



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**LOKAL İLERİ VE METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KARSİNOMLU HASTALARDA PTEN P53 LKB1 MUTASYON PROFİLİNİN
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE KORELASYONU**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. GAMZE GÖKÖZ DOĞU

DR. PAŞA AKSOY

DENİZLİ-2015



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

LOKAL İLERİ VE METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KARSİNOMLU HASTALARDA PTEN P53 LKB1 MUTASYON PROFİLİNİN
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE KORELASYONU

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. GAMZE GÖKÖZ DOĞU

DR. PAŞA AKSOY

**Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 23.05.2014 tarih ve
2014TPF027 nolu kararı ile desteklenmiştir.**

DENİZLİ - 2015

Doç. Dr. Gamze Gököz Doğu danışmanlığında Dr. Paşa AKSOY tarafından yapılan “Lokal İleri ve Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde p53, PTEN, LKB-1 Mutasyon Profilinin Tedavi Yanıtıyla ve Klinikopatolojik Parametrelerle Korelasyonu” başlıklı tez çalışması 27/07/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Arzu Yaren KÖRÜK

ÜYE

Doç. Dr. Gamze Gököz Doğu

ÜYE

Prof. Dr. Sabri BARUTCA

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

18/11/2015

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekan 9.

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ali Keskin olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma, gerek bu tezin yazılmasında gerek eğitimimin her safhasında rehberlik yapan Doç. Dr. Gamze Gökoğ Doğu'ya teşekkürü borç bilirim.

Bu zorlu süreçte en büyük destekçim olan Dr.Gülşah Efecik başta olmak üzere asistanlık hayatının zorlu safhalarını birlikte atlattığım, tüm çalışmalarımızda karşılıklı saygı ve sevgiyi ön planda tuttuğumuz PAÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları asistanlarına yardımlarından ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan anneme, babama ve beraber büyüdüğüm sevgili kardeşime de teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIII
ÖZET	XIV
SUMMARY	XVI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. AKCİĞER KANSERİ	2
2.1.1.Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji	2
2.1.3.Risk faktörleri	4
2.1.4. Patoloji	9
2.1.4.1. Adenokarsinom.....	10
2.1.4.2. Adenoskuamöz karsinom	11
2.1.4.3. Skuamöz hücreli karsinom.....	11

2.1.4.4. Büyük hücreli karsinom	12
2.1.4.5. Sarkomatoid karsinom	12
2.1.4.6. Nöroendokrin tümörler	12
2.1.4.7. DIPNECH ve Karsinoid tümörletler	13
2.1.5. Evreleme	15
2.1.6. Klinik	18
2.1.6.1. Semptom ve bulgular	18
2.1.6.2. Kanserin intratorasik etkileri	19
2.1.6.3. Toraks dışı metastazlar	20
2.1.6.4. Paraneoplastik sendromlar	20
2.1.7. Tarama	22
2.1.8. Tanı	22
2.1.8.1. Labaratuvar	23
2.1.8.2. Radyografik görüntüleme	23
2.1.8.2.1. Toraks BT	24
2.1.8.2.2. Tüm vücut PET	24
2.1.8.2.3. Girişimsel Tanı Yöntemleri	24
2.1.8.2.3.1. Bronkoskopi	24
2.1.8.2.3.2. EUS-İA	25
2.1.8.2.3.3. Mediastinoskopi	25
2.1.8.2.3.4. Transtorasik İğne Aspirasyonu	25

3.MATERYAL VE METOD	26
3.1. Materyallerin toplanması	26
3.2. DNA izolasyon protokolü	26
3.3. p53 analizi	27
3.4. Pürifikasyon ve sekans işlemi	29
3.5. İstatistiksel analiz	29
4. BULGULAR	30
4.1. Hastaların özellikleri	30
4.2. Mutasyon sıklıkları	32
4.2.1. TP53 Mutasyonu.....	32
4.2.2. LKB-1 Mutasyonu.....	35
4.2.3. PTEN Mutasyonu.....	37
4.3. Sağkalım Analizleri	38
4.3.1. TP53 Mutasyonu Sağkalım Analizi Sonuçları.....	42
4.3.2. LKB-1 Mutasyonu Sağkalım Analizi Sonuçları.....	45
4.3.3. PTEN Mutasyonu Sağkalım Analizi Sonuçları.....	48
5.TARTIŞMA	50
5.1. TP53 Mutasyonu.....	52
5.2.PTEN Mutasyonu	57
5.3. LKB-1 Mutasyonu	61

5.4. Nötrofil- Lenfosit Oranının KHDAK İçin Önemi	62
6. SONUÇLAR	65
KAYNAKLAR.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ADH: Anti diüretik hormon

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AMPK: AMP aktiflenen protein kinaz

BKİ: Beden kitle indeksi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CRP: C reaktif protein

DIPNECH: Diffüz idiopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi

DM: Diabetes mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBUS: Endobronşiyal ultrason

ECOG PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Ölçeği

GS: Genel sağkalım

HPO: Hipertrofik pulmoner osteoartropati

HT: Hipertansiyon

ID4: DNA bağlayıcı inhibitör 4

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KPS: Karnofsky performans skorlaması

LCNEC: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

NLR: Nötrofil – lenfosit oranı

PET: Pozitron Emisyon tomografi

PFS: Progresyonsuz sağ kalım

PI3K: Fosfatidil inozitol3-kinaz

PJS: Peutz-Jeghers Sendromu

PLK2: Polo benzeri kinaz 2

PML: Promiyelositer lösemi

PTEN: Fosfataz ve tensin homolog silinmiş gen

PTHrP: Paratiroid hormon benzeri protein

STK11: Serin treonin kinaz 11

TBİA: Transbronşiyal iğne aspirasyonu

TLR: Trombosit – lenfosit oranı

TTİA: Transtorasik iğne aspirasyonu

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Ecog-Karnofsky Performans Durumu	3
Tablo 2. Akciğer kanserlerinin IASLC/ATS/ERS Akciğer adenokarsinomu sınıflaması modifikasyonunu da içeren WHO patolojik sınıflaması	14
Tablo 3. AJCC 7. Edition (Tnm Evreleme)	15
Tablo 4. p53 ekzonlarının wild tip ve mutant sekanslanan DNA dizileri	27
Tablo 5. p53 sekans primerleri	29
Tablo 6. Çalışma hastalarının sosyodemografik özellikleri	31
Tablo 7. Hastaların p53 mutasyon sıklıkları	33
Tablo 8. Hastaların p53 mutasyonu ile kilo kaybı, LN durumu, metastaz, evre ve sigara kullanımı arasındaki istatistiki analiz sonuçları	34
Tablo 9. Hastaların LKB-1 mutasyon sıklıkları	35
Tablo 10. Hastaların LKB-1 mutasyonu ile kilo kaybı, LN durumu, metastaz, evre ve sigara kullanımı arasındaki istatistiki analiz sonuçları	36
Tablo 11. Hastaların PTEN mutasyon sıklıkları	37
Tablo 12. Hastaların PTEN mutasyonu ile kilo kaybı, LN durumu, metastaz, evre ve sigara kullanımı arasındaki istatistiki analiz sonuçları	38
Tablo 13. Progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler	39
Tablo 14. Genel sağkalımı etkileyen faktörler	40
Tablo 15. Progresyonsuz sağkalımı etkileyen istatistiksel olarak anlamlı faktörler (Kaplan meier)	41
Tablo 16. Genel sağkalımı etkileyen istatistiksel olarak anlamlı faktörler (Kaplan meier)	42

Tablo 17. Progresyonsuz sağ kalımda çoklu değişkenli analiz sonuçları (Cox regresyon analizi)	43
Tablo 18. Genel sağ kalımda çoklu değişkenli analiz sonuçları (Cox regresyon analizi)	43
Tablo 19. p53 mutasyonunun progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerine etkisi (Kaplan meier)	45
Tablo 20. Progresyonsuz sağ kalımda çoklu değişkenli analiz sonuçları	45
Tablo 21. Genel sağ kalımda çoklu değişkenli analiz sonuçları.....	46
Tablo 22: LKB-1 mutasyonunun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi (Kaplan meier).....	46
Tablo 23. Progresyonsuz sağ kalımda çoklu değişkenli analiz sonuçları.....	47
Tablo 24. Genel sağ kalımda çoklu değişkenli analiz sonuçları.....	48
Tablo 25: PTEN mutasyonunun progresyonsuzsağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi (Kaplan meier).....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 0. Pyrosequencing çalışma prensibi (Novais and Thorstenson 2011) 28

Şekil 2. p53 mutasyonunun progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerine etkisi..... 44

Şekil 3. LKB-1 mutasyonunun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi..... 47

Şekil 4. PTEN mutasyonunun progresyonsuzsağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi..... 49

ÖZET

Akciğer kanseri sıklık sıralamasında ikinci en sık görülen malignite tipidir ve en çok ölüme neden olan kanser hastalığıdır. Akciğer kanseri gelişiminde diğer tüm kanser hastalıklarında olduğu gibi tümör supresör genlerde oluşan mutasyonlar ve protoonkogenler önemli yer tutmaktadır. Akciğer kanserine bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması için platin bazlı kemoterapiler ile yeterli sonuçlar alınamaması üzerine hedefe yönelik tedaviler ön plana çıkmıştır. Tümör supresör genlerdeki mutasyonlar ve mutasyonlar sonucunda oluşan ürünler gelişmiş tedavilerin hedefi olmuşlardır. Bu çalışmada kliniğimize başvuran KHDAK (Küçük hücreli dışı) tanıli hastalarda TP53 gen mutasyonu oranlarının belirlenmesi, genel ve progresyonsuz sağ kalıma etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 2012- 2015 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim dalı polikliniğine başvuran KHDAK tanıli 74 hasta alınmıştır. Hastaların genetik mutasyon analizleri ve tedavi öncesi nötrofil, platelet ve lenfosit değerleri bakılarak sağ kalım üzerine etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamıza katılan 74 hastanın 7 (%9,5) 'sinde TP53 gen mutasyonu izlenmiştir. Mevcut p53 mutasyonlarının 2 (%2,7) 'si R158H, 2 (%2,7) V157F, 1 (%1,4) 'i R248W, 1 (%1,4) 'i R273S, 1 (%1,4) 'i de R723S olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki 6 (%8,1) hastada LKB-1 mutasyonu mevcutken, 68 (%91,9) hastada mutasyon tespit edilemedi. Mevcut LKB-1 mutasyonları C961G, C953T, G889C, C780P, A371G, A356G olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki 3 (%4,05) hastada PTEN mutasyonu mevcutken, 71 (%95,9) hastada mutasyon tespit edilemedi. Mevcut PTEN mutasyonları G538A, C388T, G493A olarak tespit edildi.

NLR (nötrofil lenfosit oranı) ve TLR (trombosit lenfosit oranı) değerleri ölçüldü. TP53 gen mutasyonunun progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine negatif yönde etkili olduğu bulunurken PTEN ve LKB-1 mutasyonlarının etkisiz olduğu

saptandı. NLR ve TLR değerlerinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptandı. Hastaların yaşadığı yer, kilo kaybı, metastaz varlığı, kemoterapi verilmiş olması ve tedavi sırasında toksisite gelişmesinin progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü. Hastaların patolojik tipleri, sigara kullanımı, evreleri ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi.

Çalışmamız sonucunda TP53 mutasyon oranları literatür verileri ile uyumlu olarak saptandı. TP53 gen mutasyonun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkili olduğu gösterildi. Bu veri de literatür ile uyumlu olarak kabul edildi. Ancak LKB-1 ve PTEN mutasyonlarının genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkisiz olduğu gösterildi. Bu veri literatür verileri ile uyumlu değildi. NLR ve TLR değerleri literatür verilerinden farklı olarak sağ kalım üzerine anlamlı etkili çıkmadı. Tedavi dirençlerini, daha geniş hasta katılımını ve ekspresyon yüzdelerini içeren çalışmalar ile hedefe yönelik tedaviler için hedeflerin belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: TP53, KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİğER KANSERİ, NÖTROFİL LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT LENFOSİT ORANI

SUMMARY

Lung cancer is second most frequent cancer and the most frequent cause of cancer -related death. Proto-oncogenes and mutations in tumor suppressor genes are important in development of lung carcinoma as well as any other tumors. Furthermore, in order to decrease morbidity and mortality in lungcarcinoma, target spesific treatments stood out after experiencing inadequate outcomes with Platin based chemotherapies. Mutations in tumor suppressor genes and products of these mutations have become a new target of advanced treatments. In this study, we aimed to determine TP53 gene mutation rate and its effect on general and progression free survival.

This study included 74 patients who consult Pamukkale University Hospital Clinic of Onchology with NSCLC between 2013-2015. Genetic mutation analysis had performed on patients. Besides, Neutrophil, Platellet, Lymphocyte levels before treatment are recorded and investigated for their effect on survival.

TP53 gene mutation has found 7 (%9,5) of patients. In 7 TP53 gene mutation, 2 (%2,7) were R158H, 2 (%2,7) were V157F, 1 (%1,4) was R248W, 1 (%1,4) was R273S and 1 (%1,4) was R723S mutation.LKB-1 mutations were found in 6 (%8.1) of patients and these mutations were C961G, C953T, G889C, C780P, A371G, A356G mutation. In our study , we found PTEN mutation in 3 (%4,05) of patients and the mutations we found were G538A, C388T, G493A. NLR and TLR levels were measured. TP53 gene mutation were found with negative effect on overall and progression free survival. The place where patients live, weight loss, having chemotherapy and developing toxicty whilst having treatment were found statistically related with overall and progression free survival. Pathological pattern, smoking and stage were not found statistically related with overall and progression free survival.

In our study, TP53 mutations have found coherent frequency withprevious studies. TP53 were found correlated with overall and progression free survival, coherent with previous studies, but PTEN and LKB-1 mutations were found unrelated with overall and progression free survival, unlike previous studies. NLR and TLR levels were found unrelated with overall and progression free survival, unlike previous studies. Further studies including treatment resistance, expression rates and larger groups of patients are needed to define target for target spesific treatments.

Keywords: TP53,Non-Small-Cell LungCancer, Neutrophil- Lymphocyte ratio, Platelet Lymphocyte ratio

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri kanser hastalıkları içinde görülme sıklığı olarak erkeklerde prostat kanserinden kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sıradayken; kansere bağlı ölüm oranlarında birinci sıradadır (1). 20 yüzyılın başlarından itibaren sanayileşmenin hızlanması ve sigara kullanımının artması ile akciğer kanseri görülme sıklığı da artmıştır. 1957 – 1960 yılları arası yapılan çalışmalarda akciğer kanseri görülme sıklığı erkeklerde kadınların 6 – 8 kat fazla iken günümüzde oran gittikçe azalmış, görülme sıklığı erkek ve kadında birbirine yaklaşmıştır (6).

Bu önemli toplum sağlığı probleminin tedavisi ve önlenmesi kanser araştırmalarının en önemli hedefi haline gelmiştir. Platin bazlı kemoterapilerle alınan yanıtların yüz güldürücü olmaması araştırmacıları yeni tedavi modalitelerine yönlendirmiştir. Özellikle meme ve kolon kanserli hastalarda kullanılan hedefe yönelik tedavilerin başarılı sonuçlar vermesi akciğer kanseri için de benzer ilaçların kullanılması gerekliliğini ortaya koymuştur (139).

Hedefe yönelik tedavilerin ana hedefi protoonkogen ve tümör supresör genlerdir. TP53, PTEN ve LKB1 genlerinin mutasyonları akciğer kanserinde sık görülen mutasyonlardandır. TP53 gen mutasyonu küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda % 40 – 60 oranında gözükmektedir (17). PTEN gen mutasyonu ise yapılan çalışmalarda % 4 oranında izlenmiştir (46). LKB1 gen mutasyonu olan hastalarda da mutasyon saptanmasının progresyonsuz sağ kalıma negatif etki ettiği belirtilmiştir (51). Hedefe yönelik tedavi hedeflerinin bu gen mutasyonları ve ortaya çıkan ürünleri içermesi gerektiği aşıkardır.

Bizim çalışmamızda da kliniğimize başvuran küçük hücre dışı akciğer karsinomlu hastalarda PTEN, TP53 ve LKB1 gen mutasyonlarının görülme sıklığı, genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerine etkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Çalışmamızda tümör supresör gen mutasyon çalışmalarına ek olarak küçük hücre dışı akciğer karsinomlu hastalarda sağ kalım üzerine etkili olabilecek nötrofil – lenfosit ve trombosit – lenfosit oranlarının araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.AKCIĞER KANSERİ

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri, gelişmiş ülkelerdeki kanser ilişkili ölümlerin hem kadınlarda hem de erkeklerde son yıllardaki en önemli ölüm nedenidir. Akciğer kanseri 2012 yılında dünya çapında yaklaşık olarak 1.8 milyon hastada ortaya çıkmıştır ve 1.6 milyon insanın ölümüne neden olmuştur (1). Amerika’da akciğer kanseri artık en sık ölüme neden olan kanserdir ve 1987 yılında meme kanserini geçmiştir (2). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı’nın tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre (1997) akciğer kanseri insidansı 11,5/100.000’dir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41,0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39,5/100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17,7/100.000, 11,7/100.000) değerlerdedir (3).

2.1.2.ETYOLOJİ

Sigara içimi akciğer kanseri olgularının % 85’inden sorumludur. Polisiklik hidrokarbonlar, vinil klorid, nikel, aldehydler, peroksitler, nitrozaminler ve benzopiren sigara dumanında tanımlanmış olan 40 kadar karsinojenden birkaçıdır (4). Sigara içicileri arasında akciğer kanseri gelişimi içmeyenlere oranla 10-25 kat artış gösterirken sigara kullanımı, akciğer kanserinin tüm histopatolojik tiplerinin gelişme riskini arttırır. Akciğer kanseri gelişme riski, sigaranın bırakılması ile birlikte progresif olarak azalır ve 15-30 yıllık sigarasız bir dönemden sonra hiç sigara içmemiş popülasyonla yaklaşık eşit düzeye gelir (5). Yaşa göre düzeltilmiş akciğer kanser insidansı erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. Bunun bir istisnası hiç sigara içmeyen bireylerdedir. Bu popülasyonda, yaşa göre düzeltilmiş akciğer kanser insidansı, 6 prospektif kohort çalışmasının analizine göre erkeklere göre (4.8-13.7 /100.000) kadınlarda (14.4-20.8/100.000) daha fazladır (6). Hiç sigara içmeyenlerin oranı kadın akciğer kanserli bireylerin yaklaşık %19’u iken erkeklerin sadece %9’udur. Ancak, hiç sigara içmeyen genç kadınlarda akciğer kanserinin artıp artmadığı konusunda net veriler yoktur (7). Sigara kullanımı dışında birçok ajan

akciğer kanserinde potansiyel karsinojen olarak tanımlanmıştır. Hava kirliliği, diyet, genetik ve mesleki faktörler bu karsinojenlerden bazılarıdır (5).

Akciğer kanserinden şüphelenilen bir hastada değerlendirilmesi gereken en önemli konular; lezyonun malign olup olmadığının doğrulanması, küçük hücreli dışı veya küçük hücreli akciğer kanseri olup olmadığının belirlenmesi, hastalığın evresini ve hastanın fonksiyonel durumunun değerlendirilmesidir. Bu parametreler hastaya uygun tedavi verilmesi açısından önemlidir (8).

Hastalığın yaygın veya sınırlı hastalık olmasına göre tedavi algoritmi farklılık göstermektedir. Akciğer kanserinin tedavisi cerrahi , kemoterapi , radyoterapi veya bunların kombinasyonunu içermektedir ve hastalarda önemli bir toksisiteye neden olabilir. Komorbid durumlara veya akciğer kanserine bağlı önemli bozukluğu olan hastalar alternatif agresif kemoterapilere veya rezeksiyona dayanamayabilir.

Tablo-1. ECOG-Karnofsky Performans Durumu

ECOG		KARNOFSKY
0	Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.	%90-100
1	Tümör bulguları var ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor.	%70-80
2	Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün yarısından azını yatakta geçiriyor.	%50-60
3	Ciddi derecede rahatsızlığı olup günün yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.	%30-40
4	İleri derecede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor.	%10-20

Hastanın performans durumu Karnofsky Performans Durumu (KPS) ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Ölçeği (ECOG PS) ile değerlendirilebilir.

KPS ilk olarak 1940'lerde bulunmuştur. 100 puanlık bir ölçektir. Hastanın faaliyetlerini sürdürmek ve işlerini yapmak için hastanın yeteneklerini değerlendiren 11 ölçüt içermektedir (9). ECOG PS'da beş maddelik bir ölçek kullanılır ve karşılaştırmalı bir çalışmada bu ölçeğin prognozu belirlemede daha iyi olduğu gösterilmiştir (10).

2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Akciğer kanseri gelişiminde yaşam tarzı ve çevresel faktörler etkilidir. Sigara, akciğer kanseri gelişiminde primer risk faktörüdür ve tüm akciğer kanserli hastaların yaklaşık %90'ında neden olarak düşünülmektedir (11). Radyoterapi, başka maligniteler için tedavi alan hastalarda tedaviye sekonder primer akciğer kanseri ortaya çıkma riskini arttırabilir. Bu artmış risk, hem Hodgkin lenfoma hem de meme kanserli hastalarda gösterilmiştir (12). Mesleki radon maruziyetinde risk 20 kat artmaktadır. Tütün kullanımıyla beraber bu artış daha fazladır. Ev içi radon maruziyetinin akciğer kanserlerinin %10'unun nedeni olduğu tahmin edilmektedir (13). Kronik inflamasyon aracılı gibi görünen çeşitli benign akciğer hastalıkları da akciğer kanseri riskinde artış ile ilişkilidir. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının temel nedeni sigara içimidir. Bununla birlikte, KOAH, akciğer kanseri gelişim riski açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Bunun muhtemel nedeni skar oluşumu ve inflamasyonun KOAH gelişiminin bir parçası olmasıdır (14,15).

Akciğer kanseri gelişimine neden olan genetik faktörlerin rolü net olarak anlaşılamamıştır, ancak elde edilen kanıtlara göre bu faktörler akciğer kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Akciğer kanserli hastaların birinci derece akrabalarında akciğer kanseri gelişme riski artmıştır (16). Risk artışına neden olan genlerin tanımlanması için ek araştırmaların yapılması gereklidir.

