



**T.C.
AKDENİZ
ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA
DELTA-LİKE PROTEİN 3'ÜN PROGNOZ, KLİNİK PARAMETRELER
VE TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah FİDAN ÖZKUMUR

Antalya, 2020



**T.C.
AKDENİZ
ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA
DELTA-LİKE PROTEİN 3'ÜN PROGNOZ, KLİNİK PARAMETRELER
VE TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah FİDAN ÖZKUMUR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2018-3783 proje numarası ile desteklenmiştir

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir
Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve çalışmalarımnda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU'ya, hastaların patoloji preparatlarının incelenmesinde ve değerlendirilmesinde gösterdiği yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. İrem Hicran ÖZBUDAK'a, uzmanlık eğitimim sırasında birlikte saygı, sevgi ve uyum içerisinde çalıştığım; başta hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma, tez sürecimde her zaman yanımda olan, sevgileri ve destekleri ile bana güç veren sevgili eşim, ailem ve biricik oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gülşah FİDAN ÖZKUMUR

Antalya, 2020

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Epidemiyoloji.....	3
2.2 Sigara	3
2.3 Tümör Özellikleri	4
2.3.1 Akciğer Kanseri Sınıflandırılması ve Patolojisi	4
2.3.2 Genetik Özellikler	5
2.3.3 Tümör Belirteçleri.....	6
2.3.4 İmmun Belirteçler	6
2.4 Klinik Özellikler.....	6
2.4.1 Evreleme.....	8
2.4.2 Sınırlı Evre KHAK Hastalığına Yaklaşım	9
2.4.3 Yaygın Evre KHAK Hastalığına Yaklaşım.....	10
2.4.4 Relaps ve Progresif KHAK Hastalığına Yaklaşım	11
2.4.5 Prognostik Faktörler.....	13
2.4.6 Sağkalım.....	13

2.5 KHAK ve DLL3.....	14
2.5.1 Notch Sinyal Yolağı.....	14
2.5.2 Delta-like Protein 3 (DLL3).....	14
2.5.3 DLL3'ü Hedefleyen İlaçlar.....	15
3.GEREÇLER VE YÖNTEM	18
3.1 Olguların Seçilmesi ve Verilerin Toplanması.....	18
3.2 İmmunohistokimyasal Boyama.....	18
3.3 İstatistiksel analiz	20
4. BULGULAR.....	21
4.1 Sınırlı ve Yaygın Evre KHAK Hastalarında Bulgular	21
4.2 Yaygın Evre KHAK Hastalarında Bulgular	29
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ.....	41
7. ÖZET	42
8. ABSTRACT.....	44
9. KAYNAKLAR	46
10. EKLER	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADC	Antibody-Drug Conjugates
ADH	Anti-Diüretik Hormon
Anti PDL1	Programmed Death Ligand 1 Antikoru
ASCL1	Achaete-scute homolog 1
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CT	Cytokeratin
DLL3	Delta-like Protein 3
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDA	US Food and Drug Administration
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
LDH	Laktik Dehidrogenaz
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
NCAM	Neural Cell Adhesion Molecule
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PBD	Probenzodiazepin
PDX	Patient-Derived Xenograft
PKR	Proflaktik Kraniyal Radyoterapi
PS	Performans Skoru
Rova-T	Rovalpituzumab Tesirine
SSS	Santral Sinir Sistemi
VALG	Veterans Administration Lung Study Group

VATS	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery
VCSS	Vena Cava Superior Sendromu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1	DLL3 Boyanma Yüzdesi ve Boyanma Şiddeti	23
Şekil 2	Genel Sağkalım Analizi	27
Şekil 3	DLL3 Boyanma Şiddetine Göre Sağkalım Analizi	28
Şekil 4	DLL3 Boyanma Yüzdesine Göre Sağkalım Analizi	28
Şekil 5	Yaygın Evre KHAK Hastalarında Genel Sağkalım Analizi	33
Şekil 6	Yaygın evre KHAK Hastalarında DLL3 Boyanma Şiddetine Göre Sağkalım Analizi	33
Şekil 7	Yaygın evre KHAK hastalarında DLL3 boyanma yüzdesine göre sağkalım analizi	34

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1 Hastaların Genel Özellikleri	22
Tablo 2 DLL3 boyanma durumuna göre hasta özellikleri	24
Tablo 3 DLL3 boyanma yüzdesine göre hasta özellikleri	25
Tablo 4 Hastaların DLL3 boyanma şiddeti ve yüzdesinin yaş, ECOG, tedavi sayısı ve sağkalım süresi ile korelasyonu	26
Tablo 5 Hastaların sağkalım süreleri	27
Tablo 6 Yaygın evre hastaların genel özellikleri	29
Tablo 7 DLL3 boyanma durumuna göre yaygın evre hasta özellikleri	30
Tablo 8 DLL3 boyanma yüzdesine göre yaygın evre hasta özellikleri	31
Tablo 9 Yaygın evre KHAK hastalarında DLL3 boyanma şiddeti ve DLL3 boyanma yüzdesinin yaş, ECOG, aldıkları tedavi sayısı ve sağkalım süresi ile korelasyonu	32
Tablo 10 Yaygın evre hastaların sağkalım süreleri	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), agresif seyirli, yüksek dereceli bir nöroendokrin kanserdir, kötü prognozla ilişkilidir ve akciğer kanserleri arasında yaklaşık %15 sıklıkla görülür (1). Her yıl dünya çapında 275000' den fazla sayıda akciğer kanseri vakası bildirilmektedir (2). Standart başlangıç tedavisi sınırlı evre KHAK'nde kemoradyoterapi iken, yaygın evre KHAK'nde ise kemoterapidir. Kemoterapi hem sınırlı hem yaygın evre hastalık için platin grubu bir kemoterapotik ajana (örn; sisplatin, karboplatin) ikinci bir ajanın (örn; etoposid) eklenmesi ile oluşur. İlk sıra tedaviye yanıt oranı yüksektir, ancak rekürrens sık görülür (3,4). Rekürrens görüldüğünde prognoz kötüdür ve ikinci sıra tedavide 'US Food and Drug Administration (FDA)' tarafından tek onaylı ilaç toptekandır (3). Üçüncü sıra tedavide ise KHAK' de onaylanmış bir tedavi bulunmamaktadır (3,4). Son çalışmalarda, 'programmed death ligand 1 antikorü'(anti-PDL1) olan atezolizumabın karboplatin ve etoposide eklenmesiyle oluşturulan rejimin ortalama sağkalım süresini uzattığının (ortalama sağkalım 10,3 aydan 12,3 aya yükselmiştir) gösterilmesiyle bu rejim FDA tarafından onaylanarak birinci sıra tedavide yaygın evre KHAK hastalarında kullanılmaya başlanmıştır (5,6).

Delta-like protein 3(DLL3) notch sinyal yolağında görevli bir ligandır, intrasellüler membranda bulunur ve onkogenik dönüşümde etkili olabileceği düşünülmektedir (7-9). KHAK de dâhil olmak üzere yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerde artmış DLL3 ekspresyonu gösterilmiştir, non-malign ve non-nöroendokrin hücrelerde ise birkaç hücre tipi dışında DLL3 ekspresyonu gösterilememiştir, bu nedenle yeni bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir (9-11).

Bu çalışma küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında DLL3'ün boyanabilirliği ve DLL3'ün boyanma oranları ile hastalık prognozu, klinik parametreler ve tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin gösterilmesini hedeflemektedir. Sonuçlar ile

DLL3 'ün, küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında, hastalığın prognozunu belirlemedeki katkısı gösterilerek literatüre katkıda bulunulacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Ülkemizde akciğer kanseri, tüm kanserler içinde; erkeklerde birinci (%21,8), kadınlarda ise beşinci (%4,9) sırada görülmektedir. Akciğer kanserinin Türkiye'deki insidansı erkeklerde 100,000'de 60.4, kadınlarda ise 100.000'de 9,3 olarak bildirilmektedir (12). Her yıl Amerika' da yaklaşık 30000, dünya genelinde ise 275000 civarı yeni akciğer kanseri vakası bildirilmektedir (2,3,13). Genel olarak KHAK insidansı azalmasına rağmen, kadınlarda KHAK sıklığı artmaktadır ve kadın erkek oranı 1/1'dir. Bu epidemiyolojik değişiklik sigara içiciliği paterninin değişmesine (örn; erkeklerde sigara içiciliğinin azalmasına) bağlı olabilir (14). Ayrıca KHAK için patolojik kriterlerin değişmesi de bazı vakaların büyük hücreli nöroendokrin karsinom olarak değerlendirilmesine sebep olmuş olabilir (15). Kuzey Amerika'da KHAK insidansı azalırken (16), özellikle Orta-Doğu ve Güney Avrupa'da olmak üzere dünya genelinde KHAK insidansı artmaya devam etmektedir (17).

Akciğer kanseri dünyada ve ülkemizde kanser ilişkili ölümlerin hem kadın hem de erkeklerde en sık nedenidir (18,19). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre her yıl akciğer kanseri nedeniyle sadece ABD'de yaklaşık 143000 kişi, dünya genelinde ise yaklaşık 1.700.000 kişi ölmektedir (20). KHAK için dünya genelinde ayrı bir veri bulunmamaktadır.

KHAK genelde 60-80 yaşında hastalarda görülür (21). Ülkemizdeki son çalışmalar göstermektedir ki, akciğer kanseri tanısı alan hastaların ortalama yaşı 56.2 ve 60.9 arasındadır (22).

2.2. Sigara

KHAK özellikle yoğun sigara kullanımı (örn; 30 paket/yıl) ile yakın ilişkilidir, bu durum diğer kanserlere göre daha belirgindir, öyle ki KHAK hastalarının %90-

95’inde sigara öyküsü vardır (23).

Hastalar sigara bırakma konusunda mutlaka teşvik edilmelidir. Sigara bırakma hem hastalık insidansında azalma hem de mortalite riskinde belirgin düşme ile (erken evre hastalığı olan hastalarda yaklaşık %50) ilişkilidir (2).

2.3. Tümör Özellikleri

2.3.1. Akciğer Kanseri Sınıflandırma ve Patolojisi

DSÖ’ne göre akciğer kanseri ya da bronkojenik karsinom solunum yolu epiteliinden (bronş, bronşiol, alveol) köken alan tümörler olarak tanımlanır. Primer akciğer kanserleri sık görülmekle beraber diğer organların akciğerlere metastazı da sık görülmektedir. Primer akciğer kanserlerinin yaklaşık %95’i karsinomlardır, geriye kalan %5’lik kısmını ise karsinoidler, mezenkimal maligniteler, lenfomalar ve bazı benign lezyonlar oluşturur. Önceden skuamöz hücreli karsinom en sık görülen histolojik alt tipken, son 25 yılda en sık adenokarsinom görülmeye başlamıştır, küçük hücreli karsinom ise giderek azalmaktadır (25).

Küçük hücreli akciğer kanseri nöroendokrin tipte özellikler gösterir ve tüm akciğer kanserleri içinde %13-15 arasında sıklıkta görülür (1).

Akciğer kanseri Sınıflandırma sistemi 1988, 2004 ve son olarak da tümörün histopatolojik özellikleri ve klinik davranışı korele edilerek 2015’ de olmak üzere birçok kez revize edilmiştir.

Akciğer kanserleri KHAK ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere ikiye ayrılır, bu ayrımın yapılmasının nedeni KHAK’nin daha agresif seyretmesi, tanı anında genelde metastatik olması ve genellikle hastaların cerrahi şansının olmamasıdır (26).

KHAK, makroskopik olarak hem akciğer parankiminde hem de ana bronşda yerleşebilir, bronş pluripotent kök hücresinden köken aldığı düşünülmektedir. KHAK tanısı temel olarak ışık mikroskopu ile koyulur. Elektron mikroskopunda hücrelerin büyük bir kısmında nöroendokrin granüller görülür (27,28). Mikroskopik olarak yuvalar, trabeküller, tabakalar yanı sıra periferik palizatlanma ve rozet yapıları da görülebilir. Tümör hücreleri yuvarlak-oval ya da iğsi biçimli çekirdeğe sahip olup dar sitoplazmalıdır. Nükleer molding yaygındır. Mitotik aktivite indeksi yüksektir (29,30). Sitopatolojik olarak lenfositten biraz daha büyük hücreler, belirgin birleşme kaybı ve nekrotik değişikliklerle karakterizedir. Bronşiyal yıkama ve fırçalamalarda daha çok gruplar halinde izlenirler. Hücreler küçük olmakla birlikte şekil ve büyüklük farklılıkları, nükleer membran düzensizlikleri seçilebilir. Nükleer kromatin ağının “tuz-biber” görünümünü andıran homojen granüler nitelikte olması ve nükleolün belirsiz olması karakteristiktir. Bazı nükleuslarda kompakt boyanma piknotik değişiklikler nedeniyle görülebilir. Nükleer yıkım ürünlerinin bolluğu ve ezilme artefaktının belirginliği küçük hücreli karsinomun önemli özelliklerindendir (31).

KHAK, KHDAK’nden nöroendokrin farklılaşma göstermesi (CD 56, NCAM-Nöral hücreli adezyon molekülü, sinaptofizin, kromogranin pozitif) ile ayrılır (32,33). Sitokeratin (CK) 7 ve 20 kombinasyonu ayırıcı tanı için kullanılır; skuamöz dışı KHDAK, KHAK ve mezotelyoma CK-7 ile pozitif ve CK-20 ile negatif boyanır. Skuamöz hücreli kanser ise her ikisi ile de negatif boyanır (25,32,34).

2.3.2. Genetik Özellikler

Hem KHAK hem de KHDAK, sigara ve diğer karsinojenlerin sebep olduğu, yıllar boyu süren proliferasyon ve mutasyonlarla oluşur. Bazıları spesifik olan ve muhtemelen karsinogenesis ile ilişkili olan birçok genetik defekt saptanmıştır. KHAK’nde en sık görülenler; p53 mutasyonu, retinoblastoma1 geninin (RB1) kaybı, MYC aile üyelerinin aktivasyonu, NOTCH sinyal yolağının inaktivasyonu, PTEN kaybı ve PIK3CA aktivasyonudur (35-39).

2.3.3. Tümör Belirteçleri

KHAK için tanıyı kolaylaştıran standart immunhistokimyasal belirteçler ve nöroendokrin özellikler mevcuttur. Ayrıca bazı moleküler biyomarkerlar, özellikle potansiyel olarak hedeflenebilenler, gelecekte tedavi seçiminde kullanışlı olabilir. Ancak KHDAK'nde EGFR, ROS, ALK, PDL1 gibi belirteçler kullanılırken, KHAK'nde tedavi için prediktif bir belirteç bulunmamaktadır (40).

2.3.4. İmmun Belirteçler

Son çalışmalarda, anti-PD-L1 antikoru olan atezolizumabın karboplatin ve etoposide eklenmesiyle oluşturulan rejimin ortalama sağkalım süresini uzattığının (ortalama sağkalım 10,3 aydan 12,3 aya yükselmiştir) gösterilmesiyle bu rejim FDA tarafından onaylanarak birinci sıra tedavide yaygın evre KHAK hastalarında kullanılmaya başlamıştır. Sınırlı evre KHAK olan hastalarda ise atezolizumab kullanımı ile sağkalımda artma gösterilememiştir (5,6).

Ayrıca çalışmalarda immün checkpoint inhibitörleri olan pembrolizumab ve nivolumabın ipilimumabla ve ipilimumab olmadan etkinliği araştırılmış ve KHAK hastalarının yaklaşık %10-30'unda bu ilaçların aktivitesi gösterilmiştir. Ancak KHAK hastalarında şu anda immunoterapi için prediktif bir belirteç bulunmamaktadır (40).

