

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNİN
TANISINDA, TEDAVİYE YANIT VE PROGNOZ TAYİNİNDE
KIAA1522 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat ÖZDEDE

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2017

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNİN
TANISINDA, TEDAVİYE YANIT VE PROGNOZ TAYİNİNDE
KIAA1522 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat ÖZDEDE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof Dr Saadettin Kılıçkap

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

“Tüm merdiveni görmek zorunda değilsiniz, yeter ki ilk adımı atın.”

Martin Luther King Jr.

Zorlu tez yazım sürecinde koşulsuz sevgi ve desteğini esirgemeyen annem Ülfet Tülin Özdede'ye ve kızkardeşim Ayşe Özdede'ye, bu tezin ortaya çıktığı son ana kadar her basamağında yardımına başvurduğum Prof Dr. Saadettin Kılıçkap'a, değerli ve dar zamanından feragat ederek sınırsız desteğini sunan Doç. Dr. Sevgen Önder'e, metodolojideki yardım ve desteğiyle bu tezin yazılmasına olanak sağlayan değerli meslektaşım Dr. Orkun Arkman'a, İç Hastalıkları asistanlık eğitimimin en zorlu anlarında beni mesleğimi bırakmaktan vazgeçmeye ikna eden Prof. Dr. İbrahim Güllü'ye, zorlu asistanlık sürecinde beni hiç yalnız bırakmayan değerli dostum Dr. Emrah Şeyhoğlu'na, tez yazımının tüm zorluklarına beraber göğüs gerebilme şansına eriştiğim Dr. Hakan Taban'a ve bütün hocalarıma,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

ÖZET

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinin tanısında, tedaviye yanıt ve prognoz tayininde KIAA1522 ekspresyonunun değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2017

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK), tüm akciğer kanseri olgularının %85'inden fazlasını oluşturur ve en ölümcül kanserlerden biridir. 5 yıllık tahmini sağkalım yüzdesi %15.9 olan ve metastatik hastalık grubunda yaşam beklentisi bir yıldan az olan bu hastalık grubunda yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Yeni yayınlanan prospektif bir çalışmada yüksek KIAA1522 ekspresyonunun kötü prognostik faktör olduğu ve düşük sağkalımla ilişkili olduğu gösterildi. Akciğer kanseri nedeni ile rezeksiyon ve/veya metastazektomi cerrahisi olmuş ya da patolojik tanısı aynı kurumdaki patologlar tarafından teyit edilmiş 98 KHDAK'li hastaya ait veriler gözden geçirildi. Bu çalışmada immünohistokimyasal yöntemle KIAA1522 ekspresyonunu ile klinikodemografik parametre, patolojik evre, nüks hızı, genel sağkalım ve hastalısız sağkalımla arasındaki ilişki incelendi. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom arasında ekspresyon farkı gözlemlenmedi (p: 0.6). Sağkalım analizleri log-rank testi ve çok değişkenli Cox oransal risk modeli kullanılarak yapıldı. Yüksek ekspresyon, 98 hastanın 54'ünde gözlemlendi (%55.1) ve yüksek ekspresyon grubunda, düşük ekspresyona göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük sağkalım görüldü (log-rank p: 0.01). Çok değişkenli Cox oransal risk modelinde; ECOG performans skoru, yaş, TNM evresi ile birlikte yüksek KIAA1522 ekspresyonu bağımsız risk faktörüydü (HR 2.427, p: 0.022, %95 GA [0.1140-5.168]). Tam yanıt elde edilmiş hastalarda, yüksek ekspresyon grubu, referans gruba göre hastalısız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım farkı ile ilişkili değildi. Ancak Kaplan Meier analizinde, KIAA1522 yüksek ekspresyonlu grubun daha düşük hastalısız sağkalımla ilişkili olma trendi vardı (log rank p: 0.12). Sonuç olarak, KIAA1522 ekspresyonu genel sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olup, hastalısız sağkalım ve nüks için de prognostik bir gösterge olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, küçük hücreli-dışı akciğer kanseri, immünohistokimya, KIAA1522

ABSTRACT

The role of KIAA1522 expression as a prognostic factor and diagnostic value in patients with non-small cell lung cancers. Hacettepe University Faculty Of Medicine Department Of Internal Medicine, Thesis Of Specialization in Medicine, Ankara, 2017.

Non-small cell lung cancer accounts for more than 85% of incidences of lung cancer and is one of the most fatal cancers. Novel lung cancer biomarkers are needed for non-small cell lung cancers for which the predicted survival rate about 15.9% and less than a year in those with metastatic disease. A recent prospective study revealed that high expression of KIAA1522 was significantly associated with poor prognosis and decreased overall survival. We identified 98 patients who underwent radical curative surgical resections and metastatectomies for pulmonary adenocarcinoma and squamous cell carcinoma at our institution or the pathological diagnosis confirmed by our pathologists. In accordance with recent data, we evaluated KIAA1522 expression by immunohistochemistry and its association with clinicodemographic parameters, pathological stages, recurrence rates, overall survival and disease-free survival of the patients in whom complete remission had been achieved. Expression profiles in samples with adenocarcinoma was not significantly different from samples with squamous cell carcinoma (p: 0.6). Survival analysis was performed with log-rank tests and multivariate Cox proportional hazard model. High KIAA1522 expression was observed 54 out of 98 samples (55.1%) and patients with high KIAA1522 expression has a significantly shorter overall survival in comparison with low expression group (p: 0.01). Multivariate Cox proportional hazard analyses revealed that among with age groups (≥ 60 versus < 60), TNM stage, ECOG performance status; high expression of KIAA1522 was an independent prognostic factor; particularly for those whom had metastatic disease (HR 2.427, p: 0.022, 95% CI [1.140-5.168]). High expression profile did not seem to be significantly associated with disease-free survival in those whom complete remission had been achieved, but those patients with high expression of KIAA1522 tended to exhibit a shorter disease-free survival rate (p: 0.12). As a result, it can be suggested that KIAA1522 expression is an independent factor for predicting overall survival and may serve as a prognostic indicator for relapse and disease-free survival.

Anahtar Kelimeler: Lung cancer, non-small cell lung cancer, immunohistochemistry, KIAA1522

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji, Patogenez ve Risk Faktörleri	4
2.1.3. Akciğer Kanseri ve Genetik Mutasyonlar	5
2.1.4. Histopatoloji ve Sınıflandırma	7
2.1.5. Tanıda İmmünohistokimyasal Metotların Yeri ve Önemi	12
2.1.6. Evrelendirme ve Prognoz	18
2.2. Tedavi Modaliteleri	22
2.2.1. Erken Evre ve Lokal İleri Evrede Tedavi Seçenekleri	23
2.2.2. Metastatik Hastalık Yönetimi	26
2.3. Akciğer Kanseri Biyobelirteçleri	27
2.3.1. Biyobelirteç Prensipleri	28
2.4. KIAA1522	36
2.4.1. Proteinin yapısı	36
2.4.2. İlişkili Olduğu Kanserler	37
2.4.3. Akciğer Küçük Hücre Dışı Tümörlerle İlişkisi	37
3. GEREÇ & YÖNTEM	39
3.1. Tasarım	39
3.2. Araştırmanın Örnekleme ve Değişkenler	39
3.2. İmmünohistokimya Yöntemi ve Skoring	41
3.2. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45

4.1. Klinik, Demografik ve Patolojik Karakteristiklerin Tanımlayıcı İstatistiği:	45
4.2. KIAA1522 İmmünohistokimya Ekspresyon Grupları ve Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi	54
4.3. Risk Analizi, Cox Regresyon Modelleri ve Sağkalım Analizleri	56
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	75
KAYNAKLAR	78
EK-1. Araştırma için alınan Etik Kurul Onayı	96
EK-2. Vaka Kayıt Formu	97