TP53 genindeki değişiklik akciğer kanserindeki en önemli olaylardan birisidir ve akciğer epitel hücrelerinin tümörigenezinde önemli bir rol oynar. KHDAK'lerinin yaklaşık %40-60'ı ve KHAK'lerinin %70'inde tümör baskılayıcı gen TP53 mutasyonu vardır ve bu durum onların EGFR ve KRAS mutasyon durumlarından bağımsızdır (17,18). p53 tümör baskılayıcı geni 17. Kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir ve p53 geni hücre siklusunda G1 kontrol noktasının regülasyonunda

önemli bir rol oynar. Hücre DNA'sında hasar oluştuğunda p53 geni aktive olarak hücre çoğalma sistemini durdurur, böylece hem DNA'da oluşan hasarın tamiri için zaman kazanılır hem de DNA'daki hasarın başka hücelere geçmesi önlenmiş olur. tamirin mümkün olmadığı durumlarda apoptoz indüklenerek hücrenin ortadan kaldırılması sağlanır. Buna karşılık malign transformasyon gösteren hücrelerde sıklıkla rastlanan mutant tip p53 ise hücre siklusunu kontrol yeteneğini kaybettiğinden kontrolsüz şekilde ilerleyen hücre büyüme ve gelişimi ortaya çıkar. Somatik TP53 yanlış anlamalı mutasyonlar insanlardaki kanserlerin yaklaşık %50'sinde bulunmuştur ve TP53 genindeki inaktif hale getirici mutasyonlar spesifik bir geni etkileyen en sık genetik olaydır. Bunların büyük çoğunluğu TP53'ün DNA 'ya bağlanan kısmını kodlayan segmentteki tek nokta mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (19,20).

Son yapılan birkaç çalışmada TP53 mutasyonları ile ilişkili yaygın kanser tiplerinde mutant proteinin yeni aktiviteler kazandığı gösterilmiştir. Bu, fonksiyon kazancı aktivitesi olarak adlandırılır (GOF aktivitesi) ve bu, uzak metastaz, antikanser tedaviye direncin artmasını da içeren çeşitli evrelerde tümör progresyonuna aktif olarak katkı sağlar. Mutant TP53'ün GOF aktivitesi; MAPKK3, DNA bağlayıcı inhibitör 4 (ID4), polo benzeri kinaz 2 (Plk2), promyelosit lösemi protein (PML) ve prolif izomeraz Pin1 gibi anormal protein etkileşimleri veya gen regülasyonları ile ortaya çıkar (21,22). Birçok TP53 yanlış anlamalı mutasyonu, stabil proteinin sentezlenmesine neden olur, bu proteinin spesifik DNA bağlayıcı ve transaktivasyon fonksiyonu eksiktir ve bu protein, hücrelerin çekirdeğinde toplanır. Biriken bu mutant proteinler uzak metastazlarda korunur ve bu proteinlerin ayrıca hücrel transformasyon için onkogenlerle birlikte koopere olabildikleri gösterilmiştir (23).

TP53 genindeki en belirgin 6 etkin noktanın 5'inin, metillenmiş CpG sekanslarını içeren kodonlarda G'den T'ye mutasyonlar olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu kodonlar kodon 157, 158, 245, 248 ve 273'tür (24). TP 53 ile ilişkili karsinogenezi anlamak için TP53 geninin tümör spesifik mutasyonel spektrumunu anlamak oldukça önemlidir. İnsanlardaki kanserlerdeki TP53 mutasyonlarının spektrum analizi, çeşitli tipte karsinogene maruziyet ve spesifik

kanserlerin gelişimi arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Örnek olarak; bu mutasyonlar hiç sigara içmeyenlerde, tütünle ilişkili akciğer kanserlerine göre daha az görülür (25). G'den T'ye transversiyon sıklığı sigara içenlerde daha yüksektir, bunun yanında hiç sigara içmeyenlerde G'den A'ya geçiş daha fazladır (26,27). G'den T'ye transversiyon genellikle, polisiklik aromatik hidrokarbonların yaklaşıtııcı olan bağlayıcı bölgeler olarak görev alan taban kısımlarında görülür (28). Başka bir çalışmada, G'den T'ye: G'den A'ya geçiş oranı sigara içen kadınlarda 1,5 ve hiç sigara içmeyenlerde 0.23 saptanmıştır (29). TP53 genindeki 157, 158, 245 ve 248. kodondaki mutasyonlar hiç sigara içmeyenlerde daha az sıklıktadır (28,30). Başka çalışmalarda hiç sigara içmeyen adenokarsinomlu kadınlardaki TP53 mutasyonları çoğunlukla transisyon olarak gösterilmiştir (%83). Sigara içenlerde ise çoğunlukla transversiyon (%60) ve delesyon (%20) saptanmıştır (31). Kromozom 17p13 üzerinde TP53 gen lokasyonundaki akciğer kanseri tümör örnekleri ve kanser hücre dizilerinde heterozigosite kaybının (LOH) sık tespiti, bu genin akciğer kanseri patogenezinde yer aldığını desteklemektedir. Akciğer kanserindeki TP53 genetik anormallikleri daha kötü sağkalım prognozu ve tedaviye artmış hücrel direnç ile ilişkilidir (32).

En yüksek sıklıkta TP53 değişikliği KHAK spesimenlerinde bulunmuştur. Başka bir deyişle, TP53 mutasyonlarının sıklığı, KHDAK tümör örneklerinde skuamöz hücreli karsinomlarda en yüksektir, adenokarsinomlarda ise daha düşüktür (33). Somatik mutasyonlar ve artmış TP53 ekspresyonu sıklıkla KHDAK'de %23 ve %65 saptanmıştır (34). TP53 mutasyonları; 17p13'te alel kaybı varken veya yokken tümörlerde saptanmıştır ve sıklıkla TP53'ün DNA bağlayıcı kısmı ile birlikte bulunur (35). TP53 mutasyonlarının rölatif olarak akciğer kanseri gelişiminin erken döneminde ortaya çıkması ve malign fenotipin muhafaza edilmesinde potansiyel olarak gerekli olmasından dolayı, kazanılmış TP53 mutasyonları tümör progresyonu ve metastatik yayılım boyunca korunmaktadır (36). TP53 mutasyonlarının primer tümörlerde ve metastatik lenf nodlarındaki insidansı %23,2 ve %21,4 olduğu bildirilmiştir. Primer tümörler ve metastatik lenf nodlarında TP53 gen durumu, cerrahi rezeksiyon yapılan KHDAK'li 56 hastada %92,9 uyum olduğu gösterilmiştir. Bu da TP53 mutasyonlarının genellikle lenf nodu metastazı öncesinde ortaya çıktığı gerçeğini açıklamaktadır (37). Çoğu TP53 mutasyonu tümör metastazından önce

ortaya çıkar. Tümör gelişiminin sonraki evrelerinde de muhafaza edilir ve bunun sonucu olarak, metastaz boyunca TP53 mutasyonuna karşı hiçbir seleksiyon ortaya çıkmaz. Mutant TP53 'ün akciğer kanseri prognozundaki rolü hala tartışmalı bir konudur. Bazı makalelerde negatif prognostik etkisi olduğu bildirilmesine rağmen diğerlerinde pozitif bir etki veya hiçbir etki olmadığı bildirilmiştir (38). Yayımlanan 43 makalenin meta analizinde TP53 mutasyonları IHC ile belirlenmiştir ve mutasyonel analizler, pulmoner adenokarsinomlu hastalarda kötü prognozun önemli bir göstergesidir (39). Birkaç çalışmada TP53 mutasyonlarının akciğer kanser hücrelerine karşı in vivo ve in vitro kemorezistans kazandırdığını desteklemektedir (32). Bu, onun kötü prognozla ilişkisini desteklemektedir.

PTEN, kromozom 10 üzerinde Fosfataz ve tensin homolog silinmiş gen (PTEN) bir tümör baskılayıcı gendir ve 403 amino asid ikili spesifisiteli lipid ve protein fosfatazı kodlar (40). PTEN, fosfatidil inozitol3-kinaz (PI3K) sinyal yolağını PI-(3,4,5)-trifosfatı defosforile ederek negatif olarak regüle eder. PI-(3,4,5)-trifosfat, AKT aktivasyonunu düzenler. Bu da PI3K-AKT-mTOR yolak inhibisyonu ile G1 hücre siklüs ölümü ve apoptoza neden olur. Buna ek olarak, PTEN, hücre göçü ve yayılımı inhibe eder, fokal adezyon kinazların regülasyonu kadar TP53 protein düzeyi ve aktivitesini de düzenler (41,42). PI3K-PTEN sinyal ağı, hücre sağkalım kararlarının önemli bir düzenleyicisidir (43). PTEN'de delesyon, mutasyon veya inaktivasyon olduğunda, AKT/protein kinaz B ve özellikle PI3K efektörlerinin aktivasyonu, herhangi bir ekzojen uyarının yokluğunda tümörigenez ile sonuçlanır.

PTEN genindeki sık somatik mutasyonlar çeşitli sporadik tümörlerde bildirilmiştir, bunlar arasında endometriyum kanseri ve prostat kanseri de vardır (44,45). Son bir çalışmada 176 cerrahi rezeksiyon uygulanmış KHDAK hastasında PTEN mutasyonu ile EGFR, KRAS ve TP53 mutasyonları arasındaki ilişki araştırılmaya çalışılmıştır. PTEN mutasyonu 176 tümörün 8'inde (%4,5) saptanırken eş zamanlı olarak bir vakada EGFR mutasyonu ve 4 vakada da TP53 mutasyonu saptanmıştır. Ancak PTEN mutasyonu, KRAS mutasyonu olan tümörlerde saptanamamıştır. PTEN mutasyonları sadece sigara içenlerde bulunmuştur ve adenokarsinoma göre skuamöz hücreli karsinomda anlamlı olarak daha sık görülmüştür (46). Bu bulgular, rölatif olarak PTEN mutasyonlarının KHDAK'de

yaygın görüldüğünü ve PTEN mutasyon analizlerinin EGFR sinyal yolağı ile bağlantılı genetik değişikliklerin kapsamlı olarak anlaşılmasını kolaylaştırabileceğini göstermektedir.

LKB1, STK11(serin treonin kinaz 11) olarak adlandırılır ve bu gendeki germline mutasyonlar otozomal dominant Peutz-Jeghers Sendromuna neden olur (PJS) (47,48). Bu sendromda akciğer kanseri de dahil çeşitli tipte kanserlerin gelişmesi riskinde artış görülmektedir (49). İnsanlarda LKB1 kromozom 19'un kısa kolunda lokalizedir ve CAMK ailesi serin treonin kinazı kodlar. Fonksiyonel olarak, LKB1 sitoplazmadaki aşağıya doğru çeşitli hedefleri fosforilleyebilir. Ancak en çok çalışılan hedef AMP aktiflenen protein kinazdır (AMPK) ve glukoz alımı ile hücrel metabolizmanın düzenlenmesinde anahtar rol oynar (50). LKB1, çeşitli kanserlerde delesyona uğradığı saptandığından beri bir tümör baskılayıcı gen olarak bilinmektedir. LKB1; mTOR inhibisyonu, hücre siklüs ve proliferasyonunun regülasyonu ve hatta metastaz regülasyonu gibi çeşitli mekanizmalara sahiptir (51,52). Somatik tümörlerde gözlenen somatik LKB1 mutasyonlarından başka çerçeve kayması, anlamsız, yanlış anlamlı mutasyonlar veya büyük intragenik delesyonlar ki bunlar kesik proteinleri oluşturur. Bunlar akciğer kanserinde de görülmüştür ve ekzon 1-8'de ortaya çıkar (53). Genomik ve proteomik analizler, fare ve insan örneklerinin çapraz tür karşılaştırması ile kıyaslandığında; insan primer KHDAK'de tedavi edilemeyen hastalığı yansıtan LKB1 eksik tümörlerden metastaza progresyon boyunca benzer bir patern saptanmıştır. Buna ek olarak, LKB1 eksik tümörler; SRC, FAK, TGF-beta, E2F1 ve kök hücre belirteçleri OCT4 ve TCF3'ün upregülasyonunu da içeren bir provokatif gen imzası taşımaktadır (51).

Birkaç çalışmada KHDAK'de HER-2 aşırı ekspresyonunun prognostik önemi araştırılmıştır. Nakamura ve arkadaşları, bir meta-analizde KHDAK'de HER-2 aşırı ekspresyonunun anlamlı kötü prognostik etkisinin olduğunu göstermiştir (54). C-I Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, p16'da meydana gelen mutasyonların akciğer SCC'de kötü prognoz için önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (55). Zhan ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde TTF-1 aşırı ekspresyonu KHDAK'li hastalar için iyi prognoz göstergesi olarak saptanmıştır (56). Woenckhaus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akciğer skuamöz hücreli ve adenokarsinomlu hastalarda FHIT

ekspresyon kaybının daha kısa tüm sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). Anagnostou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Bcl-2 ekspresyon kaybı daha agresif KHDAK ile koreledir ve yüksek Bcl-2 ekspresyonu olan hastalardan daha iyi sonuçlar alınmıştır (58). Jianbao Xin ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde KRAS mutasyonları, KHDAK'de özellikle erken evre ve adenokarsinomlu hastalarda daha kötü sağkalım ile ilişkilidir (59).

Bu hastalık için benzer risk faktörlerine sahip (sigara ve diğer maruziyetler) hastalar arasında akciğer kanseri oluşumundaki heterojeniteyi açıklamada diyetdeki farklılıklar da bir neden olarak düşünülmektedir. Akciğer kanseri gelişiminde etyolojik ajan olarak onkojenik virüslerin ortaya konmuş bir rolü yoktur. Serviks, anorektal, deri, özefagus ve üst hava yollarındaki skuamöz hücreli karsinomun içinde HPV DNA varlığından dolayı, HPV'nin akciğer skuamöz hücreli karsinomundaki potansiyel nedeni bir hipotez olarak öne sürülmüştür (60).

2.1.4.PATOLOJİ

Akciğer karsinomlarının alt tiplerinin histolojik sınıflaması, prognoz hakkında önemli bilgiler sağlar ve ileri evre hastalarda optimal tedaviyi belirlemek için gereklidir. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına göre primer akciğer kanseri 4 ana histolojik alt tipe ayrılmaktadır (61).

Bu alt tiplerin görülme sıklıkları:

Adenokarsinom %38

Skuamöz hücreli karsinom %20

Büyük hücreli karsinom %5

Küçük hücreli karsinom %13

Sınıflandırılmayan diğer küçük hücreli dışı karsinomlar %18

Diğerleri %6

Adenokarsinomun rölatif insidansı dramatik olarak artmaktadır (62). Akciğer karsinomu sınıflama şeması 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından

yayınlanmıştır. 2004 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) şeması, akciğer kanseri sınıflandırılmasının temelini oluşturmaktadır (63). IASLC/ATS/ERS 2011 sınıflamasında adenokarsinomlu hastaların sınıflandırılmasında birkaç değişiklik yapılmıştır (73).

2.1.4.1.Adenokarsinom

Adenokarsinom, günümüzde en sık rastlanan akciğer kanseri alt tipidir (64). Histolojik tanısı için ya neoplastik gland formasyonu ya da intrasitoplazmik müsin birikiminin gösterilmesi gerekmektedir. Hücre içi müsinin tespit edilmesi için musikarmin veya Periyodik Asid Schiff (PAS) özel histokimyasal boyalar gereklidir. 2004 yılı DSÖ sınıflamasına göre adenokarsinom birkaç alt tipe ayrılmıştır (65). 2004 DSÖ sınıflamasında bronkoalveolar karsinom terimi karakteristik tümöral büyüme paterni (alveolar septa bozulmamış) gösteren tümörlere sınırlıdır. Bu nedenle bronkoalveolar karsinom herhangi bir stromal, plevral veya lenfatik invazyon içermez. Ancak fibröz doku veya kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu alveolar septa kalınlaşmasına neden olabilmektedir. Hem müsinöz hem de müsinöz olmayan alt tipler tanımlanmıştır. Yeni sınıflandırma şemasında bu tümörler adenokarsinom in situ olarak yeniden adlandırılmıştır. Bronkoalveolar olmayan akciğer adenokarsinomlarında en belirgin bulgu müsin birikimidir (66). Kolloid karsinom rezeksiyonu genellikle küratiftir, ancak bazı vakalarda beyin veya kemiğe uzak metastaz yaptığı da bildirilmiştir. Taşlı yüzük hücreli kanserler genellikle agresif seyirlidir (67). Sık görülen akciğer kanserleri içinde kronik sigara içimi ile en az ilişkili olan bronkoalveolar karsinomdur. Papiller adenokarsinom eskiden belirgin papiller yapı içeren tümörler bronkoalveolar karsinom olarak sınıflandırılıyordu. 2004 sistemine göre, papiller adenokarsinomlar ayrı olarak sınıflandırılmıştır (68,69). Yeni sınıflandırma şemasına göre papiller tümörler, papiller ve mikropapiller olarak iki gruba ayrılmıştır. İkincisinin prognozu oldukça kötüdür (70). Fetal adenokarsinomlar eskiden fetal akciğere benzeyen endodermal tümörler olarak adlandırılırdı ve bazıları tarafından pulmoner blastomun bir monofazik alt grubu olarak düşünülürdü (71,72). Klasik pulmoner blastom bifazik bir tümördür. Fetal adenokarsinomlar tipik pulmoner adenokarsinomlardan daha iyi prognozludur. IASLC/ATS/ERS 2011 sınıflamasında adenokarsinomlu hastaların

sınıflandırılmasında birkaç değişiklik yapılmıştır (73). Daha önceden bronkoalveolar karsinom terimi kullanılan lezyonlar, transformasyon derecesine göre invaziv adenokarsinoma kadar birkaç kategoriye ayrılmıştır. Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) akciğer adenokarsinomu için preinvaziv bir lezyondur. Adenokarsinoma in situ (AIS) lokalize bir adenokarsinomdur, boyutu 3 cm ve altındadır ve herhangi bir invazyon yoktur. Müsinöz lezyonlar bu tümörlerin küçük bir alt grubunu oluşturur. Minimal invaziv adenokarsinom küçük, soliter adenokarsinomdur (3 cm ve altı) ve baskın olarak lepidik büyüme paterni içerir, invazyon 5 mm veya altındadır. Buradaki lezyonların çoğu müsinöz değildir. Gözlemsel çalışmalara göre tam cerrahi rezeksiyon ile bu hastalarda hastalısız sağkalım %100 civarındadır. İnvaziv müsinöz adenokarsinomu artık ayrı bir varyant olarak sınıflandırılmaktadır. İnvaziv adenokarsinomun diğer varyantları arasında kolloid, fetal ve enterik adenokarsinom da bulunmaktadır.

2.1.4.2. Adenoskuamöz Karsinom

Adenoskuamöz karsinomlar, malign glandüler ve skuamöz komponenti %10'dan fazla olan tümörlerdir (74). Adenoskuamöz karsinomlar agresif seyirlidir ve skuamöz hücreli karsinom veya adenokarsinomdan daha kötü prognozludur (75,76).

2.1.4.3. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom 1980'li yılların öncesinde akciğer kanserlerinde en sık rastlanan histolojik tip idi. Skuamöz hücreli karsinomun histolojik tanısında tümör hücrelerinin keratin üretimi ve/veya interselüler desmozomlar vardır. Skuamöz hücreli karsinomların çoğu (%60-80) trakeobronşiyal ağacın proksimal kısmından kaynaklanır, skuamöz metaplazi, displazi, karsinoma in situ şeklinde gözlenir. Santral ve periferik skuamöz hücreli karsinomlarda yaygın santral nekroz ve buna bağlı ortaya çıkan kavitasyon görülebilir. Skuamöz hücreli karsinomlu hastalar tipik olarak persistan öksürük, tekrarlayan hemoptizi veya havayolu tıkanıklığına bağlı tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar ile gelir. Skuamöz hücreli karsinomların DSÖ sınıflamasına göre sınıflandırılması şu şekildedir: Papiller skuamöz hücreli karsinomlar, proksimal tümörlerde ekzofitik ve endobronşiyal büyüme paterni ile

karakterizedir. Bazaloid skuamöz hücreli karsinomlar patolojik olarak belirgin periferik yerleşimli nükleus ile karakterizedir.

2.1.4.4.Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom aslında bir dışlama tanısıdır ve kötü diferansiye küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin dışlanmasıyla tanı konur. Büyük hücreli karsinom genellikle büyük bir periferik kitle ve belirgin nekroz ile kendini gösterir.

2.1.4.5.Sarkomatoid Karsinom

Sarkomatoid karsinom, sarkom veya sarkom benzeri komponenti olan bir heterojen küçük hücreli akciğer kanseri grubudur. Sarkomatoid karsinomlar nadir görülen akciğer kanseridir ve %1'den az oranda görülür (77). Pleomorfik karsinom, küçük hücreli dışı bir karsinomda %10'dan fazla iğsi hücreli veya dev hücreli komponentin olmasıyla oluşur. İğsi hücreli karsinomda sadece malign iğsi hücreler vardır. Dev hücreli karsinom terimi, neoplastik populasyonun %10'unu içeren aşırı büyük pleomorfik dev hücrelerle karakterizedir. Dev hücreli tümör çok kötü prognozludur. Karsinosarkom, tipik karsinom (skuamöz veya adenokarsinom) varlığı ile kombine sarkomatöz elemanlardan (kemik, kıkırdak, iskelet kası) oluşur. Pulmoner blastomlar bifaziktir ve tanı anında genellikle bu tümör oldukça büyüktür ve oldukça malign seyredir.

2.1.4.6.Nöroendokrin Tümörler

Bu gruptaki tümörler nöroendokrin özelliklere göre sınıflandırılmıştır. Bu tümörler arasında küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, tipik karsinoid ve atipik karsinoid tümörler vardır. Bu kategoride ayrıca muhtemel preinvaziv epitelyal lezyon olan diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi de yer almaktadır (78). Küçük hücreli karsinom tüm bronkojenik karsinomların yaklaşık %15'ini oluşturur. DSÖ 2004 sınıflamasına göre akciğerin nöroendokrin tümörleri hiperplastik nöroendokrin hücre lezyonlarından yüksek dereceli nöroendokrin tümörlere kadar değişkenlik göstermektedir (78).

2.1.4.7.DIPNECH ve Karsinoid Tümörler

Diffüz idiopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi (DIPNECH) ve karsinoid tümörletler, bronşiektazi, fibrozis ve obliteratif bronşiyolit gibi klinik durumları da içermektedir (79,80). DIPNECH'in pulmoner nöroendokrin tümörler için bir prekürsör lezyon olduğu düşünülmektedir (79,81). Karsinoid tümörletler tipik karsinoid tümörlerdir ve çapları 5 mm ve altındadır. Klinik önemleri bilinmemektedir (80). Tipik karsinoid tümörler düşük dereceli nöroendokrin tümörler olarak sınıflandırılmıştır. Atipik karsinoid tümörler DSÖ 2004 sınıflamasına göre orta dereceli nöroendokrin tümörler olarak sınıflandırılır (65). DSÖ'ye göre atipik karsinoid tümörlerin patolojik tanı kriterleri arasında karsinoid morfoloji varlığı ve nekroz ve/veya mitoz varlığı bulunmaktadır. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom terimi ışık mikroskopisi ile saptanabilen nöroendokrin fenotipteki bir grup pulmoner tümörü tanımlamada kullanılırken daha iyi tanımlanmış nöroendokrin tümörlerin kriterlerini (karsinoid, atipik karsinoid ve küçük hücreli karsinom) karşılamamaktadır (82).