2.3. Klinik Özellikler

KHAK tipik olarak öksürük ve dispneye neden olan büyük hiler kitle ve bulki mediastinal lenfadenopati ile presente olur. Agresif büyüme ve erken uzak organ metastazı ile karakterizedir, hastaların çoğu ileri evre olana kadar asemptomatiktir, bu nedenle hastaların büyük çoğunluğu yaygın evre hastalık olarak tanı alırlar. Halsizlik, kilo kaybı, kemik ağrısı, nörolojik problemler gibi yaygın metastatik hastalığın semptomları da tanı anında görülebilir (3,4). En sık hematojen yolla metastaz yapar ve metastazlar özellikle beyin, kemik, karaciğerde görülür ve mortaliteyi etkiler (41).

KHAK tanısını doğrulamak ve KHDAK ve diğer nöroendokrin tümörlerden ayırıcı tanısını yapmak için doku tanısı gerekmektedir. KHAK büyük oranda santral yerleşimli kitle ile presente olduğu için bronkoskopi çoğunlukla tanı koyulması için yeterlidir. Ancak periferde yerleşen bir lezyon varsa tomografi eşliğinde transtorasik iğne aspirasyonu yapılması gerekebilir. Bu işlemlerle tanı koyulamayan hastalarda ise torakoskopi (VATS) veya torakotomi gibi cerrahi girişimler yapılabilir (42,43).

Birçok nörolojik ve endokrin paraneoplastik sendrom KHAK ile ilişkilidir (44,45). Hastaların bazılarında KHAK hücreleri ve santral sinir sistemi veya nöromüsküler bağlantılara karşı çapraz reaksiyon oluşturan otoantikörler salgılanır. KHAK, nörolojik paraneoplastik sendromlarla en sık beraber görülen malignensidir. Nörolojik sendromlar Lambert-Eaton myastenik sendromu, ensafalomyelit, serebellar dejeneratif sendrom ve duyuşal nöropatiyi içerir. Lambert-Eaton sendromu olan hastalar, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına karşı gelişen antikörlerin sebep olduğu proksimal ekstremiteler güçsüzlüğü ile başvururlar (46). KHAK hücreleri bazen vasopressin (anti diüretik hormon-ADH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi polipeptid hormonlar salgılayabilir. Bu durum uygunsuz ADH sendromu ve cushing sendromu gibi hastalıklara yol açabilir (47). Uygunsuz ADH sendromu tedavisinde sıvı kısıtlaması yapılır, demeklosiklin ve vasopressin reseptör inhibitörleri (örn; tolvaptan, konivaptan vb.) kullanılabilir (48-50). ADH seviyesi ve hiponatremi genellikle KHAK'nin başarılı tedavisi ile düzelir (47).

Vena kava Süperior sendromu (VCSS), en sık KHAK'nde görülür. Tümörün direkt invazyonuna veya büyümüş lenf nodlarının basısına bağlı gelişebilir. Baş-boyunda şişlik, pleorik görünüm, göğsün üst kısımlarında genişlemiş venler görülebilir. VCSS onkolojik acildir, VCSS şüphesi olduğunda hastanın vitalleri yakın takip edilmeli, baş yukarıda tutulmalı, damar yolu gibi girişimler için alt ekstremiteler kullanılmalıdır. Medikal tedavide diüretikler ve kortikosteroidler kullanılır. Tümör tipine göre radyoterapi ve/veya kemoterapi verilebilir. Endovasküler girişim(anjiyoplasti veya stent) ile hava yolu açıklığının devamı sağlanabilir. Kontrastlı toraks BT veya MRG ile tanı netleştirilebilir (25,51).

2.3.1. Evreleme

KHAK'da en çok kullanılan evreleme sistemi VALG (Veterans Administration Lung Study Group) evreleme sistemi olup, bu sistem hastaları sınırlı ve yaygın evre hastalık olarak iki gruba kategorize eder. Sınırlı evre hastalıkta, hastalık ipsilateral hemitoraks, bölgesel lenf nodları, ipsilateral supraklaviküler ve kontralateral mediastinal lenf nodları gibi tolere edilebilen tek radyasyon alanında (TNM evrelemesine göre T1-3, N0-3, M0) sınırlıdır. Yaygın evre hastalıkta ise uzak metastaz, malign perikardiyal veya plevral efüzyon, kontralateral supraklaviküler veya hiler lenf nodu metastazı gibi ipsilateral hemitoraksın dışında da hastalık görülür (52,53). Hastaların çoğunda, başvuruda, özellikle kontralateral akciğer, karaciğer, beyin, adrenal bezler, kemik ve/veya kemik iliği gibi yerlere olmak üzere hematojenik metastaz vardır. KHAK hastalarının 2/3'ü lokal ileri veya yaygın evrede, 1/3'ü ise sınırlı evrede tanı alır (34).

Son zamanlarda, 'International Association for the Study Lung Cancer' (IASLC) tarafından, risk kategorileri ve prognozun değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından tümör, lenf nodu ve metastazı temel alan evreleme sisteminin (TNM evreleme sistemi) kullanılması önerilmiştir (54).

Evrelemede başlangıç değerlendirmesi, fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar tetkikleri, akciğer radyografisi, göğüs, karaciğer ve adrenal bezleri içerecek şekilde kontrastlı BT ve kraniyal değerlendirme için kontrastlı kraniyal BT veya MRG (tercihen) ve kemik görüntülemesini içerecek şekilde olmalıdır (53,55,56).

Pozitron emisyon tomografisi (PET)-BT evreleme doğruluğunu arttırır, çünkü; KHAK yüksek metabolik bir hastalıktır (57).

Plevral efüzyon KHAK olan hastaların %8-15'inde bildirilmiştir. Torasentez ile malign hücre saptanmaması durumunda, yaygın evre hastalığı işaret edecek olan plevral mayinin gösterilmesi için torakoskopi yapılabilir. Bu tetkikler özellikle cerrahi şansını kaybetme ihtimali olan hastalarda sınırlı ve yaygın evre hastalık ayrımını yapmak için önemlidir (51,58).

KHAK olan hastalarda santral sinir sistemi (SSS) metastazı sık görülür. Hastaların yaklaşık %25'inde tanı anında kraniyal metastaz vardır (56).

2.3.1. Sınırlı Evre KHAK Hastalığına Yaklaşım

Sınırlı evre KHAK hastalarında, küratif tedavi başlamadan önce mediastinal evreleme yapılmalıdır (59). Mediastinal lenf nodlarının evrenmesi için endobronşial ultrasonografi (EBUS) bronkoskopi tercih edilir. EBUS ile ulaşılamayan veya yeterli numune alınamayan vakalarda mediastinoskopi de kullanılabilir (60). Mediastinal lenf nodu tutulumunun klinik veya patolojik kanıtı olmayan çok az sayıda hastada (TNM evrelemesine göre T1-2, N0, MO olan hastalarda) uygun performans durumu olması halinde cerrahi rezeksiyon önerilir (61,62). Bu hastalar 'çok erken evre KHAK' olarak değerlendirilir ve hastaların yaklaşık %5'ini oluştururlar. Uzun dönem sağkalımları beş yılda yaklaşık %50 olup, diğer KHAK hastalarına göre oldukça iyidir (26). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzu bu hasta grubunda segmenter veya wedge rezeksiyondan ziyade mediastinal nod rezeksiyonu ve lobektomiye önermektedir. Nod tutulumu olan hastaların ise eksizyonel tedaviden fayda görmedikleri gösterilmiştir, bu nedenle TNM evrelemesine göre N1-3 hastalığı olan hastalara cerrahi önerilmez (63). Cerrahi rezeksiyon yapılan ve nod negatif olan KHAK'nde (TNM evrelemesine göre evre 1, NO hastalarda) dört siklus platin bazlı adjuvant kemoterapi önerilmektedir (64,65).

Sınırlı evre KHAK hastalarının çok küçük bir kısmı cerrahi için adaydır, cerrahi için uygun olmayan hastalarda standart tedavi radyoterapi eşliğinde kemoterapidir (66,67).

KHAK hızlı büyüyen bir tümör olduğu için kemoterapiye bir an önce başlanmalıdır (70). Uygun performans durumu olan bütün hastalarda standart başlangıç kemoterapi platin grubu bir ajan (örn; sisplatin, karboplatin vb.) ile ikinci bir ajanın (örn; etoposid, irinotekan, topotekan, epirubisin vb.) kombinasyonunun dört-altı siklus şeklinde verilmesidir (3,4). Radyoterapinin ilk iki kemoterapi siklusu içinde başlaması uygundur (68,69).

Klinik uygulamada; sisplatinle ilgili veri daha çok olduğu için sıklıkla karboplatine göre daha çok tercih edilir. Karboplatin ise aşırı bulantı-kusma, nöropati, işitme kaybı, renal yetmezlik veya konjestif kalp yetmezliği gibi sisplatine kontrendikasyon oluşturan veya sisplatine intolerans durumlarında önceliklidir. Ancak karboplatin kullanımı ile myelosupresyon riski daha yüksektir (71). Çalışmalarda sisplatin ve karboplatin, KHAK’i olan hastalarda benzer etkinlikte bulunmuştur (72).

Başlangıç tedavisine tam yanıt veren hastaların ise neredeyse %45’inde, iki yıl içinde SSS metastazı ile hastalık rekürrensi görülür (73,74). Sınırlı evre KHAK olan ve başlangıç sistemik tedavi ile tam yanıtı, parsiyel yanıtı veya stabil hastalık olarak değerlendirilen bütün hastalarda profilaktik kranial radyoterapi (PKR) ile ortalama sağkalım uzamakta ve beyin metastazı ihtimali azalmaktadır. Bu nedenle sınırlı evre KHAK’nde sistemik tedaviye ek olarak PKR de verilmelidir (75,76).

Sınırlı evre hastalığı olan ve eş zamanlı kemoradyoterapi ve PKR alan hastalarda %50-60’ı tam yanıt olmak üzere cevap oranı %80-90’dır (77,78).

2.3.2. Yaygın Evre KHAK Hastalığına Yaklaşım

Yaygın evre KHAK’nde uygun performans durumu olan bütün hastalarda standart başlangıç tedavisi platin grubu bir ajan (örn; sisplatin, karboplatin vb.) ile ikinci bir ajanı (örn; etoposid, irinotekan, topotekan, epirubisin vb.) içeren kemoterapi kombinasyonunun altı siklus şeklinde verilmesidir (3,4).

Son çalışmalarda, anti-PD-L1 antikoru olan atezolizumabın karboplatin ve etoposide eklenmesiyle oluşturulan rejimin ortalama sağkalım süresini uzattığının (ortalama sağkalım 10,3 aydan 12,3 aya yükselmiştir) gösterilmesiyle bu rejim FDA tarafından onaylanarak birinci sıra tedavide yaygın evre KHAK hastalarında kullanılmaya

başlamıştır (5,6). Ancak ülkemizde atezolizumabın şu anda ödemesi olmadığı için KHAK hastalarında yaygın kullanılamamaktadır. Bizim çalışmamızda da bu nedenle atezolizumab tedavisi almış olan hasta bulunmamaktadır.

Başlangıç sistemik kemoterapiye iyi yanıt veren yaygın evre KHAK hastalarında, toraksa sınırlı residüel hastalık varlığında, torasik radyoterapi ile ortalama sağkalımın uzatıldığı gösterilmiştir. Toraks BT ile residüel hastalık görülmeyen hastalarda ise torasik radyoterapi ile sağkalımın uzadığına dair kanıt bulunmamaktadır (79).

Yaygın evre KHAK'nde sistemik kemoterapiye yanıt veren hastalarda PKR ile semptomatik beyin metastazı insidansı azalmaktadır. Ortalama sağkalıma etkisi ise kesin değildir (80,81). Ayrıca PKR kısa dönemde yaşam kalitesinin düşmesi, uzun dönemde ise kognitif fonksiyonlarda azalma ile ilişkilidir (82). Genel yaklaşım ise başlangıç sistemik kemoterapiye tam veya iyi yanıt veren yaygın evre KHAK hastalarında, iyi performans durumu olması halinde proflaktik kraniyal radyoterapinin verilmesidir. Beyin metastazı olan yaygın evre KHAK hastalarında ise nörolojik semptomların olup olmamasına göre palyatif kraniyal radyoterapi kemoterapi öncesinde veya sonrasında uygulanabilir (83).

Yaygın evre hastalıkta, kemik metastazlarına yönelik fraktür riskini veya ağrıyı azaltmak için palyatif radyoterapi verilebilir. Ayrıca hava yolu obstrüksiyonunu azaltmak için de radyoterapi verilebilir (84).

2.3.1. Relaps veya Progresif KHAK Hastalığına Yaklaşım

Birinci sıra tedaviye yanıt yüksektir, ancak rekürrens sıktır. Genellikle sınırlı evre KHAK olan hastalarda 14-15 ayda, yaygın evre KHAK olan hastalarda ise 5-6 ayda relaps görülür. İkinci sıra tedavi seçimi hastanın başlangıç tedavisine göre değişir, ilk sıra tedavi olarak platin-bazlı tedavi alan hastalar platin tedavisine verdikleri cevaba ve progresyonsuz sağkalım sürelerine göre platin tedavisi için refrakter, rezistan ve sensitif olarak olarak ayrılırlar. Refrakter hastalar ilk sıra tedavi sırasında progresif hastalığı olan hastalardır. Rezistan hastalar ise başlangıç tedavisine yanıt veren ancak tedavi tamamlandıktan sonra üç ay içinde hastalık progresyonu görülen hastalardır.

Sensitif hastalık ise tedavi tamamlandıktan sonra 3 aydan fazla süreli progresyonsuz sağkalım görülen hastalık olarak tanımlanır. Rezistan veya refrakter hastalık, birçok ilaca düşük yanıt/yanıtsızlık ile ilişkilidir. (<%10) Sensitif hastalık durumunda ise beklenen cevap oranı %25 civarındadır (63).

Sensitif hastalığı olan hastalarda relaps görüldüğünde ilk sıra tedavide kullanılan aynı platin-bazlı tedavinin tekrarı önerilir. Rezistan ve refrakter hastalığı olan hastaların prognozu daha kötüdür ve bu hastalarda relaps görüldüğünde antrasiklin veya topotekan ile tedavi önerilir (85).

Tek ajan topotekanın destek tedavisine göre sağkalımı uzattığı ve çok ajanlı rejimlere göre semptom kontrolünde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda KHAK'nde ikinci sıra tedavide topotekandan daha üstün bir ajan bulunamamıştır (86,87). Bu nedenle rekürren KHAK'da ikinci sıra tedavide FDA tarafından onaylanan tek ilaç topotekandır (4). Ancak bu ilaç da hematolojik toksik etkileri ve ılımlı antitümör etkisi nedeniyle (cevap oranı yaklaşık %17, progresyonsuz sağkalım ortalama 3 ay ve ortalama sağkalım 7 aydan az olarak bildirilmiştir.) istenen sonucu vermemektedir (86). Topotekana alternatif olarak irinotekan da ikinci sıra tedavide araştırılmış ve cevap oranları %16-47 arasında bulunmuştur (88).

Topotekan veya irinotekanı tolere edemeyen veya bunlarla progresyon görülen hastalarda ikinci sıra tedavide kullanılabilecek başka ajanlarda mevcuttur. Bu ajanlardan bazıları olan taksanlar, vinorelbin, gemsitabin ve temozolomidin relaps KHAK'nde ılımlı antitümör etkisinin olduğu (cevap oranları tipik olarak taksanlar ile %20-30, diğer ajanlar ile ise %10-15) gösterilmiştir. Ayrıca amrubisin, topotekan ile benzer etkinliktedir, ancak yalnızca Japonya'da bulunur ve hemotolojik toksisitesi belirgindir (86,89-94).

Nivolumab ipilimumab ile veya ipilimumab olmadan başlangıç tedaviden sonra progresyon görülen yaygın evre KHAK hastalarında kullanılabilir (40).