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALK	: Anaplastik lenfoma kinaz
ALT	: Alanin transaminaz
AK	: Akciğer kanseri
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ATS	: Amerikan Toraks Derneği (<i>American Thoracic Society</i>)
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BHK	: Büyük hücreli karsinom
CI	: <i>Confidential Interval</i>
CPA4	: Karboksipeptidaz 4
DDBT	: Düşük doz bilgisayarlı tomografi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNAm	: Metilli DNA
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
ERBB	: Eritroblastik lösemi viral onkojen homologu (<i>Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog</i>)
FDA	: <i>Food-Drug Administration</i>
ESMO	: Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti (<i>European Society of Medical Oncology</i>)
GA	: Güven aralığı
HBV DNA	: Hepatit B virüs DNA seviyesi
HR	: Hazard oranı
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Örgütü (<i>The International Association for the Study of Lung Cancer</i>)
İHK	: İmmünohistokimya
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli-dışı akciğer kanseri
miRNA	: MikroRNA

NCCN	: Ulusal Karşılaştırmalı Kanser Ağı (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NLST	: Ulusal Akciğer Kanseri Tarama Çalışması (<i>National Lung Screening Trial</i>)
OR	: Odds oranı
OS	: Genel sağkalım (<i>Overall Survival</i>)
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PFS	: Progresyonsuz sağkalım (<i>Progression Free Survival</i>)
PORT	: Post-operatif radyoterapi
RB	: Retinoblastoma
SHK	: Skuamöz hücreli karsinom
sADK	: Solid baskın tip adenokarsinom
adSHK	: Az differansiye skuamöz hücreli karsinom
SULF2	: Sulfataz 2
SUVmax	: Maksimum standardize alım değeri
TKI	: Tirozin kinaz inhibitörü
X²	: Kikare
USPSTF	: Birleşik Devletler Prevantif Servisler Görev Gücü (<i>U.S. Preventive Services Task Force</i>)

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Normal akciğer dokusu ve KHDAK'ının anatomik ve histolojik yapılarının şematik görünümü	11
Şekil 2.2. İmmünohistokimyasal yöntemlerin şematik anlatımı	14
Şekil 2.3. Doku mikro-dizisi hazırlanması	16
Şekil 3.1. İmmünohistokimya skorları	42
Şekil 3.2. İç kontrollerin boyanma patternleri	43
Şekil 4.1. KHDAK alt tiplerinin lokalizasyonlara göre dağılımı	50
Şekil 4.2. KIAA1522 immünohistokimya ile elde edilen ekspresyon skorlarının adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom doku örneklerindeki dağılımı	54
Şekil 4.3. KIAA1522 yüksek ekspresyon-düşük ekspresyon sağkalım grafiği	63
Şekil 4.4. Metastatik olmayan hasta grubunda KIAA1522 yüksek ekspresyon-düşük ekspresyon genel sağkalım grafiği	64
Şekil 4.5. Metastatik olmayan hasta grubunda KIAA1522 yüksek ekspresyon-düşük ekspresyon hastalısız sağkalım grafiği	65
Şekil 4.6. Metastatik olmayan hasta grubunda KIAA1522 yüksek ekspresyon-düşük ekspresyon hastalısız sağkalım grafiği	66
Şekil 4.7. KIAA1522 ekspresyon gruplarının metastatik hastalık ve metastatik olmayan hastalık grubunda Kaplan Meier grafikleri	67
Şekil 4.8. KIAA1522 ekspresyon gruplarının tanı alt tipine göre Kaplan Meier grafikleri	68

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Akciğer kanseri tiplerinde pozitif olması beklenen bazı immünohistokimyasal belirteçler	17
Tablo 2.2. Yedinci TNM sınıflandırması; tümör, lenf nodu karakteristikleri	20
Tablo 2.3. Sekizinci TNM sınıflandırması; tümör ve metastaz karakteristikleri.	21
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastanın cinsiyet, yaş, başvuru yakınıması, ek hastalığı ve sigara öyküsü	46
Tablo 4.2. Yakınma ve bulgusu olan hastaların sayısı ve yüzdeleri	46
Tablo 4.3. Hastaların komorbidite ve performans durumu	48
Tablo 4.4. Tümör lokalizasyonlarının, tanısal yöntemlerin ve evrelerin sıklıkları	49
Tablo 4.5. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri alt tiplerinin, kitle lokalizasyonu ile ilişkisi	50
Tablo 4.6. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri alt tiplerinin, sigara maruziyeti ile ilişkisi	51
Tablo 4.7. Çalışma nüfusunda evrelere göre tercih edilen tedavi modaliteleri	52
Tablo 4.8. Küratif tedavi verilen hastalarda yanıt durumu	52
Tablo 4.9. Tam yanıt alan hastalarda nüks gelişme yüzdeleri	53
Tablo 4.10. İmmünohistokimyasal incelemenin yapıldığı doku örneklerinin dağılımı	53
Tablo 4.11. KIAA1522 immünohistokimya ile elde edilen ekspresyon skorlarının adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom doku örneklerindeki sıklıkları	54
Tablo 4.12. KIAA1522 immünohistokimya ekspresyon grupları ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi	55

Tablo 4.13.	KIAA1522 immünohistokimya ekspresyon gruplarının erken ve ileri evre ile ilişkisi	56
Tablo 4.14.	Tüm hastalarda tek değişkenli genel sağkalım Cox oransal risk analizleri	57
Tablo 4.15.	Tüm hastalarda çok değişkenli genel sağkalım Cox oransal risk modeli	58
Tablo 4.16.	Metastatik olmayan hastalık grubunda tek değişkenli genel sağkalım Cox oransal risk analizi	59
Tablo 4.17.	Metastatik olmayan hastalık grubunda çok değişkenli genel sağkalım Cox regresyon modeli	60
Tablo 4.18.	Metastatik olmayan hastalık grubunda tek değişkenli hastalısız sağkalım Cox oransal risk analizi	61
Tablo 4.19.	Metastatik olmayan hastalık grubunda çok değişkenli hastalısız sağkalım Cox oransal risk modeli	62
Tablo 4.20.	Ekspresyon gruplarının log-rank (mantel-cox) analizi ve medyan sağkalımları	63
Tablo 4.21.	Evrelerin sağkalıma etkisi: log-rank (mantel-cox) analizi ve medyan sağkalımları	66
Tablo 4.22.	Evreler arasındaki genel sağkalım farkı: X^2 ve log-rank (mantel-cox) analizleri	66
Tablo 4.23.	Metastatik hastalıkta ve metastatik olmayan hastalıkta, ekspresyon grupları arasında sağkalımsal fark: X^2 ve log-rank (mantel-cox) analizleri	67
Tablo 4.24.	KHDAK alt tiplerinde ekspresyon gruplarının sağkalıma etkisi X^2 ve log-rank (mantel-cox) analizleri	68

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen akciğer kanseri tipi küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK)'dir. KHDAK'leri arasında en sık görülen histolojik alt tipler skuamoz hücreli karsinom (SHK) ve adenokarsinomdur (ADK). KHDAK, akciğer kanserlerinin %85'inden biraz daha fazla kısmını oluşturur. 5 yıllık sağkalım hızı %15.9 civarında, nüks hızı ise bir çok seride %30-50 civarındadır(1-3). Geçtiğimiz yıllarda artan yeni nesil sekanslama, birçok genetiği değiştirilmiş fare modelleri ve insan tümör molekül karakteristiğini ortaya koyan geniş veri tabanların kurulmasına olanak sağlayan biyoteknolojik yöntemlerin ışığında, KHDAK'lerine yaklaşımımız histopatolojik tanımlamadan, hücre seviyesinde moleküler ve genetik kimliği tanımlamaya evrimleşmiştir. Bununla birlikte, kök hücre biyolojisi ve immünoloji sayesinde tümör heterojenitesi ve mikroçevresi hakkında bilgilerimiz derinleşmektedir. Anlaşılabilir ki, bu derinleşmedeki ana gayeler KHDAK alt tiplerinin hücresel ve moleküler karakteristiklerinin daha iyi belirlenebilmesi ve daha da önemlisi bu karakteristiklere müdahale edilerek yeni tedavi yöntemlerin gelişmesine olanak tanınmasıdır.