DSÖ sınıflama sistemine göre bu tümörler kötü diferansiye nöroendokrin tümörlerdir (65). Bu tümörlerde genellikle nekroz belirgindir. Yaygın ve infarkt benzeri görünüm olabilir. Nöroendokrin farklılaşma genellikle kromogranin ve sinaptofizin için yapılan immunoreaktivite ile gösterilir. Mitotik oranı, atipik karsinoidlerden daha yüksektir. Nöroendokrin diferansiyasyonlu küçük hücreli dışı akciğer kanserleri terimi konvansiyonel histolojik tipteki (skvamöz, adenokarsinom veya büyük hücreli karsinom gibi) akciğer karsinomlarında immunofenotipik veya yapısal olarak nöroendokrin farklılaşma olduğunun gösterilmesini ifade eder. Tüm küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin yaklaşık %10-40'ıdır. Nöroendokrin özelliklerinin önemi henüz bilinmemektedir (82).

Tablo 2. Akciğer kanserlerinin IASLC/ATS/ERS Akciğer adenokarsinomu sınıflaması modifikasyonunu da içeren WHO patolojik sınıflaması

PREİNVAZİV LEZYONLAR
• Bronşiyal skuamöz displazi/karsinoma in situ
• Atipik adenomatöz hiperplazi
• Adenokarsinoma in situ
• Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
ADENOKARSİNOM
• Minimal invaziv adenokarsinom (≤ 3 cm lepidik predominant tümör ≤ 5 mm invazyon)
• İnvaziv adenokarsinom
- Lepidik predominant (müsinöz olmayan >5 mm invazyon)
- Asiner predominant
- Papiller predominant
- Mikropapiller predominant
- Müsin ile solid predominant
ADENOKARSİNOM VARYANLARI
• İnvaziv müsinöz adenokarsinom
• Kolloid
• Fetal
• Enterik
SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM VARYANLARI
• Papiller
• Berrak hücreli
• Küçük hücreli
• Bazaloid
KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM VARYANT
• Kombine küçük hücreli karsinom
BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM VARYANLARI
• Büyük hücreli nöroendokrin karsinom (LCNEC) ve kombine LCNEC
• Bazaloid karsinom
• Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
• Berrak hücreli karsinom
• Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom

ADENOSKUAMÖZ KARSİNOM
SARKOMATOİD KARSİNOM
• Pleomorfik karsinom
• İğsi hücreli karsinom
• Dev hücreli karsinom
• Karsinosarkom
• Pulmoner blastom
KARSİNOİD TÜMÖR
Tipik karsinoid
Atipik karsinoid
TÜKRÜK BEZİ TÜMÖRLERİ
• Mukoepidermoid karsinom
• Adenoid kistik karsinom
• Epitelyal-miyoepitelyal karsinom

2.1.5.EVRELEME

American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre le Cancer tarafından 5000'den fazla hastadan elde edilen klinik veritabanından edinilen bilgiye göre uluslararası akciğer kanseri evreleme sistemi yeniden revize edilmiş ve 2010 yılında kabul edilmiştir (83)

TABLO 3. AJCC 7. Edition (TNM evreleme)

T/M	subgroup	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb

T3	T3>7	I IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 Inv	I IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 Satellit	I IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 Inv	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 Ipsilateral Nod	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a	IV	IV	IV	IV
	Contra Nod	IV	IV	IV	IV
	M1a Pİ Disem	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

Primer tümör (T)

TX Primer tümör yok olarak değerlendirilir. Bronkoskopik biyopsi veya görüntüleme yöntemleri ile görüntülenemeyen, balgam veya bronşiyal yıkama ile tümör varlığı kanıtlanmıştır.

T0 Primer tümör yoktur.

T1 Tümör ≤ 3 cm, lobar bronşdan daha proksimale bronkoskopik bir kanıt olmaksızın visceral pleura veya akciğer tarafından çevrili, ana bronş tutulmamıştır.

T1a ≤ 2 cm tümör çapı

T1b >2 cm ≤ 3 cm tümör çapı

T2 Tümör çapı >3 cm ≤ 7 cm yada aşağıdaki özellikler olmaksızın:

Ana bronş tutulumu, karinaya tümörün uzaklığı ≥ 2 cm, visseral pleura invazyonu, obstruktif pnömoni veya atelektazi ile ilişkili hiler bölgeyi aşmış ancak akciğeri aşmamış.

T2a Tümör çapı >3 cm ancak ≤ 5 cm

T2b Tümör çapı ≥ 5 cm ancak ≤ 7 cm

T3 Tümör boyutu 7cm' den büyük yada aşağıdakilerden biri direkt invaze ise:

Göğüs duvarı (Süperior sulkus tümörlerini içeren), diafram, parietal perikard, mediastinel pleura, frenik sinir; yada tümör karinayı tutmaksızın ana bronшта karinaya <2 cm; yada tüm akciğer ile ilişkili obstruktif pnömoni veya atelektazi varlığı; yada aynı lobta ayrı tümör nodülleri

T4 Aşağıdakilerden birini invaze eden herhangi bir boyutta tümör:

Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, rekkürren larengeal sinir, vertebra cismi, karina; veya aynı taraf farklı lobta satellit tümör nodülü

Rejyonel lenf nodları (N)

NX Rejyonel lenf nodu tutulumu değerlendirilmemiş.

NO Rejyonel lenf nodu metastazı yok.

NI Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf nodları ve direkt invazyonla tutulan intrapulmoner nodlar

N2 Aynı taraf mediastinel ve /veya subkarinal lenf nodları

N3 Karşı taraf mediastinel lenf nodu metastazı, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen, veya supraklavikular lenf nodu veya nodları

Uzak metastaz (M)

MX Uzak metastaz varlığı değerlendirilmemiş.

M0 Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz var.

M1a Karşı taraf lobda ayrı tümör nodülleri; yada pleural nodül yada malign pleural efüzyon

M1b Uzak metastaz varlığı

Ana bronş duvarına sınırlı invazyonu olan herhangi bir boyutta yüzeysel tümör nadirdir bu da T1 olarak sınıflandırılır.

Değişikliklerin Özeti

T (primer tümör) klasifikasyonu yeniden tanımlanması:

- T1 subklasifikasyonu içinde T1a (≤ 2 cm) ve T1b ($>2-3$ cm).
- T2 subklasifikasyonu içinde T2a ($>3-5$ cm) ve T2b ($>5-7$ cm).
- T2 (>7 cm) ise T3 olarak yeniden klasifiye edildi.
- Multipl tümör nodülleri aynı lobta ise T4'ten T3'e
- Multipl tümör nodülleri aynı akciğerde fakat farklı lobta ise M1'den T4'e
- N(rejyonel lenf nodları) klasifikasyonunda değişiklik yok.

M (uzak metastaz) klasifikasyonunun yeniden adlandırılması:

- M1 iki alt gruba ayrıldı. M1a ve M1b.
- Malign pleural ve perikardial effüzyonlar T4'ten M1a'ya yeniden sınıflandırıldı.
- Karşı akciğerdeki ayrı tümör nodülleri M1a olarak adlandırıldı.
- M1b ise uzak organ metastazı olarak adlandırıldı (107).

2.1.6.KLİNİK

2.1.6.1.Semptom ve Bulgular

Akciğer kanserine bağlı semptom ve bulgularla gelen hastaların çoğu ileri evrededir (84). Semptomlar tümörün lokal etkisine bağlı olarak ortaya çıkabildiği

gibi, bölgesel ve uzak yayılıma bağlı veya metastazlardan ilişkisiz paraneoplastik sendrom olarak da ortaya çıkar (85). En sık görülen semptom ve bulgular: Öksürük %50-75, hemoptizi %25-50, dispne %25, göğüs ağrısı %20'dir (86,87). Sigara içen veya daha önceden kullanan kişilerde yeni başlangıçlı öksürük veya hemoptizi olduğu zaman akciğer kanserinden şüphelenilmelidir.

2.1.6.2.Kanserin İntratorasik Etkileri

Kanserin intratorasik etkilerine bağlı ortaya çıkan semptomlardan en sık rastlanılanları öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı ve dispnedir. Tanı anında öksürük, akciğer kanserli hastaların yaklaşık %75'inde görülmektedir. En sık skuamöz hücreli ve küçük hücreli karsinomlarda görülür. Bunun nedeni bu kanserlerin santral hava yollarını tutmaya daha fazla eğilimli olmasıdır. Hemoptizi, akciğer kanserli hastaların %20-50'sinde bildirilmiştir (85,86). Göğüs ağrısı akciğer kanserli hastaların yaklaşık %20-40'ında görülmektedir (85,86,88). Ağrı tipik olarak primer tümörün olduğu tarafa lokalizedir. Tanı anında nefes darlığı, akciğer kanserli hastalarda yaygın olarak görülen bir semptomdur. Yaklaşık olarak hastaların %25-40'ında görülür (85,86). Dispne, ekstrinsik veya intraluminal havayolu obstrüksiyonu, obstrüktif pnömonit veya atelektazi, lenfanjitik tümör yayılımı, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral efüzyon veya tamponadla birlikte perikardiyal efüzyona bağlı ortaya çıkabilir (89). Sigara içen bir kişide persistan ses kısıklığının ayırıcı tanısında hem larinks kanseri hem de akciğer kanseri düşünülmelidir.

Akciğer kanserli hastalarda, bu durum tümörün rekürren laringeal sinire invazyonu sonucu ortaya çıkar (90,91). Tümörün visseral plevraya yayılımı T2 ve parietal plevraya yayılımı ise T3 olarak adlandırılır. Karsinom hücrelerinin plevral sıvıda bulunması akciğer kanserinin 7. TNM evreleme sistemine göre M1a (Evre 4) olarak sınıflandırılmasına neden olur. Plevral tutulum, plevral efüzyon olmadan plevral kalınlaşma ile kendini gösterebilir. Malign efüzyonu olan hastalara palyatif tedavi verilmesi gerektiği düşünülmektedir (92). Akciğer kanserli hastalardaki plevral efüzyonların hepsi malign değildir. Rezekte edilebilir akciğer kanseri olan hastalardaki benign plevral efüzyon; lenfatik obstrüksiyon, post-obstrüktif pnömonit veya atelektaziye bağlı olabilir. Plevral efüzyonu olan bir hastada küratif rezeksiyon şansı olup olmadığını belirlemek için tümörün varlığı veya yokluğu doğrulanmalıdır

(93,94). Malign efüzyonlar tipik olarak eksudadır ve seröz, serözanjinöz veya makroskobik olarak kanlı olabilir (95,96).

Superior vena kava obstrüksiyonu (SVC) sıklıkla başta dolgunluk hissi ve dispneye neden olur. Fizik muayene bulguları arasında; dilate boyun venleri, göğüste belirgin venöz patern, fasyal ödem ve pletorik görünüm vardır. Akciğer grafisinde tipik olarak mediastende genişleme veya sağ hiler kitle görülür. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile sıklıkla neden tanımlanabilir (97).

Superior sulkusta gelişen bir akciğer kanseri karakteristik olarak Pancoast sendromuna neden olur ve ağrı (ağrı genellikle omuzlardadır, daha az sıklıkta ön kol, skapula ve parmaklarda), Horner sendromu, kemik destrüksiyonu ve el kaslarında atrofi ile ortaya çıkar. Pancoast sendromunun en yaygın nedeni küçük hücreli dışı akciğer kanseridir (tipik olarak skuamöz hücreli).

2.1.6.3.Toraks Dışı Metastazlar

Akciğer kanseri herhangi bir vücut dokusuna yayılabilir. En sık görülen uzak metastazlar karaciğer, adrenal bezler, kemikler ve beyinde görülmektedir. Asemptomatik karaciğer metastazları; karaciğer enzim anormallikleri, BT veya PET ile tespit edilebilir. PET veya entegre PET-BT ile karaciğer veya adrenal bezlerde şüphelenilmeyen metastazlar hastaların yaklaşık %4'ünde tanımlanmaktadır (98,99). Akciğer kanserinde kemik metastazı sıklıkla semptomatiktir. Sırt, göğüs ve ekstremitelerde ağrı ve artmış serum alkalin fosfataz seviyesi genellikle kemik metastazı olan hastalarda görülmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların yaklaşık %20'sinde tanı anında kemik metastazları vardır (100). PET ve PET-BT, BT veya kemik taramaya göre daha fazla sensitiftir ve kemik de dahil birçok organdaki metastazı tanımlamada oldukça etkindir (101). Adrenal bezler, sık görülen metastaz bölgelerinden biridir ancak bu tür metastazlar nadiren semptomatik olur. Görüntülemelerde tespit edilen adrenal kitlelerin sadece bir kısmı metastaz olarak saptanır (102). Santral sinir sistemi metastazlarına bağlı semptomlar diğer tümörlerle benzerdir ve baş ağrısı, kusma, görme alanı kaybı, hemiparezi, kranial sinir defekti ve nöbetlerden oluşmaktadır (103).

2.1.6.4. Paraneoplastik Sendromlar

Tümörün paraneoplastik etkileri; tümörün direk olarak invazyon, obstrüksiyon veya metastazı ile ilişkili olmayan uzak etkileridir. Akciğer kanserli hastalarda hiperkalsemi kemik metastazlarına bağlı veya daha az yaygın olarak paratiroid hormon benzeri protein (PTHrP), kalsitriol veya osteoklast aktive edici faktörler de dahil diğer sitokinlerin sekresyonu ile ortaya çıkar (104). Hiperkalsemi semptomları arasında anoreksi, bulantı, kusma, kabızlık, letarji, poliüri, polidipsi ve dehidratasyon vardır. Konfüzyon ve koma daha geç görülen durumlardır. Serum kalsiyum düzeyi 12 mg/dL (3 mmol/L) veya üzerinde olan semptomatik hastalar hidrasyon ve bifosfanat tedavisi almalıdır (105).

Uygunsuz ADH salınımı sendromu sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserine bağlı ortaya çıkar ve hiponatremiye neden olur. Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların yaklaşık %10'unda Uygunsuz ADH salınımı görülmektedir (106,107). Semptomlar arasında anoreksi, bulantı ve kusma yer alır. Hiponatremi hızlı geliştirse serebral ödem ortaya çıkabilir. Serebral ödeme bağlı semptomlar arasında irritabilite, kişilik değişiklikleri, koma, nöbetler, huzursuzluk ve solunumsal arest yer alır. Uygunsuz ADH tedavisinde malignitenin tedavisine odaklanılır. Akut ve ağır hiponatremide (%3'lük) hipertonic salin infüzyonları kullanılmalıdır. 1-2 mmol/litre/saat ve 8-10mmol/litre/günü geçmeyecek şekilde replasman yapılmalıdır (108). Akciğer kanseri; paraneoplastik nörolojik sendromlarla en sık ilişkili olan kanserdir. Nörolojik paraneoplastik sendromlardan bazıları: Lambert-Eaton miyastenik sendromu, serebellar ataksi, duyuşal nöropati, limbik ensefalit, ensfalomyelit, otonom nöropati, retinopati ve opsomyoklonustur (109).

Sigara kullanan veya daha önceden sigara içen bireylerde şüpheli paraneoplastik nörolojik sendromu olması durumunda toraks BT ile görüntüleme yapılmalıdır (110). Paraneoplastik nörolojik sendromlar genellikle immunsupresif tedavi ile gerilemez. Altta yatan neoplazinin tedavisi ile semptomlar kontrol altına alınabilir. Akciğer kanserli hastalarda bazı hematolojik anormallikler de görülebilmektedir. Anemi, akciğer kanserli hastalarda sıktır, yorgunluk ve dispneye katkıda bulunabilir (111). Yapılan bir çalışmada akciğer kanserli hastaların %15'inde tümörle ilişkili lökositoz görülmüştür (112). Akciğer kanseri ile ilişkili lökositoz kötü prognoz göstergesidir ve ayrıca hiperkalsemi ile de ilişkilidir (112,113). Trombositoz yaygın bir bulgudur

ve akciğer kanserli hastaların yaklaşık %14'ünde tanı anında trombositoz vardır (114). Başlangıçta saptanan trombositoz, azalmış sağkalımın bağımsız bir göstergesidir (115). Akciğer kanseri ve diğer malignitelerle ilişkili çeşitli hiperkoagülasyon bozuklukları tanımlanmıştır. Bunlar arasında Trousseau sendromu (migratuvar superfisyal tromboflebit, derin ven trombozu ve tromboembolizm, disemine intravasküler koagülasyon, trombotik mikroanjiyopati ve trombotik olmayan mikroanjiyopati yer almaktadır.

Hipertrofik pulmoner osteoartropati (HPO) akciğer kanseri veya diğer akciğer hastalıkları ile kendini gösteren tübüler kemiklerdeki periosteal proliferasyon ve çomak parmak ile kendini göstermektedir. Klinik olarak hipertrofik pulmoner osteoartropati; ayak bileği, dizler, el bilekleri ve dirseklerde simetrik ağrılı artropati ile karakterizedir. Tümör rezeksiyonu sonrası HPO semptomları gerileyebilir. Ameliyat edilemeyecek hastalarda genellikle tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar ve bifosfonat tedavisi kullanılır (116). Dermatomyozit ve polimiyozit iki farklı inflamatuvar miyopatidir ve ikisi de klinik olarak kas güçsüzlüğü ile seyredir. Akciğer kanserine ek olarak over, serviks, pankreas, mesane ve mide kanserlerinde de sık olarak gözlenmektedir. Ektopik olarak ACTH üretimi Cushing sendromuna yol açabilir. Hastalarda tipik kas güçsüzlüğü, kilo kaybı, hipertansiyon, hirsutizm ve osteoporoz saptanmaktadır. Cushing sendromu, toraks dışı maligniteler kadar küçük hücreli akciğer kanserleri ve akciğerin karsinoid tümöründe rölatif olarak daha fazladır (117).

2.1.7.TARAMA

Akciğer kanseri, birçok ülkede, kanserden ölümlerde ilk sırada yer alır. Tanı evresi, akciğer kanserinde önemli prognostik faktörlerden biridir. Erken evre kanserlerde prognoz daha iyidir. Birçok kanserde erken tanı, tarama programlarıyla mümkün olmaktadır. Akciğer kanserinin erken tanınması için göğüs grafipleri, balgam sitolojisi gibi yöntemlerle 1970'li yıllardan beri çeşitli projeler yürütülmüştür. Ancak kullanılan yöntemlerin kanserden ölüm hızını düşürmediği görülerek yararlı olmadığı kanısına varılmıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle spiral teknik, nodüllerin yakalanmasında göğüs röntgenogramlarından daha üstündür. Birçok ülkede düşük doz spiral BT ile tarama çalışmaları yapılmaktadır.

2.1.8.TANI

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tanısı tanımlayıcı patoloji olmadan yapılamaz. Endobronşiyal ultrason (EBUS) aracılı biyopsi, çoğu mediastinal lenf nodu ve santral primer tümörlerin değerlendirilmesinde yüksek doğruluğa sahip olması nedeniyle şüpheli küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakalarında tanı ve evrelemede en sık kullanılan yöntemdir. Patolojik tanı, sitopatolojik veya histopatolojik (doku biyopsisi) örneklerle yapılabilir.

Sitolojik spesimenler şu yöntemlerle alınmaktadır:

Akciğer: balgam, transtorasik iğne aspirasyonu, bronkoskopik yıkama, fırçalama veya iğne aspirasyonu

Lenf nodu: transtorasik, transbronşiyal, transözefagial aspirasyon

Uzak metastaz: plevral sıvı, metastatik dokudan iğne aspirasyonu (örnek karaciğer)

Kalın iğne veya biyopsi dokusu şu yöntemlerle alınmaktadır:

Akciğer: bronkoskopik (forseps) ve transtorasik (iğne), cerrahi biyopsi

Lenf nodu: bronkoskopik ve transtorasik kalın iğne biyopsi, cerrahi biyopsi

Uzak metastaz: metastatik dokudan kalın iğne aspirasyon (örnek karaciğer, kemik, adrenal)

2.1.8.1. Labaratuvar

Eğer görüntüleme yöntemlerinde küçük hücreli akciğer kanser şüphesi varsa tam kan sayımı, elektrolitler, kalsiyum, alkalin fosfataz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, total billuribin, kreatinin, albumin ve laktat dehidrogenaz değerlerine bakılmalıdır (118).

2.1.8.2.Radyografik Görüntüleme

KHDAK şüphesi olan hastalarda klinik evrelemede radyografik görüntülemelerden faydalanılır (119,120). Biyopsi öncesinde en iyi radyografik görüntüleme yönteminin belirlenmesi tanı için optimal yöntemle doku örnekleme

yapılmasını kolaylaştırır. BT ve (bazı vakalarda) PET tümör boyutu (T), mediastinal lenf nodu tutulumu (N) ve potansiyel ekstra ve intra torasik metastazların (M) invaziv olmayan bir şekilde değerlendirilmesini sağlar (120,121).

2.1.8.2.1.Toraks BT

KHDAK şüphesi olan her hastaya toraks BT, tercihen kontrastlı çekilmelidir. İntravenöz kontrast verilmesi sayesinde primer tümörün mediastinal invazyonu ve damarsal yapılardan da metastatik lenf nodları ayrımı yapılabilir. Ayrıca görüntülemeye karaciğer ve adrenal bezler de dahil edilmelidir. BT'nin en önemli avantajı tümörün anatomik olarak doğru tanımlanmasını sağlamasıdır. BT'nin en önemli kısıtlılığı mediastinal metastazların tanımlanmasındaki düşük doğruluk oranıdır (119,122).

2.1.8.2.2.Tüm vücut PET

Tüm vücut PET yönteminin yaygın olarak kullanılmasına rağmen, pratikte bu yöntemin değeri ile ilgili bir konsensus yoktur (123,124). Kontrastlı toraks BT ile karşılaştırıldığında mediastinal hastalığı değerlendirmede (N) PET daha doğru sonuçlar vermektedir ve bazen toraks dışı gizli tutulumları da (karaciğer, adrenal, kemik ve plevra metastazı) tespit edebilir (125).

