treatment of Cervical Cancer

Surgery, radiation therapy, and chemotherapy are all part of the standard anticancer treatment for colorectal cancer (CC), yet they all have drawbacks [32].

Damage to normal tissues, structural deformations, scarring, hyperpigmentation, and systemic adverse effects are all possible complications following surgery or radiation therapy. Moreover, the use of traditional medicines may result in multidrug resistance, which could result in treatment failure and illness recurrence. Many therapy strategies have been proposed to lessen toxicity and reduce side effects. The systematic exploration has recently begun to focus on non-traditional therapies that can effectively cure CC while reducing the invasiveness, unpleasant side effects, recurrence rate and metastasis of conventional therapies.

Photodynamic therapy (PDT) is a tried-and-true alternative treatment method for curing primary CC and eliminating CCSC to halt secondary metastases [10]. Since PDT is a highly targeted, non-invasive, localized treatment with few side effects, a speedy recovery, and no aftereffects, it has numerous advantages over conventional therapies. Due to the fact that PDT enables women to keep their fertility, it can also be viewed as an alternate kind of treatment for patients. Because patients' infertility is frequently brought on by surgery, chemotherapy, and radiation therapy [10]. A light-sensitive substance (photosensitizer, PS) is systemically applied as part of the treatment, and after that, the patient is exposed to a light source with a specific wavelength. Targeted cell death results from the oxidative damage caused by this [33]. Three essential elements—PS (topically or systemically viable), light (often generated by laser sources), and molecular oxygen—are necessary for PDT activity. PS preferentially accumulates in malignant tissue. It is triggered by local illumination of the lesion with visible light calibrated to activate the PS; this results in cell death [34]. In tumor tissues, PS has minimal accumulations. They are promptly expelled from the body or the target tissue after a brief time in the bloodstream. Penetration and retention into tissues significantly increase when administered in precisely designed nanoparticle compositions [35,36]. This is as a result of better

photosensitizer targeting and defense [37,38]. A therapeutic strategy utilizing photosensitizers with nanoparticles and light activation could potentially go beyond the restrictions of photodynamic therapy for the treatment of carcinomas in light of these processes [39].

Mechanism of Action of PDT for the Treatment of Cervical Cancer

In PDT procedures, a patient is given a light-stimulating photosensitizer (PS), also called a photosensitizer [40]. We give the patient's body enough time for the PS to disperse. A PS can passively and specifically accumulate in tumor cells due to the enhanced permeability and retention effect (EPR) that cancer cells have [12]. A laser source is used to apply irradiation of a specific wavelength to the localized tumor in the patient's cervical region during hysteroscopy when selective accumulation of PS develops. Red laser stimulation causes localized tumor PS to transition from its single baseline state to an induced triple state [40]. Reactive oxygen species (ROS) and other free radicals are produced in the type I reaction when PS in the excited ternary state combines with biomolecules, molecular oxygen, and water in the vicinity of tumor cells [40]. In type II reactions, excited triple state PS and excited triple state oxygen ($^3\text{O}_2$) combine to form reactive single oxygen ($^1\text{O}_2$).

Oxidative stress caused by the production of cytotoxic ROS and $^1\text{O}_2$ free radical species causes cell death by necrosis or apoptosis in primary and secondary CC tumor cells [40]. These types of cell death, which are triggered by oxidative stress in tumor cells, kill a primary CC tumor by destroying a variety of internal biomolecules, such as DNA, proteins, and ligands.

PDT causes DNA damage and oxidative stress in cancer cells by inducing apoptosis and autophagy [41]. A type of programmed cell death known as apoptosis is brought on by excessive or insufficient stimulation for cell growth, proliferation, and even cell damage [42]. An intracellular catabolic degradative process is called autophagy. As a result of oxidative stress, protein recycling occurs and aids in cancer cell survival as well as programmed cell death [43]. Recent research has revealed that apoptosis and autophagy frequently take place in the same cell. Both types of cell death can be brought on simultaneously by the ROS produced by PDT [44,45]. This particular PDT treatment may also cause other anticancer immune reactions, which could damage the vascular system of the tumor. CCSC removal should be increased to prevent secondary spread [10].

PDT produces hemostasis, artery narrowing and breakdown when it targets a tumor's vascular nature. This reduces the amount of oxygen and

nutrients that a tumor receives, assisting in the main and secondary CCSC breakdown [10]. As a result, CC PDT treatment can force the destruction of localized tumor tissue as well as crucial anti-tumor responses and an acute inflammatory process. Both of that assist eradicate primary CC and stop its secondary spread.

Recent PDT Clinical Studies for the Treatment of Cervical Cancer

The PS deposition in the afflicted tissue and singlet oxygen quantum yield are the two main factors that determine PDT's effectiveness. Moreover, PS has a significant impact on the drug's pharmacodynamics and pharmaceutical cokinetics [46]. For usage in PDT, porphyrins, chlorines, bacteriochlorolines and phthalocyanins have all been thoroughly investigated. Clinical approval has been granted to a number of substances [47, 48]. Bacteriochlorophyll derivatives with strong absorption in the long wavelength portion of the spectrum have lately been investigated for the treatment of big or deep-seated cancers [49]. Many experimental research has been carried out to investigate the tissues and cellular targets of PS as well as its methods of action [50, 51].

During PDT, targeted and microencapsulated delivery of cytotoxic and antibacterial drugs enhances cancer therapy outcomes. Poor encapsulation and insufficient medication dose frequently thwart the success of this technology. Thus, it is crucial to create novel, trustworthy microencapsulated dosage forms that have a high level of therapeutic efficacy. 168 randomized clinical studies for the treatment of PDT in CC were conducted in 2018, according to a comprehensive review by Zhang et al. [52].

The remission rate of patients was reported to have increased greatly by PDT by 82%, although it was emphasized that additional clinical research is required to identify the PS that is the most efficient and least hazardous. One of the important studies referenced in this review said that PS (Photofrin®) PDT successfully treated 50 early-stage CC patients with a 95% improvement, however the patients also suffered unfavorable photosensitivity and inflammation. In clinical situations where CC metastasizes, researchers have also proposed that combination chemo-PDT is required [52,53]. In contrast, the researchers looked into PDT treatment using the strong FDA-approved prodrug hexaminolevulinate (HAL) in 56 CC patients. They found that 90% of the patients had a full response to treatment with no recurrence, progression and/or lesions 2 years after treatment [54]. Most recently, researchers reported 45 patients had effective PDT for CC using Photoditazine® and Photolon™, and 86% of those patients did not experience a relapse 5 years following treatment [11].

However, when using FDA-approved ALA as PS in the treatment of PDT in the most notable and final preclinical CC patient, researchers found that there was minimal morbidity, a low incidence of side effects, and a 94.81% remission rate after a year of treatment [55,56]. Scientists also observed that PDT utilizing ALA in clinical phase trials has emerged as the most efficient and risk-free therapy option for the current control of CC. Prior to this medication being made available to the public health system, more research is required due to the constraints of reducing secondary spread [12,13].

Limitations and Future of PDT for Cervical Cancer Treatment

Low-dose PDT regimens may allow CC tumor survival and may also produce anti-tumor immunity, but medium-dose PDT therapy may induce positive apoptotic tumor cell death and cause necrotic tumor ablation of high-dose PDT, according to clinical and preclinical CC PDT studies [55, 56].

Consequently, to control the local main tumor and achieve immunosuppression of secondary spread to CCSC, moderate-to-high-dose PDT is typically needed in the treatment of CC. Overall, mounting data point to CC PDT's success being based on its ability to affect tumor-host interactions while tipping the scales in favor of the activation of specific immune responses and vascular closure to halt cancer dissemination. Therefore, additional research is needed to determine how to achieve controlled high dosing, immune responses that can completely stop secondary spread and clinical trial phases with improved light sources to induce deep tissue phototoxicity and limited skin photosensitivity in comparison to CC PDT [14]. There is still space for improvement, according to additional preclinical investigations despite the fact that the most recent clinical trials have shown the huge potential of CC PDT [57]. In a more recent study, combined PDT therapy suggested methods that need further study to be fully effective in CC [57]. According to some recent combination studies, PDT for colorectal and breast cancer has been shown to be effective when combined with cannabidiol (CBD) which also inhibits migration for the main cell cancer development ablation and secondary spread [58-60].

Conclusion

CC is one of the most successfully treatable types of cancer when the disease is detected at an early stage. Thus, it is crucial to create efficient substitute therapies that may cure HPV-related squamous intraepithelial lesions of cervical cancer and preinvasive cervical cancer without endangering the patient's fertility. The major conclusions from this analysis

are that conventional CC treatments such surgical excision, chemotherapy, and radiotherapy are invasive and have adverse side effects [7]. Due to the constraints of surgical excision and CCSC resistance to recurrent radiation and chemotherapy, over 70% of late-stage patients still experience recurrence or metastasis despite advancements in standard CC treatments [8, 9]. As a result, there is a critical need to investigate alternate therapeutic pairings.

PDT is a complementary cancer therapy that has been shown to treat primary CC while also removing CCSC to stop secondary metastases [10]. PDT is a far more beneficial treatment for CC since it is highly targeted, non-invasive, localized, has few side effects, heals quickly without leaving scars, and is also acceptable for repeated dosing with little to no resistance [11]. According to certain studies, PDT, which is employed as PS and is reported by ALA (5-aminolevulinic acid), has emerged as the most efficient and risk-free therapy method for the current control of CC. However, additional research must be conducted before this drug may be offered [12,13]. Moreover, the most recent CC PDT clinical trials have demonstrated remarkable promise, suggesting that additional preclinical trials can still be developed [57]. The investigation of controlled high dosing, light source transmission to induce deep tissue phototoxicity with limited skin photosensitivity and advanced studies aimed at inducing particular immune responses to completely eradicate secondary propagation are just a few examples of these CC PDT clinical trials improvements [14].

This awareness has pushed research on CC PDT and conventional medicines to the fore to examine these synergistic therapies that enable the targeting of numerous cell death pathways. In order to stop primary tumor growth and fight secondary metastasis, this synergistic treatment will stimulate host immune responses. The application of PDT aids in the successful treatment of pathological foci on the mucous membrane of the cervix; the method's efficacy and safety are guaranteed by its selective action on the tissues [61,62]. PDT provides for the preservation of the normal anatomical and functional aspects of the cervix because normal surrounding tissues are not destroyed during treatment, there are no obvious scars, and there is no cervical canal stenosis. PDT enables the preservation of the normal anatomical and functional aspects of the cervix while using the procedure without causing any harm to the surrounding healthy tissues.

References

- [1]. Cohen P. A. et al. Cervical cancer. *Lancet*, 2019, vol. 393, no. 10167, pp. 169–182. doi: [org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)
- [2]. Sung H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- [3]. <https://gco.iarc.fr/>
- [4]. <https://guidelines.esgo.org/cervical-cancer/guidelines/recommendations/>
- [5] International Agency for Research on Cancer [Internet]. GLOBOCAN 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>.
- [6] R. Jonsson, The Nobel prize in physiology or medicine for 2008. In *Scandinavian, Journal of Immunology* (Vol. 68, Issue 6, (2008) 553.
- [7]. Yang L, Shi P, Zhao G, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:8.
- [8]. Chao X, Song X, Wu H, You Y, Wu M, Li L. Selection of treatment regimens for recurrent cervical cancer. *Front Oncol*. 2021;11:618485.
- [9]. Mousavi H SR, Bannazadeh Baghi N H, Signaling pathways in cervical cancer chemoresistance: are microRNAs and long-noncoding RNAs the main culprits? *Preprints*. 2020;2020040294. doi: [10.20944/preprints202004.0294.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202004.0294.v1).
- [10]. Chizenga EP, Chandran R, Abrahamse H. Photodynamic therapy of cervical cancer by eradication of cervical cancer cells and cervical cancer stem cells. *Oncotarget*. 2019;10:4380-4396.
- [11]. Ivanova VA, Verenikina EV, Nikitina VP, et al. Photodynamic therapy for preinvasive cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:6035-6035.
- [12]. Afanasiev M, Dushkin A, Grishacheva T, et al. The multi-course approach of photodynamic therapy to treat invasive cervical cancer IB2: a case report. *Case Rep Oncol*. 2021;14:506-519.
- [13]. van Straten D, Mashayekhi V, de Bruijn HS, Oliveira S, Robinson DJ. Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions. *Cancers*. 2017;9:19.
- [14]. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:250-281.
- [15] S. Mittal, L. Banks, Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-induced cell transformation, *Mutation research, Rev. Mutation Res*. 772 (2017) 23–35.

- [16] G. Boulet, C. Horvath, D. Vanden Broeck, S. Sahebali, J. Bogers, Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **39** (11) (2007) 2006–2011.
- [17] J.M.V. Walboomers, J. M. M. M.M. Manos, et al., Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, *J. Pathol.* **189** (1999) 8.
- [18] K. Torres-Poveda, I. Ruiz-Fraga, V. Madrid-Marina, M. Chavez, V. Richardson, High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: a population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program, *BMC Cancer* **19** (1) (2019) 1205.
- [19] A. Nersesyan, R. Muradyan, M. Kundi, M. Fenech, C. Bolognesi, S. Knasmueller, Smoking causes induction of micronuclei and other nuclear anomalies in cervical cells, *Int. J. Hyg. Environ. Health* **226** (2020), 113492.
- [20] Y. Itarat, C. Kietpeerakool, N. Jampathong, B. Chumworathayi, P. Kleebkaow, A. Aue-Aungkul, W. Nhokaew, Sexual behavior and infection with cervical human papillomavirus types 16 and 18, *Int. J. Womens Health* **11** (2019) 489–494.
- [21] T. Malagon, K. Louvanto, A.V. Ramanakumar, A. Koushik, F. Coutlee, E.L. Franco, T. Biomarkers of Cervical Cancer Risk Study, Viral load of human papillomavirus types 16/18/31/33/45 as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia and cancer by age, *Gynecol. Oncol.* **155** (2) (2019) 245–253.
- [22] Y.T. Zeng, X.F. Liu, W.T. Yang, P.S. Zheng, REX1 promotes EMT-induced cell metastasis by activating the JAK2/STAT3-signaling pathway by targeting SOCS1 in cervical cancer, *Oncogene* **38** (43) (2019) 6940–6957.
- [23] Hull R, Mbele M, Makhafola T, et al. Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncol Lett.* 2020;**20**:2058-2074.
- [24] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;**71**:209-249.
- [25] Hoffman S. R. et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review, *Int.J. Cancer*, 2017, no. 141 (1), pp. 8–23. doi: 10.1002/ijc.30623
- [26] M.T. Bruno, N. Cassaro, S. Garofalo, S. Boemi, HPV16 persistent infection and recurrent disease after LEEP, *Virol. J.* **16** (1) (2019) 148, <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1252-3>.
- [27] G. Bogani, V. DI Donato, F. Sopracordevole, A. Ciavattini, A. Ghelardi, S. Lopez, Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser conization: a 5-year follow-up study, *Gynecol. Oncol.* **159** (3) (2020) 636–641, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.08.025>.

- [28]. Tewari KS, Monk BJ. Evidence-based treatment paradigms for management of invasive cervical carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019;37:2472-2489.
- [29]. Finocchiaro-Kessler S, Wexler C, Maloba M, Mabachi N, Ndikum-Moffor E, Bukusi E. Cervical cancer prevention and treatment research in Africa: a systematic review from a public health perspective. *BMC Womens Health.* 2016;16:29.
- [30]. PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Accessed October 6, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66058/>.
- [31]. Mumba JM, Kasonka L, Owiti OB, et al. Cervical cancer diagnosis and treatment delays in the developing world: Evidence from a hospital-based study in Zambia. *Gynecol Oncol Rep.* 2021;37:100784.
- [32]. Guo W. et al. Recent Developments of Nanoparticles in the Treatment of Photodynamic Therapy for Cervical Cancer, *Anticancer Agents Med Chem*, 2019, vol. 19. No. 15, 1809–1819. doi: 10.2174/1871520619666190411121953
- [33] G. Calixto, J. Bernegossi, B. Fonseca-Santos, M. Chorilli, Nanotechnology-based drug delivery systems for treatment of oral cancer: a review, *Int. J. Nanomed.* 9 (2014) 3719–3735.
- [34] M. Wachowska, A. Muchowicz, J. Golab, Targeting Epigenetic Processes in Photodynamic Therapy-Induced Anticancer Immunity, *Front. Oncol.* 5 (2015) 176.
- [35] Y.Y. Huang, S.K. Sharma, T. Dai, H. Chung, A. Yaroslavsky, M. Garcia-Diaz, J. Chang, L.Y. Chiang, M.R. Hamblin, Can nanotechnology potentiate photodynamic therapy? *Nanotechnol. Rev.* 1 (2) (2012) 111–146.
- [36] G.M. Calixto, J. Bernegossi, L.M. de Freitas, C.R. Fontana, M. Chorilli, Nanotechnology-based drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer: a review, *Molecules* 21 (3) (2016) 342.
- [37] E. Ricci Junior, L.B. de Oliveira de Siqueira, R.A.S. Rodrigues, F. Sancenon, R. Martinez-Manez, J.A. de Moraes, R. Santos-Oliveira, Nanocarriers as phototherapeutic drug delivery system: appraisal of three different nanosystems in an in vivo and in vitro exploratory study, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 21 (2018) 43–49.
- [38] M. Siqueira-Moura, F. Primo, A.P.F. Peti, A. Tedesco, Validated spectrophotometric and spectrofluorimetric methods for determination of chloroaluminum phthalocyanine in nanocarriers, *Pharmazie* 65 (2010) 9–14.
- [39] M.S. Diaz, M.L. Freile, M.I. Gutierrez, Solvent effect on the UV/Vis absorption and fluorescence spectroscopic properties of berberine, *Photochem. Photobiol. Sci.* 8 (7) (2009) 970–974.

- [40]. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, et al. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:1098-1107.
- [41] B. Zhu, S. Li, L. Yu, W. Hu, D. Sheng, J. Hou, N. Zhao, X. Hou, Y. Wu, Z. Han, L. Wei, L. Zhang, Inhibition of Autophagy with Chloroquine Enhanced Sinoporphyrin Sodium Mediated Photodynamic Therapy-induced Apoptosis in Human Colorectal Cancer Cells, *Int. J. Biol. Sci.* 15 (1) (2019) 12–23.
- [42] M. Bras, B. Queenan, S.A. Susin, Programmed cell death via mitochondria: different modes of dying, *Biochemistry. Biokhimiia* 70 (2) (2005) 231–239.
- [43] Z. Su, Z. Yang, Y. Xu, Y. Chen, Q. Yu, Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis, *Mol. Cancer* 14 (2015) 48.
- [44] S. Song, J. Tan, Y. Miao, M. Li, Q. Zhang, Crosstalk of autophagy and apoptosis: Involvement of the dual role of autophagy under ER stress, *J. Cell. Physiol.* 232 (11) (2017) 2977–2984.
- [45] Y. Shi, B. Zhang, X. Feng, F. Qu, S. Wang, L. Wu, X. Wang, Q. Liu, P. Wang, K. Zhang, Apoptosis and autophagy induced by DVDMs-PDT on human esophageal cancer Eca-109 cells, *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 24 (2018) 198–205.
- [46]. Mironov A. F. et al. Synthesis and Investigation of Photophysical and Biological Properties of Novel S-Containing Bacteriopurpurinimides, *J Med Chem*, 2017, vol. 60, no. 24, pp. 10220–10230. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00577
- [47]. Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy, *Biochem J*, 2016, vol. 473, no. 4, pp. 347–64. doi: 10.1042/BJ20150942
- [48]. Romanko Yu. S. et al. Efficacy of photodynamic therapy for basal cell carcinoma using photosensitizers of different classes, *Voprosy Onkologii*, 2016, vol. 62, no. 3, pp. 447–450.
- [49]. Yuzhakov V.V. et al. Morphofunctional characteristics of rat sarcoma M-1 after photodynamic therapy with the bacteriochlorophyll a derivative, *Biomedical Photonics*, 2016, vol. 5, no. 4, pp. 4–14.
- [50]. Kessel D. Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy, *Photochem Photobiol*, 2021, vol. 97, no. 5, pp. 1101–1103. doi: 10.1111/php.13436
- [51]. Romanko Y. S. et al. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photoditasine and photoenergy density, *Bull Exp Biol Med*, 2005, vol. 139, no. 4, pp. 460–464. doi: 10.1007/s10517-005-0322-2

- [52]. Zhang W, Zhang A, Sun W, Yue Y, Li H. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine*. 2018;97:e10864.
- [53]. Park YK, Park CH. Clinical efficacy of photodynamic therapy. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59:479-488.
- [54]. Inada NM, Buzzá HH, Leite MFM, et al. Long term effectiveness of photodynamic therapy for CIN treatment. *Pharmaceuticals*. 2019;12:107.
- [55]. Gunaydin G, Gedik ME, Ayan S. Photodynamic therapy for the treatment and diagnosis of Cancer-A review of the current clinical status. *Front Chem*. 2021;9:686303.
- [56]. Li D, Zhang F, Shi L, Lin L, Cai Q, Xu Y. Treatment of HPV infection-associated low grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;32:101974.
- [57]. Algorri JE, Ochoa M, Roldán-Varona P, Rodríguez-Cobo L, López-Higuera JM. Photodynamic therapy: a compendium of latest reviews. *Cancers*. 2021;13:4447.
- [58]. Nkune NW, Kruger CA, Abrahamse H. Possible enhancement of photodynamic therapy (PDT) colorectal cancer treatment when combined with cannabidiol. *Anticancer Agents Med Chem*. 2021;21:137-148.
- [59]. Nkune NW, Kruger CA, Abrahamse H. Synthesis of a novel nanobioconjugate for targeted photodynamic therapy of colon cancer enhanced with cannabidiol. *Oncotarget*. 2022;13:156-172.
- [60]. R Mokoena D, P George B, Abrahamse H. Enhancing breast cancer treatment using a combination of cannabidiol and gold nanoparticles for photodynamic therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20:4771.
- [61]. Yurttas AG., Sevim AM, Cinar K., Atmaca GY., Erdogmus A., & Gul A. The effects of zinc(II)phthalocyanine photosensitizers on biological activities of epitheloid cervix carcinoma cells and precise determination of absorbed fluence at a specific wavelength. *Dyes And Pigments*, 198, 2022, 110012.
- [62]. Yurttas, AG, Okat Z., Elgun T., Ucar Cifci K., Sevim AM, Gul A, Genetic deviation associated with photodynamic therapy in HeLa cell, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, Volume 42, 2023, 103346,

Complementary And Alternative Therapies in the Brain Tumors

Burcu Biltekin¹

Abstract

The brain tumor remains mostly fatal, highlighting the need for innovative treatments despite improvements in the surgery, radiation, and chemotherapy. The blood-brain barrier, redundant molecular pathways, and genetic heterogeneity have all hampered the utility of molecularly targeted drugs. As an therapeutic option and to reduce the symptoms, the frequency of Complementary and alternative medicine (CAM) has been increasing in brain tumors. CAM is operationally defined as any practice that aims at cure or at obtaining similar effects as evidence-based medicine, but without scientific evidence and without clinical trial data to support efficacy and safety. Mostly used type of CAM was biological base therapies including the herbal, diet supplementary, vitamin and minerals. The factors affecting use of CAM are the duration/situation of disease, educational level and history of CAM usage in society. In this chapter, a summary of CAM used as a targeted therapy for patients with glioblastoma is presented along with information on in vivo and in vitro studies and potential future therapeutic approaches.

HISTORY OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE THERAPIES

The first step in traditional and complementary therapy started in 1977 with the decision under the title of “Development of Research and Education in the Field of Traditional Medicine” (Şen 2022). Afterwards “Medical Plants” was published in 1978, “Traditional Medicine” in 1987, “Traditional Medicine and Modern Health Services” between 1981-1991, “Traditional Medicine Research and Evaluation Methodologies Guide” in 2000, and “The Legal Status of Traditional Medicine/Alternative and Complementary

1 Istanbul Atlas University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, ORCID: 0000-0002-8435-6797, burcu.biltekin@atlas.edu.tr

Medicine in the World” in 2001. Afterwards, “Traditional Medicine Strategy 2002-2005” was published by WHO and the “Beijing Declaration” in 2009 to promote the safe and effective use of traditional medicine (Muslumanoglu & Tayfun, 2019). The WHO Directorate-General requested that the “WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005”, to be updated as “WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023”, based on the assessment of the developments of countries and the current challenges. Through this strategy, it is aimed an appropriate integration of complementary and alternative therapies into health services, to regulate and control these therapies in a way that can be applied globally (WHO, 2013).

By the establishment of traditional and complementary practices in the health care system since the 20th century, the National Center for Complementary and Alternative Medicine (CAM) was established in 1998, affiliated to the United States National Institute of Health, in order to ensure their controlled use in the field of modern medicine. The first step in Turkey was taken by issuing the Acupuncture Treatment Regulation in 1991, and it was aimed to perform acupuncture with scientific methods (Lafçı & Kaşıkçı, 2014). Traditional, alternative and complementary medicine practices were first legally entered into our law with the Decree Law No. 663. The authority to execute, supervise and regulate traditional, alternative and complementary practices has been given to the General Directorate of Health Services (Talhaoğlu, 2021). The perception of the term alternative medicine as an alternative to modern medicine has caused the practices to not be included in a scientific platform. By making a regulation in the “Regulation on Traditional and Complementary Treatment Practices” published in the Official Gazette dated October 27, 2014 and numbered 29158, the phrase “Alternative medicine” was removed and the phrase “Traditional and complementary therapy Practices” became acceptable (Resmi Gazete, 2014).

DEFINITION OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE THERAPIES

Alternative medicine has been accepted by the public as a health service that replaces the medical treatment but is not accepted by the modern medicine. This treatment approach has been defined as all treatment practices that are not accepted by modern medicine (Tabish, 2008). The complementary medicine, on the other hand, includes the applications to support and strengthen the treatment, alleviate symptoms and improve the patient’s quality of life in addition to medical treatment (Gilmour et al. 2011).

TYPES OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE TREATMENT PRACTICES

The types of CAM can be summarized under three broad titles according to the researches of The National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH):

1. Natural substances (medicinal plants, probiotics, etc.)
2. Mental and physical medicine (meditation, acupuncture, etc.)
3. Practices based on physical manipulation (massage, osteopathy, etc.)

Complementary and alternative treatment methods are handled in three main groups as cognitive-behavioral therapies and manipulative approaches, nutritional approaches and herbal approaches. Nutritional and herbal approaches have been mainly used in cancer patients (Le Rhun et al. 2019).

COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE THERAPIES IN CANCER PATIENTS

Cancer patients are frequently searching for CAM therapies in an effort to extend life and reduce negative effects of the disease or chemo- or radiotherapies (Lerner and Kennedy, 1992). CAM use in cancer patients has been reported between 9% and 83%, highlighting the variability in use among patients with cancer (Eisenberg et al. 1993; Bennett and Lengacher, 1999). Heterogeneity of cancer may be partially attributed to the variations in CAM use. The estimated percentage of CAM users showed a definite upward trend over time, rising from 25% in the 1970s and 1980s to more than 32% in the 1990s to 49% after 2000 (Horneber et al. 2012). 1471 cancer survivors reported using CAM at a rate of 66.5% in 2007 (Mao et al. 2011). In a different study, 29% of people was reported using CAM in Germany between 2014 and 2016 (Firkins et al. 2018).

Phytotherapy is used in the sense of treatment with plants today. Evidences for the safety and efficacy of plants in cancer treatment is limited. Since the doses used in cancer treatment are not standardized, care should be taken in terms of the side effects and interactions with cytotoxic drugs. Patients should use this treatment in accordance with the recommendations of their physicians. Herbal products that are frequently used in cancer treatment are turmeric (curcumin), green tea, ginger, pomegranate and garlic (Gullett et al. 2010). Naturally-occurring agents from these herbal products have received considerable attention for the prevention and treatment of cancers. These natural agents are safe and cost efficient in contrast to expensive chemotherapeutic agents, which may induce significant side effects. One of

these products, the pomegranate (*Punica granatum* L.) fruit exhibits strong antioxidant activity and is a rich source of anthocyanins, ellagitannins, and hydrolysable tannins. Studies have shown that the pomegranate fruit as well as its juice, extract, and oil exert anti-inflammatory, anti-proliferative, and anti-tumorigenic properties by modulating multiple signaling pathways, which suggest its use as a promising chemopreventive/chemotherapeutic agent (Sharma et al. 2017).

COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE THERAPIES IN BRAIN TUMORS

Primary brain tumors (PBTs) are frequently accompanied by neurologic complications and a poor prognosis, hence CAM use may be widespread in this population and all three CAM categories mentioned before were evaluated for their efficacy with an improvement in their quality of life. However, the exact risks and side effects have not been properly investigated in patients with PBTs (Armstrong et al. 2006).

The prognosis of PBTs varies according to the general and neurological conditions of the patients, WHO grade and molecular subtype, and the available treatments. Meningiomas and gliomas represent the most common PBTs in adults. 56.6% of all gliomas are glioblastomas, the most malignant type of glioma (WHO grade IV) (Ostrom et al. 2018). The median survival for glioblastoma patients ranges from 4 to 16 months in clinical investigations (Stupp et al. 2017; Weller et al. 2017), whereas at 12 months for the general population (Gramatzki et al. 2016). WHO grade II and grade III gliomas have a better prognosis with median survival times changing 5-13 years. Therefore, the cancer patients and family members may apply for CAM more frequently in this prognosis of severe disease and limited effectiveness of evidence-based medicine. It is likely that patients with glioblastoma feel more pressure to combat their cancer than those with less malignant tumors, as seen by the association between a diagnosis of glioblastoma and higher CAM use compared to patients with lower WHO grade gliomas (Le Rhun et al. 2019).

Several studies have shown that CAMs including the phytochemical compounds, such as phenolic acids extracted from fruits and vegetables, exhibit various cytotoxic and anti-proliferative effects as those of chemotherapeutics (Zhao et al. 2017; Lee et al. 2014; Yang et al. 2015). One of these compounds, a dietary polyphenol called ellagic acid (EA, 2,3,7,8-tetrahydroxy-chromeno; C₁₄H₆O₈) is found in nuts and fruits including pomegranates and berries. In various mammalian tissues, EA

promotes anti-inflammatory activities and demonstrates antioxidant capacity, anti-fibrotic and chemopreventative effects (Seeram et al. 2005). EA has been identified as a potential neuroprotective agent, but there are not enough reports to determine whether and how EA acts to protect neurons in humans (de Oliveira 2016). EA exhibits anti-tumour pharmacological properties, such as inhibition of tumour formation and growth via cell cycle arrest, induction of apoptosis (Edderkaoui et al. 2008), and suppression of angiogenesis (Narayanan et al. 1999). EA was also shown to have successful in vitro therapeutic efficacy when combined with chemotherapeutics in glioma cell lines via inhibiting cadherin switch, angiogenesis, inhibition of O6-methylguanine DNA methyltransferase expression, time-dependent inhibition of P-glycoprotein (MDR1), activating apoptotic protein, p53 and caspase-3, expression (Çetin and Biltekin, 2019; Çetin et al. 2019; Cetin and Biltekin, 2020; Cetin et al. 2022). Clinical research is needed to prove the short-term and long-term efficacy and safety of ellagic acid in brain tumors.

Another herbal product, turmeric has an antiapoptotic effect in the treatment of cancer patients. The turmeric also shows an antioxidant effect via the phenolic acid compounds it contains, and a cytostatic effect via its oxygenated aromatic structures. A major polyphenolic compound of turmeric, named curcumin or diferuloylmethane, was shown to eliminate cancer cells derived from a variety of peripheral tissues. Oral delivery of this food component has been less effective because of its low solubility in water. A soluble formulation of curcumin crosses the blood–brain barrier but does not suppress normal brain cell viability. In vitro and in vivo studies indicated that solubilized curcumin effectively blocks brain tumor formation and also eliminates brain tumor cells by activating proapoptotic enzymes caspase 3/7, by suppressing Cyclin D1, P-NF-kB, BclXL, P-Akt, and VEGF, all of which blocks proliferation, survival and invasion of cancer cells (Purkauastha et al. 2009). Turmeric is recommended to be used with caution as it may cause bleeding disorders (Toptaş, Ateş, & Alagöz, 2017).

Green tea produced from the leaves of the *Camellia sinensis* plant contains several phenolic compounds including phenolic acid, catechin, etc. (İpek et al, 2021). In studies, the protective effect of catechins against cancer is explained by mechanisms such as inhibiting cell proliferation, ceasing the cell cycle, suppressing active receptors, reducing the release of cytokines, suppressing mitotic stimuli, preventing mutagenicity and genotoxicity, activating detoxification enzymes and accelerating apoptosis of cancer cells (Hazafa et al. 2020). In case of overdose, symptoms such as nausea, insomnia, diarrhea, confusion can be observed. It increases cognitive performance, provides mental alertness, shows weight loss and diuretic effect. It reduces

the effect of warfarin with the effect of vitamin K it contains (Cheng, 2007). Green tea is rich in non-oxidized catechins among which epigallocatechin-3-gallate (EGCG) stands out as the most abundant and active ingredients (Yang et al. 2011). Chemotherapeutic drug combined with EGCG was shown to sensitize the glioblastoma cells to temozolomide by increasing the apoptosis, reducing tumor growth and decreasing the expression of GRP78, which is over-expressed in chemoresistant cancer cells (Chen et al. 2011).

Ginger is a tuberous plant that grows 15-25 cm under the soil and reaches 1.5 meters in height. It is widely used in the traditional treatment of nausea-vomiting and colds. Studies have proven that gingerol and chagoal in its content inhibit the growth of cancer cells, sensitize cancerous cells by halting the cell cycle, and have antimetastatic and anti-invasive activities by targeting the signaling pathways of different cells. In addition, nausea-vomiting, which is one of the most common symptoms of cancer treatments, has been shown to have an antiemetic effect in the use of ginger. In excessive consumption, it can lead to bleeding disorders by reducing the platelet value in the blood (Bayraktar, 2021). A natural product Zerumbone, which is a ginger sesquiterpenoid phytochemical have antimetastatic effects on glioblastoma by reducing matrix metalloproteinase (MMP)-2/-9 expression, downregulating the mRNA expression level of IL-1 β and MCP-1, two genes contributing to MMPs expression, inhibiting expression of Akt and total p44/42 MAPK (Erk1/Erk2), all of which have roles in repression of migration, invasion, and metastasis (Jalili-Nik et al. 2021).

CONCLUSION

CAMs are frequently used by the patients with brain tumors. Underlying needs and expectations, as well as potential interactions with tumor-specific treatments, and financial and quality of life burden, should be discussed with patients and caregivers. More research into the possible therapeutic and/or toxicological effects of CAMs on brain tumors would be necessary to fully comprehend the circumstances under which these CAMS may be safely used by people as a neuroprotective drug.

REFERENCES

- Armstrong T, Cohen MZ, Hess KR, Manning R, Lee EL, Tamayo G, Baumgartner K, Min SJ, Yung A, Gilbert M. Complementary and alternative medicine use and quality of life in patients with primary brain tumors. *J Pain Symptom Manage*. 2006 Aug;32(2):148-54. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.02.015.
- Armstrong TS, Gilbert MR. Use of complementary and alternative medical therapy by patients with primary brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008 May;8(3):264-8. doi: 10.1007/s11910-008-0040-z.
- Bayraktar, D.Z. The various therapeutic effects of ginger (*zingiber officinale roscoe*) on human health. *Karya J Health Sci*, 2021 2(2), 55-60. <https://doi.org/10.52831/kjhs.886448>
- Bennett M, Lengacher C. Use of complementary therapies in a rural cancer population. *Oncol Nurs Forum* 1999;26(8):1287e1294.
- Cetin A, Biltekin B. Ellagic Acid Enhances Antitumor Efficacy of Temozolomide in an in vitro Glioblastoma Model. *Turk Neurosurg*. 2020;30(6):813-821. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.26026-19.1.
- Cetin A, Biltekin B, Ozevren H. Antitumor activity of irinotecan with ellagic acid in C6 glioma cells. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2022 Jul;68(7):939-944. doi: 10.1590/1806-9282.20220130.
- Çetin A, Biltekin B. Combining Ellagic Acid with Temozolomide Mediates the Cadherin Switch and Angiogenesis in a Glioblastoma Model. *World Neurosurg*. 2019 Dec;132:e178-e184. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.228.
- Çetin A, Biltekin B, Degirmencioglu S. Ellagic Acid Enhances the Antitumor Efficacy of Bevacizumab in an In Vitro Glioblastoma Model. *World Neurosurg*. 2019 Dec;132:e59-e65. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.257.
- Cheng TO. Green tea may inhibit warfarin. *Int J Cardiol*. 2007 Feb 7;115(2):236. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.04.003.
- de Oliveira MR. The Effects of Ellagic Acid upon Brain Cells: A Mechanistic View and Future Directions. *Neurochem Res*. 2016 Jun;41(6):1219-28. doi: 10.1007/s11064-016-1853-9.
- Edderkaoui M, Odinokova I, Ohno I, Gukovsky I, Pandol SJ, Gukovskaya A. Ellagic acid induces apoptosis through inhibition of nuclear factor κB in pancreatic cells. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14(23): 3672–80.
- Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, et al. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993;328(4):246e252.
- Firkins R, Eisfeld H, Keinki C et al (2018) The use of complementary and alternative medicine by patients in routine care and the risk of interac-

- tions. *J Cancer Res Clin Oncol* 144:551–557. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2587-7>
- Gilmour, J., Harrison, C., Asadi, L., Cohen, M.H., & Vohra, S. (2011). Hospitals and complementary and alternative medicine: Managing responsibilities, risk, and potential liability. *Pediatrics*, 128(4),193–199. doi: 10.1542/peds.2010-2720I
- Gullett NP, Amin AR, Bayraktar S, Pezzuto JM, Shin DM, Khuri FR, Aggarwal BB, Surh YJ, Kucuk O. Cancer prevention with natural compounds. In: *Seminars in oncology* 2010 Jun 1 (Vol. 37, No. 3, pp. 258-281). WB Saunders.
- Gramatzki D, Dehler S, Rushing EJ et al (2016) Glioblastoma in the Canton of Zurich, Switzerland revisited: 2005 to 2009. *Cancer* 122:2206–2215. <https://doi.org/10.1002/cncr.30023>
- Hazafa A, Rehman KU, Jahan N, Jabeen Z. The Role of Polyphenol (Flavonoids) Compounds in the Treatment of Cancer Cells. *Nutr Cancer*. 2020;72(3):386-397. doi: 10.1080/01635581.2019.1637006.
- Horneber M, Bueschel G, Dennert G et al (2012) How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther* 11:187–203. <https://doi.org/10.1177/1534735411423920>
- İpek, G., & Ergül, E. (2021). Phototherapy and cancer. *Health Sciences Student Journal*, 1(1), 15-23.
- Jalili-Nik M, Afshari AR, Sabri H, Bibak B, Mollazadeh H, Sahebkar A. Zerumbone, a ginger sesquiterpene, inhibits migration, invasion, and metastatic behavior of human malignant glioblastoma multiforme in vitro. *Biofactors*. 2021 Sep;47(5):729-739. doi: 10.1002/biof.1756.
- Lafçı, D., & Kara Kaşıkçı, M. (2014). The knowledge level and using of complementary and alternative therapies of the health personal who working at hospitals. *Gümüşhane University Journal of Health Sciences*, 3(4), 75-78.
- Le Rhun E, Devos P, Bourg V, Darlix A, Lorgis V, Ahle G, Boone M, Taillandier L, Curtit E, Gras L, Lebrun Frenay C, Gramatzki D, Ramirez C, Simon N, Weller M. Complementary and alternative medicine use in glioma patients in France. *J Neurooncol*. 2019 Dec;145(3):487-499. doi: 10.1007/s11060-019-03315-8.
- Lee DH, Kim DW, Jung CH, Lee YJ, Park D. Gingerol sensitizes TRAIL-induced apoptotic cell death of glioblastoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 279: 253-265.
- Lerner IJ, Kennedy BJ. The prevalence of questionable methods of cancer treatment in the United States. *CA Cancer J Clin* 1992;42(3):181e191.

- Mao JJ, Palmer CS, Healy KE et al (2011) Complementary and alternative medicine use among cancer survivors: a populationbased study. *J Cancer Surviv* 5:8–17. <https://doi.org/10.1007/s11764-010-0153-7>
- Müslümanoğlu A. Y., Tayfun K. Türkiye Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Merkezleri ; Eğitim ve Uygulama İnovasyonu. *J Biotechnol & Strategic Health Res.* 2019; 3: 1-12.
- Narayanan BA, Geoffroy O, Willingham MC, Re GG, Nixon DW. p53/p21(WAF1/ CIP1) expression and its possible role in G1 arrest and apoptosis in ellagic acid treated cancer cells. *Cancer Letters* 1999; 136: 215–21.
- Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al (2018) CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neurooncology* 20:iv1–iv86. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy131>
- Purkayastha S, Berliner A, Fernando SS, Ranasinghe B, Ray I, Tariq H, Banerjee P. Curcumin blocks brain tumor formation. *Brain Res.* 2009 Apr 17;1266:130-8. doi: 10.1016/j.brainres.2009.01.066.
- Seceram NP, Adams LS, Henning SM, et al. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem* 2005; 16:360-367.
- Sharma P, McClees SF, Afaq F. Pomegranate for Prevention and Treatment of Cancer: An Update. *Molecules.* 2017 Jan 24;22(1):177. doi: 10.3390/molecules22010177. PMID: 28125044; PMCID: PMC5560105.
- Smith-Cohn MA, Celiku O, Gilbert MR. Molecularly Targeted Clinical Trials. *Neurosurg Clin N Am.* 2021 Apr;32(2):191-210. doi: 10.1016/j.nec.2020.12.002. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33781502.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10:459–466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
- Şen Z. The Effect of Traditional and Complementary Therapy Use on Patient Complaints In Cancer Patients. Master Thesis. Bursa Uludağ University Health Science Institute Department of Nursing. Bursa. 2022.
- Resmi Gazete. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. 27 Ekim 2014, Sayı: 29158.
- Tabish SA. Complementary and Alternative Healthcare: Is it Evidence-based? *Int J Health Sci (Qassim).* 2008 Jan;2(1):V-IX.
- Talhaoğlu, D. (2021). Traditional and complementary treatment practices. *Journal of Integrative and Anatolian Medicine*, 3(1), 16-29.

- Toptaş, B., & Ateş Alagöz, Z. (2017). Anticarcinogenic effects of curcumin and its analogs. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 40(2), 58-82.
- Weller M, Butowski N, Tran DD et al (2017) Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1373–1385. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30517-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30517-X)
- World Health Organization. 2013. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>
- Yang JA, Li JQ, Shao LM, et al. Puerarin inhibits proliferation and induces apoptosis in human glioblastoma cell lines. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 10132-10142.
- Yang CS, Wang H, Li GX, Yang Z, Guan F, Jin H. Cancer prevention by tea: evidence from laboratory studies. *Pharmacol Res* 2011;64(2):113e22.
- Zhao J, Zhu J, Lv X, et al. Curcumin potentiates the potent antitumor activity of ACNU against glioblastoma by suppressing the PI3K/AKT and NF- κ B/COX-2 signaling pathways. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 5471-5482.

Molecular Therapeutic Approach to the Head and Neck Carcinoma

Fatih Mutlu¹

Abstract

Head and neck cancers, the 6th most common cancer worldwide, are genetically complex. Tobacco, alcohol and HPV are the main risk factors. Due to its complex formation mechanisms, there are difficulties in its treatment. Despite chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy, no significant progress has been made in terms of disease-free survival, quality of life, recurrence and distant metastasis. For this reason, studies on effective targeted therapies for developmental pathways continue both experimentally and clinically.

There are many studies on classical targets like Phosphatidyl inositol 3-kinase/ Protein kinase B/ mammalian Target of Rapamycin pathway, Epidermal Growth Factor Receptor signaling, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor signaling, Fibroblast Growth Factor Receptor signaling, and Mitogen Activated Protein Kinase/Extracellular Signal Regulatory Kinase signaling. Cetuximab, pembrolizumab and nivolumab have been approved and are among the molecules used in the clinic.

Beside classical targets, there are new studies on Hepatocyte Growth Factor signaling, Cyclin Dependent Kinase 4/6 inhibitor and Notch signaling.

It is estimated that the new molecules, which are expected to have less side-effect profiles compared to other treatment modalities, can be used either alone or in addition to the existing treatment. Reducing resistance to radiotherapy and reducing the serious side effects of chemotherapy are among the expected targets.

Although one of the goals of targeted therapies is to limit side effects to more specific effects, they can also create serious non-target side effects that can lead to treatment failure.

1 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB AD, ORCID: 0000-0003-4831-9582, drfatihmutlu@gmail.com

The increasing number of new patients, the inability to achieve significant success in treatments and serious side effects necessitate new studies.

MOLECULAR THERAPEUTIC APPROACH TO THE HEAD AND NECK CARCINOMA

Head and neck carcinoma is reported as the 6th most frequent cancer all over the world in 2020. Expected number of new cases in 2030 is increasing to 1.08 million. Squamous cell carcinoma is the leading pathologic type (~90%). The etiological agents are tobacco, alcohol and HPV. The majority of cause is tobacco and alcohol in oral cavity and larynx. HPV frequency is increasing by the time especially in oropharynx. Another etiological agent in head and neck carcinoma is the Epstein-Barr virus, the cause of nasopharyngeal carcinoma.

Treatment based on the stage of the carcinoma. Surgery, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy are the options. The side effects, the poor quality of life, and the poor outcomes of the treatment modalities make scientists to search new targeted molecules. This chapter includes the historical options and the novel strategies for head and neck carcinoma. Every part includes pathway, in vivo studies and clinical studies.

EGFR

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) is a transmembrane protein and a cell surface receptor. EGFR intracellular signaling cascades stimulates of proliferation of cell, angiogenesis, cell migration and metastasis. EGFR over expression is a adverse prognostic factor for head and neck squamos cell carcinoma. Amphiregulin and TGF- α production due to tobacco stimulates a complex activation of EGFR cascade. JAK/STAT, PI3K/AKT, MAPK, PLC γ /PKC, and Src pathways are downstreaming signaling cascades.

