

# DÜŞÜK DOZ BT VE MOLEKÜLER BELİRTEÇLER İLE AKCİĞER KANSER TARAMASI

Giulia Veronesi<sup>1</sup>, Fabrizio Bianchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Thoracic Surgery, European Institute of Oncology, Milan, Italy

<sup>2</sup>Program of Molecular Medicine, Department of Experimental Oncology, European Institute of Oncology, Milan, Italy

e-posta: giulia.veronesi@ieo.it

Çeviri: İlknur Başıyigit

e-posta: ilknur.basyigit@gmail.com

doi:10.5152/tcb.2012.XX

## Özet

Amerika'da Ulusal Akciğer Tarama Çalışması düşük doz tomografinin (LDCT) akciğer filmine kıyasla akciğer kanseri mortalitesini belirgin olarak azalttığını göstermiştir. LDCT taramasının yararını doğrulamak amacıyla Avrupa'da birkaç randomize kontrollü çalışma devam etmektedir. Bunların en büyüğü olan Hollanda-Belçika NELSON çalışması, yüksek risk taşıyan LDCT taraması ile tarama yapılmayan 15,422 kişiyi kapsamaktadır. NELSON çalışmasının mortalite verileri henüz hazır değildir, fakat çalışma, büyümenin volüm-temelli belirlenmesinin iki boyutlu görsel değerlendirmeye göre daha güvenilir olduğunu göstermiştir. Yarı-otomatik volüm-temelli büyüme değerlendirmesi sıklıkla kullanılmaktadır fakat sıklıkla görsel değerlendirme ile tamamlanması gerekmektedir. İtalyan DANTE çalışmasının ön değerlendirmesi ve Danimarka DLCST çalışmasının sonuçları da yakınlarda yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda ilerlemiş ve ölümcül akciğer kanser sayısı açısından iki kol arasında fark olmadığı gösterilmiş, sonuçta taramanın belirgin bir yararı olmadığı sonucuna varılmıştır. Bir ve iki yıllık tarama sonuçlarını karşılaştıran İtalyan Mild çalışmasında (2208 kişi taranmış) bir ve iki yıl tarama intervalleri karşılaştırılmış: ön değerlendirme sonuçları ise (kişisel iletişimle öğrenilen) iki yıllık takibi desteklemektedir. Danimarka DLCST çalışması taramanın bireylerin yaşam kalitesi ve sigara içme davranışlarına etkisini araştırmış, sigara bırakma açısından sadece taramanın yararı olmadığı ve etkili sigara bırakırma girişimlerinin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır; bununla birlikte BT taramasının aleyhinde olanların iddia ettiği gibi taramanın sigara içmeye devam etmeyi de kolaylaştırmadığı belirlenmiştir. İtalyan Cosmos çalışması (5203 kişi taranmış) invaziv olmayan tanısal bir algoritma ile nodül takibinde PET-BT değerlendirmesinin yararını ikna edici sonuçlarla ortaya koymuştur. Cosmos verileri akciğer kanseri için kişisel risk belirteçlerini oluşturmakta kullanılmıştır. Bu başlangıç değerlendirmesinden sonra katılımcıların güvenilir şekilde sınıflandırılmalarını sağlayarak düşük riskli kişilerde tarama sıklığını azaltabilir. Ek olarak, Cosmos verileri erken akciğer kanseri belirteci olarak ilk basamak taramada kullanıma olasılığı olan, duyarlı ve özgül serum mikroRNA belirlenmesine katkıda bulunmuştur. Akciğer kanseri taraması halen karmaşık ve tartışmalı bir konu olsa da, akciğer kanseri mortalitesini azaltmakta umut vadeden bir araç gibi görünmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer kanseri, bilgisayarlı tomografi, tarama, cerrahi, mikro RNA

## Epidemiyoloji ve Akciğer Filmi/Düşük Doz BT ile Önceki Deneyimler (LDCT)

Akciğer kanseri tüm dünyada ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir ve her geçen yıl görülme sıklığı gelişmekte olan ülkelerde ve kadınlarda artmaya devam etmektedir (1, 2). Akciğer kanseri mortalitesinin yüksek olması, çoğu hastada oldukça geç tanınmasına neden olan intrinsik biyolojik agresivitesi ve erken tarama programlarının yokluğu ile de ilişkilidir (3). Akciğer kanserinde kür şansının tanı anındaki evre ile

ilişkili olduğu (4) ve tütün kullanımı nedeniyle yüksek riskli bir hedef popülasyon olduğu bilinmektedir (5). Bu nedenle tanının mümkün olduğunca erken konulması için yoğun çaba harcanmalıdır.