2.1.8.2.3.Girişimsel Tanı Yöntemleri

2.1.8.2.3.1 Bronkoskopi

Akciğer kanserlerinde en önemli tanı yöntemlerinden biridir. Bronkoskopi aracılığı ile tümör lokalizasyonu, yaygınlığının belirlenmesi, evreleme ve in situ kanserlerin tespitinin yanı sıra endobronşiyal tedaviler de yapılabilir. Rijid ve fiberoptik olmak üzere iki çeşit bronkoskop kullanılır. Bronkoskopik işlem esnasında endobronşiyal bronş lavajı, forseps biyopsi, fırçalama, transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) ve transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) gibi akciğer kanseri tanısında önemli çeşitli teknikler kullanılmaktadır. FOB ile tanısal etkinlik tümörün boyutu, lokalizasyonu ve endobronşiyal görüntülenebilir olması ile değişiklik

gösterir. Santral ve endobronşiyal lezyonlarda tanı şansı yüksektir (%85-90). Bronkoskopi ile görüntülenen lezyonlarda bronkoskopik tanı oranı % 95’lerde iken görüntülenemeyenlerde büyük bir düşüş göstererek %20’lere inmektedir (126). KHDAK’lı olguların invaziv evrelemesinde kullanılan başlıca yöntemler TBİA, endobronşiyal veya endoskopik ultrasonografi eşliğinde iğne aspirasyonu (EBUS-İA, EUS-İA), transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA), mediastinoskopi, mediastinostomi, video yardımcı torakoskopik cerrahi olarak sayılabilir (127). TBİA bronkoskopinin yardımıyla yapılır. Bu teknik birkaç lenf istasyonundan örnekleme zorluğu ve kör biyopsi olması nedeniyle sınırlıdır. Gelişmekte olan görüntüleme teknikleri tarafından *real-time* BT-floroskopi, EBUS ve gerçek bronkoskopi gibi TBİA’nın verimi artırılır.

2.1.8.2.3.2.EUS-İA

Özefagoskopi yardımıyla yapılır. Biyopsi iğne kateteri endoskopun çalışma kanallarından geçer. Bu teknik USG eşliğinde yapılır. Subkarinal, aortapulmoner, paraözefageal ve pulmoner ligament boyunca olan lenf nodlarının örnekleme yapılabilir. EUS-İA’nın avantajı, anında kalitatif değerlendirme sağlaması ve paraaortik, paraözefageal bölgeleri içeren mediastinoskopi ile ulaşılması mümkün olmayan veya ulaşılması zor olan lenf nodu seviyelerine biyopsi yapmakta kullanılabilmesidir. Dezavantajları ise USG sinyallerini bloke eden hava dolu trakeden dolayı sağ paratrakeal ve pretrakeal nodların biyopsisinde yetersiz kalmasıdır (128).

2.1.8.2.3.3.Mediastinoskopi

Standart servikal mediastinoskopi bir cerrahi açık biyopsi tekniğidir. Bu prosedür genel anestezi gerektirir. Genişletilmiş servikal mediastinoskopi ise standart olandan daha kapsamlıdır. Her ne kadar aynı standart olan gibi insizyon yapılsa da aortapulmoner pencerenin ve preaortik lenf nodu istasyonlarının biyopsisini sağlar. Her iki prosedür de kanama riski taşır (129).

2.1.8.2.3.4.Transtorasik İğne Aspirasyonu

Fluoroskopi, USG ve BT eşliğinde uygulanan perkütan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Özellikle 3 cm'den küçük tümörlerde tanı oranı % 80 ile % 95'dir (130).

Transtorasik iğne aspirasyonunun endikasyonları:

- Soliter ve multipl pulmoner nodüller, konsolidasyon, kavite ve apse varlığı
- Plevral lezyonlar
- Mediastinal kitlelerin tanısı
- Hilus, mediasten, göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen olguların evrelendirilmesi (168)

TTİA'nun en sık rastlanan komplikasyonu pnömotoraks (%25-42) olup %5-12 oranında tüp torakostomi uygulaması gerektirir. Diğer komplikasyonları ise kendiliğinden iyileşen intraparakimal kanama, ağır hemoraji, hava embolisi ve iğnenin geçtiği bölgede tümör implantasyonudur.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyallerin Toplanması

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na 2012-2015 yılları arasında başvuran KHDAK tanılı 74 hastanın kanı 5ml biyokimya sarı kapaklı tüplerde toplandı. Çalışma yapmak amacıyla 4000 xg de 7 dakika santrifüj edildikten sonra serum elde edildi. Elde edilen serumdan DNA taze olarak çalışma yapıldı.

3.2. DNA İzolasyon Protokolü

Süpernatant kısımdaki serumdan 1 mililitre (ml) alınarak üzerine 1 ml lizis tamponu ve 25 µl proteinaz K eklendi. Süspanse sıvı saydam olana kadar kibarca vorteks edildi. 56°C'de 10 dakika inkübe edildi. Ardından 1ml absolut alkol ilave edildi ve 10 saniye vorteksledi. Qiagen marka Qiamp DNA kit yardımıyla DNA izolasyonu basamakları takip edildi. DNA izolasyon kartuşları (spin kolon) tüm

karışım aktarılarak 6000 xg' de 2 dakika santrifüj edildi. Spin kolonun alt kısmı değiştirildi ve üzerine 500 µl AW1 yıkama solüsyonu eklendi 6000 xg'de 2 dakika santrifüj edildi. Spin kolonun alt kısmı tekrar değiştirildi ve 500 µl AW2 yıkama solüsyonu eklendi 20000xg 2 dakika santrifüj edildi. Spin kolonun alt kısmına steril 1,5 ml'lik plastik tüp konur ve ATE tamponu (eliminasyon solüsyonu) 30-50 µl konuldu 1 dakika oda ısısında beklendi ardından 20000 xg'de 2 dakika santrifüj edilerek DNA elde edildi.

3.3. p53 Analizi

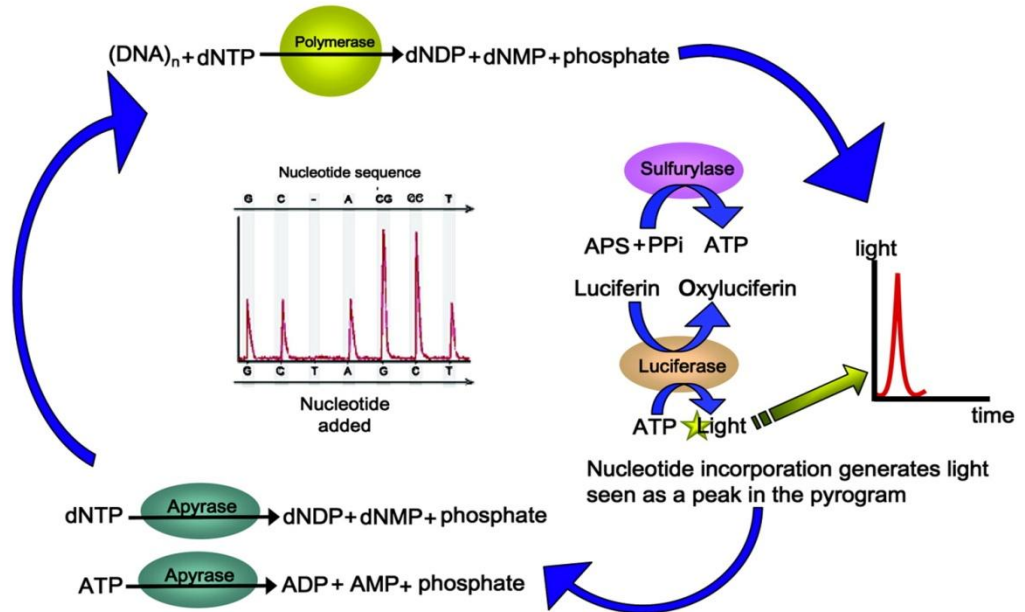
TP53 mutasyon analizi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda Moleküler Onkoloji rutin laboratuvarında gerçekleştirildi. P53 mutasyonları kodon 152-170, kodon 193-210, kodon 242-254, kodon 257-271 (lot:201412204 Hielderberg Germany) pyrosekans yöntemi ile gerçekleştirildi.

Tablo 4. p53 ekzonlarının wild tip ve mutant sekanslanan DNA dizileri

EKZON	DNA DİZİSİ (WT)	MUTANT
P53 kodon 152-170	GCTGCACGATCATCAGTCGTCGACGC	C/TGCCCGG/T/ACACCCG/ACG/TTCC/GGCGCCAT
P53 kodon 193-210	GCTGCAGTGA	C/TGAGTGGAAGG
P53 kodon 242-254	GACTCGATGCACGCTAGTAGCATGTACTGCA CGTC	ATGGG/T/ACGG/A/TCATGAACC/TGGAGG/T/CCCCAT
P53 kodon 257-271	GCTGATCAGACAGCTGAGCTGACTAGATGA TGTGCAT	CTGGGACG/AGAACAGCTTTGAGGTGC/T/A/GGTGTT TGTGCCT
P53 kodon 337-343	GTCATCGAGACATCTCGACGTCTCAGTCTCA CGCA	TCTC/GGGAACATCTCGAAGCG/C/A/TCTCACGCCCA

Pyrosequencing temel olarak DNA sentezi esnasında serbest kalan pirofosfat (PPi) tespit edilerek uygulanan sistemdir. 1977 yılında Sanger ve arkadaşlarının uyguladığı dideoksi tekniği elektroporetik bir sistem olarak güvenli olmasına rağmen yüksek maliyet ve iş gücü gerektirir. Ayrıca PCR reaksiyonu sonucu toplam ürün miktarı az olduğunda sistem çalışmamaktadır. Daha sonra 1992 yılında Smith ve arkadaşları floresan temelli sekans yöntemini geliştirdiler. Bu yöntem elektroporetik olmayan bir floresan sistemidir. Sistemin temel mantığı, kalıp DNA ipliği üzerine

sekans primerinin sentez edilmesi sırasında serbest kalan inorganik pirofosfatların ATP sülfirilaz enzimi ile ADP'nin ATP'ye dönüşümü bu esnada lusiferinin oksiferine dönüşümü ile oluşan ışığın okunması sonucunda diagram üzerine piklerin çıkması temeline dayanır (Novais vd 2011). Burada ayırt edici kriter, her reaksiyon için ayrı ayrı zamanlarda adenin, guanin, timin ve sitozin nükleotitleri ortama verilmektedir. Q24 (Qiagen Heidelberg, Almanya) sekans cihazında hangi nükleotit reaksiyon verir ve ışımaya olursa sistem ilgili nükleotitin pikini vermektedir. Aynı zamanda sistemin daha hızlı çalışması için ortama substrat ilave edilmektedir. Sistemin kalibrasyon ayarı için enzim ve substrat bileşiği ölçümü başlangıçta vermektedir. Bu sonuç, sistemin çalışıp çalışmadığı hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca ortamda reaksiyon sonrası yanlış pik vermemesi ve diğer reaksiyonu etkilememesi için apiraz enzimi ile nükleotit trifosfatları, mono ve di nükleotitfosfatlara (dNTP); ATP ise mono ve di fosfata parçalanmaktadır. Bu durumda yeni dNTP verildiğinde reaksiyon yeniden başlamaktadır (Şekil 3.1).



Şekil 0. Pyrosequencing çalışma prensibi (Novais and Thorstenson 2011)

Pyrosequencing sisteminde 15-30 ng DNA ile çalışmaktadır. Bu da çok düşük miktardaki DNA ile sonuç verebilmemizi sağlamaktadır. PCR reaksiyon şartları; pyromark PCR master mix 12,5 µl, PCR primer 1 µl (Tablo 3.1, Tablo3.2) steril

distile su 6,5 µl ve kalıp DNA 30 ng olacak şekilde son hacim 25 µl geçmemek şartıyla termalcycler'a kondu.

PCR protokolü; Denatürasyon 15 dk 95°C'de 1 döngü, annealing 20 sn 95°C-30 sn 53°C-20 sn 72°C 42 döngü ve son uzama 72°C 5 dk olarak uygulandı. Kullanılan PCR primeri 5' ucunda biotin olduğu için post-PCR işleminde streptavidin ile bağlanmasını sağlamaktadır.

3.4.Pürifikasyon ve Sekans İşlemi

Steril 2 ml'lik plastik tüplere, Streptavidin 2 µl, bağlanma tamponu 40 µl ve steril distile su 28 µl ve PCR ürünlerinden 10 µl eklenir. Orbital shaker ile 10 dk streptavidinin çökmesi engellenerek, kalıp DNA'ya bağlanması sağlanır. Ardından qiagen vakum sisteminde çektirilerek alkol-denatürasyon-yıkama kuyucuklarından geçirilerek plate içindeki sekans primerlerine bırakılır. Sekans primerleri ise 24,2 µl annealing tampon ve sekans primeri 0,8 µl (Tablo 3.1, Tablo 3.2) olacak şekilde konur. Plate 80°C ısı bloğunda 3 dk bekletilir. Q24 cihazına enzim, substrat ve dNTP konur. Ardından Q24 cihaza yerleştirilir ve sekans işlemi gerçekleştirilir.

Tablo 5. p53 sekans primerleri

EKZON	SEKANS PRİMERİ
P53 kodon 152-170	5'-CGCCCGGCACCCGCGTCCGCGCCAT-3'
P53 kodon 193-210	5'-ATGGACGGCATGAACCGGAGGCCCAT -3'
P53 kodon 242-254	5'-CTGGGACGGAACAGCTTTGAGGTGCGT-3'
P53 kodon 257-271	5'- TCCTGGGAGAGACCGGCGCAGAATCTCCGCAAG- 3'
P53 kodon 337-343	5'-TCTCGGAACATCTCGAAGTGCTC-3'

3.5. İstatistiksel Analiz

Hastaların demografik özellikleri ve p53 mutasyonları , Ki-kare testi ile incelenmiş olup, sağkalım analizleri için Kaplan-Meier testi kullanılmıştır. Sağkalım ve progresyonu etkileyen faktörlerin çoklu analizi için cox regresyon yöntemi uygulandı Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. P<0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler için Windows 7.0 işletim sisteminde SPSS 17.0 paket programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Çalışmamıza 5 (%6,8)'i kadın 69 (%93,2)'u erkek olmak üzere toplam 74 yeni tanı küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta alındı. Hastaların medyan yaşı 65 olup, yaş aralığı 38-81 arasındaydı. Hastalar 5 Haziran 2013 ve 15 Haziran 2015 tarihleri arasında 2 yıl süre ile izlendi. Hastaların ortalama takip süresi 4,7 aydı. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru 14 (%18,9) hastada 0, 30 (%40,5) hastada 1, 18 (%24,3) 2, 11(%14,9) hastada 3, 1 (%1,4) hastada 4 idi.

Hastaların 69 (%93,2)'unda sigara öyküsü mevcutken 5 (%6,8) tanesinde sigara öyküsü yoktu. Ortalama sigara tüketimi 44,5 paket/yıl olarak belirlendi.

Tanı 54 (%73) hastada bronkoskopiyle, 6 (%8,1)'sında lobektomiyle, 7 (%9,5)'sinde wedge rezeksiyonla, 4 (%5,4)'ünde transtorasik biyopsiyle, 3 (%4,1)'ünde mediastinoskopiyle konmuştu.

Özgeçmişlerine göre değerlendirildiğinde hastaların 20 (%27)'sinde HT (hipertansiyon), 12 (%16,2)'sinde KOAH (kronik obstruktif akciğer hastalığı), 5 (%6,8)'inde DM (diyabetis mellitus), 2 (%2,7)'sinde DM ve HT, 2 (%2,7)sinde DM ve KOAH, 2 (%2,7) sinde HT ve KOAH varken, 31 (%41,9) hastada ek hastalık bulunmamaktaydı.

Aile öyküsüne göre, 9 (%12,2) hastada akciğer kanseri, 3 (%4,1) hastada larinks kanseri, 1 (%1,4) hastada beyin tümörü ve 1 (%1,4) hastada mide kanseri mevcut iken, 60 (%81,1) hastada ailede malignite öyküsü yoktu.

Otuz sekiz hasta (%51,4) skuamöz hücreli, 26 (%35,1) hasta adenokarsinom, 7 (%9,5) hasta NOS (Başka türlü sınıflandırılmayan akciğer kanseri) ve 3 (%4,1) hasta büyük hücreli akciğer kanseri olarak raporlanmıştı.

Evrelere göre ise hastaların 2 (%2,7)'si evre 1A, 1 (%1,4)'i evre 2A, 1 (%1,4)'i evre 2B, 13 (%17,6)'ü evre 3A, 13 (%17,6)'ü evre 3B, 44 (%59,5)'ü evre 4 olarak değerlendirildi.

Hastaların takibinde 5 (%6,8) parsiyel yanıt, 38 (%51,4) progresyon, 5 (%6,8) regresyon, 25 (%35,1) stabil hastalık olarak değerlendirildi. Ortalama progresyonsuz sağ kalımları 4,5 ay, genel sağ kalımları 4,8 ay idi.

Elli sekiz (%78,4) hasta kemoterapi almış, 16 (%21,6) hastaya ise kemoterapi verilmemişti. Yirmi altı (%35,1) hasta radyoterapi almışken, 48 (%64,9) hasta radyoterapi almamıştı.

Kilo kaybı açısından değerlendirildiğinde hastaların 24 (%32,4)'ünde kilo kaybı görülürken, 50(%67,6)'sında kilo kaybı görülmemişti.

Tablo 6. Çalışma hastalarının sosyodemografik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kadın	5	6,8
	Erkek	69	93,2
Yaş	≤60	21	28,4
	>60	53	71,6
Meslek	Ev hanımı	5	6,8
	Memur	9	12,2
	İşçi	21	28,4
	Çiftçi	39	52,7
Yaşadığı yer	Şehir merkezi	24	32,4
	Perifer (ilçe, köy vs.)	50	50
Operasyon tipi	Mediastinoskopi	3	4,1
	Transtorasik bx.	4	5,4

	Lobektomi	6	8,1
	Wedge rezeksiyon	7	9,5
	Bronkoskopik bx.	54	73
Histopatolojik tipi	Skvamöz	38	51,4
	Adenokarsinom	26	35,1
	NOS	7	9,5
	Büyük hücreli	3	4,1
Ailede Malignite	Beyin tm	1	1,4
	Mide tm	1	1,4
	Larenks tm	3	4,1
	Akciğer tm	9	12,2
	Yok	60	81,1
Sigara öyküsü (paket/yıl)	Kullanmayan	5	6,8
	0-20	5	6,8
	20-50	44	59,5
	>50	20	27
Ek hastalık	Var	43	58,1
	Yok	31	41,9
Kilo kaybı	Var	24	32,4
	Yok	50	67,6
Evre	Evre 1A	2	2,7
	Evre 2A	1	1,4
	Evre 2B	1	1,4
	Evre 3A	13	17,6
	Evre 3B	13	17,6
	Evre 4	44	59,5

4.2.MUTASYON SIKLIKLARI

4.2.1. TP53 Mutasyonu

Çalışmamızdaki 7 (%9,5) hastada p53 mutasyonu mevcutken, 67 (%90,5) hastada mutasyon tespit edilemedi. Mutasyon saptanan hastaların patolojik tiplerine bakıldığında 5'i skuamöz hücreli karsinom,1'i adenokarsinom,1'i NOS olarak saptandı.

Mevcut p53 mutasyonlarının 2 (%2,7) si R158H, 2 (%2,7) si V157F, 1 (%1,4) i R248W, 1 (%1,4) i R273S, 1 (%1,4) i R723S olarak tespit edildi.

Tablo 7. Hastaların p53 mutasyon sıklıkları

Mutasyonlar	Sayı (n)	Yüzde (%)
R158H	2	2,7
V157F	1	1,4
R248W	1	1,4
R273S	1	1,4
R723S	1	1,4
Yok	67	90,5

Hastalarda p53 mutasyonunun varlığı ile hastalardaki kilo kaybı, lenf nodu tutulumu, metastaz, evreleri ve sigara kullanımı arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark görülmemiştir.($p>0,05$)

Tablo 8. Hastaların p53 mutasyonu ile kilo kaybı, LN durumu, metastaz, evre ve sigara kullanımı arasındaki istatistiki analiz sonuçları(Log-rank)

		Toplam (N=74) N(%)	P53 Mutasyon Durumu		P Değeri
			Wild Tip	Mutant	
Kilo Kaybı	Var	24(%32,4)	22(32,8%)	2(28,6%)	P>0,05
	Yok	50(%67,5)	45(67,2%)	5(71,4%)	
Lenf Nodu	LN(-)	12(%16,2)	10(%14,9)	2(%28,6)	P>0,05
	LN(+)	62(%83,7)	57(%85,1)	5(%71,4)	
Evre (Tnm)	1-2	4(%5,4)	4(%6)	0(%)	P>0,05
	3	26(%35,1)	24(%35,8)	2(%28,6)	
	4	44(%59,4)	39(%58,2)	5(%71,4)	
Sigara (Paket/Yıl)	YOK	5(%6,7)	5(%7,5)	0(%)	P>0,05
	0-20	5(%6,7)	5(%7,5)	0(%)	
	20-50	44(%59,4)	44 (%65,7)	0(%)	
	>50	20(%27)	13 (%19,4)	7(%100)	
Metastaz Durumu	VAR	34(%45,9)	29 (%43,3)	5(%71,4)	P>0,05
	YOK	40(%54,1)	38 (%56,7)	2(%28,6)	

4.2.2. LKB-1 MUTASYONU

Çalışmamızdaki 6 (%8,1) hastada LKB-1 mutasyonu mevcutken, 68 (%91,9) hastada mutasyon tespit edilemedi. Mutasyon saptanan hastaların patolojik tiplerine bakıldığında 2'i skuamöz hücreli karsinom, 3'ü adenokarsinom, 1'i NOS olarak saptandı.

Mevcut LKB-1 mutasyonları C961G, C953T, G889C, C780P, A371G, A356G olarak tespit edildi.

Tablo 9. LKB-1 mutasyon sıklığı

Mutasyonlar	Sayı (n)	Yüzde (%)
C961G	1	1,4
C953T	1	1,4
G889C	1	1,4
C780P	1	1,4
A371G	1	1,4
A356G	1	1,4
Yok	68	91,9

Hastalarda LKB-1 mutasyonunun varlığı ile hastalardaki kilo kaybı, lenf nodu tutulumu, metastaz, evreleri ve sigara kullanımı arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark görülmemiştir.($p>0,05$)

Tablo 10. Hastaların LKB-1 mutasyonu ile kilo kaybı, LN durumu, metastaz, evre ve sigara kullanımı arasındaki istatistiksel analiz sonuçları(Log-rank)

	Toplam	LKB-1 Mutasyon Durumu	P
--	--------	-----------------------	---

		(N=74) N(%)	Wild Tip	Mutant	Değeri
Kilo Kaybı	Var	24(%32,4)	22(%29,72)	2(%2,70)	P>0,05
	Yok	50(%67,5)	46(%62,16)	4(%5,40)	
Lenf Nodu	LN(-)	12(%16,2)	10(%13,51)	2(%2,70)	P>0,05
	LN(+)	62(%83,7)	58(%78,37)	4(%5,40)	
Evre (Tnm)	1-2	4(%5,4)	3(%4,05)	1(%1,35)	P>0,05
	3	26(%35,1)	24(%32,43)	2(%2,70)	
	4	44(%59,4)	41(%55,40)	3(%4,045)	
Sigara (Paket/Yıl)	YOK	5(%6,7)	4(%5,4)	1(%1,35)	P>0,05
	0-20	5(%6,7)	5(%6,7)	0(%)	
	20-50	44(%59,4)	41 (%55,40)	3(%4,05)	
	>50	20(%27,02)	18 (%24,32)	2(%2,70)	
Metastaz Durumu	VAR	34(%45,9)	31 (%41,89)	3(%4,05)	P>0,05
	YOK	40(%54,1)	37 (%50)	3(%4,05)	

4.2.3. PTEN Mutasyonu

Çalışmamızdaki 3 (%4,05) hastada PTEN mutasyonu mevcutken, 71 (%95,9) hastada mutasyon tespit edilemedi. Mutasyon saptanan hastaların patolojik tiplerine bakıldığında 1'i skuamöz hücreli karsinom, 2'si adenokarsinomolarak saptandı.