FDA approved only Cetuximab for the head and neck squamous cell carcinoma in 2006. Cetuximab alone or combination with other EGFR inhibitors (gefitinib, erlotinib) provided more tumor regression, delayed recurrence. Cetuximab achieved partial or transient tumor regression and increase the radiotherapy effect. But Cetuximab plus radiotherapy showed poor adherence to treatment, increased toxicity in comparison with Cisplatin plus radiotherapy. Combining Cetuximab with induction chemotherapy results seems to be controversial in taxan, cisplatin, and 5-FU group. But Cetuximab, paclitaxel, and carboplatin regimen point more hopeful outputs.

Panitumumab did not showed any improvement in addition to chemoradiotherapy. Nimotuzumab had a better effect on locoregional control

and no more adverse effect beside increasing mucositis. Zalutumumab had more skin rash.

Gefitinib had a significant response rate for overall survival for local-advanced head and neck squamous cell carcinoma. Lapatinib monotherapy showed superiority to placebo, addition to chemoradiotherapy revealed safe and effective progression free survival in local-advanced head and neck squamous cell carcinoma. Erlotinib in monotherapy or combination studies pointed out favorable anti-tumor activity in recurrent or metastatic disease.

In vivo material CP-358,774 is a novel selective inhibitor of EGFR. The EGF mediated mitogenesis is inhibited. GW2016 and ZD6474 are inhibitors of EGFR tyrosine kinase. Vandetanib inhibited tumor volumes in mouse adenoid cystic carcinoma. Gefitinib inhibits cell growth and proliferation by EGFR inhibition. Dacomitinib inhibits tumor volume and also increased radiotherapy activity. AC480 with radiotherapy significantly reduce the tumor size.

PI3K/AKT/mTOR PATHWAY

The PI3K/Akt/mTOR pathway is a central signaling current system that plays a role in important events such as cell cycle, cell survival, protein production, growth, metabolism, and angiogenesis. HPV positive head and neck cancer had more mutation of this pathway. This signaling pathway is also responsible in nasopharyngeal carcinoma.

BYL719, the PI3K inhibitor, had a remarkable antitumor effect on head and neck squamous cell carcinoma. BKM120 is another PI3K inhibitor act with inhibiting cell proliferation in in vivo. Taselisib monotherapy had an effect in cell proliferation in cancer cells. It completely stops proliferation but not decreasing tumor mass. LY294002 and copanlisib (BAY 80-6946) are also studied in anticancer models.

Buparlisip with cetuximab and buparlisip with paclitaxel showed improvement in outcomes. Alpelisib is another ATP-competitive PI3K inhibitor showed better results in local-advanced head and neck squamous cell carcinoma.

Perifosine, an AKT inhibitor, acts with blocking cell cycle. MK-2206 with cisplatin and ipatasertib showed antitumor effects. But they had serious hyperglycemia and ulcerative keratitis. Capivasertib broke saracatinib insensitivity of head and neck squamous cell carcinoma cells.

Temsirolimus and RAD001, the mTOR inhibitors, studies reported anticancer effects, like tumor shrinkage by inhibiting cell proliferation.

CC223, OSI-027, AZD8055, and CZ415 are monotherapy agents studied in vivo recent times.

PF04691502 is the inhibitor of mTOR and PI3K both. It increased the radiosensitization of nonmetastatic head and neck squamous cell carcinoma.

VEGF PATHWAY

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a poor diagnostic criteria, expressed highly in head and neck carcinoma. VEGF is responsible for the angiogenesis.

Bevacizumab is studied in many type of cancer. It did not inhibit proliferation in head and neck squamous cell carcinoma but increase the effect of Cisplatin when added. Lenvatinib, the inhibitor of VEGFR and FGFR, showed a similar result with bevacizumab. AEE788, Apatinib, SCH772984 with apitinib, ONC201, linifanib, pazopanib, cabozantinib, PTK787/ZK 222584, motesanib, and axitinib had good results in vivo.

Sorafenib with cisplatin and 5-FU had better outcomes in recurrence/metastatic nasopharyngeal carcinoma. Sunitinib monotherapy had increased risk for hemorrhage and some clinical outputs in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma.

FGFR PATHWAY

BGJ398 and PDI73074 had significant effect on head and neck squamous cell carcinoma in vivo. AZD4547 increase the efficacy of radiotherapy.

HGF/MET PATHWAY

Hepatocyte growth factor receptor (c-MET) acts in EGFR inhibitor resistance and tumorigenesis. In head and neck cancers, overexpression is common.

BPI-9016 M plays role in radiosensitization and tumor growth. PF-2341066 with cisplatin and Capmatinib with pitavastatin had a synergistic effect in head and neck squamous cell carcinoma. TR1801-ADC, PF-2341066, cabozantinib, and PHA665752 had a promising results in head and neck carcinomas.

MAPK PATHWAY

The essential pathway of differentiation, angiogenesis, cell proliferation, metastasis and resistance to therapy is the mitogen activated protein kinase

(MAPK). In head and neck carcinoma mutations of this pathway (BRAF, HRAS, KRAS, and ERK) can be seen about eighteen percent.

U0126, trametinib, selumetinib, AZD6244, and PD-0325901 had hopeful results in head and neck squamous cell carcinoma in vivo.

p53/RETINOBLASTOMA (RB) PATHWAY

TP53 is a tumor suppressor gene. Its mutation mostly seen in head and neck carcinoma. Genomic stability and DNA repair are the issues of TP53. A member of p53, TP63, had overexpression in 80% of head and neck squamous cell carcinoma. This shows poor overall survival.

OTHER TARGETED THERAPIES

Inhibitor of indolamine 2,3-dioxygenase (IDO1), epacadostat, showed significant tumor efficacy with pembrolizumab. For the resistance overcoming of platinum and cetuximab, palbociclib, CDK 4/6 inhibitor, pointed out hopeful results. Dalantercept, ALK1 inhibitor, make a significant effect on recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma patients.

As a summary; the expected improvement could not be achieved in head and neck squamous cell carcinoma during past decades. Some molecules also intend to increase sensitivity of other drugs and radiotherapy to have a better disease control Targeted therapies aim to demonstrate good results with fewer side effects. But off-target severe side effects can cause treatment failure.

REFERENCES

- Li Q, Tie Y, Alu A, Ma X, Shi H. Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):31. Published 2023 Jan 16. doi:10.1038/s41392-022-01297-0
- Kono, S. A., Haigentz, M. Jr., Yom, S. S. & Saba, N. EGFR monoclonal antibodies in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: a view beyond cetuximab. *Chemother. Res. Pr.* 2012; 2012, 901320.
- Sano, D. et al. [Corrigendum] Antitumor effects of ZD6474 on head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol. Rep.* 2016; 35, 2495.
- Choi, S. et al. Vandetanib inhibits growth of adenoid cystic carcinoma in an orthotopic nude mouse model. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14, 5081–5089.
- Bruzzese, F. et al. Synergistic antitumor activity of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib and IFN-alpha in head and neck cancer cells in vitro and in vivo. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12, 617–625.
- Bozec, A. et al. Combined effects of bevacizumab with erlotinib and irradiation: a preclinical study on a head and neck cancer orthotopic model. *Br. J. Cancer* 2008; 99, 93–99.
- Lin, C. et al. Nerve growth factor (NGF)-TrkA axis in head and neck squamous cell carcinoma triggers EMT and confers resistance to the EGFR inhibitor erlotinib. *Cancer Lett.* 2020; 472, 81–96.
- Maddalo, M. et al. Cetuximab and radiation therapy versus cisplatin and radiation therapy for locally advanced head and neck cancer: long-term survival and toxicity outcomes of a randomized phase 2 trial. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020; 107, 469–477.
- Menon, N. et al. Quality of life in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation with cisplatin and nimotuzumab versus cisplatin alone—additional data from a phase 3 trial. *Oral. Oncol.* 2021; 122, 105517.
- Machiels, J. P. et al. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12, 333–343.
- Cohen, E. E. et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib added to chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28, 3336–3343.
- Del Campo, J. M. et al. Effects of lapatinib monotherapy: results of a randomised phase II study in therapy-naive patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br. J. Cancer* 2011; 105, 618–627.

- Soulieres, D. et al. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22, 77–85.
- Markman B, Dienstmann R, Taberero J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway—beyond rapalogs. *Oncotarget* 2010;1:530- 43.
- Bruce, J. P. et al. Nasopharyngeal cancer: molecular landscape. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33, 3346–3355.
- Kim, H. R. et al. Mouse-human co-clinical trials demonstrate superior anti-tumour effects of buparlisib (BKM120) and cetuximab combination in squamous cell carcinoma of head and neck. *Br. J. Cancer* 2020; 123, 1720–1729.
- Erlich, R. B. et al. Preclinical evaluation of dual PI3K-mTOR inhibitors and histone deacetylase inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer* 2012; 106, 107–115.
- Ramanathan, R. K. et al. Phase 2 study of MK-2206, an allosteric inhibitor of AKT, as second-line therapy for advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a SWOG cooperative group trial (S1005). *Cancer* 2015; 121, 2193–2197.
- Xue, C. et al. Phase II study of sorafenib in combination with cisplatin and 5-fluorouracil to treat recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol.* ; 24, 1055–1061.
- Vassilakopoulou, M., Psyrris, A. & Argiris, A. Targeting angiogenesis in head and neck cancer. *Oral. Oncol.* 2015; 51, 409–415.
- Vigoda, M. et al. Functional proteomics of patient derived head and neck squamous cell carcinoma cells reveal novel applications of trametinib. *Cancer Biol. Ther.* 2022; 23, 310–318.
- Jiang, C. et al. Radiosensitizing effect of c-Met kinase inhibitor BPI-9016M in esophageal squamous cell carcinoma cells in vitro and in vivo. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9, 1799.
- Degirmenci, U., Wang, M. & Hu, J. Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy. *Cells* 2020; 9, 198.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015; 517, 576–582.
- Adkins, D. et al. Palbociclib and cetuximab in platinum-resistant and in cetuximab-resistant human papillomavirus-unrelated head and neck cancer: a multicentre, multigroup, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20, 1295–1305.

Kolorektal Kansere Moleküler Yaklaşım

Serap Arslan¹

Özet

Kolorektal kanser(KRK) yüksek morbidite ve mortalite oranları ile en sık gözlenen kanserlerden biridir. Teknolojik gelişmeler ve yapılan çalışmalar sonrasında hastalığın erken tanı alma oranları oldukça artmıştır. Bununla birlikte olguların önemli bir kısmı halen ileri evrede tanı almaktadır. Bu nedenle çalışmalar özellikle hastalığın moleküler patogenezi üzerine yoğunlaşmıştır. Kolorektal kanserler heterojen ve multifaktöriyel bir hastalık grubudur. KRK'ler familyal ve sporadik olmak üzere farklı formlarda ortaya çıkabilir. KRK gelişiminde rol oynayan; Kromozomal Kararsızlık (CIN) yolu, Mikrosatellit Kararsızlık (MSI) yolu ve CpG Adası Metilatör Fenotipi (CIMP) yolu olmak üzere üç farklı moleküler yolak tanımlanmıştır. Hastalık etiopatogenezinde çok sayıda genin etkili olduğu bir mekanizma söz konusudur. Hastalık ile ilişkili genler arasında özellikle *APC*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *TP53* ve *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2* gibi DNA yanlış eşleşme onarım genleri bu moleküler yollarda yer almaktadır. Kolorektal karsinogenezin moleküler temelini anlaşılmaması, hastalığın tanı, prognoz ve tedavisi açısından önemlidir. Dolayısıyla günümüzde klinikte kullanılan hastalık kılavuzlarında da bu genler yerini almıştır. Kılavuzlarda bu genlerdeki genetik değişikliklerin tespit edilebileceği moleküler yöntemler ve sonuca göre izlenecek algoritmalar ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. Bununla birlikte kolorektal kanserlerin moleküler mekanizmalarını aydınlatmaya ve kişiye özel hedefli tedavi yöntemleri üzerinde umut vaat eden çalışmalar devam etmektedir.

Epidemiyoloji

Kolorektal kanser (KRK) en yaygın görülen kanser tiplerindedir. Kanser nedeni ölümlerin başında yer almaktadır (Aykan vd., 2015; J. Shi vd., 2015). Global Kanser (GLOBOCAN) veri tabanına göre; dünya çapında tüm kanserli yeni olgularda %10 insidans oranı ile en sık görülen 3. kanser

1 Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Abd, Karabük/Türkiye. ORCID: 0000-0002-7112-5658, serkus76@gmail.com

tipidir. Tüm kanserden ölümlerde ise %9,4 ölüm oranı ile 2. sıradadır (Globocan, 2020).

Gastrointestinal sistem içinde görülen en yaygın malign kanser türüdür (Granados-Romero vd., 2017). Erkeklerde görülme oranı kadınlardan daha fazladır. Gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre 3-4 kat daha yüksek insidans oranı göstermektedir (Abedini vd., 2019).

Hastaların yaklaşık %40'ı erken evrede, %60'ı ileri evrede tanı almaktadır (Bakanlığı S, 2014; Granados-Romero vd., 2017). İleri evrelerde tespit edilen hastaların %25'i tam sırasında, %50'si ise takip sırasında gelişen metastazlar nedeniyle kaybedilmektedir (AYDIN vd., 2015; Kemeny vd., 1989). Kolon kanseri 5 yıllık sağ kalım oranı %90, rektal kanserlerde 5 yıllık sağ kalım oranı ise %89 olarak belirtilmiştir. Yakın bölge metastazlarında sağ kalım oranı %71, uzak bölge metastazlarında ise %14-15 olarak bildirilmektedir.

Etiyoloji

KRK, gelişimine çevresel ve genetik faktörlerin eşlik ettiği multifaktöriyel bir hastalıktır. Vakaların %60-65'i sporadik, %25'inde aile öyküsü, %5'inde ise genetik yatkınlık söz konusudur (Kuipers vd., 2015).

Etiyolojik faktörler arasında, yaş, cinsiyet, ırk ve etnik köken, polip öyküsü, yaşam tarzı ve kalıtsal faktörler yer alır. Sporadik KRK'de yaş önemli bir risk faktörüdür ve tanı alma yaşı 50 yaş ve üzeridir. Yaşla birlikte insidanda artış söz konusudur. İnsidans ve mortalite oranı ırk ve etnik kökene bağlı farklılık gösterir. Bu oranların Hispanik olmayan siyahlarda ve Kızılderililer/Alaska Yerlilerinde en yüksek, Asyalı Amerikalılar/Pasifik Adalılarında ise en düşük olduğu bildirilmektedir (Siegel, Jakobowski, Fedewa, Davis, & Azad, 2020). Yine tümör ve polip öyküsü KRK riskini 2-3 kat arttırmaktadır. Poliplerin çoğunluğu sağ kolon yerleşimlidir. Villöz veya tubülovillöz histolojiye sahip, yüksek dereceli displazi ve birden fazla büyük adenomatöz polip (>1-2 cm) bulduran bireylerde KRK riski artma eğilimindedir (Butterworth, Higgins, & Pharoah, 2006).

Familiyal adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCK) gibi kalıtsal polipozis sendromu taşıyan bireylerde KRK riski çok yüksektir. Bu kalıtsal hastalıklar erken yaşta ve daha şiddetli ortaya çıkmalarıyla karakterizedirler.

Histopatoloji

Histopatolojik olarak KRK olgularının %90'ı adenokarsinomlar, %10'u müsinöz karsinom ve %1,1'i taşlı yüzük hücreli karsinomlardır.

Adenokarsinomlar kolorektal mukozanın epitel hücrelerinden köken alır. Dünya sağlık örgütünün güncel sınıflandırmasında KRK'ların histolojik varyantları, müsinöz, taşlı yüzük hücreli, medüller, mikropapiller, tırtıklı kriproform komedo tip, adenoskuamöz, içsi hücreli ve farklılaşmamış olarak alt gruplara ayrılır. Bu tipler arasında müsinöz karsinom en yaygın görülen tipidir. Müsinöz karsinom genellikle sağ kolon yerleşimli ve Mikrosatellit instabilite (MSI) ve *BRAF*, *KRAS* ve *PIK3CA* genlerindeki varyantlar yüksek oranda gözlenir. Taşlı yüzük hücreli karsinom nadir bir histolojik alt tiptir, genellikle daha genç hastalarda ve sağ kolonda sık gözlenir. Kolorektal adenokarsinomların histopatolojik değerlendirilmesinde, %70'i orta diferansiye (Grade II), %10'u iyi diferansiye (Grade I) ve %20'si de kötü diferansiye (Grade III) olarak tanı alır (Fleming vd., 2012).

Tümör Lokalizasyonu

KRK'lerde tümör, yaklaşık %45-60'ı rektosigmoidal kolonda, %15-30'u çıkan kolon ve çekumda, %5-10'u transvers kolonda ve %10-15'i inen kolonda lokalizedir. Tüm kolon karsinomlarının %33-64'ünü sağ kolon tümörleri oluşturur. Sağ kolon tümörleri (proksimal) çoğunlukla ileri evre ve yüksek histopatolojik dereceli bir fenotipe sahiptir. Tümör metastazı sağ ve sol kolonda farklılık gösterebilir. Sağ kolon tümörleri peritona, sol kolon(distal) tümörleri ise karaciğer ve akciğere metastaz yapmaktadır. Olguların %3-6'sında birden fazla odaklı karsinomlar görülebilir (Stintzing, Tejpar, Gibbs, Thiebach ve Lenz, 2017).

KRK Tanı ve Evreleme

KRK klinik belirtileri lezyonun konumuna bağlıdır. Hastaların yaklaşık %30'u tıkanma veya perforasyon semptomları ile akut aşamada tanı alır. Kolon kanserli hastaların %25'i ve rektal kanserli hastaların %18'i ilk tanı anında metastatiktir. Kolorektal teşhisi konan hastaların yaklaşık %50-60'ında metastaz gelişir. Karaciğer, KRK hastalarında en yaygın metastaz lokalizasyonudur. Akciğer metastazı ise sıklıkla rektal kanserli hastalarda ortaya çıkar.

Kolorektal kanserlerin tanı ve evreleme değerlendirmesinde TNM ve Dukes evreleme sistemi kullanılır. Ayrıca Uluslararası Kolorektal Kanser Alt Tip Belirleme Konsorsiyumu (CRCSC), gen ekspresyon temelinde KRK moleküler alt tiplerini dört gruba ayırmaktadır. Kolorektal kanser moleküler alt tipleri (CMS); CMS1, CMS2, CMS3 ve CMS4 olarak sınıflandırılır. Olguların %14'ü CMS1, %37'si CMS2, %13'ü CMS3, %23'ü CMS4 ve %13'ü Miks evresinde tanı alır. CMS1 evresindeki KRK'ler proksimal yerleşimli, sıklıkla *BRAF* varyantları görülen, MSI-yüksek fenotipi ve iyi

prognostiktir. CMS2 evresindeki KRK'ler sol kolon yerleşimli, *APC*, *TP53*, *RAS* ve *EGFR* varyantları, *WNT* ve *MYC* sinyal aktivasyonu, mikrosatellit stabil fenotipli tümör ve iyi prognozludur. CMS3 evresinde metabolik düzensizlik ve *KRAS* varyantları yaygın gözlenir. CMS4 evresinde TGF- β sinyal yolağı aktivasyonu, invazyon, anjiyogenez ve kemoterapiye direnç söz konusudur ve kötü prognozludur (Guinney vd., 2015).

Kolorektal Kanserlerde Moleküler Patogenez

Kolorektal kanser, farklı moleküler mekanizmalara sahip heterojen bir hastalıktır. Kolorektal karsinomalarındaki genetik ve epigenetik değişiklikler, hücrel metabolizma, proliferasyon, farklılaşma, sağ kalım ve apoptozla ilgili hücrel sinyal yollarına etki eder. Kolorektal karsinogenezin moleküler temelini anlaşılmaması, KRK'nin hem prognozu hem de tedavisi açısından önemlidir.

Kolorektal kanser, normal mukozanın adenoma ve ardından karsinomaya dönüşmesine yol açan "Adenom-Karsinom Sekansı" olarak tanımlanan aşamalı bir dizi olayla gelişir. Bu dönüşüm süreci sonucu genomik kararsızlık ortaya çıkmaktadır. Bu aşamalı süreç, normal epitel dokudan displastik epitel dokuya sonrasında da çoklu klonal adenomatöz poliplerin karsinomaya dönüşümünü ifade eder. Bu süreçte bazı genlerdeki belirli genetik değişikliklerin sırasıyla birikimi söz konusudur.

Kolorektal kanserleri familial ve sporadik olmak üzere iki gruba ayırabiliriz. Familial kökenli olgular KRK'lerin %5'ini oluşturur (Burt R, Neklason D W., 2005). Kalıtsal polipozis sendromu taşıyan bireylerde KRK riski çok yüksektir. 40 yaş altındaki olguların tanısında ailesel kanser sendromları göz önünde bulundurulmalı ve familial köken açısından değerlendirilmeye alınmalıdır.

Familial Kolorektal Kanser Moleküler Patogenez

Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)

FAP, tipik olarak yüzlerce kolorektal polip gelişimi ile ilişkili, nadir görülen, otozomal dominant bir hastalıktır. Görülme sıklığı 1/12,000 ve tüm KRK'lerin yaklaşık %0.5-1'ini oluşturur. Hastalık iki farklı formda gözlenir; klasik ve attenüe (AFAP). Klasik form, daha erken yaşlarda ortaya çıkması, yüzün üzerinde polip görünümü, KRK gelişme riski %100 olması ve genellikle sol kolon yerleşimli olmasıyla karakterizedir. Attenüe formda ise polip sayısı yüzden azdır, yaşam boyu kanser riski daha düşüktür. 40 yaştan itibaren risk artar ve 80 yaş için risk %70 olarak bildirilmiştir. Olguların %25'inde *de novo* germline mutasyonlar gözlenir. Bu da bazı

olguların karakteristik otozomal dominant kalıtım modeli sergilemediğini göstermektedir.

FAP ve FAP varyantlarında, 5q21-q222de lokalize adenomatöz polipozis koli (APC) tümör baskılayıcı genindeki germline mutasyonlar hastalık patogenezinin temelini oluşturur. APC'nin 169 ve 1600. kodonlarındaki mutasyonlar klasik FAP fenotipine yol açar. Mutasyonlar erken stop kodonu oluşturarak işlevsiz bir protein ürünü oluşumuna neden olur. FAP vakalarının yaklaşık %80'inde ailede hastalık öyküsü vardır. Klasik ve attenüe form FAP olgularında genetik test seçimi ailede bilinen bir mutasyon olup olmadığına göre farklılık gösterir. Bilinen bir mutasyon varsa olgu ve risk altındaki tüm aile bireyleri bu mutasyon testine tabi tutulur. Eğer bilinen bir mutasyon yoksa APC geni için tüm gen analizi önerilir.

Kalıtısal Polipsiz Kolorektal Kanser (HNPCK)

Familyal KRK'lerin diğer önemli bir grubunu Hereditör nonpolipozis kolorektal kanserler oluşturur. Bütün KRK'lerin yaklaşık %4-6'sını oluşturan HNPCK, Lynch sendromu olarak da bilinir ve hastalık daha erken yaşta ortaya çıkar, özellikle sağ kolon yerleşimli (%60-70) ve müsinöz ve kötü differansiye kanser ile karakterizedir (Hampel H, vd, 2005). HNPCK'nın en belirgin özelliği yüzden fazla polip varlığı ve bu poliplerin genellikle proksimal kolonda yerleşik olmasıdır (Kuipers vd., 2015). Bu olgularda yaşam boyu KRK gelişme riski %70-80'dir ve bu risk 20 yaşından itibaren artar. HNPCK'li bir hastanın yaşam boyu endometriyal ve ovaryum kanseri geliştirme riski sırasıyla %54 ve %13,5 (Dunlop M G, vd, 1997). HNPCK tümörleri moleküler fenotip olarak genellikle yüksek derecede mikrosatellit instabilitesi (MSI-H) sergiler. Bu moleküler fenotip oluşumunda *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* gibi DNA yanlış eşleşme onarımında görevli genlerin germline mutasyonları rol oynar. Özellikle *MLH1* ve *MSH2* genlerindeki mutasyonlar daha sık gözlenir (Burt R, Neklason D W, 2005; de la Chapelle A, 2004). DNA yanlış eşleşme onarımında görevli olan genlerdeki genetik değişiklikler araştırılırken belli bir algoritmanın izlenmesi hem zaman hem de maliyet açısından daha efektif olacaktır. Bu nedenle önce *MLH1* ve *MSH2* taranmalı eğer bunlarda mutasyon bulunmazsa *MSH6* araştırılmalı, sonrasında da *PMS2* testi yapılmalıdır.

Sporadik KRK'lerin %10-15'i de MSI-H fenotipi sergiler. Sporadik MSI-H kolorektal kanserlerin çoğunda, *MLH1* geni promotör bölgesi hipermetilasyonu yoluyla susturulmuştur (Aaltonen L A, vd, 1993; Kinzler K W, Vogelstein B.,1996).

MYH-associated polyposis (MAP)

MYH-associated polyposis (MAP) çok sayıda adenomatöz polipin görüldüğü nadir, otozomal resesif kalıtılan ve attenüe FAP'a yol açan bir hastalıktır. Genellikle 45-59 yaş arasında tanı konulur. MAP'lı olguların yaklaşık %50'sinde KRK gelişme riski söz konusudur. MAP moleküler fenotipinden sorumlu genetik değişiklik MUTYH(MYH) geninde gözlenen mutasyonlardır (de la Chapelle A, 2004).

Hamartomatöz Poliposis Sendromları

Peutz-Jeghers sendromu (PJS), juvenile poliposis sendromu (JPS) ve Cowden hastalığının dahil olduğu Hamartomatous poliposis sendromları, 1/100.000 sıklıkta ve çok nadir gözlenen kalıtsal hastalıklardır.

Peutz-Jeghers sendromu (PJS), Peutz-Jeghers tipi hamartomatöz polipler ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Yaşam boyu bu hastaların %30'unda kolon kanseri ve %50'sinde de meme kanseri gelişme riski söz konusudur. PJS vakalarının yaklaşık %50'sinin, *STK11* geninin otozomal dominant germline mutasyonları nedeniyle meydana gelir (Ünlü M., 2019).

Juvenile poliposis sendromunda (JPS) yaşam boyu kolon kanseri riski %60 ve hastalar ayrıca mide, ince bağırsak ve pankreas kanseri geliştirme riski altındadır. JPS vakalarının yaklaşık %50'sinde, her ikisi de TGFβ sinyal yolağında yer alan *SMAD4* ve *BMPRIA* genlerinin otozomal dominant kalıtılan germline mutasyonları söz konusudur (Ünlü M., 2019).

Cowden hastalığı, otozomal dominant bir hastalıktır. Meme ve tiroid kanseri riski en çok Cowden hastalığında belirgindir ve hastaların %10'unda kolon kanseri gelişir. Cowden hastaların çoğunda *PTEN* geninin otozomal dominant germline mutasyonları tanımlanmıştır (Ünlü M., 2019).

Sporadik Kolorektal Kanser Moleküler Patogenezi

Kolorektal karsinogenez ile farklı gen mutasyonları ilişkilendirilmiştir. Bu genlerden özellikle *APC*, *KRAS* ve *p53*'ün, KRK'de oldukça büyük bir oranda genetik değişikliğe uğradığı bildirilmiştir (Smith vd., 2002). Fearon ve Vogelstein 1990 yılında, normal kolon dokularından KRK'nin aşamalı oluşumunu açıklamak için genetik bir model tanımlamışlardır. Bu modele göre KRK oluşumunda üç aşamalı olayın gerçekleşmesi gereklidir; 1) KRK, hücre çoğalmasını veya DNA hasarlarının onarımını düzenlemede önemli işlevlere sahip genlerdeki değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkar, 2) Birden fazla gende mutasyon oluşumu gerekli, 3) Tümörün biyolojik davranışının belirlenmesinden genetik değişikliklerin sırası ve birikimi

sorumludur. Bu süreç yaklaşık 10-15 yıllık bir zamanda aşamalı olarak gerçekleşir (Hisamuddin ve Yang, 2006).

Günümüzde, KRK gelişiminde Kromozomal Kararsızlık (CIN) yolağı, Mikrosatellit Kararsızlık (MSI) yolağı ve CpG Adası Metilatör Fenotipi (CIMP) yolağı olmak üzere üç farklı moleküler yolak tanımlanmıştır. Bazı tümörler birden fazla yolağın özelliklerini sergileyebilir (Goel vd., 2003).

Sporadik karsinogenez süreci adenokarsinom poliplerde *APC* geninde somatik mutasyon oluşumu ile başlar. *APC* mutasyonları tümörögenез ve invazyonda etkili genlerin over ekspresyonuna sebep olur. Sporadik KRK'lerin %80'inde *APC*'de genetik bir değişim söz konusudur. Bu değişim kromozomal instabiliteye sebep olur ve erken adenom evresi gelişir. Sonrasında *KRAS* ve *PI3K* genindeki somatik değişimler ise MAPK yolağının aktive ederek hücre proliferasyonuna sebep olur. Bu aşamada hücreler geç adenom evresine geçiş gösterir. Bu evrede *APC* mutant adeno poliplerde *KRAS* mutant varyantları ortaya çıkar. Klonal hücrelerde son aşama olarak displazi evresinde oluşan *APC/KRAS* mutasyonuna ek olarak *TP53* ve *DCC* geninde değişimler ortaya çıkar (Ewing, Hurley, Josephides, & Millar, 2014). Bir tümör baskılayıcı gen olan *TP53*'de fonksiyon kaybı mutasyonları hücrenin kontrolsüz büyümesi ile sonuçlanır. Bu aşamalı karsinogenez uzun yıllar sonra KRK ortaya çıkmasına neden olur (Mármol, Sánchez-de-Diego, Pradilla Dieste, Cerrada, & Rodriguez Yoldi, 2017).

Sporadik KRK'lerde görülen diğer bir moleküler mekanizma *PIK3CA*'nın aktivasyon artışına neden olan mutasyonlardır. *PIK3CA* 3q26.3'te lokalizedir ve KRK olgularının %30-35'inde bu mutasyonlar gözlenir. *PIK3CA* Akt/mTOR yolağında Akt'in upstreaminde yer alır ve ATP fosforilasyonu ile Akt tirozin kinazı aktive eder. Ancak *PIK3CA*'nın sürekli aktive olmasına neden olan mutasyonlar sonucu, uyarı olmaksızın Akt aktivasyonu ve kontrolsüz hücre proliferasyonu ortaya çıkar (Tükün A, Akay Gümüş G., 2016).

Kromozomal instabilite yolağı (CIN)

KRK'deki genomik dengesizliğin en sık gözlenen sebebi kromozomal kararsızlıktır. Sporadik KRK'nin %85'inde kromozomal instabilite saptanmaktadır. Bu durum, kromozom kopya sayısındaki yapısal değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Kolorektal karsinogenez sürecinde etkili genleri barındıran bütün kromozomların veya kromozomal bölgelerin kazanımı veya kaybı ile karakterizedir. CIN kromozom segregasyonu, telomer disfonksiyonu ve DNA hasarına yanıtta ortaya çıkan değişiklikler sonucu hücresel fonksiyonlarda görevli *APC*, *KRAS*, *TP53* ve *PI3K* gibi önemli genleri etkiler. Bunun sonucunda da kromozom sayısında bir dengesizlik

oluşturan anöploidi, kromozomal genomik amplifikasyonlar ve yüksek oranda heterozigozite kaybı (LOH) frekansı ortaya çıkar (Pino & Chung, 2010).

Kromozomal instabilite yolağında etkili olan, 7., 8q, 13q, 20. ve X kromozomlarında geniş amplifikasyonlar ve 1., 4., 5., 8p, 14q, 15q, 17p, 18., 20p ve 22q. kromozomlarda geniş delesyonlar tanımlanmıştır. Aynı zamanda, *VEGF*, *MYC*, *MET*, *LYN*, *PTEN* gibi karsinogenez sürecinde önemli olan genleri içeren bölgelerde kazançlar veya kayıplar bildirilmiştir. Ayrıca 1., 5., 8., 17. ve 18. kromozomlarda yüksek allel kaybı sıklığı gözlenebilir (%46-78). Bunlar arasında kromozom 18'de sıklıkla tüm kromozom kaybı görülürken, diğer kromozomlar ağırlıklı olarak kısmi kayıptan etkilenir. Bütün bu genomik değişikliklerin ardışık olarak meydana gelmesi, onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde mutasyonların birikimi olarak karşımıza çıkar. Tek gen değişiklikleri açısından *APC* ve *KRAS* genlerindeki varyantlar en sık gözlenenlerdir (J.-Y. Wang vd., 2006).

KRAS, 21 kDa'lık bir membran bağlı bir protoonkogendir. Bu genin aktivasyonuna sebep olan *KRAS* mutasyonları KRK'lerin %30-60'ında gözlenir. *KRAS*'ın, *BCL-2*, *H2AFZ*, *RAP1B*, *TBX19*, *E2F4* ve *MMP1* gibi down regüle hedef genlerin aktivasyonu yoluyla adenomdan karsinomaya geçişte önemli bir rol oynayabileceği tahmin edilmektedir. Ras-MAPKinaz sinyal yolağında yer alan *KRAS* geninde ortaya çıkan genomik değişiklik, genin GTPaz aktivitesi nedeniyle sürekli aktif formda kalmasına sebep olur. Aktive edici mutasyonların %90'dan fazlası, *KRAS* geni ekzon 2'in 12. ve 13. kodonlarında bulunur. Kodon 12'deki mutasyonlar, kodon 13'teki mutasyonlardan daha onkogenik bir fenotip gösterir; kodon 13 mutasyonlarının adenom-karsinom geçişinde daha fazla rol oynadığını düşündürürken; kodon 12 mutasyonları ise KRK tümör hücrelerinin lokal invazyon ve metastaza uğramasına yol açar. Ras yolağının aktivasyonu, hücrel büyüme, farklılaşmayı, sağ kalımı, apoptozu ve proliferasyonu gibi çoklu hücrel yolları etkiler (Brink vd., 2003).

Sporadik KRK'in %20-50'sinde 5q kromozomunun allelik kaybı bildirilmiştir. Kromozom 5'in uzun kolunda iki önemli gen bulunur; bunlar *APC* ve *MCC* genleridir. Somatik *APC* varyantları, KRK'nin %60-80'inde ve ayrıca kolorektal adenomların çoğunluğunda görülmekte olup, bu da *APC*'de ortaya çıkan varyantların KRK tümörögenез sürecinde erken bir olay olduğunu desteklemektedir. *APC*, mikrotübüllerin düzenlenmesinde görevli önemli bir tümör baskılayıcı gendir. Kanonik Wnt/ β -katenin sinyal yolağı KRK oluşumunda etkili olan en önemli yollardan biridir. Bu yolda yer alan *APC*'nin fonksiyon kaybı için her iki allelin de kaybı gereklidir (Kolligs,

Bommer, & Göke, 2002). Fonksiyonel olmayan güdük bir proteine yol açan varyantlar, kolorektal tümör oluşumunu tetikleyen bir dizi genin düzensiz ekspresyonuna neden olur (Ewing vd., 2014).

MCC geni 5q21'de lokalizedir. DNA hasarına yanıtta görevli bir hücre döngüsü regülatör proteindir. Genellikle KRK'de *MCC* geninin promotör bölgesi hipermetilasyona uğrar ve genin ifadesi susturulur. *MCC*'nin *APC*'den bağımsız olarak Wnt/ β -katenin sinyal yolunu inhibe edebileceği ileri sürülmektedir (Fukuyama vd., 2008).

Kolorektal kanserde en önemli ve etkili hücre içi sinyal yolağı Wnt/ β -katenin sinyal yolağıdır. Bu sinyal yolağı KRK'de karsinogenez sürecinin hem başlatılması hem de ilerlemesinde etkindir. Yoldaki APC fonksiyon kaybı dışında, Wnt aktivasyonu, β -katenin varyantları, *AXIN1* ve *AXIN2*'deki varyantlar veya TCF-4 transkripsiyon faktöründe aktive edici mutasyonlar gibi moleküler mekanizmalar KRK oluşumu ve gelişiminde gözlenen değişimlerdir (Behrens, 2005).

KRK'de önemli olan genlerden biri de bir tümör baskılayıcı olarak fonksiyon gören ve 17p'de lokalize *TP53* genidir. *TP53*, hücre döngüsü kontrol noktasında, apoptoz, yaşlanma, otofaji ve hücre metabolizmasında rol oynayan bir dizi geni aktive eden, tümör baskılayıcı aktiviteye sahip bir transkripsiyon faktörüdür. Genomik stabilitenin korunmasında oldukça önemli bir genidir. Bu genin yer aldığı kromozomal bölgedeki 17p kayıpları KRK'nin %75'inde gözlenir. *TP53*'ü içeren segmental kayıpların KRK gelişimindeki aşamalı süreç içerisinde daha geç aşamalarda ortaya çıkan bir genetik değişiklik olduğu düşünülmektedir. KRK'de, 17p'nin allelik kaybı, genellikle ikinci alleldeki p53'teki mutasyonlarla ilişkilidir ve bunun adenomun karsinomaya geçişine aracılık edebileceği öngörülmektedir (Green & Kroemer, 2009).

Kromozom 18'in uzun kolu, *DCC*, *SMAD2* ve *SMAD4* gibi tümör baskılayıcı genleri içerir. KRK olgularının %50-70'inde 18q'da LOH gözlenir ve bu durum KRK evre II ve III'de kötü prognozun bir göstergesidir. *DCC*, hücre adezyonu migrasyonu ve apoptozun düzenlenmesinde rol oynar. Smad proteinleri, TGF- β sinyal yolağında yer alan transkripsiyon faktörleridir. *SMAD4* ekspresyon kaybı, kötü prognoz ve ileri evre KRK ile ilişkilidir. Smad proteinleri, *c-myc*, *CBEA1*, *FLRF* gibi hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler (Wei Wang vd., 2010).

Mikrosatellit instabilitesi (MSI)

Mikrosatellitler, tüm genom üzerine yayılan ve tekrarlayan özelliklerinden dolayı replikasyon sırasında hatalara yatkın olan kısa tekrar nükleotid

dizileridir. DNA yanlış eşleşme onarım (MMR) sistemi, DNA replikasyonu sırasında meydana gelen hataları tanır ve onarır. Mikrosatellitlerin kararsızlığı, MMR sisteminin bu hataları düzeltememesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Mikrosatellit kararsızlığı sergileyen tümörler, sitogenetik olarak normal bir karyotip sergiler. Mikrosatellit kararsızlığının sebep olduğu tümörögenез mekanizması, somatik mutasyon veya anormal metilasyon yoluyla MMR'den sorumlu genlerin inaktivasyonunu içerir. MMR'den sorumlu genlerdeki fonksiyon kayıpları sonucunda hatanın onarılamaması, mikrosatellitlerin boyutunu değiştirir. Boyutu değişen mikrosatellitler bir genin ekzonik bölgesi içinde yer alıyorsa, genin fonksiyonunda veya ekspresyonunda değişikliğe yol açabileceğinden önemlidir. Tanımlanan MMR sistemi genleri arasında *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *MLH3*, *MSH3*, *PMS1* ve *Exo1* bulunur. Sporadik MSI-yüksek KRK fenotipi, genellikle *MLH1*'in hipermetilasyon yoluyla susturulmasından kaynaklanır (Al-Sohaily vd., 2012). Sporadik olguların yaklaşık %15'inin MMR genlerindeki mutasyonlardan kaynaklı olduğu ve yaş, kadın cinsiyeti ve bu tümörlerin proksimal dağılımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Jass, 2004).

Mikrosatellit instabilitesi DNA onarım sisteminin bozulması ile hücrede mutasyon birikimine sebep olur. MSI gelişiminde %60 *MSH2* ve %30 *MLH1* mutasyonları gözlenir. *MLH3*, *MSH6*, *PMS1* ve *PMS2* genlerinde oluşan mutasyonlar da MSI patogenezinde rol oynar. Sporadik KRK'lerin %15, HNPCK'lerin %95'inde MSI gözlenir. Sporadik ya da familial KRK ayırımında MSI belirteçleri tanı koymada yardımcıdır. Günümüzde Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute-NCI) MSI'nin tanımlanması için beş mikrosatellit lokusunun incelenmesini önermektedir. Bu lokuslar, iki mononükleotid tekrarı olan BAT25 ve BAT26 ve üç dinükleotid tekrarı olan D5S346, D2S123 ve D17S250'den oluşur. Bu lokuslardan bir tanesinde instabilite saptanması durumunda tümör MSI-düşük(MSI-L) instabilite olarak değerlendirilir. Birden fazla lokusta instabilite saptanan tümörler ise MSI-yüksek (MSI-H) olarak tanımlanır. Lokuslarda herhangi bir instabilite saptanmadığı durumlarda stabil tümör fenotipi olarak değerlendirilir. MSI düşük fenotipli tümörler, stabil tümörler ile karşılaştırıldığında daha kötü hasta sağ kalımı ile ilişkilidir (Kohonen-Corish vd., 2005).

Sporadik KRK'de MSI-yüksek fenotipe sahip tümörler kadınlarda daha yaygındır ve ağırlıklı olarak sağ kolonda bulunurlar. MSI yüksek tümörlerin olumsuz patolojik özelliklerine rağmen, genel sağ kalımda iyi prognoz sergiler (Jass, 2004). Mikrosatellit instabilitesi-yüksek tümörler, daha az LOH gösterme eğiliminde olup *K-RAS* ve *p53*'te daha az mutasyona sahiptirler. *BRAF* V600E varyantları sıklıkla sporadik MSI-yüksek KRK'de görülür. KRK'nin %90'ında, *TGFβRII* geninde fonksiyon kaybı ve MSI gözlenir.

TGF β -II sinyal iletimi, hücresel çoğalmayı inhibe eder ve bu nedenle gen işlevindeki değişiklikler, MSI karsinogenezinde olası mekanizmalardan biridir (Al-Sohaily et al., 2012).

BRAF varyantları MSI-düşük %4 ve MSI-yüksek tümörlerin % 40'ında görülür. Bunlar içerisinde V600E (Val600Glu) varyantı en yaygın gözlenen varyanttır. Sporadik KRK %10'unda V600E varyantı gözlenir ve kötü prognostiktir. Bu varyant Lynch sendromu ile sporadik KRK ayırımında kullanılır.

CpG adası metilasyon fenotipi (CIMP)

Epigenetik değişiklikler, DNA dizisini değiştirmediğinden gen ekspresyonundaki veya işlevindeki değişiklikleri ifade eder. İnsanlarda epigenetik değişiklikler genellikle DNA metilasyonu veya histon modifikasyonları yoluyla meydana gelir. Gen promotör bölgesinin metilasyonu genin susturulmasıyla sonuçlanır. Bu fenomen tümör baskılayıcı genlerin fonksiyon kaybı için alternatif bir mekanizma olarak karşımıza çıkar. Kolorektal karsinogenezde yer alan *APC*, *MCC*, *MLH1*, *MGMT* gibi tümör baskılayıcı genlerin, DNA hipermetilasyonu ile susturulduğu bildirilmektedir. Bu mekanizmaya verilebilecek en bilinen örnek, sporadik MSI-yüksek KRK'de *MLH1*'in hipermetilasyon yoluyla susturulmasıdır (Wong, Hawkins, & Ward, 2007).

CIMP'de, birden fazla genin eş zamanlı hipermetilasyonu söz konusudur. KRK'de tümörler CIMP yüksek ve düşük fenotip şeklinde değerlendirilir. CIMP yüksek KRK, sporadik KRK'nin %15-20'sini oluşturur, kadınlarda ve yaşlı hastalarda daha sık görülür. Özellikle proksimal yerleşim daha yaygındır. Patolojik olarak, CIMP-yüksek tümörler genellikle kötü diferansiye, müsinöz veya taşlı halka histolojisi gösterir, MSI ve *BRAF* mutasyonu içerir (Weisenberger vd., 2006).

KOLOREKTAL KANSERLERDE TANI VE TEDAVİ

İleri evre ve metastatik KRK hastalarında tedavi seçimi, tedavinin hedefleri, önceki tedavinin türü ve zamanlaması, tümörün mutasyon profili ve ilaçların farklı toksisite profillerinin dikkate alınmasına dayanır. Hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılan kılavuzlarda spesifik rejimler, başlangıç tedavisi, ilk progresyondan sonraki terapi veya ikinci progresyondan sonraki terapi ile ilgili olup olmamalarına göre belirlenmiştir.

Sistemik Tedavi için Biyobelirteçler

Kolorektal kanserlerin moleküler takibinde NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzu kullanılmaktadır. İleri evre veya metastatik KRK (mKRK) tedavisi için hedefe yönelik tedavinin rolü giderek

daha belirgin hale geldikçe, NCCN kılavuzu biyobelirteç testine ilişkin tavsiyelerini genişletmiştir.

KRAS ve NRAS Mutasyonları

RAS/RAF/MEK/ERK'nin MAPK sinyal yolu, EGFR'nin downstreaminde yer alır. Bu yolun bileşenlerindeki mutasyonların güçlü negatif prediktif belirteçler olduğu ve terapilerin etkililiğini engellediği tespit edilmiştir. Özellikle *KRAS* ve *NRAS* ekzon 2 kodon 12-13 varyantları mutant olan vakalarda hedefe yönelik bir tirozin kinaz inhibitörü olan cetuximab/panitumumab kullanılması önerilmez. Çünkü *KRAS* veya *NRAS* genlerinin 2, 3 veya 4. ekzonlarındaki mutasyon cetuximab veya panitumumab tedavisine yanıtta duyarlı değildir. Evre I, II, III anti-EGFR ajanlar etkili olmadığı için erken evrelerde RAS profili taranması önerilmez. Günümüzde rutin KRK tanı ve tedavisinde NCCN kılavuzuna göre bütün metastatik KRK (mKRK) hastalarında *KRAS* ve *NRAS* mutasyonlarının taranması önerilmektedir (Amado RG, vd., 2008; Sorich MJ, vd., 2015).