Yetmişli yılların sonu ve 80'lerin başında yapılan akciğer filmi ile tarama çalışmalarında, daha fazla sayıda ve daha erken evrede kanser tespit edilmesine ve radikal rezeksiyon sayılarında artış bulunmasına rağmen tarama grubu ile gözlem grubu karşılaştırıldığında akciğer kanseri mortalitesinde azalma gösterilememiş-

tir (6-8). Tarama grubundaki kanser vakalarının çokluğu, hastanın hayatı boyunca semptom vermeyecek veya hastanın ölümüne neden olmayacak kanserlere dahi tanı konmasına bağlanmıştır (9). Bununla birlikte tedavi edilmemiş, tarama ile tespit edilen küçük kanserlerdeki yüksek mortalite oranları, akciğer kanseri taramasında aşırı-tanı (overdiagnosis) hipotezine karşı en önemli klinik kanıtı oluşturmaktadır (10, 11). Aşırı-tanı hipotezine karşı moleküler kanıtlar ise şöyle sıralanabilir; erken evrede tespit edilse bile, tarama ile tanı konan kanserlerin çoğunda belirgin kromozom anomalisi izlenmesi (12), tarama yapılan ve yapılmayan adenokanserlerde K-ras mutasyonu sıklığının benzer olması ve ağır sigara içicilerinde tarama ile bulunan erken akciğer kanserlerinin semptomatik kanserlere göre benzer gen ekspresyon profiline (cDNA microarray) sahip olmaları (13).

Doksanlı yılların sonunda yayınlanan ve LDCT taramasının akciğer filmine üstün olduğunu gösteren ELCAP raporu sayesinde akciğer kanseri tarama çalışmalarına tekrar ilgi artmıştır. Bizim çalışmamızda dahil olmak üzere LDCT ile akciğer kanserinin erken tanısını araştıran pek çok tek kollu veya randomize çalışma, bu yöntemin düşük radyasyon maruziyeti, düşük maliyet, birkaç dakikalık tetkik süresi ve kontrastsız inceleme yapılarak birkaç milimetre boyutlu nodüllerin tanısında ne kadar duyarlı bir araç olduğunu göstermiştir (14-18).

### Mortalitede Azalma

Tarama ile tespit edilen akciğer kanserlerinin uzun dönem takip sonuçları ile ilgili ilk değerlendirme, I-ELCAP çalışmasının 10 yıllık sağ kalım sonuçları olarak 2006'da yayınlanmıştır (19). Toplam 31,567 kişide bazal LDCT taraması yapılmış, 27,456 kişi ise 7-18 ay sonra tekrar tetkik edilmiştir. Tanı konan 484 kanser hastasının %85'ini evre 1 vakalar oluşturmaktaydı. Bu evredeki hastalar için tahmini 10 yıllık sağ kalım %88, rezeksiyon yapılan 301 hastada ise 10 yıllık sağ kalım %92 olarak bulunmuştur. Böylece, genellikle sunulan 5 yıllık sağ kalım oranlarının tersine (rezeke edilen evre 1 akciğer kanserleri için ortalama %70) ilk defa akciğer kanserinde uzun dönem sağ kalım rapor edilmiştir (19).

Akciğer kanseri taramasının mortaliteye etkisi konusundaki tartışmalı konulara, geniş randomize bir çalışma olan ve 2011'de yayınlanan Ulusal Akciğer Tarama Çalışmasının (NLST) sonuçları önemli bir katkı sağlamıştır (20). NLST çalışmasında, akciğer kanseri açısından yüksek risk taşıyan 53,454 kişi (55 yaş üstü; 30 paket-yıldan fazla sigara öyküsü olan) yılda üç kez LDCT veya akciğer filmi ile tarama yapılmak üzere randomize edilmiştir. Akciğer kanseri sıklığı, LDCT