Günümüzde de histolojik alt tipler arasında tedavi yaklaşımları ve prognoz farklılık göstermektedir (4-6). Bu nedenle histolojik tiplendirmenin doğru yapılması, uygun alt tiplerin sürücü mutasyonlar açısından tümörün moleküler karakteristiklerinin belirlenmesi, histolojik alt tip ve moleküler karakteristiklere göre hedefe yönelik tedavilerin verilebilmesi halinde bazı hasta gruplarında yüksek yanıt oranları ve daha uzun süreli sağkalım elde etmek mümkün olacaktır. Bu nedenle histolojik alt grupların tayininde kullanılmak üzere bazı yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Ayrıca, hastalığın takibi ve tedaviye yanıtını değerlendirmede güvenilecek biyobelirteçlere olan ihtiyaç yadsınamazdır. KHDAK'lerinde tedaviye yanıt ve prognoz tayininde klinik pratiğe uygun yeni biyobelirteç sayısı oldukça azdır. Literatür incelendiğinde KIAA1522 geni ürünü olan proteinin ekspresyon seviyesinin bu amaçla kullanılabilir bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

KIAA1522 işlevi hakkında oldukça az sayıda veri bulunmaktadır. KIAA1522, birinci kromozomda bulunan aynı isimli gen tarafından kodlanan, fetüs karaciğer ve beyinde eksprese olup, erken membran rüptürü ilişkili olduğu düşünülen ayrıca nüksetmiş Ewing Sarkomlu bireylerde yüksek oranda eksprese olduğu raporlanmış bir

fosfoproteindir (7, 8). KHDAK'lerinde bu proteinin rolünün incelenmesi çok yeni olup, bir çalışmada bronş fırça örneklemelerinde yapılan ve KIAA1522 içeren 6 protein panelinin KHDAK'lerinde tanıda rolü olabileceği öngörülmüştür (9). KHDAK dokularında KIAA1522'nin anlamlı derecede eksprese olduğu ve KHDAK'li vakalarda prognostik açıdan anlam ifade edebileceğini öneren bir çalışma mevcuttur (10). KIAA1522 ekspresyonunun daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmada KHDAK'lerinde, KIAA1522 ekspresyonunun, histolojik alt tiplerin ayırımında kullanımının uygun olup olmadığı incelenecektir. Ayrıca, KIAA1522 ekspresyon profillerinin, KHDAK'lerinde nüks, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, tütün kullanımının tüm dünyada yaygınlaşmaya başladığı 20. asırdan evvel oldukça nadir bir hastalık olarak bilinegelen ve total sayısı 400'ü geçmeyen vaka raporlarında bilimsel literatürde yer almıştır. Akciğer kanseri tüm dünyada erişkinlerde en sık görülen kanser türüdür (11, 12). Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin % 20'sini oluşturmakta iken, gelişmiş ülkelerdeki tüm kanserlerin %24'ünü oluşturur (12). Tüm dünyada, 2012 yılında yaklaşık 1.8 milyon akciğer kanseri tanısı almış hasta mevcut olup, yaklaşık 1.6 milyon ölüme yol açmıştır (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılı için yapılan projeksiyonlarda 225.000 yeni tanı akciğer kanseri ve yıllık 160,000 kansere bağlı ölüm gözleneceği tahmin edilmiştir (14). Ülkemizde 2012 yılı epidemiyolojik verileri incelendiğinde akciğer kanseri 1 yıllık prevalansı 100.000'de 13.89, hayat boyu insidans hızı 100,000 insan-yılda 34.57 olarak hesaplanmış olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans hızı 100,000 insan-yılda toplamda 38.35 olarak gösterilmiştir(13). Ülkemizde yapılan nüfusa dayalı ilk kanser kayıt çalışmasına göre; erkeklerdeki tüm kanserlerin %38,6'sı akciğer kanseridir ve insidans hızı 61.6/100,000 insan-yıl olarak gösterilmiştir (15). Aynı çalışma sonuçlarına göre, ülkemizde akciğer kanserine bağlı yılda 20.000-40.000 arasında ölüm olabileceği tahmin edilmektedir.

KHDAK; geçmişte ve günümüzde, kullanılan biyoteknolojik araçlar kısmen değişmiş olsa da histopatolojik olarak karakteristiklerine göre tanı alır ve alt tiplerine sınıflandırılır. KHDAK, akciğer kanserlerinin %85'inden biraz daha fazla kısmını oluşturur. Beş yıllık sağkalım hızı %15.9 civarında, nüks hızı ise bir çok seride %30-50 civarındadır (1-3, 16). Tarihsel ve geleneksel olarak akciğer tümörleri küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve KHDAK olarak iki ana sınıfa ayrılırken, bu sınıflandırmanın yeterli olmadığı ve KHDAK'lerinin prognoz, hastalık seyri, optimum tedavi yaklaşımları ve tedaviye yanıtları açısından son derece heterojen bir grup olduğu günümüz literatüründe ve kılavuzlarında da bildirilmektedir (1, 3, 17, 18). Ana histopatolojik alt tipler adenokarsinom, yassı hücreli, epidermoid ya da skuamöz

hücreli karsinom (SHK) olarak adlandırılan alt tip ve büyük hücreli karsinomdur (BHK)(19).

2.1.2. Etiyoloji, Patogenez ve Risk Faktörleri

KHDAK'lerin risk faktörleri içerisinde tartışmasız en önemli olan tütün kullanımıdır. Tütünün, akciğer hastalıkları ve kanser ile ilişkisinden ilk olarak 1761 yılında İngiliz hekim John Hill'in yayınladığı "*Cautions Against the Immoderate Use of Snuff*" (Aşırı Enfıye Kullanımına Dair Uyarılar) isimli çalışmasında bahsedilmiştir (20). İlk defa sigara-akciğer kanseri ilişkisinden bahseden prospektif kohort çalışması İngiltere'de Doll ve Hill tarafından yapılmıştır (21). Tüm akciğer kanseri olgularının %90'undan fazlası tütün kullanımı ile ilişkilidir ve son 40 yılda birçok kanserin aksine akciğer kanserine bağlı ölümler 4 kata yakın artış göstermiştir (22).

Hayat boyu sigara içmemiş bireylerdeki akciğer kanseri insidansı (hayatı boyunca 100 adetten daha az sigara içen bireyler bu gruba dahildir) coğrafyaya göre anlamlı derecede değişkenlik gösterir. Tüm akciğer kanserlerinin sigara ile ilişkisi gösterilmiş olsa da, adenokarsinomların bu ilişkisi daha zayıf gibi görünmektedir ancak filtreli sigara tüketimi ve daha derin duman inhalasyonu ile karakterize sigara içimi paterninin akciğer adenokarsinom sıklığında artıştan sorumlu olduğu düşünülmekle birlikte sigara ile adenokarsinom arasındaki ilişki artma eğilimindedir (23, 24). Hong-Kong, Singapur ve Japonya serilerine bakıldığında hayat boyu sigara içmemiş bireyler arasında akciğer kanseri tanısını daha erken yaşta konmaktadır (25). Hayat boyu sigara içmemiş bireylerde tanısal testler, düşük şüphe nedeniyle gecikmektedir (26). Tanıdaki bu gecikmeye rağmen, sigara içmeyen hastalarda sağkalım, tüm parametrelerden bağımsız olarak daha iyidir (12, 27). Tüm bu parametreler, sigara içmeyen hastalardaki tümörögenезin farklı bir patobiyojisi olduğunu düşündürmüştür.