BRAF V600E Mutasyonları

Yüksek derecede mikrosatellit instabilitesi gösteren tümörlerin çoğunda *BRAF* mutasyonları saptanır. MSI fenotipli olgularda sporadik ve familial ayrımı yapabilmek için *BRAF* mutasyon analizi önerilmektedir. *BRAF* mutasyonları arasında üç varyant sık gözlenir; ekzon 11'de kodon 468, ekzon 15'te kodon 600 ve kodon 596 varyantları, *KRAS* ve *NRAS*'taki mutasyonlar, EGFR inhibitörlerine duyarsız olduğu için, RAS açısından wild tip içeren birçok tümörde setuksimab veya panitumumaba yanıtı öngören olası ek biyobelirteçler olarak RAS'ın downstreaminde yer alan genler üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. KRK'lerin yaklaşık %5 -9'unda, *BRAF* geninde spesifik bir mutasyon olan V600E varyantı gözlenir. *BRAF* V600E varyantının *BRAF* hedefli tedavi için güçlü bir prediktif ve prognostik belirteç olduğu kanıtlanmıştır. NCCN kılavuzu, evre IV KRK'li hastalarda tümör dokusundan (primer tümör veya metastaz) *BRAF* genotiplemesini önerir (Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA, 2009; Van Cutsem E. vd., 2011).

HER2 Amplifikasyonu/Overekspresyonu

HER2, *EGFR* ile aynı sinyal kinaz reseptörleri ailesinin bir üyesidir ve meme kanserinde hem ileri evre hem de adjuvan tedavi için hedefe yönelik tedavi stratejisi olarak başarılı olmuştur. *HER2*, KRK'de nadiren amplifiye/over eksprese edilir. KRK'li olguların yaklaşık %3'ünde görülür, ancak prevalansı RAS/*BRAF*-non mutant tümörlerde daha yüksektir (%5-14) (Sartore-Bianchi A. vd., 2016; Sartore-Bianchi A. vd., 2019). *HER2*-hedefli tedaviler, *RAS/BRAF* wild tip ve *HER2* over ekspresyonuna sahip tümörleri

olan hastalarda alternatif tedavi seçenekleri olarak önerilmektedir. NCCN kılavuzları, mKRK'li hastalar için *HER2* amplifikasyonlarının test edilmesini önermektedir. Tümörün bir *KRAS/NRAS* veya *BRAF* mutasyonuna sahip olduğu biliniyorsa *HER2* testi endike değildir. *HER2*-hedefli tedaviler üzerine araştırma çalışmaları devam etmektedir.

MSI/MMR Durumu

NCCN kılavuzuna göre yeni tanı almış bütün hastalara MSI/MMR testi yapılmalıdır. Familial ve sporadik vakaların ayırımında bu test önemlidir. MMR veya MSI testi, evre II hastalar için adjuvan tedavi kararları konusunda bilgi vermeye yardımcı olabilir. Vakaların büyük çoğunluğunda *MLH1* ekspresyon yokluğunda *BRAF* V600E mutasyonunun varlığı, Lynch sendromu (LS) tanısını dışlar. *BRAF* V600E mutasyonunun veya *MLH1* promotör metilasyonunun varlığı, sporadik kanser ile uyumludur.

Rezeke edilmiş, metastatik olmayan kolon kanseri olan hastalarda adjuvan tedavi seçenekleri hastalığın evresine bağlıdır. Evre I tanısı alan KRK hastaları ve evre II tanısı alan ve MSI-yüksek [MSI-H] olan olgularda herhangi bir adjuvan tedavi uygulanmaz. MSI durumu, evre II hastalarda adjuvan kemoterapi kullanılıp kullanılmayacağına karar verirken dikkate alınması gereken önemli bir bilgidir. Lynch sendromlu bireyleri belirlemek, metastatik KRK hastalarında immünoterapi kullanımını belirlemek ve evre II hastalar için tedavi seçeneğini karar vermek üzere kişisel kolon veya rektum kanseri öyküsü olan tüm hastalar için MMR veya MSI testi önerilir.

NTRK Füzyonları

Nörotrofik tirozin reseptör kinaz (NTRK) füzyonları, kolorektal karsinomlarda son derece nadir gözlenen moleküler değişikliklerdir. Genel insidansı yaklaşık %0,35'tir. NTRK inhibitörleri NTRK füzyon olgularında aktivite gösterirken NTRK mutasyonlarında etkin değildir (Drilon A, vd., 2018).

Tümör Mutasyon Yüklü (TMB)

Solid tümörlerde TMB, tümör genomunun belirli bir kodlama alanı içindeki somatik kodlama mutasyonlarının toplam miktarını ölçer. Bu analiz için yeni nesil dizileme (NGS) teknikleri kullanılabilir. TMB immünoterapiye yanıt için potansiyel bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Pembrolizumab, önceki tedaviyi takiben ilerlemiş ve tatmin edici alternatif tedavi seçenekleri olmayan, rezeke edilemeyen veya metastatik, TMB-yüksek (TMB-H) solid tümörleri olan hastalar için FDA onayı almış bir hedefe yönelik ajandır (U.S. Food & Drug Administration, 2020). Kolorektal kanser popülasyonundaki

sınırlı verilere dayanarak, NCCN kılavuzu şu anda TMB biyobelirteç testini önermemektedir.

Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserlerde klinikte kullanılan prognostik faktörler arasında, yaş, perinöral invazyon, tümörün evresi, histolojik tip, metastaz durumu, metastatik KRK'de *KRAS*, *NRAS* ve *BRAF* varyantları, MSI ve MMR profili, CEA ve CA 19-9 serum seviyesi, tümör yükü sayılabilir.

Evre II veya III KRK'li hastalarda adjuvan tedavi ile ilgili kararlara yardımcı olmak için prognostik ve prediktif bilgiler sağlama umuduyla yeni analiz yöntemleeri geliştirilmiştir.

Oncotype DX kolon kanseri analizi, düşük, orta veya yüksek nüks olasılığının prognostik bir sınıflandırıcısı olarak yedi nüks riski geninin ve beş referans geninin ekspresyon seviyesini ölçerek hastalığın prognozu hakkında bilgi sağlar (O'Connell MJ. vd., 2010).

Yeni geliştirilen moleküler testlerden bir diğeri de ColDx analizi, nüks riski yüksek olan evre II kolon kanseri olan hastaları belirlemek için 634 prob kullanan mikrodizin(mikroarray) tabanlı bir çoklu gen testidir (Kennedy RD, vd.,2011). Kanser İmmünoterapi Derneği liderliğindeki uluslararası bir çalışmada, özel bir yazılım tarafından tümör numunesinin önceden belirlenmiş bölgelerinde CD3+ ve CD8+ immün hücre yoğunluklarının yüzdelikleri olarak bildirilen bir skorum sistemi olan Immunoscore oluşturulmuştur. Böylece evre III olan hastalarda prognostik değerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada, en yüksek İmmün skora sahip hastaların en düşük nüks riskini gösterdiği bildirilmiştir (Mlecnik B, vd., 2020).

Son yıllarda KRK'li hastalarda tedaviye yanıtta, prognoz ve progresyonda ve erken tanıda likit biyopsi olarak adlandırılan non-invaziv bir yaklaşım geliştirilmiştir. Tümör hücreleri, dolaşımdaki DNA (ctDNA) ve hücre dışı vezikülleri (özellikle eksozomlar) olmak üzere iki tip hücreyi dolaşıma aktarır. Bunlardan cftDNA tümör hücreleri tarafından apoptoz, nekroz ve daha az ölçüde aktif salgılama ile kan dolaşımına bırakılır. Fragmente olmuş apoptotik tümör hücreleri, kanda ctDNA'nın en önemli kaynağıdır. Eksozomlar ise DNA RNA ve protein içeren fragmente olmamış nükleik asit parçalarıdır. ctDNA ölü tümör hücreleri içerirken eksozomlar canlı tümör hücreleri barındırır.

Ameliyat sonrası sirküler tümör DNA (ctDNA), evre I-III kolon kanserinde yüksek nüks riskinin bir belirteci olarak incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda hem ameliyattan sonra hem de adjuvan kemoterapi sonrasında

cftDNA pozitif olgularda nüks oranının negatif olgulara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Reinert T, vd., 2019). *KRAS* ile mutant dolaşımdaki tümör DNA'sının saptanmasının, hem uygun bir tedavi stratejisinin belirlenmesinde, hem de tedavi direncini değerlendirmede büyük önem taşıdığı bildirilmektedir. Bu testlerden elde edilen bilgiler, diğer risk faktörlerine göre nüks riski hakkında daha fazla bilgi verebilir, ancak bu yeni testler ile ilgili yeterli veri olmadığından rutin klinikte kullanılması henüz önerilmemektedir. Bununla birlikte kolorektal kanserlerin tedavisinde bu testler umut vaat etmektedir.

SONUÇ

Kolorektal kanserler üzerine yapılan çok sayıdaki çalışmalar moleküler patogenezin anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Bu bağlamda özellikle altta yatan moleküler yolların ve ilişkili genlerdeki genetik ve epigenetik değişikliklerin aydınlatılması önem arz etmektedir. Bu sayede yeni tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlanabilir. Kolorektal erken tanısında, prognozun belirlenmesinde, tedaviye yanıtın öngörülmesinde biyobelirteç olabilecek moleküllerin araştırıldığı moleküler temelli çalışmaların, tedavide bu moleküllerin etkin ve etkili bir şekilde kullanılması hedeflenmektedir. Biyobelirteçler ve tarama programlarının etkili kullanımı sayesinde semptomatik ya da asemptomatik yüksek riskli bireyler tanımlanabilir ve erken tanı şansı arttırılabilir. Ayrıca ileri evre ve metastatik olgularda geliştirilen biyobelirteçler ile alternatif tedavi stratejileri uygulanarak sağ kalım sürelerinde önemli oranda iyileşmeler sağlanabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Aaltonen L A, Peltomäki P, Leach F S, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*.260(5109):812–816,1993.
- ABEDINI, Paria, et al. Expression analysis of circulating plasma long noncoding RNAs in colorectal cancer: The relevance of lncRNAs ATB and CCAT1 as potential clinical hallmarks. *Journal of cellular physiology*, 2019, 234.12: 22028-22033.
- Al-Sohaily, S., Biankin, A., Leong, R., Kohonen-Corish, M., & Warusavitarne, J. Molecular pathways in colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 27(9), 1423-1431, 2012.
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*; 26:1626-1634, 2008.
- AYDIN, İbrahim, et al. Kolorektal kanser nedeniyle opere ettiğimiz hastaların değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 16.2: 102-109.
- Bakanlığı, S.. KOLOREKTAL KANSER TARAMALARI DEĞERLENDİRME RAPORLARI. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014.
- Behrens, J. The role of the Wnt signalling pathway in colorectal tumorigenesis. In: Portland Press Ltd., 2005.
- BRINK, Mirian, et al. K-ras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Carcinogenesis*, 2003, 24.4: 703-710.
- Burt R, Neklason D W. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology*. 128(6):1696–1716, 2005.
- Butterworth, A. S., Higgins, J. P., & Pharoah, P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *European journal of cancer*, 42(2), 216-227, 2006.
- de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):769–780.
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378:731-739, 2004.
- Dunlop M G, Farrington S M, Carothers A D, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet*;6(1):105–110, 1997.
- Green, D. R., & Kroemer, G.. Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53. *Nature*, 458(7242), 1127-1130, 2009.
- Fearon, E. R., & Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *cell*, 61(5), 759-767, 1990.

- Fleming, M., Ravula, S., Tatishchev, S. F., & Wang, H. L. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *Journal of gastrointestinal oncology*, 3(3), 153, 2012.
- FUKUYAMA, Ryuichi, et al. Mutated in colorectal cancer, a putative tumor suppressor for serrated colorectal cancer, selectively represses β -catenin-dependent transcription. *Oncogene*, 2008, 27.46: 6044-6055.
- GOEL, Ajay, et al. Characterization of sporadic colon cancer by patterns of genomic instability. *Cancer research*, 2003, 63.7: 1608-1614.
- GRANADOS-ROMERO, Juan José, et al. Colorectal cancer: a review. *Int J Res Med Sci*, 2017, 5.11: 4667.
- Ewing, I., Hurley, J. J., Josephides, E., & Millar, A. The molecular genetics of colorectal cancer. *Frontline gastroenterology*, 5(1), 26-30, 2014.
- GUINNEY, Justin, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature medicine*, 2015, 21.11: 1350-1356.
- Hampel H, Stephens J A, Pukkala E, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology*;129(2):415-421, 2005.
- Hisamuddin, I. M., & Yang, V. W. Molecular genetics of colorectal cancer: an overview. *Current colorectal cancer reports*, 2(2), 53-59, 2006.
- Jass, J. R. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *Familial cancer*, 3(2), 93-100, 2004.
- Kemeny, N., Niedzwiecki, D., Shurgot, B., & Oderman, P. Prognostic variables in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. Importance of medical assessment of liver involvement. *Cancer*, 63(4), 742-747, 1989.
- Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol*; 29:4620-4626, 2011.
- Kinzler K W, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*;87(2):159-170, 1996.
- KOHONEN-CORISH, Maija RJ, et al. Low microsatellite instability is associated with poor prognosis in stage C colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23.10: 2318-2324.
- Kolligs, F. T., Bommer, G., & Göke, B. Wnt/beta-catenin/tcf signaling: a critical pathway in gastrointestinal tumorigenesis. *Digestion*, 66(3), 131-144, 2002.
- KUIPERS, Ernst J., et al. Colorectal cancer. *Nature reviews. Disease primers*, 2015, 1: 15065-15065.
- Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Pradilla Dieste, A., Cerrada, E., & Rodríguez Yoldi, M. J. Colorectal carcinoma: a general overview and future pers-

- pectives in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, 18(1), 197, 2017.
- Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, et al. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2020: JCO1903205.
- O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010; 28:3937-3944.
- Pino, M. S., & Chung, D. C. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2059-2072, 2010.
- Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* 2019; 5:1124-1131.
- Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:738-746.
- Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2019.
- SIEGEL, Rebecca L., et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2020, 70.3: 145-164.
- Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26:13-21.
- Stintzing, S., Tejpar, S., Gibbs, P., Thiebach, L., & Lenz, H.-J. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *European journal of cancer*, 84, 69-80, 2017.
- The Global Cancer Observatory - GLOBOCAN, December 2020.
- Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:98-99.
- Tükün A., Akay G. G. *Kanser Genetiği*. (Ed) Dündar M. *Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları*, 2016, 561-572.
- U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2020.

- Ünlü M. Kolorektal polipozis sendromları: Yeni sınıflama. Özdamar ŞO, editör. Gastrointestinal Patolojide Yenilikler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.94-102.
- WANG, Jaw-Yuan, et al. Molecular mechanisms underlying the tumorigenesis of colorectal adenomas: correlation to activated K-ras oncogene. *Oncology reports*, 2006, 16.6: 1245-1252.
- WANG, Wei, et al. Prognostic values of chromosome 18q microsatellite alterations in stage II colonic carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2010, 16.47: 6026.
- WEISENBERGER, Daniel J., et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nature genetics*, 2006, 38.7: 787-793.
- Wong, J. J. L., Hawkins, N. J., & Ward, R. L. Colorectal cancer: a model for epigenetic tumorigenesis. *Gut*, 56(1), 140-148, 2007.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29:2011-2019.

Akciğer Kanserinde Güncel Genetik Algoritma ve Tedavi Seçenekleri

Serap Arslan¹

Özet

Kanserin moleküler özelliklerinin anlaşılmasına başlamasıyla birlikte çalışmalar hedefe yönelik tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Akciğer kanseri ile ilgili yapılan hücresel ve moleküler mekanizma çalışmaları sayesinde hastalığın epidemiyolojisi, prognozu, tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Akciğer kanseri dünyada %11,4 insidans ve %18 mortalite oranıyla en yaygın görülen kanser tiplerinden biridir. Akciğer kanseri etiyojisinde sigara, yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, genetik ve immünolojik faktörler de etiyojik faktörler arasında yer almaktadır. Akciğer kanseri biyolojisi, tedavisi ve prognozuna göre başlıca küçük hücreli (%15) ve küçük hücreli dışı (%85) olmak üzere iki ana sınıfa ayrılır.

Akciğer kanseri gelişiminde onkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu en önemli genetik etkidir. Akciğer adenokarsinomlarında günümüzde kullanılan onaylı ajanlarla hedeflenebilir değişiklikler, EGFR, ALK, BRAF, RET, NTRK1-2-3, ROS1, MET, ERBB2 ve KRAS gibi genlerdeki nokta mutasyonları, in-frame delesyonlar, splice varyantları ve translokasyonları içerir.

NCCN KHDAK Paneli, metastatik KHDAK'li uygun hastalar için moleküler testler önermektedir. Klinik kılavuzlar tüm ileri evre veya metastatik akciğer adenokarsinomlarında *EGFR-ALK-ROS* panelinin klinisyen tarafından istenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Hedefe yönelik tedavi alan olgularda sağ kalım oranı daha uzundur. Özellikle *EGFR* E19 del, L858R mutasyonu, *ALK* ve *ROS* yeniden düzenlenmelerinde TKI karşı yanıt söz konusudur. Tedavi sonrası hastalarda direnç gelişebilir. Hedefe yönelik tedavilerde bu direnç mekanizmaları karşı terapötik ajan geliştirme üzerine birçok umut vaat eden çalışma devam etmektedir. Çalışmalardan elde edilen veriler arttıkça gelecekte kişiye özel alternatif tedavi seçenekleri de karşımıza çıkacaktır.

1 Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD, ORCID: 0000-0002-7112-5658, serkus76@gmail.com

EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri dünyada %11,4 insidans ve %18 mortalite oranıyla en yaygın görülen kanser tiplerinden biridir (1, 2). Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Ülkemizde yıllık insidansı erkeklerde 61,6/100.000 ve kadınlarda 5,1/100.000'dir ve yaşla birlikte insidansın artış söz konusudur (3).

Akciğer kanseri etiolojisinde sigara kullanımı en önemli etkenlerden biridir. Tanı alan hastalarda erkeklerin %85'i ve kadınların %47'sinde etiyojoloji tütün kullanımınıdır. Ancak sigara kullanmayan olgular da söz konusudur. Dünya çapında elde edilen verilere göre olguların erkeklerin %15'i ve kadınların da %53'ü hiç tütün kullanmamış bireylerden oluştuğunu göstermektedir. Sigara kullanımı dışında yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, genetik ve immünolojik faktörler de etiyojolojik faktörler arasında yer almaktadır (4).

Akciğer adenokarsinomunda gözlenen genetik değişikliklerin sıklığı cinsiyet, yaş, sigara içme durumu ve coğrafi bölgelere göre incelenmiştir. *KRAS* mutasyonları, özellikle transversiyon tipi mutasyonlar sigara içenlerde bulunurken, *EGFR* mutasyonları (5) ve *ALK*, *ROS1* ve *RET* translokasyonları daha çok hafif veya hiç sigara içmeyenlerde bulunur. *TP53* (6), *NRAS* (7) ve *MAP2K1* (8) gibi diğer değişiklikler de sigara içenlerde daha yaygındır; *BRAF* ve *MET* hem sigara içenlerde hem de içmeyenlerde bulunur; *EGFR* değişiklikleri genç hastalarda ve kadınlarda daha sık bulunurken, *ALK*, *ROS1* ve *RET* değişiklikleri genç hastalarda daha yaygındır, ancak cinsiyet farklılığı yoktur. Ayrıca *EGFR* mutasyonunun Doğu Asya'da ve *KRAS* mutasyonunun ABD/Avrupa popülasyonlarında daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (9). Bununla birlikte bu epidemiyojolojik ilişkilerin hastaya uygulanacak test ve tedavi seçiminde belirleyici olmaması gerektiği yönünde genel bir görüş birliği söz konusudur.

SINIFLANDIRMA

Akciğer kanseri patolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 sınıflamasında, akciğer kanseri biyolojisi, tedavisi ve prognozuna göre başlıca küçük hücreli (KHAK) ve küçük hücreli dışı (KHDAK) olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmaktadır. Akciğer kanseri olgularının %80-85'i KHDAK ve %15-20'ini KHAK oluşturur (10). Bu ayırım tedavinin seçilmesi ve prognozun belirlenmesi için gereklidir.

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

Küçük hücreli akciğer kanseri büyük oranda sigara içenlerde ortaya çıkan ve son derece kötü bir prognoza sahip olan yüksek dereceli bir nöroendokrin

karsinomdur. KHAK'li olgularda etiyolojik faktör olarak çoğunlukla sigara ilk sırada yer alır. KHAK tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. Hastalığın klinik seyri çok hızlı ve agresiftir. KHAK, submukozal yerleşimli nöroendokrin hücrelerden köken alır. Küçük hücreli karsinoma ve kombine küçük hücreli karsinoma olmak üzere iki alt tipi vardır. Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre daha sıktır. Olgular sıklıkla ileri evrede ya da metastatik evrede tanı alır. Yüksek proliferasyon hızı nedeniyle erken ve yaygın metastaz sık görülür. Hastaların 2/3'de tanı anında uzak metastaz oluşumu saptanır. En yaygın metastaz bölgeleri kontralateral akciğer, beyin, karaciğer, adrenal bezler ve kemikte yerleşim gösterir. Akciğer kanseri olgularının her 10 hastadan 8'i KHDAK, 1'i ise KHAK oluşturmaktadır (11).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tüm olguların yaklaşık %85'ini oluşturur. Başlıca üç tipi vardır; sküamöz (yassı) hücreli kanser, adeno kanser ve büyük hücreli kanser şeklinde gözlenmektedir. Adenokarsinomlar tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur. Büyük hücreli karsinom ise nadir görülür. Sigara içmeyenlerde ve kadınlarda en sık görülen KHDAK tipini adenokanserler oluşturur. Adenokanserler heterojen periferik kitle ile ve erken metastaz yaparak kendini gösterir. Sküamöz hücreli kanserler tipik olarak santral yerleşimli olup geç metastaz yaparlar (12). Kemoterapiye cevap vermesine rağmen teşhis sırasında genellikle ileri evrede oldukları için hastaların prognozları kötüdür (13). Bazı prognostik faktörler, KHDAK'li hastalarda sağkalımı öngörmektedir. İyi prognostik faktörler arasında, tanı anında erken evre hastalık, iyi performans durumu, anlamlı kilo kaybı olmaması (<%5) ve kadın cinsiyeti yer alır (14).

Hastaların çoğunluğu metastatik ya da ileri evre tanı almaktadır. Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşama süresine sahip olduğu bilinmektedir. Akciğer kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %10-15'dir (14).

AKCİĞER KANSERİNDE MOLEKÜLER MEKANİZMA

Akciğer kanserlerinde onkogenik ve tümör baskılayıcı özellikte genlerin aktivasyon kazancı ya da fonksiyon kaybı sonucu tümör hücresinin lehine genetik değişimler söz konusudur. Bu değişimler genellikle tümör baskılayıcı genlerde hipermetilasyon, onkogen hipometilasyonu gibi epigenetik modifikasyonlar, DNA tamir genlerinde hatadan kaynaklı fonksiyon kaybı, hücrel sinyal yollarında yer alan *EGFR*, *ALK*, *ROS1* ve *HER2* gibi reseptör tirozin kinaz (RTK) genlerinde, *RAS*, *RAF* ve *MEK1* gibi Map Kinaz sinyal yolağı genlerinde ve *PIK3CA*, *AKT1* gibi *PI3K/Akt* sinyal yolağındaki

genlerde ortaya çıkan mutasyonlar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Sküamöz hücreli karsinomlarda sıklıkla *PIK3CA*, *FGFR1* ve *PTEN* genlerinde değişim söz konusu iken, adenokarsinomlarda *KRAS*, *EGFR*, *ALK* ve *MET* genlerinde genetik değişiklikler görülmektedir (15).

KHAK'de Moleküller Mekanizma

KHAK olgularının büyük çoğunluğunda hastalık gelişiminde, tümör baskılayıcı özelliğe sahip olan *TP53* ve *RB* genlerinde görülen eş zamanlı inaktivasyonun rol aldığı gösterilmiştir. Bunun dışında yapılan çalışmalarda *MYC* ve *FGFR1* geni amplifikasyonları, *PTEN* fonksiyon kaybı, *NOTCH*, *CREBBP* ve *GNAS* genlerindeki genetik değişikliklerin hastalık patogenezinde etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca KHAK tümörlerinin yaklaşık %8'inde bir histon metiltransferaz olan *KMT2D*'nin (*MLL*) mutasyonlar sonucu inaktive olduğu saptanmıştır (11).

Lambert-Eaton miyastenik sendromu, ensefalomiyelit ve duyuşal nöropati gibi birçok nörolojik ve endokrin paraneoplastik sendrom, KHAK ile ilişkilidir. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) KHAK Paneli, nörolojik paraneoplastik sendromdan şüpheleniliyorsa kapsamlı bir paraneoplastik antikor panelinin çalışılmasını önerir. KHAK hücreleri bazen vazopressin (antidiüretik hormon [ADH]) ve adrenokortikotropik (ACTH) içeren polipeptit hormonları üretir. Bu hormonlardan ADH, malignite hiponatremisine (uygunsuz ADH sekresyonu sendromu [SIADH]) ve ACTH ise Cushing sendromuna neden olur. KHAK'li olgularda SIADH sendromu daha sık gözlenir (16,).

KHDAK'de Moleküller Mekanizma

Akciğer kanseri ile ilgili yapılan hüresel ve moleküler mekanizma çalışmaları sayesinde hastalığın epidemiyolojisi, prognozu, tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Akciğer kanserinin moleküler mekanizmasının anlaşılması için yapılan çalışmalar göstermiştir ki, farklı evrelerde ve farklı histopatolojik tiplerde rol oynayan genlerde değişiklik söz konusudur. Akciğer kanseri gelişiminde onkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu en önemli genetik etkendir. Bu onkogen ve tümör baskılayıcı genlerde ortaya çıkan mutasyonların hastalığın prognoz ve progresyonunda farklı genetik değişimlerin birikiminin etkili olduğunu ortaya koymaktadır. KHDAK formdaki tümörler sıklıkla patolojik olarak adenokarsinom fenotipi sergiler. Olguların klinik özelliklerine göre cerrahi yaklaşım, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavi stratejileri uygulanır. Özellikle kemoterapi uygulanacak olgularda kişiye özel moleküler hedefe yönelik alternatif tedavi protokolleri uygulanabilmektedir.

DSÖ'nün 2021'de yenilenen akciğer kanserleri sınıflandırma kılavuzuna göre, adenokarsinomlarda gözlenen moleküler anomalilerin hastalığın etiolojisinde, patogenezi ve tanısında çok önemli bir etken olduğu vurgulanmıştır. Birçok moleküler değişiklik rapor edilmiştir ve bunlar adenokarsinomun patogenezi, ilerlemesi ve daha da önemlisi tedavisi ile ilişkilidir. Özellikle akciğer adenokarsinomuna spesifik olan onkogenik sürücü mutasyonlarına (*EGFR* ekzon 19 delesyonları ve ekzon 21 nokta mutasyonları, *EMLA-ALK* translokasyonları) özgü hedefli terapötik ajanlar tanımlanmıştır. Akciğer adenokarsinomlarında günümüzde kullanılan onaylı ajanlarla hedeflenebilir değişiklikler, *EGFR* (17-20), *ALK* (21, 22), *BRAF* (23,24), *RET* (25,26), *NTRK1-2-3* (27), *ROS1*(25,28), *MET* (29, 30), *ERBB2* (31) ve *KRAS* (32) gibi genlerdeki nokta mutasyonları, in-frame delesyonlar, splice varyantları ve translokasyonları içerir. Bu değişiklikler genellikle ileri evre hastalarda tedaviyi yönlendirmek için kullanılsa da *EGFR* hedefli tedavi kullanımı erken evre hastalara doğru genişlemektedir (33). Bunlar dışında tek başına ya da diğer mutasyonlarla birlikte *TP53*, *STK11* ve *KEAPI* genlerindeki değişimler akciğer adenokarsinomlarında bulunabilen diğer değişikliklerdir. Şu an için doğrudan bu genleri hedefleyen ajanlar söz konusu değil ancak *STK11*'in tümör ilerlemesi ve ICP'ye (immün checkpoint inhibitör) direnç ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (34, 35).

PREDİKTİF VE PROGNOTİK BİYOBELİRTEÇLER

NCCN KHDAK Paneli, metastatik KHDAK'li uygun hastalar için moleküler testler önermektedir. Akciğer kanseri için FDA onaylı çok sayıda ajanlar ve biyobelirteçler mevcuttur. Metastatik adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom KHDAK 'li hastalar için moleküler testler önerilir. Metastatik sküamöz hücreli karsinomlu hastalar için de moleküler test düşünülebilir (35, 36). NCCN KHDAK Paneli ayrıca, FDA onaylı bir immün biyobelirteç olan PD-L1 inhibitörü gibi immünoterapi ajanları bulunduğundan, metastatik KHDAK'li tüm hastalarda PD-L1 IHC testini önerir (37).

KHDAK için prediktif ve prognostik belirteçler olarak bazı biyobelirteçler tanımlanmıştır. Bir prediktif biyobelirteç terapötik etkinliğin göstergesidir, biyobelirteç ile hastaya uygulanan tedavi sonucu arasında bir etkileşim vardır. Bir prognostik biyobelirteç ise, alınan tedaviden bağımsız olarak hastanın hayatta kalmasının göstergesidir, çünkü biyobelirteç doğuştan gelen tümör davranışının bir göstergesidir. KHDAK Paneli, geleneksel kemoterapi rejimlerine kıyasla hedefe yönelik tedaviler veya immünoterapiler alan hastalarda genel hayatta kalmada iyileşme gösteren verilere dayanarak, hastaların hedefe yönelik tedaviler veya immünoterapiler için uygun olup

olmadığını değerlendirmek için tüm uygun hastalarda belirli moleküler ve immün biyobelirteçlerin test edilmesini önerir (38, 39).

KHDAK'te günümüzde prediktif moleküler biyobelirteçler arasında, *ALK* yeniden düzenlemelerini, *BRAF* p.V600E nokta mutasyonları, *EGFR*, *ERBB2 (HER2)*, *KRAS* ve *MET*ex14skipping mutasyonları, *RET* ve *ROS1* yeniden düzenlenmeleri, *NTRK1/2/3* gen füzyonları ve prediktif bir immün biyobelirteç olan PD-L1 ekspresyonu yer alır. Ayrıca yüksek düzeyde *MET* amplifikasyonları olan KHDAK hastaları için hedefe yönelik ajanlar mevcuttur (40, 41). Ancak, bu ajanların kullanımını destekleyecek daha az veri olduğundan henüz KHDAK için FDA onayı almamıştır.

EGFR ekzon 19 delesyonlarının veya ekzon 21 L858R mutasyonlarının varlığı, osimertinib gibi *EGFR* tirozin kinaz inhibitörü (*EGFR* TKI) tedavisinden elde edilen tedavi yararının öngörüsüdür. Belirli *EGFR* TKI'lerin etkinliğini gösteren verilere dayanarak, metastatik KHDAK'li uygun hastalarda yeni *EGFR* mutasyonları (*EGFR* S768I, L861Q ve G719X değişiklikleri dahil) için de moleküler testler önerilir (42, 43). Panel ayrıca, ikinci basamak tedavi seçenekleri olarak yeni ajanların etkinliğini gösteren verilere dayanarak, metastatik KHDAK'li uygun hastalarda *EGFR* ekzon 20 insersiyon mutasyonları için test yapılmasını önerir. Test uygun şekilde valide edilmişse, bu *EGFR* mutasyonlarının tümü aynı testte değerlendirilebilir. Ancak *EGFR* mutasyonlarını saptamak için hedeflenen PCR tabanlı yöntemler, *EGFR* ekzon 20 insersiyonlarını saptamada yetersiz kalabileceğinden, yeni nesil dizileme (NGS) tabanlı stratejiler tercih edilir (44, 45).

ALK yeniden düzenlemeleri, asalectinib, brigatinib veya lorlatinib gibi hedefe yönelik tedaviden fayda sağlamayı öngörür. *ALK* yeniden düzenlemeleri ve *EGFR* mutasyonları için test yapılması, metastatik sküamöz olmayan KHDAK veya KHDAK NOS'lu hastalar için önerilir, böylece bu sürücü mutasyonlarına sahip hastalar, *BRAF* p.V600E, *ERBB2 (HER2)* mutasyonları, *KRAS*, *MET*ex14 skipping, *NTRK1/2/3*, *RET* ve *ROS1*'in dahil olduğu hedeflenen ajanlarla etkili tedavi alabilirler (46, 47).

KRAS onkogeni prognostik bir biyobelirteçtir. *KRAS* mutasyonlarının varlığı, tedaviden bağımsız olarak, *KRAS* mutasyonlarının yokluğu ile karşılaştırıldığında, KHDAK'li hastalar için kötü prognostiktir. *KRAS* mutasyonları ayrıca *EGFR* TKI tedavisinden fayda sağlanmadığının bir göstergesidir (47).

Likit biyopsi (cfDNA) testi bir biyobelirteç olarak önerilmektedir. Ancak KHDAK paneli, plazma cfDNA/ctDNA DNA testinin KHDAK'in tanısı

sirasında bu testi kullanmayı önermemektedir. Tanı sırasında mutlaka tümörlü doku örneği kullanılmalıdır. Çünkü somatik varyantlar/mutasyonlar için plazma cfDNA/ctDNA testi için standartlar ve yönergeler yayınlanmamıştır, %30'a varan yanlış negatiflik oranı söz konusudur ve tümörle ilgili olmayan varyantlar tespit edilebilir. Bununla birlikte, plazma cfDNA testi bazı özel durumlarda kullanılabilir: 1) hasta tıbbi olarak invazif doku örnekleme için uygun değilse, 2) moleküler analiz için yeterli doku yoksa ve onkojenik bir sürücü mutasyon saptanmazsa cfDNA testi kullanılabilir. Ancak hastanın takibi doku bazlı analizlerle yapılmalıdır. Veriler, plazma cfDNA testinin, metastatik KHDAK'li hastalara özgü *EGFR*, *ALK* ve diğer onkogenik biyobelirteçleri tanımlamak için kullanılabileceğini göstermektedir (48).

AKCİĞER KANSERİNDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİDE KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER

Hedefe yönelik tedavilerin mevcut olduğu onkojenik genomik sürücü olaylarını test etmek için moleküler testler kullanılır; bu somatik genomik değişiklikler (moleküler biyobelirteçler), gen mutasyonlarını ve füzyonlarını içerir. Rezeke edilebilir erken evre ve lokal olarak ilerlemiş KHDAK'li uygun hastalar için belirli biyobelirteçler için test yapılması da önerilir. Hedefe yönelik tedavide progresyon gelişen hastalarda direnç mekanizmalarını değerlendirmek için geniş genomik profillemeye kullanılabilir. Ek olarak, ayrı primer akciğer kanserlerini intrapulmoner metastazlardan ayırt etmek için geniş moleküler profillemeye kullanılabilir (49). Geniş genomik profillemeye, belirli moleküler odaklı klinik deneyler için uygunluğun belirlenmesine de yardımcı olabilir.

Farklı biyobelirteçleri değerlendirmek için kullanılacak çeşitli test yöntemleri NCCN kılavuzunda yer alan algoritmada açıklanmıştır. Geniş moleküler profillemeye sistemleri, çoklu biyobelirteçleri eş zamanlı olarak test etmek için kullanılabilir. Bu geniş moleküler profillemeye sisteminde validasyonu yapılmış NGS yöntemi oldukça avantaj sağlar. NGS platformları somatik genomik değişiklikleri saptamak üzere tasarlanmış ve doğrulanmışsa, mutasyon panellerini ve gen füzyonlarını algılayabilen geniş moleküler profil oluşturma olanağı sunar. Bazı NGS platformları hem mutasyonları hem de gen füzyonlarını ve ayrıca kopya sayısı varyasyonlarını saptayabilir. Birden fazla mutasyonu saptamak için multiplaks PCR ve real-time PCR gibi başka mutasyon tarama testleri de mevcuttur. Ancak multiplaks PCR sistemleri tipik olarak gen füzyonlarını saptayamaz. *ROS1* ve *ALK* gibi gen yeniden düzenlemeleri, FISH ve NGS gibi diğer yöntemler kullanılarak tespit edilebilir (50).

Geniş moleküler profillemeye sistemlerinde genellikle NGS tekniği kullanılmaktadır. Testler sonucu elde edilen varyantların patojenitesini sınıflandırmak için çeşitli sistemler mevcuttur. Bu sınıflandırma sistemlerinden birinde, 1) güçlü klinik öneme sahip varyantları (Tier I); 2) potansiyel klinik önemi olan varyantlar (Tier II); 3) klinik önemi bilinmeyen varyantlar (Tier III) ve 4) benign veya likely benign varyantlar (Tier IV) olarak sınıflandırılır. Başka bir sınıflandırma sisteminde ise, patojenik, likely patojenik, önemi belirsiz varyantları (VUS), likely benign ve benign sınıflandırması kullanılır. Ancak bu sınıflandırma çoğunlukla germline hastalıklarda kullanılmaktadır. Tedavi seçeneğini belirlerken VUS varyantların kullanılması önerilmemektedir (50, 51).

Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR) Mutasyonları

Hücre membran reseptörü olan EGFR ailesi yapısal olarak benzer dört reseptör kinaz proteininden oluşur. Bu RTK proteinler arasında EGFR (ERBB19, HER2(ERBB2), HER3 (ERBB3) ve HER4 (ERBB4) yer alır. Bu protein ailesi, EGF, TGF- α , AR, BTC, HB-EGF, EPR, EPG ve NRG gibi çeşitli büyüme faktörleri ile etkileşim kurar (18).

7p11.2'de lokalize *EGFR* geni bir RTK kodlar. Hücrede proliferasyon ve apoptozisi düzenleyen önemli sinyal iletim yollarında rol alan tirozin kinaz özelliğinde bir hücre yüzey reseptörüdür. EGFR, epidermal büyüme faktörüne bağlanan, böylece reseptör dimerizasyonunu ve hücre proliferasyonuna yol açan tirozin otoposforilasyonunu indükleyen bir hücre yüzey proteinidir. Aktivasyon sonucu proliferasyon, adezyon, migrasyon, diferansiyasyon, anjiyogenezis ve apoptozis gibi hücresel süreçler üzerinde etkili olmaktadır. Bu gendeki mutasyonlar akciğer kanseri ile ilişkilidir. Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %20'sinde *EGFR* mutasyonu gözlenmektedir. *EGFR* mutasyonları adenokarsinomlarda, sigara içmeyenlerde, kadınlarda ve Doğu Asya kökenli olgularda daha sık gözlenir. Mutasyonlar genellikle *EGFR* geni üzerinde 18-21. ekzonları arasındaki hotspot bölgelerde saptanmakta olup en sık gözlenen mutasyonlar ekzon 19 ve ekzon 21 üzerinde yer alır (42-45).

Olguların %85-90'de en yaygın gözlenen *EGFR* mutasyonları; Ekzon 19 delesyonları (E19del) ve Ekzon 21'deki L858R mutasyonudur. Bu mutasyonların saptandığı olgularda erlotinib ve gefitinib TKI tedavisine iyi yanıt söz konusudur. EGFR ekzon 19 delesyonlarının ve L858R'nin öngörücü etkileri mutasyonlar iyi tanımlanmıştır. Bu yaygın EGFR mutasyonlarına sahip hastalar, afatinib, dakomitinib, erlotinib, gefitinib veya osimertinib'e önemli ölçüde daha iyi yanıt verir. Progresyonsuz sağ kalım (PFS) daha uzundur. Bununla birlikte Ekzon 19 insersiyonları, L861Q,

G719X ve S768I mutasyonları daha az sıklıkla gözlenir (KHDAK'ların %10). Uzun süreli tedavilerde TKİ karşı direnç gelişebilmektedir. Bu direnç primer ve sekonder direnç olmak üzere iki farklı formda görülebilir (42-45).

Başlıca EGFR TKİ primer direnç mekanizmaları, *PTEN* fonksiyon kaybı, *KRAS* mutasyonları, *ALK* yeniden düzenlenmeleri, *EGFR* mutasyonları ve amplifikasyonu ve *HER* reseptör ailesinde amplifikasyon veya mutasyonlardır. Sekonder direnç mekanizmaları ise *EGFR* genindeki ikincil mutasyonlar, *MET* amplifikasyonu, *HGF* (hepatosit büyüme faktörü) veya *ILGF-1* (insülin benzeri büyüme faktörü 1)'de overekspresyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır. EGFR TKİ tedavisine dirençli mutasyonlar ekzon 20'de insersiyonlar (%5-10) ve T790M (%60) mutasyonudur. EGFR TKİ dirençte en önemli mekanizma EGFR geninde oluşan sekonder mutasyonlardır. Bu mutasyon, olguların %50'sinde 1. nesil EGFR TKİ karşı direnç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak T790M mutasyonu primer dirence de neden olabilir. Aynı zamanda T854A, D761Y ve L747S mutasyonları da 1. nesil TKİ karşı sekonder direnç oluşturabilir. Direnç gelişen olgularda lapatinib, neratinib gibi TKİ'lerinin başarılı olduğu prelinik çalışmalarda bildirilmektedir. FDA onayı alan afatinib TKİ direnç gelişen olgularda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (46).

Günümüzde *EGFR* mutasyonlarının saptanmasında en yaygın kullanılan yöntem ekzon 18-21 arasındaki bölgenin real-time PCR ve dizi analizi ve *EGFR* amplifikasyonlarının saptanmasında FISH (Floresan insitu hibridizasyon) metotlarıdır.

Akciğer kanseri tedavi algoritmalarında sıklıkla NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzları kullanılmaktadır. Bu kılavuzlar belirli periyotlarda güncellenerek kullanıcılara sunulmaktadır. Kılavuzlara göre KHDAK ileri evre/metastatik adenokarsinom ve sküamöz hücreli karsinomlarda *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *NTRK1/2/3*, *Met* ex14 skipping, *RET*, *HER2* ve *PDL-1* testinin yapılması önerilmektedir (46, 47).

KHDAK'de tedavide EGFR mutasyon sonucu pozitif olan olgularda tedavi algoritmasında, 1. basamak sistemik tedavi öncesi ve sonrası mutasyon saptanması durumuna göre izlenecek yol belirlenmiştir. 1.basamak sistemik tedavi öncesi EGFR mutasyonu saptanan olgularda osimertinib, erlotinib, afatinib, gefitinib veya dacomitinib hedefe yönelik tedavilerden biri kullanılması önerilmektedir. Eğer 1.basamak tedavi sırasında mutasyon saptanırsa sistemik tedavinin tamamlanması ve devamında osimertinib, erlotinib, afatinib, gefitinib veya dacomitinib hedefe yönelik tedavi uygulanması önerilir (46, 47).

ALK (Anaplastic Lymphoboma Kinase) Yeniden Düzenlenmeleri

ALK 2p23'de lokalize reseptör tirozin kinaz olarak işlev gören bir proteindir. KHDAK adenokarsinomların %5-7'sinde gözlenir. *ALK* en yaygın füzyon partneri *EML4* (echinoderm microtubule-associated protein-like 4)'dir. Bunun yanı sıra *KIF5B*, *KLC1*, *TFG* ve *PTPN3* gibi başka füzyon partnerleri de vardır (21). *ALK*'nın ligandına bağlanması sonucu MAPK, JAK/STAT ve PIK3-Akt gibi hücrel sinyal ileti yolları aktivasyonu gerçekleşerek hücre proliferasyonu tetiklenir. *ALK* rearranjmanı saptanan hastaların çoğu genç ve sigara kullanmayan adenokarsinom tipindedir. Olguların %33'de sigara içme öyküsü yoktur ve *EGFR* mutasyonu negatiftir. Bu olgularda *KRAS* ve *EGFR* mutasyonu birlikteliği görülmez (22).

Bir *ALK* yeniden düzenlemesinin varlığı, oral ALK TKI'lere (krizotinib) yanıt verme ile ilişkilidir. *ALK* füzyonu sonucu oluşan mutasyonlar ALK aktivitesinde artışa yol açar ve ALK inhibitörlerine yanıtta iyi prognostik belirteç olarak kabul edilir. ALK TKI direnç gelişiminde, *ALK* füzyon geninde amplifikasyonlar, sekonder *ALK* mutasyonları, *EGFR* ve *KRAS* mutasyonları, *KIT* amplifikasyonları, *ALK* rearrangement kaybı ve sarkomatoid karsinoma transformasyonu gibi moleküler mekanizmalar etkilidir. ALK TKI krizotinibe karşı direnç gelişiminde sorumlu mutasyonlar arasında L1196M, G1202R, S1206Y, L1152R, C1156Y, F1174L, G1269A ve 1151insT olarak bildirilmiştir. Krizotinibe direnç durumunda ceritinib, alectinib veya brigatinib gibi daha etkili tirozin kinaz inhibitörleri ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Füzyonun saptanmasında en yaygın kullanılan yöntem FISH olmakla birlikte özellikle yeni füzyon partnerlerinin saptanmasında NGS analizi önerilmektedir (25, 46).

ROS1 (ROS proto-oncogene 1) Yeniden Düzenlenmeleri

ROS1 6q22 'de lokalize olan bir transmembran RTK kodlayan bir genidir. KHDAK'lerde sigara içmeyen genç hastalarda ve adenokarsinomlarda *ROS1* yeniden düzenlenmeleri sıklıkla görülür. Anormal *ROS1* kinaz aktivitesi PIK3/AKT/mTOR, STAT3, RAS/MAPK/ERK gibi hücrel sinyal yollarının aktivasyonuna neden olur. En yaygın füzyon partnerleri; *CD74*, *SLC34A2*, *CCDC6* ve *GOPC (FIG)*'dir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %2'de *ROS1* füzyonları görülmektedir. Tüm KHDAK'lerin %0,9-1,7 oranında görülür. Metastatik skuamöz olmayan KHDAK ve skuamöz hücreli KHDAK'li hastalarda *ROS1* testi önerilir (25, 28).

Bir *ROS1* yeniden düzenlemesinin varlığı, oral *ROS1* TKI'lerine yanıt verme ile ilişkilidir. NGS, FISH, IHC ve PCR analizleri dahil olmak üzere *ROS1* yeniden düzenlemelerini tespit etmek için çeşitli yöntemler kullanılabilir.

ROS1 füzyonlarının saptanmasında FISH metodolojisi kullanılabilir; ancak *FIG-ROS1* varyantının tespitinde yetersiz kalabilir. NGS yöntemiyle *ROS1* füzyonları tespit edebilir, ancak DNA tabanlı NGS, *ROS1* füzyonlarını eksik tespit edebilir. Bu nedenle RNA tabanlı NGS teknikleri kullanılması daha sağlıklı sonuçlar verecektir. Yeni ortaklarla füzyonları saptama olasılığı olmasa da bazı durumlarda hedeflenen real-time PCR yöntemleri de kullanılabilir. *ROS1* rearranjanı *EGFR*, *KRAS* ve *BRAF* diğer onkogenik değişikliklerle bir arada görülebilir. Akciğer adenokarsinomlarında, özellikle *EGFR/KRAS/ALK* negatif hastalarda rutin olarak *ROS1* füzyon varyantlarına bakılması önerilmektedir. KHDAK'lerin %7,4'te triple negatif (*KRAS*, *EGFR* ve *ALK* negatif) bir durum söz konusudur. NCCN KHDAK Paneli *ROS1* füzyonu pozitif metastatik KHDAK hastalarda birinci basamak monoterapi seçenekleri olarak krizotinib, entrectinib veya seritinib önermektedir (25, 28).