grubunda yılda 100,000 kişi başına 645 (1060 kanser) iken akciğer filmi grubunda yılda 100,000 kişi başına 572 (941 kanser) bulunmuştur. LDCT grubunda yılda 100,000 kişi başına 247 akciğer kanseri ölümü, akciğer filmi grubunda ise yılda 100,000 kişi başına 309 ölüm tespit edilmiştir. LDCT grubunda akciğer kanseri mortalite azalması %20 olarak bulunmuştur (%95 CI, 6.8-26.7; p=0.004). Herhangi bir nedenle ölüm oranı %6.7 (%95 CI 1.2-13.6; p=0.02) olup LDCT grubunda akciğer filmi grubundan daha düşük bulunmuştur. Yazarlar bu bulgularla, LDCT ile taramanın akciğer kanseri mortalitesini azalttığı sonucuna varmıştır.

Tek kol çalışmalarının sonuçlarını içeren diğer yayınlar da hastalığa özgü mortalite oranlarında azalma öngörmüş veya göstermiştir: McMahan ve arkadaşları %28, Chien ve arkadaşları %23, bizim çalışmamız %40 ve ELCAP çalışması %35-50 mortalite azalması rapor etmiştir (21-24). Son zamanlardaki deneyimler, mortalite azalmasının başlangıçtan 4-5 yıl sonra belirgin hale geldiğini ve tarama sonlandırılırsa ölüm oranlarının tarama yapılmamış gruptakine benzer şekilde arttığını göstermektedir. Bizim mortalite çalışmamızda, tarama yapılan popülasyonda öngörülen %40 mortalite azalması, yaş ve cinsiyeti benzer olan Amerikalı sigara içicilerde beklenen ölüm oranlarına göre hesaplanmıştır (23).

Bu bulguların aksine, Avrupa'da yapılan bazı randomize çalışmalar taramanın mortaliteyi azaltmakta yararlı olduğunu desteklememiştir.

DANTE çalışması, üç yıllık mortalite analizlerinin yayınlayan ilk randomize çalışmadır (25). Tarama yapılan grupta mortalite azalması bulunmamıştır. Çalışma dizaynı tüm bireylere akciğer filmi çekildikten sonra LDCT grubu veya gözlem grubu (tarama yapılmayan) olarak randomizasyonun yapılması şeklinde olup diğer randomize çalışmalardan farklıdır. Çalışmaya sadece erkekler dahil edilmiştir. Beş yıl kadar bir sürede toplam 2,472 kişi randomize edilmiştir (1,276 tarama grubu, 1,196 gözlem grubu). Bazal akciğer kanseri bulunma oranı gözlem grubunda %0.67 olup 8 hastanın 4'ü (%50) evre 1 vakalardır; tarama kolunda ise oran %2.19 bulunmuş ve 16/28 hasta evre 1'de tanı almıştır. İki koldaki evre dağılımının birbirine yakın olması dikkat çekicidir. Bunun bazal akciğer filmi taraması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca tarama kolunda akciğer kanseri tespit oranlarının diğer birçok seriden daha yüksek olduğu da dikkat çekmektedir, bu bulgunun ortalama yaşın yüksek olmasına (64 yaş) ve sigara paket-yıl sayılarının fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Torakotomilerin %18.7'si benign lezyonlara yapılmıştır. DANTE çalışmasında tespit ettiğimiz bazı zayıf yönler, yazarların

da ifade ettiği gibi takip süresinin kısa olması (ortalama 34 ay, vakaların sadece %6.5'i beş yılın üstünde) ve mortalite azalmasının 6 yıldan önce belirgin olma olasılığının düşük olması şeklinde sıralanabilir (26). Buna ek olarak DANTE çalışmasında bazı farklılıklar da mevcuttur; tarama kolunda evre 1'de tanı alan ve rezektabl olan vakaların sayısı diğer çalışmalardan daha düşük bulunmuştur (evre 1 vaka oranı %55'e karşılık diğer non-randomize çalışmalarda %74 ve %85 (27-29) ve rezektabl vaka oranı sırasıyla %65'e karşılık %89 ve %85); ayrıca tarama kolunda ileri evre vaka oranları da diğer tek kollu LDCT tarama çalışmalarından daha fazladır. Son olarak akciğer kanserine spesifik mortalite de yüksektir: DANTE tarama kolunda 20/60 (%33) ölüm izlenirken I-ELCAP çalışmasında bu oran %15'tir.