Mevcut PTEN mutasyonları G538A, C388T, G493A olarak tespit edildi.

Tablo 11. PTEN mutasyon sıklığı

Mutasyonlar	Sayı (n)	Yüzde (%)
G538A	1	1,4
C388T	1	1,4
G493A	1	1,4
Yok	71	95,8

Hastalarda PTEN mutasyonunun varlığı ile hastalardaki kilo kaybı, lenf nodu tutulumu, metastaz, evreleri ve sigara kullanımı arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark görülmemiştir.($p>0,05$)

Tablo 12. Hastaların PTEN mutasyonu ile kilo kaybı, LN durumu, metastaz, evre ve sigara kullanımı arasındaki istatistiksel analiz sonuçları(Log-rank)

		Toplam (N=74) N(%)	PTEN Mutasyon Durumu		P Değeri
			Wild Tip	Mutant	
Kilo Kaybı	Var	24(%32,4)	22(%29,72)	2(%2,70)	P>0,05
	Yok	50(%67,5)	49(%66,21)	1(%1,35)	
Lenf Nodu	LN(-)	12(%16,2)	11(%14,86)	1(%1,35)	P>0,05

)				
	LN(+)	62(%83,7)	60(%81,8)	2(%2,7)	
Evre (Tnm)	1-2	4(%5,4)	3(%4,05)	1(%1,35)	P>0,05
	3	26(%35,1)	25(%33,78)	1(%1,35)	
	4	44(%59,4)	43(%58,1)	1(%1,35)	
Sigara (Paket/Yıl)	YOK	5(%6,7)	4(%5,40)	1(%1,35)	>0,05
	0-20	5(%6,7)	5(%6,7)	0(%)	
	20-50	44(%59,4)	43 (%58,1)	1(%1,35)	
	>50	20(%27,02)	19 (%25,67)	1(%1,35)	
Metastaz Durumu	VAR	34(%45,9)	34 (%45,9)	0(%)	P>0,05
	YOK	40(%54,05)	37 (%50)	3(%4,05)	

4.3. SAĞKALIM ANALİZLERİ

Çalışmamızdaki 74 hastanın cinsiyetine göre progresyonsuz ve genel sağ kalım oranları değerlendirildi. Kadın ve erkek hastaların progresyonsuz ve genel sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Altmış yaş altı ve 60 yaş üzeri olarak gruplandırılan hastaların progresyonsuz ve genel sağ kalım analizleri yapıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların bronkoskopi, transtorasik biyopsi, lobektomi, mediastinoskopi veya wedge biyopsiyle tanı almasının progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerine anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p>0,05$).

Hastaların nötrofil - lenfosit oranı ve platelet - lenfosit oranı hesaplandı ve bu iki oranın progresyonsuz ve genel sağ kalım analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi ($p>0,05$).

Hastaların patolojik tipleri, sigara kullanımı, evreleri arasında progresyonsuz ve genel sağ kalım analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 13. Progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler (Kaplan meier ve Log-rank)

		Ortalama \pm SD	p
Cinsiyet	Erkek	14,25 \pm 2,10	0,98
	kadın	21,8 \pm 7,23	
Yaş	0-60 yaş	5,70 \pm 0,42	0,90
	>60 yaş	2,91 \pm 2,66	
Meslek	Ev hanımı	21,8 \pm 7,23	0,09
	Çiftçi	5,24 \pm 0,53	
	İşçi	2,90 \pm 3,37	
	Memur	6,44 \pm 0,74	
Sigara kullanımı	Yok	16,8 \pm 8,8	0,098
	0-20 paket/yıl	17,01 \pm 3,4	
	20-50 paket/yıl	7,73 \pm 0,86	
	>50 paket/yıl	5,76 \pm 0,66	
Histopatolojik tipi	Büyük hücreli	6,33 \pm 2,17	0,11
	NOS	3,57 \pm 0,78	
	Adenokarsinom	21,18 \pm 5,58	
	Skvamöz	12,79 \pm 2,41	
Evre	1-2	26,75 \pm 7,14	0,20
	3	5,85 \pm 0,39	
	4	6,34 \pm ,68	
Tanısal girişim	Mediastinoskopik bx	3,61 \pm 2,9	0,104

	Transtrorasik bx.	5,31±2,4	
	Lobektomi	18,3±4,2	
	Wedge rezeksiyon	6,1±1,4	
	Bronkoskopik bx.	7,72±0,85	
Nötrofil-lenfosit oranı	<4,9	7,4±0,71	0,152
	>4,9	16,2±3,45	
Platelet-lenfosit oranı	<219	18,2±3,78	0,210
	>219	13,03±2,87	

*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 14. Genel sağkalımı etkileyen faktörler(Kaplan meier ve Log-rank)

		Ortalama ±SD	p
Cinsiyet	Erkek	15,37 ± 1,96	0,77
	kadın	21,80 ± 7,23	
	Çiftçi	5,24 ± 0,53	
	İşçi	22,22 ± 2,6	
	Memur	6,44 ± 0,74	
Yaş	0-60 yaş	6,67 ±0,57	0,81
	>60 yaş	21,55 ± 2,49	
Sigara kullanımı	Yok	16,80±8,8	0,098
	0-20 paket/yıl	18,45±3,21	
	20-50 paket/yıl	7,88±0,83	
	>50 paket/yıl	5,97±0,61	
Histopatolojik tipi	Büyük hücreli	6,33 ± 2,17	0,064
	NOS	3,57 ± 0,78	
	Adenokarsinom	24,88 ± 4,13	
	Skvamöz	13,68±2,31	
Evre	1-2	26,75 ± 7,14	0,24
	3	5,93± 0,38	
	4	6,71 ± 0,65	
Tanısal girişim	Mediastinoskopik bx	4,51±2,7	0,073
	Transtrorasik bx.	6,37±2,1	
	Lobektomi	16,3±4,5	
	Wedge	5,1±1,9	

	rezeksiyon		
	Bronkoskopik bx.	6,72±0,81	
Nötrofil-lenfosit oranı	<4,9	8,02±0,63	0,081
	>4,9	16,45±3,43	
Platelet-lenfosit oranı	<219	21,5±2,95	0,114
	>219	13,15±2,86	

*p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların meslek gruplarına göre yapılan sağ kalım analizlerinde progresyonsuz sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, genel sağ kalım oranında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p>0,05, p=0,04).

Hastaların Kaplan-meier yöntemi ile yapılan sağkalım analizlerinde yaşadığı yer (PFS p=0,006)(GS p=0,002), kilo kaybı (PFS p=0,016) (GS p=0,012), metastatik olması (PFS p=0,004)(GS p=0,01), kemoterapi verilmiş olması (PFS p=0,001)(GS p=0,001) ve tedavi sırasında toksisite gelişmesinin (PFS p=0,039)(GS p=0,04) progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü.

Tablo 15. Progresyonsuz Sağkalımı etkileyen istatistiksel olarak anlamlı faktörler(Kaplan meier)

		Ortalama ±SD	p değeri
Yaşadığı yer	Kent	30,52 ± 2,41	0,006
	Taşra	5,26 ± 0,52	
Kilo kaybı	Var	5,46 ± 0,78	0,016
	Yok	23,62 ± 2,85	
Metastaz durumu	Var	5,62±0,76	0,004
	Yok	22,00±3,94	

Tablo 16.Genel Sağkalımı etkileyen istatistiksel olarak anlamlı faktörler(Kaplan meier)

		Ortalama \pm SD	p
Meslek	Ev hanımı	21,8 \pm 7,23	0,04
	Çiftçi	5,24 \pm 0,53	
	İşçi	22,22 \pm 2,6	
	Memur	6,44 \pm 0,74	
Yaşadığı yer	Kent	30,68 \pm 2,32	0,002
	Taşra	5,30 \pm 0,52	
Kilo kaybı	Var	5,72 \pm 0,8	0,012
	Yok	24,80 \pm 2,45	
Metastaz durumu	Var	6,18 \pm 1,24	0,01
	Yok	19,76 \pm 3,54	

4.3.1.TP53 Mutasyonu Sağ Kalım Analizi Sonuçlar

Hastaların p53 mutasyonu varlığı,kilo kaybı,yaşadığı yer,yaş ve evreleri arasında çoklu regresyon analizi yapıldı.Progresyonsuz sağ kalım analizinde p53 mutasyonu(OR:2,910,%95 CI=0,852-9,934,p=0,088),kilo kaybı(OR:2,076,%95 CI=0,898-4,80,p=0,088) ve yaşadığı yer(OR=0,318,%95 CI=0,088-1,151,p=0,081) anlamlı olma eğilimindeydi.Genel sağ kalım analizinde ise sadece yaşadığı yer anlamlı olarak belirlendi(OR=0,235,%95 CI=0,064-0,865,p=0,029).

Tablo 17.Progresyonsuz sağ kalımda çoklu değişkenli analiz sonuçları*/**			
Değişkenler	OR	%95 GA min - max	P değeri

p53		2,910	0,852-9,934	0,088
KİLO KAYBI		2,076	0,898-4,80	0,088
YAŞADIĞI YER		0,318	0,088-1,151	0,081
YAŞ		0,934	0,355-2,454	0,890
EVRE	EVRE 1 - 2	0,515	0,055-4,78	0,559
	EVRE 3 - 4	1,074	0,125-9,237	0,948

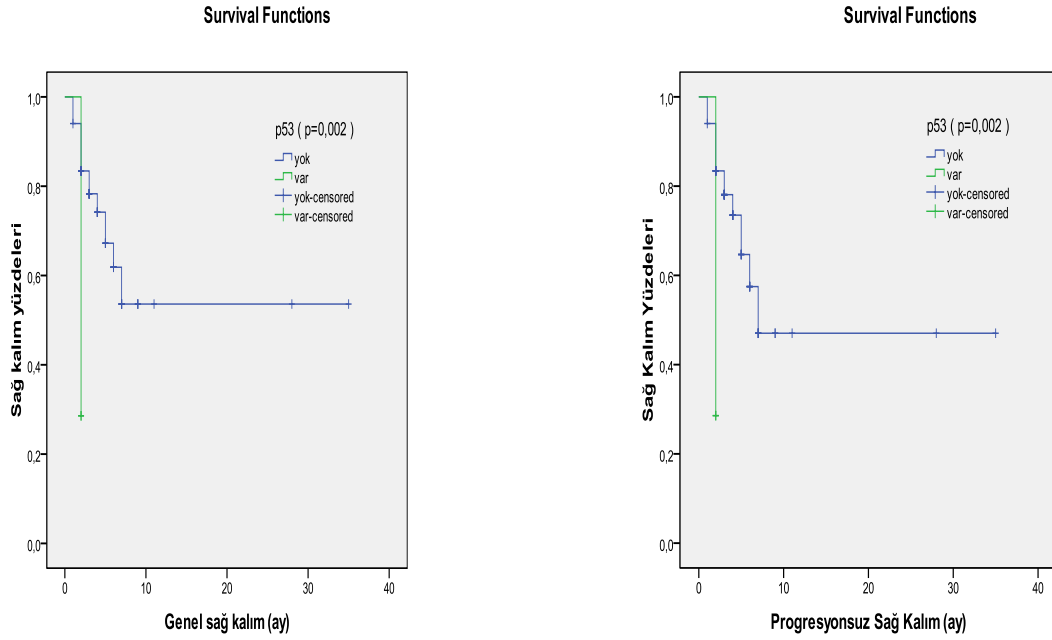
*Cox regresyon analizi yapılmış olup modelde 5 parametre değerlendirilmiş, anlamlı parametre bulunmamıştır. **p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. GA : Güven aralığı

Tablo 18. Genel sağ kalımda çoklu değişkenli analiz sonuçları*/**				
Değişkenler		OR	%95 GA min - max	P değeri
P53		2,986	0,866-10,296	0,083
KİLO KAYBI		2,104	0,910-4,864	0,082
YAŞADIĞI YER		0,235	0,064-0,865	0,029
YAŞ		0,866	0,335-2,340	0,807
EVRE	EVRE 1 - 2	0,478	0,052-4,405	0,517
	EVRE 3 - 4	0,993	0,115-8,571	0,995

*Cox regresyon analizi yapılmış olup modelde 5 parametre değerlendirilmiş, 1 anlamlı parametre bulunmuştur. **p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. GA : Güven aralığı

Hastalarda p53 mutasyonu bulunmasının progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerine etkisi olup olmadığı araştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.(PFSp=0,002)(GSp=0,002)

Şekil 2. p53 mutasyonunun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi. (PFS p=0,002)(GS p=0,002)



Tablo 19: p53 mutasyonunun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi (Kaplan meier)

		PFS		GS	
		Ortalama	p	Ortalama	p
P53	Var	2±0	0,002	2±0	0,002
	Yok	18,68±2,75		20,60±2,43	

4.3.2. LKB-1 Mutasyonu Sağ Kalım Analizi Sonuçları

Hastaların LKB-1 mutasyonu varlığı,kilo kaybı,yaşadığı yer,yaş ve evreleri arasında çoklu regresyon analizi yapıldı.Progresyonsuz sağ kalım analizinde LKB-1 mutasyonu (OR:1,431,%95 CI=0,183-11,188,p=0,733),kilo kaybı(OR:0,551%95 CI=0,253-1,20,p=0,133) ve yaşadığı yer (OR=3,039 %95 CI=0,866-10,669, p=0,083) anlamlı bulunmadı. Genel sağ kalım analizinde ise sadece yaşadığı yer anlamlı olarak belirlendi (OR=3,638 %95 CI=1,044-12,680 p=0,043).

Tablo 20.Progresyonsuz sağ kalımda çoklu değişkenli analiz sonuçları*/**				
Değişkenler		OR	%95 GA min - max	P değeri
LKB-1		1,431	0,183-11,188	0,733
KİLO KAYBI		0,551	0,253-1,200	0,133
YAŞADIĞI YER		3,039	0,866-10,669	0,083
EVRE	EVRE 1 - 2	0,933	0,113-7,670	0,948
	EVRE 3 - 4	0,596	0,236-1,503	0,273

*Cox regresyon analizi yapılmış olup modelde 4 parametre değerlendirilmiş, anlamlı parametre bulunmamıştır. **p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. GA : Güven aralığı

Tablo 21. Genel sağ kalımda çoklu değişkenli analiz sonuçları*/**				
Değişkenler		OR	%95 GA min - max	P değeri
LKB-1		1,448	0,186-11,241	0,724
KİLO KAYBI		0,559	0,256-1,218	0,143
YAŞADIĞI YER		3,638	1,044-12,680	0,043
EVRE	EVRE 1 - 2	1,022	0,127-8,247	0,984
	EVRE 3 - 4	0,602	0,239-1,518	0,282

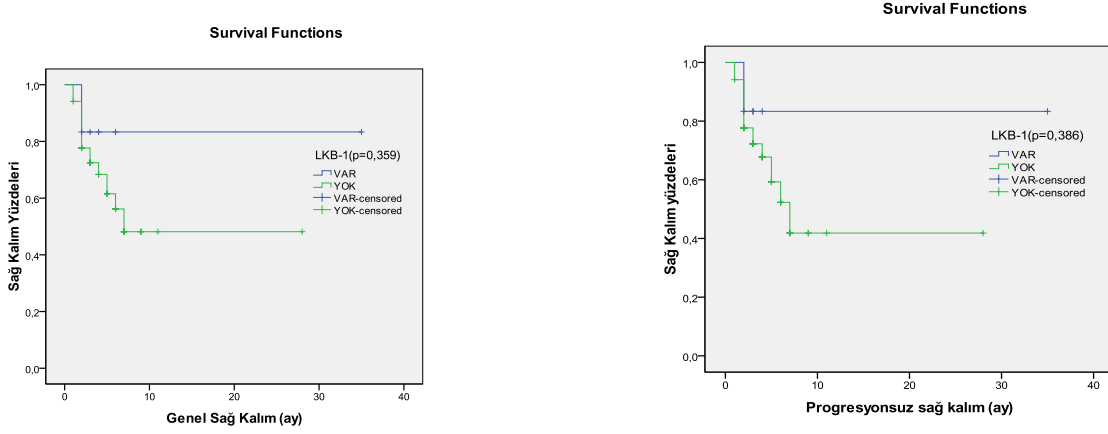
*Cox regresyon analizi yapılmış olup modelde 4 parametre değerlendirilmiş, 1 anlamlı parametre bulunmuştur. **p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. GA :Güven aralığı

Hastalarda LKB-1 mutasyonu bulunmasının progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerine etkisi olup olmadığı araştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (PFS p=0,386)(GS p=0,359).

Tablo 22: LKB-1 mutasyonunun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi (Kaplan meier)

		PFS		GS	
		Ortalama	p	Ortalama	p
LKB-1	Var	4,5±2,06	0,386	5,196±0,682	0,359
	Yok	4,96±1,72		5,643±2,43	

Şekil 3. LKB-1 mutasyonunun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi. (PFS p=0,386)(GS p=0,359)



4.3.3. PTEN Mutasyonu Sağ Kalım Analizi Sonuçları

Hastaların PTEN mutasyonu varlığı, kilo kaybı, yaşadığı yer, yaş ve evreleri arasında çoklu regresyon analizi yapıldı. Progresyonsuz sağ kalım analizinde PTEN mutasyonu (OR:2,380, %95 CI=0,308-18,391, p=0,406), kilo kaybı (OR:0,519 %95 CI=0,238-1134, p=0,100) ve yaşadığı yer (OR=3,32 %95 CI=0,932-11896, p=0,064) arasında istatistiksel ilişki bulunamadı. Genel sağ kalım analizinde ise sadece yaşadığı yer anlamlı olarak belirlendi (OR=2,288 %95 CI=0,294-17,816 p=0,429).

Tablo 23. Progresyonsuz sağ kalımda çoklu değişkenli analiz sonuçları*/**			
Değişkenler	OR	%95 GA min - max	P değeri
PTEN	2,380	0,308-18,391	0,406
KİLO KAYBI	0,519	0,238-1,134	0,100
YAŞADIĞI YER	3,329	0,932-11,896	0,064

EVRE	EVRE 1 - 2	1,095	0,127-9,438	0,935
	EVRE 3 - 4	0,586	0,234-1,464	0,253

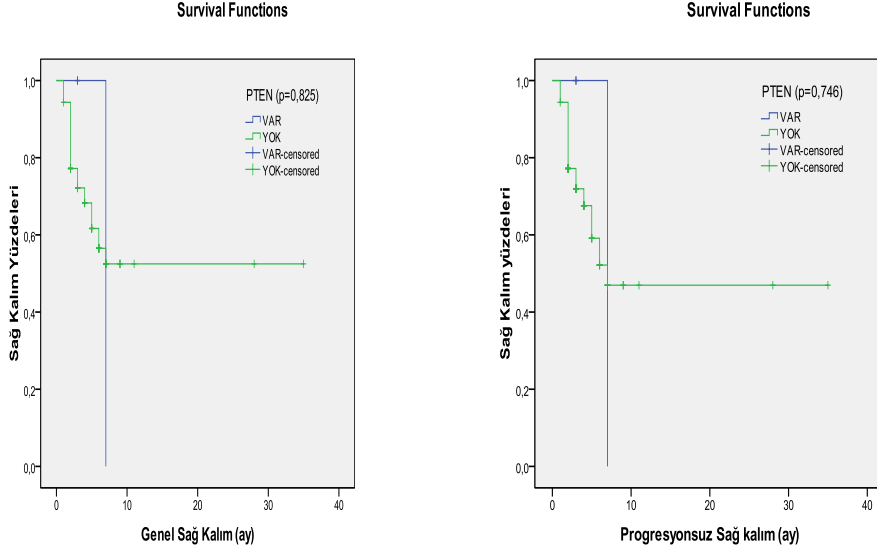
*Cox regresyon analizi yapılmış olup modelde 4 parametre değerlendirilmiş, anlamlı parametre bulunmamıştır. **p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. GA : Güven aralığı

Tablo 24. Genel sağ kalımda çoklu değişkenli analiz sonuçları*/**				
Değişkenler		OR	%95 GA min - max	P değeri
PTEN		2,288	0,294-17,816	0,429
KİLO KAYBI		0,529	0,242-1,158	0,111
YAŞADIĞI YER		3,993	1,134-14,06	0,031
EVRE	EVRE 1 - 2	1,231	0,145-10,482	0,849
	EVRE 3 - 4	0,593	0,237-1,481	0,263

*Cox regresyon analizi yapılmış olup modelde 4 parametre değerlendirilmiş, 1 anlamlı parametre bulunmuştur. **p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. GA :Güven aralığı

Hastalarda PTEN mutasyonu bulunmasının progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerine etkisi olup olmadığı araştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (PFSp=0,746)(GSp=0,825).

Şekil 4. PTEN mutasyonunun progresyonsuzsağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi (PFSp=0,746)(GSp=0,825).



Tablo 25: PTEN mutasyonunun progresyonsuzsağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi (Kaplan meier)

		PFS		GS	
		Ortalama	p	Ortalama	p
PTEN	Var	5,3±1,42	0,746	7,23±2,31	0,825
	Yok	6,3±2,1		9,17±2,76	

5.TARTIŞMA

Akciğer kanseri gelişmiş ülkelerde kansere bağlı ölümlerde her iki cinsiyette de birinci sıradadır (1). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre (1997) akciğer kanseri insidansı 11,5/100.000'dir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41,0/100.000, Ege ve İç Anadolu 39,5/100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17,7/100.000, 11,7/100.000) değerlerdedir (3). 1996 yılında Travis WD ve arkadaşlarının ABD'nde yaptığı bir çalışmada erkek ve kadınlarda akciğer kanseri görülme sıklığı 1,5:1 olarak tespit edilmiştir (131). Bizim çalışmamıza alınan 74 akciğer kanserli hastanın 5 (%6,8)'i kadın 69 (%93,2)'u erkek olarak belirlendi. Sigara içiciliğinin toplumumuzda erkek bireylerde daha fazla olması sebebiyle akciğer kanseri erkek hastalarda daha sık görülmektedir.

Akciğer kanseri tüm yaş gruplarında izlenmesine rağmen en sık olarak 50-70 yaş arasında görülmektedir. Hastalığın başlama yaşının aşağı inmesinde temel faktör sigaradır. Sigaraya başlama yaşı düştükçe ve içilen sigara miktarı artıkça, görülme yaşı daha da aşağılara inmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 65,3 olup, yaş aralığı 38-81 arasındaydı.

Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına göre primer akciğer kanseri 4 ana histolojik alt tipe ayrılmaktadır (52). Bu alt tiplerin görülme sıklıkları; Adenokarsinom (bronşioalveolar karsinom da dahil) %38, Skuamöz hücreli karsinom %20, Büyük hücreli karsinom %5, Küçük hücreli karsinom %13, Sınıflandırılmayan diğer küçük hücreli dışı karsinomlar %18, Diğerleri %6 şeklindedir (52). Çalışmamızda ise Hastaların 38 (%51,4)'i skuamöz hücreli, 26 (35,1)'si adenokarsinom, 7 (%9,5)'si NOS (Başka türlü sınıflandırılmayan akciğer kanseri), 3 (%4,1)'i büyük hücreli akciğer

kanseriydi. Literatür verileri ile farklı olmasının sebebi; görece olarak hasta sayısının az olması ve coğrafi faktörlerin olabileceği düşünüldü.

Sigara içimi akciğer kanseri olgularının % 85'inden sorumludur. Polisiklik hidrokarbonlar, vinil klorid, nikel, aldehidler, peroksitler, nitrozaminler ve benzopiren sigara dumanında tanımlanmış olan 40 kadar karsinojenden birkaçıdır (4). Sigara içicileri arasında akciğer kanseri gelişimi içmeyenlere oranla 10-25 kat artış gösterirken sigara kullanımı, akciğer kanserinin tüm histopatolojik tiplerinin gelişme riskini artırır. Akciğer kanseri gelişme riski, sigaranın bırakılması ile birlikte progresif olarak azalır ve 15-30 yıllık sigarasız bir dönemden sonra hiç sigara içmemiş popülasyonla yaklaşık eşit düzeye gelir (5). Çalışmamıza alınan hastaların 69 (%93,2) 'unda sigara öyküsü mevcutken 5 (%6,8) hastada sigara öyküsü yoktu. Ortalama sigara tüketimi 44,5 paket/yıl olarak belirlendi. Bu veriler sigara içiminin akciğer kanseri ile yakın ilişkide olduğunu gösteren literatür bilgileri ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Akciğer kanseri gelişimine neden olan genetik faktörlerin rolü net olarak anlaşılamamıştır; ancak elde edilen kanıtlara göre genetik faktörler akciğer kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Akciğer kanserli hastaların birinci derece akrabalarında akciğer kanseri gelişme riski artmıştır (13). Çalışmamızda ise hastaların 1. derece akrabalarında kanser öyküsü olanlardan; 9 (%12,2) hastada akciğer kanseri, 3 (%4,1) hastada larinks kanseri, 1 (%1,4) hastada beyin tümörü ve 1 (%1,4) hastada mide kanseri mevcuttu ve 60 (%81,1) hastada ailede malignite öyküsü yoktu. Literatür verileri ile uyumlu olarak 1. derecede aile bireylerinde akciğer kanseri olması malignite riskinin arttığını destekleyen bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır.

Akciğer kanseri mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Tanı sonrası sadece %15- 16,6 hasta 5 yıl ve üzeri hayatta kalabilmektedir (132). Bizim çalışmamızda hastaların 2 yıl gözlenmesi nedeniyle 5 yıllık sağ kalım çalışması yapılamamıştır. Takip edilen 2 yıllık süre içinde genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım analizleri yapılmıştır. Hastaların ortalama progresyonsuz sağ kalımları 4,5 ay, genel sağ kalımları 4,8 ay olarak saptandı. Hastaların takibinde 5 (%6,8) parsiyel yanıt, 38 (%51,4) progresyon, 5 (%6,8) regresyon, 25 (%35,1) stabil hastalık olarak değerlendirildi. Progresyon oranlarının yüksek olması mortalite oranlarının da yükselme ihtimalini göstermektedir.

Mortalite ve morbidite oranları bu denli yüksek olması nedeniyle akciğer kanserinin önlenmesine ve tedavisine yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır.

Hastanede yatış oranları, iş gücü kayıplarının yüksek olması da akciğer kanseri tedavilerinin maliyetlerini de artırmaktadır. Tedavi maliyetlerindeki artışla akciğer kanserinin toplumda etkilediği kişi sayısı artmakta ve önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir. Sigara kullanımı ile yüksek oranda ilişkili olması; akciğer kanserinin önlenmesinde en önemli adımın sigara içilmemesi veya bırakılması olduğunu göstermektedir. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin azaltılmasında diğer önemli faktör erken tanıdır. Türk Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu'nun çalışmasında olguların %86,7'si ileri evrede yer almaktadır (133). Her hastalıkta oldu gibi akciğer kanserinde erken tanı önemlidir, bu sebeple son kılavuzlarda akciğer kanseri taraması için Toraks tomografisi önerilmektedir (132).

KHDAK için temel tedavi cerrahi rezeksiyondur ancak erken dönem KHDAK olsa bile hastaların %50'sinden az bir kısmında küratif rezeksiyon sağlanmaktadır. Küratif rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %30-60 arasındadır (134).

Başvuru sırasında tüm akciğer kanserli olguların %80'i inoperabl olup, sadece %20 olgu cerrahi tedaviye adaydır (135). Cerrahi tedavi şansı düşük bu hastalık grubunda kemoterapi ön plana çıkmaktadır. Kemoterapi ilaçlarının çeşitliliği ve yan etki profilinin de geniş olması sebebiyle son dönemlerde hedefe yönelik tedaviler önem kazanmıştır. Hedefe yönelik tedavi ihtiyacının artması nedeniyle akciğer kanserinin patofizyolojisinin aydınlatılması da önem kazanmaktadır. Tümör süpresör genler ve bu genlerde meydana gelen mutasyonların araştırılması bu bağlamda önem kazanmaktadır.

5.1.TP53 MUTASYONLARI

Akciğer kanseri olan olguların aile öyküsü olması araştırmacıları bu hastalık grubunda genetik mutasyon taramaya itmiştir. Kanser hücrelerinin detaylı immünohistokimyasal incelemeleri ile özellikle rutin kullanımda olan kematerapötik ilaçlara direnç gösteren hastalarda hedefe yönelik tedavilerin önünü açmıştır. Hedefe yönelik tedavilerin kanser hastalarının geleceğini yakından ilgilendirdiği aşıkardır. Biz de çalışmamızda kanser genetiğini anlama ve hastaların progresyonsuz sağ kalımları ile genel sağ kalım verilerini ortaya amacıyla veriler toplayıp, analizler yaptık.

Çalışmamızda KHDAK olan hastalar için anlamlı olabilecek TP53, PTEN ve LKB1 genlerinin mutasyon analizleri ve sağ kalım süreleri üzerine etkisi araştırılması planlandı.

Çalışmaya alınan 74 hastada TP53 gen mutasyon analizleri yapıldı. Bu 74 hastanın 7(%9,5)'sinde TP53 gen mutasyonu saptandı.

Nicola Cianco ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan benzer bir çalışmada bronkoskopik biyopsi ile tanı konulan 19 KHDAK hastası incelenmiş. Bunlardan adenokarsinomlu hasta sayısı 12 iken 5 hasta skuamöz hücreli, 2 hasta da diğer KHDAK olarak değerlendirilmiş. Dokuz (%45,37) hastada TP53 gen mutasyonu pozitif saptanmış olup aynı hasta grubunda Ki67 proliferasyonu 8(%42,1) hastada tespit edilmiştir. Hasta sayısı çalışmamıza göre daha az olduğu halde TP53 oranları yüksek bulunmuş olması dikkat çekmiştir. Bu çalışmanın sağ kalım analizlerinde TP53 gen mutasyonunun genel sağ kalım üzerine negatif etkili olduğu görülmüştür. Çalışmada hasta sayılarının az olması eksik yönü olarak değerlendirildi (136).

Bizim çalışmamızda TP53 gen mutasyonunun genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerine etkili olduğu görüldü. Konu ile ilgili literatür bilgilerine bakıldığında Cheol Hong Kim ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada TP53 ve Ki67 ekspresyonunun prognostik etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya 72'si erkek, 64'ü kadın 136 akciğer adenokarsinomu olan hasta alınmış. 136 hastanın 46'sı sigara içicisi olarak tespit edilmiş. Çalışma sonucunda TP53 ekspresyonu 93(%71) hastada saptanırken, Ki67 ekspresyonu 61(%49,2) hastada görülmüş. TP53 mutasyonu olan 93 hastanın 32'si sigara içicisi olarak belirlenmiş. TP53 ve Ki67'in erkek cinsiyet, sigara içiciliği ve kötü diferansiyasyon ile ilgili olduğu bulunmuş. Bizim çalışmamızda TP53 mutasyonu tespit edilen 7 hastanın tamamı sigara içicisi olarak kayıt edildi. Bu çalışmanın sonucunda Ki67 ekspresyonunun kötü tümör diferansiyasyonu ve özellikle ileri evre hastalarda prognoz üzerine negatif etki ettiği gösterilmiş. TP53 geni için ise etkisi gösterilememiş bu bilginin literatür bilgilerine ters olduğu belirtilmiş daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği açıklanmış (137). Ki67 ekspresyonunun da çalışılması gerektiği çalışmamızın eksikliği olarak dikkat çekti.

Benzer bir çalışmada Hiroko Suzuki ve arkadaşları tarafından 1992 yılında yapılmıştır. Çalışmaya 30 KHDAK hastası alınmış. Bu hastaların 14(%47)'ünde TP53 gen mutasyonu saptanmıştır. Bu veri literatür verileri ile uyumlu bir bilgi olarak karşımıza çıkmıştır. Ayrıca çalışmada ömür boyu sigara içimi ile TP53 gen mutasyonu ilişkili bulunmuştur. Bu çalışma sigara kullanımı ile TP53 ilişkisi ortaya koyan ilk çalışmadır (138). Çalışma verileri bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuştur.

TP53 geninin sağ kalım üzerine etkili olduğu Li Liu ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan bir başka çalışmada yine belirtilmiştir. Bu çalışmada TP53 geni alt mutasyonları ve wild tipleri incelenmiştir. Çalışmaya 2002 – 2004 yılları arasında platin bazlı kemoterapi alan 199 KHDAK hastası alınmıştır. Hastaların hepsi evre 3 veya 4 olarak tespit edilmiştir. Ortalama 26,5 aylık bir takibin ardından TP53 gen mutasyonlarının ortalama sağ kalım üzerine etkili olduğu gözlenmiştir. Özellikle genetik polimorfizmle ilgili bu çalışmanın rutin kemoterapilere dirençli hastalar için TP53 gen etkilerinin ve polimorfizminin aydınlatmasının yararlı olabileceği belirtilmiştir (139).

Steels E. ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılan bir sistematik derlemede TP53 geni ve sağ kalım üzerine olan 76 çalışma incelenmiştir. İncelenen 76 çalışmanın 67'si KHDAK olan hastalarda yapılmış, diğer çalışmalardan 2'si küçük hücreli akciğer karsinomu 2'si nöroendokrin tümör ve 3'ü de her hangi bir tipte olarak sınıflandırılmış. Evre 1 – 2 KHDAK olan hastalarda yapılan çalışmalarda TP53 mutasyonu pozitif hasta oranları en çok %68 izlenirken en az %35 izlenmiştir. Hastaların ortalaması alındığında ise %44 TP53 mutasyonu izlendiği belirtilmiştir. Cerrahi olarak rezeke edilebilen boyutta KHDAK olan hastaları içeren çalışmaların analizinde ise TP53 mutasyon oranları en yüksek %77 bulunurken en düşük % 16 tespit edilmiştir. Tüm çalışmaların ortalaması alındığında ise bu oran %48 olarak saptanmıştır.

Çalışmanın devamında evre 3 – 4 KHDAK olan hastalar ile yapılan çalışmalar incelendiğinde TP53 gen mutasyon oranı en yüksek %77 izlenirken en düşük %28 izlenmiştir. Ortalama TP53 mutasyon oranı %44 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaların tüm alt grupları incelendiğinde TP53 gen mutasyonu olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu çalışma sonucu olarak açıklanmıştır (140). Literatür verileri gen mutasyon

oranları olarak çalışmamızı desteklemese de TP53 geninin prognoz üzerine etkileri ile literatürle uyumlu idi.

Literatürde TP53 gen mutasyonunun prognoz üzerine etkisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Prognoz üzerine benzer bir çalışmada 2012 yılında Chiara Scocianti ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. bu çalışmanın dizaynı da bizim çalışmamıza benzemektedir. Çalışmaya KHDAK olan 250 hasta alınmıştır. Bu 250 hastanın 110'u skuamöz hücreli kanser, 133'ü adenokarsinom ve 7 hasta da diğer tipler olarak belirtilmiştir. TP53 geni immünohistokimyasal olarak incelenmiş. Hastalardan alınan kan örnekleri sonucunda hastaların %48,8'inde TP53 geni tespit edilmiş. Hastalarda benzer şekilde KRAS mutasyonu hastaların %18,5'inde tespit edilmiş. TP53 mutasyonu tespit edilen hastaların %62'si sigara içicisi olarak tespit edilmiş. Çalışmada bir başka bulgu olarak genetik mutasyonların hastalık belirti vermeden özellikle sigara içicilerinde belirlenmesi olmuştur. Genetik mutasyonların hastalık progresyonuna etkili olduğu belirtilmiştir (141).

Sigara kullanımı akciğer kanserinin en önemli nedeni olarak sürekli karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamıza aldığımız 74 KHDAK hastasının 69(%93,2)'unda sigara içimi mevcuttu. Sigara kullanımının çalışmamızda genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerine etkili olmadığı yönünde alınan sonucun hasta popülasyonundaki çok yüksek kullanım yüzdesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

TP53 gen mutasyonu saptanan 7 hastanın tamamı sigara içicisi olarak saptandı. Sigaranın TP53 kodon 72 polimorfizmi etkisi üzerine 2012 yılında Dazhong Liu ve arkadaşları tarafından 2012 yılında bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada akciğer kanseri olan 360 hastaya karşılık kanser taşımayan 360 hasta alınmıştır. Her iki hasta grubu sigara içimi ve TP53 kodon 72 gen polimorfizmi açısından karşılaştırılmıştır. Kanser hastalığı olan gruptaki 360 hastanın 255(%70,8)'inde sigara kullanımı olurken, kontrol grubunda bu sayı 185(%50,1) olarak tespit edilmiş. Akciğer kanseri olan hastaların histolojik tipleri incelendiğinde; adenokarsinom 140(%38,9), skuamöz hücreli 142(%39,4), küçük hücreli 37(%10,1) olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda 30 paket/yıl ve üzerinde sigara içicileri içmeyen hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az TP53 kodon 72 pro/pro genotipinde mutasyon

izlenmiştir. Bu çalışmaya göre TP53 kodon 72 polimorfizmi akciğer kanseri gelişmesinde rolü olduğu ve sigara içiminin bu riski modifiye ettiği belirtilmiştir (142).

Çalışmamızda bakılan TP53 gen mutasyonlarının alt türleri; 2 hastada R158H, 1'er hastada da V157F, R248W, R273S ve R723S şeklinde oldu. Literatür verileri tarandığında TP53 gen mutasyonu alt türleri ve önemlerine dair çalışma kısıtlı orandadır. Konu ile ilgili en detaylı derleme çalışması 2015 yılında William A. Freed-Pastor ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmaya retrospektif olarak TP53 gen mutasyonu olan 19.262 hasta alınmış. Bu hasta grubunun R175H mutasyonu %4,6 oranı ile en yüksek değerde gözükmüş. Diğer mutasyon oranları R248Q %3,5, R273H %3,1, R248W %2,8, G245S %2,8, R273C %2,7, R249S %2,1 şeklinde tespit edilmiştir. Çalışmada ayrıca en sık görülen R175H gen mutasyonunun etkisi ile eksprese edilen protein NF – Y, PML, P63 ve P73 ilişkili olarak belirtilmiştir (143).

TP53 gen alt tipleri ile ilgili bir başka çalışmada da Christine Rebischung ve arkadaşları tarafından 2020 yılında kolon kanseri olan hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya 86 hasta alınmıştır. Hastaların hepsi preoperatif radyoterapi ile tedavi edilen rektum kanserli hastalardır. 19 hasta evre 1, 27 hasta evre 2, 40 hasta evre 3 olarak belirtilmiştir. Çalışma sonucunda TP53 gen mutasyonunun hem sağ kalım oranlarında hem de radyoterapi cevaplarında istatistiksel olarak anlamlı oranda negatif etkili olduğu açıklanmıştır (144). Bu çalışma verileri de literatür ve bizim çalışma verilerimizle uyumlu olduğu görüldü.

Daha önce belirttiğimiz gibi hedefe yönelik tedavi geliştirmeleri çalışmamızın temel dayanağıdır. TP53 gen mutasyonları ile ilgili hedefe yönelik tedaviler günümüzde kullanılmaktadır. Bu tedavilerde kullanılan ajanlardan biri olan zerumbone tedavisi 2014 yılında Zhenhong Hu ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmada belirtildiği gibi platin bazlı tedavilere gelişen dirençler KHDAK olan hastalarda hastalık seyri açısından önemli hale gelmiştir. Bu durum birçok kanser hastalığında anti tümör tedavi olarak kullanılan zerumbone molekülünün KHDAK da kullanımını gündeme getirmiştir. Zerumbone TP53 genine benzer şekilde apoptozu indükleyerek etki göstermektedir. Zerumbone, subtropikal zencefilden izole edilen bir seskuiterpen bileşeni olan bir ajandır. Zerumbone antitümöral ve anti-inflamatuvar etkileri olduğu bildirilmiştir. Çalışmada zerumbone TP53 ekspresyonunu

arttırdığı ve reaktif oksijen radikallerinde artışa neden olduğu belirtilmiştir. Kanser hücrelerine sağlıklı hücrelerden daha çok toksik etki ettiği ortaya konmuştur.

Konu ile ilgili mutasyonlara yönelik tedavi geliştirilmesi ve mutasyon olan sağlıklı kişilerin hastalık ortaya çıkmadan tespit edilmesi gelecek hedefleri arasındadır.

5.2. PTEN MUTASYONLARI

Tümör supresör gen olan PTEN kromozom 10q23'te lokalizedir. Somatik mutasyon veya heterozigotisitenin kaybolması sonucu glioblastomlar, endometriyal karsinomlar prostat kanserleri, malign melanom, baş ve boyun squamöz hücreli karsinomlar (SCCs) ve gastrik adenokarsinomlar ortaya çıkar. PTEN' deki germ-line mutasyonlar ailesel hamartom sendromları olan Cowden ve Bannayan-Zonana hastalığında görülür (145).

PTEN gen mutasyonları ile ilgili yapılan ilk çalışmalardan biri 1998 yılında Eva Maria Duerr ve ark. tarafından gliom ve glionöral tümürlü hastalarda yapılmıştır. Bu çalışmaya 331 hasta alınmıştır. PTEN mutasyonları; 20/142 glioblastom, 1/7 dev hücreli glioblastom, 1/2 gliosarkom, 1/30 pilositik astrositom ve 2/22 oligodendrogliomada saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda PTEN mutasyonları glioblastomların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkarken daha düşük dereceli gliomlarda ise nadiren saptanmaktadır. Bu bulgular PTEN'in glioblastom gelişiminde rolü olan kromozom 10 üzerindeki tümör baskılayıcı genlerden biri olduğunu doğrulamaktadır (146).

PTEN gen mutasyonunun diğer kanser gruplarında gösterilmesinin ardından KHDAK lu hastalara yönelik de araştırmalar yapılmaya başlamıştır. Sadece gen mutasyonu değil PTEN gen ekspresyonu üzerine de durulmuştur.

Seol Bong Yoo ve ark. 2011 yılında Güney Kore' de yaptığı bir çalışmada PTEN geninin düşük ekspresyonun progresyonsuz sağ kalım üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada ameliyat ile alınan 288 KHDAK örneği incelenmiş olup bu 288 örneğin 168 tanesi adenokarsinom, 99 tanesi skuamöz hücreli karsinom ve 21 tanesi de diğer alt tipler olarak raporlanmış. Bu çalışmanın kurgulanması KHDAK'li hastalarda PTEN down-regülasyonun EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine direnç gelişmesine etkisi üzerine olmuştur. Çalışma bulgularında 288 örneğin 122(%42,4)'sinde PTEN gen kaybı

izlenmiş. Spesifik olarak adenokarsinomların %28,6'sında, skuamöz hücreli karsinomların %66,7'sinde ve diğerlerinin de %38,1'inde tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda PTEN kaybı ile ileri evre, erkek cinsiyet, sigara ve skuamöz hücreli karsinom ile arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. PTEN kaybının progresyonsuz sağ kalım ile de ilişkili olduğu ortaya konmuştur. EGFR ile arasında anlamlı ilişki ise saptanmamıştır (147).

Çalışmamızdaki 3 (%4,05) hastada PTEN mutasyonu mevcutken, 71 (%95,9) hastada mutasyon tespit edilemedi. Mutasyon saptanan hastaların patolojik tiplerine bakıldığında 1'i skuamöz hücreli karsinom, 2'si adenokarsinom olarak saptandı. Mevcut PTEN mutasyonları G538A, C388T, G493A olarak tespit edildi.

Bu 3 hastada progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Hastalarda PTEN mutasyonunun varlığı ile hastalardaki kilo kaybı, lenf nodu tutulumu, metastaz, evreleri ve sigara kullanımı arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark görülmemiştir. Bunun nedeni olarak çalışmaya alınan hasta sayısının az olması gösterilebilir.

Panagiotou ve ark. tarafından 2012 yılında Yunanistan'da yapılan bir çalışmada KHDAK' li 61 hastanın patolojik örneklerinde PTEN ekspresyon kaybı araştırılmıştır. Çalışma KHDAK olan hastalarında PTEN down-regülasyonun klinikopatolojik etkilerini koymaya yönelik yapılmıştır. Çalışmaya alınan 61 hastanın 24 (%39,34)'ünde PTEN ekspresyon kaybı izlenmiştir. Analizlerde ekspresyon kaybının agresif metastaz geliştirme oranlarını istatistiksel olarak anlamlı oranda artırdığı ortaya konulmuştur. Benzer şekilde PTEN fazla ekspresyonu olan 8 (%13,12) hastada ise metastaz gelişme oranları düşük bulunmuştur. Çalışma sonucunda hedefe yönelik tedaviler için özellikle HER2/PI3K inhibisyonu olan hastalarda PTEN ekspresyon kaybının anlamlı olabileceği belirtilmiştir (148).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 74 hastanın 34 (%45,9)'ünde metastaz saptanırken 40 (%54,1) hastada metastaz saptanmadı. Metastaz saptanan hastaların 3 tanesinde PTEN gen mutasyonu saptanmış olup tüm PTEN gen mutasyonu pozitif olan hastaların % 4,05' ine tekabül etmektedir. PTEN gen mutasyonu saptanan hasta sayısı 3 ile sınırlı

olduğu için istatistik yapılmamasına rağmen metastaz oranının PTEN gen mutasyonu olan grupta yüzde olarak yüksek olduğu görülmektedir.