BRAF (B-Raf proto-oncogene) Mutasyonları

BRAF geni 7q34'de lokalize, hücre proliferasyonunda etili bir serin treonin kinazı kodlar. RAF ailesi üyesidir. Bu gen ailesi serin treonin kinaz özelliğine sahiptir ve Ras-GTP'ye bağlanarak plazma membranına translokasyonunu indükler. BRAF, standart MAP/ERK sinyal yolunun bir parçası olan bir serin/treonin kinazdır. Kinaz aktivitesindeki artışa bağlı olarak RAS/RAF/MAPK/ERK yolağının aktivasyonuna ve hücre proliferasyonuna sebep olur. *BRAF*'taki aktive edici mutasyonlar, MAP/ERK sinyal yolunda kontrolsüz sinyalleşmeye neden olur. Akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %5'inde *BRAF* mutasyonu saptanır, bu mutasyon grubunun yaklaşık %50'sini ekzon 15'te yer alan V600E mutasyonu oluşturur. V600E mutasyonu sigara içmeyen ve kadın olgularda daha sık gözlenir. Bunun dışında yine 600. kodonda V600K ve V600D gibi farklı nokta mutasyonları da görülebilir. Spesifik bir mutasyonun varlığı, oral BRAF ve MEK inhibitörleri ve kombine tedaviye yanıt verme ile ilişkilendirilmiştir. Real-time PCR, Sanger sekanslama ve NGS, *BRAF* mutasyon durumunu incelemek için en yaygın kullanılan metodolojilerdir (24, 47).

KRAS (Kirsten rat sarkoma viral onkogen homologu) Mutasyonları

Ras gen ailesi HRAS, KRAS ve NRAS olmak üzere üç üyeden oluşan, mitojenik sinyal iletiminde önemli rolü olan bir protein grubudur. Ras proteinleri hücre döngüsü, apoptoz ve adezyon gibi hücresel süreçlerde kritik öneme sahiptir. Bu aile Ras-GTP bağlı formdayken GTPaz aktivitesi ile hem kendisinde hem de sinyal yolunun aşağı kısımlarında bulunan efektör moleküllerde değişikliğe sebep olur. Ras'ın en iyi bilinen efektör yolağı RAF/MEK/ERK yolağıdır. Bu yolağın en önemli özelliği, mitojenik sinyalleşme

yoluyla büyüme, diferansiyasyon, apoptoz ve inflamasyon gibi hücrel süreçlere dahil olmasıdır. Ras ailesi arasında en sık onkojenik aktivasyon değişiminin gözleendiği gen *KRAS* genidir ve 12p12.1'de lokalizedir. *KRAS*, MAP/ERK yolağının bir parçası olan GTPaz aktivitesine sahip bir G-proteinidir. Akciğer adenokarsinomlarının %25'de mutasyon gözlenir. Mutasyon saptanan olgularda genellikle sigara kullanma öyküsü mevcuttur. *KRAS* mutasyonlarının çoğu kodon 12, 13 ve 61'de meydana gelen yanlış anlamlı mutasyonlardır. *KRAS*'taki nokta mutasyonları en yaygın olarak kodon 12'de meydana gelir. Bunun yanı sıra 59, 63 ve 146. kodonlarda da mutasyonlar gözlenebilir. Mutasyonlar Ras-GTP bağının sürekli olmasına sebep olur ve bunun sonucunda da sinyal iletiminin kontrolü bozulmasıyla hücrel proliferasyon tetiklenir. *KRAS* mutasyonları olan hastaların sağkalımı daha kısadır. *KRAS* mutasyonları hem prediktif hem de prognostik biyobelirteçlerdir ve bir *KRAS* mutasyonunun varlığı kötü prognostiktir (47). Metastatik KHDAK olgularında *KRAS* mutasyon testi yapılması önerilir. Özellikle p.G12C mutasyonları için FDA onayı alan oral bir ajan olan sotorasib geliştirilmiş ve güncel 2022 NCCN kılavuzunda algoritmaya dahil edilmiştir (32).

KHDAK'ların yaklaşık %40'ta *KRAS* geninin aktivasyon artışına sebep olan mutasyonlar saptanır. *KRAS*'ta bilinen bir aktive edici mutasyonun varlığı, ileri moleküler testlerden fayda görme olasılığı düşük olan hastaları tanımlar. *EGFR* ve *KRAS* mutasyonu birbirini dışlayan mutasyonlardır. *KRAS* mutasyonları, *EGFR* uyarısından bağımsız olarak aynı yolak efektörlerini aktive etmeleri sebebiyle *KRAS* mutasyonu saptanan tümörler TKPlerine dirençlidir. *KRAS* TKİ olarak tivantinib + erlotinib kombine hedefe yönelik tedavi uygulanır (47).

NGS, real-time PCR ve Sanger sekanslama *KRAS* mutasyon durumunu incelemek için en yaygın kullanılan metodolojilerdir. Sonuçların değerlendirilmesinde mutasyonların somatik/germline ayrımının yapılması ve klonalitenin göz önünde bulundurulması yanlış pozitif ve negatiflik oranını azaltacak ve testin güvenilirliğini arttıracaktır.

MET (Mezenkimal Epitelyal Transition Factor) Mutasyonları

Hepatosit büyüme faktörü (HGF) reseptörü olan C-MET, hücrenin hayatta kalması ve çoğalması ile ilgili olan bir tirozin kinaz reseptörüdür. *MET*'deki onkojenik sürücü genomik değişiklikleri, *MET*ex14 skipping mutasyonlarını, *MET* gen kopya sayısı kazancını veya amplifikasyonunu ve *MET* proteini aşırı ekspresyonunu içerir. *MET*, HGF ligandının bağlandığı bir reseptör tirozin kinazdır. *MET* geni 7q21-q31'de lokalize, 21 ekzonlu bir genidir. Tipik *MET* genomik değişiklikleri *EGFR*, *ROS1*, *BRAF* ve *ALK*

genetik varyantları ile görülmez. Ancak *MET*ex14 skipping mutasyonları ve *MET* amplifikasyonu birlikte oluşabilir. *MET*ex14 skipping mutasyonları, KHDAK adenokarsinom hastalarının %3-4'ünde ve diğer KHDAK histolojilerine sahip hastaların %1-2'sinde görülür. *MET*ex14 atlama mutasyonları, sigara içmeyen yaşlı kadınlarda daha sık görülür (29, 30).

MET amplifikasyonu FISH ve yeni nesil sekanslama (NGS) yöntemleriyle saptanır. *MET* mutasyonu sekanslama ve real-time PCR yöntemleriyle gösterilebilir. *MET* mutasyonları çoğunlukla ekzon 14'te lokalizasyon gösterir. Bu mutasyonlar skipping(ekzon atlama) ya da delesyon şeklinde ortaya çıkar. KHDAK'lerde ekzon 14'ün kaybıyla sonuçlanan *MET* ex14 skipping varyantları görülebilir. *MET*ex14 atlama mutasyonunun varlığı, oral *MET* TKI'lere yanıt verme ile ilişkilidir. NGS tabanlı testler, *MET*ex14 atlama olaylarının saptanması için birincil yöntemdir. *MET*ex14 atlamasını saptamak için immünohistokimya (IHC)analizi önerilmemektedir. *MET* amplifikasyonu ve mutasyonları birbirini dışlamaz, *MET* amplifikasyonu olan hastalarda eş zamanlı *MET* mutasyonu olan ekzon 14 kaybı da görülebilir. EGFR TKI tedavisi gören hastaların %20'de *MET* amplifikasyonu ile direnç gelişir. NCCN KHDAK Paneli, metastatik KHDAK'li uygun hastalarda *MET*ex14 skipping testi yapılmasını önerir. NCCN Paneli *MET*ex14 atlama mutasyonları için FDA onayları olan kapmatinib veya tepotinib gibi çeşitli ajanların pozitif metastatik KHDAK'li hastalarda birinci basamak tedavide kullanılması önermektedir (40, 41).

RET (Rearranged during transfection) Yeniden Düzenlenmeleri

RET, hücre çoğalmasını ve farklılaşmayı etkileyen bir tirozin kinaz reseptörüdür. *RET*, KHDAK'de yeniden düzenlenebilen bir reseptör tirozin kinazdır. En yaygın füzyon partnerleri *KIF5B*, *NCOA4* ve *CCDC6*'dır; ancak çok sayıda başka füzyon paterni de tanımlanmıştır. Bu yeniden düzenlenmeler sonucu *RET* proteini aşırı ekspresyonuna uğrar. *RET* füzyonları KHDAK'ın yaklaşık %1-2'sinde görülür ve sıklıkla sigara kullanmamış adenokarsinom hastalarda saptanır. Bir *RET* yeniden düzenlenmesinin varlığı, füzyon partnerinden bağımsız olarak oral *RET* TKI'lere yanıt verme ile ilişkilidir. *RET* füzyon varlığını saptamak için FISH metodolojisi kullanılabilir; ancak bazı füzyonları saptamada yetersiz kalabilir. Bazı durumlarda RT-PCR da kullanılabilir ama bu yöntem yeni füzyonları saptayamaz. NGS tabanlı metodolojiler yüksek bir özgüllüğe sahiptir ve füzyon tespiti için RNA tabanlı NGS kullanımı tercih edilir. NCCN KHDAK Paneli, metastatik KHDAK'li uygun hastalarda *RET* yeniden düzenlenmelerinin test edilmesini ve *RET* yeniden düzenlenmeleri olan hastalarda FDA onaylı selpercatinib ve pralsetinib önermektedir (25, 26).

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) Mutasyonları

Onkogenik özellikte olup, 17q12'de lokalize olan bir tirozin kinaz reseptörüdür. *HER2*, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve migrasyonunu sağlayan PI3K/AKT/mTOR ve RAS/RAF/MEK yollarını aktive eder. *EGFR*, *KRAS* ve *ALK*'de mutasyon saptanmayan olguların yaklaşık %6'da *HER2(ERBB2)* mutasyonları saptanır. Bu gendeki mutasyonlar sıklıkla sigara içmeyenlerde, kadınlarda, gençlerde, Asya kökenlilerde ve adenokarsinomlarda saptanır. Akciğer adenokarsinomlarında *HER2* amplifikasyonu görülme oranı yaklaşık %20 iken, *HER2* mutasyon oranı %3 olarak bildirilmektedir. *HER2*'deki mutasyonlar en yaygın olarak ekzon 20'de insersiyon/duplikasyon şeklinde gözlenir. NCCN KHDAK Paneli, metastatik nonsküamöz KHDAK'li tüm hastalarda *ERBB2 (HER2)* mutasyonları için test yapılmasını önerir. Bunun yanında daha az sıklıkta diğer aktive edici mutasyonlar gözlenir. *HER2*'deki aktive edici mutasyonlar, anti-*HER2* hedefli tedavi ajanlarına yanıt verme ile ilişkilidir. *HER2* mutasyonlarını incelemek için Sanger dizileme ve hedefli PCR teknikleri kullanılabilirken, çeşitlilik ve mutasyon spektrumunu ortaya koymak için en iyi yöntem NGS tabanlı yaklaşımlardır. *HER2* mutasyon tabanlı tedavide hedefe yönelik trastuzumab tedavisi önerilir (48).

NTRK1/2/3 (Neurotrophic tyrosine receptor kinase) Gen Füzyonları

NTRK gen füzyonları, akciğer, tükürük bezi, tiroid ve sarkom gibi solid tümörlerde onkogenik sürücüler olarak hareket eden proteinler (örn. TRKA, TRKB, TRKC) olan tropomiyosin reseptör kinaz (TRK) füzyonunu kodlar. *NTRK1/2/3* füzyonlarının KHDAK'li hastaların %0,2'sinde meydana geldiği ve tipik olarak *EGFR*, *ALK* veya *ROS1* gibi diğer onkogenik sürücülerle birlikte görülmediği tahmin edilmektedir. *NTRK1/2/3* gen füzyonlarının varlığı, oral TRK inhibitörlerine yanıt verme ile ilişkilidir. *NTRK1/2/3*, KHDAK'de ve diğer tümör tiplerinde nadiren yeniden düzenlenen, kontrolsüz sinyalleme ile sonuçlanan tirozin reseptör kinazlardır. Çok sayıda füzyon partneri belirlenmiştir. Bugüne kadar, bu füzyonlarla ilişkili diğer sürücü değişikliklerinin olmaması dışında hiçbir spesifik klinikopatolojik özellik tanımlanmamıştır. *NTRK1/2/3*'teki nokta mutasyonları genellikle aktive edici değildir ve hedefe yönelik tedavi ile bağlantılı olarak incelenmemiştir. *NTRK1/2/3* gen füzyonlarını saptamak için NGS, FISH, IHC ve PCR gibi çeşitli metodolojiler kullanılabilir. FISH testi, tam analiz için en az 3 prob seti gerektirebilir. NGS testi, çok çeşitli değişiklikleri tespit edebilir. DNA tabanlı NGS, *NTRK1* ve *NTRK3* füzyonlarını yetersiz tespit edebilir. Bu nedenle RNA tabanlı NGS yaklaşımları kullanılması daha doğru sonuç elde edilmesini sağlayacaktır. Metastatik KHADK hastalarda *NTRK1/2/3*

füzyon testi yapılması önerilmektedir. *NTRK1/2/3* füzyonlarında 1. basamak tedavide larotrectinib ve entrectinib kullanılması önerilir (27).

PD-L1 (programmed death ligand 1)

PD-L1, tümör hücreleri üzerinde ifade edilebilen ve T hücresi aracılı hücre ölümünü inhibe edebilen çekirdek düzenleyici bir moleküldür. T-hücreleri, PD-L1 (CD274) veya PD-L2 (CD273) gibi ligandlara bağlanan bir negatif regülatör olan PD-1'i eksprese eder. PD1/PD-L1 yolağı tümör hücrelerinin immün sistem tarafından tanınmasını engelleyerek tümörün gelişimine neden olan mekanizmalardan biridir. PD-L1'in varlığında, T hücresi aktivitesi baskılanır. Kontrol noktası inhibitörü antikoru, PD-1 ve PD-L1 etkileşimini bloke ederek endojen T hücrelerinin antitümör etkilerini geliştirir. KHDAK'lerin %24-60'ta PD-L1 ekspresyonu saptanır (37).

Hedefe yönelik tedavi temelli çalışmalarda PD1/PD-L1 yolağının blokajı temeline dayanan immünoterapiler geliştirilmiştir. Yakın zamanda KHDAK karsinomlarda anti PD1 ve PD-L1 ajanların tümöre karşı etkili olduğunu ve genel sağ kalımı belirgin olarak uzattığını gösteren birçok çalışma literatüre girmiştir. Özellikle hücre membranında ve sitoplazmasında eksprese olan PD-L1'in immünohistokimyasal yolla boyanarak saptanmasıyla immünoterapi için en uygun hasta adayları belirlenir. PD-L1 için IHC, birinci basamak anti PD-1/PD-L1'e yanıt verme olasılığı en yüksek olan hastaları belirlemek için kullanılabilir. Yapılan çalışmalar, PD-L1 ekspresyonunun, tekrarlayan ve ilerlemiş KHDAK olan kişilerin pembrolizumabı önemli ölçüde iyi tolere ettiğini desteklemektedir (49). FDA, 2016 yılında PD-L1 proteini pozitif metastatik KHDAK'li olgularda ilk seçenek tedavisinde kullanımını onaylamıştır. Anti-PD-1 monoklonal antikoru PD-1'e bağlanarak ligandların bağlanmasını engelleyip immünojenik aktivasyonun inhibe edilmeden devam etmesini sağlar (37).

Likit Biyopsi (Plazma Cell-free/circulating tumor DNA-cfDNA)

Bazı merkezler, likit biyopsi olarak da anılan genellikle işlenmiş plazmada periferik dolaşımdaki nükleik asitleri inceleyen moleküler değişiklikler için test olanağı sunar. Sıvı biyopsi (likit biyopsi) genellikle kanser hastalarının periferik kan örneğidir. Hastanın tümör hücrelerinden kaynaklanan ve plazmasında bulunan dolaşan tümör hücreleri, dolaşan tümör DNA'sı, eksozomlar, mikro RNA veya plateletler gibi pek çok materyal bu örneklemeden elde edilebilir. cfDNA kanser gelişiminin erken dönemlerinden itibaren apoptotik ve nekrotik kanser hücrelerinden salınır. Kolay ulaşılabilir olması nedeniyle, sıvı biyopsi yaklaşımları içerisinde en sık tercih edilen yaklaşımdır. Sirküle tümör hücrelerinde tanınal işlemler ve moleküler incelemeler yapılabilmektedir.

Özellikle akciğer adenokarsinomlarında *EGFR* mutasyonu, tedavi sonrası gelişen dirençten sorumlu *EGFR* T790M mutasyonu ve *ALK* rearranjmanı taramasının uygulanabildiği gösterilmiştir. Çalışmalar, cftDNA testinin genel olarak çok yüksek özgüllüğe sahip olduğunu, ancak %30'a varan yanlış negatif oranıyla duyarlılığı önemli ölçüde tehlikeye attığını göstermiştir; ancak veriler, testin geri dönüş süresini azaltmak ve hedeflenebilir değişiklik saptama verimini artırmak için tamamlayıcı testi desteklemektedir. cfDNA'sının analitik performans özelliklerine ilişkin standartları detaylandıran yayınlanmış kılavuzlar oluşturulmamıştır ve doku tabanlı testin aksine, bu tür testlerin önerilen performans özelliklerine ilişkin herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. Hücresiz/dolaşımdaki tümör DNA (cfDNA) testi, histolojik doku teşhisi yerine kullanılmamalıdır (52, 53).

Akciğer kanseri tedavisi gören hastalarda; tümör gelişimini ve yayılımını, tedavinin başarısı ve tümör profiline göre kişiye özgü tedavi belirlenmesinde likit biyopsiden yararlanılabilir. Yine tedavi sonrası, rezidüel hastalık izlemi, tekrarlama riskinin takibi, tedaviye direnç durumunda diğer tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesine yardımcı olmak amacıyla göz önünde bulundurulabilir. cfDNA PCR bazlı veya NGS gibi yöntemlerle tespit edilebilir. Özellikle *EGFR* mutasyonu ve tedaviye dirençten sorumlu *EGFR* T790M mutasyonu taraması için rutin uygulama sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.

Hücresiz/dolaşımdaki tümör DNA testinin kullanımı, özellikle aşağıda belirtilen belirli klinik durumlarda düşünülebilir:

1. Bir hasta tıbbi olarak invaziv doku örnekleme için uygun değilse,
2. Primer tümör dokusu alındıktan sonra nüks gelişimi söz konusuysa,
3. Başlangıç tanı anında, bir KHDAK tanısının patolojik olarak doğrulanmasının ardından moleküler analiz için yetersiz materyal varsa, hücresiz/dolaşımdaki tümör DNA'sı kullanılabilir; ancak, onkojenik bir sürücünün tanımlanmadığı tüm hastalar için doku bazlı takip analizi planlanmalıdır.
4. Başlangıç tanı anında, doku miktarı veya mevcut test metodolojileri nedeniyle doku bazlı testler önerilen tüm biyobelirteçleri tam olarak değerlendiremiyorsa, tekrar biyopsi ve/veya hücresiz/dolaşımdaki tümör DNA testini düşünülebilir.
5. İlk teşhis anında, zamanında doku bazlı testin uygulanabilirliği belirsizse, yukarıdaki sınırlamalara göre negatif sonuçların dikkate alınması koşuluyla, eş zamanlı cfDNA testi tedavi seçimi için biyobelirteç değerlendirmesine yardımcı olabilir.

6. Tedaviye direncin doku biyopsisi ile tespit edilemediği durumlarda kullanılması önerilmektedir.

Şu an ki rutin klinik uygulamada öncelikle tanısal biyopsi uygulanamayan, moleküler inceleme için yeni biyopsi yapılması gereken ama yapılamayan ya da tedavi sırasında hedefe yönelik ajana dirençten şüphelenilen akciğer kanseri hastalarında uygulanmaktadır.

Tümör Mutasyon Yükü (TMB)

TMB, somatik mutasyonların toplam sayısının yaklaşık bir ölçüsüdür. Teorik olarak, yüksek TMB seviyeleri, bir antitümör bağışıklık tepkisini aktive edecek olan yüksek neoantijen seviyeleri ile ilişkili olacaktır. Sigara içen veya sigarayı bırakmış KHDAK hastalarında TMB seviyeleri tipik olarak yüksektir. Düşük TMB, hiç sigara içmeyenlerde daha yaygın olarak saptanır. Karmaşık bir tasarıma sahip bir faz 3 randomize çalışma olan CHECKMATE 227'den PFS için ön veriler, TMB'nin metastatik KHDAK'li hastalarda immünoterapi kullanılıp kullanılmayacağına karar vermede yararlı bir immün biyobelirteç olabileceğini öne sürmektedir. Bununla birlikte, CHECKMATE 227'den alınan güncellenmiş veriler, TMB veya PD-L1 ifade düzeylerinden bağımsız olarak nivolumab ve ipilimumab ile genel sağkalımın iyileştiğini göstermiştir (54, 55). Ancak TMB hala ideal bir immün biyobelirteç değildir çünkü düşük TMB seviyelerine sahip bazı hastalar immünoterapiye yanıt verirken yüksek seviyeleri olan diğerleri immünoterapiye yanıt vermez. TMB ölçümüyle ilgili teknik problemler söz konusudur. Bu problemler: 1) yüksek TMB seviyelerini belirlemek için fikir birliğine varılmış bir cutt-off değerinin olmaması, 2) laboratuvarlar arasında TMB ölçümlerinin standardizasyon eksikliği. 2020'de NCCN Paneli, klinik deney verilerine, değişken TMB ölçümleriyle ilgili endişelere dayalı olarak metastatik KHDAK'li hastalar için geliştirmekte olan bir immün biyobelirteç olarak TMB'yi kaldırmıştır.

KHAK Sistemik Tedavi

Kombine KHAK'li hastalar, daha agresif kanser olduğu için KHAK rejimleri kullanılarak tedavi edilir. Çalışmalar, KHDAK'li hastaların epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz inhibitörleri veya immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedaviden sonra KHAK'e dönüşebileceğini göstermiştir. Nadir vakalarda, hiç sigara içmemiş veya hafif tütün içmiş (<10 sigara/gün) ileri evre KHAK'li hastalarda veya patolojik ikilemlerde tanıyı netleştirmeye yardımcı olması için moleküler profillemeye düşünülmesi önerilmektedir (10,33-35).

İleri evre hastalık, kilo kaybı ve aşırı hastalık yüküyle ilişkili belirteçler (laktadehidrojenaz [LDH] gibi) KHAK'de en önemli kötü prognostik faktörlerdir. Kadın cinsiyet, <70 yaş, normal LDH ve evre I hastalık, sınırlı evre hastalığı olan hastalarda prognoz daha iyi seyreder. Yaygın evre hastalığı olan olgularda, hastanın genç yaşta olması, normal kreatinin düzeyi, normal LDH ve tek bir metastatik bölge, iyi prognostik faktörlerdir (36).

KHAK olguları, ilk kemoterapi ve radyasyon terapisine (RT) oldukça duyarlıdır; ancak, çoğu hasta tedavi sonrasında tekrarlayan hastalıktan dolayı hayatını kaybeder. Ameliyat seçeneğinden önce multidisipliner değerlendirme yapılması önerilir. Sınırlı evre hastalığı olan çoğu hasta ameliyat için uygun değildir. Cerrahi yaklaşım, yalnızca cerrahi olarak rezeke edilebilir evre I ve IIA KHAK'si olan bazı hastalar için önerilir. KHAK'li hastaların sadece yaklaşık %5'i ameliyat için uygundur. Tıbbi olarak ameliyat edilemeyen veya cerrahi rezeksiyon yapmak istemeyen sınırlı evre I ve IIA (T1-2, N0) KHAK'li hastalar için eş zamanlı kemoradyoterapi önerilir. KHAK'li hastaların çoğunda ileri evre hastalık vardır ve bu ortamda tek başına sistemik tedavi (palyatif RT ile veya palyatif RT olmadan) önerilir. Yaygın evre hastalığı olan çoğu hastada, RT'li veya RT'siz sistemik tedavi semptomları hafifletebilir ve sağkalımı uzatabilir; ancak, uzun süreli sağkalım nadirdir (37). KHAK'li hastalar üzerine yapılan klinik deneyler hala yeterli sayıda değildir. Elde edilen veriler tedavinin iyileştirilmesine ve daha fazla klinik araştırma yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

NCCN KHAK Paneli, KHAK'li hastalar için tüm adjuvan, birinci basamak ve sonraki tedavi seçeneklerini sınıflandırmıştır. Rezeke edilmiş erken evredeki hastalarda adjuvan kemoterapi önerilir. Cerrahi için uygun olmayan sınırlı evre hastalığı olan olgular için önerilen birincil tedavi, eşzamanlı torasik RT ile kemoterapiden oluşur. Yaygın evre hastalığı olan hastalarda sistemik tedavi tek başına önerilir.

Progresyon Sırasında Tedavi Algoritmaları

Hedefe yönelik tedavide progresyon gösteren herhangi bir hasta için histolojik transformasyon (küçük hücre gibi) olası bir direnç mekanizmasıdır. İlerleyen bir lezyonun doku biyopsisi, morfoloji ve biyobelirteç analizini değerlendirmek için düşünülmelidir. Yukarıda belirtilen analizlerin çoğu için, tedaviye direncin moleküler mekanizmalarının tanınması giderek artmaktadır. Hedefe yönelik tedavi sırasında aktif olarak ilerleyen bir tümörden alınan numunenin yeniden test edilmesi, sonraki uygun terapötik adımlara ışık tutabilir.

NCCN kılavuzuna göre, altta yatan bir *EGFR* duyarlı mutasyonu olan ve *EGFR* TKI ile tedavi edilmiş hastalar için minimum uygun test, p.T790M için yüksek duyarlılık içeren bir değerlendirmenin yapılmasıdır. Alternatif direnç mekanizmaları için *MET* amplifikasyonu ve *ERBB2* amplifikasyonu gibi testler yapılabilir ve hastaları ek tedavilere yönlendirmek için kullanılabilir. p.T790M'nin varlığı, hastaları üçüncü nesil *EGFR* TKI tedavisine yönlendirebilir. *EGFR* p.T790M'nin tespiti için kullanılacak testler, minimum %5 alelik fraksiyonun analitik duyarlılığına sahip olacak şekilde tasarlanmalıdır. Orijinal duyarlı bir mutasyon olan p.T790M'nin subklonal olarak ortaya çıkması durumunda tespit aralığı içinde olup olmadığını belirlemek için bir internal kontrol olarak kullanılabilir.

ALK TKI ile tedavi edilmiş altta yatan *ALK* yeniden düzenlemesi olan hastalar için, spesifik tirozin kinaz alanı mutasyonunun tanımlanmasının tedavide sonraki uygun adımları tanımlayıp tanımlamayacağı net değildir, ancak bazı ön veriler spesifik kinaz alanı mutasyonlarının sonraki tedavi basamağını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Geniş genomik profillemeye, potansiyel direnç mekanizmalarını incelemek için en bilgilendirici yaklaşım olabilir. Hastanın bireysel profillemesi için test planlanırken hastadan birden fazla örneğin alınması gerektiği dikkate alınmalıdır. Analiz metodolojisi seçimi, alt klonal olayları tanımlama yeteneğini etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

SONUÇ

Kanserin moleküler özelliklerinin anlaşılmaya başlamasıyla birlikte çalışmalar hedefe yönelik tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır. Akciğer kanseri ile ilgili yapılan hücresel ve moleküler mekanizma çalışmaları sayesinde hastalığın epidemiyolojisi, prognozu, tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Hedefe yönelik tedavide, doğru hastaya doğru tedavinin uygulanabilmesi için moleküler testler oldukça önem kazanmaktadır. Moleküler testler hem tedavi sürecinin belirlenmesi hem de tedavi direnç mekanizmalarının anlaşılması ve çözümü, aynı zamanda hastalıkların prognozunun tahmini ve en önemlisi kanserin patogenezi hakkında daha fazla bilgi elde etmemize yardımcı olmaktadır.

Akciğer karsinomlu hastaların yaklaşık %70'i ileri evrede tanı almaktadır. Bu hastalarda genellikle cerrahi tedavi şansı olmadığı için hastalar kısıtlı tümör örnekleriyle değerlendirilmektedir. Hastalardan alınan örnekler hem tanıda hem de ileri genetik ve immünohistokimyasal testler için kullanılmaktadır. Bu senaryolar göz önüne alınarak hastadan yeterli biyopsi örneği alınması oldukça önemlidir. Özellikle genetik testler için tümürlü hücre oranı %40'ın

altında ise mutasyon saptanamayabilir. Günümüzde tümör içeren formalin fikse parafin blok kesitleri (FFPE doku) veya sitoloji örneklerinde yukarıda anlatılan biyobelirteçlerin moleküler analizleri, akciğer kanserlerinin klinik yönetimi için standart laboratuvar testleri haline gelmiştir. Bu bağlamda, işlemlerin standardizasyonu için her ne kadar uluslararası güncellenmiş ve kapsamlı kılavuzlar (NCCN ve CAP/IASLC/AMP Molecular Testing Guideline gibi) olmasına rağmen ulusal rehberlere ve merkezlerin dış kalite kontrol sağlayacak, sertifikasyon verecek sistemlerin kurulmasına da ihtiyaç vardır.

Günümüzde akciğer kanseri hastalarda *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* genlerindeki bilinen hot spot nokta mutasyonlarının analizinde hızlı ve uygun maliyetli olmasından dolayı sıklıkla real-time PCR yöntemi kullanılmaktadır. Bununla birlikte daha duyarlı ve aynı anda birden fazla genetik mutasyonları saptayabilen NGS yöntemleri de artık rutin klinik kullanımda hızla yerini almaktadır.

Akciğer kanserinin sistemik tedavisinde son yıllarda özellikle KHAK'de çok fazla ilerleme kaydedilmemiştir. Bu agresif kanser genellikle rezeke edilemeyen aşamalarda teşhis edildiğinden, histopatolojik veya sitolojik tanımlama için yetersiz olan sadece küçük biyopsi veya sitoloji örnekleri akciğer kanserinin ayırıcı tanısını zorlaştırır. Son gelişmeler ışığında, KHDAK'de hedefe yönelik tedavide, tedaviye dirençte, prognoz ve progresyon takibinde en önemli moleküler genetik testlerin *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, *MET*, *RET*, *ERBB2(HER2)* ve *NTRK1/2/3* füzyonlarının yanı sıra PD-1 ve PDL-1 olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte yeni hedefe yönelik tedavilerin keşfine yönelik çalışmalar artan bir hızda devam etmektedir. Hastadan moleküler genetik test isteneceği zaman çok sayıda parametreye bakılacağı düşünülerek, biyopsi örnekleri sadece tanı için kullanılmamalı, moleküler çalışmalar için maksimum miktarda doku kullanılabilir olmalıdır.

Ayrıca akciğer kanseri etiyojisinde en önemli etkenlerden biri sigara içme öyküsüdür. Ancak yapılan çalışmalarda, pek çok önemli genetik değişikliğinin esas olarak hiç sigara içmeyenlerde ve hafif sigara içenlerde de hastalık patogenezinin neden olduğu bildirilmiştir. Klinik uygulamalarda kullanılan kılavuzlar, hastaların sadece sigara içme öyküsü veya tümör alt tipine bakarak değerlendirilmemesini ve bu durumun moleküler testlerden bu hastaları dışlamak için kullanılmamasını önermektedir. Son zamanlarda doku biyopsisinin yapılamadığı durumlarda non invaziv bir girişim olan likit biyopsi ile yapılan çalışmalarda da önemli sonuçlar elde edilmiştir. Ancak testin yalancı pozitiflik ve negatiflik oranları hala kabul edilebilir seviyede

olmadığı için kılavuzlarca tanı ya da tedavi amaçlı tek başına likit biyopsi testini önerilmemektedir. Bu nedenle likit biyopsinin hastadan yeterli ve uygun biyopsi alınamadığı veya tedaviye direnç gelişmesi durumlarında sadece tamamlayıcı test olarak kullanılmasını önermektedir.

Klinik kılavuzlar tümüleri evre veya metastatik akciğer adenokarsinomlarında *EGFR-ALK-ROS* panelinin klinisyen tarafından istenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi sağ kalım oranları açısından karşılaştırıldığında hedefe yönelik tedavi alan olgularda sağ kalım oranının daha uzun olduğu bildirilmektedir. Özellikle *EGFR* E19 del, L858R mutasyonu, *ALK* ve *ROS* yeniden düzenlenmelerinde TKI karşı yanıt söz konusudur. Tedavi sonrası hastalarda direnç gelişebilmektedir. Hedefe yönelik tedavilerde bu direnç mekanizmaları karşı terapötik ajan geliştirme üzerine birçok umut vaat eden çalışma devam etmektedir. Çalışmalardan elde edilen veriler arttıkça gelecekte kişiye özel alternatif tedavi seçenekleri de karşımıza çıkacaktır.

KAYNAKLAR

- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [06/02/2023].
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72:7-33.
- Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in İzmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001; 37:83-92.
- Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, Çakan A, Acıtaş MG, Kömürçüoğlu B. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999:17-22
- Dogan S, Shen R, Ang DC, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smokingrelated KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res.*2012;18:6169–6177.
- Aisner DL, Sholl LM, Berry LD, et al. The impact of smoking and TP53 mutations in lung adenocarcinoma patients with targetable mutations—The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC2). *Clin Cancer Res.*2018;24:1038–1047.
- Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, et al. Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations. *Clin Cancer Res.* 2013; 19:2584–2591.
- Arcila ME, Drilon A, Sylvester BE, et al. MAP2K1 (MEK1) mutations define a distinct subset of lung adenocarcinoma associated with smoking. *Clin Cancer Res.*2015;21:1935–1943.
- Carrot-Zhang J, Soca-Chafre G, Patterson N, et al. Genetic ancestry contributes to somatic mutations in lung cancers from admixed Latin American populations. *Cancer Discov.* 2021; 11:591–598.
- Travis, W. D. et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J. Thorac. Oncol.* 10, 1243–1260 (2015).
- Rudin, C. M., Brambilla, E., Faivre-Finn, C., & Sage, J. (2021). Small-cell lung cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 3.
- Patz EF Jr. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest* 2000; 117(4 suppl 1):90-5.
- Midthun DE, Jett JR. Clinical presentation of lung cancer. In: *Lung Cancer: Principles and Practice*. Philadelphia, Pa.: Lippincott-Raven, 1996:421.
- Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986; 4:702-709.

- Oxnard GR, Binder A, Janne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:1097-1104.
- Delisle L, Boyer MJ, Warr D, et al. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. *Arch Intern Med* 1993; 153:746-752
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004; 350:2129–2139.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; 304:1497–1500.
- Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101:13306–13311.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361:947–957.
- Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383:2018–2029.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007; 448:561–566.
- Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17:984–993.
- Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2046–2051.
- Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012; 18:378–381.
- Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383:813–824.
- Farago AE, Taylor MS, Doebele RC, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.18.00037.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371:1963–1971.
- Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov*. 2015; 5:842–849.

- Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET Exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383:944–957.
- Chang JC, Offin M, Falcon C, et al. Comprehensive molecular and clinicopathologic analysis of 200 pulmonary invasive mucinous adenocarcinomas identifies distinct characteristics of molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2021; 27:4066–4076.
- Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med.* 2020; 383:1207–1217.
- Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383:1711–1723.
- Hu X, Fujimoto J, Ying L, et al. Multi-region exome sequencing reveals genomic evolution from preneoplasia to lung adenocarcinoma. *Nat Commun.*2019;10:2978.
- Lam VK, Tran HT, Banks KC, et al. Targeted Tissue and Cell-Free Tumor DNA Sequencing of Advanced Lung Squamous-Cell Carcinoma Reveals Clinically Significant Prevalence of Actionable Alterations. *Clin Lung Cancer* 2019; 20:30-36 e33.
- Sands JM, Nguyen T, Shivdasani P, et al. Next-generation sequencing informs diagnosis and identifies unexpected therapeutic targets in lung squamous cell carcinomas. *Lung Cancer* 2020; 140:35-41.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-1833
- Qian J, Zhao S, Zou Y, et al. Genomic underpinnings of tumor behavior in in situ and early lung adenocarcinoma. *Am J Respir Crit Care Med.*2020;201:697–706.
- Liguori NR, Lee Y, Borges W, et al. Absence of Biomarker-Driven Treatment Options in Small Cell Lung Cancer, and Selected Preclinical Candidates for Next Generation Combination Therapies. *Front Pharmacol* 2021; 12:747180.
- Le X, Paz-Ares LG, Van Meerbeeck J, et al. Tepotinib in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with MET amplification (METamp). *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39:9021-9021.
- Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:944-957.
- Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26:2442-2449.
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353:133-144.

- Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol* 2021; 39:3391-3402.
- Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7: e214761.
- Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol* 2015; 10:768-777.
- Kim AS, Bartley AN, Bridge JA, et al. Comparison of Laboratory-Developed Tests and FDA-Approved Assays for BRAF, EGFR, and KRAS Testing. *JAMA Oncol* 2018; 4:838-841.
- Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:241-251.
- Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21:1353-1365.
- Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017; 19:341-365.
- Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017; 19:4-23.
- Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *J Thorac Oncol* 2018; 13:1248-1268.
- Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, et al. Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort. *Lung Cancer* 2014; 84:139-144.
- Su S, Zou JJ, Zeng YY, et al. Tumor Mutational Burden and Genomic Alterations in Chinese Small Cell Lung Cancer Measured by Whole-Exome Sequencing. *Biomed Res Int* 2019; 2019:6096350.
- Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 2018; 378:2093-2104.

Hematolojik Malignitelere Sitogenetiğin Tanısal ve Terapötik Yönleri

Hilal Şahin¹

Özet

Pek çok hematolojik malignite, her biri kendi klinik, morfolojik, immünofenotipik ve moleküler genetik özellikleri kombinasyonuna sahip klinikopatolojik olarak sınıflandırılmıştır. Moleküler ve sitogenetik anomaliler, geleneksel karyotiplemeden, tek nükleotid polimorfizm analizine kadar çok çeşitli tekniklerle tespit edilebilir. Kansere ilgili bilgilerimizi kanseri önleme ve tedavisinde daha hızlı sonuç alma yönünde geliştirmek gerekmektedir. Kansere mücadelede en etkili yol, hastalığı ortaya çıkmasını önlemektir. İkinci en etkili yol ise, tümör gelişimi daha malign hale dönüşmeden önce erken safhada saptamaktır. Tanıdan tedaviye giden bu süreçte hastalığın moleküler mekanizmasını anlamak oldukça önemlidir. Farklı malignite tiplerine uygulanan farklı sitogenetik teknikler ve farklı terapötik yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu bölümde tanı için kullanılan sitogenetik teknikler ve kronik Miyeloid Lösemi, Akut Lenfoblastik Lösemi, Polisitemia Vera ve Akut Myeloid Lösemi gibi bazı hematolojik malignitelere moleküler mekanizmalar ve terapötik yaklaşımlar üzerinde durulmuştur.

Giriş

Hematolojik maligniteler homojen olmayan bir grup tümörü temsil eder ve kanser istatistiklerinde genellikle üç ana başlıkta gruplanır: lösemi, lenfoma ve multipl myeloma. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre hematolojik maligniteler tüm kanserlerin %6,5'ini oluşturur ve kanser ilişkili ölümlerin %7,2'sinden sorumludur. İnsan kanserlerinin gelişiminden sorumlu moleküler mekanizmaların anlaşılması ile hastalığın tanısı konusunda artık daha geniş bir bilgiye sahibiz. Kansere ilgili bilgilerimizi kanseri önleme ve tedavisinde daha hızlı sonuç alma yönünde geliştirmek

1 Dr. Öğretim Üyesi, İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi- Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı- İstanbul, ORCID: 0000-0001-7989-2037, hilal.sahin@atlas.edu.tr

gerekmektedir. Kanserle mücadelede en etkili yol, hastalığı ortaya çıkmasını önlemektir. İkinci en etkili yol ise, tümör gelişimi daha malign hale dönüşmeden önce erken safhada saptamaktır. Kanserde metastaz olmadan önce tanı konulabildiğinde cerrahi müdahale ya da radyasyon tedavisi gibi lokal tedavi girişimleri ile bu hastalık iyileştirilebilmektedir. Metastaz yapmamış, yani oluştuğu bölgeden başka dokulara yayılmamış olan erken-evre karsinomlarda iyileşme oranı oldukça yüksektir. Kalıtsal kansere yatkınlık bazı ongenlerde, tümör baskılayıcı genlerde, genomik instabilite ile oluşan mutasyonlar sonucunda ya da yanlış eşleşme onarımından sorumlu genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucunda görülür. Solid tümörler dâhil pek çok farklı kanser türlerinde hastalığın tanısı ve tedavinin yönlendirilmesi için günümüzde kullanılan pek çok farklı teknik vardır. Çeşitli kanser türlerinde özellikle de hematolojik malignitelere, sitogenetik analizler ön plana çıkmaktadır.

Sporadik veya kalıtsal kanser, çoklu genetik değişikliklerle gelişen genetik bir hastalıktır. Spesifik genetik kusurların, çeşitli neoplazi türlerinin yatkınlığı, oluşumu, ilerlemesi ve metastazı ile rastgele olmayan bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, bu genetik değişikliklerin doğru ve verimli bir şekilde sitogenetik analiz ile tanımlanması, insan neoplazisinin erken teşhisine, prognozuna ve terapötik tedavisine yardımcı olabilir. Son zamanlarda, çeşitli moleküler sitogenetik metodolojilerin geliştirilmesi, kanser sitogenetiğinin temel araştırmalarını ve klinik uygulamalarını kolaylaştırmıştır.

Bu bölümde, çeşitli konvansiyonel ve moleküler sitogenetik metodolojilerin avantajları ve sınırlamaları ve bazı hematolojik malignitelere tedaviye yönelik klinik uygulamaları anlatılmaktadır.

Sitogenetik

Sitogenetik, somatik hücre bölünmesi sırasında kromozom yapısı ve özelliklerinin incelenmesidir. Klinik sitogenetik ise bu yapıların kalıtımlarını genetik çerçevesinde inceleyen bir bilim dalıdır. Kromozomlardaki sayısal ya da yapısal değişikliklerin fenotipe yansımalarını ve bazı klinik durumlara neden olduğunu biliyoruz. Bugün çok daha yüksek çözünürlük ve ileri teknolojiler kullanarak bu değişimlerin analizine imkân tanıyan moleküler sitogenetik yöntemlerin klinik tıbbın pek çok alanında tanısal yöntem olarak kullanılması, sitogenetiğin önemini göstermektedir.

Tanısal rutin testlerde kromozomlardaki değişiklikleri gözlemlemek için kromozom analizi yapılmaktadır. Bu analiz için ilk in vitroda çoğalabilen ve hızlı bölünen hücreler tercih edilmektedir. Bu özellikleri taşıyan ve en

kolay elde edilebilen hücreler beyaz kan hücreleri özellikle T-lenfositleridir. Kültürde çoğaltabilmek için bir miktar periferik kan örneğinin Heparin'le yıkanmış enjektöre alınması yeterli olacaktır. Bu hücreler doku kültürü yapılmak üzere tüplere alınarak uygun koşullarda ve uygun besi yerinde çoğalmaları teşvik edilerek analize hazırlanmalıdır.

Kromozom analizleri, herhangi bir anomali içermeyen kromozomlar sabit bir morfoloji ve boyuta sahip olduğundan, genetik hastalıklar, ya da hematolojik maligniteler gibi kromozom anomalilerine bağlı sendromlar hakkında ya da düşükle sonuçlanan gebeliklerle ilgili bize değerli bilgiler sağlar. Döllenedeki başarısızlıkların nedenleri, konjenital malformasyonlar, cinsiyet tayini, kalıtsal hastalıklar ve kanser taramalarının bir kısmı bu analiz sayesinde belirlenebilmektedir.

Sitogenetik analizi gerektiren bazı klinik endikasyonlar ve bulgular vardır. Bunlara örnek olarak; büyüme geriliği ve gelişme sorunları, yeni doğan (neonatal) ölüm ve ölü doğum, fertilité sorunları, aile öyküsü ve neoplaziler verilebilir. Özellikle neoplazilerde sitogenetik analiz, tanısal ve prognostik bilgi sağlamaktadır. Hastalık durumlarının daha doğru ve spesifik teşhisi ile ilgili bilgilerin sağlanmasında moleküler sitogenetiğin önemli bir katkısı olmuştur. Bu tür bilgilerle hekim, tedaviyi planlamak, prognozu değerlendirmek ve takibi planlamak için daha elverişli bir konumdadır.

Çeşitli lösemilerden lenfomalara ve solid tümörlere kadar geniş bir kanser yelpazesinde kromozomal değişiklikler tespit edilmiştir. Bu sitogenetik değişikliklerin klinik uygulamasına ek olarak, bu değişikliklerden etkilenen spesifik kromozomların veya kromozomal bantların oluşturulması, moleküler biyologların çalışılan koşullardan etkilenen ve muhtemelen sorumlu olan genleri tanımasını, karakterize etmesini ve izole etmesini sağlamıştır. Bu tür bilgiler yalnızca tanısal olarak kullanılmamış, aynı zamanda kanser yatkınlığı için moleküler testlerin geliştirilmesine de imkân sağlamıştır. Tanı koyma konusundaki bu ilerleme, gen veya diğer terapi biçimlerine yönelik yaklaşımlar tasarlamak için temel oluşturacaktır. Tümör oluşumunun genellikle rastgele olmayan kromozomal anormalliklerin ortaya çıkmasıyla ve çok basamaklı bir süreç sonucu hastalığın ortaya çıktığını gösteren pek çok çalışma vardır.