Danimarka çalışması (30) ve İtalyan Mild çalışması (31) ise tarama kolunda kontrol grubuna göre akciğer kanseri taramasının yararını gösterememiştir. Özellikle Danimarka çalışmasında (30), tarama grubunda daha fazla akciğer kanseri tespit edilmiş (69'a karşılık 24,  $p < 0.001$ ) ve büyük çoğunluğu erken evrelerde bulunmuş (48'e karşılık 21 evre I-IIB küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) ve sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC),  $p = 0.002$ ), oysa ileri evre akciğer kanseri sıklıkları benzer bulunmuştur (21'e karşılık 16 evre IIIA-IV NSCLC ve ileri evre SCLC,  $p = 0.509$ ). Çalışmanın sonunda, tarama kolunda 61 kişi, kontrol grubunda ise 42 kişi ölmüş ( $p = 0.059$ ), bu ölümlerin sırasıyla 15 ve 11'i akciğer kanseri nedeniyle olmuştur ( $p = 0.428$ ).

Mild çalışması (31) 1723 kontrol grubu, 1186 iki yılda bir ve 1190 yıllık LDCT tarama kolu olmak üzere toplam 4099 kişi içermektedir. Akciğer kanseri mortalitesi açısından bu üç grupta fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, üç grup arasında yaş, cinsiyet, takip süresi, sigara öyküsü ve FEV<sub>1</sub> değerleri açısından benzer bir dağılım olmaması bu çalışmanın önemli bir kısıtlaması olarak düşünülmektedir.

### Tanısal Protokol

LDCT ile akciğer kanseri taraması ile ilgili en önemli eleştirilerden biri kalsifikasyon göstermeyen akciğer nodülü oranlarındaki artıştır (28, 29). Tanısal algoritmalar, tarama yapılan hastada gereksiz invazif girişimler ve aşırı tedaviye maruz bırakan invazif tanısal çalışmalar ile yalancı negatiflik ve gecikmiş tanı riskinde artışa neden olabilecek yetersiz gözlem arasındaki dengeyi bulmayı amaçlamaktadır. Küçük nodüllere tanısal yaklaşım için protokol önerileri mevcuttur (27-29, 32-34).

Birçok tarama programı BT'de pozitif ve negatif nodüller için sınır değeri 5 mm olarak almıştır (27). NLST çalışması 4 mm eşik değer olarak belirlemiş, bu değer altında herhangi bir takibin gerekli olmadığını belirtmiştir (20). Diğer araştırmacılar, nodül çapından çok volümünün alınması gerektiğini, böylelikle nodül büyümesinin daha güvenilir bir şekilde değerlendirilebileceğini ileri sürmektedir (35, 36). COSMOS çalışması, kalsifiye olmayan nodüller için 5 mm sınır değeri kabul etmiş, bunun üzerinde kısa dönem ek takip gerektiğini ifade etmiştir. Tekrar değerlendirme oranları bazal inceleme için %10'un altında iken, takip eden tarama dönemlerinde %5-6 arasında bulunmuştur (27).

NELSON çalışması volüm değerlendirmesini benimsemiş 50 mm<sup>3</sup>'den küçük (4.6 mm) nodüller negatif, 500 mm<sup>3</sup>'den büyük (>9.8 mm) nodüller pozitif, 50-500 mm<sup>3</sup> arasında olanlar ise şüpheli nodül olarak tanımlamıştır (35). Şüpheli nodüller üç ay sonra tekrar LDCT tetkikine alınarak, volüm ikiye katlanma süresine (doubling time) göre ya daha ileri araştırma yapılmış veya sadece takibe alınmıştır. Bu iki basamaklı yaklaşım kullanıldığında, NELSON çalışmasındaki nodüllerin %2.6'sı başlangıç aşamasında pozitif kabul edilmiş ve bu pozitif nodüllerde oldukça yüksek oranda akciğer kanseri gelişimi görülmüştür. Bununla birlikte, buzlu cam nodülleri yavaş büyüyebildikleri için önemli bir sorun oluşturmaktadır. Danimarka grubunun 2011 yılında yayınladığı çalışma, volüm ikiye katlanma süresi ile pozitron emisyon tomografisi (PET) sonuçlarının birlikte kullanılmasının malignite için en iyi belirteç olduğunu ileri sürmüştür (36).