Hayat boyu sigara içmemiş bireylerdeki akciğer kanseri etiyojisinde minör birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Örneğin, Hodgkin lenfoma ve meme kanserlerinde küratif amaçlı verilen radyoterapiye ikincil akciğer kanserinde artış gösterilmiştir (28, 29). Ayrıca arsenik, asbest, krom, nikel ile birlikte radon maruziyeti akciğer kanserleri ile ilişkilendirilmiştir (11, 12). Pulmoner fibrozla giden hastalıklarda, nedenden bağımsız olarak akciğer kanseri riski yedi kat artmıştır ve bu risk özellikle tütün

tüketiminden bağımsız görünmektedir (30). En atipik risk faktörlerinden biri beta-karotendir. Bu risk antioksidanların kanseri engelleyici yönünü irdeleyen ve yüksek riskli hastalarda beta- katoren ve alfa-tokoperol desteği verilerek tasarlanmış CARET ve ATBC çalışmalarında gösterilmiş olup, akciğer kanserinde artış gözlenmiştir (31, 32). 109,394 vaka sayısıyla yapılmış olan bir meta-analizde bu risk artışı anlamlı olarak gösterilmiştir (33). Literatürde aksini gösteren çelişkili çalışmalar da mevcut olup antioksidanların etkisi net değildir (34).

2.1.3. Akciğer Kanseri ve Genetik Mutasyonlar

Genetik faktörlerin rolü yeterince anlaşılammış olsa da, kanıtlar bu faktörlerin rolü olduğunu desteklemektedir. Akciğer kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiş olup, 28 vaka-kontrol ve 17 gözlemsel kohort çalışmasının meta-analizinin yapıldığı bir çalışma, akciğer kanseri bir akraba olmasının artmış risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir (35). Akciğer kanseri ile genetik faktörler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş olsa da, bu güne kadar çok az gen tanımlanabilmiştir. Herediter retinoblastom gen mutasyonları ve p53 mutasyonları (Li-Fraumeni sendromu) akciğer kanseri için risk faktörüdür (36-38). Genom ilişkilendirme çalıştırmalarında üç gen lokusu, 5p15 (TERT-CLPTM1L), 15q25 (CHRNA5-CHRNA-3 nikotinik asetilkolin reseptör) ve 6p21(BAT3-MSH5) akciğer kanseri için ilişkilendirilmiş, aynı çalışma Asya nüfusunda tekrarlanmış, 6p21 mutasyonlarının Asya nüfusunda akciğer kanseri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (39, 40).

Hanahan ve Weinberg tümörögenез modelinde bahsedildiği gibi, tüm kanserlerin altı farklı kabiliyete sahip olması gerekir: büyüme sinyalizasyonunda dışa bağımlılıktan kurtulma, büyümeyi engelleyici sinyallere karşı duyarsız kalabilme, apoptoz yollarını engelleyebilme, sınırsız bölünebilme, anjiyogenezi stimüle edebilme, dokulara invaze olabilme ve metastaz (41). Farklı tümörlerde farklı kabiliyetler ön plana çıkarken, genel olarak söylenebilir ki onkojenlerde işlev kazancı, tümör-supresörlerde işlev kaybının birlikteliği bu kabiliyetlere olanak tanıyacaktır. Konu akciğer kanserine geldiğinde, durum farklı değildir. KHAK ve KHDAK grupları arasındaki aktivasyon yolları kabaca farklı olup, KHDAK alt tiplerinde de bu farklılıklardan bahsedilebilir. Genel olan bir teori, küçük bir grup potansiyel hücrenin

(kanser kök hücresi) çoğalması ve farklı kompartmanlarda heterojen bir hücre grubu ve mikroçevre oluşturma yeteneğidir. Bununla birlikte kök hücreden gelen ve aynı genotipi taşıyan yavru hücreler in vitro tam bir malign fenotip yaratmakta yetersiz kalmaktadır (42). Bu durum konvansiyonel kemoterapinin de başarısız olma nedenlerinden biri olarak bilinmektedir (43, 44). Klinik olarak tam remisyona girmiş ve hastalık bulgusu olmayan bir hastada hastalığın sıklıkla tekrarlaması, kemoterapinin bu yavru hücreleri öldürebilmesi ancak olasılıkla kök hücrelerin daha dirençli yapısından dolayı tamamıyla eradike edilememesiyle ilişkili olduğu düşünülebilir (42).

Akciğer kanser hücreleri amplifikasyonlar, insersiyonlar, delesyonlar ve translokasyonlar gibi bir çok kromozom ile ilişkili anomali içerebilirler. Yapılan araştırmalar; sıklıkla aktive olan transkripsiyon faktörü ailesi MYC gen amplifikasyonu ve transkripsiyonal bozukluk hem KHAK, hem de KHDAK tümörlerde görülür.

Son zamanlarda, belki de akciğer adenokarsinom tedavisinde devrimsel bir yenilik olarak nitelendirilebilecek sürücü mutasyonlar bulunmuştur. Örneğin; ERBB (HER) protoonkojen ailesinden Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) gen mutasyonu sonucu, tirozin kinaz otofosforilasyonu hücre içi kaskadları aktive ederek, proliferasyonda artış, anjiyogenez, metastaz kapasitesi ve apoptoza dirençle sonuçlanır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki KHDAK'lerinin %10-15'inde EGFR mutasyonu gösterilmiştir (45). Bazı tip mutasyonlar; EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlılıkla ilişkilidir ve tedavi tamamen bu mutasyonların varlığına göre şekillendirilmelidir. Ayrıca tirozin kinaz HER2, bir GTPaz olan KRAS, serin-treonin kinaz olan BRAF ve lipid kinaz PIK3CA adenokarsinom ile ilişkilendirilmiştir (46). 2007 yılında bulunarak akciğer kanseri tedavisinde benzer devrimsel bir yeniliğe yol açan bir diğer mutasyon ise translokasyon sonrası ALK ve ROS-1'un aktive olmasıdır ki, EML4-ALK mutasyonu, KRAS ya da EGFR'lerden bir tanesi tümörigenezi başlatabilecek yeterlilikte sürücü mutasyonlar olarak kabul edilir. EGFR ve ALK sigara içmeyen bireylerdeki adenokarsinom vakalarında daha sık görülen bir sürücü mutasyon iken, KRAS mutasyonu sigara ile anlamlı derecede ilişkilidir (47).

Tümör supresör genlerden TP53, RB1, RASSF1A, CDKN2A/B (p16/ p14) gibi genlerde işlev kaybı KHDAK'de gösterilmiştir (48, 49). RB1 özellikle KHAK ile

ilişkilidir. Kromozom 3p'de yer almakta olan bazı tümör supresör genlerde allelik kayıplar, tütün ilişkili hasarlanmış solunum epitelinde gösterilmiştir ve olasılıkla tümör patogenezinin en erken bulgularından biridir.

2.1.4. Histopatoloji ve Sınıflandırma

Tarihsel olarak akciğer kanserleri KHAK ve KHDAK olarak iki ana sınıfta sınıflandırılır. KHDAK'leri son derece heterojen bir grup, tedavi modaliteleri ve alt grupların hastalık karakteristikleri farklı olsa da, ilk etapta küçük hücre ve küçük hücre dışı ayrımını yapmak önemlidir. KHDAK'lerinin ana tedavi şeması, hastalığın evresi de göz önünde bulundurularak cerrahi çevresinde şekillendirilmesi gerekirken, KHAK akciğer kanseri ise daha çok kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt vermekte ve en nihayetinde bu agresif hastalıkta kemorezistan klon seçilimi ve hastalığın yanıt seyrinin değişmesi engellenememektedir.

2004 Dünya Sağlık örgütü sınıflandırılması akciğerin yedi primer malign epitelyal tipinden ve yirmiden fazla farklı varyantından bahseder (50). Sınıflandırmada immünohistokimyasal metotların kullanılması ve hastanın patogenezinde genetik çalışmaların daha çok yer etmesi, akciğer BHK tanısının sadece rezeke edilmiş tümörlerde kullanılmasının önerilmesi üzerine 2015'te KHDAK'lerinde bu sınıflama güncellenmiştir (3). Ayrıca küçük biyopsi ve sitoloji için ayrı bir terminoloji ve kıstas geliştirilmiştir.