Genel olarak, karsinomlar ve bazı lenfoma türleri kademeli olarak düzenlenmiş genetik değişiklikler süreciyle uyumlu çok sayıda karyotipik değişiklik ile ilişkilidir. Bir hücrenin proliferasyondan malign transformasyona, (kromozomal) invazivliğe ve metastazlara ilerlemesi için karyotipik değişiklikler gereklidir. Bununla birlikte, çoğu lösemi ve sarkomda, tipik olarak translokasyonları ve daha az yaygın olarak lösemi veya sarkom

formunun teşhisi olabilen inversiyonları veya insersiyonları içeren nispeten basit karyotipler de bulunur (Zhong Chen 2019).

Herhangi bir durumda yeni ve ek kromozom değişiklikleri geliştikçe, hastalık ilerleme eğilimi gösterir ve terapötik yaklaşımların buna göre değerlendirilmesi gerektirir.

Hematolojik malignitelerin tanısında farklı sitogenetik teknikler kullanılmaktadır. En sık kullanılanlar konvensiyonel sitogenetik dediğimiz daha çok boyamaya dayalı analizlerdir. Daha kompleks karyotiplerde ise tamamlayıcı olarak ya da daha hassas sonuçlar veren moleküler sitogenetik yöntemler kullanılır. Solid tümörlerde de kullanılabilen bu teknikler hızlı bölünebilen hücrelerde nispeten daha hızlı sonuç verirler.

Konvensiyonel Sitogenetik

G Bantlama

Kromozomların elde edilen bant özellikleri hem fonksiyonel hem de yapısal kompozisyonu yansıtmaktadır. Tüm kromozomlar açık ve koyu renklere bantlanır. Preparatlar bir proteaz olan tripsin ile muamele edilerek histon ve non-histon proteinler denatüre edilir. Sonuçta proteinlerinden ayrılan DNA Giemsa ile boyanır. G bantlama ile 400-700 arasında bant değerlendirilir. G bantlamada Giemsa yerine Wright ve Leishman boya da kullanılmaktadır. Hematolojik tüm malignitelerde kromozom analizi için en sık kullanılan ve en ekonomik yöntemdir. Bu bantlama ile translokasyon, inversiyon, delesyon gibi kromozomal anomaliler belirlenebilmektedir. Neoplazinin kromo bazı bileşimleri hakkında en temel analizi sağlar ve kanser vakalarının teşhisine, prognozuna ve terapötik değerlendirmesine yardımcı olmak için yaygın olarak klinik sitogenetik laboratuvarlarında kullanılır.

G bandının çözünürlüğü daha küçük gen gruplarının analizi veya karmaşık kromozomal sapmalar için sınırlıdır, ancak G bandından elde edilen sonuçta göre, diğer tamamlayıcı sitogenetik ve moleküler sitogenetik analiz ihtiyacı belirlenebilir.

R- Bantlama (Reverse Bantlama)

R- Bantlama ile G- bantlamanın tam tersi bir bant örneği elde edilir. Ökromatin bölgeler koyu renk veya parlak floresan ile boyanırken, heterokromatin bölgeler ise açık renkli veya mat floresan ile boyanırlar.

Kromozomların uç kısımlarını kapsayan anomalilerin tespitinde ve değerlendirilmesinde kullanılır. R bandının çözünürlüğü G bandınıninkine benzer, ancak ilgili karmaşık prosedürler nedeniyle, R-bandı G-bandından daha az kullanılır.

Q- Bantlama (Quinacrine Bantlama)

Kromozomlar floresan boya ile boyanır. Floresan mikroskopta incelendiğinde parlak olan ve olmayan bantlar gözlenir. Boyama için kullanılan Quinacrine hücre içine girebilen ve potansiyel mutajen bir ajandır. Q-bantlama, hem metafaz hem de interfaz yaymalarında Y kromozomlarının tanımlanmasına yönelik en etkili ve ekonomik yaklaşımlardan birini sağlar.

C-Bantlama ve NOR-Boyama

C-bantlama, yapıcı heterokromatin bölgelerini tanımlarken, NOR boyama kromozomlar üzerindeki aktif nükleolar düzenleyici bölgeleri tanımlar. Hem C-bantlama hem de NOR bantlama paternleri normal kişiler arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle, lösemi vakalarında kemik iliği naklinin sonucunu değerlendirmek için donör ve alıcı hücrelerin polimorfizm analizine uygulanabilirler.

Kardeş Kromatid Değişimi (SCE)

Kromozomlarda meydana gelen kırıkların gösterilmesinde kullanılır. Somatik hücrelerde replikasyon esnasında bir Timidin analogu olan BrDU (Bromodeoksiüridin) tek iplikli DNA'nın yapısına katılır ve bu sayede iki kromatid farklı renkte boyanır. Bu teknik, Bloom sendromu ve xeroderma pigmentosum gibi kansere yatkın hastalıklarda yüksek taban çizgisinin ve indüklenen kardeş kromatid değişimlerinin saptanması için kullanılabilir.

Moleküler Sitogenetik

Floresan in-situ Hibridizasyon (FISH)

Tek başına rutin kromozom bantlama analizi, yapısal anomalilerin kimliği hakkında yalnızca sınırlı bilgi sağlar. Floresans in-situ hibridizasyon (FISH) prosedürlerinin ortaya çıkışı, tamamen yeni bir moleküler sitogenetik alanını başlatmıştır. Bu teknik, yapısal kromozom yeniden düzenlemelerinin tanımlanmasına ve tümör hücrelerinde kırılma noktalarının tanımlanmasına yardımcı olmuştur. FISH ile birleştirilmiş G- bantlama, özellikle karmaşık veya küçük gen dizilerini kapsayan yapısal sapmaların çözülmesinde yararlıdır.

FISH, hangi prob(lar)ın uygulanacağı bilindiği takdirde güçlü bir sitogenetik yaklaşımdır. Bu nedenle, tipik olarak kromozomal anomalilerin doğrulanması için kullanılır. Farklı malignite tipleri için farklı proplar tasarlanmıştır. Bunları üç grupta toplamak mümkündür; tam kromozom boyama probu, sentromere özgü prob ve gen/lokusa özgü prob. Bir translokasyonda belirli kromozomların tutulumunun doğrulanmasında en çok 'tam kromozom boyama probu' kullanılır. Metafaz kromozomlarına

uygulanabilir olduğundan kullanımı yaygındır. ‘Sentromere özgü problu’ FISH, örnekleme boyutunu artıran ve belirli bir kromozomun sayısal sapmalarını doğrulamada en çok yardımcı olan probtur. Hem metafaz yaymalarına hem de fazlar arasındaki nukleuslara uygulanabilir. ‘Gen/lokusa özgü prob(lar)’ ile FISH analizi, çift renkli problemler mevcut olduğunda, olası bir mikrodelsiyon (DiGeorge ve Prader-Willi sendromları), duplikasyon/amplifikasyon ve yapısal yeniden düzenlemelerin saptanması için hem metafazlara hem de interfazlara uygulanabilir. Günümüzde, t(9;22)(q34;q11.2), t(15;17)(q21;q22) ve inv(16)(p13q21) gibi çeşitli hematolojik malignitelere özgü yapısal sapmaların saptanması için çift renkli FISH kitleri mevcuttur. FISH çözünürlüğü, kullanılan prob(lar)ın boyutuna bağlıdır (Nancy Wang 2002).

Flouresan boyalı problemlerin kullanıldığı M-FISH, SKY-FISH, Reverse FISH ve High-Resolution Fiber-FISH gibi farklı FISH teknikleri bulunmaktadır. Özellikle hematolojik malignitelerde hangi tip FISH tekniği uygulanacağı, hastanın anamnezine, sitogenetikçinin tecrübesine, hastanın durumunu iyi analiz etmesine, olası kromozomal anomali kuşkularına ve hangi gen ya da genlerde sapmanın olabileceği öngörüsüne bağlıdır.

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik Analizler ile İlişkili Terapötik Yaklaşımlar

Kanserden korunma ve erken teşhis konusunda önce gözlemlenmesi gereken durum, bireylerin kalıtsal kanser gelişimine yatkınlık taşıyıp taşımadığının belirlenmesi olmalıdır. Son zamanlarda, kronik miyeloid lösemi (KML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloid lösemi (AML), miyeloproliferatif neoplazm (MPN), kronik lenfoblastik lösemi (KLL), malign lenfoma ve multipl miyelom dahil olmak üzere hemen hemen tüm hematolojik maligniteler için moleküler hedefleme tedavisinde büyük ilerlemeler gözlemlenmiştir. Bu başarılı ilerlemeler, yeni nesil sekans (NGS) dahil olmak üzere yüksek verimli genetik/epigenetik analiz teknolojileri kullanılarak birkaç on yıl boyunca hematolojik malignitelerdeki “çok aşamalı tümörojenez” olarak adlandırılan birçok genetik/epigenetik olayın birikimi yoluyla geliştiği ve büyüdüğü gösterilmiştir. Tanı için kullanılan sitogenetik analiz yöntemlerinin yanında yeni nesil dizileme (tüm ekson dizilemesi-WES ya da yeni nesil sekanslama-NGS) yöntemleri de sıklıkla kullanılmaktadır (Akira Shimada 2019).

Tanıdan tedaviye giden bu yolda, hastalığın moleküler mekanizmasını anlamak ve gen/lokuslardaki sapmaları tanımlamak buna uygun tedavi protokolleri belirlemek açısından önemlidir.

Kronik miyeloid lösemi (KML) ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)

Kronik miyeloid lösemi (KML), 9. kromozom ve 22. kromozom arasında gerçekleşen translokasyonun t(9; 22)(q34; q11.2) neden olduğu miyeloproliferatif neoplazmdır (MPN). Bu translokasyon 22. Kromozom üzerindeki (22q11.2) BCR geni ile 9. kromozom üzerindeki (9q34) ABL geninin füzyonu ile oluşan ve BCR-ABL olarak bilinen kimerik bir gen ürününe yol açar. BCR-ABL füzyon proteini, KMLde kontrolsüz proliferasyondan sorumlu olan yapısal olarak aktive edilmiş Abl tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (Avery A. Sandberg et all. 2010).

Son çalışmalar, KML hastalarının %29'a varan bir oranının t(9;22) sınıır değerlerinde büyük delesyonlara sahip olabileceğini göstermiştir (Sinclair ve diğerleri., 2000; Huntly ve diğerleri, 2001). Ph kromozomuna bitişik küçük delesyonların patofizyolojik önemi yoktur, ancak derivatif kromozom 9 üzerindeki delesyonların boyutu birkaç mb olabilir.

KMLnin doğal seyrinin üç klinik fazı vardır. Bunlar; kronik faz (SP, tanıdan 3-5 yıl sonra sübjektif semptom olmaksızın yüksek WBC ve trombosit sayıları), hızlandırılmış faz (AP, granüositlerde hızlandırılmış farklılaşma anormallikleri) ve blast crises denilen (BC, akut lösemiye benzer şekilde artan farklılaşmamış blastlar) (Hehlmann, 2012). KML hastalarında sıklıkla lökositoz veya splenomegali vardır. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), imatinib, dasatinib ve nilotinib, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (*US FDA*) tarafından KML tedavisi için onaylanan mevcut birinci basamak TKİ'lerdir. Tedavi sonucu hematolojik yanıt, sitogenetik yanıt (CyR) ve tam moleküler yanıt (CMR) açısından tanımlanmaktadır (Baccarani ve diğerleri, 2013).

Avrupa Lösemi Net (European Leukemia Net) yanıtın standartlaştırılmış gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) ve/veya sitogenetik ile 3. , 6. ve 12. ayda değerlendirilmesini tavsiye etmektedir. BCR-ABL transkript seviyeleri 3. ayda 6. ayda ve 12. aydan itibaren belirli yüzdeler göre ölçülmesi tedavi başarısını ya da başarısızlığını tanımlar ve başarısız olduğu durumlarda ise terapide bir değişikliği zorunlu kılar (Baccarani ve diğerleri, 2013, 2015). Moleküler yanıt (MR), uluslararası standart ölçeğe göre qPCR ile BCR-ABL1 transkript/ABL1 transkript oranını ölçmek için kullanılmaktadır. Öte yandan KMLde lösemik kök hücrelerin (LSC'ler) varlığından şüphelenilmektedir ve bunların kalıcı varlığı hastalığın nüksetmesini açıklamaktadır (Holyoake ve Vetrie, 2017).

Son zamanlarda KML tedavisinde dikkat çeken gelişmeler olmaktadır. Yapılan bir çalışmada alınan sonuçlara göre tam moleküler yanıt (CMR)

ulaştıktan sonra imatinib tedavisini bırakan KML hastalarında nüks olmadığı bildirilmiştir. Fransa'da gerçekleştirilen prospektif, çok merkezli Imatinib kullanımını durdurma (STIM) çalışmasında, bu tedaviyi en az 2 yıldır sürdüren KMLli hastalarda imatinib kesilmesi araştırılmış, 100 hasta ortalama 17 ay boyunca takip edilmiştir. Bunlardan 69'unun 12 aylık takibi sonucu 1 yılda kalıcı CMR oranı %41 olarak tespit edilmiştir. Nüks eden tüm hastalar, imatinib'in yeniden başlanmasına yanıt vermiştir (Etienne ve diğerleri, 2017).

Polisitemi Vera

Polisitemi vera (PCV), kemik iliği hiperplazisi, kan hacminde ve kırmızı kan hücrelerinin sayısında artış ile karakterizedir. Hastalık, miyelofibroza veya lösemiye dönüşümü içerebilen bir terminal faza ilerleyebilir. PCV'de klonal kromozomal anormalliklerin sıklığı, tanı sırasında yaklaşık %15'tir ve daha sonraki hastalık evrelerinde tedavi edilen hastalarda biraz daha yüksektir (~%40'tır).

Sitogenetik anormallikleri olan PV hastalarından, hastalık progresyonu yaşayanların yaklaşık yarısında miyelofibroza gelişmeden önce zaten karyotipik değişiklikler bulunmaktadır. Hastalığın geç evrelerinde akut lösemi gelişen hastaların hemen hepsinde kemik iliği kromozom anomalileri vardır (Heim ve Mitelman, 1995).

PV'da morbidite ve mortalitenin temel nedenleri arasında miyelofibroza, akut lösemiye progresyon veya vasküler komplikasyonlar vardır. Günümüzdeki tedavi stratejileri ile PV'da kümülatif yaşam süresi 15-17 yıl olarak bildirilmiş olsa da mortalite hızı 1.84 kat artmıştır. Tedavideki hedefler kan değerlerini normal seviyeye getirmek ve ek oluşabilecek trombotik olayları önlemektir. Tromboz riskini önlemek için hematokrit değerinin kadında %42'nin ve erkekte %45'in altında tutulması hedeflenmektedir (Yönel ve Sargın, 2015).

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), yetişkinlerle karşılaştırıldığında pediatrik popülasyonda daha sık görülen bir hematolojik malignitedir. 1960'lardan bu yana ALLli çocuklar için genel hayatta kalma oranları %10'dan yaklaşık %90'a yükselmiştir (Margolin, 2011; Pui ve diğerleri, 2015). Klinik sonuçtaki bu belirgin iyileşme, steroid (prednizolon veya deksametazon), vinkristin, L-asparagin ve antrasiklin içeren indüksiyon kemoterapisi gibi çok ajanlı kemoterapötik ilaçların ve ardından risk sınıflandırılmalı pekiştirme kemoterapisinin kombinasyonundan kaynaklandığı bildirilmiştir (Pui ve Evans, 2006). Hastaların %15-20'sinde yine de nüks oluşmuş ise hematopoietik kök hücre transplantasyonu (allo-HSCT) gerekir ve önerilir.

Ama ne var ki tüm hastalar allo-HSCT ile kurtarılmaz. Örneğin, karyotip analizi ile hipodiploid olan, özellikle kromozom sayısı 43'ün altında olan ALL hastalarının prognozu kötüdür. Tedavi protokolüne göre iyi prognoz veya kötü prognoz gibi klinik sonuçların değişeceği doğrudur, ancak ALLli hem çocuklarda hem de erişkinlerde minimal rezidüel hastalık (MRD) en güçlü bağımsız prognostik faktördür (Béné ve Eveillard, 2018; Brüggemann ve Kotrova, 2017)

ALLde hedefe yönelik tedavideki yakın tarihli bir ilerleme, Philadelphia kromozomu pozitif ALLde (Ph-ALL) BCR-ABL1 gen füzyonunun ALL yetişkinlerinin %20-30'unda ve ALLli çocukların %3-4'ünde bulunması ile olmuştur. Ancak bazı Ph-ALL hastaları imatinibe dirençlidir, bu gibi durumlarda dasatinib veya nilotinib önerilir. Yapılan bir çalışmada, pediatrik Ph-ALLde kullanılan dasatinib'in daha iyi sonuçlar gösterdiği ortaya koyulmuştur. (Hunger, 2011).

Ph-ALL hastaları risk sınıflandırmalarına göre alt gruplara ayrılabilir. Konvansiyonel kemoterapötik ilaçların TKI ile kombinasyonunun derin kemik iliği baskılanmasına yol açtığı, bu nedenle hematopoezin iyileşmesinin geciktiği unutulmamalıdır. Bu nedenle bu hastalar yoğun destekleyici bakıma ihtiyaç duyarlar (Fujisawa ve diğerleri, 2017).

Akut Miyeloid Lösemi (AML)

AML yetişkinlerde daha sık görülmektedir. Tedavisinde genellikle 7 günlük sitarabin artı 3 günlük antrasiklin tedavisi (7 + 3 rejimi) içeren ilk yoğun indüksiyon, kreatinin üretimi için yaygın olarak kullanılır ve AML tedavisinin bel kemiğini temsil eder (Döhner ve diğerleri., 2017; De Kouchkovsky ve Abdul-Hay , 2016).

Kreatinin (CR) oranı genç erişkinlerde %60-80 ve 65 yaş üstü AML hastalarında % 40- 60'dır. AML prognozu, yaş, performans durumu, kromozomal anormallikler ve genetik anormalliklerin her alt grubunda farklıdır. AMLdeki sitogenetik anomalilerin hastalığın prognozu ile korelasyon içinde olduğu son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Bunlardan başka farklı (myeloproliferatif neoplasm, myelodisplastik sendrom gibi) hematolojik maligniteler de bulunmaktadır. Bunlar farklı özelliklerine göre sınıflandırılırlar ve her bir sınıfa özgü kromozomal anomaliler farklı sitogenetik teknikler kullanılarak hem tanı hem de moleküler hedefe yönelik tedavi protokollerine sahiptirler. Sağ kalım süreleri ilaca direnç gösterme, yaş ve cinsiyet hastalığın farklı fazları ile değişkenlik gösterebilmektedir. Yine de her bir lösemi ve lenfoma türleri için tam bir standart yaklaşım olduğunu söyleyemeyiz.

Çeşitli sitogenetik ve moleküler genetik yaklaşımlar, neoplazinin erken tanısına, teşhisine, prognozuna ve tedavisine yardımcı olmak için bir kanser türünün yatkınlığı, oluşumu, ilerlemesi ve metastazıyla rastgele olmayan bir şekilde ilişkili kromozomal veya genomik sapmaların tanımlanması için uygulanmaktadır. Ayrıca, donör ve alıcı hücreler arasındaki cinsiyet kromozomu analizi ve polimorfizm analizi, kemik iliği transplantasyonunun sonucunun değerlendirilmesine yardımcı olmak için de kullanılabilir. Yalnızca hematolojik maligniteler değil solid tümörlerde de yeterince bölünebilen hücreler elde edilebildiği sürece, bir kromozom üzerinde hücre proliferasyonu, tümörjenisite, ilerleme ve metastaz ile ilgili bir baskılayıcı gen(ler)in varlığı da sitogenetik yöntemlerle doğrulanabilir.

Özetle, kanser sitogenetiği ve moleküler genetik yaklaşımlar, insan neoplazisinin temel anlayışında, patolojik sınıflandırmasında ve terapötik izlenmesinde oldukça önemli rol oynar.

Referanslar

- Akira Shimada** ‘Hematological malignancies and molecular targeting therapy’ European Journal of Pharmacology Volume 862, 5 November 2019, 17264 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172641>
- Avery A. Sandberg et al.;** Cytogenetics and genetics of human cancer: methods and accomplishments’Cancer Genetics Review| Volume 203, Issue 2, P102-126, December 2010 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2010.10.004>
- Baccarani, M. t al.;** European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 122, 872–884. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569>
- Baccarani, M.,et al.;** A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. Ann. Hematol. 2015. 94 (Suppl. 2), S141–S147. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2322-2>.
- B J Huntly at al.;** Deletions of the derivative chromosome 9 occur at the time of the Philadelphia translocation and provide a powerful and independent prognostic indicator in chronic myeloid leukemia- Blood. 2001 Sep 15;98(6):1732-8. doi: 10.1182/blood.v98.6.1732.
- Béné, M.C.,** Eveillard, M., 2018. Evaluation of minimal residual disease in childhood ALL. Int J Lab Hematol 40 (Suppl. 1), 104–108. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12835>.
- Brüggemann, M.,** Kotrova, M.; 2017. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. Blood Adv 1, 2456–2466. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017009845>
- Döhner, H., et al.;** 2017. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 129, 424–447. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>.
- De Kouchkovsky, I.,** Abdul-Hay, M., 2016. ‘Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Canc. J. 6, e441. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50>.
- Etienne, G., et al.;** Long-term follow-up of the French stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. J. Clin. Oncol. 2017. 35, 298–305.
- Fujisawa, S., et al.;** 2017. Phase II study of imatinib-based chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. Am. J. Hematol. 92, 367–374. <https://doi.org/10.1002/ajh.24653>.
- Hunger, S.P.;** 2011. Tyrosine kinase inhibitor use in pediatric Philadelphia chromosomepositive acute lymphoblastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011, 361–365. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.361>.

- Hehlmann, R.**, How I treat CML blast crisis. *Blood* 2012. 120, 737–747. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-380147>.
- Holyoake, T.L.**, Vetrie, D., The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. *Blood* 2017. 129, 1595–1606. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-696013>.
- Heim S**, Mitelman F. 1995. *Cancer cytogenetics*, 2nd ed. New York: Wiley-Liss. p 7–18
- İpek YÖNAL et al.**; Miyeloproliferatif neoplazilerde moleküler olayların önemi 2015 İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi <https://doi.org/10.18017/iuitfd.34130>
- Margolin, J.F.**, 2011. Molecular diagnosis and risk-adjusted therapy in pediatric hematologic malignancies: a primer for pediatricians. *Eur. J. Pediatr.* 170, 419–425. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1424-7>.
- Nancy Wang** ‘Methodologies in Cancer Cytogenetics and Molecular Cytogenetics’ *American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.)* 115:118–124 (2002)
- Pui, C.H.**, Evans, W.E., 2006. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 354, 166–178.
- Pui, C.H.**, et al.; 2015. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J. Clin. Oncol.* 33, 2938–2948. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1636>.
- Zhong Chen** and Avery A. Sandberg ‘Molecular Cytogenetic Aspects of Hematological Malignancies’ *American Journal of Medical Genetics (Semin. Med. Genet.)* 115:130–141 (2002) DOI 10.1002/ajmg.10689

Polikistik Over Sendromuna Multidisipliner Yaklaşım

Tuğba Elgün¹

Özet

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınların üreme fonksiyonlarını etkileyen, oligoovülasyon ve hiperandrogenizm ile karakterize, yüksek prevalansa (%5-10) sahip heterojen bir endokrin-metabolik disfonksiyondur. Etiyolojisi belirsizdir ve patofizyolojisinde ve uzun vadeli metabolik sonuçlarında (metabolik sendromun erken gelişimi, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi) insülin direnci (IR) ile yakından ilişkilidir. PKOS'un ne olduğunu daha iyi anlamak için PKOS'un nasıl tanımlandığını ve kategorize edildiğini bilmek önemlidir. PKOS ile benzerlik gösteren belirti ve semptomlara sahip; hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi ve Cushing sendromu gibi spesifik bozukluklar, doğru bir PKOS teşhisi için ekarte edilmelidir. Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda biyokimyasal testlerle ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar değerlendirmesinde hiperandrogenemi gözlenir. PKOS'da en sık görülen hiperandrogenizm bulgusu hirsutizmdir. Bu bulgulara ek olarak LH ve LH/FSH düzeylerinde artma gözlemlenebilir. Düzensiz adet dönemleri olan kadınların PKOS olma ihtimali yaklaşık %91'dir. Kronik anovülatuar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi sağlık riskleri taşıması nedeniyle son zamanlarda bir halk sağlığı problemi olarak ön plana çıkmaktadır. PKOS'un teşhis zorlukları nedeniyle, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları, jinekologlar ve endokrinoloğun birlikte değerlendirilmesi önerilebilir. PKOS'un yönetiminde multidisipliner yaklaşımın önemi ise her geçen gün artmaktadır.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı İSTANBUL, ORCID: 0000-0002-1311-6892, telgun@biruni.edu.tr

1. POLKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) NEDİR?

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınların üreme fonksiyonlarını etkileyen, oligoovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize, yüksek prevalansa (%5-10) sahip heterojen bir endokrin-metabolik disfonksiyondur. Etiyolojisi belirsizdir ve patofizyolojisinde ve uzun vadeli metabolik sonuçlarında (metabolik sendromun erken gelişimi, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi) insülin direnci (IR) ile yakından ilişkilidir. PKOS, üreme çağındaki kadınları etkileyebilen hormon dengesizliğiyle ilgili bir dizi semptomdur. Overian hiperandrojenemi sendromu olarak da bilinmektedir. Ultrasonda androjen fazlalığı, over disfonksiyonu ve polikistik over morfolojisinin belirti ve semptomlarının bir kombinasyonu ile tanımlanır ve teşhis edilir. PKOS, çok sayıda büyüyen folikül, artmış yumurtalık stroması ve androjen hipersekresyonu gibi tipik bir yumurtalık morfolojisi ile karakterize edilir (1).

PKOS'un klinik belirtileri heterojendir ve hastanın yaşına göre de değişkenlik gösterir. Cinsel gelişimin çok erken aşamalarından yaşlılığa kadar kendini gösterebilen bu bozukluğun kadınlara yaşamları boyunca eşlik edeceği öne görülmektedir.

PKOS'un ne olduğunu daha iyi anlamak için PKOS'un nasıl tanımlandığını ve kategorize edildiğini bilmek önemlidir. Polikistik over/yumurtalık sendromu olarak adlandırılrsa da, PKOS birincil olarak yumurtalık kistleri olarak tanımlanmaz. Aksine, PKOS, üç tanı kriterinden en az ikisinin varlığı ile tanımlanır. Bu tanı ölçütleri, 1990'da Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve 2003'te Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından (olarak da bilinir) üç ayrı kez tanımlanmıştır. Rotterdam kriterleri) ve 2006'da Androgen Excess ve PCOS Society (AE-PCOS) tarafından. 2012'de NIH, PCOS için 2003 Rotterdam kriterlerini onayladı (Tablo 1) (2).

Tablo 1: Polikistik over sendromu tanı kriterleri (2, 3).

Tanı Kriterleri	NIH 1990	ESHRE/ASRM (Rotterdam) 2003	AE-PCOS 2006	Rotterdam 2003'in NIH 2012'de Kabulüne Göre
<i>Hiperandrojenizm</i>	+	+	+	+
<i>Yumurtalık disfonksiyonu</i>	+	+	+	+
<i>Polikistik yumurtalık morfolojisi</i>		+	+	+
	2/2 gerekli	2/3 gerekli	2/3 gerekli	2/3 gerekli
<i>PKOS'a benzerlik gösteren klinik tanuların dışlanması</i>	+	+	+	+

2012'de NIH konsensüs paneli PCOS'u sınıflandırmak için fenotipik yaklaşımı önerdi. Fenotip A (tam gelişmiş sendrom PCOS: HA+OD+PCO, hiperandrojenizm (HA) (klinik veya biyokimyasal), ovulasyon disfonksiyonu (OD) ve polikistik yumurtalıkları (PKO) (HA+OD+PCO) içerir. Fenotip B (PCO olmayan PKOS: HA+OD), hiperandrojenizm (HA) ve ovulasyon disfonksiyonunu (OD) içerir. Fenotip C (ovulatuvar PKOS: HA+PCO), hiperandrojenizm (HA) ve polikistik yumurtalıkları (PCO) içerir. Fenotip D (hiperandrojenik olmayan PKOS: OD+PCO), yumurtlama işlev bozukluğunu (OD) ve polikistik yumurtalıkları (PCO) içerir (Tablo 2). A tipi en şiddetli fenotiptir ve D en az şiddetli fenotiptir. A ve C tipleri en yaygın fenotiplerdir (2, 3).

Tablo 2: 2012'de NIH Konsensüs Paneli Sonrası Kategorize Edilen PKOS Fenotipleri (3).

Fenotip	<i>Hiperandrojenizm</i>	<i>Yumurtalık disfonksiyonu</i>	<i>Polikistik yumurtalık morfolojisi</i>
TİP A	+	+	+
TİP B	+	+	
TİP C	+		+
TİP D		+	+

2. NORMAL YUMURTALIK İLE PKOS YUMURTALIK FARKI

Normal durumda yumurtalıklar, fallop tüpleri, rahim, vajina kadınların ana üreme organlarıdır ve ömür boyu yumurta kaynağına sahiptirler. Bu yumurtalarda folikül adı verilen yapılar bulunur. Yumurtalıkların işlevini yerine getirmeye yardımcı olan seks hormonları, beynin tabanındaki hipotalamusun hemen altında bulunan hipofiz bezi tarafından üretilir. Böylece hipofiz bezi kan dolaşımına folikül uyarıcı hormonu (FSH) ve lüteinizan hormonu (LH) salgılar. Kan yoluyla, bu hormonlar olgunlaşmamış yumurtayı olgunlaştırmaya başlar ve foliküllerin büyümesi sağlanır (4).

Yumurtalar olgunlaştıkça, foliküller bir kadın seks hormonu olan östrojen salgılamaya başlar. Östrojen seviyesi eşik konsantrasyonunu geçer geçmez LH'nin etkisi ile yumurta serbest bırakılır. Bu süreç yumurtlama olarak bilinir. Serbest kalan yumurta daha sonra döllenme sürecinin meydana geldiği fallop tüpünden geçer ve kalan olgunlaşmamış foliküller eriyerek yok olur. Ancak PKOS durumunda, hipofiz bezi adet döngüsünü bozan biyokimyasal yıkım nedeniyle daha yüksek miktarda LH salgılar. O zaman olgun foliküller oluşmaz ve dolayısıyla yumurtlama gerçekleşmez. Bazı foliküller erimezler ve KİST olarak bilinen içi sıvı dolu kese benzeri yapılar oluştururlar. Çoklu folikül yapısı ile PKOS'un karakteristik görünümü ortaya çıkar. PKOS'da transvajinal ultrasonun tek bir görüntüsünde 2 mm ile 10 mm arasında 25 veya daha fazla folikül bulunabilir (Şekil 1) (5).



Şekil 1: Polikistik Yumurtalıklar (5).

Hiperinsülinemi, hem metabolik hem de üreme açısından PKOS'un patofizyolojisinde rol oynar. Hiperinsülinemi, antral foliküllerin gelişimini uyarır ve granüloza hücrelerinin FSH'ye duyarlılığını artırır, bu da folikül sayısında ve yumurtalık hacminde artışa yol açar (6, 27).

Yumurtalık steroidogenez disfonksiyonu, sitokrom p450c17 (CYP17)8 enziminin hiperaktivitesine bağlı olarak yumurtalık foliküllerinin tekası tarafından aşırı androjen üretimi ile karakterizedir. Klinik olarak steroidogenez disfonksiyonu, gonadal fonksiyonun değerlendirilmesine izin veren ve aşırı androjen sekresyonunun kaynağı olarak overi tanımlamanın en iyi yolu olan bir GnRH analog testi ile tanınabilir. PKOS'ta LH ve insülindeki artış, enzimatik bir aşırı ifadeye yol açarak, yerel parakrin faktörlerle birlikte foliküler gelişimi değiştiren daha fazla intraovaryan androjen üretimine yol açar. İn vitro çalışmalar, insülinin, normal ve PKOS'lu kadınlarda yumurtalık tekal hücreleri tarafından testosteron sentezi üzerinde LH ile sinerjistik olarak etki ettiğini ortaya koymuştur (7, 8, 28).

Artan foliküler kütle, bir parakrin etki yoluyla, primordiyal foliküllerin geri kalanının büyümesinin başlamasını engeller. Bu, androjenik etkiye bağlı olarak apoptoz fenomeninde bir azalma ile ilişkili olarak, bu hastalarda folikül atım hızının düşmesine neden olur, bu da yumurtalık rezervini artırır. PKOS hastalarının, doğurganlık döneminde yumurtalık rezervinin serum belirteçleri olan anti-Müllerian hormon (AMH) ve inhibin B'nin PKOS'lu olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda olacağını doğrular (9, 29).

3. PKOS'UN ÇOK YÖNLÜ DEĞERLENDİRİLMESİ

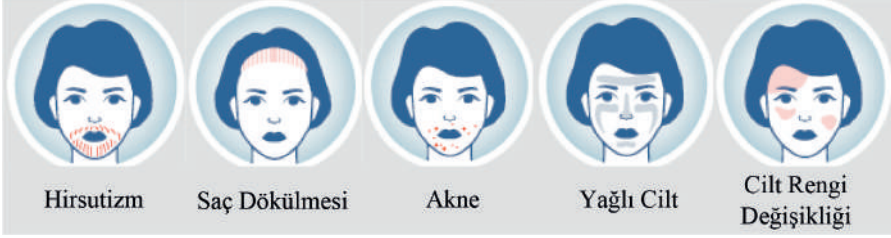
PKOS ile benzerlik gösteren belirti ve semptomlara sahip; hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi ve Cushing sendromu gibi spesifik bozukluklar, doğru bir PKOS teşhisi için ekarte edilmelidir. PKOS'un teşhis zorlukları nedeniyle, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları, jinekologlar ve endokrinoloğun birlikte değerlendirilmesi önerilebilir (6, 10).

Kronik anovülatuar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi sağlık riskleri taşıması nedeniyle son zamanlarda bir halk sağlığı problemi olarak ön plana çıkmaktadır(11).

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler, hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma,vs) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Obezite birlekteliği de %40-60 düzeylerinde görülmektedir. PKOS'li olgularda menstrüel siklusları sıklıkla düzensiz olmakla birlikte, %20 sıklıkta ise düzenli olabilir (Şekil 2) (12).

PKOS'da en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir. Hirsütizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst

abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥ 6 hirsutizm olarak tanımlanır (13).



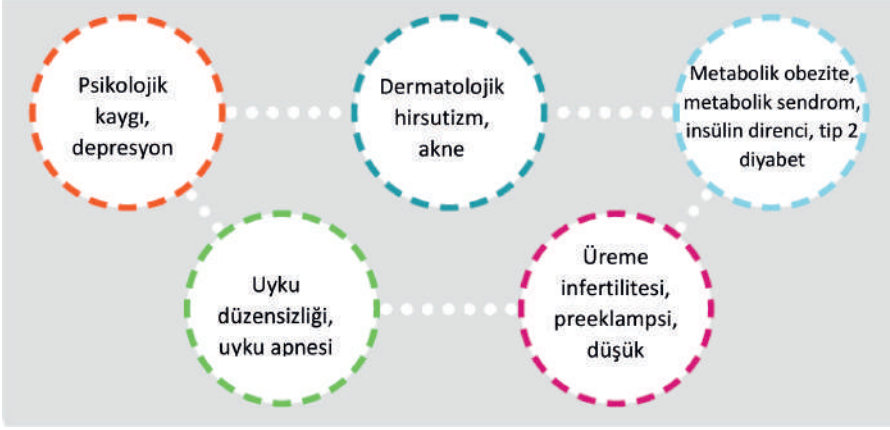
Şekil 2: Dermatolojik Özellikler (2).

Adet bozuklukları, adetinin tamamen olmamasından (amenore), adetinin 35 gün veya daha fazla gecikmesine (oligomenore) ve ağır kanamaya (menoraji) kadar değişebilir. Düzensiz adet dönemleri olan kadınların PKOS olma ihtimali yaklaşık %91'dir. PKOS'lu kişilerin steril (kısırlık) olma oranı normal overlere sahip bireylere göre 15 kat daha fazladır (Şekil 3) (14).



Şekil 3: Menstrüel bozukluklar (2)

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda biyokimyasal testlerle ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar değerlendirmesinde hiperandrojenemi gözlenir. Bu bulgulara ek olarak LH ve LH/FSH düzeylerinde artma gözlemlenebilir. %25-60 kadar olguda da insülin direnci ve hiperinsülinemi saptanabilir (Şekil 4) (15).



Şekil 4: PKOS, bir kadının hayatındaki birçok alanı etkiler

PKOS'tan etkilenen kadınlar, yaşamları boyunca önemli halk sağlığı etkileri taşıyan kronik hastalık riski altındadır (Tablo 3).

Ergenlik: Ergenlerde PKOS'u teşhis etmek zordur. PKOS ve puberte benzer özelliklere sahiptir. Bu benzerlikler; düzensiz adet döngüleri ve akneyi kapsamaktadır. Doğru bir teşhis için, ergenlerin PKOS için Rotterdam kriterlerinin üç unsuruna da sahip olması gerekir. Hiperandrogenemi, ergenlerde PKOS'un ana belirteçidir. Oligomenore veya amenore, ilk dönemden sonra en az 2 yıl boyunca mevcut olmalıdır. Adet düzensizliği olan ergenlerin %40'ında polikistik over vardır.

Üreme yaşı: Doğurganlık sorunları ve hirsutizm, üreme çağındaki kadınlar için birincil sorunlardır. İnfertiliteye, düzensiz adet döngülerine ve adet döngüsü sırasında ovulasyonun olmaması anlamına gelen anovulasyona yol açabilen androjen ve luteinize edici hormonların yüksek seviyeleri neden olur. PKOS'lu kadınlarda normal overlere sahip kadınlara göre gebeliğin neden olduğu hipertansiyon (preeklampsi) oranı üç ila dört kat daha fazladır. PKOS'lu kadınlarda endometrial kanser riskinde de önemli ölçüde artış vardır.

Geç üreme ile menopoza girme yaşı: Endometriyum kanserine ek olarak, PKOS'lu 54 yaş üstü kadınların önemli bir yumurtalık kanseri riskine sahiptir. PKOS'lu ileri yaş kadınlarda diyabet görülme oranı yüksektir. PKOS'lu kadınlarda yaş ilerledikçe artan metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak daha şiddetli hirsutizm de görülmektedir.



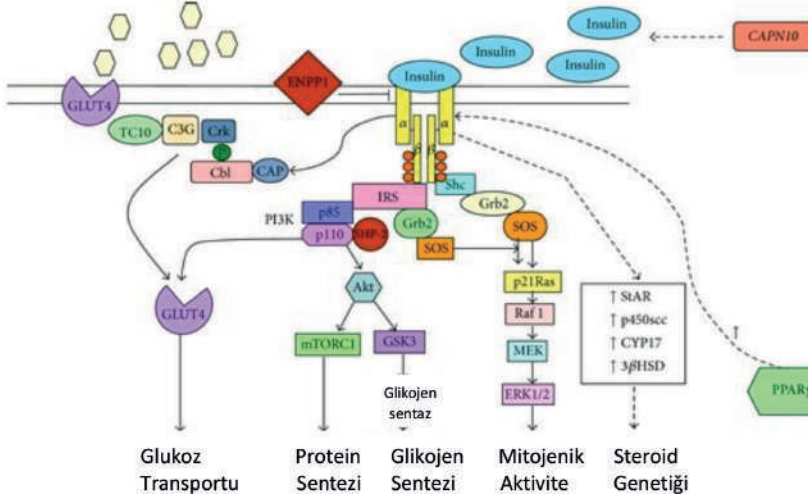
Tablo 3: PKOS'un Dönemlere Göre Hastalık İlişkisi (2).

3.1. PKOS'DA GENETİĞİN ÖNEMİ

PKOS'lu bireylerde normal overe kıyasla yaklaşık 6 kat daha fazla preantral folikül vardır. Bazı genlerin ekspresyonundaki bozukluk oosit kalitesinde bozulmalara neden olmaktadır. PKOS'a neden olmaktan sorumlu birçok gen vardır. Toplum içinde ve aile içinde ortaya çıkabilir. Kız kardeş veya anne gibi birinci derece aile öyküsünde bu durum varsa, PKOS geliştirme şansınız artar ancak garanti edilmez. Ailede PKOS öyküsü olmasa bile, bu duruma yol açabilecek başka risk faktörleri de olabilir. Farklı etnik kökenler arasında PKOS'daki kritik öneme sahip genlerdeki varyasyonlar; kadınlarda hiperandrojenizm, insülin direnci, düşük, tekrarlayan gebelik kaybı, endometrial reseptivite gibi sonuçlara neden olabilir (16).

Mutasyona uğramış genlerin ürünü olan modifiye proteinin kümülatif etkisi, kalıtım ve çevre gibi diğer çeşitli faktörlerle birlikte PKOS durumunda komplikasyonlara yol açar. Bu sendromun etiyolojisine birçok gen katılmıştır, ancak henüz tam olarak araştırılmamıştır. PKOS durumunda genlerdeki anormalliğin çoğunlukla steroidogenezini (steroid oluşumu), insülin etkisini ve salgılanmasını, gonadotropini kontrol eden sinyal iletim yollarını etkilediğini göstermektedir (17).

PKOS ile bağlantılı genler, seks hormonlarının üretiminden ve metabolizmasından sorumludur veya bozulmuş insülin işleviyle bağlantılıdır. PKOS'ta yer alan bazı genler: DENND1A, THADA, SHBG, FBN3, LHCGR, INSR CYP11A, StAR (Şekil 5) (16, 17) .



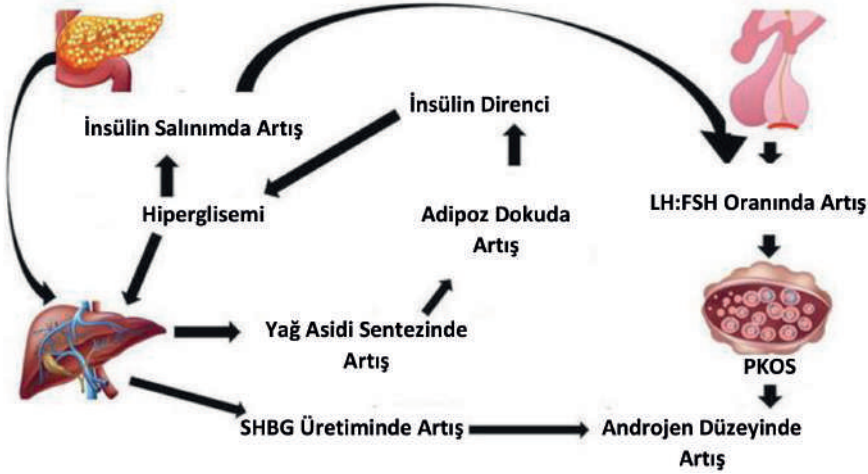
Şekil 5: PKOS'da Etkili Olan Metabolik Yollar ve Genler (IRS: insülin reseptörü substratı; Shc: Src homologu; PI3K: fosfatidilinositol 3-kinaz; Grb2/SOS: büyüme faktörü reseptörüne bağlı reseptör; MAPK: mitojenle aktive olan protein kinaz yolu; PIP3: fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat; SHP-2: protein tirozin fosfataz içeren SH2 alanı; Akt: protein kinaz B; mTORC1: rapamisin kompleksi 1; GSK3: glikojen sentaz kinaz 3; Glut4: glüköz taşıyıcı tip 4; MEK: MAP kinaz kinaz; ERK1/2: hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz; StAR: steroidojenik akut düzenleyici protein; p450scc: P450 yan zincir bölünmesi; CYP17: sitokrom P450c17; 3βHSD: 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz; CAP: c-Cbl İlişkili Protein; C3G: Crk SH3 bağlayıcı guanin nükleotit salma faktörü; ENPPI: ektoenzim nükleotit pirofosfat fosfodiesteraz; CAPN10: kalpain-10; PPARγ: peroksizom proliferatörü ile aktive edilmiş reseptör gama).

3.2. PKOS'DA BESLENME VE DİYETİN ÖNEMİ

Diyetin PKOS'u kontrol altına alınmasına katkıda bulunan bir faktör olduğu bulunmuştur. Kişinin diyetindeki yağlar ve proteinler, kan dolaşımında şekere maruz kaldıklarında gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler) oluşturabilir. Bu bileşiklerin, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkla bağlantılı olan artan vücut stresi ve inflamasyona neden olduğu bilinmektedir. PKOS hastalarının bulunduğu üzere metabolik sendrom, kardiyovasküler sorunlar ve diyabet olasılığı artmıştır. Bu nedenle, AGE'lere maruz kalmayı sınırlamak en iyisidir. Yağ ve protein oranı yüksek hayvansal kaynaklı gıdalar genellikle AGE açısından zengindir ve pişirme sırasında daha fazla AGE oluşumuna eğilimlidir. Buna karşılık, sebzeler, meyveler, tam tahıllar ve süt gibi glisemik indeksi düşük yiyecekler, pişirildikten sonra bile nispeten az AGE içerir (14, 15).

PKOS'a yol açan beslenme şekli obeziteye dolaylı olarak da diyabet hastası olmaya neden olur. Obezite, PKOS'un ana nedenlerindedir.

Yumurtalık androjen üretimini daha da uyararak insülin direnci ve kanda yükselen insülin seviyesi, obezite ile ilişkilidir. Benzer şekilde, artan obezite ile birlikte dislipidemi prevalansı da artmaktadır. Obezite ayrıca meme kanseri, endometrial kanserler gibi birçok kanser için yüksek risk oluşturur (Şekil 6) (16).



Şekil 6: PKOS'da insülinin rolü (4).

Egzersiz; depresyon, iltihaplanma ve aşırı kilo gibi birçok PKOS semptomunu azaltmaya yardımcı olur.

3.3. PKOS'DA İMMÜNİTE

PKOS, proinflamatuar faktör sekresyonunda bir dengesizlik, endotel hücre disfonksiyonu ve lökositozu içeren kronik düşük seviyeli inflamasyon ile karakterizedir. PKOS ayrıca hormonal ve immün düzensizlik ile ayırt edilir. PKOS sırasında, bağışıklık hücreleri ve bağışıklık düzenleyici moleküller, metabolik homeostazın sürdürülmesinde ve bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde kritik roller oynar. Oligo/anovulasyon nedeniyle PKOS'lu hastaların progesteron seviyeleri düşüktür. Bu nedenle, PKOS'daki düşük progesteron seviyeleri, bağışıklık sistemini aşırı uyararak daha fazla östrojen üretmesine neden olur ve bu da çeşitli otoantikörlere yol açar (18).