İki sıra kemoterapi sonrasında progresyon görülen ve uygun performans skoru (PS 0-2) olan hastalarda, hastanın tercihi ve takip eden klinisyenin takdirine göre üçüncü sıra tedavi düşünülebilir. Bu tedaviler genel olarak daha az etkilidir, ancak hastaların

semptomlarını azaltmakta ve yaşam kalitesini arttırmada önemli olabilir (86,88-103).

2.3.1. Prognostik Faktörler

Yaygın evre veya relaps hastalık, performans skorunun kötü olması (örn; PS 3/4), erkek cinsiyet, kilo kaybı, tümör kitlesinin büyüklüğünü gösteren belirteçlerin (örn; laktat dehidrogenaz (LDH)) yüksek olması, hiponatremi, alkalen fosfatazın yüksek olması bilinen en önemli olumsuz prognostik faktörleridir (104-106). Birçok çalışmada hastalığın evresi en önemli prognostik faktör olarak saptanmıştır, yaygın hastalıkta metastaz sayısı arttıkça hastalık prognozu kötüleşmektedir. Karaciğer veya beyin metastazının olması kemik, kemik iliği veya yumuşak doku metastazının olmasına göre daha kısa sağkalımla ilişkilidir (59). Sigara içmeye devam etmek de kemorezistansa sebep olarak prognozu olumsuz etkiler (107).

Hastanın genç olması, iyi PS skoru, normal kreatin seviyesi, normal LDH, sınırlı evre hastalık olması KHAK'da iyi prognostik faktörlerdir (104,105)

2.3.2. Sağkalım

Hızlı büyüme ve erken dönemde metastaz yapma özelliği, akciğer kanseri alt tipleri içinde en ölümcül olanı KHAK yapar, ortalama sağkalım 12 aydır ve uzun dönem sağkalım nadirdir (108,109).

Tedavi almayan yaygın evre KHAK hastalarında ortalama sağkalım 2-4 aydır (110). Kombinasyon kemoterapisine yanıt dramatiktir, ancak erken relaps görülür ve relaps sıklıkla 6 aydan kısa ortalama sağkalım ile ilişkilidir (111). Üçüncü sıra tedavi sonrasında ise KHAK' da ortalama sağkalım 4,7 ay olup (112), 40 yıldır sağkalım oranları neredeyse aynıdır (113).

Tanı sonrasında ortalama sağkalım süresi; yaygın evre hastalığı olanlarda 9-11 ay, sınırlı evre hastalığı olanlarda ise 14-20 aydır (3,4). Sınırlı evre hastalıkta hastalıksız 2 yıllık yaşam oranı %15- 20 iken, yaygın evre hastalıkta bu oran %0-3'e düşmektedir (114). 5 yıllık sağkalım ise sınırlı evre hastalıkta %10-13 iken, yaygın evre hastalıkta ise %1-2'dir (107,115).

2.5. KHAK VE DLL3

KHAK tedavisinde özellikle ikinci sıra ve sonrası için yeni ve daha etkin ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak KHDAK'nin aksine, KHAK'nde spesifik moleküler ajanlarda olan gelişmeler oldukça azdır (2,3,6,116).

2.5.1. Notch Sinyal Yolağı

Notch sinyal yolağı, normal gelişim için gerekli olan hücre proliferasyonu, sağkalım, diferansiasyon ve angiogenesis gibi birçok temel fonksiyonu düzenler. Memelilerde dört çeşit Notch reseptörü (Notch 1-4) ve iki çeşit ligand ailesi (Jagged (JAG1-JAG2) ve Delta like ligand (DLL1, DLL3, DLL4) vardır (117). Notch aile üyelerinden DLL1, DLL4, JAG1 ve JAG2'nin her biri Notch reseptörlerini aktive eder (88). Bunun tersine delta-like protein 3(DLL3) ligandı baskın olarak golgi aparatında bulunur ve Notch sinyal yolağını inhibe eder (9,118). DLL3, DLL1 ile sadece %36 benzerlik gösterir ve diğer delta tipi DSL (Delta/Serrate/LAG-2) proteinlerden farklıdır (89). Bazı tümör tiplerinde notch sinyal yolağının aktivasyonu ile onkogenik stimülasyon olmasına rağmen (90), nöroendokrin tümörlerde Notch sinyal yolağı aktivasyonu ile tümör büyümesi baskılanır (91).

2.5.2. Delta-like protein 3 (DLL3)

DLL3 KHAK hücrelerinin yaklaşık 2/3'ünün yüzeyinde bulunur. DLL3, Notch reseptör ligand ailesinin atipik bir üyesidir, diğer ilişkili aile üyelerinin aksine, Notch reseptör aktivitesini inhibe eder. İnsan kanserlerinde, DLL3'ün hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu yönlendiren bir onkogen olduğu gösterilmiştir (9,10,119-121).

DLL3; KHAK ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom hastalarından elde edilen dokularda tümör ilişkili hücrelerin transkriptom sekanslarında saptandığı için, KHAK'ni de içeren yüksek evre nöroendokrin tümörlerde DLL3 yeni muhtemel terapötik hedef olarak görülmektedir (9). DLL3, malign olmayan dokular ve non-nöroendokrin tipte kanserlerin hücre membranında eksprese edilmezken, KHAK ve

büyük hücreli nöroendokrin tümörlerin çoğunda eksprese edilmektedir. Notch reseptör yolağının inhibisyonu ile nöroendokrin tümörögenesisde etkili olabilir (9-11). DLL3 ekspresyonu ASCL1(Achaete-scute homolog 1) tarafından düzenlenmektedir. ASCL1 pulmoner nöroendokrin hücrelerin uygun gelişimi için gerekli olan bir transkripsiyon faktörüdür ve onkogenik dönüşümde etkilidir, DLL3'ün ise ASCL1'in transkripsiyonel hedefi olduğu düşünülmektedir (8,91,122). Preklinik modellerde, DLL3'ün epitelyal-mezenkimal transizyon protein Snail kontrolündeki mekanizma ile KHAK migrasyonu ve invazyonunu yönettiği gösterilmiştir (123).

DLL3'ün ekspresyon oranı ile tümör progresyon zamanı arasındaki korelasyon 10 KHAK ve 1 büyük hücreli nöroendokrin karsinom hastasından alınan xenograft modelinde (patient-derived xenograft-PDX) gösterilmiştir (11). 63 KHAK hastasının alındığı bir çalışmada, 52 (%83) hastada immunhistokimyasal olarak DLL3 pozitifliği gösterilmiş, bunlarında 20 (%32)'sinde DLL3'ün yüksek oranda (kanser hücresinin %50'sinden fazlasında) eksprese edildiği bulunmuştur (124). KHAK tümörlerinin ortalama %80'ninden fazlasında DLL3 mRNA ve proteini eksprese edilir ve hücre sitoplazması ve membranında immunhistokimyasal olarak boyanır. Bu durumun tersine, sadece birkaç normal hücre tipinde DLL3 eksprese edilir (örn; nöronlar, pankreatik adacık hücresi ve pitüiter hücre) ve DLL3 ekspresyonu farklı olarak sitoplazmiktir (9,118,125). Son çalışmalar DLL3'ün melanom, glioblastome multiforme, küçük hücreli mesane kanseri, metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri, nöroendokrin akciğer kanseri gibi diğer nöroendokrin originli tümörlerde de olduğunu göstermiştir (126-130). DLL3 ekspresyon profilinin (örn; tümör hücrelerinde yüksek oranda ve hücre membranında iken, normal dokularda düşük oranda ve sitoplazmik olması) farklı olması, KHAK hücrelerini hedefleyen tedavi geliştirilmesinde önemli olabilir (11,131).

2.5.3. DLL3'ü Hedefleyen İlaçlar

Antikor-ilaç bileşimi (antibody-drug conjugates/ADC) ilaçlar tümör hücre yüzeyindeki bir antijeni kullanan bir antikor içerir, bu sayede kemoterapi tümöre ulaşır ve tümöral hücre ölümü başlatılır. Rovalpituzumab tesirine (Rova-T) da bu ilaçlardan biridir ve DLL3'ü tanır. Rova-T, DLL3'e karşı geliştirilen sınıfta ilk

antikordur ve KHAK hastalarında üçüncü ve dördüncü sıra tedavide bile etkinliği gösterilmiş umut verici bir tedavi seçeneğidir (11). Rova-T, insan DLL3 spesifik IGG1 monoklonal antikoru, DNA hasarlayıcı probenzodiazepin (PBD) dimer toksini ve toksin ile antikoru kovalent olarak bağlayan proteazla ayrılabilen bir bağlayıcı içerir. ADC'nin lizozomla birleşmesiyle bağlayıcı ayrılır, toksin serbestleşir ve apoptozis olur.

PDX çalışmalarında, sisplatin-etoposid standart kemoterapisi ile tedavi edilen farelere göre, Rova-T ile tedavi edilen farelerde, hızlı ve uzamış cevap görülmüştür. Ayrıca, kemoterapiye resistan veya kemoterapi sonrasında rekürrens olsa bile, tam yanıt da olmak üzere Rova-T'e yanıtın olduğu gösterilmiştir (11). Bu prelinik datalara dayanarak, Rova-T bir faz 1 çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmada, DLL3'ü yüksek eksprese eden tümörü (immunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin en az %50'sinde DLL3 ekspresyonu olması) olan KHAK hastalarında, DLL3'ü düşük eksprese eden (immunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin en az %1'inde DLL3 ekspresyonu olması) tümörü olanlara göre rovalpituzumaba yanıtın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca Rova-T'nin yan etkileri de saptanmıştır. En sık trombositopeni, plevral efüzyon ve lipaz yüksekliği olmak üzere hastaların %88 gibi büyük bir çoğunluğunda tedavi ilişkili yan etkiler görülmüştür. Hastaların %17'sinde Rova-T'ye tam veya kısmi yanıt görülürken, %54'ünde ise stabil hastalık görülmüştür. Ortalama sağkalım ise 4,6 ay olarak belirlenmiştir (132). Bu verilere dayanarak yapılan Rova-T faz 2 çalışmasında ise cevap oranı %18, ortalama sağkalım 5,6 ay olarak bulunmuştur. İmmunhistokimya boyama ile DLL3 ekspresyonu %75'den fazla olan tümörler DLL3 yüksek, %1'den az tümörler DLL3 düşük olarak değerlendirilmiş, yapılan istatistiklerde DLL3 yüksek ve düşük olan tümörler arasında cevap oranı ve ortalama sağkalımda anlamlı fark görülmemiştir. İlaç ilişkili yan etkiler hastaların %91'inde görülmüş ve faz 1 Rova-T çalışmasında görülenler ile benzer olarak bulunmuştur (94). KHAK'nde Rova-T ve topotekanı ikinci sıra tedavide karşılaştıran faz 3 çalışması ise, Rova-T kolunda görülen ortalama sağkalımın topotekan kolunda görülen ortalama sağkalıma göre daha kısa olması nedeniyle durdurulmuştur (86). Rova-T yan etkileri, DNA çapraz-bağlayıcı ajan ve ADC ilacın sitotoksik ünitesi olan PBD içermesi ile ilişkili olabilir (132). Rova-T molekülünün in vitro ve fare modellerinde anti-tümör etkisi gösterildiği için, kabul edilebilir tolerabiliteye ulaşmak için alternatif sitotoksik ünite veya bağlayıcı

kullanılması gibi molekül modifikasyonu veya Rova-T'nin farklı doz ve şemalarda uygulanması gerekli olabilir. DLL3 tümör hücre yüzeyinde yüksek ve homojen oranda bulunup, normal hücrelerde az olması ve sitoplazmik bulunması ile KHAK için çok değerli bir hedeftir, bu nedenle DLL3'ü hedefleyen T hücre yönlendirici tedaviler olan AMG 119 ve AMG 757 gibi immuno-onkoloji tedavileri araştırılmaya devam etmektedir.

Sonuç olarak DLL3 yeni tedavilerde kullanılabilecek potansiyel bir belirteçtir. Ancak KHAK hastalarında DLL3 ekspresyonunun genel prevalansı ve hastaların etnik özellikleri ve diğer hasta özellikleri ile ilişkisi belirsiz kalmıştır. Bu yüzden biz çalışmamızda, KHAK hastalarında immunohistokimyasal olarak DLL3 sıklığını saptamayı ve bunun diğer klinik özellikler ile ilişkisini göstermeyi planlandık.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.3. Olguların Seçilmesi ve Verilerin Toplanması

Akdeniz Üniversitesi Medikal Onkoloji Polikliniği'ne Ocak 2008 ve Ekim 2017 tarihleri arasında başvuran ve primer veya metastatik doku örneğinden sınırlı veya yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi'nde patoloji preparatına ulaşılabilen ve patoloji preparatında boyanma için yeterli hücre olan, 18 yaşından büyük 60 hasta alınmıştır. Bütün hastaların tanıları DLL3 ile boyama yapılmadan önce tekrar doğrulanmıştır. Hastaların tanı anı patoloji örneklerinin alınmasından önce kemoterapi ya da radyoterapi almadığı bilgisayar sisteminden teyit edilmiştir. Hastaların tanı anı patoloji preparatları Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Bilim Dalı'nda incelenmiştir. 60 hastanın tanı anı patoloji preparatları DLL3 antikorları ile immünohistokimyasal olarak üreticinin önerdiği talimatlara uyularak boyanmıştır. Boyamaların yapılması ve değerlendirilmesi esnasında patoloji preparatlarını inceleyen patoloğun hastaların klinik durumu hakkında bilgisi olmamıştır.

Aynı zamanda bu hastaların yaş, cinsiyet, hastalık evresi, sigara tüketimi, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans statüsü, tanı tarihi, patolojik örneğin alınma yeri, ilk sıra tedaviye yanıtı, kaç sıra tedavi aldığı, tanı anında santral sinir sistemi metastazı olup olmadığı ve sağ kalım süreleri en son 21.02.2020 tarihinde olacak şekilde hasta dosyaları ve bilgisayar sistemindeki verilerden retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların evreleri VALG evreleme sistemi kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.03.2018 tarihinde onayı alınmıştır.

2.3. İmmünohistokimyasal Boyama

Olguların seçimi sırasında, her bir olgunun hematoksilin&eoizin boyalı tümör dokuları incelenerek tümör hücrelerinin en yoğun ve nekrozun en az olduğu tümör dokusu içeren alanlar seçilmiştir. DLL3, seçilmiş alanları içeren kesitlerde

immunohistokimyasal olarak boyanmıştır.

Hazırlanan formalinle fiks edilmiş ve parafinle gömülmüş 4 µm kalınlığındaki kesitler DLL3 (poliklonal, orb100059) rabbit monoklonal antikoru ile ve Dako omnis kapalı boyama cihazında boyanmıştır. Pozitif kontrol olarak beyin ve karaciğer dokusu kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal olarak boyalı lamalar, vakaların klinik özelliklerini bilmeyen bir patolog tarafından incelenmiştir. Tümör hücrelerindeki DLL3 ekspresyonu, boyanma şiddeti ve boyanma yüzdesi olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

DLL3 boyanma şiddeti önceki çalışmalar baz alınarak (125,133,134) immunohistokimyasal H-skoru (HS) metoduna göre semikantitatif olarak değerlendirilmiş, preparatın boyanma yoğunluğuna göre 0-3 arasında ölçeklendirilmiştir. Güçlü boyanma özelliği gösterenler 3, ortalama boyanma özelliği gösterenler 2, zayıf boyanma özelliği gösterenler 1 ve hiç boyanmayan preparatlar 0 olarak değerlendirilmiştir.