2.1.4.1. Skuamöz Hücreli (Yassı hücreli) Karsinom

Geçtiğimiz yüzyılın son çeyreğine kadar yapılan tüm çalışmalarda SHK'ın en sık akciğer kanseri tipi olduğu görülse de, günümüzde ikinci en sık tip olup, tanısı histomorfolojik olarak epitel hücreleri arasında köprüleşme (*intercelluar bridges*) ya da keratinizasyonun gösterilmesi halinde konur. Bu iki morfolojik özellik az differansiye skuamöz hücreli kanser (adSHK) dokusu rezeksiyon materyallerinde fokal olarak görülebilirken, küçük biyopsi ya da sitoloji örneklerinde gösterilemeyebilir. Dokuda bu iki karakteristiğin gösterilmediği ya da tanıda arada kalındığı zaman immunohistokimyasal olarak p40, p63 ve CK5/6 gibi epitel belirteçlerinin tanıda yardımcı olabilir. SHK, A adenokarsinoma kıyasla daha çok kronik enflamasyon ve sigara içiciliği ile ilişkilendirilmiştir. Sıklıkla treakeobronşiyal ağacın proksimalinden köken alan ve skuamöz metaplazik lezyon üzerinden gelişen

neoplastik süreçlerin son zamanlarda olasılıkla değişen çevre şartları, filtreli sigara kullanımına bağlı olduğu düşünülerek perifer akciğer dokusundan da köken alabildiği ve perifer kökenli yassı hücreli kanserlerinin insidansının arttığı gösterilmiştir (51, 52).

2015 DSÖ akciğer kanseri sınıflandırmasında keratinize, non-keratinize ve bazaolid alt tiplerinden bahsedilir (3). Eski sınıflandırmada olan berrak hücreli alt tipi sitolojik bir tanımlama olarak kabul edilmiştir ve papiller alt tip yeni sınıflandırmada yer almamaktadır. Yine eski sınıflandırmada küçük hücreli yassı hücreli karsinom diye adlandırılan bir SHK alt tipi vardır, ancak bu terminolojik olarak karışıklığa neden olabilecek bir benzerlik olduğundan yeni sınıflandırmada bu alt tipe de yer verilmemiştir (3). Bazaloid görünüm rezeke edilmiş materyalin %50'sinden fazla ise bazaolid tip olarak adlandırılır, %50'nin altında ise tanıda bazaolid içerikten bahsedilmesi önerilir. Diğer iki alt tip ise keratinizasyon varlığı ile ilişkilidir. Yüzdesi önemli olmamakla birlikte keratinizasyonun gösterildiği tüm olgular keratinize alt tip, gösterilemeyen olgularda ise non-keratinize alt tip SHK tanısı konulması önerilir (3). Keratinizasyonun prognozla ilişkisi gösterilmemiş olsa da, bazı çalışmalar bazaloid tipin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (53, 54). Ancak bu kanıtı desteklemeyen veriler de mevcuttur (55). SHK'nin alt tiplendirmesinin klinikte net bir karşılığı yok gibi dursa da, artmakta olan veriler hedefe yönelik tedavi modaliteleri ve immunoterapi açısından anlamlı olabileceğini göstermektedir.

Bazaloid SHK, solid adenokarsinom alt tipi ve null-fenotipli BHK alt tipin ayrımında histomorfolojik inceleme yeterli olmayabileceğinden, keratinizasyonun gösterilemediği durumda histolojik alt tipin tanımlanmasında immünohistokimyasal metotlar gerekecektir. İmmünohistokimya alt başlığında metotlardan ve hastalığa özgü biyobelirteçlerden bahsedilecektir.

2.1.4.2. Adenokarsinom

Tüm akciğer kanser tipleri arasında en sık görülen tip olup, vakaların yarısına yakını oluşturur. İnsidansı giderek artmakta gibi görünmekte olup, geçtiğimiz yüzyılın ikinci yarısında piyasada yaygınlaşmaya başlayan filtreli sigara tüketimi ile ilişkilendirilmektedir (24). Ancak henüz bu ilişkinin doğruluğunu destekleyecek neden sonuç ilişkisini gösterebilen bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Öngörülemez hastalık seyri olan ve birçok vakada nispeten yavaş büyümesi nedeniyle geç ve silik

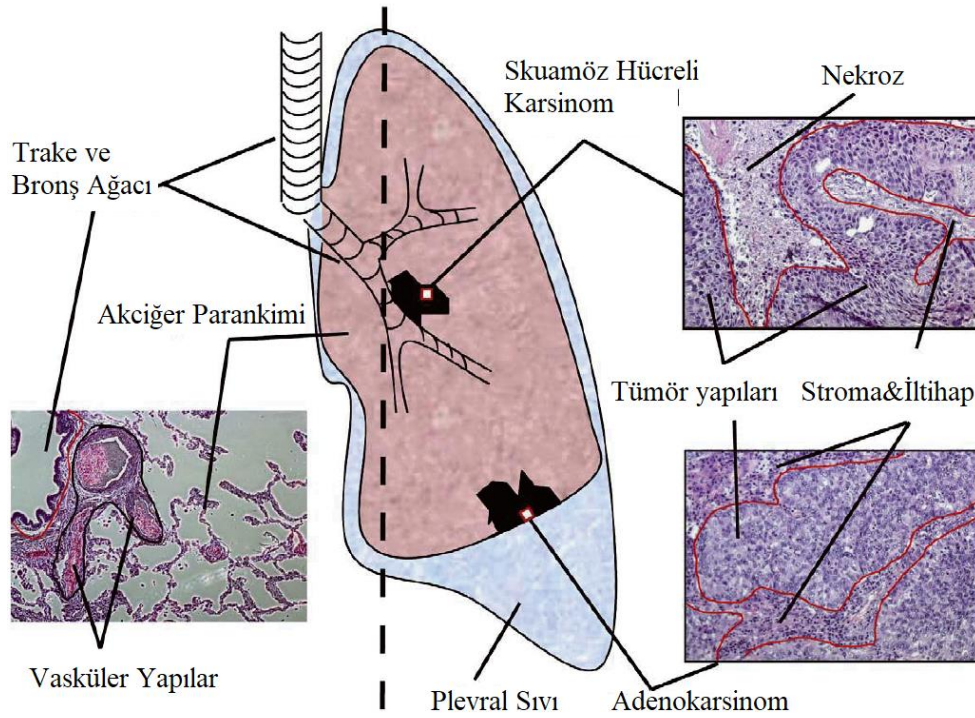
belirtiler ile prezente olabilen akciğerin adenokanseri, sıklıkla akciğer periferinden köken alır. Hücreler; tübüler, asiner ya da papiller differansiyasyon gösterebilir. Adenokanser hücreleri; aynı zamanda müsin üretebilir. Sitoplazma, granüler ya da homojen olabilirken, bazılarında ise müsin içeren vakuolizasyonlar görülebilir. DSÖ sınıflandırması, doku örneklerinin histomorfolojik ve histokimyasal yöntemlerle birlikte moleküler çalışmaların da tatbikini önerir ve öneminin altını çizer (3, 56). Sürücü mutasyonun varlığının testinin yapılması için dokunun KHDAK tanımlanamamış tip olması yeterlidir.

Histomorfolojik tanı; neoplastik bez yapının veya intrasitoplazmik musinin gösterilmesiyle konur. Neoplastik bez, son derece farklılık gösterebilen bir yapı olup, ayrıca bu farklılık adenokanserin alt tiplerinin sınıflandırılmasında da kullanılacaktır. Majör alt tiplerden sıklıkla rezeke edilmiş materyalin predominant lezyonun asiner, papiller, mikropapiller, solid ya da lepidik olup, musin ya da pnömosit belirteç ekspresyonu ile karakteristiğinin ortaya konulması ile bahsedilebilir. Nadiren enterik, fetal kribriform ve kolloid patern gösterebilen bu bez yapısının histomorfolojik paterni ayrıca prognozun tayini ve tedaviye yanıtın tahmini açısından yardımcı olabilmektedir (3-5, 18). Solid adenokarsinom histolojisi ayrıca ekstra-toraksik, multipl bölge ve erken nüks ile birlikte nüks sonrası düşük sağkalım açısından bağımsız risk faktörüdür (57, 58). Ayrıca mikropapiller histolojinin varlığı ve plevra/vasküler yapının tutulması da nüksle ilişkilidir (58).