PKOS'lu bir bayan, BMI'nin tüm kategorilerinde yüksek düzeyde visseral yağlanmaya eğilimlidir. Bu yüksek visseral adiposit seviyesi, insülin direnci, kan glukozunda artış ve lipit seviyeleri ile bağlantılıdır. Bu adipositler hem endokrin hem de ekzokrin etkiler. Enflamasyon ve oksidatif stres birbiriyle çok yakından ilişkilidir. Enflamatuar süreç, reaktif oksijen türleri üretir ve

oksidatif stres süreci ve ürünleri enflamasyonu indükler ve şiddetlendirir. PKOS durumunda lipid peroksidasyon seviyesinin arttığını ve bu artışın BMI, insülin seviyesi ve kan basıncı ile pozitif bir korelasyona sahip olduğu bilinmektedir (19). PKOS'lu kadınlarda ayrıca azalmış sayıda antioksidan, glutasyon ve haptoglobin vardır. Bu durumlarda, oksidatif stres kaynaklı DNA hasarına karşı duyarlılık da artar. Oksidatif stres aynı zamanda kısırılık, endometriozis, anovulasyon ve oosit kalitesindeki bozukluklar gibi üreme sistemindeki pek çok anormallikte rol oynar (20).

İmmün homeostazın bozulması, PKOS patolojisi ile bağlantılıdır. Bağışıklık sistemi ve üreme arasındaki ilişki karmaşıktır. Gonad, sitokinlerin üretimi ve aktivitesi için gereklidir. Bağışıklık molekülleri, bağışıklık tepkisinde doğrudan rol oynar ve PKOS ile ilişkili birçok patolojik değişikliklerle bağlantılı çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir. PKOS hastalarında immün moleküllerin ekspresyonunu tespit etmek, enflamatuvar durumlarını belirlemek ve uzun vadeli komplikasyonları değerlendirmek için kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, PKOS'ta immün hücrelerin veya immün düzenleyici moleküllerin klinik önemi ve altta yatan mekanizmaları bilinmemektedir (21). Yakın gelecekte, immün düzenleyici moleküllerin ve otoantikörlerin daha iyi anlaşılması, PKOS'un doğru yönetimini sağlamak için terapötik stratejiler geliştirmede kritik olacaktır (22).

3.4. PKOS VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Mikrobiyota terimsel olarak vücudun farklı bölgelerinde yer alan mikroorganizma topluluklarını ifade etmek amacıyla kullanılmaktadır. Mikrobiyotayı oluşturan bakterilerin miktarı sayısal olarak, kendi vücut hücrelerimizden yaklaşık 10 kat daha fazladır. Mikrobiyota doğumdan itibaren üç yıl içinde erişkin dönemdeki mikrobiyotasının %90'ını oluşturur. Mikrobiyotayı belirleyen diğer %10'luk oranda en önemli faktör beslenme ve yaşam tarzıdır. Bireyin yaşı, coğrafik kökeni, doğum şekli, antibiyotik kullanımı gibi faktörler mikrobiyata çeşitliliğini belirleyen diğer çevresel faktörlerdir. Örnek ile açıklanacak olursa iyi ve sağlıklı bağırsak mikrobiyotasına sahip olmak; obezite riskini, insülin direncini, diyabet risklerini düşürmektedir. Bunların yanı sıra bağırsak mikrobiyotasında yeterli ve doğru tür bakteri suşlarını bulundurmak; metabolik sendrom, sistemik inflamasyon, astım, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kolorektal kanser, huzursuz bağırsak sendromu (IBS), Crohn hastalığı risklerini de azaltacaktır (23, 24).

PKOS etyolojisinde özellikle bağırsak bakteri florasındaki bozulma şeklindeki değişimi kötü bir diyetle ortaya çıktığı ve bunun doğal sonucunda

da bağırsakta mukozal geçirgenliğin bozulmasıyla gram negatif bakterilerin sistemik dolaşıma geçişi mümkün olmaktadır. Bu geçişle immün sistem aktivasyonu sonrası insülin reseptör fonksiyonunu etkileyerek, serumdaki insülin seviyesini arttırır ve bu da ovaryen androjen üretiminde artışa neden olur. Bunun sonucunda normal follikülün gelişimi de engellenir. Dolayısıyla, Bağırsak Mikrobiyota Disbiyozisi (DOGMA) teorisi PKOS’da, anovulasyon/adet düzensizliği, hiper-androjenizm ve PKOS gelişmesini açıklayabilir. Mikrobiyota ile PKOS arasındaki ilişkiyi açıklayan yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (23, 25).

3.5. PKOS’DA GEBELİK

Gebelikte plasental hormonların gonadotropik sekresyonu yavaşlattığını varsayarsak, LH hipersekresyonunun ortadan kaldırılması gerekir ve bu açıdan gebelik PKOS üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir. PKOS’lu hamile kadınların yüksek androjen, insülin ve trigliserit konsantrasyonları ile daha düşük adiponektin konsantrasyonları sonucunda fizyolojik IR’inde bir alevlenmeye neden olabileceği söylenebilir (26). Bununla birlikte gebelik, insülin direncinin (IR) fizyolojik bir durumu olduğundan, PKOS ve IR’li hastalarda gebeliğin, gestasyonel diyabeti tetikleyebilen önceden var olan insülin direncini ağırlaştırıcı bir faktör oluşturması muhtemeldir (27).

PKOS’lu gebe kadınların bir dizi komplikasyonu tanımlanmış olup, bunların arasında öne çıkanlar: gebeliğin ilk üç ayında daha yüksek oranda düşük, preeklampsi, gestasyonel diyabet, prematüre ve ölü doğumlar, makrozomi veya yaşlarına göre iri doğan çocuklar. Günümüzde PKOS ile yapılan çalışmaların büyük kısmı, tanı ve tedavisinin yanı sıra, PKOS taşıyan kadınların çocuklarının üreme ve metabolik fonksiyonlarını incelemeye odaklanmıştır. PKOS; gebelik, perinatal ve obstetrik patoloji riskini artırır. Bu nedenle, bu sendromun devam etmesini önlemenin bir yolu, hamilelik sırasında PKOS’lu annenin uygun şekilde yönetilmesidir (28).

3.6. PKOS VE KANSER İLİŞKİSİ

Araştırmalar, PKOS’un en sık rahim (endometriyal) kanseri olmak üzere yumurtalık kanseri meme kanseri ve pankreas kanseri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Endometriyal kanser, Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl teşhis edilen 40.000’den fazla vaka ile kadınlarda en yaygın üreme malignitesidir. Endometrial kanserlerin yüzde doksanı, Tip I endometrioid (östrojene bağımlı) paternine sahipken, geri kalan %10’u Tip II karsinosarkomlardır. Endometriyal kanser ve PKOS arasındaki karmaşık ilişkiler birkaç yıldır bilinmektedir ve çalışmalar çoğunlukla; obezite, diyabet,

hipertansiyon, anovülasyon, daha önce doğum yapmama ve aile öyküsü gibi çoklu risk faktörlerini kapsamaktadır (30).

İnsülin direnci gösteren PKOS hastalarında sıklıkla androjen düzeylerinde, LH düzeylerinde ve serbest dolaşımdaki testosteronda artış gözlenir. Artan glikoz alımı hiperinsülinemi ile sonuçlanır, bu da insülin seviyelerinde bir artışa neden olur ve IGF1 ile birlikte androjeni serbest bırakan ve aktivitesini artıran teka hücrelerine etki eder. Bu, endometriyumdaki glikoz metabolizma yolunda bir hataya neden olabilir ve üretilen IGF1, kanserli hücrelerin çoğalmasına neden olabilir (31).

PKOS'lu kadınlarda, çoğu iyi prognoza sahip olmak üzere endometriyal kanser geliştirme riski yaklaşık 2.7 kat artırmaktadır. PKOS ve endometrial kanser arasındaki ilişki, anovülasyona bağlı olarak östrojene maruziyeti, progesteron etkisi ve hücre proliferasyonunu kontrol eden çeşitli gen anormallikleri ile açıklanmaktadır. Hem PKOS hem de yumurtalık kanseri, daha yüksek AMH varlığı ve daha yüksek antral folikül sayısı ile karakterize edilir. Endometriyal hiperplazi, PKOS'lu hastalar için onkolojik bir risk faktörüdür. Endometriyal hiperplazili kadınlarda LH hormonu reseptörlerinde artış olmaktadır (32).

PI3K/Akt/mTOR sinyal yolu PCOS ve yumurtalık kanserinde aktiftir. PKOS ve yumurtalık kanseri patogenezi ile ilişkilidir. mTOR bir serin/treonin kinazdır. Aktif olarak hücre büyümesine, çoğalmasına ve farklılaşmasına aracılık eder. mTOR aracılı sinyalizasyon sistemi, tip 2 diyabet ve kanser gibi hastalıkların ilerlemesinde rol oynar. PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu fosforilasyon ile çalışır. AKT doğrudan veya dolaylı olarak mTOR üzerinde çalışabilir. VEGF ve insülin gibi büyüme faktörleri, hücre büyümesini düzenleme sürecinde hücre yüzeyinde bulunan RKT ile birleşerek aktive eder. Etkinleştirilen RKT, sırayla Akt'ı etkinleştirir. PI3K/AKT sinyal yolunun PCOS'lu endometriyumda aşırı aktif olduğu artık bilinmektedir (Şekil 5) (33).

Yine insülin direnci olan obez bireylerde kalretikülin seviyeleri yüksektir. Kalretikülinin yumurtalık kanserinde de aşırı ifade edildiği bulunmuştur. PKOS'lu kadınlarda granüloza hücrelerinde, kalretikülin öncüsünün ekspresyonunun fazla olduğu tespit edilmiştir. Kalretikülin ve PKOS arasında olası bir bağlantı olabilir. Kanser ile PKOS arasındaki ilişkiyi aydınlatacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (34).

KAYNAKLAR

1. Tomlinson, J. A., Pinkney, J. H., Evans, P., Millward, A., & Stenhouse, E. (2013). Screening for diabetes and cardiometabolic disease in women with polycystic ovary syndrome. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 13(3), 115–123. doi:10.1177/1474651413495571.
2. NIH. (2019). Polycystic Ovary/Ovarian Syndrome (PCOS) Underrecognized, Underdiagnosed, and Understudied. [https://orwh.od.nih.gov/sites/orwh/files/docs/PCOS Booklet_508.pdf](https://orwh.od.nih.gov/sites/orwh/files/docs/PCOS%20Booklet_508.pdf). Erişim: 28.02.2023.
3. Héctor F Escobar-Morreale, Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):270-284. doi: 10.1038/nrendo.2018.24. Epub 2018 Mar 23.
4. Azziz, R., Marin, C., Hoq, L., Badamgarav, E., & Song, P. (2005). Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(8), 4650–4658. doi:10.1210/jc.2005-0628
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 19 (2004), p. 41
6. Saddick SY. Identifying genes associated with the development of human polycystic ovary syndrome. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2020;27(5):1271-1279
7. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2018;33(9):1602-1618
8. Tomlinson, J. A., Pinkney, J. H., Evans, P., Millward, A., & Stenhouse, E. (2013). Screening for diabetes and cardiometabolic disease in women with polycystic ovary syndrome. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 13(3), 115–123. doi:10.1177/1474651413495571.
9. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D. Anti Mullerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3478-83.
10. E. Khashchenko, M. Vysokikh, E. Uvarova, L. Krechetova, V. Vtorushina, T. Ivanets, M. Volodina, N. Tarasova, I. Sukhanova, G. Sukhikhç. Activation of Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome in Combination with Metabolic Disorders and Excessive Body Weight. *J Clin Med*, 9 (5) (2020), p. 1399, 10.3390/jcm9051399
11. Hachey LM, Kroger-Jarvis M, Pavlik-Maus T, Leach R. Clinical implications of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Nursing for Women's Health*. 2020;24(2):115-126

12. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12):4565-4592
13. M. Asuncion, R.M. Calvo, J.L. San Millán, J. Sancho, S. Avila, H.F. Escobar-Morreale. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (2000), pp. 2434-2438
14. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev*, 30 (2020), pp. 97-105
15. National Institute of Environmental Health Sciences, 2015. "NIH Study Solves Ovarian Cell Mystery, Shedding New Light on Reproductive Disorders" <https://www.niehs.nih.gov/news/newsroom/releases/2015/may6/index.cfm>.
16. Panda PK, Rane R, Ravichandran R, Singh S, Panchal H. Genetics of PCOS: A systematic bioinformatics approach to unveil the proteins responsible for PCOS. *Genomics Data*. 2016;8:52-60
17. Xita N, Tsatsoulis A. Fetal Programming of Polycystic Ovary Syndrome by Androgen Excess: Evidence from Experimental, Clinical and Genetic Association Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1660-6.
18. Dăneasă A. , Cucolaş C. , Lenghel L.M., Olteanu D., Orăsan R., Filip G.A. Letrozole vs estradiol valerate induced PCOS in rats: glycemic, oxidative and inflammatory status assessment. *Reproduction*, 151 (2016), pp. 401-409
19. E. Rudnicka, K. Suchta, M. Grymowicz, A. Calik/Ksepka, K. Smolarczyk, A.M. Duszewska, R. Smolarczyk, B. Meczekalski. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*, 22 (7) (2021), p. 3789, 10.3390/ijms22073789
20. Pantı AA, Shehu CE, Saidu Y, Tunau KA, Nwobodo EI, Jimoh A, et al. Oxidative stress and outcome of antioxidant supplementation in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2018;7:1667-1672
21. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: Physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological Reviews*. 2012;92(3):1235-1316
22. Qi X, Zhang B, Zhao Y, Li R, Chang HM, Pang Y, Qiao J. Hyperhomocysteinemia Promotes Insulin Resistance and Adipose Tissue Inflammation in PCOS Mice Through Modulating M2 Macrophage Polarization via Estrogen Suppression. *Endocrinology* 2017;158:1181-1193.

23. Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stancukas MC, Laskowski S, Dougherty J, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One*. 2014;9(3): e92193 10.1371/journal.pone.0092193
24. Tremellen, K. and K. Pearce, Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)—a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. Medical hypotheses, 2012. 79(1): p. 104-112.
25. Lindheim, L., et al., Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study. *PloS one*, 2017. 12(1): p. e0168390.
26. Abbott DH, Tarantal AF, Dumesic DA. Fetal, infant, adolescent and adult phenotypes of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Am J Primatol* 2009; 71: 776-84.
27. V. Yumiceba, A. Lopez-Cortes, A. Perez Villa, I. Yumiseba, S. Guerrero, J.M. Garcia-Cardenas, *et al.* Oncology and pharmacogenomics insights in polycystic ovary syndrome: an integrative analysis. *Front. Endocrinol.*, 11 (2020), Article 585130, 10.3389/fendo.2020.585130
28. Peker N, Ege S, Bademkiran MH, Aydin E, Karacor T, Obut M, et al. Can clomiphene citrate resistance be predicted by RDW-CV levels in infertile women with PCOS? *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019;22(11):1463
29. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburú B, Maliqueo M, Ladrón-de-Guevara AH. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1923-30.
30. Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988; 123: 733-9.
31. Piltonen T, Koivunen R, Ruokonen A, Tapanainen JS. Ovarian age-related responsiveness to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3327-32.
32. Harinee Throwba P.K. , Lakshmi Unnikrishnan, Meghna Pangath, Karthick Vasudevan, Selvaraj Jayaraman, Min Li, Ashok Iyaswamy, Kanagaraj Palaniyandi, Dhanavathy Gnanasampanthapandian. The epigenetic correlation among ovarian cancer, endometriosis and PCOS: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Volume 180, December 2022, 103852
33. D.A. Dumesic, R.A. Lobo. Cancer risk and PCOS. *Steroids*, 78 (8) (2013), pp. 782-785, 10.1016/j.steroids.2013.04.004
34. J. Zou, Y. Li, N. Liao, J. Liu, Q. Zhang, M. Luo, J. Xiao, Y. Chen, M. Wang, K. Chen, J. Zeng, Z. Mo. Identification of key genes associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) and ovarian cancer using an integrated bioinformatics analysis. *J Ovarian Res*, 15 (1) (2022), Article 30, 10.1186/s13048-022-00962-w

Sitrülin Desteğinin Hastalıklar ile ilişkisi: Kanser ve Metabolik Hastalıklar

Ayşe Akgül Işık¹

Özet

Biyosentez ve metabolik yolu henüz tam olarak aydınlatılmamış ve insan metabolizmasında da önemli bir aminoasit/protein olan sitrülin, glutamin metabolizmasının son ürünü ve arginin metaboliti olarak bilinmektedir. Bilinen en zengin sitrülin kaynağı karpuzdur ve bu amino asidin kuraklık toleransında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Sitrülinin metabolize edilmesine ilişkin yollar ile ilgili muhtemel bazı mekanizmalar açıklanmıştır ve bu yollar üzerinden metabolizmadaki önemi ve yeri anlaşılmasına çalışılmaktadır. Ancak son derece karmaşık olan ilişkiler yumağını açıklayabilmek için detaylı verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda destek ürünü olarak alınan sitrülinin hastalıklar üzerine etkisi de bulunmaktadır. Bu etkilerden en çok bilineni ise kanser ve metabolik hastalıklar üzerinedir. Redoks dengesizliği oksidatif bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkili olabileceğinden, diyet antioksidanları birçok insan hastalığını (kanser, ateroskleroz, inme, nörodejenerasyon ve diyabet) önlemede araçsal bir role sahiptir. Bununla ilgili olarak iNOS, üç NOS sınıfından biridir ve belirli kanser türlerinde bağımsızlık tepkilerine katkıda bulunan en güçlü NO üreticisidir. Diyabetik hastalarda antioksidan ve hipolipidemik etkilerine ilişkin çalışmaların az olmasına rağmen, CIT ve karpuz ekstraktının diabetes mellitusta glisemik durumu ve inflamasyonu yararlı bir şekilde etkileyebileceği sonucuna varılmıştır.

1. SİTRÜLİN NEDİR?

Sitrülin; metabolik özellikleri son 10 yıla kadar göz ardı edilmiş olan düzenleyici özellikleri ve nitrojen homeostazında önemli bir rol almaktadır (1). Glutamin (GLN) metabolizmasının son ürünü ve arginin (ARG) metaboliti olan sitrülin esansiyel olmayan bir amino asittir. GLN, bağırsak

1 Öğr. Gör., Biruni University, Vocational School of Health Sciences, Department of Medical Laboratory Techniques ISTANBUL, ORCID: 0000-0001-7460-7444, aysea@biruni.edu.tr

tarafından çevrilebilen bir ornitin öncüsüdür. Ek olarak ARG enterositlerde sitriline metabolize edilmektedir (2). Sitrülin ismini Latince karpuz anlamına gelen *citrullus*'tan almıştır (3). Koga ve Otake 1914 yılında karpuzdan ekstrakte ederek sitrülünü tespit etmiştir. Wada tarafından 1930 yılında sitrülin tanımlanmıştır (2).

Enterositlerde, argininosüksinat sentaz enzimi bulunmadığından, portal ven içerisinde sitrülin olarak salınmaktadır. Karaciğer tarafından sadece az miktarda sitrülin alımı olması nedeniyle normal karaciğer fonksiyonu varlığında sitrülin sistemik dolaşıma girer ve böbreklerde ARG'e dönüşür. Dolayısıyla tüm vücut seviyesindeki sitrülünün net üretimi neredeyse yalnızca ince bağırsak epitelinde gerçekleşmektedir (4).

Sitrülin, ilk olarak karpuz suyunda tanımlanan ve sonra kazeinin triptik parçalanması ile elde edilen esansiyel olmayan bir amino asittir. Kabakgiller familyasına ait acı kavun, salatalık, kokulu kavun, su kabağı, lif kabağı, kış kavunundan da izole edilmiştir. Ayrıca genç ceviz fidelerinde de yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır, fakat çimlenme sırasında azot translokasyonundaki rolü nedeniyle, cevizin kendisinde ihmal edilebilecek kadar az oranda bulunmaktadır. Sitrülin aynı zamanda beyaz japon huş ağacının özünde de bulunduğu tespit edilmiştir (5).

Bilinen en zengin sitrülin kaynağı karpuzdur ve bu amino asidin kuraklık toleransında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Bilindiği kadarı ile glutamat, GLN ve prolin gibi diyet ile alınan aminoasitlerin metabolize olması sonucu ince bağırsaklarda üretilen sitrülin, ARG sentezinde birincil substrat olarak görev almaktadır. İnce bağırsaklarda ARG'e dönüştürülen sitrülin, daha sonrasında böbrek proksimal tübüllerine taşınmaktadır (6). Sitrülünün yaklaşık olarak %80'i böbreklerde ARG'e dönüştürülmektedir (7). Dolayısıyla metabolizmanın normal fonksiyonunda az miktarda alınan sitrülin karaciğer tarafından sistemik dolaşıma girer ve böylece böbreklerde ARG'e dönüştürülebilir. Sitrülünün ARG'e göre depo oranı daha fazladır bu nedenle biyoyararlanımı yüksektir (4).

1.1. SİTRÜLİNİN METABOLİZMASI VE MUHTEMEL METABOLİK YOLAKLARDA ETKİSİ

Sitrülünün metabolize edilmesine ilişkin yollar ile ilgili muhtemel bazı mekanizmalar açıklanmıştır ve bu yollar üzerinden metabolizmadaki önemi ve yeri anlaşılmasına çalışılmaktadır. Ancak son derece karmaşık olan ilişkiler yumağını açıklayabilmek için detaylı verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bilinen ve sadeleştirilmiş şekli ile mevcut yollar aşağıdadır.

1.1.1. Nitrik oksit yolağı

Sitrülin etkisiyle artan ARG ve nitrik oksit (NO), kaslarda daha fazla kan akışının gerçekleşmesini sağlamaktadır. Kaslarda artan kan akışı ile yüksek oksijen ve besin transferi gerçekleşmektedir. Dolayısıyla kaslarda daha fazla enerji üretilmektedir (8).

NO, kalp ve dolaşım sistemi üzerine hücrelerarası haberci olarak etki gösterir ve bu sistemler için önemli bir vazoproteksiyon molekülüdür. Ayrıca iyi bir hidroksil radikali temizleyicisi olması nedeniyle sitrülin güçlü antioksidan etki göstermektedir (5).

Ergojenik destek sporif alanda kullanılan L-Sitrülin, vücut içinde ARG'ye dönüşen ve NO miktarını artıran bir ürün olarak kullanılmaktadır. L-Sitrülin, karaciğerde ve böbreklerde üre döngüsünün önemli bir bileşeni olan nötr, esansiyel olmayan bir alfa-amino asittir. Sitrülinin kas hücrelerine ulaşmasıyla daha verimli sonuçlar alındığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Sitrülin, bu özellikleri ile egzersiz performansını pozitif yönde etkilemektedir (9).

NO, insülin duyarlılığı, enerji substratlarının oksidasyonu ve immün yanıtta kilit rol oynamaktadır. İnsülin salgılayan β -hücreleri, ARG'den NO ve L-Sitrülini sentezleyen yapıcı ve uyarılabilir enzimlere sahiptir.

1.1.2. Biyoenerji yolağı

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen verilere göre, sitrülinin protein sentezi üzerindeki olumlu etkilerinin rapamisinin memeli hedefi (mTOR) yolağı ile olduğunu göstermektedir (10). Fiziksel aktivite sürecinde, ATP'nin tekrar sentezlenmesi sonucu, artan periferik ve merkezi amonyak üretimi vücutta yorgunluk ile sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla amonyakın detoksifikasyonu, egzersiz performansının artırılması için önemli bir aşamadır. Ornitin ve ARG vücutta farklı fizyolojik etkileri mevcuttur. Bu amino asitler, protein sentezini artırarak büyüme hormonunun etki göstermesini sağlamaktadır. Ayrıca bu amino asit destek ürünleri ile kas hipertrofisine katkı sağlaması da beklenmektedir (11).

1.1.3. Laktik asit yolağı

Sporcularda performans azalmasına neden olan faktörlerden biri de laktik asit oluşumuna bağlı yorgunluktur. Yüksek yoğunlukta gerçekleştirilen farklı fiziksel aktivite çeşitleri, kanda artan laktik asit seviyelerine neden olabilir. Laktik asit birikimi, egzersiz devam ederken ortaya çıkan anaerobik yorgunluğa neden olur. Performans kapasitesi düşebilir ve spor performansı üzerine etkisi vardır.

Karpuzun içerdiği sitrülin, anaerobik glikoliz işleminin bir yan ürünü olan laktik asit birikimini azaltabilir. Yapılan araştırmalara göre, fiziksel aktivite öncesi sitrülin desteği, submaksimal fiziksel aktiviteye sahip kişilerde laktik asit ve oksijen saturasyonu üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (12).

1.1.4. Krebs döngüsünün yolağı

Anaerobik koşullarda, yüksek yoğunluklu fiziksel egzersiz devam ederken kaslar kasılır ve anaerobik glikoliz sürecinde ATP' ye izin verir. Bu durum, hem kanda hem de kasta laktik asit seviyesinin artmasına neden olmaktadır. Fazla çalışmış bir kas grubu, yüksek laktat konsantrasyonlarına rağmen iyi kasılmaktadır. Oksijen kaynağı alındıktan sonra, laktik asit tekrar enerjiye dönüştürülecek olan pirüvik aside dönüştürülecektir. Böylece pirüvik asit, piruvat olarak kullanılabilir bir enerji kaynağı olduğundan, piruvatın kendisi Krebs döngüsüne katılır ve elektron taşınması sonrasında enerji, su (H_2O) ve karbondioksit (CO_2) üretilmektedir (12).

1.1.5. Üre döngüsü yolağı

Karbamoil fosfat sentetaz I (CPS1), mitokondriyal bir enzimdir; pirimidin biyosentezinde görevli ve sitozolik bir enzim olan Karbamoil fosfat sentetaz II'den farklıdır. Karbamoil fosfat, aktiflenmiş bir karbamoil vericisi olarak düşünülebilir; dört enzimatik basamak gerektiren üre döngüsüne girer.

-Üre döngüsünün birinci basamağında karbamoil fosfat, mitokondri içinde, karbamoil grubunu ornitin transkarbamoilaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonla ornitine verir ve sitrülin oluşturur. Mitokondride oluşan sitrülin, sitozole geçer.

-Üre döngüsünün ikinci basamağında ATP gerektiren ve argininosüksinat sentetaz (ASS1) tarafından katalizlenen reaksiyonla sitrülünün üreido grubu ile aspartatın amino grubu sitozolde kondense olur ve argininosüksinat oluşur. Ürenin ikinci amino grubu aspartattan sağlanmaktadır.

-Üre döngüsünün üçüncü basamağında argininosüksinat, argininosüksinat liyaz (ASL) vasıtasıyla reversibl olarak parçalanır ve serbest arginin ile fumarat oluşturur. Fumarat, üre döngüsünü sitrik asit (TCA) döngüsüne bağlamaktadır, TCA döngüsü de üre döngüsüne aspartatargininosüksinat şanti ile bağlanır.

-Üre döngüsünün son basamağında ARG, sitozolik arjinaz enzimi etkisiyle üre ve ornitine parçalanır. Böylece ornitin yeniden oluşmuş olur ve yeni bir üre döngüsü için mitokondriye geçer.

Üre sentezinin hız sınırlayıcı reaksiyonları, CPS1, ornitin transkarbamoylaz ve arjinaz tarafından katalizlenen reaksiyonlardır. CPS1, asetil-CoA ve glutamattan sentezlenen N-asetil glutamat tarafından allosterik olarak aktive edilir; ARG de N-asetilglutamat sentezi aktive ederek N-asetil glutamat oluşumunu artırır.

Üre döngüsü aracılığıyla azot akımı, diyetin bileşimi ile değişmektedir. Yakıt için amino asitler kullanılır ve amino gruplarından fazla miktarda üre oluşmaktadır. Şiddetli açlık sırasında da kas proteinin yıkılması metabolik yakıtın çoğunu karşılar ve üre oluşumu artmaktadır (13).

1.1.6. Arginin biyosentez yolağı

Protein, NO, üre ve kreatinin sentezi için bir öncü olan ARG, hayvan hücrelerinde en yaygın kullanılan amino asitlerdendir. Hücre proliferasyonu, hücre sinyal iletimi, bağışıklık fonksiyonunun korunması ve anti-inflamasyon gibi birçok biyolojik fonksiyonda ARG görev almaktadır.

Yarı esansiyel bir aminoasit olan ARG, sayısız biyolojik süreçte yer almaktadır. Çeşitli enzimatik reaksiyonlar için substrat olan ARG, vücutta bilinen üç ana yol aracılığı ile metabolize edilmektedir. Bu yollar sırası ile :

-Arginaz, ARG'yi L-Ornitine metabolize eder,

-ARG dekarboksilaz, ARG'yi agmatine metabolize eder ve

-Nitrik oksit sentezi (NOS), NO ve sitrülün oluşturmak için ARG kullanır (14, 15).

Memeli karaciğerinde üre döngüsü veya ARG biyosentez yolu eşsiz bir yol olarak tanımlanmaktadır. Üre döngüsü amonyak detoksifikasyonunun ana yoludur öte yandan tekrar sentez yoluyla ARG üretilmektedir. CPS1, ornitin transkarbamoylaz (OTC), ASS1, ASL ve arginaz 1 (ARG1) üre döngüsünde kullanılan enzimlerdendir. Bir enzimin eksik olması durumunda, üre döngüsü bozukluğu meydana gelebilmektedir (16). Tamamen farklı olan iki enzimin, farklı gen organizasyonu modeli gösteren ARG biyosentezi sonucun da görülen örneklerden biri; ornitin gibi bir anahtar ürünün oluşumunu katalize etmesidir (17).

1.2. SİTRÜLİNİN KAYNAKLARI VE MOLEKÜLER YAPISI

İnsanda sitrülün biyokimyasal olarak iki mekanizma tarafından üretilebilir. Sitrülün endojen üretimin yanı sıra sitrülün vücut tarafından doğal olarak üretilebilmektedir İlk olarak sitrülünün kantitatif değerlendirmesinde, karbamil fosfat varlığında OTC (ornitin karbamil / karbamoyl transferaz) aracılığı ile, karbamil-fosfat sentez 1 (CPS1) de sitrülün ornitinden üretilmektedir.

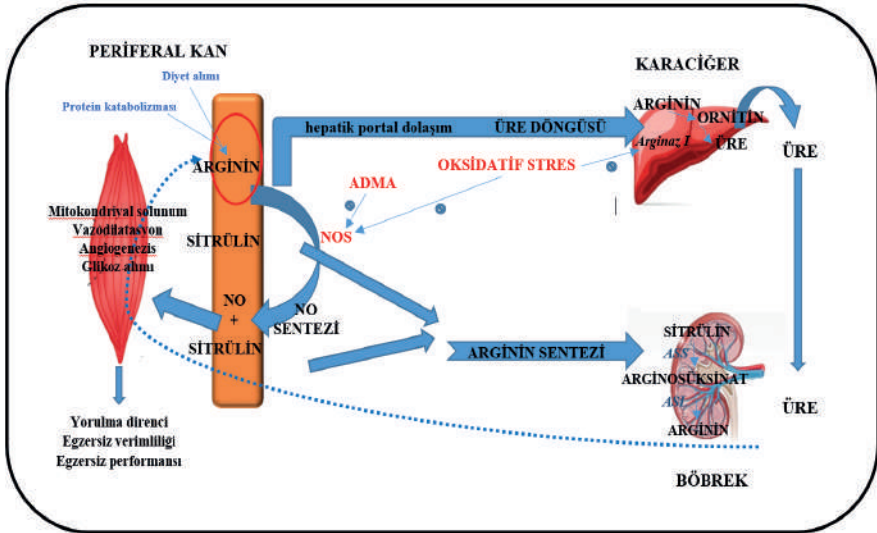
Sitrülinin ikinci salınım şeklinde etkin olan nitrik oksit sentazları sırasıyla; endotel NOS (eNOS veya NOS3), enflamatuar NOS (iNOS veya NOS2) ve nöronal NOS (nNOS veya NOS1) olarak bilinmektedir. Bu üç NOS herhangi birinin aracılığı ile NO sentezi sırasında ARG'den salınabilir.

Biyokimyasal olarak sınıflandırılan iki aşamada, aynı anda nNOS ve OTC'yi eksprese eden nöronlarda gösterildiği gibi, aynı hücre popülasyonunda da birlikte gözlemlenebilir. Ayrıca sitrülin argininosüksinat oluşturmak için argininosüksinat sentaz (ASS) ile aspartata konjuge edilebilir. Bunun yanı sıra arginin ve fumarat için argininosüksinat liyaz (ASL) ile hidrolize edilebilir. Sitrülin üretimi aşamalarından karaciğerdeki OTC yolu üre jenez için, bağırsakta ise bağırsak içerisinde arginin sentezi için kullanılmaktadır (18).

Vücutta sitrülin, ornitin ve karbamoil fosfattan elde edilmektedir. Sitrülin karaciğerdeki üre döngüsünün bir bileşenidir.

1.3. SİTRÜLİN DESTEĞİNİN HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ

Sitrülinin metabolize edilmesine ilişkin yollar ve bu yollar üzerinden metabolizmadaki önemi ve yeri anlaşılmalı çalışılmaktadır. Aynı zamanda sitrülin desteğinin hastalıklar üzerine etkisi de bulunmaktadır. Bu etkilerden en çok bilineni ise kanser ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinedir.



Şekil 1. Sitrülinin metabolizması. NO: Nitrik oksit; NOS: Nitrik oksit sentaz; ADMA: Asimetrik dimetil arginin; ASS: Argininosüksinat sentaz; ASL: Argininosüksinat liyaz

1.3.1. Kanser

Kalahari çölünden toplanan yabani karpuzun sulandıktan sonra yapraklarında sitrülünin, toplam amino asit içeriğinin %50' sine kadar biriktiği ve beş gün boyunca bu seviyede devam ettiği karpuzdaki sitrülün miktarını saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada görülmüştür (19). Adaptif mekanizmaya neden olan bu yeteneğin yalnızca sitozolde bulunan bir enzim ile ilgili olduğu düşünülmektedir (20). Oluşan sitrülün, bir hidroksil radikal temizleyicisi gibi hareket ederek yaprakları kuraklığa bağlı oksidatif strese karşı koruyabilmektedir (21).

NO kalp ve dolaşım sistemi üzerine hücreselel haberci olarak etki gösterir ve bu sistemler için önemli bir vazoproteksiyon molekülüdür. Ayrıca iyi bir hidroksil radikali temizleyicisi olması nedeniyle sitrülün güçlü antioksidan etki göstermektedir (5).

Mitokondriyal ensefalomiyopati, stroke benzeri epizot (MELAS) ile laktik asidoz sendromu olan çocuklarda tedavi için sitrülün kullanılmaktadır (10). L-Arginin ve NOS aktivitesi arasında dengesiz bir durum bulunmaktadır. Katabolizma ile durum önlendiğinde hücreselel taşınmada L-Arginin kardiyovasküler hastalıkla bağlantılı olan oksidatif stres ve yüksek NOS aktivitesiyle birlikte L-Arginin, arginaz aracılığı ile fazla ortaya çıkmaktadır (22).

Redoks dengesizliği oksidatif bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkili olabileceğinden, diyet antioksidanları birçok insan hastalığını (kanser, ateroskleroz, inme, nörodejenerasyon ve diyabet) önlemede araçsal bir role sahiptir. Bununla ilgili olarak iNOS, üç NOS sınıfından biridir ve belirli kanser türlerinde bağışıklık tepkilerine katkıda bulunan en güçlü NO üreticisidir. Bununla birlikte, anti- veya pro-tümörijenik etkilere sahip NO'yu sayısız yön etkileyebilir; bunlar, belirli bir zaman aralığı için belirli bir konumda ne kadar NO olduğunu, tümör ortamını ve kimyasal redoks ortamını içerir (23). Düşük NO konsantrasyonları, anjiyogenez ve anti-apoptotik etkilere tümör büyümesini artırırken, daha yüksek NO seviyeleri (mikro-milimolar) hücre apoptozu ile sonuçlanan oksidatif seviyelerin artmasına katkıda bulunur. Artan arginaz aktivitesi, NO mevcudiyetini ve bağlanmamış NOS'u azaltır, NO yerine sırasıyla reaktif nitrojen türleri (RNS) ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretir ve böylece karsinogenez teşvik edilir (24). Bu nedenle arginaz, poliamin yolu veya NO düzeyinin azalması yoluyla kanserin ilerlemesine neden olur. Buna göre, miyeloid türevli baskılayıcı hücreler (MDSC'ler), tümöre özgü T hücresi proliferasyonunu ve sitotoksisiteyi baskılamak için sırasıyla üre ve L-Ornitin ve NO ve CIT üretmek için arginaz I ve NOS ekspresyon eder (25). ARG, enfekte olmuş veya kanserli hücreleri tanıyan ve

öldüren T hücreleri çoğalması için gereklidir. Son yıllarda ARG 'nin ağız, mide, pankreas ve beyin kanserleri ile ilgili kullanımına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (26).

1.3.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Çocukluk çağlarında başlayan ve ilerleyen, belirtileri ortaya çıktığında genellikle ileri aşamaya gelmiş olan kardiyovasküler hastalıklara, kronik hastalık denir (27). Sağlıksız beslenme stili, yetersiz fiziksel aktivite düzeyi, tütün ve alkol ürünlerinin kullanımı gibi çeşitli önlenebilir risk faktörleri kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda görev almaktadır (28). Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve uygulanan tedavilerin etkisinin artırılmasındaki rolü doğal nutrasötikleri kullanan alternatif farmakoterapi ile incelenmektedir (29). Kardiyovasküler hastalıklar NO üretiminde NOS'un substratı olan L-Sitrülin, L-Argininin doğal öncüsü olarak görev almaktadır (22). Amino asit olan L-Sitrülinin, yenidoğan dönemden başlayarak üre döngüsü defektleri, karbamil fosfat sentetaz veya ornitin transkarbamilazdan yoksun olan hastalarda kullanımının güvenilir olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca sitrülin desteğinin farklı durumlarda daha geniş bir terapötik etki sağlayabileceği belirtilmektedir. Özellikle kritik ve çoklu organ hastalığı olan kişilerin yeterli miktarda protein almadığı ve kişilerde buna bağlı olarak katabolizma devreye girdiğinde, endojen arginin sentezi yeterli olarak karşılanamamaktadır (30). Kardiyovasküler hastalıklarda ve malnütrisyonlu hastalarda olumlu sonuçlar gözlemlenmekle birlikte sarkopenisi olan hastalar üzerinde yapılan klinik araştırmalarda benzer durumu ortaya koymaktadır (31). Sitrülin desteği, kardiyovasküler hastalık riskleri ile bağlantılıdır. Sağlıklı bireyler üzerinde sitrülin kullanımı, QT aralıklarını azaltmaktadır. Bu aralıkların azalmasındaki en büyük etkisi; miyokard depolarizasyonu ve repolarizasyonun tamamlanması için gereken zamanı kısaltmasıdır (30). Kalp yetmezliği, sistemik hipertansiyon, diyabet ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi hastalık durumlarında, L-Sitrülin ve L-Arginin destek ürünlerinin bireyler üzerinde faydalı etkileri çeşitli yayınlar ile ortaya konduğu için, reçeteli veya reçetesiz olarak kullanıldığı görülmektedir. Kardiyovasküler disfonksiyon durumlarında L-Arginin destek ürününe ek olarak verilen L-Sitrülin destek ürününün bu durumu tersine çevirebileceği düşünülmektedir (32). Orak hücre hastalığı olan kişilerde L-Arginin ve L-Sitrülinin tedavisi plazma peroksidaz ile aktif haldeki lökositleri, vazoklüzyonu ve pulmoner hipertansiyon seviyesini düşürdüğü ve duyuusal motor yoksunluğun arttığı ifade edilmektedir.

Emboli veya kardiyopulmoner bypasstan kaynaklanan durumlarda, primer pulmoner hipertansiyonun yanında L-Arginin ve L-Sitrülin

desteğinin oral tedavisinin yapılması bu durumu daha iyi noktaya çekebilir. Ayrıca L-Sitrülin, kısa bağırsak hastalığı veya 21 rezeksiyonu ile meydana gelen L-Arginin eksikliğini tamamlamak amacıyla da kullanılabilir (33). Daha öncede belirtildiği gibi gastrointestinal emilimde etkili olan L-Sitrülin ince bağırsakta oluşmaktadır. L-Sitrülin ve L-Arginin desteği yanıkların ve yaraların tedavi edilmesi için iyileştirmede pozitif etki gösterdiği belirtilmiştir. L-Sitrülin destek ürünü olarak kullanımı, L-Arginin azalmasını ve NO düzeyinin artmasını pozitif yönde etkileyerek vasküler disfonksiyon içeren kardiyovasküler hastalıklar için etkili bir tedavi şekli olarak seçilebilir (22).

1.3.3. Metabolik Hastalıklar

Endotel hücre disfonksiyonu, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi kardiyovasküler hastalıklarda ilk adımdır. Diyabetik komplikasyonların ana nedeni damar yapı ve fonksiyonlarındaki değişikliklerdir. Bu nedenle bu komplikasyonların önlenmesi çok önemlidir. ARG'nin endotelial eNOS, NOS3 için azalmış mevcudiyeti, diyabet ve hipertansiyon gibi diğer birçok hastalıkta vasküler disfonksiyonla bağlantılı olduğu bilinmektedir (34). Yüksek plazma glikoz seviyesi, ROS'un artmasına ve NO biyoyararlanımının azalmasına yol açabilir ve ayrıca diyabetik ateroskleroz gelişimine neden olabilir. NOS substratları, endotel hücrelerinin redoks dengesine müdahale nedeniyle, yüksek glikoz altında NO yoluyla endotel yaşlanmasını yavaşlatabilir. ARG, bu nedenle rekabet eden NOS3 ve arginaz enzimlerinin ortak substratıdır. Sonuç olarak, arginaz enziminin aktivasyonu, hücrelerde olduğu kadar dokularda da NOS3 ve NO üretimi için ARG mevcudiyetini azaltır. Diyabetik hastalarda antioksidan ve hipolipidemik etkilerine ilişkin çalışmaların az olmasına rağmen, CIT ve karpuz ekstraktının diabetes mellitusta glisemik durumu ve inflamasyonu yararlı bir şekilde etkileyebileceği sonucuna varılmıştır (26).

1.3.4. Erektile Disfonksiyon

Erektile disfonksiyon (ED), cinsel istek ve tatmin için gerekli ereksiyonun devamlılığının sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır. Kırklı yaşlardan seksenli yaşlara kadar bir aralığı kapsayan çok sayıda erkek katılımcının yer aldığı araştırma da ED prevalans değeri % 48 olarak belirlenmiştir (35). Etken maddelerin oral yol ile alındığı tedavilerde oldukça fazla tercih edilmektedir. Bu noktada karpuzda yüksek miktarda sitrülünün bulunması bir tedavi seçeneği olarak görülmüştür. Destek gıda olarak alınacak olan sitrülin, arginine göre daha verimli şekilde NO dönüşümünde kullanılmaktadır (36).

NO, penil adrenerjik olmayan kolinerjik olmayan sinir liflerinde bir nörotransmitter ve ayrıca penil arterlerin, sinüzoidlerin ve trabeküllerin düz kas hücrelerinin bir vazodilatörü olarak işlev gördüğünden, penil ereksiyon için gerekli fizyolojik bir sinyaldir. Cinsel stimülasyon, penisin düz kasına NO salarak, guanozin trifosfatı siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürmek için çözünür guanilat siklazı aktifleştirmektedir. Bu daha sonra, proteinlerin ve iyon kanallarının fosforilasyonunu üreten spesifik bir protein kinazı aktive etmektedir. Buna bağlı sitozolik kalsiyum azalır ve penil düz kası gevşemektedir. Fosfodiesteraz tip 5 enzimleri (PDE-5), cGMP'yi inaktif GMP'ye hidrolize eder ve bu nedenle penisin ereksiyonu durur. PDE-5 inhibitörleri, NO aktivitesini artırır ve şu anda erkeklerde erektil disfonksiyonu tedavi etmek için en etkili oral ilaçlardır (37). Shiota ve ark. akut arteriojenik erektil disfonksiyonu olan bir sıçan modeli üzerinde çalışmıştır ve oral sitrülün desteğinin NO plazma konsantrasyonlarını artırarak erektil fonksiyonu iyileştirdiğini göstermiştir (38).

Doğrudan arginin desteği bazı kayıplardan dolayı verimli şekilde vücutta kullanılamamaktadır. Sitrülin ise, vücuttaki geçişlerinde fazla kayba uğramaz ve barsaktaki bakteriler tarafından da metabolize edilmemektedir. Destek olarak alınan sitrülün böbreklerde arginine dönüşerek daha verimli bir arginin kaynağı olur.

Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde sitrülün ile birlikte arter basıncı düz kaslarda ki kollajen oranlarında pozitif yönde iyileştirme sağladığı belirtilmektedir.

İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda destek ürün olarak sitrülün kullanımı ileri seviye olmayan ED'ye sahip erkek bireylerde ereksiyon problemini düzeltebileceği ileri sürülmüştür (35).

1.4. GÜVENLİ ALIM VE YAN ETKİLERİ

Gastrointestinal sistemde yan etkilere neden olan ARG ve ornitinin aksine sitrülün yüksek dozlarda (yani bir bolus uygulamasında 10 g'dan fazla) daha iyi tolere edilmektedir. Arginin ve ornitinin intestinal emiliminin, fazla yüklerde ozmotik diyareye neden olduğu belirtilebilir. Fazla miktarda destek ürün olarak kullanılsa bile sitrülün bağırsak emiliminin, biyoyararlanımında kısıtlayıcı bir aşama olmadığına göstergesidir. Argininin aksine yüksek miktarlarda oral kullanım için güvenilir kabul edilen sitrülün, gastrointestinal yan etkilere neden olabilir fakat iyi tolere edilmektedir.