Jean Charles Soria ve ark. 2002 yılında Teksas Üniversitesi MD Anderson Kanser Merkezinde yayınladığı bir çalışmada 125 erken evre KHDAK hastası incelenmiştir. Bu hastalarda sadece PTEN gen mutasyonu değil PTEN ekspresyon kaybı bakılarak genetik mutasyondan ziyade fonksiyon kaybı üzerine yoğunlaşmıştır. 125 erken evre KHDAK hastasının 30 (%24)'unda PTEN ekspresyon kaybı saptanmıştır. Çalışmada PTEN ekspresyon kaybı; azalmış protein sentezi, artmış protein yıkımı veya bozulması veya diğer posttranslasyonel modifikasyonlarla açıklanmış. PTEN ekspresyon kaybı olan 30 hastanın 10'unda PTEN gen mutasyonu tespit edilirken 20 hastada tespit edilmemiş. PTEN metilasyonu ise PTEN negatif hastaların 7 (%35)'inde tespit edilirken, PTEN pozitif hiçbir hastada metilasyon tespit edilmemiş. PTEN metilasyonunun KHDAK'lu hastalarda ekspresyon ile korele olduğu ortaya konmuştur. Çalışmada özetle PTEN kaybı, KHDAK'de nadir görülen bir durum değildir, ancak bu çalışmada PTEN genindeki genetik değişiklikler nadir olarak saptanmıştır. PTEN ekspresyon kaybı kısmen promoter metilasyonu ile açıklanabilir. Test edilen primer tümörlerin %35'inde ve KHDAK hücre dizilerinin %69'unda PTEN metilasyonu saptanmıştır. Ayrıca bu genin metilasyonu geri dönüşümlü olarak 5-aza-2'-deoksitidin ile gösterilebilir. Sık kazanılmış tümörle ilişkili epigenetik değişikliklerle ilgili bulgularımız PTEN'in bir tümör baskılayıcı gen olarak metilasyona ek olarak nokta mutasyonlar ve homozigot delesyonlarda etkili olduğunu desteklemektedir (149). Çalışmamızda PTEN gen mutasyonunun varlığına yoğunlaşmış olup, protein ekspresyonu kısmının tümör gelişiminde etkili olduğu ve PTEN gen mutasyonun malignite gelişiminde etkili olduğu gözükmemektedir.

Carmen J. Marsit ve ark. tarafından 2005 yılında ABD' inde yapılan bir çalışmada KHDAK 'de PTEN ekspresyonunda meydana gelen genetik ve epigenetik değişikliklerin rolünü ortaya çıkarmak için, primer cerrahi rezeksiyon yapılan akciğer tümürlü vakalardan oluşan serilerde protein ekspresyonu, protomoter hipermetilasyon durumu ve PTEN tümör supresör genin heterozigozite kaybı incelenmiştir. Ayrıca bu çalışmada PTEN e oldukça homolog eksprese edilen psödogen olan PTENP1'in hipermetilasyon prevelansı da belirlenmiştir. Çalışmaya 1992 ve 1996 yılları arasında

göğüs cerrahisi servisinde opere olan 117 hastanın örneği immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, 86(%74) NSCLC hastasında PTEN protein ekspresyonunun kaybı veya azalması immunohistokimyasal yöntemlerle saptanmıştır. Aslında bu serilerde, daha önceki çalışmalardan daha fazla tam kayıp (%44) saptanmıştır. Bu yüksek PTEN kayıp prevelansı, akciğer tümörigenezinde PTEN inaktivasyonu yoluyla PI3K/AKT yolağının aktivasyonunun önemini göstermektedir. PTEN hipermetilasyonu ise 39 (%26) hastada izlenmiştir. Akciğer kanserinde PTEN'in homozigot delesyonu ve mutasyonu nadir olarak görülür. Promoter hipermetilasyonundaki epigenetik suskunluğa heterozigozisitenin kaybolmasının eşlik etmesi PTEN ekspresyon kaybını açıklayabilir. PTEN promoter hipermetilasyonunun KHDAK 'deki prevelansı %26 olarak bulunmuştur. Ancak bu değişiklik PTEN protein ekspresyonunun güçlü bir belirleyicisi değildir. Bu, daha önceki yayınlarla uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarında PTEN regülasyonu sadece genetik olarak değil, transkripsiyonel ve translasyonel düzeyde ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (150). Bu çalışmanın bizim çalışmamıza göre eksik kısmı genetik mutasyon araştırılması yapılmamış olmasıdır. PTEN genindeki sık somatik mutasyonlar çeşitli sporadik tümörlerde bildirilmiştir, bunlar arasında endometriyum kanseri ve prostat kanseri de vardır (151). Gastrik karsinomlarda immunohistokimyasal yöntemle yapılan çalışmalarda PTEN ekspresyonunun mikroskobik karsinom tipi, diferansiasyon, evre, metastaz, invazyon derinliği gibi prognostik parametrelerle negatif yönde korele olduğu bulunmuştur (152). Bu tümörlerin tersine PTEN mutasyonlarının KHDAK 'de nadir olarak görüldüğü bildirilmiştir (153). Bunun nedeni bu çalışmalardaki örnek sayısının az olmasına bağlı olabilir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da PTEN gen mutasyonu 3 (%4.05) hastada tespit edilmiştir. Toplam hasta sayısının 74 hasta ile sınırlı olması çalışmamızın kısıtlayıcı faktörlerinden biridir. Bunun yanında, PTEN'de heterozigosite kaybı KHDAK' de sık olarak bildirilmiştir (%50) (154). Son bir çalışmada 176 tane cerrahi rezeksiyon uygulanmış KHDAK hastasında PTEN mutasyonu ile EGFR, KRAS ve TP53 mutasyonları arasındaki ilişki araştırılmaya çalışılmıştır. PTEN mutasyonu 176 tümörün 8 tanesinde (%4.5) saptanırken eş zamanlı olarak bir vakada EGFR mutasyonu ve 4 vakada da TP53 mutasyonu saptanmıştır. Ancak PTEN mutasyonu, KRAS mutasyonu olan tümörlerde saptanamamıştır. PTEN mutasyonları sadece sigara içenlerde bulunmuştur ve adenokarsinoma göre skuamöz hücreli karsinomda anlamlı

olarak daha sık görülmüştür (155). Bu bulgular, rölatif olarak PTEN mutasyonlarının sigara içicilerinde KHDAK'de yaygın görüldüğünü ve PTEN mutasyon analizlerinin EGFR sinyal yolağı ile bağlantılı genetik değişikliklerin kapsamlı olarak anlaşılmasını kolaylaştırabileceğini göstermektedir (155).

5.3. LKB-1 MUTASYONLARI

LKB1, STK11 (serin treonin kinaz 11) olarak adlandırılır ve bu gendeki germline mutasyonlar otozomal dominant Peutz-Jeghers Sendromuna neden olur (PJS) (156,157). Bu sendromda akciğer kanseri de dahil çeşitli tipte kanserlerin gelişmesi riskinde artış görülmektedir (158). İnsanlarda LKB1 kromozom 19'un kısa kolunda lokalizedir ve CAMK ailesi serin treonin kinazı kodlar. Fonksiyonel olarak, LKB1 sitoplazmadaki aşağıya doğru çeşitli hedefleri fosforilleyebilir. Ancak en çok çalışılan hedef AMP aktiflenen protein kinazdır (AMPK) ve glukoz alımı ile hücrel metabolizmanın düzenlenmesinde anahtar rol oynar (159). LKB1, çeşitli kanserlerde delesyona uğradığı saptandığından beri bir tümör baskılayıcı gen olarak bilinmektedir. LKB1; mTOR inhibisyonu, hücre siklüs ve proliferasyonunun regülasyonu ve hatta metastaz regülasyonu gibi çeşitli mekanizmalara sahiptir (160,161). Somatik tümörlerde gözlenen somatik LKB1 mutasyonlarından başka çerçeve kayması, anlamsız, yanlış anlamlı mutasyonlar veya büyük intragenik delesyonlar ki bunlar kesik proteinleri oluşturur. Bunlar akciğer kanserinde de görülmüştür ve ekzon 1-8'de ortaya çıkar (162). Genomik ve proteomik analizler, fare ve insan örneklerinin çapraz tür karşılaştırması ile kıyaslandığında; insan primer KHDAK'de tedavi edilemeyen hastalığı yansıtan LKB1 eksik tümörlerden metastaza progresyon boyunca benzer bir patern saptanmıştır. Buna ek olarak, LKB1 eksik tümörler; SRC, FAK, TGF-beta, E2F1 ve kök hücre belirteçleri OCT4 ve TCF3'ün upregülasyonunu da içeren bir provokatif gen imzası taşımaktadır (160). Çalışmamızdaki 6 (%8,1) hastada LKB-1 mutasyonu mevcutken, 68 (%91,9) hastada mutasyon tespit edilemedi. Mutasyon saptanan hastaların patolojik tiplerine bakıldığında 2'i skuamöz hücreli karsinom, 3'ü adenokarsinom, 1'i NOS olarak saptandı. 20 primer akciğer adenokarsinom spesimeni ve 9 akciğer kanser hücre dizisinin değerlendirildiği bir çalışmada akciğer adenokarsinomlarında %33 oranında LKB-1 inaktivasyonu saptandı (163). Bizim çalışmamızdaki mevcut LKB-1 mutasyonları C961G, C953T, G889C, C780P, A371G, A356G idi.

Koivunen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KHDAK'li hastalarda LKB-1 mutasyon sıklığı %11 olarak bulunmuştur (164). Bu da bizim çalışmamızda elde edilen %8 oranına yakın bir değerdir. Hongjin J ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise LKB-1 inaktivasyonunun akciğer adenokarsinomu ve skuamöz hücreli karsinomda %34 ve %19 oranında olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada LKB-1'in pulmoner tümörigenezde başlangıç, farklılaşma ve metastaz kontrolünde LKB-1'in kritik bir bariyer olduğu bildirilmiştir (165). Ancak bizim çalışmamızda yeterli hasta büyüklüğüne ulaşamadığı için bu sonuçlarla korelasyon olup olmadığını değerlendirmek mümkün değildir. Matsumoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise LKB-1 mutasyonunu evre 1 hastaların sadece %1'inde saptarken, beyin metastazlı hastaların %12'sinde saptanmıştır (166). Bizim çalışmamızda ise LKB-1 mutasyonu saptanan 6 hastanın 3 tanesinde metastaz mevcuttur.

Hastalarda LKB-1 mutasyonunun varlığı ile hastalardaki kilo kaybı, lenf nodu tutulumu, metastaz, evreleri ve sigara kullanımı arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark görülmemiştir.

Progresyonsuz sağ kalım analizinde LKB-1 mutasyonu, kilo kaybı ve yaşanan yer ile arasındaki ilişki anlamsız olarak tespit edildi. Genel sağ kalım analizinde ise sadece yaşanan yer anlamlı olarak belirlendi. Bizim çalışmamızda elde edilen veriler, literatür verileriyle uyumlu değildi, bunun sebebi hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda daha fazla örnek büyüklüğü kullanılmasıyla daha güvenilir ve daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

5.4. NÖTROFİL – LENFOSİT ORANININ KHDAK İÇİN ÖNEMİ

Son dönemde KHDAK ile ilgili tedavi ve prognozu belirleyebilecek laboratuvar belirteçleri gündeme gelmektedir. KHDAK 'nde performans durumu, sigara içimi, eşlik eden hastalıklar ve hastalığın evresi bilinen prognositik faktörlerdir. Bu faktörlerin yanı sıra kanser hastalarında malnütrisyonla bağlı morbidite % 40 – 80 arasında değişmektedir (167). Malnütrisyon hastanede yatış süresini uzatırken, mortaliteyi de artırmaktadır. Hastalarda Malnütrisyon değerlendirilirken albümin seviyeleri, beden kitle indeksi (BKİ) ve sistemik inflamatuvar yanıt kriterleri kullanılmaktadır. Nötrofil –

lenfosit oranı (NLR), trombosit – lenfosit oranı (TLR) ve c reaktif protein (CRP) kullanılmaktadır (168). NLR ve TLR birçok kanser hastalığında prognositik faktör olarak kullanılmaktadır. CRP ise non spesifik bir inflamatuvar belirteç olup KHDAK'nda kötü prognoz ile ilişkilidir (169).

Yıldırım M. ve ark. tarafından 2013 yılından Türkiye' de yapılan bir çalışmada KHDAK olan hastalarda NLR ve TLR değerlerinin total sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada ek olarak hastaların albümin ve BKİ lerinin yardımı ile malnütrisyon durumlarının sağ kalım üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaya 18 i kadın, 77 si erkek olmak üzere toplam 95 hasta alınmıştır. Hastalar tanı anlarındaki albümin (normoalbüminemik ve hipoalbüminemik) ve NLR (>5 ve <5) değerlerine göre 2 şer gruba ayrılmışlardır. Hastaların 69(%72,6) sı normoalbüminemik, 26(%27,4)'sı ise hipoalbüminemik; 27(%28,4) hasta NLR > 5, 61(62,4) hasta ise < 5 olarak tespit edilmiştir. Hastalar ortalama 14 ay izlendikten sonra sağ kalım süreleri değerlendirilmiştir. NLR değerlerinin ortalama sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılığı olurken, TLR değerli hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. NLR < 5 olan hasta grubunda ortalama sağ kalım 14,7 ay olurken; NLR > 5 grupta ise ortalama sağ kalım 7.2 ay olarak saptanmıştır. Çalışma sonucunda nutrisyonel durumu gösteren serum albumini ve SIR'ın bir indikatörü olan NLR, lokal ileri ve metastatik KHDAK'de prognozla önemli oranda ilişkilidir. Serum albumin ölçümü ve NLR'nin hesaplanması, labarotuar yöntemlerinin kullanılmasında kolayca erişilebilir, ucuz ve kolaydır. Serum albümin düzeyleri ve NLR'nin, KHDAK'li hastaların tedavi planlamasında kullanılabileceğini düşünülmüştür (170). Bizim çalışmamızda da NLR ve TLR oranları hesaplandı; bu iki grubun istatistiksel olarak anlamlı farklılığı tespit edilmedi. Bu farklılığın sebebinin çalışılan hasta popülasyonunun özellikleri ile alakalı olabileceği düşünüldü.

Hua Zhang ve ark. tarafından 2015 yılında yayınlanan bir başka kohort çalışmada benzer şekilde KHDAK tanılı hastalarda preoperatif trombosit sayısı ve nötrofil – lenfosit oranı kullanılarak prognoz belirlemeye çalışılmıştır. Hastaların temel özelliği tam rezeksiyon yapılan hastalar olmasıdır. Preoperatif COP-NLR, elde edilen veriler baz alınarak hesaplanmıştır. Hem artmış trombosit sayısı (>30.0x10⁴ mm⁻³) ve artmış NLR (>2,3) olan hastaların skoru 2 iken, birisine sahip olan veya hiç olmayanların

skoru 1 veya 0 olarak belirlenmiştir. Bu analize toplam 1238 hasta dahil edilip tek değişkenli analizler sayesinde seçilen 15 klinikolaboratuvar değişkenin kullanıldığı çok değişkenli analizlerde; preoperatif COP-NLR değerinin hastalıksız sağkalım (HR:1.834, %95 CI:1.536-2.200, P<0.001) ve tüm sağkalım (HR:1.810, %95 CI:1.587-2.056, <0.001) için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Alt grup analizlerinde tümör evresi (I,II, IIIA) ile hastalıksız sağ kalım, tüm sağ kalım ve COP-NLR düzeyi arasında her grupta (hastalıksız sağkalım için P<0.001, P=0.002, P<0.001 ve tüm sağkalım için P<0.001, P=0.001, P<0.001) anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yüksek riskli COP-NLR (skor 2) olan gruptaki hastalar analiz edildiğinde, adjuvan kemoterapinin hiçbir faydası olmadığı görülmüştür (hastalıksız sağkalım için p=0.237 ve tüm sağkalım için p=0.165). Preoperatif COP-NLR, KHDAK'li hastaların prognozu tahmin etmeyi sağlayabilir ve bu hastaları ameliyat öncesinde 3 bağımsız gruba ayırır. Bu çalışmanın sonuçlarımıza göre COP-NLR'ye göre yüksek riskli hastalar adjuvan kemoterapiden fayda görmemiştir (171). Bu çalışmaların ışığında NLR değerlerinin KHDAK' nun prognozunu etkileyebildiği gibi tedavisinde de değişiklikler yapılmasını sağlayabileceği görülmüştür. Yüksek hasta popülasyonlu benzer çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim çalışmamızda oranların anlamsız bulunmasının nedenlerinin hasta popülasyonunda skuamöz hücreli karsinom sıklığının fazla olması, hasta sayısının azlığı ve takip süresinin az olması olabileceği düşünüldü.

Prognostik faktörlerden bir diğeri de Trombosit Lenfosit (TLR) oranıdır. Bu konuyla ilgili Xin Zhou ve arkadaşları 2014 yılında yayınlanan bir derlemede 26 çalışma incelenmiştir. Bu derlemede toplam 13964 hasta incelenmiştir. Çalışma sonucunda TLR nin ortalama sağ kalım için negatif prediktif değer olduğu ortaya konmuştur. Çalışmada incelenen hastalıklardan sadece pankreas kanseri için negatif prediktif değer olarak bulunmamıştır (172). Bizim çalışmamızda TLR oranlarının progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine etkisi olmadığı gösterildi. Sonucun literatür verileri ile farklı gelmesinin sebebinin hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az olması ve hastalık alt tiplerinin homojen dağılmaması olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇLAR

KHDAK olan hastalarda TP53, PTEN ve LKB-1 gen mutasyonlarının görülme sıklığı, genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım üzerine etkileri, ayrıca KHDAK

olan hastalarda NLR ve TLR değerlerinin sağ kalım üzerine etkilerini araştırdığımız bu çalışmanın sonuçlarına göre:

- TP53 gen mutasyonunun progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine negatif yönde etkilidir.
- Hastalarda LKB-1 ve PTEN mutasyon varlığı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisiz olarak bulunmuştur.
- NLR değerleri progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine etkisi yoktur.
- PLR değerleri progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine etkisi yoktur.
- Hastaların yaşadığı yer, kilo kaybı, metastatik olması, kemoterapi verilmiş olması ve tedavi sırasında toksisite gelişmesinin progresyonsuz ve genel sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu görüldü.
- Hastaların patolojik tipleri, sigara kullanımı, evreleri arasında progresyonsuz ve genel sağ kalım analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
- Hastaların patolojik tipleri, sigara kullanımı, evreleri arasında progresyonsuz ve genel sağ kalım analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Hastaların sonuçları TP53 mutasyonu için literatür verileri ile uyumlu geldi. Ancak LKB-1 ve PTEN için bu ilişki saptanamadı. Ayrıca NLR ve TLR değerleri de literatür verileri ile uyumsuz olarak izlendi. Bu farklılığın sebebi hasta sayısının daha az olması olabileceği düşünüldü.

Erken evre 178 skuamöz hücreli akciğer karsinomlu hastanın karşılaştırmalı moleküler analizleri yapılarak 2012 yılında kanser genom atlası yayımlandı(151).Bu sayede hastaların bireysel tedavisinin planlanması açısından kavramsal bir bakış açısı oluştu. Hedefe yönelik tedaviler; kanser tedavisinin en önemli gelecek hedefleri olarak göze çarpmaktadır. Gen mutasyonlarının araştırılması, mutasyon sonucu üretilen proteinlerin ve ürünlerin araştırılması için yüksek hasta sayılı prospektif, sağ kalım üzerine etkilerini de açıklayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: World Cancer Report, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.
3. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayınları, 1997, Yayın No: 582. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş DaireBaşkanlığı Yayınları, 1997, Yayın No: 582.
4. Özlü T, Bülbül Y. Sigara ve akciğer kanseri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005;53(2):200-209.
5. Lawrence A. Loeb, Virginia L. Emster, Kenneth E. Warner³, John Abbotts, andJohn Laszlo: Smoking and lung cancer: an overview, *Cancer Res* 1984;44:5940.
6. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, Holmberg L, Yong LC, Kolonel LN, Gould MK, West DW. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007; 25:472.
7. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, Hartge P, Gapstur SM. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368:351.
- 8.Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F; The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003; 123:147S.
- 9.Karnofsky D, Abelmann W, Craver L, Burchenal J. The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of cancer. *Cancer* 1948; 1:634.
10. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A:1135.
11. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123:21S.

12. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6:773.
13. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Ozyardımcı N; eds. 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2001:35-8.
14. Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol* 1990; 132:265.
15. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313:711.
16. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93:825.
17. A. Mogi and H. Kuwano, "TP53 mutations in nonsmall cell lung cancer," *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, vol. 2011, Article ID 583929, 9 pages, 2011.
18. L.Mao, "Molecular abnormalities in lung carcinogenesis and their potential clinical implications," *Lung Cancer*, vol. 34, supplement 2, pp. S27–S34, 2001.
19. B. Vogelstein, D. Lane, and A. J. Levine, "Surfing the p53 network," *Nature*, vol. 408, no. 6810, pp. 307–310, 2000.
20. A. Petitjean, M. I. W. Achatz, A. L. Borresen-Dale, P. Hainaut, and M. Olivier, "TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes," *Oncogene*, vol. 26, no. 15, pp. 2157–2165, 2007.
21. M. J. Peart and C. Prives, "Mutant p53 gain of function: the NF-Y connection," *Cancer Cell*, vol. 10, no. 3, pp. 173–174, 2006.
22. R. Brosh and V. Rotter, "When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field," *Nature Reviews Cancer*, vol. 9, no. 10, pp. 701–713, 2009.