COSMOS çalışması için tarafımızca hazırlanan standardize tanısal protokol, zaman içerisinde deneyimlerimizin artması ile modifiye edilmiştir (27). Beş yılın sonunda bu protokol ile yüksek oranda uyum tespit edilmiş (%82) ve BT taramasından sonra sadece olguların %8'inde ileri incelemeye ihtiyaç duyulmuştur ki bu oran, BT kolundaki vakaların %24'ünün ileri incelemeye alındığı NLST çalışmasından da düşüktür (16, 20, 32). Beş yıllık çalışma süresince COSMOS katılımcılarından 34'üne (şüpheli nodüllerin %15'i) benign hastalık nedeniyle cerrahi biyopsi uygulanmıştır. Bu açıdan bakıldığında, oran COSMOS çalışmasının standart cerrahi prosedür uygulanarak sürdürüldüğü Göğüs Cerrahisi bölümünde daha yüksektir.

Tarama sırasında tespit edilen şüpheli nodüllerin, özellikle solid yapıda ve 10 mm veya daha büyük çapı olanların ileri incelemesinde PET-BT yararlı olabilir. COSMOS çalışmasında cerrahi biyopsi ile tespit edilen 58 akciğer kanserinin 51'i PET pozitif (standart

uptake değeri >2.0), 7'si ise PET negatif bulunmuştur (37). Duyarlılık toplamda %88, 10 mm veya daha büyük çaplı solid nodüller için ise %100 olarak hesaplanmıştır. Cerrahi biyopsi ile benign hastalık tespit edilen 8 kişinin 6'sında PET-BT pozitif, 2'sinde ise negatif bulunmuştur. Bu bulgularla PET-BT tetkikinin tarama sırasında şüpheli bulunan nodüllerin ileri incelemesinde invazif girişimlere önemli bir alternatif oluşturduğu ve <10 mm nodüllerin değerlendirilmesinde standard uptake değeri pozitiflik sınırının >1.5 olarak alınmasının yararlı olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, bizim çalışmamızda başlangıçta tespit ettiğimiz nodüller arasında küçük çaplı lezyonların ve buzlu cam nodülü sayısının fazla olması nedeniyle PET-BT duyarlılığı daha düşük bulunmuş olup bu tetkikin yararlılığı hakkında şüphe duyulmasına neden olmuştur (yayınlanmamış veri).

IASCLC Tarama Çalıştay Rehberleri şüpheli nodüllerde BT eşliğinde biyopsi önermektedir çünkü vakaların çoğunda cerrahi girişim kararını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (38). ELCAP grubu, BT eşliğinde biyopsi ile 8 mm'den küçük nodüllerde sonuçları çok iyi olmasa da oldukça yüksek tanılabilir başarı rapor etmiştir (duyarlılık %82, tanılabilir doğruluk %88) (24). Bununla birlikte BT eşliğinde biyopsinin işlemi yapan kişiye bağlı olduğu ve tarama ile tespit edilen nodüllerde endobronşiyal ultrason (EBUS), elektromanyetik navigasyon (EMN) ve minimal invazif cerrahi girişimler gibi yöntemlerin de tanılabilir başarıyı artırmak için kullanılması gerektiği unutulmamalıdır.

### Rehberler

NCCN Akciğer Kanseri Tarama Paneli 2011 yılında yeni bir tarama rehberi yayınlamıştır (39). Bu rehber, LDCT taramasını özellikle 55 yaş üstü ve 30 paket-yıldan fazla sigara içme öyküsü olan ağır sigara içicilerde önermektedir (39). Sigara içenlerin her zaman sigarayı bırakmak konusunda cesaretlendirilmeleri gerektiği de önerilmektedir. Buna ek olarak, nodüllerin değerlendirilmesi ve takibinde rehberler sunulmuş ve taramanın riskleri ve yararları doğru bir şekilde ortaya konmuştur.

Yakın zamanda, American College of Chest Physicians (Amerikan Göğüs Hekimleri Okulu) ve American Society of Clinical Oncology (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği) gibi prestijli dernekler de LDCT taraması ile ilgili öneriler yayınlamıştır. Özellikle, 55-74 yaşları arasında sigara öyküsü 30 paket-yıl veya üzerinde olup halen devam eden veya son 15 yıl içerisinde bırakmış olan kişilere hiç tarama yapmama veya akciğer filmi ile yıllık taramaya göre yıllık LDCT taraması önerilmesi gerektiği, ancak NLST katılımcılarında olduğu gibi kapsamlı bakım olanaklarının sağlandığı durumlarda bu önerinin geçerli olduğu belirtilmiştir (kanıt düzeyi 2B) (40).