Yapılan bir çalışmada, 7 ile 16 gün boyunca 2,4 ile 6 g/gün L-Sitrülün kullanan bireylerin NO seviyesini ve fiziksel performans belirteçlerini önemli ölçüde artırdığı saptanmıştır (p < 0,05). Birlikte kullanılan L-Argininin

ve L-Sitrülin desteğinin, dolaşımdaki NO'yu önemli ölçüde artırdığı, performansı iyileştirdiği ve efor hissini azalttığı belirtilmiştir ($p < 0.05$). Bağımsız tüketilen L-Sitrülin ve kombine olarak tüketilen L-Arginin ile L-Sitrülinin, birkaç gün kullanılması dolaşımdaki NO'yu etkili bir şekilde arttırmış ve rekreasyonel olarak aktif olan iyi eğitilmiş sporcularda fiziksel performansı ve efor hissini geliştirmiştir (39).

Sağlıklı bireyler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda 2 g, 5 g, 10 g, 15 g miktarlarında sitrülin desteği verilmesi sonucu herhangi bir olumsuz etki gözlemlenmemiştir. Güvenilir ve bilimsel sonuçlar gebelik ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili yeterli bilgi vermemektedir (30).

KAYNAKLAR

- 1) Faure, C., Morio, B., & Chafey, P. (2013), Citrulline enhances myofibrillar constituents expression of skeletal muscle and induces a switch in muscle energy metabolism in malnourished aged rats. *Proteomics*, 13, 2191-201.
- 2) Cynober, L., Le Boucher, J., & Vasson, M. P. (1995). Arginine metabolism in mammals. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 6(8), 402-413.
- 3) Fearon, W. R. (1939). The carbamido diacetyl reaction: a test for citrulline. *Biochemical Journal*, 33(6), 902.
- 4) Curis, E., Nicolis, I., Moinard, C., Osowska, S., Zerrouk, N., Bénazeth, S., & Cynober, L. (2005). Almost all about citrulline in mammals. *Amino acids*, 29(3), 177-205.
- 5) Rimando, A. M., & Perkins-Veazie, P. M. (2005). Determination of citrulline in watermelon rind. *Journal of Chromatography A*, 1078(1-2), 196-200.
- 6) Yavuz, H. U. (2006). Arjinin Ve Egzersiz. *Spor Bilimleri Dergisi*, 17(3), 143-157.
- 7) Kaore, S. N., Amane, H. S., & Kaore, N. M. (2013). Citrulline: pharmacological perspectives and its role as an emerging biomarker in future. *Fundamental & clinical pharmacology*, 27(1), 35-50.
- 8) Kiyici, F., Eroğlu, H., Kishali, N. F., & Burmaoglu, G. (2017). The effect of citrulline/malate on blood lactate levels in intensive exercise. *Biochemical genetics*, 55(5), 387-394.
- 9) Crenn, P., Coudray-Lucas, C., Thuillier, F., Cynober, L., & Messing, B. (2000). Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*, 119(6), 1496-1505.
- 10) Allerton, T. D., Proctor, D. N., Stephens, J. M., Dugas, T. R., Spielmann, G., & Irving, B. A. (2018). L-Citrulline supplementation: impact on cardiometabolic health. *Nutrients*, 10(7), 921.
- 11) Sureda, A., Córdova, A., Ferrer, M. D., Pérez, G., Tur, J. A., & Pons, A. (2010). L-Citrulline-malate influence over branched chain amino acid utilization during exercise. *European journal of applied physiology*, 110(2), 341-351.
- 12) Fastabiqi, I., Asnar, E., & Harlina, H. (2020). The Effect of Citrulline Supplementation on Lactic Acid Blood Level and Oxygen Saturation (SaO₂) in Submaximal Physical Activity. *Folia Medica Indonesiana*, 56(4), 245-247.
- 13) Altınışık, M. <https://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-19.pdf>, (Erişim tarihi: 08.03.2023)
- 14) Brosnan, M. E., & Brosnan, J. T. (2004). Renal arginine metabolism. *The Journal of nutrition*, 134(10), 2791S-2795S.

- 15) Gambardella, J., Khondkar, W., Morelli, M. B., Wang, X., Santulli, G., & Trimarco, V. (2020). Arginine and endothelial function. *Biomedicines*, 8(8), 277.
- 16) Nagamani, S. C., Erez, A., & Lee, B. (2012). Argininosuccinate lyase deficiency. *Genetics in medicine*, 14(5), 501-507.
- 17) Xu, Y., Liang, Z., Legrain, C., Rügger, H. J., & Glansdorff, N. (2000). Evolution of arginine biosynthesis in the bacterial domain: novel gene-enzyme relationships from psychrophilic *Moritella* strains (Vibrionaceae) and evolutionary significance of N- α -acetyl ornithinase. *Journal of bacteriology*, 182(6), 1609-1615.
- 18) Khumalo, NP., Stone, J., Gumedze, E., McGrath, E., Ngwanya, M.R., & de Berker, D. (2010), 'Relaxers' damage hair: evidence from amino acid analysis. *J. Am. Acad. Dermatol*, 62402-408.
- 19) Kawasaki, S., Miyake, C., Kohchi, T., Fujii, S., Uchida, M., & Yokota, A. (2000). Responses of wild watermelon to drought stress: accumulation of an ArgE homologue and citrulline in leaves during water deficits. *Plant and Cell Physiology*, 41(7), 864-873.
- 20) Yokota, A., Kawasaki, S., Iwano, M., Nakamura, C., Miyake, C., & Akashi, K. (2002). Citrulline and DRIP-1 protein (ArgE homologue) in drought tolerance of wild watermelon. *Annals of Botany*, 89(7), 825-832.
- 21) Akashi, K., Miyake, C., & Yokota, A. (2001). Citrulline, a novel compatible solute in drought-tolerant wild watermelon leaves, is an efficient hydroxyl radical scavenger. *Febs Letters*, 508(3), 438-442.
- 22) Romero, MJ., Platt, DH., Caldwell, RB., & Caldwell, RW. (2006), Therapeutic Use of Citrulline in Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Drug Reviews*, 24(3-4), 275-290.
- 23) Ambe, K.; Watanabe, H.; Takahashi, S.; Nakagawa, T.; Sasaki, J. Production and physiological role of NO in the oral cavity. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2016, 52, 14-21.
- 24) Pernow, J.; Jung, C. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: Reversal of arginine steal? *Cardiovasc. Res.* 2013, 98, 334-343.
- 25) Bronte, V.; Zanovello, P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat. Rev. Immunol.* 2005, 5, 641-654.
- 26) Aguayo, E., Martínez-Sánchez, A., Fernández-Lobato, B., & Alacid, F. (2021). L-Citrulline: a non-essential amino acid with important roles in human health. *Applied Sciences*, 11(7), 3293.
- 27) Ciraci E, Ak K, Tetik S. Evaluation of thrombin- antithrombin complex in patients with type-II diabetic coronary artery disease. *IJBCS.* 2020;9(2):46-56.

- 28) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2012;40(3):1-76.
- 29) Çıracı, E., & Kalafat, T. (2021). Resveratrolün kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 49(1), 91-99.
- 30) Kaore, SN., & Kaore, NM. (2016), Arginine and Citrulline as Nutraceuticals: Efficacy and Safety in Diseases. *Nutraceuticals*.
- 31) Papadia, C., Osowska, S., Cynober, L., & Forbes, A. (2018), Citrulline in health and disease. Review on human studies. *Clin Nutr*, 37(6), 1823-1828.
- 32) Schulze-Neick, I., Li, J., Penny, DJ., & Redington, AN. (2001), Pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in infants: effect on postoperative recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 121:1033-9.
- 33) Smith, HA., Canter, JA., Christian, KG., Drinkwater, DC., Scholl, FG., & Christman, BW. (2006), Nitric oxide precursors and congenital heart surgery: a randomized controlled trial of oral citrulline. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 132(1), 58-65.
- 34) Romero, M.J.; Platt, D.H.; Tawfik, H.E.; Labazi, M.; El-Remessy, A.B.; Bartoli, M.; Caldwell, R.B.; Caldwell, R.W. Diabetes-induced Coronary Vascular Dysfunction Involves Increased Arginase Activity. *Circ. Res.* 2008, 102, 95–102.
- 35) Shirai, M., Hiramatsu, I., Aoki, Y., Shimoyama, H., Mizuno, T., Nozaki, T., Fukuhara, S., Iwasa, A., Kageyama, S., & Tsujimura, A. (2018), Oral L-citrulline and Transresveratrol Supplementation Improves Erectile Function in Men With Phosphodiesterase 5 Inhibitors: A Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled Crossover Pilot Study. *International Society for Sexual Medicine*, 6, 291-296.
- 36) Mulhall, JP., Goldstein, I., Bushmakin, AG., Cappelleri, JC., & Hvidsten, Ket. (2007), Validation of the erection hardness score. *J Sex Med.*, 4(6), 1626-34.
- 37) Cormio, L.; De Siati, M.; Lorusso, F.; Selvaggio, O.; Mirabella, L.; Sanguedolce, F.; Carrieri, G. Oral L-Citrulline Supplementation Improves Erection Hardness in Men With Mild Erectile Dysfunction. *Urology* 2011, 77, 119–122.
- 38) Shiota, A.; Hotta, Y.; Kataoka, T.; Morita, M.; Maeda, Y.; Kimura, K. Oral L-Citrulline Supplementation Improves Erectile Function in Rats with Acute Arteriogenic Erectile Dysfunction. *J. Sex. Med.* 2013, 10, 2423–2429.
- 39) Nyawose, S., Naidoo, R., Naumovski, N., & McKune, A. J. (2022). The Effects of Consuming Amino Acids L-Arginine, L-Citrulline (and Their Combination) as a Beverage or Powder, on Athletic and Physical Performance: A Systematic Review. *Beverages*, 8(3), 48.

- 40) Rodgers, AL., Webber, D., de Charmoy, R., Jackson, GE., & Ravenscroft, N. (2014), Malic acid supplementation increases urinary citrate excretion and urinary pH: implications for the potential treatment of calcium oxalate stone disease. *J Endourol.*, 28(2), 229-36.
- 41) Osowska, S., Duchemann, T., Walrand, S., Paillard, A., & Boirie, Y. (2006), Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 582-586.
- 42) Kaore, SN., & Kaore, NM. (2019), Citrulline: Pharmacological Perspectives and Role as a Biomarker in Diseases and Toxicities. *Biomarkers in Toxicology*, 1073- 1093.
- 43) Hsueh, CF, JuneWu, H., Tsai, TS., Wu, CL., & Chang, CK. (2018), The Effect of Branched-Chain Amino Acids, Citrulline, and Arginine on High-Intensity, Interval Performance in Young Swimmers. *Nutrients*, 10, 1979.
- 44) Glenn, JM., Gray, M., Jensen, A., Matthew, S., & Stone, J. (2016), Acute citrulline- malate supplementation improves maximal strength and anaerobic power in female,masters athletes tennis players. *European Journal of Sport Science*, 16(8), 1536-7290.
- 45) Cheng, IS., Wang, Y., Chen, IF, Hsu, GS., Hsueh, CF, & Chang, CK. (2016), The Supplementation of Branched-Chain Amino Acids, Arginine, and Citrulline Improves Endurance Exercise Performance in Two Consecutive Days. *Journal of Sports Science and Medicine*, 15, 509-515.
- 46) Chappell, AJ., Allowood, DM., Johns, R., Brown, S., Sultana, K., Anand, A., & Simper, T. (2018), Citrulline malate supplementation does not improve German Volume Training performance or reduce muscle soreness in moderately trained males and females. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* volume, 15(42).
- 47) Dubnov-Raz, G., Lahav, Y., & Constant, NW. (2011), Non-nutrients in sports nutrition: Fluids, electrolytes, and ergogenic aidsq. *Clinical Nutrition and Metabolism*, 6, e217-e222.
- 48) Hickner, RC., Tanner, CJ., Evans, CA., Clark, PD., Haddock, A., Fortune, C., Geddis, H., Waugh, W., & McCammon, M. (2006), L-citrulline reduces time to exhaustion and insulin response to a graded exercise test. *Med Sci Sports Exerc.*, 38(4), 660-6.
- 49) Laurentius, A., Wikanendra, GB., Cong, TH., & Arozal, W. (2018), L-citrulline as Alternative Pharmacological Substance in Protecting Against Cardiovascular Disease. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(2), 72 - 80.

Kanser Hastalığı ve Rehabilitasyonu

Fahriye Çoban¹

Gülnaz Binici²

Özet

Kanser bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz ve kontrolsüz olarak bölünüp çoğalması sonucu ile oluşan tümörlere denir. Genel anlamda ise kanser vücudumuzun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile normalde olmayan bir oluşum meydana getirirler. Bu yeni ve ekstra hücreler durmadan bölünerek tümör adı verilen kitleleri oluşturmaktadır. Kanser, metastaz adı verilen bir süreçle vücuda yayılır. Kanser hücreleri orijinal konumlarından ayrılarak kan veya lenf sisteminden geçerek vücudun diğer bölgelerinde yeni tümörler oluştururlar. Kanser metastazları en yaygın olarak kemiklerde, karaciğerde veya akciğerlerde bulunur. Kanser tedavisinde genel olarak ve en yaygın kullanılan tedavi yöntemlerinden immünoterapi, radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Bu tedavilerin hastayı etkileyebilecek yan etkileri olmakla beraber koruyucu ve restoratif evresinde büyük öneme sahiptir. Kansere sahip bireylerde bağımsızlığı ve fonksiyonel kapasiteyi artırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için kanser rehabilitasyonu da önemli bir yere sahiptir. Kanser Rehabilitasyonu hem sağlık bakımı maliyeti açısından hem de kansere yakalanma riskini azaltmaktadır. Birçok Kanser Rehabilitasyon programı, lenfödem, üst ekstremitte fonksiyonel bozukluğu, yürüme ve denge disfonksiyonu gibi spesifik hasta ihtiyaçlarına yönelik hizmetler sunsa da, genel olarak fonksiyonel kapasiteyi artırma, büyük kas gruplarını kuvvetlendirme, ağrıyı azaltmak, esneklik ve dengeyi artırarak bağımsızlık seviyesini artırmaya yöneliktir.

1 Lefke Avrupa Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000-0002-3271-5428, fcoban@eul.edu.tr

2 Lefke Avrupa Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0009-0003-7527-1358, glnz_bnc@icloud.com

Giriş

Kanser kelimesi latince ‘carcinoma’ ve ‘carcinoma’ terimlerinden gelmekte ve ilk olarak Yunan fizikçi Hippocrates (MÖ 460-370) tarafından ortaya konmuştur. Gelişmiş ülkelerdeki verilere göre, ölüme götüren nedenler arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alırken, tüm ölümlerin %22.3’üne neden olmaktadır. Türkiye’de yapılan araştırmalara göre ise 55.77/100.000 oranında görülmekte ve bildirilmeyen vakalar göz önüne alındığında, daha yüksek bir oranda olduğu tahmin edilmektedir.

Kanser bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz ve kontrolsüz olarak bölünüp çoğalması sonucu ile oluşan tümörlere denir. Genel anlamda ise kanser vücudumuzun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile normalde olmayan bir oluşum meydana getirirler. Vücudumuzdaki kas ve sinir hücreleri haricinde sağlıklı olan hücrelerimizde bölünebilme yeteneği bulunmaktadır. Hücreler bu yeteneğini onarım ve yenilenmede kullanırlar. Yaşamın ilk yıllarında hücreler daha hızlı bölünürken, yaş ilerledikçe bu hız yavaşlar. Her hücrenin belli bir bölünebilme sayısı vardır. Sağlıklı bir hücre ne kadar bölüneceğini bilir ve gerektiğinde ölür. Buna apoptozis yani hücrenin programlı ölümü denir. Bazen bu süreç yolunda gitmez ve yeni hücrelere ihtiyaç duyulmadan hücreler bölünmeye devam eder. Bir hücrenin genetik materyali olan DNA hasar gördüğünde, normal büyüme ve bölünmeyi potansiyel olarak bozan mutasyonlar ortaya çıkabilir. Eski ve hasarlı hücreler ölmeleri gerektiğinde hayatta kalabilmekte ve ihtiyaç duyulmadığı halde yeni hücreler ortaya çıkabilmektedir. Bu yeni ve ekstra hücreler durmadan bölünerek tümör adı verilen kitleleri oluşturmaktadır.

Kanser, metastaz adı verilen bir süreçle vücuda yayılır. Kanser hücreleri orijinal konumlarından ayrılarak kan veya lenf sisteminden geçerek vücudun diğer bölgelerinde yeni tümörler oluştururlar. Kanser metastazları en yaygın olarak kemiklerde, karaciğerde veya akciğerlerde bulunur.

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2015 yılında paylaştığı verilere göre ise 2015 yılında kanserden ölen kişilerin sayısı 8.80 milyondur. Dünya çapında yapılan araştırmalara göre hastalığa sahip olma riski erkeklerde kadınlara oranla daha fazladır. 2020 verilerine göre erkeklerde en yaygın görülen kanser türleri prostat ve akciğer kanseriyken kadınlarda ise meme ve tiroid kanseridir. Kolorektal kanseri ise her iki cinsiyette de en yaygın görülen kanserlerden birisidir. 2018 verilerine göre ise her iki cinsiyette birden de en çok teşhis edilen kanser, akciğer kanseridir.

Kanser Türleri

Kanserler, köken aldıkları organ veya hücre tipine göre sınıflandırılır:

- **Karsinomlar**, deride veya iç organları çevreleyen dokularda meydana gelen kanserlerdir.
- **Sarkomlar** kemik, kıkırdak, yağ, kas, kan damarları veya diğer bağ veya destekleyici dokuda meydana gelen kanserlerdir.
- **Lösemiler**, kan ve kemik iliği hücrelerinde meydana gelen kanserlerdir.
- **Lenfomalar**, bağışıklık sisteminin hücrelerinde meydana gelen ve tipik olarak lenfatik sistem içinde ortaya çıkan kanserlerdir.
- **Merkezi sinir sistemi kanserleri**, beyin ve omurilik hücrelerinde meydana gelen kanserlerdir.

Çok çeşitte kanser tipleri olmasına rağmen hepsi anormal hücrelerin kontrol dışı çoğalmasıyla baş gösterir. Tedavi edilmezse ciddi rahatsızlıklara hatta ölüme neden olur.

Kanser Çeşitleri

Kanser terimi hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize edilen birçok hastalığı kapsar. Kötü huylu hücreler, vücudun durma sinyalini görmezden gelerek organlarda ve dokularda tümörler oluşturmak üzere çoğalır. Çeşitli Kanser türleri bulunmaktadır. En başta meme, mesane görülmekte ve arkasına kolorektal, endometriyal, böbrek, lösemi, karaciğer, akciğer, melanoma, Hodgkin olmayan lenfoma, pankreas, prostat ve tiroid kanserleri görülmektedir.

Çocukluk çağında en sık görülen kanser türleri ise; akut lenfoblastik lösemi, beyin ve omurilik tümörleri, Hodgkin olmayan lenfoma, yumuşak doku sarkomu, nöroblastom, Wilms tümörü ve böbrek tümörleri görülmektedir.

Risk faktörleri

Kansere neden olan bazı risk faktörleri kontrol edilebilirken (çevresel faktörler, sigara, alkol, beslenme, vs.) bazıları kontrol edilememektedir (genetik faktörler, yaş, cinsiyet, vs.). Yaşadığımız, çalıştığımız veya çoğunlukla zaman geçirdiğimiz yerlerdeki çevre koşulları kanser gelişimi için risk faktörü olabilir. Hava kirliliği, ultraviyole ışınları, sigaraya maruz kalma, radyasyon gibi etmenler kanser gelişimi için önemli bir çevresel risk faktörleridir. Aile geçmişinde kanser öyküsünün bulunması önemli bir gösterge olmakla birlikte 50 yaş üzerinde yaş ilerledikçe kansere yakalanma olasılığı artmaktadır.

Kanser hastalığının belirtileri

- Yorgunluk

- Bulantı ve Kusma
- Oral Mukozit (Ağız kuruluğu)
- Ağrı
- Mide yanması
- Baş dönmesi

TEDAVİ

İmmünoterapi

Kanser tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri de immünoterapidir. Bireyin bağışıklık sisteminin belirli kısımlarını kullanarak kanser gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek anlamına gelir. Doğrudan kanser hücrelerini hedef alarak sağlıklı hücrelere zarar vermeye immünoterapiye ihtiyaç ve ilgi günden güne artmaktadır. İmmünoterapide vücudun kendi hücrelerini harekete geçirerek veya dışarıdan alınan maddelerle immün yanıt oluşturulabilir. 19. Yüzyılın ikinci yarısından günümüze kadar kansere karşı çeşitli immünoterapi yöntemleri, uygulamada kendine yer bulmuştur. Kanser oluşumu, engellenmesi ve elimine edilmesine yönelik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasıyla birlikte tüm immünoterapötik yöntemlerde de gelişmeler yaşanmaktadır. Kanser gelişiminin çok aşamalı doğası nedeniyle çok sayıda genetik kanser hücrelerinin özellikleri ve tümör heterojeniteleri kanser hastaları için etkili tedaviler oldukça kişiselleştirilmiş tedaviler gerektirebilir böylece kanser aşuları, HPV kaynaklı rahim ağzı kanseri gibi virüs kaynaklı kanserli hastaların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılabilir.

Radyoterapi

Radyoterapi, ya da ışın tedavisi olarak bilinen yüksek elektromanyetik dalga frekansına sahip ultraviyole ışınlarının vücuda girerek hastalıklı dokuya yoğun şekilde uygulanıp tedavi edilmesini amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Işınlar hastalıklı hücrelerin çoğalmasıyla meydana gelen tümör DNA'sını hasara uğratar. Radyasyonun sahip olduğu enerji dalgalar yoluyla hastalıklı bölgeye taşınır. Özel cihazlarda üretilen yüksek dozdaki radyasyon, hastalıklı hücrelerin bölünüp çoğalmasını engelleyebilir hatta yok edebilir.

Yan etkileri: Radyoterapinin bireyde görülen yan etkileri uygulamanın sıklığı ve uzunluğuna bağlı olarak değişmekle birlikte; ağızda kuruluk, halsizlik ve yorgunluk, bulantı ve kusma, saç dökülmesi, ciltte döküntü, kuruluk ve kaşıntı, yutma güçlüğü, ağız içinde yaralar, ishal ve idrar çıkmakta zorlanma, cinsel bozulmalar ve kısırlık

Kemoterapi

Kanserin tedavisinde kullanılan Kemoterapinin temel görevi hastanın sağlıklı hücrelerine zarar vermeden tümör hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya yok etmektir. İlaçlar, hem normal (bağırsak ve ağız mukoza epiteli, testisin jerminalif epiteli, kemik iliğinin hematopoietik hücreleri, kıl folikülü hücreleri, embriyo ve fetüs hücreleri gibi) hem de kanserli hücrelerin gelişmesi ve çoğalmasını önlemek amacıyla kullanılır. Kemoterapi etki özellikleri nedeniyle birden fazla yan etkiye neden olmaktadır.

Yan etkileri: Kemoterapinin bireyde görülen yan etkileri, ilaçların özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Bunlar genel olarak mide bulantısı, kusma, yorgunluk, ağrı, ishal, iştahsızlık, ateş, saç dökülmesi, mukozit, cilt problemleri, uykusuzluk, nörolojik problemler ve cinsel problemler şeklinde belirtilebilir. Bugün, kansere bağlı kemoterapi gören hastaların, klinik ve polikliniklerde kemoterapinin yan etkilerine ilişkin sıkıntılar yaşadığı gözlenmekte olup, bu durum onkoloji alanında çalışan sağlık ekibi üyeleri için öncelikli bir konuyu oluşturmaktadır.

Cerrahi tedavi

Cerrahi, tümörün ameliyat yoluyla dışarı çıkarılmasıdır. Çoğu kanserde bu yöntem ilk başvurulanan yöntemdir ve bazı kanserlerde tedaviye kesin çözüm olabilmekle birlikte evreleme yan etkilerin ve ağrının kaldırılmasını da sağlayabilmektedir. Aynı zamanda cerrahi tedavi hastalığın doğrulanması (biyopsi) için önemlidir.

Kanser hastalığında Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Kanser Rehabilitasyonu, kanser tedavisindeki önemini dünya çapında duyurmuştur. Her ne kadar sağlık kuruluşları bu önemi anlasa da hala yeteri kadar destek vermemektedir. Kanser Rehabilitasyonu hem sağlık bakımı maliyeti açısından hem de kansere yakalanma riskini azaltmaktadır.

Akupunktur tedavisi

Akupunktur tedavisi vücudun farklı merkezlerinde bulunun sinirleri dışarıdan uyararak ağrıyı azaltma ve kesme hedefi olan bir tedavi yöntemidir. Kanser hastalarında da kullanılan bu yöntem bulantı, ağız kuruluğu, lenfödem, sıcak basmaları, nefes darlığı gibi sorunlara rahatlama sağlayabildiğine dair çalışmalar elde edilse de yeterli görülmemiştir.

Kanser Tedavisinde Yan Etkiler

Kanser ve kanser tedavilerinin olumsuz etkileri hem fiziksel hem de psikolojik sağlığa zarar vermeye ve yaşam kalitesinin (QOL) düşmesine

neden olmaktadır. Bunlar yorgunluk, ağrı, kaygı, depresyon ve azalmış fiziksel fonksiyonları içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir.

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Kanser Rehabilitasyonu, onkoloji hastalarının maksimum fonksiyonel kapasitelerini geliştirmek için fiziksel, sosyal, psikolojik ve mesleki hizmetleri içerir. Birçok Kanser Rehabilitasyon programı, lenfödem, üst ekstremite fonksiyonel bozukluğu, yürüme ve denge disfonksiyonu gibi spesifik hasta ihtiyaçlarına yönelik hizmetler sunsa da, genel olarak fonksiyonel kapasiteyi artırma, büyük kas gruplarını kuvvetlendirme, ağrıyı azaltmak, esneklik ve dengeyi artırarak bağımsızlık seviyesini artırmaya yöneliktir.

Kanser Rehabilitasyonu 4 evrede incelenir.

1- Koruyucu evre

Çevresel ve yaşam tarzı faktörlerini değiştirerek kanseri önleme en uygun uzun vadeli stratejidir. Kanser hücrelerinin küçük olduğu bu evrede cerrahi tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Onkolojik rehabilitasyonun belki de en çok çalışılan alanı egzersizdir. Egzersizin birincil kanser önlemedeki rolü birçok çalışmada incelenmiştir. Örneğin, meme kanserinde fiziksel aktivitenin rolünü inceleyen çalışmalarda, sedanter bireylere kıyasla aktif bireyler için %20-30 oranında kanser riskinin azaldığı görünmektedir. Mevcut kanıtlar düzeyinde, egzersizin kanser nüksetmesini önlemede koruyucu bir rol oynayabileceği halen tartışma konusudur.

2- Restoratif evre

Koruyucu evreye göre biraz daha büyüyen kanser hücrelerine yönelik tedavi bu evrede başlatılmıştır. Bu tedavilerin yan etkilerinin azaltılması ve ortaya çıkan ağrı, yorgunluk, nörolojik ve lenfödem gibi semptomların azaltılması hedeflenmektedir.

3- Destekleyici evre

Bu evrede metastaz gerçekleşebilmektedir. Hastaların fonksiyonel düzeyini üst seviyede tutmak, sosyal ve toplumsal refahını sağlamak, ve semptomlarının azaltılması hedeflenmektedir.

4- Palyatif evre

Fonksiyonel kapasiteleri etkilenen ve hatta bağımlı hale gelebilecekleri bu evrede fiziksel, fonksiyonel ve psikolojik yetersizlikler artmaktadır. Bu nedenle, bu evrede amaç, yaşam kalitesini korumak, ağrı, yorgunluk, kas zayıflığı gibi semptomlar ile başa çıkılması sağlanmaktadır. Bu dönemde, ağrı sınırı içinde eklem hareket açıklığını korumak, izometrik ve izotonik

egzersizler ile kasları güçlendirilmelidir. Temel günlük yaşam aktivite (GYA) eğitimi, transfer eğitimi, tekerlekli sandalye ile mobilite eğitimi uygulanmalıdır.

Kanser/Onkolojik Rehabilitasyonu'nda en sık kullanılan tedaviler

- Eklem hareket açıklığı egzersizleri
- Kuvvetlendirme egzersizleri
- Esneklik egzersizleri
- Aerobik egzersizler
- Denge ve koordinasyon
- Su içi egzersizler
- Klinik pilates
- Günlük yaşam aktiviteleri eğitimi
- Duyu eğitimi
- Solunum egzersizleri
- Hidroterapi
- Biyofeedback
- İyontoforezis
- Elektrik stimülasyonları

Ağrı tedavilerinde kullanılan fizik tedavi modaliteleri medikal tedavilere olan ihtiyacı azaltabilir. Bu fizik tedavi modaliteleri masaj, sıcak, soğuk, ultrason, diatermi, manuel lenfatik drenaj, yumuşak doku mobilizasyonu, trans kutanöz elektrik stimülasyonu (TENS) ve nöromusküler elektrik stimülasyonudur (NMES). TENS'in temel amacı kapı kontrol teorisine etki ederek ağrıyı azaltmaktır. Aynı zamanda vücudun ağrı kesicisi olarak kabul eden endorfinleri de uyarmaktadır. TENS kanser hastalarındaki ağrıyı hafifletir ancak kanseri doğrudan tedavi edici etkisi yoktur. Masaj tedavisine ek olarak ağrıya yönelik myofasiyal rahatlatma, tetik nokta tedavisi, traksiyon tedavilerinde manuel fizik tedavide yer alır. Pasif, aktif, aktif asistif eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri, hafif dirençli egzersizler ve germe egzersizleri ile eklem hareket açıklığı, kas gücünün ve enduransın korunmasına yardım eder.

Egzersiz

Egzersiz DNA onarım sistemlerinin artan aktivitesinde yer alan antioksidan enzimleri artırdığı varsayılmaktadır. Egzersiz, proinflamatuvar mediatörleri azaltıyor, böylece kronik düşük dereceli inflamasyonu önleyici gibi görünüyor. Egzersizin, artan makrofaj ve doğal öldürücü T-hücresi fonksiyonu yoluyla bağışıklık fonksiyonunu artırdığı da gösterilmiştir. Artan fiziksel aktivitenin meme kanseri popülasyonunda hormonal ve metabolik düzenlemeye olumlu şekilde aracılık ettiğine dair gelişen ek kanıtlar vardır. Ayrıca, egzersizin hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen anormalliklerinin yanı sıra kanserde inflamatuvar sitokinleri ve T-hücre düzensizliğini azalttığı da gösterilmiştir. Her durumda, egzersiz toleransı ve işlev düzeyi, enerji üretimini, kullanımını, motivasyonu ve diğer davranışsal faktörleri kontrol eden ve hastanın genel işlevsel kapasitesini olumlu yönde etkilemektedir.

Egzersiz müdahaleleri, kanser tedavisi gören hastalar için iyileştirici bir yapıya sahiptir. Aynı zamanda kanser riskini de azaltır. Yapılan birçok çalışmaya göre egzersiz, tüm kanser türlerinde kanser tedavi öncesinde sırasında ve sonrasında kanserden dolayı oluşan hasarları düzeltmek için faydalıdır. Orta ve şiddetli egzersiz fiziksel fonksiyonları ve kanserden dolayı oluşan hasarları onarmak için en iyi seviye olarak kabul görülmüştür. Kanserle birlikte gelen yorgunluk, kas zayıflığı gibi durumları düzeltmek için egzersiz tedavisi önerilmektedir. Yorgunluğu önlemek için her pozisyonu 20 saniye tutma, 20 saniye dinlenme ve egzersizler arasında 1 dakika tutulmalıdır.

Aerobik egzersiz müdahalesini inceleyen çalışmalarda, kemoterapi ve kan kök hücre nakli uygulanan çalışma hastalarının, kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük yorgunluk ve ağrı skorlarına sahip olduğunu ve psikolojik sıkıntı puanlarını belirgin şekilde iyileştirdiğini göstermiştir. Ek olarak, kontrol gruplarla kıyaslanan bazı çalışmalarda ise beyaz kan hücresi sayıları ve hemoglobin seviyeleri ortaya çıkardığını öne sürmektedir. Ayrıca, aerobik grup egzersiz eğitiminin sadece aerobik kapasite, kuvvet ve esneklik açısından değil; yaşam kalitesinin birçok alanında da önemli kazanımlar rapor edilmiştir.

REFERANSLAR

- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, RL, Torre, LA ve Jemal, A. (2018). Küresel kanser istatistikleri 2018: GLOBOCAN, 185 ülkede 36 kanser için dünya çapında insidans ve mortalite tahminleri. *CA: klinisyenler için bir kanser günlüğü* , 68 (6), 394-424.
- Rao, H. L., Chen, J. W., Li, M., Xiao, Y. B., Fu, J., Zeng, Y. X., ... & Xie, D. (2012). Increased intratumoral neutrophil in colorectal carcinomas correlates closely with malignant phenotype and predicts patients' adverse prognosis. *PloS one*, 7(1), e30806.
- Menefee, LA ve Monti, DA (2005). Kanser ağrısı tedavisine farmakolojik olmayan ve tamamlayıcı yaklaşımlar. *Osteopatik Tıp Dergisi* , 105 (s5), 15-20.
- Stout, N. L., Santa Mina, D., Lyons, K. D., Robb, K., & Silver, J. K. (2021). A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(2), 149-175.
- Stout, N. L., Baima, J., Swisher, A. K., Winters-Stone, K. M., & Welsh, J. (2017). A systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005-2017). *PM&R*, 9(9), S347-S384.
- Smith, SR, Zheng, JY, Silver, J., Haig, AJ ve Cheville, A. (2020). Uluslararası bir perspektiften kaliteli bakım ve hayatta kalmanın temel bir bileşeni olarak kanser rehabilitasyonu. *Sakatlık ve rehabilitasyon* , 42 (1), 8-13.
- Ergan, M., & Başkurt, Z. Palyatif Bakım Alan Kanser Hastalarında Ağrı Fizyoterapisi. *ACTA ONCOLOGICA TURCICA*, 52(2), 348-355.
- Ahmet, Ü. N. L. Ü., KIRCA, Ö., DUMAN, O., & ÖZDOĞAN, M. Akupunktur ve Kanser. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 3(2), 59-64.
- Özdağ, N., Mollahaliloğlu, S., Öztaş, D., & Güzeldemirci, G. B. (2015). Ağrı tedavisinde akupunkturun yeri. *Ankara Medical Journal*, 15(4).
- Zhou, J. (2014). Kanser immünoterapisindeki gelişmeler ve beklentiler. *Yeni Bilim Dergisi* , 2014 .
- Aslan, Ö., Vural, H., Kömürcü, Ş., & Özet, A. (2006). Kemoterapi alan kanser hastalarına verilen eğitimin kemoterapi semptomlarına etkisi. *CÜ Hemsirelik Yüksekokulu Dergisi*, 10(1), 15-28.
- Bektaş, H. A., & Akdemir, N. (2006). Kanserli bireylerin fonksiyonel durumlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 26, 488-499.
- BARBAROS, M. B., & DİKMEN, M. (2015). Kanser immünoterapisi. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 31(4), 177-182.
- TOKER, A., SOLAK, O., GÜNLÜOĞLU, Z., KOCATÜRK, C., DİNÇER, İ., KULLEP, M., & GÜRSES, A. (2001). Yaşlı hastalarda akciğer kanseri cerrahi tedavisi.

- Karanlık, H., Özmen, V., Asoğlu, O., İğci, A., Keçer, M., Tuzlalı, S., ... & Topuz, E. (2006). Meme kanseri cerrahi tedavisinin uzun dönem sonuçları. *Meme Sağlığı Derg*, 2, 2.
- Ertem, G., Kalkım, A., Bulut, S., & Sevil, Ü. (2009). Radyoterapi alan hastaların evde bakım gereksinimleri ve yaşam kaliteleri.
- Aydın, T., Atçı, A. G., & Keskin, Y. Fizik Tedavinin Palyatif Bakımdaki Yeri.

Jinekolojik Kanserli Kadınlarda Travma Sonrası Gelişim

Şerife Büyükokudan¹

Özet

Jinekolojik kanserler giderek artan insidans ve mortalite nedeniyle dünya çapında kadınlar için önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Kanser ve kansere bağlı tedaviler sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini, işlevselliği olumsuz etkileyen ve yaşamı tehdit eden travmatik bir olay olarak kabul edilmektedir. Travmatik olay sonrası psikolojik ve bilişsel olarak verilen mücadele sonucu olumlu psikolojik değişimle sonuçlanan durum travma sonrası gelişim (TSG) olarak tanımlanmaktadır ve demografik özellikler, travmanın tipi, sosyal destek, kişilik özellikleri, başa çıkma yöntemleri ve ruminasyon biçimine göre değişim göstermektedir. Jinekolojik kanser tanısı almış kadınlarda TSG ve etkileyen faktörleri anlamak, olumlu değişiklikler elde etme olasılıklarını artırmak için çok önemlidir.

Travma Sonrası Gelişim Kavramı

Travma, kişiyi duygusal, psikolojik veya fizyolojik olarak yaralayan yaşamsal bütünlüğünü tehdit eden veya bozan her türlü durumdur (Crisis Trauma Resource Institute 2017). Kişi ölüme maruz kalma, ölüm tehdidi, fiili veya cinsel şiddet tehdidi gibi durumlara doğrudan maruz kaldığında veya aile üyeleri, yakın arkadaş ve bir başkasının yaşadığı travmatik olaya dolaylı olarak maruz kalması durumunda duygusal ve düşünsel olarak baş etmekte zorlanabilmektedir (APA,2013). Bunların yanısıra ciddi kazalar, yangınlar, kasırgalar veya depremler, soyulma, dövülme veya silahlarla saldırıya uğrama, ağır hastalıklar ve kanser gibi tüm travmalar kişinin kendisini, başkalarını ve dış dünyayı algılamasını, yargılamasını etkileyerek kişinin bilişsel sürecini değiştirebilmektedir (Ataoglu ve ark.,2019; Wu ve ark.,2019).

1 Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Öğretim Görevlisi, Akdeniz Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Hemşireliği, Doktora. ORCID: 0000-0001-8500-3785, serifebasir@hotmail.com

Travmatik olaylar, fiziksel yaralanmanın yanı sıra sıkıntı, kaygı, depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gibi ciddi psikolojik zararlara da neden olabilmektedir (Harding ve ark.,2014). Tüm bu olumsuzluklara rağmen bazı kişiler bu yaşam mücadeleleri sonucunda kişilerarası ilişkilerden anlam çıkarma, daha büyük bir kişisel güç duygusuna sahip olma, önceliklerini değiştirme, küçük yaşam olaylarından keyif alma ve daha zengin bir varoluşsal veya ruhsal yapıya sahip olma gibi gelişimler gösterebilmektedir (Tominaga ve ark.,2019). Yaşamı tehdit eden ve zorlu olaylarla karşılaşan kişilerde psikolojik ve bilişsel olarak verilen mücadele sonucu yeni bir yaşam algısı oluşturan ve olumlu psikolojik değişimle sonuçlanan durum travma sonrası gelişim (TSG) olarak tanımlanmaktadır (Tedeschi ve Calhoun,1996). Literatürde olumlu değişimler “fayda bulma”, “travma dönüşümü” ve “strese bağlı gelişim” başlıkları altında tartışılmaktadır (Helgesen ve ark,2006; Rzeszutek ve Gruszczyńska,2018). Ancak Tedeschi ve Calhoun travma sonrası büyüme kavramının diğer terimlere göre bu fenomenin esaslarını daha iyi yansıttığını belirtmekte ve bunu üç şekilde açıklamaktadır. İlk olarak strese bağlı büyüme teriminin aksine düşük seviyeli stresten ziyade büyük yaşam krizler sonrası gelişim olabileceğinden bahsedilmektedir. İkincisi bu değişiklikler algılanan faydalar ve uyum süreci yerine algılamının ötesinde daha gerçek, yaşam değişiklikleriyle sonuçlanan dönüşümler olduğu vurgulanmaktadır (Tedeschi ve Calhoun,2004). Yani adaptasyon bir bireyin karakteristiği olan refah düzeyine geri dönüşken, TSG sadece önceye dönüş değil aynı zamanda işlevsel ve niteliksel dönüşümleri de içerecektir (Rzeszutek ve Gruszczyńska,2018). Son olarak bu durumun travmayla başa çıkma mekanizması olarak ifade eden kavramların yerine bir sonuç ve devamlılığı olan bir süreç olarak deneyimlendiği belirtilmiştir (Tedeschi ve Calhoun,2004).

Travma Sonrası Gelişim Alanları

Yaşamın takdiri

Büyük zorluklarla mücadele edenlerin deneyimlediği ortak unsurlardan biri yaşamı takdir etme ve hayattaki önceliklerinin değişmesidir. Travma ile yüzleşmeye bağlı bilişsel yeniden yapılanmanın bir sonucu olarak, kişi belirli olayları tahmin edemediğini veya kontrol edemediğini anlamaktadır (Tedeschi ve Calhoun,2001). Bu kişilerde daha önce önemsiz ve küçük şeyler olarak kabul edilen olayların anlamlı bulma, sahip olunanların kıymetini bilme gibi gelişimler görülebilmektedir (Tedeschi ve Calhoun,2004). Travmatik deneyimden sonra kişinin varoluşsal farkındalığı artar, yaşamın anlamını ve amacını fark edebilir ve yaşadığı travmadan anlam çıkarmaya çalışır. Yaşamın neden önemli olduğu, yaşamdan ne beklenebileceği ne gibi

katkılarında bulunabileceği ve yaşamın daha önemli ve anlamlı olup olmadığı gibi yaşamla ilgili temel sorularla ilgili bir dizi bilişsel değişiklik genellikle travmadan etkilenir (Malhotra ve Chebiyan,2016).

Kişilerarası ilişkinin gelişim

Kriz sonrasında kişinin travmatik durumu anlaması, stres ve kayıpla baş etmesi gerekecektir. Bu nedenle ailesinden ve arkadaşlarından yardım ve destek bekleyebilir ve bilişsel olumsuz deneyimler hakkında kendini açmanın bir sonucu olarak, birey başkalarıyla daha yüksek bir duygusal bağın yanı sıra kişilerarası ilişkilerde bir yakınlık sağlayabilmektedir (Tedeschi ve Calhoun,1996). Kişilerarası ilişkilerde gelişim artan merhamet duygusu, empati yeteneğinde gelişme, benzer deneyime sahip bireylere yardım etme isteğinin artması ve ilişkilerde artan yakınlık duygusu şeklindedir (İnan ve Üstün,2014).

Bireysel güç

Daha büyük bireysel güç algısı, gelecekteki zorluklar ve olumsuzluklarla başa çıkmak ve hatta değiştirilmesi gereken durumları değiştirmek için daha fazla yeteneğin tanınmasıyla ilgilidir (Calhoun ve Tedeschi, 2001). Kişi, travma oluşmadan önceki benliğine kıyasla, olaydan sonra daha fazla beceri ve güce sahip bir kişi olduğunu açıkça anlamaktadır (Ramos ve Leal,2013).

Manevi gelişim

Maneviyat, bireyin kendisini ve diğer insanlarla ilişkilerini, evrendeki yerini, yaşamın anlamını, deneyimin anlamını, farkındalığı, değerleri ve yaşamdaki amacı sorgulama ve kabul etme çabasıdır. Aynı zamanda bir ömür boyu kazanılan bilgilerin bir sonucudur ve hayatın amacını oluşturan ve birey için anlamlı olan unsurları içerir (Vachon,2008). Dini ritüel ve inançlardaki artış, manevi gelişim olarak belirtilmektedir (Tedeschi ve Calhoun,2004). Stresli ve travmatik olayla bireysel yüzleşmenin bir sonucu olarak, birey bir tür dini inanç ve dini veya manevi konularda büyüme algısı yaşar (Lindstrom ve ark., 2013). Travma sonrasında bir dine olan inanç artabilir ve bilişsel anlamda anlam bulma sürecinde bir baş etme mekanizması olarak katkıda bulunabilir (Calhoun ve Tedeschi, 2001). Birey yaşadığı travmanın nedenini açıklayamadığında veya 'neden' sorusuna cevap bulamayınca bunu din üzerinden açıklamaya çalışır. Tedeschi ve Calhoun, (2004) dine inanmayan insanların manevi alanda bir miktar büyüme yaşayabileceğini bildirmiştir.

Fırsatlar

Travmayla mücadele sürecinde hayatta kalan kişi, yaşamında birden çok alanda yeni seçenekler keşfeder. Yeni bir yaşam yolunun yaratılması,

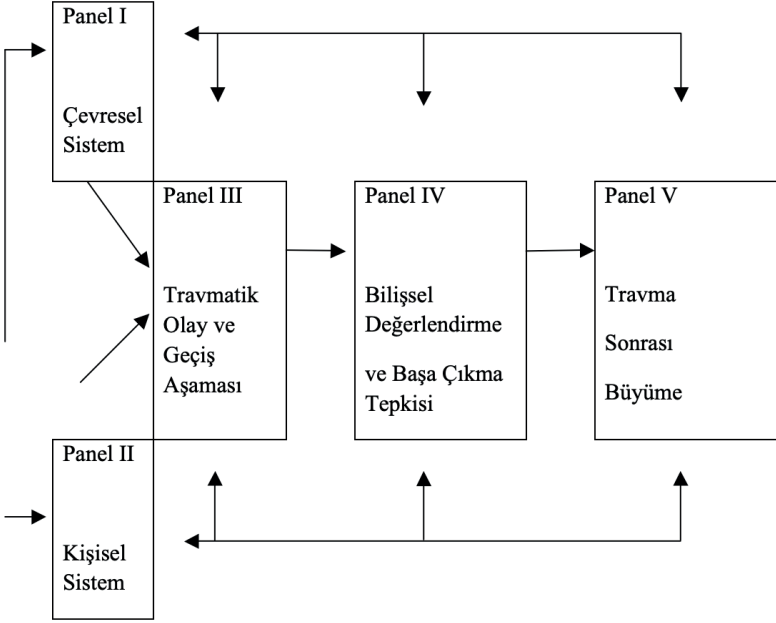
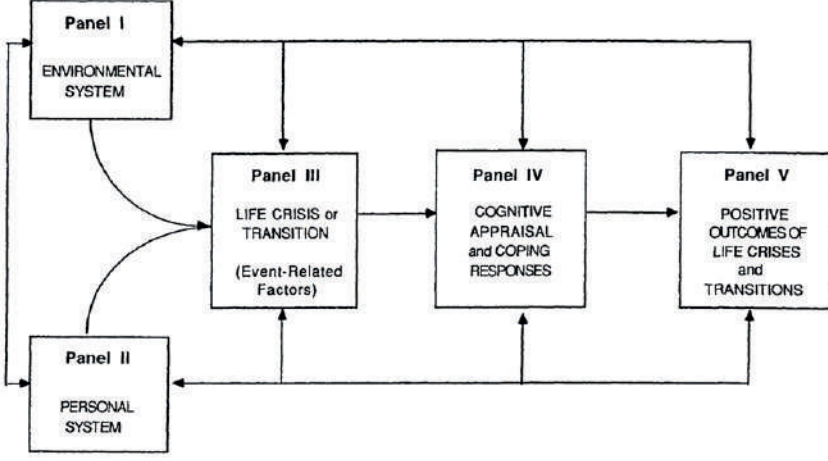
travmadan önce var olmayan yeni olasılıklara ve fırsatlara yol açan, geçmiş varsayımları ve temel inançları değiştiren yeni bir yaşam felsefesi algısı ile ilgilidir (Ramos ve Leal, 2013).