DLL3 boyanma yüzdesi için ise Rudin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmadaki (132) cut-off değerler baz alınmış ve preparatların boyanma yüzdesi 0 ve 100 arasında skorlanmıştır. DLL3 boyanma yüzdesi <1 olan preparatlar negatif, 1-49 arasında boyanması olan preparatlar düşük pozitif ve ≥ 50 boyanması olan preparatlar ise DLL3 boyanma yüzdesi yüksek pozitif olarak kabul edilmiştir.

2.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler n (%) ve ortalama $\pm$ standart sapma (min-maks) ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Normallik varsayımının analizinde gruptaki örneklem sayısı 50'den küçük olduğunda Shapiro Wilks, büyük olduğunda Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanılmıştır. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi kullanılırken, gruplar arasında sağkalım oranları bakımından farklılık olup olmadığına Log-Rank testi ile bakılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.3. Sınırlı ve Yaygın Evre KHAK Hastalarında Bulgular

Bu bölümde, araştırmaya dâhil edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler sunulmuş, DLL3 boyanma şiddeti ve yüzdesine göre hasta özelliklerinin karşılaştırılmasına ve DLL3 boyanma şiddeti ve yüzdesinin sağkalım üzerindeki etkisine ait analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 1’de çalışmaya dâhil edilen 60 hastanın genel özellikleri verilmiştir. Buna göre, hastaların yaş ortalaması $60,4 \pm 9,1$ yıl (en küçük değer 43 yıl ve en büyük değer 79 yıl) olarak bulunmuştur. Hastaların 53’ü (%88,3) erkek ve 7’si (%11,7) kadındır. 20 hastanın (%33,3) sınırlı evrede olduğu görülürken 40 hastanın (%66,7) yaygın evrede olduğu belirlenmiştir. 55 hasta (%91,7) sigara kullandığını belirtmiştir. Biyopsi bulgularına göre hastaların %88,3’ünün primer doku ve %11,7’sinin ise metastatik doku olduğu görülmüştür. 51 hasta (%86,4) ilk sıra platin-etoposid tedavisine yanıt vermiştir. Hastaların %10’unun ECOG skoru 0, %51,7’sinin 1, %30’unun 2, %5’inin 3 ve %3,3’ünün 4 olduğu gözlenmiştir. 26 hasta (%43,3) 1 sıra, 21 hasta (%35) 2 sıra, 10 hasta (%16,7) 3 sıra ve 3 hasta (%5) 4 sıra kemoterapi tedavisi almıştır. 10 hastanın (%16,9) tanı anında santral sinir sistemi metastazının olduğu görülmüştür.

DLL3 boyanma şiddeti hastaların %15’nde 0, %45’inde 1, %26,7’sinde 2 ve %13,3’ünde 3 olarak bulunmuştur. Hastaların medyan DLL3 boyanma yüzdesi 55 (0-95) olarak bulunmuştur. DLL3 boyanma yüzdesi <1 olan hasta sayısı 9 (%15), 1-49 arasında olan hasta sayısı 15 (%25) ve ≥ 50 olan hasta sayısı ise 36 (%60) olarak bulunmuştur.

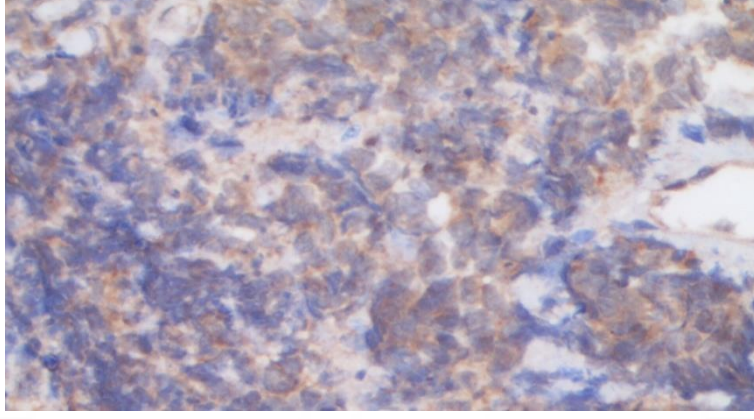
Tüm hastalar alınarak yapılan analizde medyan sağkalım süresi 17 ay (0-138) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1. Hastaların Genel Özellikleri

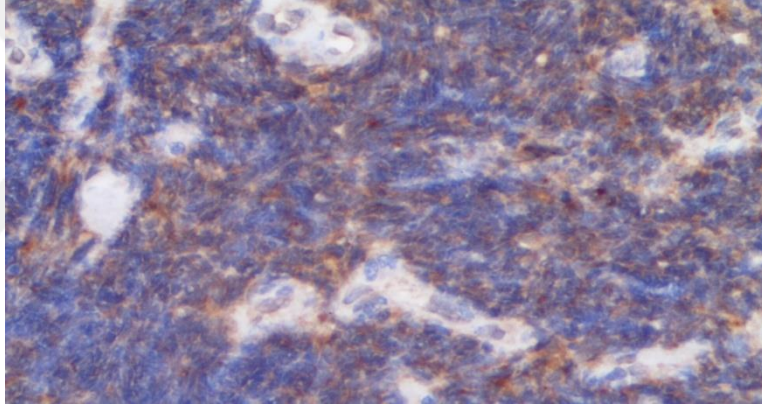
n:60	
Yaş	60,4±9,1(43-79)
Cinsiyet	
Erkek	53(88,3)
Kadın	7(11,7)
Evre	
Sınırlı	20(33,3)
Yaygın	40(66,7)
Sigara	
Yok	5(8,3)
Var	55(91,7)
Biyopsi Yeri	
Primer Doku	53(88,3)
Metastatik Doku	7(11,7)
İlk Sıra Tedavi Yanıtı	
Yok	8(13,6)
Var	51(86,4)
ECOG Skoru	
0	6(10)
1	31(51,7)
2	18(30)
3	3(5)
4	2(3,3)
Aldığı Tedavi Sayısı	
1	26(43,3)
2	21(35)
3	10(16,7)
4	3(5)
Tanıda SSS Metastazı	
Yok	49(83,1)
Var	10(16,9)
DLL3 Boyanma Şiddeti	
0	9(15)
1	27(45)
2	16(26,7)
3	8(13,3)
DLL3 Boyanma Yüzdesi	55(0-95)
<1	9(15)
1-49	15(25)
≥50	36(60)
Sağkalım Süresi	17(0-138)

Bulgular n(%), ort±SS(min-maks) ve medyan(min-maks) değerler ile gösterilmiştir.

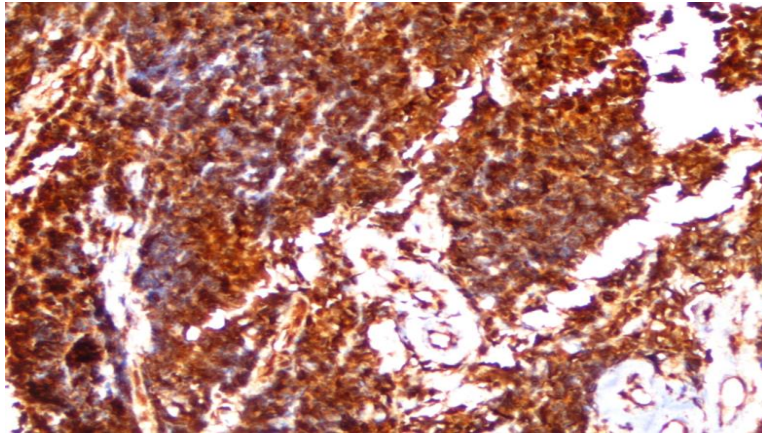
Şekil 1. DLL3 Boyanma Yüzdesi ve Boyanma Şiddeti



A) DLL3 boyanma yüzdesi '%85', boyanma şiddeti '2' olarak değerlendirildi. (H&E; x40)



B) DLL3 boyanma yüzdesi '%60', boyanma şiddeti '3' olarak değerlendirildi. (H&E; x40)



C) DLL3 boyanma yüzdesi '%95', boyanma şiddeti '3' olarak değerlendirildi. (H&E; x20)

Tablo 2’de hastalar DLL3 boyanması negatif (<1) ve pozitif (≥ 1) olmasına göre gruplandırılmış ve boyanma durumuna göre demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, DLL3 boyanma durumuna göre hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları, evreleri, sigara kullanım durumları, ilk sıra kemoterapi tedavisine yanıtları, ECOG performans skorları, kaç sıra kemoterapi aldıkları, tanı anında santral sinir sistemi metastazı olma durumları ve sağkalım sürelerinin istatistiksel açıdan farklılık göstermediği görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 2. DLL3 Boyanma Durumuna Göre Hasta Özellikleri

	Negatif (n:9)	Pozitif (n:51)	p
Yaş	54(43-77)	60(44-79)	0,310
Cinsiyet			
Erkek	8(88,9)	45(88,2)	0,999
Kadın	1(11,1)	6(11,8)	
Evre			
Sınırlı	2(22,2)	18(35,3)	0,704
Yaygın	7(77,8)	33(64,7)	
Sigara			
Yok	0(0)	5(9,8)	0,999
Var	9(100)	46(90,2)	
Biyopsi Yeri			
Primer Doku	9(100)	44(86,3)	0,580
Metastatik Doku	0(0)	7(13,7)	
İlk Sıra Tedavi			
Yanıtı			
Yok	0(0)	8(16)	0,337
Var	9(100)	42(84)	
ECOG Skoru	1(1-2)	1(0-4)	0,626
≤ 2	9(100)	46(90,2)	0,999
> 2	0(0)	5(9,8)	
Aldığı Tedavi			0,137
Sayısı	1(1-3)	2(1-4)	
1	6(66,7)	20(39,2)	0,654
2	2(22,2)	19(37,3)	
3	1(11,1)	9(17,6)	
4	0(0)	3(5,9)	
Tanıda SSS			
Metastazı			
Yok	7(77,8)	42(84)	0,641
Var	2(22,2)	8(16)	
Sağkalım Süresi	48(5-138)	15(0-117)	0,091

Bulgular n (%) ve medyan(min-maks) değerler ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test.

Tablo 3’te hastaların DLL3 boyanma yüzdesine göre demografik ve klinik özellikleri

karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, DLL3 boyanma yüzdesine göre hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları, evreleri, sigara kullanım durumları, biyopsi yerleri, ilk sıra kemoterapi tedavisine yanıtları, ECOG performans skorları, aldıkları tedavi sayıları ve tanı anında santral sinir sistemi metastazı olma durumlarının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği görülmüştür ($p>0,05$).

DLL3 boyanma yüzdesi düşük (<50) olan hastalarda, DLL3 boyanma yüzdesi yüksek (≥ 50) olan hastalara göre sağkalım süresinin istatistiksel olarak daha uzun olduğu belirlenmiştir ($p=0,011$).

Tablo 3. DLL3 Boyanma Yüzdesine Göre Hasta Özellikleri

	Düşük (n:24)	Yüksek (n:36)	p
Yaş	58,8±9,6(43-77)	61,5±8,7(44-79)	0,262
Cinsiyet			
Erkek	21(87,5)	32(88,9)	0,999
Kadın	3(12,5)	4(11,1)	
Evre			
Sınırlı	7(29,2)	13(36,1)	0,576
Yaygın	17(70,8)	23(63,9)	
Sigara			
Yok	1(4,2)	4(11,1)	0,639
Var	23(95,8)	32(88,9)	
Biyopsi Yeri			
Primer Doku	23(95,8)	30(83,3)	0,225
Metastatik Doku	1(4,2)	6(16,7)	
İlk Sıra Tedavi Yanıtı			
Yok	4(16,7)	4(11,4)	0,704
Var	20(83,3)	31(88,6)	
ECOG Skoru			
1(0-4)	1(0-4)	1(0-4)	0,901
≤ 2	23(95,8)	32(88,9)	0,639
> 2	1(4,2)	4(11,1)	
Aldığı Tedavi Sayısı			
2(1-4)	2(1-4)	2(1-4)	0,117
1	9(37,5)	17(47,2)	0,100
2	6(25)	15(41,7)	
3	7(29,2)	3(8,3)	
4	2(8,3)	1(2,8)	
Tanı Anı SSS			
Metastazı			
Yok	20(83,3)	29(82,9)	0,999
Var	4(16,7)	6(17,1)	
Sağkalım Süresi	29,5(1-138)	12(0-116)	0,011

Bulgular n (%), ort±SS (min-maks) ve medyan(min-maks) değerler ile gösterilmiştir. Student's t test, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher'

Tablo 4’te DLL3 boyanma şiddeti ve yüzdesi ile yaş, ECOG skoru, aldıkları tedavi sayısı ve sağkalım süresi arasındaki korelasyon analizi sonuçları sunulmuştur. Buna göre, DLL3 boyanma şiddeti ve yüzdesi ile yaş, ECOG skoru ve aldıkları tedavi sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$). Sağkalım süresi ile DLL3 boyanma şiddeti ($r=-0,336$; $p=0,009$) ve yüzdesi ($r=-0,279$; $p=0,031$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir.

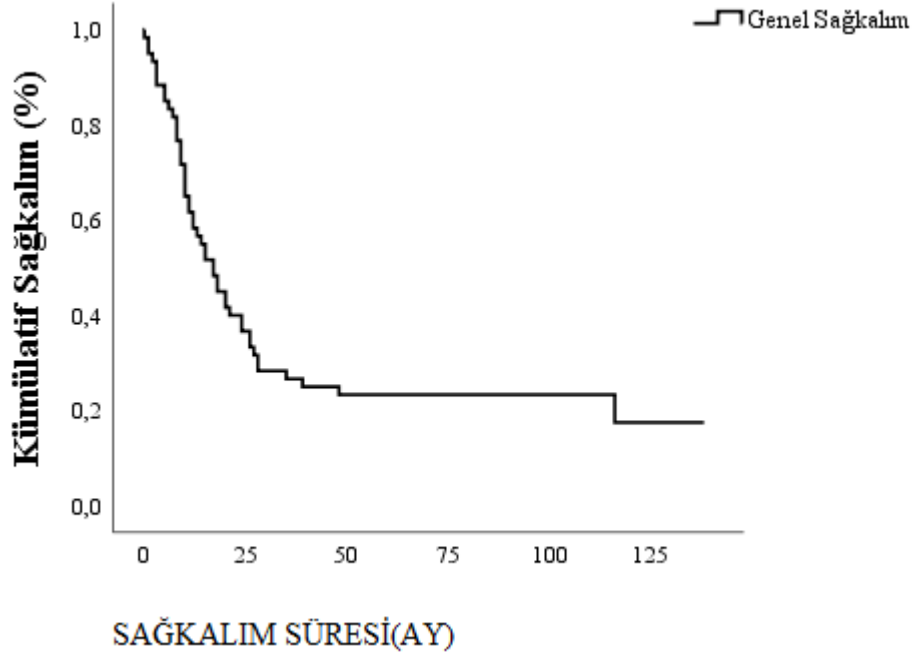
Tablo 4-Hastaların DLL3 Boyanma Şiddeti ve Yüzdesinin Yaş, ECOG, Tedavi Sayısı ve Sağkalım Süresi ile Korelasyonu

	DLL3 Boyanma Şiddeti		DLL3 Boyanma Yüzdesi	
	r	p	r	p
Yaş	0,105	0,425	0,198	0,129
ECOG Skoru	-0,047	0,724	-0,006	0,961
Aldığı Tedavi Sayısı	0,046	0,729	0,059	0,656
Sağkalım Süresi	-0,336	0,009	-0,279	0,031

Tablo 5’de hastaların genel sağkalım süreleri ve DLL3 boyanma şiddeti ve yüzdesine göre medyan sağkalım süreleri verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda, medyan genel sağkalım süresi 17 ay (11,942-22,058) olarak hesaplanmıştır (Şekil 3). DLL3 boyanma şiddetine göre sağkalım sonuçları incelendiğinde boyanma şiddeti 0 olan hastaların medyan sağkalım süresinin 48 ay (10,017-85,983), 1 olanların 18 ay (14,183-21,817), 2 olanların 14 ay (6,16-21,84) ve 3 olanların 8 ay (6,152-9,848) olduğu görülmüştür. DLL3 boyanma yüzdesine göre sağkalım sürelerine bakıldığında boyanma yüzdesi düşük (<50) olan hastaların 24 ay (3,836-44,164), yüksek (≥ 50) olan hastaların ise 11 ay (5,12-16,88) medyan sağkalım süresinin olduğu belirlenmiştir.