### Akciğer Kanserinin Erken Tanısında Moleküler Belirteçler

LDCT ile akciğer kanseri taraması halen karmaşık ve tartışmalı bir konudur; özellikle taramanın olası zararları ve sonuçların genelleştirilmesi konusunda netlik bulunmamaktadır. Akciğer kanseri varlığını saptayabilecek bir kan testinin geliştirilmesi, büyük çaplı akciğer kanseri taraması için temel oluşturabilir. Son yıllarda yapılan bir kaç çalışma akciğer kanserinin tespitinde kullanılacak serum veya plazma belirteci tanımlamaya çalışmıştır. Bazı çalışmalar, p53, NY-ESO-1, CAGE, GBU 4-5, Annexin veya SOX2 gibi tümörle ilişkili antijenlerin (TAA) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile tespit edilmesi üzerine yoğunlaşmış ve oldukça yüksek oranlarda özgüllük saptanmış fakat duyarlılık düşük bulunmuştur (duyarlılık %40, özgüllük %90) (41). Diğerleri ise metastatik tümürlü hastalarda kanda bulunan kanser hücrelerinin tespitine odaklanmıştır (42). Bu testler, kanser hücrelerinin tespitinde %100'e yakın duyarlılık ve özgüllükte bulunmuş, bu nedenle hastalığın erken dönemlerinde bu testin uygulanabilirliğini araştırarak gelecek çalışmalar için zemin oluşturmuştur (43).

Son zamanlarda, bazı araştırmacılar semptomatik akciğer kanserini hatta daha da önemlisi LDCT ile tespit edilen asemptomatik akciğer kanserini kesin olarak saptayan bir grup mikroRNA (miRNA) tanımlamıştır (44-50). MiRNA'lar, hücre başkalaşımı, çoğalması ve apoptozunun düzenlenmesinde rol oynayan RNA etkileşim yolunda, endojen tetikleyici olarak görev yapan küçük (ortalama 22 nt) kodlanmamış RNA parçacıklarıdır (51-53). Buna ek olarak miRNA'lar oldukça umut verici tümör belirteçleridir çünkü i) ekspresyonları insanlardaki kanserlerde dokuya ve kansere spesifik bir şekilde dereğüle olur (51), ii) endojen RNase aktivitesinden korundukları için insan plazmasında oldukça stabil bir şekilde kalabilirler (52).

Bu nedenlerle kanda sirküle eden miRNA'ların tespiti, kanserin erken teşhisinde LDCT taramasına güvenilir bir alternatif olabilir. Başka bir yerde ayrıntıları sunulan bir dizi deneyde (48) bizim çalışma grubumuz, tekmerkezli geniş gözlem çalışması katılımcılarının (COSMOS çalışması) serumlarında gerçek zamanlı PCR (Real-Time PCR) tetkikini kullanarak miRNA profillerinin ekspresyonunu tespit etmişlerdir (27). Gerçek zamanlı PCR ile tespit edilen 147 miRNA'nın 34 tanesi LDCT ile saptanan asemptomatik akciğer adenokarsinomunda normal serum ile karşılaştırıldığında farklı ekspresyon göstermiştir. Bizim tarafımızdan, bu 34 miRNA ekspresyon seviyelerinin ağırlıklı lineer kombinasyonu temel alınarak çok değişkenli risk öngörme algoritması oluşturuldu. Bu algoritma LDCT ile tespit edilen asemptomatik akciğer kanserli hastalardan oluşan bağımsız kohort içerisinde test edildiğinde toplam doğruluk oranı