2015 DSÖ sınıflandırılmasında, adenokarsinom invaziv ve preinvaziv tümör karakteristiklerinde ve tanımlamalarında büyük değişiklikler mevcuttur (3). Bronkoalveolar karsinom ve mikst tip adenokarsinom terimleri son sınıflandırmada terkedilmiştir. Alveolar septa arasındaki büyüyen ve invaziv olmayan lezyona “lepidik” terimi uygun görülmüştür. Bronkoalveolar karsinom adı verilen lezyonların yerine 3 farklı kategori gelmiştir. Bu preinvaziv lezyonlar sırasıyla atipik adenomatöz hiperplazi, adenokarsinom in situ ya da 5mm’in altında invazyon gösteren 3 cm’in altında lezyonun gösterilebilmesi halinde minimal invaziv adenokarsinomdur ve tam rezeksiyon halinde gözlemsel çalışmalar kansere bağlı sağkalımın %100’e yaklaştığını göstermektedir (3). Ayrıca bu preinvaziv lezyonların büyük bir kısmının non-musinöz türde olduklarının da altını çizmek gerekir. Klasik bilgi ve tecrübeler göre, eskiden bronkoalveolar karsinomların musinöz alt tipinin daha çok multi-sentrik olma

eğiliminde olduğu, musinöz olmayan alt tipinin ise soliter olma eğiliminde olduğu düşünülmüdü. Adenokarsinom in situ, minimal invaziv karsinom kıstaslarını karşılayamayan veya müsin üreten ve eski sınıflandırmada musinöz bronkoalveolar karsinom adı verilen bu tümörler artık invaziv musinöz adenokarsinom olarak kabul edilmektedir. İnvaziv adenokarsinomlar, predominant patternlerine göre sınıflandırılırlar. 2011 Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Cemiyeti (IASLC)/ Amerikan Göğüs Cemiyeti (ATS)/ Avrupa Göğüs Cemiyeti (ERS) akciğer adenokarsinomu sınıflandırması ve 2015 DSÖ'nün önerdiği sınıflandırma önceleri büyük hücreli karsinom olarak adlandırılan ve pnömosit belirteçleri pozitif olan (TTF-1 ve/veya Napsin-A) tümörlerin artık sADK olarak tanımlanmasını önermektedir. TTF-1 ve/veya napsin-A pozitifliği sadece adenokarsinom tanısı için değil, aynı zamanda onu SHK'dan da ayırt etmekte kullanılmaktadır. Son sınıflandırmada ayrıca şeffaf hücreli, rabdoid, 'signet-ring' hücreli gibi sitolojik terminolojiden bahsedilmemekte olduğu görülür.

Küçük biyopsilere yaklaşım ve tanımlamada da değişiklikler söz konusudur. Histomorfolojik olarak adenokarsinomun tanımlanamaması halinde TTF-1 gibi immünohistokimyasal yöntemlerle adenokarsinom lehine pozitiflik görülmesi halinde, "küçük hücre dışı akciğer karsinomu, adenokarsinomu düşündürür." terminolojisi getirilmiştir. Bu noktanın tekrar vurgulanmasının ana sebebi, non-skuamöz histolojinin gösterilebildiği ya da adenokarsinomun dışlanamadığı durumlarda mutlaka sürücü mutasyon testi için doku ayrılmasının gerekliliği ve önemidir.



Şekil 2.1. Normal akciğer dokusu ve KHDAK'ının anatomik ve histolojik yapılarının şematik görünümü (Referans (59) özel izin alın alınarak uyarlanmıştır. *Lisans Numarası 4123180758615*)

2.1.4.3. Adenoskuamöz karsinom

Adenoskuamöz karsinom tanımı; tümörün %10'undan fazlasının malign bez ve epitel içeriğinin olduğunun gösterilmesi halinde kullanılır. Bu karışık morfoloji, tümör heterojenitesinin önemli bir göstergesidir (60). Prognostik açıdan her iki majör tipten de daha kötü olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur (61). İnsidans raporları merkezden merkeze değişmektedir. Daha önce vurgulandığı üzere, DSÖ önerileri dâhilinde, bez yapısı olan bir tümör olduğundan moleküler testlerin tatbiki önerilir.

2.1.4.4. Büyük Hücreli Karsinom

Tanım olarak, bez ya da epitelyal farklılaşmanın morfolojik ve immünohistokimyasal olarak gösterilemediği ve KHK'in sitolojik özelliklerini taşımayan bir akciğer kanseri türü olup, sıklıkla periferde nekrotik kitle ile prezente olur. Histolojik olarak, poligon hücrelerin, geniş ve soluk sitoplazmaları, belirgin nukleolusları vardır ve farklılaşma emareleri göstermezler. BHK bir dışlama tanısıdır ve küçük biyopsilerin tanımlanması için uygun değildir (3). Küçük biyopsilerde

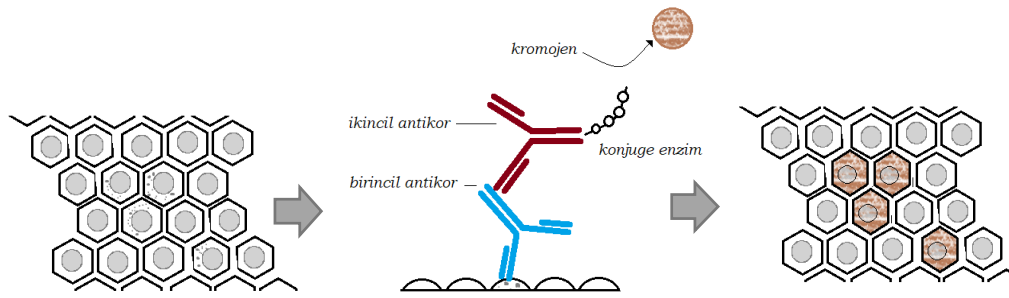
yukarıda da bahsedildiği gibi “*non-small cell lung cancer, not otherwise specified*” terimi kısaca ‘NOS’ kullanılmaktadır. Eski sınıflandırmadaki; büyük hücreli nöroendokrin tümör artık nöroendokrin tümör grubunda, bazaloid tip SHK grubunda ve lenfoepitelyoma benzeri karsinom ise diğer ya da sınıflandırılmamış karsinom grubunda sınıflandırılmaktadır. Işık mikroskopik metotlarla bez, nöroendokrin ya da epitel farklılaşması gösterilemese de İHK ile az differansiye bu tümörler eğer p40 pozitif ise, non keratinize yassı hücreli, TTF-1 pozitif ise solid adenokarsinom ya da kromogranin veya sinaptofizin pozitif ise nöroendokrin karsinom grubunda sınıflandırılmalıdır. İHK ile tanımlama yapılamıyor ise buna null-fenotipli büyük hücreli karsinom denilebilir(3). Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) Sürveyans Epidemiyoloji ve Sonuçlar grubuna ait verilerin sonuçları incelendiğinde, TTF-1 İHK’nın kullanımı klinikte yaygınlaşmaya başladıktan sonra BHK insidansında düşme gözlenmiştir (62). Bu sonuç sADK’ların, BHK’undan ayırmada İHK’nın daha yaygın kullanımının önemini vurgular niteliktedir.