23. P. W. Hinds, C. A. Finlay, R. S. Quartin, Baker SJ, Fearon ER, Vogelstein B, Levine AJ. "Mutant p53 DNA clones from human colon carcinomas cooperate with ras in transforming primary rat cells: a comparison of the "hot spot" mutant phenotypes," *Cell Growth & Differentiation*, vol. 1, no. 12, pp. 571–580, 1990.
24. G. P. Pfeifer, M. F. Denissenko, M. Olivier, N. Tretyakova, S. S. Hecht, and P. Hainaut, "Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers," *Oncogene*, vol. 21, no. 48, pp. 7435–7451, 2002.
25. S. P. Hussain, M. H. Hollstein, and C. C. Harris, "p53 tumor suppressor gene: at the crossroads of molecular carcinogenesis, molecular epidemiology, and human risk assessment," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 919, pp. 79–85, 2000.
26. P. Hainaut and G. P. Pfeifer, "Patterns of p53→T transversions in lung cancers reflect the primary mutagenic signature of DNA-damage by tobacco smoke," *Carcinogenesis*, vol. 22, no. 3, pp. 367–374, 2001.
27. L. Ding, G. Getz, D. A. Wheeler, Harold E. Varmus; Stacey B. Gabriel; Eric S. Lander; Richard A. Gibbs; Matthew Meyerson; Richard K. Wilson "Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma," *Nature*, vol. 455, no. 7216, pp. 1069–1075, 2008.
28. L. E. Smith, M. F. Denissenko, W. Bennett WP, Li H, Amin S, Tang M, Pfeifer GP. "Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, no. 10, pp. 803–811, 2000.
29. S. Toyooka, T. Tsuda, and A. F. Gazdar, "The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer," *Human Mutation*, vol. 21, no. 3, pp. 229–239, 2003.
30. [203] M. F. Denissenko, T. B. Koudriakova, L. Smith, T. R. O'Connor, A. D. Riggs, and G. P. Pfeifer, "The p53 codon 249 mutational hotspot in hepatocellular carcinoma is not related to selective formation or persistence of aflatoxin B1 adducts," *Oncogene*, vol. 17, no. 23, pp. 3007–3014, 1998.

31. R. Gealy, L. Zhang, J. M. Siegfried, J. D. Luketich, and P. Keohavong, "Comparison of mutations in the p53 and Kras genes in lung carcinomas from smoking and nonsmoking women," *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, vol. 8, no. 4, pp. 297–302, 1999.
32. U. Vogt, A. Zaczek, F. Klinke, A. Granetzny, K. Bielawski, and B. Falkiewicz, "p53 gene status in relation to ex vivo chemosensitivity of non-small cell lung cancer," *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, vol. 128, no. 3, pp. 141–147, 2002.
33. M. C. Tammemagi, J. R. McLaughlin, and S. B. Bull, "Metaanalyses of p53 tumor suppressor gene alterations and clinicopathological features in resected lung cancers," *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, vol. 8, no. 7, pp. 625–634, 1999.
34. M. B. Reichel, H. Ohgaki, I. Petersen, and P. Kleihues, "p53 mutations in primary human lung tumors and their metastases," *Molecular Carcinogenesis*, vol. 9, no. 2, pp. 105–109, 1994.
35. I. Chiba, T. Takahashi, M. M. Nau, T. Kuroishi, T. Mitsudomi, M. Kondo, T. Niimi, S. Saji, A. F. Gazdar, T. Takahashi, J. D. Minna, "Mutations in the p53 gene are frequent in primary, resected non-small cell lung cancer," *Oncogene*, vol. 5, no. 10, pp. 1603–1610, 1990.
36. C. C. Harris, "p53 tumor suppressor gene: from the basic research laboratory to the clinic—an abridged historical perspective," *Carcinogenesis*, vol. 17, no. 6, pp. 1187–1198, 1996.
37. Y. L. Chang, C. T. Wu, J. Y. Shih, and Y. C. Lee, "Comparison of p53 and epidermal growth factor receptor gene status between primary tumors and lymph node metastases in nonsmall cell lung cancers," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 18, no. 2, pp. 543–550, 2011.
38. E. Steels, M. Paesmans, T. Berghmans, A.P. Meert, F. Vallot, J.J. Lafitte and J.P. Sculier, "Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis," *The European Respiratory Journal*, vol. 18, no. 4, pp. 705–719, 2001.

39. T. Mitsudomi, N. Hamajima, M. Ogawa, and T. Takahashi, "Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis," *Clinical Cancer Research*, vol. 6, no. 10, pp. 4055–4063, 2000.
40. J. Li, C. Yen, D. Liaw Bigner SH, Giovannella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. "PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer," *Science*, vol. 275, no. 5308, pp. 1943–1947, 1997.
41. C. Eng, "PTEN: one gene, many syndromes," *Human Mutation*, vol. 22, no. 3, pp. 183–198, 2003.
42. W. Liu, Y. Zhou, S. N. Reske, and C. Shen, "PTEN mutation: many birds with one stone in tumorigenesis," *Anticancer Research*, vol. 28, no. 6, pp. 3613–3619, 2008.
43. J. A. Engelman, J. Luo, and L. C. Cantley, "The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism," *Nature Reviews Genetics*, vol. 7, no. 8, pp. 606–619, 2006.
44. L. M. L. Chow and S. J. Baker, "PTEN function in normal and neoplastic growth," *Cancer Letters*, vol. 241, no. 2, pp. 184–196, 2006.
45. N. Chalhoub and S. J. Baker, "PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer," *Annual Review of Pathology*, vol. 4, pp. 127–150, 2009.
46. G. Jin, M. J. Kim, H. S. Jeon, Lee EB, Cha SI, Yoon GS, Kim CH, Jung TH, Park JY. "PTEN mutations and relationship to EGFR, ERBB2, KRAS, and TP53 mutations in non-small cell lung cancers," *Lung Cancer*, vol. 69, no. 3, pp. 279–283, 2010
47. A. Hemminki, D. Markie, I. Tomlinson, C McKeown, S Davies, D Evans, A Ferguson, I Ellis, W. Xu, Z. Yan, L Aaltonen, "A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome," *Nature*, vol. 391, no. 6663, pp. 184–187, 1998.
48. D. E. Jenne, H. Reimann, J. I. Nezu, Evangelos P. Misiakos, and Anastasios N. Machairas "Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase," *Nature Genetics*, vol. 18, no. 1, pp. 38–43, 1998.

49. F. M. Giardiello, S. B. Welsh, and S. R. Hamilton, "Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome," *New England Journal of Medicine*, vol. 316, no. 24, pp. 1511–1514, 1987.
50. S. P. Hong, F. C. Leiper, A. Woods, D. Carling, and M. Carlson, "Activation of yeast Snf1 and mammalian AMP activated protein kinase by upstream kinases," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 100, no. 15, pp. 8839–8843, 2003.
51. J. Carretero, T. Shimamura, K. Rikova, Carla F Kim, Carlos García-Echeverría, Nabeel Bardeesy, Norman E. Sharpless, Neil D. Hayes, William Y. Kim, Jeffrey A. Engelman, and Kwok-Kin Wong "Integrative genomic and proteomic analyses identify targets for *Lkb1*-deficient metastatic lung tumors," *Cancer Cell*, vol. 17, no. 6, pp. 547–559, 2010.
52. R. J. Shaw, N. Bardeesy, B. D. Manning, Lopez L, Kosmatka M, DePinho RA, Cantley LC. "The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling," *Cancer Cell*, vol. 6, no. 1, pp. 91–99, 2004.
53. U. Shah, N. E. Sharpless, and D. N. Hayes, "*LKB1* and lung cancer: more than the usual suspects," *Cancer Research*, vol. 68, no. 10, pp. 3562–3565, 2008.
54. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M and Kabasawa K: Association of HER-2 overexpression with prognosis in nonsmall cell lung carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 103: 1865-1873, 2005.
55. C-I Huang, T Taki, M Higashiyama, N Kohno, and M Miyake : p16 protein expression is associated with a poor prognosis in squamous cell carcinoma of the lung : *British Journal of Medicine* (2000) 82(2),374-380
56. Ping Zhan, Qian Qian, Benjamin Wan, Tristan D. Yan, Li-Ke Yu : Prognostic value of TTF-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis: Vol 2, No 1 (February 2013): *Translational Cancer Research*
57. Woenckhaus M¹, Merk J, Stoehr R, Schaeper F, Gaumann A, Wiebe K, Hartmann A, Hofstaedter F, Dietmaier W : Prognostic value of FHIT, CTNNB1, and MUC1

expression in non-small cell lung cancer: *Hum Pathol.* 2008 Jan;39(1):126-36. Epub 2007 Oct 18 ,

58. Valsamo K Anagnostou, Frank J Lowery, Vassiliki Zolota, Vassiliki Tzelepi, Arun Gopinath, Camil Liceaga, Nikolaos Panagopoulos, Konstantina Frangia, Lynn Tanoue, Daniel Boffa, Scott Gettinger, Frank Detterbeck, Robert J Homer, Dimitrios Dougenis, David L Rimm and Konstantinos N Syrigos: High expression of BCL-2 predicts favorable outcome in non-small cell lung cancer patients with non squamous histology: *BMC Cancer* 2010, 10:186 doi:10.1186/1471-2407-10-186

59. Daquan Meng, Mingli Yuan, Xiaojuan Li, Lijun Chen, Jie Yang, Xin Zhao, Wanli Ma, Jianbao Xin: Prognostic value of K-RAS mutations in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis: *Lung Cancer* 81 (2013) 1–10

60. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997; 102:9.

61. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, IARC, Lyon, France 2004.

62. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar JS, Squire J, Thunnissen E, Ladanyi M. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8:823.

63. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization classification of tumours, Travis, WD, Brambilla, E, Muller-Hermlink, HK, Harris, CC (Eds), IARC Press, Lyon 2004.

64. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Klinkhamer PJ, T Suzuki, H Kuniyoshi, K Sunagawa, K Genka, N Nishizawa, S Natsukawa, O Kuwahara and E Tsubura: Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung? *Epidemiology* 2001; 12:256.

65. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization classification of tumours, Travis, WD, Brambilla, E, Muller-Hermlink, HK, Harris, CC (Eds), IARC Press, Lyon 2004.
66. Kish JK, Ro JY, Ayala AG, McMurtrey MJ. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: a histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of other sites. *Hum Pathol* 1989; 20:1097.
67. Ou SH, Ziogas A, Zell JA. Primary signet-ring carcinoma (SRC) of the lung: a population-based epidemiologic study of 262 cases with comparison to adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2010; 5:420
68. Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Shirakusa T, Tsuchiya E, Ishikawa Y. Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:101.
69. Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, Huihui Ye, MD, Jonathan Melamed, Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:358.
70. Nitadori J, Bograd AJ, Kadota K, Eduardo A. Morales, Valerie W. Rusch, William D. Travis : Impact of Micropapillary Histologic Subtype in Selecting Limited Resection vs Lobectomy for Lung Adenocarcinoma of 2cm or Smaller. *J Natl Cancer Inst* 2013.
71. Nakatani Y, Dickersin GR, Mark EJ. Pulmonary endodermal tumor resembling fetal lung: a clinicopathologic study of five cases with immunohistochemical and ultrastructural characterization. *Hum Pathol* 1990; 21:1097.
72. Yousem SA, Wick MR, Randhawa P, Manivel JC. Pulmonary blastoma. An immunohistochemical analysis with comparison with fetal lung in its pseudoglandular stage. *Am J Clin Pathol* 1990; 93:167.
73. West WW. Pathology of Lung Cancer . In: Lung Cancer . Eds. Ganti AK, Gerber DE. New York : Oxford University Press. 2013.

74. Roggli VL, Vollmer RT, S. D. Greenberg MD, M. H. McGavran MD, H. J. Spjut MD¹ and R. Yesner MD, Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 1985; 16:569.
75. Cooke DT, Nguyen DV, Yang Y, Chen SL, Yu C, Calhoun RF. Survival comparison of adenosquamous, squamous cell, and adenocarcinoma of the lung after lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:943.
76. Filosso PL, Ruffini E, Asioli S, Macri L, Bruna MC, Sandri A, Oliaro A. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis. *Lung Cancer* 2011; 74:25.
77. Yendamuri S, Caty L, Pine M, Bogner P, Miller A, Demmy TL, Groman A, Reid M. Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database analysis. *Surgery* 2012; 152:397.
78. Travis, WD.. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours.. In: *Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart.*, Travis, WD, Brambilla, E, Muller-Hermelink, HK, Harris, CC. (Eds), IARC Press, Lyon 2004. p.19.
79. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, Konstantina Storz, Philipp A Schnabel: Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax* 2007; 62:248.
80. Aubry MC, Thomas CF Jr, Jett JR, Leslie A., Litzky, Warren B. Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical lung specimens: analysis of 28 patients. *Chest* 2007; 131:1635.
81. Gosney JR. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia as a precursor to pulmonary neuroendocrine tumors. *Chest* 2004; 125:108S.
82. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Francesco Madeddu, Pasquale Giordano Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:529.

83. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009;136:260-271.
84. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:1.
85. Florian K, Wolfgang H, Andreas S. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer* 2015; 87:193.
86. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56:2107.
87. Lepper PM, Ott SR, Hoppe H. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. *Respir Care* 2011; 56:653.
88. Kuo CW, Chen YM, Chao JY, Chao JY, Tsai CM, Perng RP. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest* 2000; 117:354.
89. Piehler JM, Pairolero PC, Gracey DR, Bernatz PE. Unexplained diaphragmatic paralysis: a harbinger of malignant disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:861.
90. Ramadan HH, Wax MK, Avery S. Outcome and changing cause of unilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:199.
91. Chen HC, Jen YM, Wang CH. Etiology of vocal cord paralysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007; 69:167.
92. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63:695.
93. Decker DA, Dines DE, Payne WS, Bernartz S. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978; 74:640.
94. Roberts JR, Blum MG, Arildsen R. Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1154.

95. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:158.
96. Maskell NA, Butland RJ, Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003; 58 Suppl 2:ii8.
97. Eren S, Karaman A, Okur A. The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. Imaging with multi-detector row CT. *Eur J Radiol* 2006; 59:93.
98. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1388.
99. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J* 2007; 29:995.
100. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123:137S.
101. Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44:317.
102. Oliver TW Jr, Bernardino ME, Miller JJ. Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1984; 153:217.
103. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, Powell CA, Pearson GD, Shiau MC, Raftopoulos H. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology* 2007; 242:882.
104. Hiraki A, Ueoka H, Takata I. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43:301.

105. Thomas L, Kwok Y, Edelman MJ. Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5:51.
106. List AF, Hainsworth JD, Davis BW. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1191.
107. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer* 2010; 68:111.
108. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356:2064.
109. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:22.
110. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, Tronc F, Cottin V, Ternamian PJ, Trouillas P, Honnorat J. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 2004; 127:2331.
111. Kosmidis P, Krzakowski M, ECAS Investigators. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer* 2005; 50:401.
112. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2399.
113. Hiraki A, Ueoka H, Takata I. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43:301.
114. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax* 2005; 60:1059.
115. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Francois Runau, Sayan Datta, Haines Annette, Aidan G. Shaw. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration* 2004; 71:170.

116. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinow A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol* 2004; 23:330.
117. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Robert A. Wesley, and Lynnette K. Nieman Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4955.
118. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:225.
119. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ, Detterbeck FC. Methods for staging non-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:e211S.
120. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143:e121S.
121. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. *J Thorac Oncol* 2007; 2:357.
122. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Demas AN, Shigemitsu H, Chan JK, Owens DK. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:879.
123. De Wever W. Role of integrated PET/CT in the staging of non-small cell lung cancer. *JBR-BTR* 2009; 92:124.
124. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, Ung YC, Miller JD, Gu CS, Cline KJ, Evans WK, Levine MN. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151:221.

125. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11:CD009519.
126. Mavi A, Lakhani P, Zhuang H, Gupta NC, Alavi A. Fluorodeoxyglucose-PET in characterizing solitary pulmonary nodules, assessing pleural diseases, and the initial staging, restaging, therapy planning, and monitoring response of lung cancer. *Radiologic clinics of North America* 2005;43:1.
127. Marom EM, Erasmus JJ, EF Patz Jr. Lung Cancer and positron emission tomography with fluorodeoxyglucose. *Lung Cancer* 2000;(28):187-200.
128. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, Maccroy DC. Invasive staging of nonsmall cell lungcancer A rewiev of the current evidence. *Chest* 2003;123(1):157-166.
129. İÜ Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri sempozyum. 2007;(58): 141-152.
130. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320-32.
131. Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States Lung carcinoma incidence trends: Declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996; 77: 2464-70.
132. 9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer v.3 2015.
133. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7 (Ek 2): 1-37.
134. Ponn RB, Lo Cicero III J, Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn R, Rusch VW, editors. *General thoracic surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1548–87.
135. Scagliotti G. Symptoms, sign and staging of lung cancer. *European Respiratory Monograph* 2001; 17: 86-119.

136. Nicola Ciancio, Maria Grazia Galasso, Raffaele Campisi, Laura Bivona, Marcello Migliore and Giuseppe U Di Maria. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012, 7.29
137. Cheol-Hong Kim¹, Hee Sung Lee, Ju-Hee Park, Jeong-Hee Choi, Seung-Hun Jang, Yong-Bum Park. *J Thorac Dis* 2015;7(5):822-833
138. Xin Zhou., Yiping Du., Zebo Huang., Jun Xu, Tianzhu Qiu, Jian Wang, June 2014 Volume 9 Issue 6 e101119.
139. Liu, PhD, Chen Wu, PhD, Ying Wang, PhD, Rong Zhong, PhD, Shengyu Duan, MD, Sheng Wei, PhD, Songyi Lin, MD, Xinyu Zhang, PhD. *J Thorac Oncol.* 2011;6: 1793–1800.
140. E. Steels, M. Paesmans, T. Berghmans, F. Branle, F. Lemaitre, C. Mascaux. *Eur Respir J* 2001; 18: 705–719
141. Chiara Scoccianti, Aure'lien Vesin, Ghislaine Martel, Magali Olivier, Elisabeth Brambilla, Jean-Francois Timsit. *Eur Respir J* 2012; 40: 177–184
142. Dazhong Liu, Fei Wang, Xiaotong Guo Qiushi Wang , Wei Wang , Hao Xu, Guangquan Xu. *Mol Biol Rep* (2013) 40:645–649.
143. William A. Freed-Pastor and Carol Prives. *Genes & Development* 26:1268–1286
144. Christine Rebischung, Jean-Pierre G'Erard², Jacqueline Gayet, Gilles Thomas, Richard Hameln And Pierre Laurent-Puig *Int. J. Cancer*: 100, 131–135 2002.
145. (Carmen J. Marsit, Shichun Zheng, Kenneth Aldape, Philip W. Hinds, Heather H. Nelson, John K. Wiencke, et al. *Human Pathology* (2005) 36, 768– 776)
146. (Eva-Maria Duerr, Britta Rollbrocker, Yutaka Hayashi, Nils Peters, Birgit Meyer-Puttlitz, David N Louis. Et al. *Oncogene* (1998) 16, 2259 ± 2264)
147. (Seol Bong Yoo^X, ianhua Xu, Hyun Ju Lee, Sanghoon Jheon, Choon-Taek Lee, Gheeyoung Choe, Jin-Haeng Chung. *The Korean Journal of Pathology* 2011; 45: 329-335)

148. (I. Panagiotou, E. Tsiambas, A.C. Lazaris, N. Kavantzias, M. Konstantinou, P. Kalkandi, et al. *Journal of BUON* 17: 719-723, 2012)
149. (Jean-Charles Soria, Ho-Young Lee, Janet I. Lee, Luo Wang, Jean-Pierre Issa, Bonnie L. Kemp, et al. *Clin Cancer Res* 2002;8,1178-1184)
150. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 223-226.
151. (N. Chalhoub and S. J. Baker, "PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer," *Annual Review of Pathology*, vol. 4, pp. 127–150, 2009).
152. (Yang L, Kuang LG, Zheng HC, et al: PTEN encoding product: a marker for tumorigenesis and progression of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9 (1): 35-39.)
153. (A. Forbes, G. Bhamra, S. Bamford et al., "The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC)," *Current Protocols in Human Genetics*, no. 57, pp. 10.11.1–10.11.26, 2008.)
154. (C. J. Marsit, S. Zheng, K. Aldape et al., "PTEN expression in non-small-cell lung cancer: evaluating its relation to tumor characteristics, allelic loss, and epigenetic alteration," *Human Pathology*, vol. 36, no. 7, pp. 768–776, 2005.)
155. (G. Jin, M. J. Kim, H. S. Jeon et al., "PTEN mutations and relationship to *EGFR*, *ERBB2*, *KRAS*, and *TP53* mutations in non-small cell lung cancers," *Lung Cancer*, vol. 69, no. 3, pp. 279–283, 2010.)
156. (A. Hemminki, D. Markie, I. Tomlinson, C McKeown, S Davies, D Evans, A Ferguson, I Ellis, W. Xu, Z. Yan, L Aaltonen, "A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome," *Nature*, vol. 391, no. 6663, pp. 184–187, 1998.
157. D. E. Jenne, H. Reimann, J. I. Nezu , Evangelos P. Misiakos, and Anastasios N. Machairas "Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase," *Nature Genetics*, vol. 18, no. 1, pp. 38–43, 1998.)

158. (F. M. Giardiello, S. B. Welsh, and S. R. Hamilton, "Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome," *New England Journal of Medicine*, vol. 316, no. 24, pp. 1511–1514, 1987.)
159. (S. P. Hong, F. C. Leiper, A. Woods, D. Carling, and M. Carlson, "Activation of yeast Snf1 and mammalian AMP activated protein kinase by upstream kinases," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 100, no. 15, pp. 8839–8843, 2003.)
160. (J. Carretero, T. Shimamura, K. Rikova, Carla F Kim, Carlos García-Echeverría, Nabeel Bardeesy, Norman E. Sharpless, Neil D. Hayes, William Y. Kim, Jeffrey A. Engelman, and Kwok-Kin Wong "Integrative genomic and proteomic analyses identify targets for *Lkb1*-deficient metastatic lung tumors," *Cancer Cell*, vol. 17, no. 6, pp. 547–559, 2010.)
161. R. J. Shaw, N. Bardeesy, B. D. Manning, Lopez L, Kosmatka M, DePinho RA, Cantley LC. "The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling," *Cancer Cell*, vol. 6, no. 1, pp. 91–99, 2004.)
162. (U. Shah, N. E. Sharpless, and D. N. Hayes, "*LKB1* and lung cancer: more than the usual suspects," *Cancer Research*, vol. 68, no. 10, pp. 3562–3565, 2008.)
163. (Sanchez-Cespedes M, Parrella P, Esteller M, et al. Inactivation of LKB1/STK11 is a common event in adenocarcinomas of the lung. *Cancer Res* 2002;62: 3659–62.)
164. (JP Koivunen, J Kim, J Lee, AM Rogers, JO Park, X Zhao, K Naoki, I Okamoto, K Nakagawa, BY Yeap, M Meyerson, K-K Wong, WG Richards, DJ Sugarbaker, BE Johnson and PA Jänne ; Mutations in the LKB1 tumour suppressor are frequently detected in tumours from Caucasian but not Asian lung cancer patients)
165. (Hongbin Ji, Matthew R. Ramsey, D. Neil Hayes, Cheng Fan, Kate McNamara, Piotr Kozlowski, Chad Torrice, Michael C. Wu, Takeshi Shimamura, Samantha A. Perera, Mei-Chih Liang, Dongpo Cai; LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis , *Journal: Nature* , vol. 448, no. 7155, pp. 807-810, 2007)

166. (Matsumoto S, Iwakawa R, Takahashi K, et al. Prevalence and specificity of LKB1 genetic alterations in lung cancers. *Oncogene* 2007;26:5911–8)