%80 bulundu (duyarlılık %71, özgüllük %90). Dahası bizim çalışmamız, miRNA testinin LDCT ile taranan benign nodülleri malign hastalıktan ayırt edilebileceğini gösterdi. Bu bulgu testin özgüllüğünü göstermekte ve klinikte kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Prosedürün basitliği (minimal invazif bir yöntem ve <1 mL serum gerektiriyor) ve görece düşük maliyeti (standart gerçek zamanlı PCR temel alındığında) popülasyonların tarama testlerine uyumunu kolaylaştırabilir ve bu testin klinikte LDCT de dahil olmak üzere daha ileri incelemeden yarar görece yüksek riskli bireylerin saptanmasında kullanılabilir. Yakın zamanda İtalya’da, bir yıl boyunca 5 İtalyan hastanesinde 10000 yüksek riskli bireyi kapsayacak ve “ilk basamak tarama testi” olarak LDCT ile miRNA testini karşılaştıracak çok merkezli prospektif bir çalışma tarafımızdan başlatılmıştır (Cosmos II).

Son olarak, kanda dolaşan miRNA’ların kaynağı ve onların biyolojik fonksiyonları kritik önemi olan bir konudur. MiRNA’lar eksozom olarak adlandırılan küçük membran veziküllerinde (50-90 nm) bulunmakta ve multivesiküler cisimciklerin plazma membranı ile birleşmesi üzerine ekstraselüler alana aktif olarak salınılmaktadırlar (52). Dikkat çekici bir şekilde, tümör hücreleri immün hücreler ile eksozomlar üzerinden etkileşerek immün supresyona neden olmaktadır (53, 54). Akciğer kanseri hücrelerinin, eksozomlar içerisinde bulunan miRNA’lar üzerinden immün sistem hücreleri de dahil olmak üzere çevredeki hücrelerin ekspresyon şeklini değiştirerek tümör mikro çevresini yeniden programladığı hipotezini ortaya atmak oldukça çekici görünmektedir. Şüphesiz, gelecek çalışmalar kanda dolaşan miRNA’ların biyolojik fonksiyonlarını ve eğer varsa kanser progresyonu üzerine etkilerini daha net ortaya koyacaktır. Bu çalışmalar, araştırmacıların akciğer kanseri tedavisinde tamamen yeni yöntemler geliştirmesini sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90. [\[CrossRef\]](#)
- Enstrom JE, Heath CW Jr. Smoking cessation and mortality trends among 118,000 Californians, 1960-1997. *Epidemiology* 1999;10:500-12. [\[CrossRef\]](#)
- NCI: SEER Cancer Statistics Review, 1996-2002.
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7. [\[CrossRef\]](#)
- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21-49. [\[CrossRef\]](#)
- Tockman M. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the John Hopkins study. *Chest* 1986;89:325. [\[CrossRef\]](#)
- Fontana RS, Sanderson DR, Taylor, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:561-5.
- Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984;86:44-53. [\[CrossRef\]](#)
- Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991;67(4 suppl):1155-64. [\[CrossRef\]](#)
- Sobue T, Suzuki T, Naruke T. A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. Japanese Lung-Cancer-Screening Research Group. *Int J Cancer* 1992;50:230-7. [\[CrossRef\]](#)
- Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Implications for screening. *Chest* 1992;101:1013-8. [\[CrossRef\]](#)
- Belloni E, Veronesi G, Micucci C, et al. Genomic characterization of asymptomatic CT-detected lung cancers. *Oncogene*. 2010 Oct 25.
- Bianchi F, Hu J, Pelosi G, et al. Lung cancers detected by screening with spiral computed tomography have a malignant phenotype when analyzed by cDNA microarray. *Clin Cancer Res* 2004 Sep 15;10(18 Pt 1):6023-8. [\[CrossRef\]](#)
- Mulshine JL, Sullivan DC. Clinical practice. Lung cancer screening. *Engl J Med* 2005; 30:352:2714-20. [\[CrossRef\]](#)
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105. [\[CrossRef\]](#)
- Diederich S, Thomas M, Semik M, et al. Screening for early lung cancer with low dose spiral computed tomography: results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers. *Eur Radiol* 2004;14:691-702. [\[CrossRef\]](#)
- Sone S, Li F, Yang ZG, et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population screening using spiral CT. *Br J Radiol* 2000;73:137-45.
- Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung Cancer screening with CT: Mayo Clinic Experience. *Radiology* 2003;226:756-61. [\[CrossRef\]](#)
- International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with clinical stage I lung cancer diagnosed by computed tomography screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1763-71. [\[CrossRef\]](#)
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409. [\[CrossRef\]](#)
- McMahon PM, Kong CY, Johnson BE, et al. Estimating Long-term Effectiveness of Lung Cancer Screening in the Mayo CT Screening Study. *Radiology* 2008;248:278-87. [\[CrossRef\]](#)
- Chien CR, Chen TH. Mean sojourn time and effectiveness of mortality reduction for lung cancer screening with computed tomography. *Int J Cancer* 2008;122:2594-9. [\[CrossRef\]](#)
- Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L, et al. Long-term outcomes of a pilot CT screening for lung cancer. *Ecan-dermedicalscience* 2010;4:186.
- Henschke CI, Boffetta P, Gorlova O, et al. Assessment of lung-cancer mortality reduction from CT Screening. *Lung Cancer* 2011;71:328-32. [\[CrossRef\]](#)
- Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomogra-