2.1.5. Tanıda İmmünohistokimyasal Metotların Yeri ve Önemi

KHDAK, KHAK gibi çoklukla radyolojik ve klinik özellikleri ile birlikte mikroskopik olarak histomorfolojik ve/veya sitolojik özelliklerine göre tanı alır. Hedefe yönelik tedavi modaliteleri (bevasizumab) ve yeni jenerasyon kemoterapi ajanları (pemetrekset) ile hastalığın patobiyolojik, genetik, seyir farklılıkları da göz önüne alınırsa, KHDAK alt tiplendirilmesi konusu ehemmiyet kazanır. Tanının teyidi ya da arada kalınması, tiplendirilmeyen doku/sitoloji örneklerinde immünohistokimyasal belirteçlerin sıklıkla tanı konmasında yardımcı olur ve sıklıkla da kullanılırlar. 1999 ve 2004 DSÖ sınıflandırılması; akciğer kanseri tanısını ve alt tiplendirmesini rutin olarak ışık mikroskopisi altında, hematoksilen-eozin, bazen de musin boyaları kullanılarak yapılmasını ve İHK çalışmalarını malign mezotelyoma ayırıcı tanısı, büyük hücreli nöroendokrin karsinomları ve sarkomatoid karsinomlar tanımlaması için önerirdi. 2015 DSÖ sınıflandırmasında, çalışma grupları İHK çalışmalarını mümkün olan her alanda kullanılmasını önermekte ve günümüzde İHK’nın rezeke edilmiş dokulardan, sitolojik örnekleme kadar her alanda yaygın kullanımını görmektedir.

2.1.5.1. Tanıda İmmünohistokimyasal Metotların Yeri ve Önemi

İmmünohistokimya (İHK), dokuda bir proteinin ekspresyonunun değerlendirilmesi amacıyla tasarlanmış, sık kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemle, protein ekspresyon seviyesi ile birlikte, ölçülecek antijenin lokalizasyonu hakkında hem hücre seviyesinde; nükleer, membranöz ya da sitoplazmik, hem de doku seviyesinde; normal epitel hücreleri, tümör dokusu, bez yapıları, makrofajlar, mezenşimal hücreleri vs., değerli bilgi sunar. İHK uygun hazırlanma yöntemleri ve deneyimli bir çalışma grubu dâhilinde basit ve yararlı bir yöntemdir. Kısaca, uygun doku kesitleri, birincil antikorla ki, birincil antikor irdelenmekte olan antijene yönelik geliştirilmiş olmalıdır, enkübe edildikten sonra, ikincil antikor ile enkübe edilir. İkincil antikor, birincil antikora karşı geliştirilmiştir. İkincil antikor bir enzim ile konjüge haldedir ve uygun kromojene maruz bırakıldığında optik olarak görülebilir hale gelir. Bu yöntemle indirek İHK denir. Birincil antikor enzimle direk konjüge edilirse, bu direk İHK olarak adlandırılır, indirek İHK'ya göre daha basit ancak daha az duyarlıdır. Duyarlılığın düşük olmasının sebebi, indirek İHK'da sinyal, ikincil antikorun eklenmesi ile amplifiye edilirken, direk İHK'da bu sürecin olmamasıdır. Elde edilen sonucun niteliği ve değeri, tekniğin uygun uygulanmasıyla birlikte antikorun özgüllüğü ve kalitesine bağlıdır. Özgüllüğün düşük olduğu ya da hedef epitopun az bulunduğu durumlarda, sonuçların değerlendirilmesi zorlaşır. Hedef epitopun birden fazla hücrede yoğun ekspresyona olduğu durumlarda ise arka plan gürültüsü (*background noise*) nedeniyle güvenilir bir değerlendirme olma ihtimali düşer. Ayrıca antikor konsantrasyonunun titrasyonu ve dikkatli optimizasyonu, antikorun kalitesi ve özgüllüğü kadar önemlidir. Yoğun konsantre antikor, hedef epitopuna bağlanabilirken, hedef olmayan potansiyel epitoplara da bağlanacaktır. Hedef epitoplar, antikorun özgül ve yüksek afinite ile bağlandığı epitoplardır ve buna *on-target* epitop denir. *On-target* epitoplar antikora doyduktan sonra düşük afinite ile antikorun bağlanabileceği ve bağlanması arzu edilmeyen diğer epitoplar (*off-target* epitop) da antikora bağlanabilir. Konsantrasyonun düşürülmesi arzu edilmeyen bu durumun önüne geçilmesini sağlar, ancak çok düşük konsantrasyonda hedef sinyaller de zayıflayacağından yalancı negatif sonuçlara yol açabilir.



Şekil 2.2. İmmünohistokimyasal yöntemlerin şematik anlatımı: Spesifik epitopu olduğu düşünülen hücreler, epitopa spesifik birincil antikor ile enkübe edildikten sonra, birincil antikora bağlanan ikincil antikor ile enkübe edilirler. İkincil antikor, ALP ya da bayır turpu peroksidazı ile konjuge haldedir. Bu enzimler, 3,3`Diaminobenzidin (DAB) ve 5-bromo-4-kloro-3indolil fosfat/p-nitroblue tetrazolyum klorid (BCIP/NBT) gibi kromojenleri kahverengimsi presipitatlara çevirir ve ışık mikroskopisinde görünür hale getirirler. Reaksiyon ve kromojenik boyanma genellikle çok stabildir ve uzun süre boyunca boya dokuda kalır.

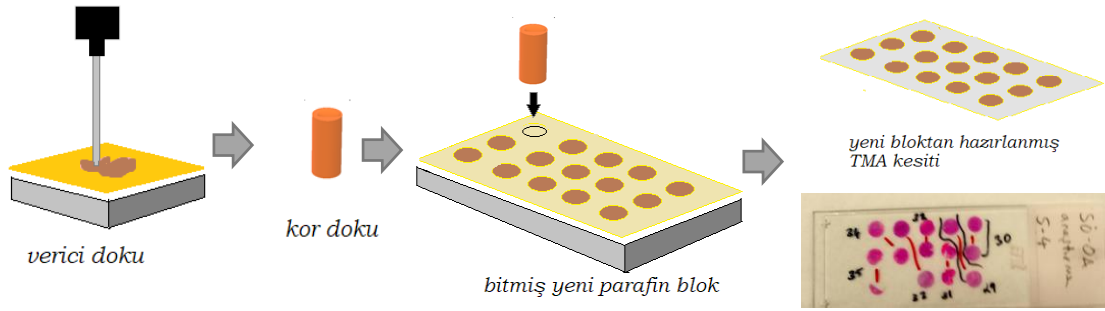
Prosedür, parafin bloktan dokunun deparafinasyonunu takiben doku kesimine uygulanır. Formalin ile fiksasyon, antijen ve diğer proteinlerin çapraz bağlanmasına neden olduğundan, irdelenecek ve araştırılacak antijenin serbest kalması sağlayacak ek işlemler gerekecektir. Sitrata ya da EDTA tamponu altında, ısıtılma süreci bir yöntemdir. Bir diğer yöntem ise pronaz E ve proteinaz K ile yapılan enzimatik bir yöntemdir, enzimatik yöntemlerin küçük doku alanlarında işlev gördüğü, geniş alanlarda tüm kesite etki edemeyebileceği ve bu nedenle doku mikro-dizisi (DMD) ya da büyük kesitlerde kullanılmasının önerilmediği bilinmektedir. Epitoplara açığa çıkması için en sık kullanılan yöntem, formalin fikse parafin bloklarından elde edilmiş doku kesitlerini asidik sitrat tamponu içerisinde 15-20 dakika ısıtmak yöntemidir. Epitoplara bu işlemten sonra çapraz bağlardan kurtulmuş olarak kabul edilir ve sonrasında birincil antikor ile enkübe edilir. Bundan sonrasında, bağlanmamış ve potansiyel olarak diğer epitoplara düşük afiniteli bağlanma riski olan antikorları yıkanır ve ikincil antikor eklenir. İkincil antikor, birincil antikora bağlanabilen bir antikor olup; alkalik fosfataz ya da bayır turpu peroksidazı (horseradish peroxidase) isimli enzim ile konjuge edilir ve bu enzim, kromojenleri kahverengi-mavimsi bir presipitata çevirerek, reaksiyonun olduğu yeri görünür kılmaktadır.