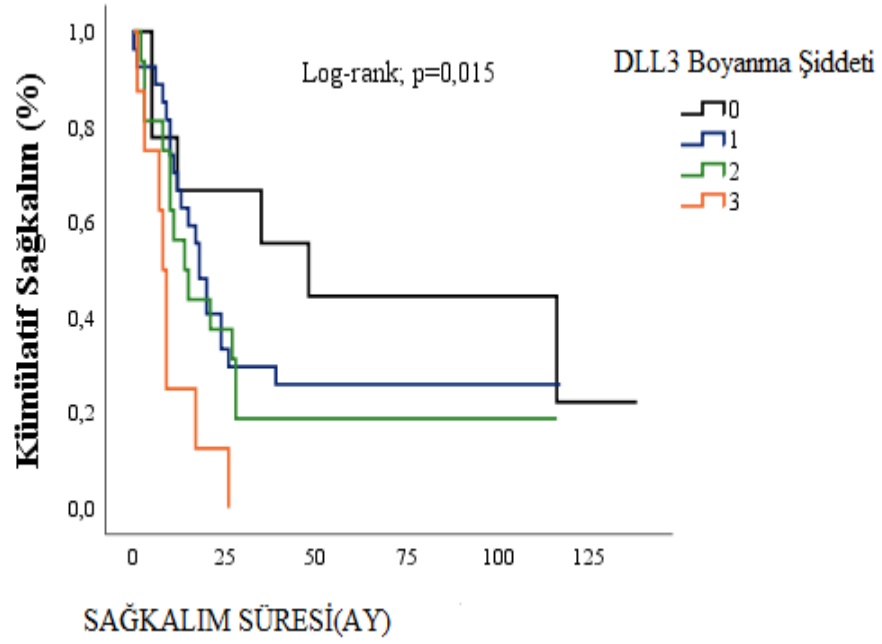
Tablo 5-Hastaların Sağkalım Süreleri

	Medyan Sağkalım, ay (%95 GA)	p
Genel Sağkalım	17(11,942-22,058)	-
DLL3 Boyanma Şiddeti		
0	48(10,017-85,983)	0,015
1	18(14,183-21,817)	
2	14(6,16-21,84)	
3	8(6,152-9,848)	
DLL3 Boyanma Yüzdesi		
Düşük	24(3,836-44,164)	0,021
Yüksek	11(5,12-16,88)	

Şekil 2- Genel Sağkalım Analizi

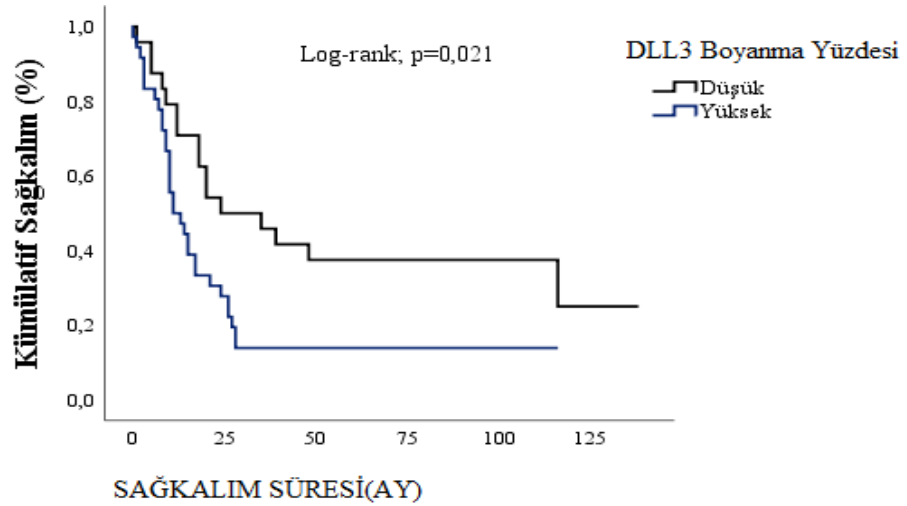
Şekil 4’de DLL3 boyanma şiddetine göre hastaların sağkalım oranları verilmiştir. En düşük sağkalım oranlarının DLL3 boyanma şiddeti 3 olan hastalarda olduğu görülürken, DLL3 şiddeti 0, 1 ve 2 olan hastaların sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,015; Log-rank test).

Şekil 3-DLL3 Boyanma Şiddetine Göre Sağkalım Analizi



Şekil 5'te DLL3 boyanma yüzdesine göre hastaların sağkalım oranları verilmiştir. DLL3 boyanma yüzdesi düşük (<50) olan hastaların sağkalım oranlarının, DLL3 boyanma yüzdesi yüksek (≥ 50) olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,021; Log-rank test).

Şekil 4- DLL3 Boyanma Yüzdesine Göre Sağkalım Analizi



3.4.Yaygın Evre KHAK Hastalarında Bulgular

Tablo 6’da yaygın evre KHAK hastalığı olan 40 hastanın genel özellikleri verilmiştir. Buna göre, hastaların yaş ortalaması $61\pm9,5$ yıl(en küçük değer 43 yıl ve en büyük değer 79 yıl) olarak bulunmuştur. Hastaların 36’sı (%90) erkek ve 4’ü (%10) kadındır. 36 hasta (%90) sigara kullandığını belirtmektedir. Biyopsi bulgularına göre hastaların %90’ının primer dokudan, %10’unun ise metastatik dokudan tanı aldığı görülmüştür. Hastaların %5’inin ECOG skorunun 0, %45’inin 1, %40’ının 2, %5’inin 3 ve %5’inin 4 olduğu gözlenmiştir. 15 hasta (%37,5) 1 sıra, 15 hasta (%37,5) 2 sıra, 8 hasta (%20) 3 sıra ve 2 hasta (%5) 4 sıra kemoterapi tedavisi almıştır. 10 hastada (%25,6) tanı anında SSS metastazı görülmüştür. Hastaların preparatları incelendiğinde, %17,5’inin DLL3 boyanma şiddeti 0, %40’ının 1, %27,5’inin 2 ve %15’inin 3 olarak bulunmuştur. Hastaların medyan DLL3 boyanma yüzdesi 50 (0-95) ve sağkalım süresi 11,5 ay (0-138) olarak hesaplanmıştır. DLL3 boyanma yüzdesi <1 olan hasta sayısı 7 (%17,5), 1-49 arası olan hasta sayısı 10 (%25) ve ≥ 50 olan hasta sayısı ise 23 (%57,5) olarak bulunmuştur.

Tablo 6-Yaygın Evre Hastaların Genel Özellikleri

	n:40
Yaş	61±9,5(43-79)
Cinsiyet	
Erkek	36(90)
Kadın	4(10)
Sigara	
Yok	4(10)
Var	36(90)
Biyopsi Yeri	
Primer Doku	36(90)
Metastatik Doku	4(10)
ECOG Skoru	
0	2(5)
1	18(45)
2	16(40)
3	2(5)
4	2(5)
Aldığı Tedavi Sayısı	
1	15(37,5)
2	15(37,5)
3	8(20)
4	2(5)
Tanıda SSS Metastazı	

Yok	29(74,4)
Var	10(25,6)
DLL3 Boyanma Şiddeti	
0	7(17,5)
1	16(40)
2	11(27,5)
3	6(15)
DLL3 Boyanma Yüzdesi	50(0-95)
<1	7(17,5)
1-49	10(25)
≥50	23(57,5)
Sağkalım Süresi	11,5(0-138)

Bulgular n (%), ort±SS (min-maks) ve medyan(min-maks) değerler ile gösterilmiştir.

Tablo 7’de yaygın evre hastaların DLL3 negatif (<1) ve DLL3 pozitif (>1) boyanma durumuna göre demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, DLL3 boyanma durumuna göre hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları, sigara kullanım durumları, biyopsi bulguları, ECOG skorları, aldıkları tedavi sayısı ve tanı anında SSS metastazı olma durumlarının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği görülmüştür ($p>0,05$). DLL3 negatif olan hastaların sağkalım sürelerinin, DLL3 pozitif olan hastaların sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak daha uzun olduğu belirlenmiştir. ($p=0,022$)

Tablo 7-DLL3 Boyanma Durumuna Göre Yaygın Evre Hasta Özellikleri

	Negatif (n:7)	Pozitif (n:33)	p
Yaş	54(43-77)	63(44-79)	0,169
Cinsiyet			
Erkek	7(100)	29(87,9)	0,999
Kadın	0(0)	4(12,1)	
Sigara			
Yok	0(0)	4(12,1)	0,999
Var	7(100)	29(87,9)	
Biyopsi Yeri			
Primer Doku	7(100)	29(87,9)	0,999
Metastatik Doku	0(0)	4(12,1)	
ECOG Skoru	1(1-2)	2(0-4)	0,676
≤2	7(100)	29(87,9)	0,999
>2	0(0)	4(12,1)	
Aldığı Tedavi Sayısı	1(1-3)	2(1-4)	0,277
1	4(57,1)	11(33,3)	0,768
2	2(28,6)	13(39,4)	

3	1(14,3)	7(21,2)	
4	0(0)	2(6,1)	
Tanıda SSS			
Metastazi			
Yok	5(71,4)	24(75)	0,845
Var	2(28,6)	8(25)	
Sağkalım Süresi	102(5-138)	10(0-117)	0,022

Bulgular n (%), ort±SS (min-maks) ve medyan(min-maks) değerler ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test.

Tablo 8'de yaygın evre hastaların DLL3 boyanma yüzdesine göre demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, DLL3 boyanma yüzdesine göre hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları, sigara kullanım durumları, biyopsi yeri, aldığı tedavi sayıları, ECOG skorları ve tanıda SSS metastazi olma durumlarının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği görülmüştür ($p>0,05$). DLL3 boyanma yüzdesi düşük (<50) olan hastaların sağkalım sürelerinin, DLL3 boyanma yüzdesi yüksek (≥ 50) olan hastaların sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak daha uzun olduğu belirlenmiştir ($p=0,007$).

Tablo 8-DLL3 Boyanma Yüzdesine Göre Yaygın Evre Hasta Özellikleri

	Düşük (n:17)	Yüksek (n:23)	p
Yaş	58,8±10,2(43-77)	62,7±8,7(44-79)	0,197
Cinsiyet			
Erkek	16(94,1)	20(87)	0,624
Kadın	1(5,9)	3(13)	
Sigara			
Yok	1(5,9)	3(13)	0,624
Var	16(94,1)	20(87)	
Biyopsi Yeri			
Primer Doku	17(100)	19(82,6)	0,123
Metastatik Doku	0(0)	4(17,4)	
ECOG Skoru	1(0-4)	2(0-4)	0,665
≤ 2	16(94,1)	20(87)	0,624
> 2	1(5,9)	3(13)	
Aldığı Tedavi Sayısı	2(1-4)	2(1-4)	0,533
1	7(41,2)	8(34,8)	0,069
2	3(17,6)	12(52,2)	
3	6(35,3)	2(8,7)	
4	1(5,9)	1(4,3)	
Tanıda SSS Metastazi			
Yok	13(76,5)	16(72,7)	0,999
Var	4(23,5)	6(27,3)	
Sağkalım Süresi	39(1-138)	10(0-116)	0,007

Bulgular n (%), ort±SS (min-maks) ve medyan(min-maks) değerler ile gösterilmiştir. Student's t test, Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test.

Tablo 9’da yaygın evre hastalarda DLL3 boyanma şiddeti ve DLL3 boyanma yüzdesi ile yaş, ECOG skoru, aldığı tedavi sayısı ve sağkalım süresi arasındaki korelasyon analizi sonuçları verilmiştir. Buna göre, DLL3 boyanma şiddeti ve DLL3 boyanma yüzdesi ile yaş, ECOG skoru ve aldığı tedavi sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$). Sağkalım süresi ile DLL3 boyanma şiddeti ($r=-0,396$; $p=0,011$) ve DLL3 boyanma yüzdesi ($r=-0,427$; $p=0,006$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif zayıf bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 9-Yaygın Evre KHAK Hastalarında DLL3 Boyanma Şiddeti ve DLL3 Boyanma Yüzdesinin Yaş, ECOG, Aldıkları Tedavi Sayısı ve Sağkalım Süresi ile Korelasyonu

	DLL3 Boyanma Şiddeti		DLL3 Boyanma Yüzdesi	
	r	p	r	p
Yaş	0,150	0,355	0,257	0,110
ECOG Skoru	0,006	0,972	0,028	0,863
Aldığı Tedavi Sayısı	0,025	0,877	0,134	0,411
Sağkalım Süresi	-0,396	0,011	-0,427	0,006

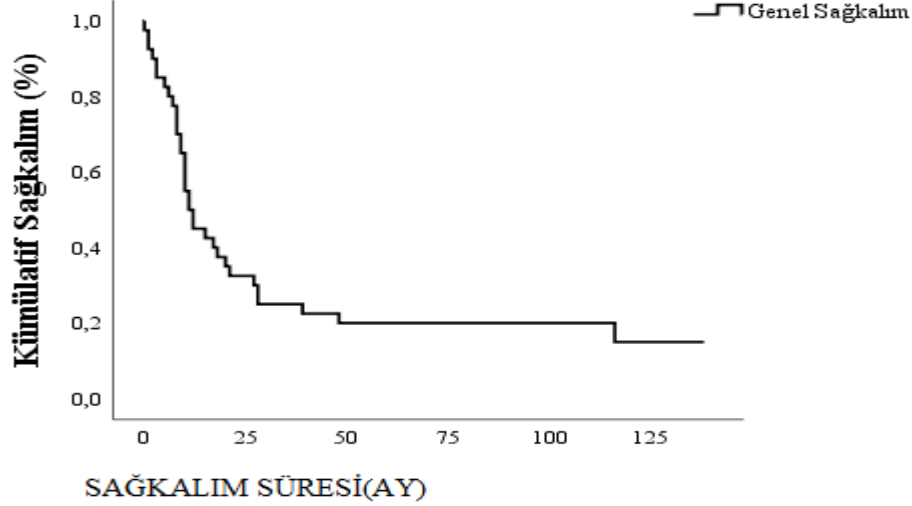
Tablo 10’da yaygın evre hastaların genel sağkalım süreleri, DLL3 boyanma şiddetine ve DLL3 boyanma yüzdesine göre medyan sağkalım süreleri verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda, medyan genel sağkalım süresi 11 ay (7,901-14,099) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4). DLL3 boyanma şiddetine göre sağkalım sonuçları incelendiğinde, DLL3 boyanma şiddeti 0 olan hastaların medyan sağkalım süresinin 116 ay (12,149-219,851), 1 olan hastaların 11 ay (7,08-14,92), 2 olan hastaların 11 ay (0,48-21,52) ve 3 olan hastaların 7 ay (0,999-13,001) olduğu bulunmuştur. DLL3 boyanma yüzdesine göre sağkalım sürelerine bakıldığında, DLL3 boyanma yüzdesi düşük (<50) olan hastaların medyan sağkalım süresi 39 ay (0-79,336) ve DLL3 boyanma yüzdesi yüksek (≥ 50) olan hastaların ise sağkalım sürelerinin 10 ay (8,853-11,147) olduğu hesaplanmıştır.