- phy: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:445-53. [\[CrossRef\]](#)
26. Veronesi G, Maisonneuve P, De Pas TM, et al. Does lung cancer screening with LDCT remain promising despite disappointing DANTE results? *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:720-1.
  27. Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung Cancer*. 2008;61:340-9. [\[CrossRef\]](#)
  28. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259-65. [\[CrossRef\]](#)
  29. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004;231:164-8. [\[CrossRef\]](#)
  30. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67:296-301. [\[CrossRef\]](#)
  31. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308-15. [\[CrossRef\]](#)
  32. Sone S, Nakayama T, Honda T, et al. Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2007;58:329-41. [\[CrossRef\]](#)
  33. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237:395-400. [\[CrossRef\]](#)
  34. Bellomi M, Veronesi G, Rampinelli C, et al. Evolution of lung nodules  $<or = 5$  mm detected with LDCT in asymptomatic smokers. *Br J Radiol* 2007;80:708-12. [\[CrossRef\]](#)
  35. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221-9. [\[CrossRef\]](#)
  36. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with LDCT scanning. *Thorax* 2011;66:315-9. [\[CrossRef\]](#)
  37. Veronesi G, Bellomi M, Veronesi U. Role of positron emission tomography scanning in the management of lung nodules detected at baseline computed tomography screening. *Ann Thorac Surg* 2007;84:959-66. [\[CrossRef\]](#)
  38. Field JK, Smith RA, Aberle DR, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report. *J Thorac Oncol* 2012;7:10-9. [\[CrossRef\]](#)
  39. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines Version 1/2012 Lung Cancer Screening.
  40. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307:2418-29.
  41. Boyle P, Chapman CJ, Holdenrieder S, et al. Clinical validation of an autoantibody test for lung cancer. *Ann Oncol* 2011;22:383-9. [\[CrossRef\]](#)
  42. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med* 2008;359:366-77. [\[CrossRef\]](#)
  43. Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, et al. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature* 2007;450:1235-9. [\[CrossRef\]](#)
  44. Foss KM, Sima C, Ugolini D, et al. miR-1254 and miR-574-5p: serum-based microRNA biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:482-8. [\[CrossRef\]](#)
  45. Heegaard NH, Schetter AJ, Welsh JA, et al. Circulating micro-RNA expression profiles in early stage nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer* 2012;130:1378-86. [\[CrossRef\]](#)
  46. Hu Z, Chen X, Zhao Y, et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1721-6. [\[CrossRef\]](#)
  47. Shen J, Todd NW, Zhang H, et al. Plasma microRNAs as potential biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Lab Invest* 2011;91:579-87. [\[CrossRef\]](#)
  48. Bianchi F, Nicassio F, Marzi M, et al. A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high-risk individuals with early stage lung cancer. *EMBO Mol Med* 2011;3:495-503. [\[CrossRef\]](#)
  49. Boeri M, Verri C, Conte D, et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3713-8. [\[CrossRef\]](#)
  50. Lin PY, Yang PC. Circulating miRNA signature for early diagnosis of lung cancer. *EMBO Mol Med* 2011;3:436-7. [\[CrossRef\]](#)
  51. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008;18:997-1006. [\[CrossRef\]](#)
  52. Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007;9:654-9. [\[CrossRef\]](#)
  53. Yu S, Liu C, Su K, et al. Tumor exosomes inhibit differentiation of bone marrow dendritic cells. *J Immunol* 2007;178:6867-75.
  54. Chalmin F, Ladoire S, Mignot G, et al. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest* 2010;120:457-71.