Travma Sonrası Gelişim Modelleri

Yaşam Krizleri ve Büyümenin Kavramsal Modeli

Travma ve yaşam krizleri sonrası büyümenin baş etme stratejileri, bilişsel değerlendirme süreci ve bazı bileşenlerin etkin kullanılmasıyla ortaya çıktığı belirtilen model Schaefer ve Moss (1992) tarafından ortaya koyulmuştur. Özgüven, esneklik, iyimserlik, mizah, asimilasyon, motivasyon, önceki hastalık veya yaşam krizi deneyimleri gibi kişisel ve sosyal özellikleri içeren sistem (panel II) ve aile, arkadaşlar, sosyal çevre, ekonomik durum gibi çevresel faktörleri içeren sistemin (panel I) karşılaşılan krize ve sonraki yaşama (panel III) etki ettiği ve bunun bilişsel değerlendirme ve başa çıkma mekanizmalarını (panel IV) devreye sokarak travma sonrası büyümeyi (panel V) meydana getirdiği belirtilmektedir (Karami ve ark.,2018). Travma sonrası büyüme sonucunda da sosyal (kişilerarası ilişkinin gelişmesi), kişisel (fedakarlık, empatinin artması, kendine yönelik farkındalığın ve özgüvenin artması) veya başa çıkma becerilerinin gelişmesi (bilişsel başa çıkma, problem çözme ve yardım arama, olay üzerinde kontrol yeteneğinde artma) gibi alanlarda olumlu değişimler yaşamaktadır (Schaefer ve Moss,1992).

Figure 10.1
A Conceptual Model for Understanding Positive Outcomes of Life Crises and Transitions



Şekil 1.

Travmatik olaylardan sonra ortaya çıkan büyümenin kavramsal modeli (Schafer ve Moos'tan (1998) uyarlanmıştır).

Organizmik Değerlendirme Kuramı

Organizma teorisi, insanların aktif, büyüme odaklı organizmalar olduğunu varsayar (Joseph ve Linley, 2005). Psikolojideki organizma teorisinin merkezinde, her insanın refah ve doyum arayışında yaşamdaki en iyi yönleri bilmeye yönelik doğuştan gelen bir eğilime sahip olduğu fikri vardır. Bu doğuştan gelen eğilim, organizmik değerlendirme süreci olarak tanımlanır ve bu içsel motivasyona sahip olan kişiler kendileri için yararlı olanı bilir ve içgüdüsel olarak psikolojik iyilikleri için uygun şekilde davranır (Joseph ve Linley, 2005). Travmaya bağlı büyümenin organizmik değerlendirme kuramına göre değerlendirilmesi dört aşama ve teorik düşünce çerçevesinde ele alınmaktadır (Joseph ve Linley, 2005). Travmadan önce bireyler çoğu durumda dünyanın güvenli ve zararsız olduğu varsayımına sahiptir ve travmanın meydana gelmesi çoğu zaman bu mevcut varsayımlarla çelişir, bir bireyi inançlarını sorgulamaya zorlar ve ‘yıkıcı bir etkiye’ neden olur (Joseph,2011).

İlk teori tamamlama eğilimi olup birey bir travma yaşadığında eski varsayımlarıyla uyuşmayan yeni bilgilerle karşılaşmakta ve doğası gereği bu travmatik bilgileri deneyimleriyle bütünleştirerek kendi yapısını yeniden düzenlemektedir. Ve bu aşamada yeni bilgilerin belleğe bilişsel-duygusal olarak nasıl entegre edildiği önem kazanmaktadır (Joseph ve Linley, 2005; Dürü,2006). Olumsuz olaylar bize kırılgan olduğumuzu, geleceğin belirsiz olduğunu ve başımıza gelenleri kontrol edemeyeceğimizi hissettirir ve bu müdahaleci ve kaçınmacı düşünceler ilk aşamada oluşur (Joseph ve Linley, 2005).

İkinci aşama özümseme (assimilation) ya da uyma (accomodation) süreçleri ilk teorideki bilişsel işleme sürecinin nasıl olduğunu ve travmatik olaya ilişkin bilginin kişinin şemalarına nasıl işlendiği değerlendirilmektedir. Birey müdahaleci ve kaçınmacı durumdan kurtulduğunda travmayla oluşan yeni bilgiyi iki farklı şekilde işlemektedir. Ya bilgiyi o anki dünya görüşüne ve inancına göre özümsemekte ya da mevcut görüş ve inançlarının kapsam ve niteliğini bu yeni bilgiye göre değiştirmekte ve uydurmaktadır (Joseph ve Linley, 2005). Özümseyen birey, varsayımlarını değiştirmek yerine travma bilgisiyle başa çıkmak için sıklıkla kaçınma veya kendini suçlama gibi stratejiler kullanabilir. Alternatif olarak, kişi travma bilgisine olumlu ya da olumsuz yönde uyum sağlamak için değişiklikler yapabilir. Kişinin doğal eğilimi travmatik bilgiye uyum sağlamaktır ancak bu süreç zorlu olup özerklik, yeterlilik ve destekleyici bir sosyal çevre varlığında gerçekleşmektedir. Kişinin olayın önemi ile ilgilenmediği, bunun yerine travma öncesi şemasını korumaya çalıştığı durumlarda, organizmik değerlendirme süreci bastırılır ve kişi asimilasyona meyyleder ve kendi varsayımsal dünyasını gelecekteki

zorluklara karşı kırılğan hale getirir bu nedenle sonraki travmalara karşı savunmasızdır (Day ve Wadey,2016).

Üçüncü aşama anlam oluşturma sürecidir ve travma sonrası büyüme anlamlılığın değerlendirildiği kişinin inanç ve değerlerinin, travmatik olayın yeniden değerlendirildiği bu süreçte oluşmaktadır (Park ve Ai,2006). Bu olayın ne olduğu nasıl ortaya çıktığı, yaşam tarzları, dünya görüşleri ve yaşam felsefeleri üzerindeki etkilerinin ne olduğu gibi anlam arayan sorular olumsuz bir şekilde cevaplandığında, umutsuzluk ve çaresizlik tepkilerine yol açar (örneğin, “Dünya kötü şeylerin şansa bağlı olduğu, kötü bir yerdir ve bu konuda yapabileceğim hiçbir şey yok”) olumlu ele alındığında ise (kötü şeyler şansa bağlı olsa da anı yaşamak gerekir) ilişkileri, kişisel güçleri güçlendirir ve yaşam felsefesini yeniden değerlendirip yaşam takdiri gibi gelişmelerle sonuçlanır (Joseph ve Linley, 2005).

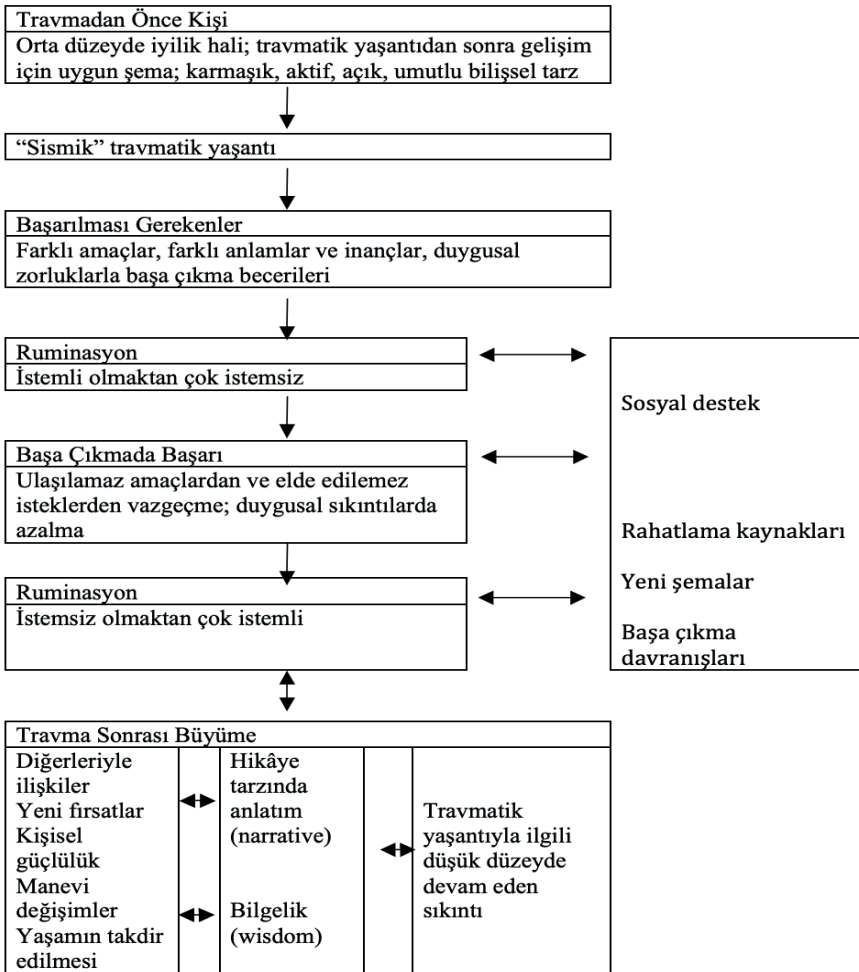
Dördüncü boyutta ise öznel iyi oluş (yaşam doyumu, duygusal denge, bireyin mutluluğu) ile psikolojik iyi oluş (örneğin yaşamın anlamlı algılanması, psikolojik olgunluk, amaçların var olması) arasındaki kavramsal farklılıktan bahsedilmektedir (Joseph ve Linley, 2005). Travma sonrası büyümenin kendini gerçekleştirme ve uzun süreli bir psikolojik iyi oluş haliyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Whitehead ve Bates,2016). Sadece öznel iyi oluş sağlandığında travma belirtileri ortadan kalkabilir ancak post-travmatik büyüme gerçekleşmemektedir. Psikolojik iyi oluşa ulaşıldığında ise büyümeyle birlikte zamanla travma belirtilerinin ortadan kalkabileceği belirtilmektedir (Dürü,2006).

İşlevsel Tanımlayıcı Model

Tedeschi ve Calhoun (2004), işlevsel tanımlayıcı modellerinde, TSG'nin sismik bir olaydan kaynaklandığını ve bireyin temel şemalarını, inançlarını ve hedeflerini sarstığını öne sürdüler. Sismik olayı açıklamak için deprem metaforunu kullanmaktadırlar buna göre deprem fiziksel çevreyi nasıl bozuyorsa travmatik olayların da insan biliş şemasını ve temel inanç yapılarını bozar ve meydan okur (Tedeschi ve Colhoun,2004). Travmatik olayla karşılaşan kişinin travma öncesi ve sonrasındaki görüşlerinde uyumsuzluk meydana gelmekte ve bilişsel işlemleri doğrultusunda bu tutarsızlığı yeniden yapılandırmakta ve anlamlandırmaktadır. Eğer yeniden yapılandırmaları olumlu yönde olursa TSG deneyimlenmektedir (Yastıbaş ve Yılmaz,2021).

Modele göre ilk aşamalarda, ruminasyon yani travmayı ve sonuçlarını sürekli olarak aklına getirmesi otomatik olarak gerçekleşir. Bu otomatik ruminatif aktivite genellikle rahatsız edici olsa da travma öncesi şemayı yeniden oluşturmaya yönelik bilişsel aktivitenin göstergesidir. Bu ruminatif süreç,

travma sonrası şemaların oluşumu için yeni başa çıkma davranışları ve sosyal destek ağlarından etkilenmektedir. Bu aşamadaki başarılı başa çıkma, duygusal sıkıntının azalmasıyla birlikte, travma sonrası ortamda artık ulaşılamaz olan hedeflerden ve yanlış inançlardan ayrılmayı kolaylaştırır. Başarılı başa çıkma uyum sağlamaya yardımcı olur ve otomatik ruminasyon zamanla kasıtlı ruminatif aktiviteye doğru kayar. Kasıtlı ruminasyonda, birey sıkıntısını azaltmaya çalışırken aynı zamanda travmanın yaşamı üzerindeki etkileri hakkında bilinçli düşünmeye başlar, farkındalığı artar ve büyüme gerçekleşir (Tedeschi ve ark.,1998). Tedeschi ve Calhoun'a (2004) göre, kişinin belirli özellikleri ve travma koşulları, duygusal sıkıntının yönetim şekli, bilişsel süreç ve sosyokültürel etkilerin büyüme sürecini doğrudan etkilemektedir.



Şekil 2. Travma sonrası büyümenin işlevsel-betimsel modeli (Calhoun ve Tedeschi, 1998).

Posttravmatik Büyüme Etkileyen Faktörler

Demografik özellikler

Linley ve Joseph (2004) 39 çalışmayı içeren bir literatür incelemesinde, kadınların erkeklerden daha yüksek TSG'ye sahip olduğunu ve gençlerin yaşlı meslektaşlarına göre daha yüksek TSG gösterdiğini bulmuşlardır. Ollf ve arkadaşlarının (2007) kapsamlı literatür taraması sonucunda kadınların travmayı daha büyük tehdit ve kontrol kaybı olarak algıladığı ve akut psikolojik belirtiler yaşama olasılıklarının erkeklerden daha yüksek olduğunu bulmuştur. TSG modelinde kadınların daha fazla tehdit algılamasının daha fazla büyüme gelişimine yol açtığı belirtilmektedir (Calhoun ve Tedeschi,2006). Wu ve arkadaşlarının (2019) yaptığı meta analizde 60 yaş altındakilerin ileri yaştakilere göre daha orta-yüksek seviyede büyüme gösterdiği ve belirli mesleklere göre de büyümenin değiştiği belirlenmiştir. Cormio ve arkadaşlarının (2017) meta analizi gençlerde ileri yaşa göre daha fazla büyüme görüldüğü yönündedir.

Travmanın tipi

Travmanın şiddeti, tipi, süresi ve etkilediği gruplar travma sonrası büyüme görülme durumunu etkilemektedir. Liu ve arkadaşları (2017) travmayı deneyimleyenden çok bakım verenlerin ve askeri çatışmayla ilgili travma yaşayanların daha fazla büyüme gösterdiği, Shakespeare ve arkadaşlarının (2010) meta analiziyle tutarlı olarak cinsel istismar yaşayanlarda büyümeyle anlamlı ilişki bulunmadığı belirtilmektedir. Çelişkili bulgular mevcut olmakla birlikte araştırmalar kişisel travmalarla (yani fiziksel veya cinsel saldırı, kazalar) ilişkili daha az büyüme, toplumsal ve paylaşılan travmalarla (yani afetler, kayıp) ilişkili daha fazla büyüme olabileceğini düşündürmektedir (Kılıç ve ark.,2016). Linley ve Joseph (2004) ani kayıp yaşayanların diğer travmalara göre daha yüksek büyüme gösterdiğini belirtmiştir. Kanser hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada tanıdan bu yana geçen süre ile büyüme arasında anlamlı ilişki bulunmazken kanser evresi ilerledikçe hayatta kalanların hastalığın travmatik yönlerini olumlu olarak yeniden yorumlama ve büyüme gösterdiği belirtilmektedir (Marziliano ve ark.,2020).

Literatürün çoğunluğu, büyümenin gerçekleşmesi için travmatik olayın türünün önemli olduğunu öne sürse de, bazı olayların neden diğerlerinden daha fazla (veya daha az) büyüme olduğuna dair henüz kesin bir açıklama yoktur (Kılıç ve ark.,2016). Travma sonrası stres semptomları ve TSG arasındaki ilişkiyi araştıran bir meta analiz stresin neden olduğu ruminasyonların yapıcı etkileriyle büyüme geliştiği ve travma sonrası stres semptomlarıyla TSG'nin pozitif ilişkili olduğunu belirtmektedir (Liu ve

ark.,2017). Bazı çalışmalar TSG ile travma sonrası stres belirtileri arasında bir ilişki bulamamış ya da ters ilişki olduğunu ifade etmiştir (Barton ve ark.,2013; Actherhof ve ark.,2017)

Sosyal destek

Tedeschi ve Calhoun'un TSG modelinde (1998) sosyal desteğin, özellikle travmatik veya yüksek stresli yaşam olaylarından sonra anlam bulma açısından, travma sonrası bilişsel süreci uyararak TSG'yi desteklediği belirtilmektedir. Travmaya maruz kalan bazı gruplarda yapılan çalışmalar sosyal desteğin travma sonrası büyümeyi olumlu etkilediğini bildirmiştir (Nenova ve ark.,2013; Sim ve ark.,2015). Meme kanserinden kurtulan kadınlarla yapılan bir çalışmada, sosyal desteğin TSG ve iyi oluşluğu arttırdığı ve desteğin kim tarafından verildiğinin oldukça önemli olduğu bulunmuştur (McDonough ve ark., 2014).

Kişilik özellikleri

Calhoun ve Tedeschi (2004) TSG modelinde tek bir olayın travma sonrası büyüme üzerinde etkili olmadığını geçmiş deneyimler ve kişisel farklılıkların verilen psikolojik mücadeleyi etkilediğini belirtmektedir. İyimserliğe eğilimli kişilerde kötümser kişilere göre TSG gelişmesinin daha kolay olduğu düşünülmektedir (Britton ve ark.,2019). Kişisel özellikler başa çıkma stratejileri geliştirmede etkili olarak büyüme yön verebildiği gibi travma sonrasında kişilik özelliklerinde olumlu veya olumsuz değişim meydana gelebilmektedir (Bleidorn ve ark.,2019). Deneyime açık ve dışa dönük kişilerin keşfetme eğilimi yüksektir ve çevre ile etkileşime açık olmaya bağlı olarak daha geniş öğrenme ve değişme kapasitesine sahip oldukları için bu kişilerde daha fazla büyüme beklenmektedir (Jayawickreme ve ark.,2021). Bazı araştırmalar, uyumluluk, vicdanlılık ve açıklığın TSG ile pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (Karancı ve ark.,2012; Owen,2016). Birtakım çalışmalar TSG'nin beş alanı ve kişilik özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir Wang ve arkadaşları (2013) TSG'nin tüm alanlarının açıklıkla, Zerach (2015) ise dışa dönüklükle ilişkisi olduğunu bulmuştur. Kanser hastalarıyla yapılan bir çalışmada dayanıklılığın daha yüksek TSG'yi öngördüğü ve olumlu tutumun dolaylı olarak TSG'yi arttırdığı belirtilmektedir (Gori ve ark.,20121).

Başa çıkma yöntemleri

Başa çıkma, içsel ve dışsal stresli durumları yönetmek için harekete geçirilen düşünce ve davranışlar olarak tanımlanır (Algorani ve Gupta,2021). Başa çıkma stratejileri genel olarak problem odaklı (durumu çözmeye çalışmak, nedeni ele almak) ve duygular odaklı (yeniden yorumlama,

uzaklaşma) veya yaklaşım odaklı (stres etkeniyle başa çıkmayı amaçlayan stratejiler) ve kaçınma odaklı (yani, durumdan uyumsuz bir şekilde kaçınma) olarak sınıflandırılabilir (Thompson ve ark.,2018). Sosyal destek arama ve durumla yüzleşme gibi yaklaşım odaklı başa çıkma stilleri kişinin dayanıklılık seviyesini arttırmaktadır ve problem odaklı başa çıkma, aktif ilişkisel başa çıkma gibi aktif stratejiler, artan TSG ile önemli ölçüde ilişkilidir (Rajandam ve ark.,2011; Brooks ve ark.,2020). Kanserden kurtulanlarla yapılan bir meta analizde pozitif yeniden değerlendirme veya kabullenme gibi yaklaşım odaklı başa çıkma stratejilerinin, TSG'nin gelişimindeki önemli aşamaları desteklediği bulunmuştur (Shand ve ark.,2015). Kaçınmacı başa çıkma stiline travma semptomlarını sürdürdüğü iyileşmeyi ve büyümeyi geciktirdiğine dair veriler (Hagenaars ve ark.,2011) mevcut olmakla birlikte kaçınmacı başa çıkmanın travma özelliklerinden etkilendiği ve dolaylı olarak TSG'yi olumlu etkilediğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (London ve ark.,2017; Brooks ve ark.,2019).

Ruminasyon biçimi

Ruminasyon bir olay sonrasında tekrarlayıcı, dar odaklı, çoğunlukla kendiliğinden ortaya çıkan olumsuz düşüncelerin sürekli olarak zihinde dolaşmasıdır (Marchetti ve ark.,2016). Ruminasyon çeşitli teorik perspektiflerden incelenmiş ve bilişsel işlemenin olumsuz biçimi olarak tanımlanmış travma sonrası semptom belirtilerini, depresif semptomları arttırdığı belirtilmiştir (Shigemoto ve ark.,2017). Cann ve arkadaşları (2011) ise işlevsel tanımlayıcı modelden yola çıkarak ruminasyonun sadece olumsuz olmadığını belirtmiş ve iki çeşit ruminasyondan bahsetmiştir: kasıtlı ve girici ruminasyon. Bu ruminasyon biçimleri cinsiyete göre farklılık göstermekle birlikte travma sonrası stres belirtilerini ve TSG düzeyini etkilemektedir (Shigemoto ve ark.,2017; Hill ve Watkins,2017).

Jinekolojik Kanser Hastalarında Travma Sonrası Gelişim

Jinekolojik kanserler arasında rahim ağzı kanseri , endometriyal kanser , yumurtalık kanseri , rahim koryokarsinomu , vulvar kanseri veya fallop kanseri bulunur. Rahim ağzı kanseri, endometriyal kanser ve yumurtalık kanseri, kadın üreme sisteminin en sık görülen kanserleridir (Song ve ark.,2021). Artan insidans ve mortalite ile jinekolojik kanserler dünya çapında kadınlar için önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Sung ve ark.,2021).

Kanser ve kansere bağlı tedaviler sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini, işlevselliği olumsuz etkileyen ve yaşamı tehdit eden travmatik bir olay olarak kabul edilmektedir (APA,2013; Liu ve ark,2020). Kanserden kurtulanların

yarısından fazlası en az bir yararlı değişim ve kişisel gelişim bildirmektedir (Hegelseon ve ark.,2006). Kanser hastalarında TSG cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi ve din gibi demografik faktörlere ve kanserin evresi, tanıdan sonra geçen süre,hastalığın anlamı,tedavi şekli, cerrahi operasyon yaşanması gibi hastalıkla ilgili faktörlere göre değişim gösterebilmektedir (Crawford ve ark.,2015; Park ve ark.,2016).

TSG yaşayan kanserli hastaların hastalıklarına daha başarılı bir şekilde uyum sağlama eğiliminde oldukları, daha iyi öznel fiziksel ve zihinsel sağlık, daha düşük stres semptomları, daha sağlıklı davranışlar ve onkolojik tedaviye daha yüksek bağlılık bildirdikleri belirtilmiştir (Ochoa ve ark.,2017). Kanser hastaları, kanserle savaştıktan sonra, olumlu benlik algısı kazanma, aile ve arkadaşlara daha yakın olma, iyileştikten sonra yaşamlarını benimseme ve yaşama ilgi duyma gibi olumlu değişiklikler yaşayarak TSG'ye ulaşabilmektedir (Park ve ark.,2018). TSG için, kanserin nüks ve metastaz korkusuna maruz kalan kanser hastaları, korkuyu bastırmak ve ondan kaçınmak yerine, deneyimlerini proaktif olarak yeniden çerçevlendirerek aktif bir şekilde başa çıkma stratejisi geliştirmelidir (Tedeschi ve Calhoun,2004). Travmatik bir olay olarak kanser deneyimiyle başa çıkmanın bir yolu olarak işlevsiz başa çıkma stratejileri kullanmak olumsuz psikolojik sonuçlarla ilişkilendirilirken, uyarlanabilir başa çıkma stratejileri, psikolojik büyümeyi veya TSG'yi iyileştiren olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Romeo ve ark.,2019).

Literatür incelendiğinde egzersiz ve travma sonrası büyüme arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada kuvvet ve aerobik egzersizlerin kombine olarak uygulandığı jinekolojik kanserden kurtulan bireylerde yeni olasılıklar ve fırsatlar, kişisel güç, ruhsal değişim ve yaşamı takdir etme alt boyutları dahil olmak üzere önemli ölçüde daha yüksek travma sonrası büyüme seviyeleri bildirmiştir (Crawford ve ark.,2015). Travma sonrası büyüme teorisine ve bazı araştırmalara dayanarak, kanserden kurtulanları mevcut kapasitelerinin ötesine iten ve bir başarı duygusu sağlayan faaliyetlerin, pozitif büyümeyi teşvik edebileceği düşüncesinden yola çıkılarak bir çalışma planlanmıştır. Sonuç olarak duygusal ve fiziksel olarak zorlayıcı aktivitelerin fiziksel ve psikolojik büyüme için ortam hazırladığı ve yaygın olmayan, yeni, yaralanma gibi bazı fiziksel riskler barındıran aktivitelerin jinekolojik kanserden kurtulanlarda TSG'yi hızlandırdığı bildirilmiştir (Crawford ve ark.,2015).

İleri evre jinekolojik kanserli kadınlar, erken evre jinekolojik kanserli kadınlar, sağlıklı kadınlar ve jinekolojik cerrahi sonucu benign olduğu tespit edilen kadınlarla kıyaslanan ve tanıdan bir yıl sonra TSG'nin değerlendirildiği

çalışmada diğer üç grup sağlıklı kadınlardan daha fazla TSG göstermiştir (Posluszny ve ark.,2011). Kanser evresi ilerledikçe ve ekonomik düzey düştükçe TSG geliştirme olasılığı artmıştır. Çalışmanın sonuçlarından biri de ileri evre jinekolojik kanserli kadınların travma sonrası büyüme envanterinden (PTGI) aldığı puanın diğer kanser çeşitlerinde alınan PTGI puanlarından daha yüksek olduğudur (Posluszny ve ark.,2011).

Meme ve jinekolojik kanserli kadınlara farkındalık temelli bilişsel grup terapisi uygulanmış bu çalışmayla bilişsel grup terapisi duygu ve düşüncelere odaklanmayı, farkındalığın artmasını ve böylece travma sonrası büyümeyi sağlamıştır (Stafford ve ark.,2013). Over kanseri olan hastalarda sosyal destek ve ruminasyonun TSG ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada sosyal desteğin TSG'nin yordayıcısı olmadığı ancak TSG alanlarıyla pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Kasıtlı ruminasyon ise TSG'nin pozitif prediktörüdür (Hill ve ark.,2017). Bunu destekler nitelikte bir başka çalışmada algılanan sosyal desteğin artması kişilerarası ilişki ve yaşamın takdiri alanlarını geliştirmiştir. Ayrıca başa çıkma stratejisi olarak anlamlandırma ve sosyal destekten yararlanmanın daha yüksek TSG deneyimlemeyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Shand ve ark.,2018). Yine over kanserinden kurtulanlarda TSG, travma sonrası stres ve kanserle başa çıkma düzeyi incelenen çalışma sonucunda maneviyat ve spiritaliteyi güçlendirici hemşirelik müdahalelerinin travma sonrası stresi azalttığı, kanserle başa çıkmayı ve TSG olasılığını arttırdığı belirlenmiştir (Oh ve ark.,2020). Travma sonrası stres bozukluğu semptomları ve ilişkili faktörlerin incelendiği over kanserli kadınlarda TSG'nin travma sonrası stres semptomlarıyla olumlu bir ilişkisi bulunmamıştır (Shand ve ark.,2015).

Jinekolojik kanser teşhisi koyulan 344 kadınla yapılan bir çalışma sonucunda yüksek seviyede algılanan sosyal destek, eğitim düzeyi, açıklık (kişisel duygu ve düşünceleri paylaşmaya istekli olma), yüzleşme ve kaçınmacı baş etme stiline sahip kişilerin TSG deneyimlemeye daha yatkın oldukları bulunmuştur (Zhou ve ark.,2021). Kemoterapi tedavisi alan jinekolojik kanserli hastalarla yapılan çalışmada yaş, kanser nüksü, seksüel distress, aile desteği ve sağlığı geliştirmeye yönelik davranışların TSG'yi önemli derecede etkileyen faktörler olduğu bulunmuştur (Yun ve Kim,2019). Servikal kanser tanısı alan 183 kadınla yapılan çalışmada meme kanseri olan kadınlara oranla daha düşük TSG bildirdiğini, kanser evresi daha ileri olan ve manevi olarak daha güçlü kadınların TSG gösterme olasılığının arttığı belirtilmiştir (Smith ve ark.,2008). Nüks over kanserli kadınlarda ortalama TSG puanının meme kanseri olanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ayrıca hemşirelik müdahaleleriyle psikolojik uyumun kolaylaştırılabileceği belirtilmektedir

(Ponto ve ark.,2010). Jinekolojik kanserli kadınlardaki duygusal sağlığı değerlendirmek için yapılan araştırmada erken evre servikal ve vulvar kanserli hastalarda sıkıntı ve travma sonrası stres semptomları daha fazla görülmüş ve endometriyal kanserli kadınlar en düşük TSG gösteren grup olmuştur (Messelt ve ark.,2021).

KAYNAKÇA

- Achterhof R, Dorahy MJ, Rowlands A, Renouf C, Britt E, Carter JD (2017) Predictors of posttraumatic growth 10-11 months after a fatal earthquake. *Psychol Trauma*
- Algorani, E. B., & Gupta, V. (2021). Coping mechanisms. *StatPearls [Internet]*. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Ataoglu, B., Ataoglu A., Ankaralı H. (2019) The Effect of Traumatic Experiences on Self-Esteem. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 21. 10.18678/dtfd.536936.
- Barton S, Boals A, Knowles L. Thinking about trauma: the unique contributions of event centrality and posttraumatic cognitions in predicting PTSD and posttraumatic growth. *J Trauma Stress*. 2013 Dec;26(6):718-26
- Bleidorn, W., Hopwood, C., & Lucas, R. E. (2018). Life events and personality trait change. *Journal of Personality*, **86**(1), 83–96
- Britton, M., LaLonde, L., Oshio, A., & Taku, K. (2019). Relationships among optimism, pessimism, and posttraumatic growth in the US and Japan: Focusing on varying patterns of perceived stressfulness. *Personality and Individual Differences*, *151*, 109513.
- Brooks, M., Graham-Kevan, N., Robinson, S., & Lowe, M. (2019). Trauma characteristics and posttraumatic growth: The mediating role of avoidance coping, intrusive thoughts, and social support. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, *11*(2), 232.
- Brooks, S., Amlot, R., Rubin, G. J., & Greenberg, N. (2020). Psychological resilience and post-traumatic growth in disaster-exposed organisations: overview of the literature. *BMJ Mil Health*, *166*(1), 52-56.
- Calhoun LG, Tedeschi RG (2006) Handbook of post-traumatic growth: Research and practice, Erlbaum, Mahwah, NJ.
- Calhoun, L. G., & Tedeschi, R. G. (2001). Posttraumatic growth: The positive lessons of loss. In R. A. Neimeyer (Ed.), *Meaning reconstruction & the experience of loss* (pp. 157-172). Washington, DC: American Psychological Association.
- Cormio, C., Muzzatti, B., Romito, F., Mattioli, V., & Annunziata, M. A. (2017). Posttraumatic growth and cancer: a study 5 years after treatment end. *Supportive Care in Cancer*, *25*(4), 1087-1096.
- Crawford JJ, Vallance JK, Holt NL, Courneya KS. Associations between exercise and posttraumatic growth in gynecologic cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2015;23: 705-714.

- Crawford, J. J., Holt, N. L., Vallance, J. K., & Courneya, K. S. (2015). Prevalence and interest in extreme/adventure activities among gynecologic cancer survivors: Associations with posttraumatic growth. *Mental Health and Physical Activity*, 9, 35-40.
- Crisis and Trauma Resource Institute (2017). Trauma – Strategies for Resolving the Impact of Post Traumatic Stress. Winnipeg, MB, Canada: Crisis and Trauma Resource Institute.
- Day, M. C., & Wadey, R. (2016). Narratives of trauma, recovery, and growth: The complex role of sport following permanent acquired disability. *Psychology of Sport and Exercise*, 22, 131-138.
- Dürü, Ç. “Travma Sonrası Stres Belirtileri ve Travma Sonrası Büyümenin Çeşitli Değişkenler Açısından İncelenmesi ve Bir Model Önerisi.” Yayınlanmamış doktora tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2006.
- Gori, A., Topino, E., Sette, A., & Cramer, H. (2021). Pathways to post-traumatic growth in cancer patients: moderated mediation and single mediation analyses with resilience, personality, and coping strategies. *Journal of Affective Disorders*, 279, 692-700.
- Hagenaars, M. A., Fisch, I., & van Minnen, A. (2011). The effect of trauma onset and frequency on PTSD-associated symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 132, 192- 199.
- Harding, S., Sanipour, F., Moss, T. (2014). Existence of benefit finding and posttraumatic growth in people treated for head and neck cancer: a systematic review. *PeerJ*, 2, e256.
- Helgeson VS, Reynolds KA, Tomich PL. A meta-analytic review of benefit finding and growth. *J Consult Clin Psychol*. 2006;74:797.
- Helgeson VS, Reynolds KA, Tomich PL. A meta-analytic review of benefit finding and growth. *J Consult Clin Psychol*. 2006 Oct;74(5):797-816.
- Hill, E. M., & Watkins, K. (2017). Women with ovarian cancer: examining the role of social support and rumination in posttraumatic growth, psychological distress, and psychological well-being. *Journal of clinical psychology in medical settings*, 24(1), 47-58.
- İnan, F. Ş., & Üstün, B. (2014). Breast Cancer and Posttraumatic Growth. *The journal of breast health*, 10(2), 75–78.
- Jayawickreme, E., Infurna, F. J., Alajak, K., Blackie, L. E., Chopik, W. J., Chung, J. M., ... & Zonneveld, R. (2021). Post-traumatic growth as positive personality change: Challenges, opportunities, and recommendations. *Journal of personality*, 89(1), 145-165.
- Jayawickreme, E., Infurna, F. J., Alajak, K., Blackie, L. E., Chopik, W. J., Chung, J. M., ... & Zonneveld, R. (2021). Post-traumatic growth as positive per-

- sonality change: Challenges, opportunities, and recommendations. *Journal of personality*, 89(1), 145-165.
- Joseph S, Linley PA. Positive Adjustment to Threatening Events: An Organismic Valuing Theory of Growth through Adversity. *Review of General Psychology*. 2005;9(3):262-280
- Joseph, S. (2011). *What doesn't kill us: The new psychology of posttraumatic growth*. Basic Books.
- Joseph, S., & Linley, P. A. (Eds.). (2008). *Trauma, recovery, and growth: Positive psychological perspectives on posttraumatic stress*. John Wiley & Sons.
- Karami, A., Kahrazei, F., & Arab, A. (2018). The role of humor in hope and posttraumatic growth among patients with leukemia. *Journal of Fundamentals of Mental Health*, 20(3), 176-184.
- Karanci, A. N., Işıklı, S., Aker, A. T., Gül, E. İ., Erkan, B. B., Özkol, H., & Güzel, H. Y. (2012). Personality, posttraumatic stress and trauma type: factors contributing to posttraumatic growth and its domains in a Turkish community sample. *European journal of psychotraumatology*, 3(1), 17303.
- Kılıç, C., Magruder, K. M., & Koryürek, M. M. (2016). Does trauma type relate to posttraumatic growth after war? A pilot study of young Iraqi war survivors living in Turkey. *Transcultural psychiatry*, 53(1), 110-123.
- Lindstrom, C. M., Cann, A., Calhoun, L. G., & Tedeschi, R. G. (2013). The relationship of core belief challenge, rumination, disclosure, and socio cultural elements to posttraumatic growth. *Psychological Trauma*, 5(1), 50-55.
- Liu, A. N., Wang, L. L., Li, H. P., Gong, J., & Liu, X. H. (2017). Correlation between posttraumatic growth and posttraumatic stress disorder symptoms based on Pearson correlation coefficient: A meta-analysis. *The Journal of nervous and mental disease*, 205(5), 380-389.
- London, M. J., Mercer, M. C., & Lilly, M. M. (2017). Considering the impact of early trauma on coping and pathology to predict posttraumatic growth among 9-1-1 telecommunicators. *Journal of Interpersonal Violence*. Advance online publication.
- Malhotra, M., & Chebiyan, S. (2016). Posttraumatic growth: Positive changes following adversity-an overview. *International Journal of Psychology and Behavioral Sciences*, 6(3), 109-118.
- Marchetti, I., Koster, E. H. W., Klinger, E., & Alloy, L. B. (2016). Spontaneous thought and vulnerability to mood disorders the dark side of the wandering mind. *Clinical Psychological Science*, 4(5), 835–857.
- Marziliano, A., Tuman, M., & Moyer, A. (2020). The relationship between post-traumatic stress and post-traumatic growth in cancer patients and

survivors: A systematic review and meta-analysis. *Psycho-Oncology*, 29(4), 604-616.

- McDonough MH, Sabiston CM, Wrosch C. Predicting changes in posttraumatic growth and subjective well-being among breast cancer survivors: The role of social support and stress. *Psycho-Oncology*. 2014;23: 114-120.
- Messelt, A., Thomaier, L., Jewett, P. I., Lee, H., Teoh, D., Everson-Rose, S. A., ... & Vogel, R. I. (2021). Comparisons of emotional health by diagnosis among women with early stage gynecological cancers. *Gynecologic oncology*, 160(3), 805-810.
- Nenova, M., DuHamel, K., Zemon, V., Rini, C., & Redd, W. H. (2013). Posttraumatic growth, social support, and social constraint in hematopoietic stem cell transplant survivors. *Psycho-Oncology*, 22, 195–202.
- Ochoa, C., Casellas-Grau, A., Vives, J., Font, A., & Borràs, J. M. (2017). Positive psychotherapy for distressed cancer survivors: Posttraumatic growth facilitation reduces posttraumatic stress. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 17(1), 28-37.
- Oh, J. M., Kim, Y., & Kwak, Y. (2021). Factors influencing posttraumatic growth in ovarian cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*, 29(4), 2037-2045.
- Olf, M., Langeland, W., Draijer, N., & Gersons, B. P. (2007). Gender differences in posttraumatic stress disorder. *Psychological bulletin*, 133(2), 183.
- Owens, G. P. (2016). Predictors of posttraumatic growth and posttraumatic stress symptom severity in undergraduates reporting potentially traumatic events. *Journal of clinical psychology*, 72(10), 1064-1076.
- Park, C. L., & Ai, A. L. (2006). Meaning making and growth: New directions for research on survivors of trauma. *Journal of Loss and Trauma*, 11(5), 389- 407.
- Park, J. H., Jung, Y. S., & Jung, Y. (2016). Factors influencing posttraumatic growth in survivors of breast cancer. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 46(3), 454-462.
- Park, J. S., Kim, Y. J., Ryu, Y. S., & Park, M. H. (2018). Factors influencing posttraumatic growth in cancer survivors. *Asian Oncology Nursing*, 18(1), 30-39.
- Ponto, J. A., Ellington, L., Mellon, S., & Beck, S. L. (2010, May). Predictors of adjustment and growth in women with recurrent ovarian cancer. In *Oncology nursing forum* (Vol. 37, No. 3)
- Posluszny, D. M., Baum, A., Edwards, R. P., & Dew, M. A. (2011). Posttraumatic growth in women one year after diagnosis for gynecologic cancer or benign conditions. *Journal of psychosocial oncology*, 29(5), 561-572.

- Rajandram, R. K., Jenewein, J., McGrath, C., & Zwahlen, R. A. (2011). Coping processes relevant to posttraumatic growth: An evidence-based review. *Supportive Care in Cancer*, *19*(5), 583-589.
- Ramos, C., & Leal, I. (2013). Posttraumatic growth in the aftermath of trauma: A literature review about related factors and application contexts.
- Romeo A, Di Tella M, Ghiggia A et al (2019) The traumatic experience of breast cancer: which factors can relate to the post-traumatic outcomes? *Front Psychol* 10:891.
- Rzeszutek M, Gruszczyńska E (2018) Posttraumatic growth among people living with HIV: A systematic review. *J Psychosom Res*, 114:81-91.
- Schaefer, J. A., & Moos, R. H. (1992). Life crises and personal growth. In B. N. Carpenter (Ed.), *Personal coping: Theory, research, and application* (pp. 149-170). Praeger Publishers/Greenwood Publishing Group.
- Shakespeare-Finch JE, Armstrong D (2010) Trauma type and post-trauma outcomes: Differences between survivors of motor vehicle accidents, sexual assault and bereavement. *J Loss Trauma*. 15:69-82.
- Shand, L. K., Brooker, J. E., Burney, S., Fletcher, J., & Ricciardelli, L. A. (2018). Psychosocial factors associated with posttraumatic stress and growth in Australian women with ovarian cancer. *Journal of psychosocial oncology*, *36*(4), 470-483.
- Shand, L. K., Cowlshaw, S., Brooker, J. E., Burney, S., & Ricciardelli, L. A. (2015). Correlates of post-traumatic stress symptoms and growth in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Psycho-Oncology*, *24*, 624-634. doi: 10.1002/pon.3719
- Shigemoto, Y., Low, B., Borowa, D., & Robitschek, C. (2017). Function of personal growth initiative on posttraumatic growth, posttraumatic stress, and depression over and above adaptive and maladaptive rumination. *Journal of Clinical Psychology*, *73*(9), 1126-1145.
- Sim, B. Y., Lee, Y. W., Kim, H., & Kim, S. H. (2015). Post-traumatic growth in stomach cancer survivors: Prevalence, correlates and relationship with health-related quality of life. *European Journal of Oncology Nursing*, *19*, 230-236.
- Smith, B. W., Dalen, J., Bernard, J. F., & Baumgartner, K. B. (2008). Posttraumatic growth in non-Hispanic White and Hispanic women with cervical cancer. *Journal of psychosocial oncology*, *26*(4), 91-109.
- Song, Y. Y., Liu, H., Wang, S., & Jiang, X. L. (2021). Correlates of posttraumatic growth among spouses of newly diagnosed gynecological cancer survivors: A cross-sectional study. *European Journal of Oncology Nursing*, *54*, 102039.
- Stafford, L., Foley, E., Judd, F., Gibson, P., Kiropoulos, L., & Couper, J. (2013). Mindfulness-based cognitive group therapy for women with breast and

- gynecologic cancer: a pilot study to determine effectiveness and feasibility. *Supportive Care in Cancer*, 21(11), 3009-3019.
- 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: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Tedeschi RG, Calhoun LG (2004) Posttraumatic growth: Conceptual foundations and empirical evidence. *Psychol Ing*, 15:1-18.
- Tedeschi, R. G. , Park, C. L. , & Calhoun, L. G. (1998). Posttraumatic growth: Positive changes in the aftermath of crisis. Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Tedeschi, R. G., & Calhoun, L. G. (1996). The Posttraumatic Growth Inventory: Measuring the positive legacy of trauma. *Journal of Traumatic Stress*, 9, 455-472.
- Thompson, N. J., Fiorillo, D., Rothbaum, B. O., Ressler, K. J., & Michopoulos, V. (2018). Coping strategies as mediators in relation to resilience and posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders*, 225, 153-159.
- Tominaga, Y., Goto, T., Shelby, J., Oshio, A., Nishi, D. & Takahashi, S. (2019). Secondary trauma and posttraumatic growth among mental health clinicians involved in disaster relief activities following the 2011 Tohoku earthquake and tsunami in Japan. *Counselling Psychology Quarterly*, 1-21.
- Updegraff, J. A., Taylor, S. E., Kemeny, M. E., & Wyatt, G. E. (2002). Positive and negative effects of HIV infection in women with low socioeconomic resources. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 28(3), 382-394.
- Vachon ML. Meaning, spirituality, and wellness in cancer survivors. *Semin Oncol Nurs*. 2008;24:218-225.
- Wang, Y., Wang, H., Wang, J., Wu, J., & Liu, X. (2013). Prevalence and predictors of posttraumatic growth in accidentally injured patients. *Journal of clinical psychology in medical settings*, 20(1), 3-12.
- Whitehead, R., & Bates, G. (2016). The transformational processing of peak and nadir experiences and their relationship to eudaimonic and hedonic well-being. *Journal of Happiness Studies*, 17(4), 1577-1598.
- Wu, X., Kaminga, A. C., Dai, W., Deng, J., Wang, Z., Pan, X., & Liu, A. (2019). The prevalence of moderate-to-high posttraumatic growth: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 243, 408-415.
- Yastıbaş, C., & Yılmaz, İ. G. G. Meme Kanseri Ve Travma Sonrası Gelişim: Sistematik Derleme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 13(3), 490-510.
- Yun, S. J., & Kim, H. Y. (2019). Factors influencing posttraumatic growth of gynecologic oncology patients undergoing chemotherapy. *Korean Journal of Women Health Nursing*, 25(4), 409-422.

- Zerach, G. (2015). Secondary growth among former prisoners of war's adult children: The result of exposure to stress, secondary traumatization, or personality traits?. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 7(4), 313.
- Zhou, L. H., Hong, J. F., Qin, R. M., Henricson, M., Stenmarker, M., Browall, M., & Enskär, K. (2021). Post-traumatic growth and its influencing factors among Chinese women diagnosed with gynecological cancer: A cross-sectional study. *European Journal of Oncology Nursing*, 51, 101903.

Novel Targeted Therapeutic Approaches to Cancers

Editör: Dr. Asiye Gök Yurttas

 ÖZGÜR
YAYINLARI