Tablo 10-Yaygın Evre Hastaların Sağkalım Süreleri

	Medyan Sağkalım, ay (%95 GA)	p
Genel Sağkalım	11(7,901-14,099)	-
DLL3 Boyanma Şiddeti		
0	116(12,149-219,851)	
1	11(7,08-14,92)	0,011
2	11(0,48-21,52)	

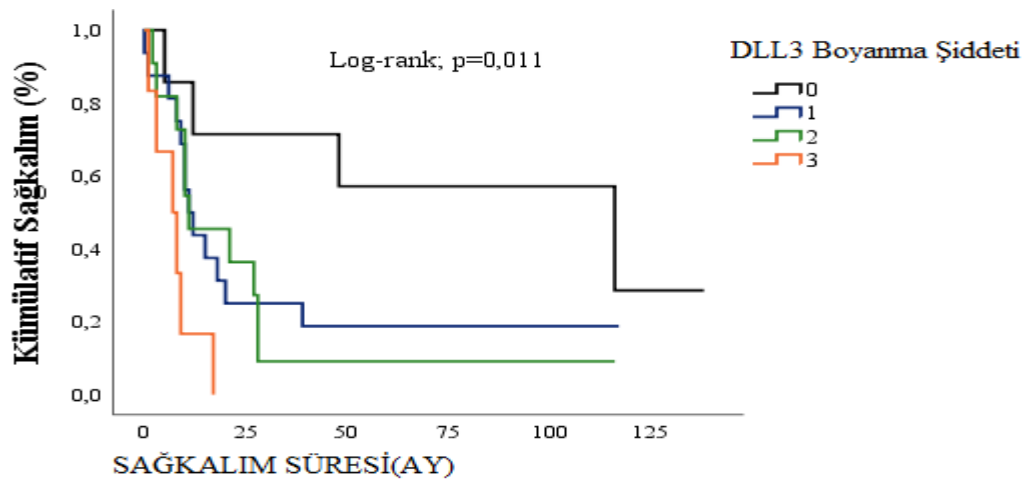
3	7(0,999-13,001)	
DLL3 Boyanma Yüzdesi		
Düşük	39(0-79,336)	
Yüksek	10(8,853-11,147)	0,003

Şekil 5. Yaygın Evre KHAK Hastalarında Genel Sağkalım Analizi



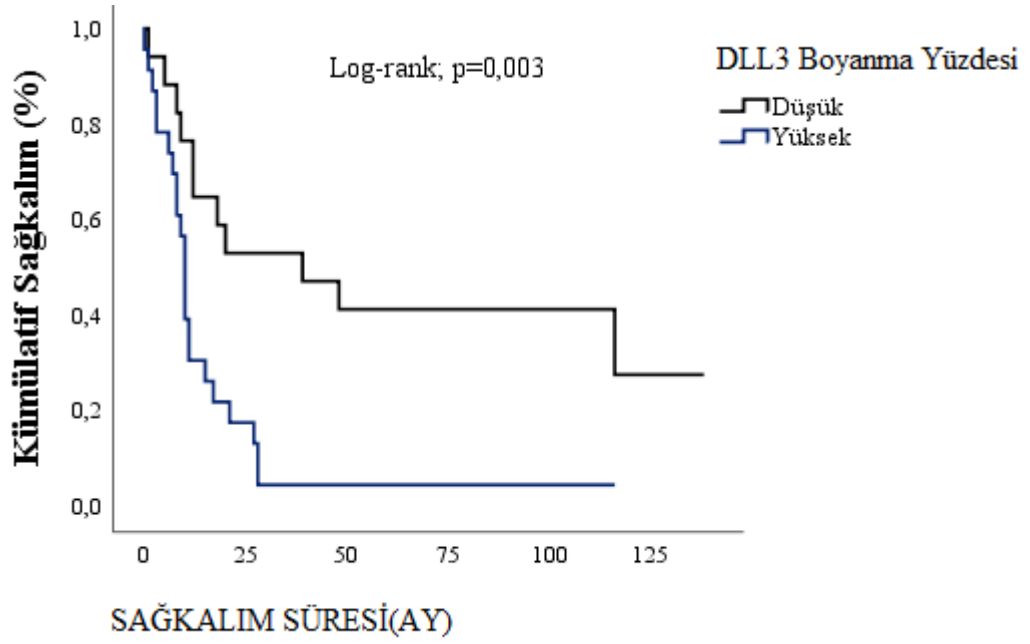
Şekil 7’de DLL3 boyanma şiddetine göre yaygın evre KHAK hastalarının sağkalım oranları verilmiştir. DLL3 boyanma şiddeti 3 olan hastaların sağkalım sürelerinin, DLL3 boyanma şiddeti 0, 1 ve 2 olan hastaların sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p=0,011$; Log-rank test).

Şekil 6. Yaygın Evre KHAK Hastalarında DLL3 Boyanma Şiddetine Göre Sağkalım Analizi



Şekil 8’de DLL3 boyanma yüzdesine göre hastaların sağkalım oranları verilmiştir. DLL3 boyanma yüzdesi düşük olan hastalarda, DLL3 boyanma yüzdesi yüksek olan hastalara göre sağkalım sürelerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,003$; Log-rank test).

Şekil 7. Yaygın Evre KHAK Hastalarında DLL3 Boyanma Yüzdesine Göre Sağkalım Analizi



4. TARTIŞMA

KHAK genelde 60-80 yaşında hastalarda görülür (21). Bizim çalışmamızda da toplanan demografik veriler incelendiğinde, hastaların yaş ortalaması $60,4 \pm 9,1$ yıl olarak bulunmuştur. KHAK insidansına bakıldığında kadın erkek oranı 1/1'dir (14). Bizim çalışmamızda ise hastaların 53'ü (%88,3) erkek ve 7'si (%11,7) kadın idi. KHAK hastalarının %90-95'inde sigara öyküsü vardır (23). Bizim çalışmamızda 55 hasta (%91,7) sigara kullandığını belirtmiştir.

KHAK hastalarının 2/3'ü lokal ileri veya yaygın evrede, 1/3'ü ise sınırlı evrede tanı alır (34). Bizim çalışmamızda da 20 hasta (%33,3) sınırlı evrede, 40 hasta (%66,7) ise yaygın evrede olup, diğer çalışmalarda belirtilen sınırlı evre-yaygın evre hastalık oranıyla uyumluydu. Hastaların performans statü durumu incelendiğinde ise %10'unun ECOG skoru 0, %51,7'sinin 1, %30'unun 2, %5'inin 3 ve %3,3'ünün 4 olduğu gözlenmiştir. ECOG skoru 3-4 olan hasta sayısının az olması bu hastaların medikal onkoloji polikliniğine daha az başvurmaları olabilir. Tanı anında nörolojik semptomu olmayan 10 hastanın (%16,9) santral sinir sistemi metastazının olduğu görülmüştür. Bu veri nörolojik semptomları olmasa bile hastaların santral sinir sistemi görüntülemesinin yapılması gerektiğini desteklemektedir.

Hem sınırlı hem de yaygın evre hastalığı olan bütün hastalarda performans durumu uygun ise standart başlangıç kemoterapi platin grubu bir ajan (örn; sisplatin, karboplatin vb.) ile ikinci bir ajanın (örn; etoposid, irinotekan, topotekan, epirubisin vb.) kombinasyonunu içerir (3,4). Kombinasyon kemoterapisine yanıt dramatiktir (111). Bizim çalışmamızda 51 hasta (%86,4) ilk sıra platin-etoposid kemoterapisine yanıt vermiştir.

KHAK'nde ortalama sağkalım 12 aydır ve uzun dönem sağkalım nadirdir (108,109). Bizim çalışmamızda tüm gruplarda medyan genel sağkalım süresi 17 ay (11,942-22,058) olarak hesaplanmıştır.

Küçük hücre dışı akciğer kanseri tedavisindeki son dekatta görülen umut verici gelişmelere rağmen, KHAK kısıtlı tedavi seçenekleri ve kötü prognozla ilişkilidir (136,137).

Bu nedenle KHAK hastalarında hedefe yönelik tedaviler gibi yeni tedavilerin araştırılması gerekmektedir. Bir notch sinyal yolağı inhibitörü olan DLL3'ün, KHAK'nde tümör hücre membranında %85 oranında eksprese edildiği iki çalışmada gösterilmiştir, normal akciğer parakiminde ise DLL3 tamamen negatif bulunmuştur. Nöroendokrin malignitelerde DLL3'ün yüksek oranda saptanıp, malign olmayan hücrelerde ise DLL3'ün çok az oranda pozitif saptanmış olması DLL3'ü potansiyel bir hedef haline getirmiştir (132,133). Ayrıca DLL3 ekspresyonu ile nöroendokrin diferansiasyon özelliği ve onkogenik dönüşümde etkili olan ASCL1 ekspresyonu arasında yakın ilişki vardır. Bu da DLL3 ekspresyonu ile hastalık prognozu arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (138).

DLL3'ü hedefleyen yeni bir antikor-ilaç konjugatı olan Rova-T'nin, KHAK'nde DLL3 eksprese eden tümör ilişkili hücrelerin eradikasyonunda etkili olduğu in vivo olarak bir çalışmada gösterilmiştir (133). Yine bir faz 1 klinik çalışmada, rekürren KHAK'nde, DLL3 yüksek pozitif olan hastalarda, tek ajan olarak Rova-T'nin antitümör etkisi gösterilmiştir (132). Tüm bu klinik çalışmalar DLL3'ün, KHAK'inde potansiyel bir prediktif moleküler belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Rova-T, AMG 119 ve AMG 757 gibi DLL3'ü hedef alan ilaçlarla ilgili birçok çalışmanın devam ediyor olması KHAK'nde DLL3 ekspresyon profilinin daha net aydınlatılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KHAK hastalarında DLL3 ekspresyonunun genel prevalansı ve hastaların etnik özellikleri ve diğer hasta özellikleri ile ilişkisi belirsiz kalmıştır. Bu yüzden biz çalışmamızda, KHAK hastalarında immunohistokimyasal olarak DLL3 sıklığını saptamayı ve bunun diğer klinik özellikler ve hastalık prognozu ile ilişkisini göstermeyi planlandık.

DLL3 boyanma şiddeti hastaların %15'nde 0, %45'inde 1, %26,7'sinde 2 ve %13,3'ünde 3 olarak bulunmuştur. DLL3 boyanma yüzdesi değerlendirildiğinde ise; <1 olan hasta sayısı 9 (%15), 1-49 arasında olan hasta sayısı 15 (%25) ve ≥ 50 olan

hasta sayısı ise 36 (%60) dır. Hastaların medyan DLL3 boyanma yüzdesi ise 55 (0-95) olarak hesaplanmıştır.

Saito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, DLL3 pozitifliği (≥ 1) KHAK hastalarının %90'ının üstünde gösterilmiştir, bu çalışmada yüksek pozitiflik (≥ 50) oranı ise %70 olarak bulunmuştur (139). Rudin ve arkadaşlarının yaptığı Rova-T faz 1 çalışmasında ise, hastaların %88'inde DLL3 pozitif (≥ 1) saptanmış, bunların %67'sinde ise DLL3 boyanmasının yüksek pozitif (≥ 50) olduğu görülmüştür (132). Hao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHAK'nde DLL3 yüksek pozitifliği (≥ 50) hastaların %79,5'inde gösterilmiştir (140). Tanaka ve arkadaşlarının yaptığı Japon hastalarda yapılan bir çalışmada DLL3 boyanmasının yüzdesi değerlendirilmiş, ≥ 1 olan hastalar DLL3 pozitif olarak kabul edilmiştir. DLL3 boyanmasının yoğunluğuna göre ise analiz yapılmamıştır. Bu çalışmada DLL3 pozitifliği hastaların %83'ünde gösterilmiştir, ancak diğer çalışmalardan farklı olarak, DLL3 yüksek pozitifliği daha düşük oranda (%32) saptanmıştır (124). Bu dört çalışmanın verileri ile bizim çalışmamızın verileri genel olarak bakıldığında uyumluydu. Tanaka'nın çalışmasında DLL3'ün daha düşük oranlarda pozitif boyanmasının nedeni immunohistokimyasal boyamadaki teknik farklılıklara, intratümöral heterojeniteye veya çalışılan dokunun primer veya metastatik doku olmasına bağlı olabilir. Bu veriler ışığında DLL3'ün KHAK'nde boyandığını ve kanıtlanmış ve güvenli bir tedavi olması durumunda DLL3'ün prognostik ve prediktif bir marker olarak boyanabileceğini göstermiş olduk.

Rova-T'nin faz 1 çalışmasında, rekürren KHAK hastalarında, Rova-T'nin iyi tolere edildiği ve antitümör etkisinin olduğu gösterilmiştir. Hastaların %17'sinde Rova-T'ye tam veya kısmi yanıt görülürken, %54'ünde ise stabil hastalık görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada, DLL3 yüksek pozitif olan hastalarda, DLL3 düşük pozitif (< 50) olan hastalara göre Rova-T'e yanıtın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (132). DLL3'ün tedavi yanıtını öngörmede kullanılan bir belirteç olması durumunda, bizim çalışmamız ve diğer bahsedilen çalışmalarda DLL3 boyanma yüzdesinin immunohistokimyasal boyanma sonucu ile verilebileceği gösterilmiştir.

Hastalar DLL3 boyanması negatif (< 1) ve pozitif (≥ 1) olmasına göre gruplandırılmış ve boyanma durumuna göre demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır.

Yapılan analiz sonucunda, DLL3 boyanma durumuna göre hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları, evreleri, sigara kullanım durumları, ilk sıra kemoterapi tedavisine yanıtları, ECOG performans skorları, kaç sıra kemoterapi aldıkları, tanı anında santral sinir sistemi metastazı olma durumları ve sağkalım sürelerinin istatistiksel açıdan farklılık göstermediği görülmüştür ($p>0,05$). Ayrıca çalışmamızda hastalar DLL3 düşük pozitif (<50) ve DLL3 yüksek pozitif (≥ 50) olarak da ayrılmış ve DLL3 boyanma yüzdesinin düşük ve yüksek pozitif olması durumuna göre hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları, evreleri, sigara kullanım durumları, biyopsi bulguları, ilk sıra kemoterapi tedavisine yanıtları, ECOG performans skorları, aldıkları tedavi sayıları ve tanı anında santral sinir sistemi metastazı olma durumlarının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği görülmüştür ($p>0,05$). Bu veriler literatürdeki iki çalışma ile uyumluydu (124,139). Hao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kadın cinsiyet ve DLL3 yüksek pozitifliği arasında ilişki gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ve konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda böyle bir veriye ulaşılamamıştır (140). Bir çalışmada ise DLL3 boyanma yüzdesinin yüksek olması ile sigara öyküsü arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (141). Literatürdeki diğer çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçlarında ise böyle bir bulguya ulaşılamamıştır. DLL3 yüzdesi ile sağkalım arasında üç çalışmada ilişki saptanamazken (124,140,142) bazı çalışmalarda (132,139) ise DLL3 yüksek pozitifliği ile daha kötü sağkalım süreleri arasında ilişki gösterilmiştir. Şimdiye kadar olan literatür incelendiğinde DLL3 boyanması ve sağkalım süresi arasındaki ilişki belirsiz kalmıştır. Ancak küçük hücreli mesane kanseri, endometrium kanseri, akciğer adenokanseri gibi diğer kanserlerde yapılan bazı çalışmalarda DLL3 boyanması ile agresif tümör davranışı arasında ilişkinin gösterilmiş olması (143,144,145) ve DLL3 ekspresyonu ile nöroendokrin diferansiasyon özelliği ve onkogenik dönüşümde etkili olan ASCL1 ekspresyonu arasında yakın ilişkinin saptanması (138) DLL3'ün KHAK'nde kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda da DLL3 boyanma yüzdesi düşük (<50) olan hastalarda, DLL3 boyanma yüzdesi yüksek (≥ 50) olan hastalara göre sağkalım süresinin istatistiksel olarak daha uzun olduğu belirlenmiştir ($p=0,011$). Ayrıca DLL3 boyanma şiddeti 3 olan hastalarda sağkalım süresinin en kısa olduğu görülürken, DLL3 şiddeti 0, 1 ve 2 olan hastaların sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,015$; Log-rank test).

Yaygın evre KHAK hastalarında yapılan analizler incelendiğinde ise; DLL3 negatif (<1) ve DLL3 pozitif (≥ 1) boyanma durumuna göre ve DLL3 düşük pozitif (<50) ve DLL3 yüksek pozitif (≥ 50) olmasına göre hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları, sigara kullanım durumları, biyopsi bulguları, ECOG skorları, aldıkları tedavi sayısı ve tanı anında SSS metastazı olma durumlarının istatistiksel açıdan farklılık göstermediği görülmüştür. DLL3 negatif olan hastaların sağkalım sürelerinin, DLL3 pozitif olan hastaların sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak daha uzun olduğu belirlenmiştir. Ayrıca DLL3 boyanma yüzdesi düşük pozitif (<50) olan hastalarda, DLL3 boyanma yüzdesi yüksek pozitif (≥ 50) olan hastalara göre daha uzun sağkalım süresinin olduğu görülmüştür.

Yaygın evre KHAK hastalarında DLL3 boyanma şiddeti ile hastaların yaş, ECOG performans skoru ve aldıkları tedavi sayısı arasında ilişki gösterilememiştir. Ancak DLL3 boyanma şiddeti 3 olan hastaların sağkalım sürelerinin, DLL3 boyanma şiddeti 0, 1 ve 2 olan hastaların sağkalım sürelerine göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda bu veriler ışığında hem tüm gruplar içinde hem de yaygın evre hastalığı olan hastalarda DLL3 ekspresyonunun klinik parametreler ile ilişkisinin olmadığı ancak DLL3 ekspresyonu arttıkça sağkalım süresinin kısaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda böyle bir verinin elde edilip diğer çalışmalarda elde edilememesinin nedeni, hasta sayısı veya kullanılan antikor çeşidi ile ilişkili olabilir.

DLL3 ekspresyonu ile klinik parametreler, prognoz ve sağkalım süresi arasında farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmasında çalışmaya alınan etnik grupların farklı olması etkili olabilir. Bizim çalışmamızın pozitif yönlerinden biri, literatürdeki bu konuda Türk hastalarda yapılmış olan tek çalışma olmasıdır.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri çalışmanın retrospektif yapılmış olmasıdır. Verilerine veya patoloji preparatına ulaşamayan veya preparatta yeterli dokusu olmayan hastalar çalışmadan çıkarılmış, bu da hasta sayısının azalmasına yol açmıştır.

Bizim çalışmamızda DLL3 cut-off değerleri için önceki çalışmalarda kullanılan cut-off değerler göz önüne alınmıştır. Ancak DLL3 hedef alan tedavilerde DLL3'ün prediktif bir marker olarak kullanılması için optimal bir cut-off değere halen gerek duyulmaktadır. Bu nedenle DLL3 cut-off değerleri için birçok yeni çalışma yapılması gerekmektedir.



6. SONUÇ

Küçük hücreli akciğer kanseri, agresif seyirli, yüksek dereceli bir nöroendokrin kanserdir ve kötü prognozla ilişkilidir. İlk sıra tedaviye yanıt oranı yüksek olsa da rekürrens sık görülür. Rekürrens görüldüğünde ise tedavi seçenekleri kısıtlıdır ve verilen tedavilerin etkinliği düşüktür. Bu nedenle KHAK prognozunda etkili olabilecek faktörlerin ve yeni tedavi seçeneklerinin araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda hem tüm hasta grupları içinde hem de yaygın evre KHAK hastalığı olan hastalarda elde edilen veriler incelendiğinde, DLL3 düzeyi ile yaş, cinsiyet, biyopsi yeri, ECOG performans skoru, hastalık evresi, sigara kullanım durumu, aldığı tedavi sayısı ve tanı anında SSS metastazı arasında ilişki saptanmamıştır.

Sağkalım analizleri incelendiğinde ise; KHAK'nde DLL3 düzeyleri ile sağkalım arasında ilişki saptanmıştır. Hem DLL3 boyanma yüzdesi, hem de DLL3 boyanma şiddeti değerlendirildiğinde DLL3 ekspresyonu ve sağkalım arasındaki anlamlılığın devam ettiği görülmüştür. Bu verilerle, DLL3 düzeyinin, KHAK'nde prognostik bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

7. ÖZET

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA DELTA-LİKE PROTEİN 3'ÜN PROGNOZ, KLİNİK PARAMETRELER VE TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ

Giriş: KHAK kısıtlı tedavi seçenekleri ve kötü prognozla ilişkilidir. Bir notch sinyal yolağı inhibitörü olan DLL3'ün, KHAK'nde eksprese edildiği gösterilmiştir. Normal akciğer parakiminde ve malign olmayan hücrelerde ise DLL3 çok az oranda pozitif saptanmıştır; bu bulgu DLL3'ü potansiyel bir hedef haline getirmiştir.

Amaç: KHAK hastalarında immunohistokimyasal olarak DLL3 sıklığını saptamayı ve bunun diğer klinik özellikler ve hastalık prognozu ile ilişkisini göstermeyi hedefledik.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Medikal Onkoloji Polikliniği'ne Ocak 2008 ve Ekim 2017 tarihleri arasında başvuran ve primer veya metastatik doku örneğinden sınırlı veya yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alan 60 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Akdeniz Üniversitesi'nde patoloji preparatına ulaşılabilen ve patoloji preparatında boyanma için yeterli hücre olan hastaların tanı anı patoloji preparatları Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Bilim Dalı'nda incelenmiştir. Hastaların klinik verileri hasta dosyaları ve bilgisayar sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir.

Bulgular: DLL3 boyanma şiddeti hastaların %15'nde 0, %45'inde 1, %26,7'sinde 2 ve %13,3'ünde 3 olarak bulunmuştur. DLL3 boyanma yüzdesi <1 olan hasta sayısı 9 (%15), 1-49 arasında olan hasta sayısı 15 (%25) ve ≥ 50 olan hasta sayısı ise 36 (%60) olarak saptanmıştır. DLL3 boyanma durumu, DLL3 boyanma yüzdesi ve şiddeti değerlendirildiğinde; hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları, evreleri, sigara kullanım durumları, ilk sıra kemoterapi tedavisine yanıtları, ECOG performans skorları, kaç sıra kemoterapi aldıkları, tanı anında santral sinir sistemi metastazı olma durumları ile DLL3 arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. DLL3 boyanma yüzdesi düşük (<50) olan hastalarda, DLL3 boyanma yüzdesi yüksek (≥ 50) olan hastalara

göre sağkalım süresinin daha uzun olduğu belirlenmiştir. DLL3 boyama şiddeti değerlendirildiğinde, en düşük sağkalım oranları DLL3 boyanma şiddeti 3 olan hastalarda görölmüştür. Sadece yaygın evre hastalığı olan hastalar değerlendirildiğinde de bulgular benzer olarak saptanmış, DLL3 ile sağkalım süresi arasında negatif korelasyon gösterilmiştir.

Sonuç: DLL3 boyanma şiddeti ve yüzdesi ile klinik parametreler arasında ilişki gösterilemezken hem tüm gruplarda hem de yaygın evre hastalığı olan hastalarda sağkalım süresi ile DLL3 boyanma düzeyi arasında negatif ilişki gösterilmiştir. Bu bulgu DLL3 ile hastalık prognozu arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: küçük hücreli akciğer kanseri, delta-like protein 3, prognoz, sağkalım süresi

8. ABSTRACT

IN PATIENTS WITH SMALL CELL LUNG CANCER, DLL3 RELATIONSHIP WITH PROGNOSIS, CLINICAL PARAMETERS AND TREATMENT RESPONSE

Introduction: SCLC is associated with limited treatment options and poor prognosis. A notch signaling pathway inhibitory DLL3 was shown to be expressed in SCLC. In normal lung parenchyma and non-malignant cells, DLL3 was found to be slightly positive, this finding makes DLL3 a potential target.

Purpose: We aimed to show expression level of DLL3 by immunohistochemical staining and its relationship with other clinical parameters and disease prognosis in SCLC patients.

Methods: Sixty patients who apply to Akdeniz University Medical Oncology Department between January 2008 and October 2017 and diagnosed with extensive or limited SCLC in primary or metastatic tissue sample were included in this study. The patients with pathology preparations which could be reached at Akdeniz University Medical Pathology Department and had been enough cells for staining were selected. Their pathology preparations at the time of diagnosis were examined. Clinical data of patients was obtained from computer system and patients files retrospectively.

Findings: DLL3 staining intensity, in %15 of patients were 0, in %45 of patients were 1, in %26,7 of patients were 2 and in %13,3 of patients were 3. Number of patients with DLL3 staining percentage <1 were 9 (%15), 1-49 were 15 (%25) and ≥ 50 were 36 (%60). DLL3 staining status, percentage and intensity and patients clinical parameters (ages of patients, gender distributions, disease stages, smoking situation, responses to first line chemotherapy treatment, ECOG performance status, how many lines of chemotherapy they take, central nervous system metastasis at diagnosis) were evaluated. There was no relationship between these clinical parameters and DLL3 expression

levels. It was determined that patients with lower DLL3 staining percentage (<50) had longer survival than patients with high DLL3 staining percentage (≥ 50). When the DLL3 staining intensity was evaluated, the lowest survival rates were seen in patients with DLL3 staining intensity 3. When only patients with extensive stage disease were evaluated, the findings were similar. Negative correlation between DLL3 and survival time was shown.

Conclusion: While there was no relationship between the intensity and percentage of DLL3 staining and clinical parameters, there was a negative correlation between survival time and DLL3 staining level in both groups and patients with extensive stage disease. This finding suggests that DLL3 and disease prognosis may be related.

Keywords: small cell lung cancer, delta-like protein 3, prognosis, survivaltime

9. KAYNAKLAR

1. W.N. William Jr., B.S. Glisson., “Novel strategies for the treatment of small-cell lung carcinoma” Nat. Rev. Clin. Oncol., 8 (2011), pp. 611-619
2. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., et al. [accessed April 4, 2016] GLOBOCAN 2012 version 1.0: cancer incidence and mortality worldwide—IARC CancerBase no 11. 2013.
3. Fruh M, De Ruysscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24(suppl 6):vi99–105. [PubMed: 23813929]
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: small cell lung cancer, version 2. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2016
5. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379(23):2220–9.
6. Genentech, Inc. Tecentriq (atezolizumab) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761034s010lbl.pdf. Revised June 2018.
7. J.T. Poirier, I. Dobromilskaya, W.F. Moriarty, et al., Selective tropism of Seneca Valley virus for variant subtype small cell lung cancer, J. Natl. Can. Inst. 105 (2013)1059–1065.
8. M.D. Borromeo, T.K. Savage, R.K. Kollipara, et al., ASCL1 and NEUROD1 reveal heterogeneity in pulmonary neuroendocrine tumors and regulate distinct genetic programs, Cell Rep. 16 (2016) 1259–1272.
9. Chapman G, Sparrow DB, Kremmer E, Dunwoodie SL. Notch inhibition by the ligand DELTA-LIKE 3 defines the mechanism of abnormal vertebral segmentation in spondylocostal dysostosis. Hum Mol Genet. 2011; 20:905–16. [PubMed: 21147753]
10. Dunwoodie SL, Henrique D, Harrison SM, Beddington RS. Mouse Dll3: a novel divergent Delta gene which may complement the function of other

- Delta homologues during early pattern formation in the mouse embryo. *Development*. 1997; 124:3065–76. [PubMed: 9272948]
11. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med*. 2015; 7:302ra136.
 12. Şencan İ, Keskinçilic B(eds).Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015, Ankara.
 13. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlader N, Tatalovich Z, Cho H, et al (2010). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. National Cancer Institute; 2010 [http://seer.cancer.gov/csr/1975-2007/, Ref Type: Internet Communication. Jan 22, 2017].
 14. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24:4539.
 15. Ettinger DS, Aisner J. Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. *J Clin Oncol* 2006; 24:4526.
 16. Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQQR): Health Professional Version.National Cancer Institute; 2015. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65909/#CDR00000629451>.
 17. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, and Forman D (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61, 69–90.
 18. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–917.
 19. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *Cancer J Clin* 2014;64:252-71.
 20. World Health Organization. Cancer fact sheet no. 297. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. 1 February 2018; Accessed: May 22, 2018.
 21. Navada S, Lai P, Schwartz AG, and Kalemkerian GP (2006). Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the national Surveillance,

- Epidemiology, and End Results database (abstract 7082). J Clin Oncol24(18_suppl), 7082-7082.
22. Karlikaya C, Cakir EE. Lung cancer histopathology in the Thrace region of Turkey and comparison with national data. Tuberk Toraks 2005;53(2):132—8.
 23. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. Int J Cancer 2012;131:1210-9.
 24. Parsons A, Daley A, Begh R, et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. BMJ 2010;340:b5569.
 25. Leora Horn CML, David H. Johnson. Neoplasm of the Lung. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. p. 506-22
 26. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. J Tho-rac Oncol 2010;5:215-219.
 27. Travis WD, Brambilla E, Hermelink HKM, Haris CC. Pathology and Genetics of Tümořs of the Lung, Plevra, Thymus and Heart, IARC Press, Lyon, 2004.
 28. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new WorldHealth Organization classification of lung tumours. The European Respiratory Journal. 2001; 18 : 1059-1068.
 29. Nicholson SA,Beasley MB, Brambilla E,Hasleton PS,Colby TV, Sheppard MN, Falk R, Travis WD (2002). Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimen . Am J Surg Pathol 26: 1184-1197.
 30. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. (WHO Histological Classification of Tumors. Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. 3rd ed. Springer –Verlag:Berlin.1999.
 31. Sitopatoloji Derneęi, Respiratuvar Sistem Sitopatolojisi Kursu, 13-14 Ocak 2007, Ankara
 32. Husain AN. Robbins Temel Patoloji, Akciğer Tümořleri. 9th ed. Elsevier; 2014.

33. The Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial Irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission Cochrane Database Syst Rev 2000; 4: CD002805.
34. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, 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*. 2015;10(9):1243-60.
35. Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol* 2001; 28:3.
36. Meyerson M, Franklin WA, Kelley MJ. Molecular classification and molecular genetics of human lung cancers. *Semin Oncol* 2004; 31:4.
37. Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer* 2015; 121:664.
38. Bunn PA Jr, Minna JD, Augustyn A, et al. Small Cell Lung Cancer: Can Recent Advances in Biology and Molecular Biology Be Translated into Improved Outcomes? *J Thorac Oncol* 2016; 11:453.
39. George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015; 524:47.
40. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell JC, Ott PA. Checkmate 032: Nivolumab (N) alone or in combination with ipilimumab (I) for the treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol* 2016; 34S, ASCO #100.
41. Meuwissen R, Linn SC, Linnoila RI, Zevenhoven J, Mooi WJ, and Berns A(2003). Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model. *Cancer Cell* 4, 181–189.
42. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e142S-e65S.
43. Ansari J, Yun JW, Kompelli AR, Moufarrej YE, Alexander JS, Herrera GA, et al. The liquid biopsy in lung cancer. *Genes & Cancer*. 2016;7(11-12):355-67.

44. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006; 4:631–638. [PubMed: 16813730]
45. Kazarian M, Laird-Offringa IA. Small-cell lung cancer-associated autoantibodies: potential applications to cancer diagnosis, early detection, and therapy. *Mol Cancer*. 2011; 10:33.
46. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, et al. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008; 26:4276–4281.[PubMed: 18779614]
47. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85:838–854. [PubMed: 20810794]
48. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist*. 2012; 17:756–765. [PubMed: 22618570]
49. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006; 355:2099–2112. [PubMed: 17105757]
50. Verbalis JG, Zeltser D, Smith N, et al. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvolaemic hyponatraemia: subgroup analysis of a randomized, controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69:159–168. [PubMed: 18034777]
51. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer*. *Chest*. 2003;123(1):97S-104S.
52. Allen J and Jahanzeb M (2008). Extensive-stage small-cell lung cancer: evolution of systemic therapy and future directions. *Clin Lung Cancer* 9(5), 262–270.
53. Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. *Cancer Imaging*. 2011; 11:253–258. [PubMed: 22245990]
54. Jhun BW, Lee KJ, Jeon K, et al. Clinical applicability of staging small cell lung cancer according to the seventh edition of the TNM staging system. *Lung Cancer* 2013;81:65–70.
55. Stahel R, Thatcher N, Fruh M, et al. 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011;22:1973–80.

56. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Wilmink JT, et al. Asymptomatic brain metastases (BM) in small cell lung cancer (SCLC): MR-imaging is useful at initial diagnosis. *J Neurooncol* 2000; 48:243.
57. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, et al. NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7(Suppl 2):S1–26. [PubMed: 19555588]
58. Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, Surapaneni R, Jackson-Thompson V, Schultz L, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest*. 2010;137(1):68-73.
59. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, et al. Treatment of small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143:5 Suppl., e400S–e419S.
60. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons(ESTS). *Endoscopy* 2015; 47: c1.
61. Schneider BJ, Saxena A, Downey RJ. Surgery for early-stage small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:1132-9.
62. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Small Cell Lung Cancer. 2017. Available online: <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/small.pdf>
63. NCCN Guidelines Version 1. 2016 Small Cell Lung Cancer. Available online:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
64. Yang CF, Chan DY, Speicher PJ, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1057-64.
65. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:64-72.
66. Shepherd FA, Evans WK, Feld R, et al. Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1988;6:832-8.

67. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:977-83.
68. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17:543-52.
69. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1057-63.
70. Sone S, Nakayama T, Honda T, et al. CT findings of early-stage small cell lung cancer in a low-dose CT screening programme. *Lung Cancer* 2007; 56: 207–215.
71. Bishop JF, Raghavan D, Stuart-Harris R, et al. (CBDCA, JM-8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1987; 5:1574–1578. [PubMed:2821197]
72. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30:1692.
73. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:183-90.
74. Ball DL, Matthews JP. Prophylactic Cranial Irradiation:More Questions Than Answers. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:61-68.
75. Berghmans T, Scherpereel A, Meert AP, et al. A phase III randomized study comparing a chemotherapy with cisplatin and etoposide to a etoposide regimen without cisplatin for patients with extensive small-cell lung cancer. *Front Oncol* 2017;7:217.
76. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Prognostic factors affecting survival in cases with lung cancer [A Lung Cancer Map-ping Project in Turkey (LCMPT)]. Abstract Number 852840. ERS 2013.

77. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10:890.
78. Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, et al. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer* 2005; 6:355.
79. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:1292.
80. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:664–672.
81. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive disease small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 663–71.
82. Gondi V, Paulus R, Bruner DW, et al. Decline in tested and self-reported cognitive functioning after prophylactic cranial irradiation for lung cancer: pooled secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group randomized trials 0212 and 0214. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:656-64.
83. Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. *Eur Respir J*. 2010; 35:202–215.
84. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054-3060.
85. Califano R, Abidin AZ, Peck R, et al. Management of small cell lung cancer: recent developments for optimal care. *Drugs* 2012;72:471-90.
86. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:4012-9.

87. Evans TL, Cho BC, Udud K, et al. Cabazitaxel Versus Topotecan in Patients with Small-Cell Lung Cancer with Progressive Disease During or After First-Line Platinum- Based Chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2015;10:1221-8.
88. LeChevalier T, Ibrahim N, Chomy P, et al. A phase II study of irinotecan in patients with small cell lung cancer progressing after initial response to first line chemotherapy (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:450a.
89. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998; 77:347.
90. Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2006; 26:777.
91. Masters GA, Declerck L, Blanke C, et al. Phase II trial of gemcitabine in refractory or relapsed small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1597. *J Clin Oncol* 2003; 21:1550.
92. Hoang T, Kim K, Jaslowski A, et al. Phase II study of second-line gemcitabine in sensitive or refractory small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42:97.
93. Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. *Clin Cancer Res* 2012; 18:1138.
94. Furuse K, Kubota K, Kawahara M, et al. Phase II study of vinorelbine in heavily previously treated small cell lung cancer. Japan Lung Cancer Vinorelbine Study Group. *Oncology* 1996; 53:169.
95. Mehta MP. Models support prophylactic cranial irradiation. *J Clin Oncol* 2006; 24:3524.
96. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5441.
97. von Pawel J, Gatzemeier U, Pujol JL, et al. Phase ii comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:1743.

98. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2086.
99. Garst J, Buller R, Lane S, Crawford J. Topotecan in the treatment of elderly patients with relapsed small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2005; 7:190.
100. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29:242.
101. Allen JW, Moon J, Redman M, et al. Southwest Oncology Group S0802: a randomized, phase II trial of weekly topotecan with and without ziv-aflibercept in patients with platinum-treated small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:2463.
102. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:1225.
103. DeVore R, Blanke C, Denham C, et al. Phase II study of irinotecan in patients with previously treated small cell lung cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:451a.
104. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*. 2009;115:2721–2731. [PubMed: 19402175]
105. Yip D, Harper PG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer*. 2000; 28:173–185. [PubMed: 10812187]
106. Murren J, Glatstein E, Pass HI: Small- cell cancer, in DeVita, Heilman S, Rosenberg SA(eds) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th ed, s:983- 1010. 2001
107. Tai P, Tonita J, Yu E, Skarsgard D. Twenty-year follow-up study of long-term survival of limited-stage small-cell lung cancer and overview of prognostic and treatment factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:626.
108. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367–80.

109. Stupp R, Monnerat C, Turrisi 3rd AT, Perry MC, Leyvraz S. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer* 2004;45:105–17.
110. Pelayo Alvarez M, Gallego Rubio O, Bonfill Cosp X, and Agra Varela Y (2009). Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (4)CD001990.
111. DaviesAM, Evans WK, Mackay JA, and Shepherd FA (2004). Treatment of recurrent small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 18(2), 387–416.
112. Simos D, Sajjady G, SergiM, LiewMS, Califano R, Ho C, Leighl N, White S, Summers Y, and Petrcich W, et al (2014). Third-line chemotherapy in small-cell lung cancer: an international analysis. *Clin Lung Cancer* 15(2),110–118.
113. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, and Goldstraw P (2007). International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2(12), 1067–1077.
114. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy on-ce-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:355-359.
115. Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW, Miller AA, Perry MC. Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist* 2007; 12: 1096–104.
116. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2013; 11:78–98.
117. Nair BS, Bhandari V, Jafri SH. Current and emerging pharmacotherapies for the treatment of relapsed small cell lung cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2011; 5:223.
118. Geffers I, Serth K, Chapman G, Jaekel R, Schuster-Gossler K, Cordes R, et al. Divergent functions and distinct localization of the Notch ligands DLL1 and DLL3 in vivo. *J Cell Biol*. 2007;178(3):465–76.

119. P. Zhang, D. He, Z. Chen, Q. Pan, F. Du, X. Zang, Y. Wang, C. Tang, H. Li, H. Lu, X. Yao, J. Jin, X. Ma, Chemotherapy enhances tumor vascularization via Notch signaling-mediated formation of tumor-derived endothelium in breast cancer, *Biochem. Pharmacol.* 118 (2016) 18e30.
120. M.E. Mullendore, J.B. Koorstra, Y.M. Li, G.J. Offerhaus, X. Fan, C.M. Henderson, W. Matsui, C.G. Eberhart, A. Maitra, G. Feldmann, Ligand-dependent Notch signaling is involved in tumor initiation and tumor maintenance in pancreatic cancer, *Clin. Cancer Res.* 15 (2009) 2291e2301.
121. A. Ayyanan, G. Civenni, L. Ciarloni, C. Morel, N. Mueller, K. Lefort, Mandinova, W. Raffoul, M. Fiche, G.P. Dotto, C. Briskin, Increased Wnt signaling triggers oncogenic conversion of human breast epithelial cells by a Notch-dependent mechanism, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103 (2006) 3799-3804.
122. Augustyn A, Borromeo M, Wang T, Fujimoto J, Shao C, Dospoy PD, et al. ASCL1 is a lineage oncogene providing therapeutic targets for high-grade neuroendocrine lung cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(41):14788–93.
123. Furuta M, Kikuchi H, Shoji T, Takashima Y, Kikuchi E, Kikuchi J, et al. DLL3 regulates the migration and invasion of small cell lung cancer by modulating snail. *Cancer Sci.* 2019;110(5):1599–608.
124. Tanaka K, Isse K, Fujihira T, Takenoyama M, Saunders L, Bheddah S, et al. Prevalence of Delta-like protein 3 expression in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018;115:116–20.
125. Sharma SK, Pourat J, Abdel-Atti D, Carlin SD, Piersigilli A, Bankovich AJ, et al. Noninvasive interrogation of DLL3 expression in metastatic small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2017;77(14):3931–41.
126. Konstantakou EG, Velentzas AD, Anagnostopoulos AK, Litou ZI, Konstandi OA, Giannopoulou AF, et al. Deep-proteome mapping of WM-266-4 human metastatic melanoma cells: from oncogenic addiction to druggable targets. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171512.
127. Spino M, Kurz SC, Chiriboga L, Serrano J, Zeck B, Sen N, et al. Cell surface notch ligand DLL3 is a therapeutic target in isocitrate dehydrogenase mutant glioma. *Clin Cancer Res.* 2018;25(4):1261–71.

128. Koshkin VS, Garcia JA, Reynolds J, Elson P, Magi-Galluzzi C, McKenney JK, et al. Transcriptomic and protein analysis of small-cell bladder cancer (SCBC) identifies prognostic biomarkers and DLL3 as a relevant therapeutic target. *Clin Cancer Res.* 2019;25(1):210–21.
129. Puca L, Sailer V, Gayvert K, Isse K, Sigouros M, Nanus DM, et al. Rovalpituzumab tesirine (Rova-T) as a therapeutic agent for neuroendocrine prostate cancer (NEPC). *J Clin Oncol.* 2017;35(15_suppl):5029.
130. George J, Walter V, Peifer M, Alexandrov LB, Seidel D, Leenders F, et al. Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors. *Nat Commun.* 2018;9(1):1048.
131. Giffin M, Cooke K, Lobenhofer E, Friedrich M, Raum T, Coxon A. P3.12-03 targeting DLL3 with AMG 757, a BiTE® antibody construct, and AMG 119, a CAR-T, for the treatment of SCLC. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):S971.
132. C.M. Rudin, M.C. Pietanza, T.M. Bauer, et al., Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study, *Lancet Oncol.* 18 (2017) 42–51.
133. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, Aujay MA, Bheddah S, Black K, Desai R, Escarpe PA, Hampl J, Laysang A, et al: A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med* 7:302ra136, 2015.
134. Welte J, Rodrigues DN, Sharp A, Sun S, Lorente D, Riisnaes R, Figueiredo I, Zafeiriou Z, Rescigno P, de Bono JS and Plymate SR: Analytical validation and clinical qualification of a new immunohistochemical assay for androgen receptor splice variant-7 protein expression in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 70: 599-608, 2016.
135. Pokharel K, Gilbar P, and Sorour N (2015). Case Report: Small-cell lung cancer in a young, female, never-smoker. *Lung Cancer Manage* 4(4), 159–162

136. Hirsch FR, Suda K, Wiens J, Bunn PA Jr. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 2016; 388(10048):1012–24.
137. Powell HA, Tata LJ, Baldwin DR, Potter VA, Stanley RA, Khakwani A, et al. Treatment decisions and survival for people with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(4):908–15
138. Jiang T, Collins BJ, Jin N, et al. Achaete-scute complex homologue 1 regulates tumor-initiating capacity in human small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2009;69:845–54.
139. M. Saito, K. Saito, K. Shiraishi, D. Maeda, H. Suzuki, Y. Minamiya, K. Kono, T. Kohno, A. Goto, Identification of candidate responders for anti-PD-L1/PD-1 immunotherapy, Rova-T therapy, or EZH2 inhibitory therapy in small-cell lung cancer. *Mol. Clin.Oncol*. 8, 310–314 (2017)
140. Hao Xiea, Jennifer M. Bolandb, Joseph J. Maleszewskib, Marie Christine Aubryb, Eunhee S. Yib, Sarah M. Jenkinsc, Justin W. Koepplinb, Simone B S P Terrab, Aaron S. Mansfielda, Anja C. Rodenb,*Expression of delta-like protein 3 is reproducibly present in a subset of small cell lung carcinomas and pulmonary carcinoid tumors*, *Lung Cancer* 135 (2019) 73–79
141. LI-XU YAN¹, YAN-HUI LIU¹, ZHI LI¹, DONG-LAN LUO¹, YU-FA LI¹, JING-HAI YAN¹, JIA-TAO ZHANG², CHAO LIU¹, XUN-HUA LIU¹ and JIAO HE¹, Prognostic value of delta-like protein 3 combined with thyroid transcription factor-1 in small-cell lung cancer, *ONCOLOGY LETTERS* 1 2254 8: 2254-2261, 2019
142. Liu Y, Yan L, He J, et al. The correlation of DLL3 expression with high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma clinicopathologic features and prognose. *J Thorac Oncol*. 2017;12(Suppl 2):S1736. doi:10.1016/j.jtho.2017.09.304
143. J. Wang, K. Zhang, Z. Liu, T. Wang, F. Shi, Y. Zhang, J. Su, Y. Jia, Upregulated dotalike protein 3 expression is a diagnostic and prognostic marker in endometrial cancer: a retrospective study, *Medicine (Baltimore)* 97 (2018) e13442.

144. Z.Y. Liu, T. Wu, Q. Li, et al., Notch signaling components: diverging prognostic indicators in lung adenocarcinoma, *Medicine (Baltimore)* 95 (2016) e3715.
145. Koshkin VS, Reynolds J, Elson P, et al. Molecular profiling of small cell bladder cancer (SCBC) to reveal gene expression determinants of an aggressive phenotype. *J Clin Oncol.* 2017;35:Abstrnr 4529. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4529



10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2018

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
TELEFON	0 (242) 249 69 54
FAKS	0 (242) 249 69 03
E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Sema SEZGİN GÖKSU
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Küçük Hücreli Akciğer Hastalarında, DLL-3(Delta Like-3)*'ün Prognoz, Klinik Parametreler ve Tedavi Yanıtı ile İlişkisi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 168
	Tarih: 07.03.2018
Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

ASLININ AYNISIDIR

Mehmet ATEŞ
A.U.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sekreteri

Yrd.Doç.Dr.M. Levent ÖZGONUL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye

Prof.Dr.Oğuz KÖRGEN
Üye

Doç.Dr.Bahadır NUR
Üye

Murat CANPOLAT
Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

B. Karlı
Prof.Dr.Bilge KARSLI
Üye

Doç.Dr.Gülüm Öge BAYSAL
Doç.Dr.Gülüm Öge BAYSAL
Üye

Yrd.Doç.Dr. Mehtap TÜRKAY
Yrd.Doç.Dr. Mehtap TÜRKAY
Üye

Prof.Dr.Arzu TAŞATARGİL
Prof.Dr.Arzu TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Dilara İNAN
Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Av.Mustafa AÇIKEL
Av.Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)