Sıklıkla, birincil antikorlar test edilmiş olsa da dokuda kullanıldığında özgüllüğün testi için pozitif ve negatif kontrolün olması her zaman önerilir. Dış pozitif kontrol, proteinin ekspresse olduğu ve bu antikorla boyandığı bilinen bir dokunun kesitinin de incelemeye alınmasıyla sağlanır ve bu konuda büyük bir referans kaynağı işlevi gören İnsan Proteom Kaynağı incelenerek uygun pozitif kontroller seçilebilir. Tümör hücresi inceleniyor ise, dokuda tümör olmayan ve tanımlanabilen hücre gruplarının boyanmasına iç pozitif kontrol denir ve sıklıkla birçok antikorla immünreaksiyona giren makrofaj buna örnektir. DMD incelemelerinde, kesit genliği çok küçük olduğundan pozitif kontrolü temsil edecek hücreyi gösterebilmek zor olabilir.

2.1.5.2. Doku Mikro-dizisi

DMD (*Tissue Micro-array* – TMA) teknolojisi biyobelirteç araştırmalarda bir devrime yol açmıştır denilse abartılmış olmaz. Büyük ölçüde zaman, doku ve maliyet avantajı sağlayan bu teknik ile irdelenmek istenen ve patolojiyi en iyi gösteren doku parçaları parafin bloklardan kesilir ve biyooptik kor dokular sıra ile yeni parafin blok içerisine dizilirler. Dikkatli olunması gereken nokta DMD kesitleri küçük olduğundan her bir donör ya da verici dokudan iki ya da üç kesit alınmasının gerektiğidir. Bu olası tümör heterojenitesi için daha kapsamlı ve nesnel bir değerlendirme şansı sunar.

DMD'nin bir kesitte, birden fazla dokunun değerlendirilmesinin yanında farklı dokular aynı deneysel koşullarda işlem gördüğü için boyanma değişkenliği minimize olacaktır. Antikor ve reaktan maliyetleri dramatik olarak azalacaktır ve orijinal doku bloğu büyük ölçüde korunacaktır. Farklı dokular aynı preparatta yer alabildiğinden antikorun farklı dokulardaki boyanma patterni daha iyi kıyaslanabilecektir ki bu proteomik teknolojide, validasyon süreci tamamlanmamış yeni biyobelirteçlerin daha iyi değerlendirilmesi gibi bir avantaja sahip olacaktır.



Şekil 2.3. Doku mikro-dizisi hazırlanması

DMD teknolojisi bazı limitasyonlara da sahiptir. Örneğin, hiç de azımsanamayacak ölçüde, alınan biyoptik kor doku, orijinal dokuyu yansıtmaz. Lazerle yakalanmış mikrodisseksiyon (*Laser capture microdissection–LCM*) yöntemlerinin aksine DMD kesitlerinde genomik analiz için RNA ve DNA izolasyonu imkansızdır. Tümör heterojenitesi olasılıkla DMD analizlerindeki en büyük sorunu oluşturur, alınan kor sayısı bu sorunu minimize etse de, çoklukla heterojeniteyi yeterli temsil etmesi mümkün olmaz. Sonuç olarak proteinin gerçek ekspresyonu olduğundan fazla ya da az olarak gösterilebilme ihtimali mevcuttur. Normal rezeksiyon materyalinde olduğundan çok daha az sayıda kesit yapılabilir çünkü biyoptik kor, orijinal doku gibi kalın olmayabilir ya da 50-60 kesit sonrası sıklıkla biyoptik kor dokunun mimarisi bozulur. Ayrıca yine teknik olarak küçük biyoptik materyallerden DMD konstrüksiyonu önerilmez.

2.1.5.3. Küçük-hücreli-dışı Akciğer Kanserinde İmmünohistokimyasal Belirteçler

KHDAK alt tipinin tanımlanmasında, immünohistokimyasal belirteçlerin tatbik edilmesi giderek artmakta ve sık kullanılması kılavuzlarda önerilmektedir. Rezekte dokularda çoklukla tanı histomorfolojiye göre konulabilirken, az differansiye tümörlerde histomorfoloji yeterli olmadığından ileri yöntemlere başvurulması gerekecektir. İmmünohistokimya; bu grup dokularda sıklıkla başvuru olan bir yöntem olup, kullanımı histomorfolojik özellikleri daha az değerlendirebilen küçük biyopsi ve sitolojilerde daha çok önem kazanmaktadır. Tablo 2.1’de görülebildiği üzere alt tiplerin immünohistolojik karakteristikleri farklıdır ve bu farklılık üzerinden tanıya gidilmeye çalışılır (63). Daha önceleri KHDAK NOS (*not otherwise classified* – ileri

sınıflandırma yapılmamıştır) tanısı daha çok kullanılırken, artık küçük biyopsilerde doğru alt tip sınıflandırma yapılması gerektiği vurgulanmakta ve yeni Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Cemiyeti (IASLC)/ Amerikan Göğüs Cemiyeti (ATS)/ Avrupa Göğüs Cemiyeti (ERS) ortak akciğer adenokarsinom sınıflandırmasında bu yaklaşımı önermektedir (64).

Tablo 2.1. Akciğer kanseri tiplerinde pozitif olması beklenen bazı immünohistokimyasal belirteçler; Referans (63)'ten uyarlanmıştır.

HİSTOLOJİ	POZİTİF OLMASI BEKLENEN BAZI İMMÜNHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER
Skumöz hücreli karsinom	Sitokeratin kokteyli; AE1/AE3 CK 5/6 CK 7 nadir P63
Adenokarsinom	CK 7 TTF-1 Napsin A
Büyük hücreli karsinom	TTF-1 nadir
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	CD56 Kromogranin Sinaptofizin
Küçük hücreli karsinom	TTF-1 CD56 Kromogranin Sinaptofizin
Mezotelyoma	CK 5/6 Calretinin WT-1

Sıklıkla kullanılan immün belirteçler; adenokarsinom için TTF-1, SHK için p63 ve yüksek molekül ağırlıklı keratinlerdir (CK5/6, 34βE12/CK903) (65, 66). Bu belirteçlerdeki ana problem, hiçbirinin alt tipler için özgül olmamasıdır. Örneğin, TTF-1 tiroid kanserlerinde pozitif olur iken, akciğer adenokarsinomların %30'una yakını TTF-1 negatif olur, adenokarsinomlarda rapor edilmiş p63 pozitifliği % 0-65 arasındadır (65, 67, 68).

Genellikle önerilen; küçük biyopsi, DMD ve sitolojik örneklerde 4-6 belirteç içeren panellerinin tanı algoritmasına konulması yönündedir ve bu paneller TTF-1 ve p63 içermelidirler. TTF-1 ve p63 konusunda, uzmanlar görüş birliği içindedirler ancak diğer belirteçler konusunda bir fikir birliğine varılmış değildir (68).

Küçük hücreli dışı bir akciğer tümör dokusu incelendiğinde ve tiroid orijin ekarte edilebildiğinde, TTF-1 pozitif olan tümör çok yüksek olasılıkla primeri akciğer olan bir adenokarsinomdur ve TTF-1 negatif olması halinde odak tartışmalı hale gelebilir. CK7 ve CK20'nin beraber negatif olması SHK'yı desteklerken, CK7 pozitifliği akciğer non-sküamöz orijinli tümörlerde ve mezotelyomada pozitifleşir. Adenokarsinom ve mezotelyomanın morfolojik ve immünohistokimyasal olarak ayırt edilmesi geçmişten beri güç bir konu haline gelmişse de, CK5/6, kalretinin ve *Wilm's* tümörü geni I (WT-1) mezotelyomada pozitif olurken, adenokarsinom tanısında negatif olması beklenir (69). CK20, sıklıkla primer akciğer tümörlerinde negatiftir ve bir adenokarsinom CK20 ile pozitif boyanma paterni gösteriyorsa intestinal kaynaklı olabileceği düşünülür ve sıklıkla primer akciğer adenokarsinom ile metastatik akciğer hastalığının ayırıcı tanısında kullanılır (70).

2.1.6. Evrelendirme ve Prognoz

2009 yılının sonunda basılan, Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Cemiyeti'nin (IASLC) Torasik Onkolojide Evrelendirme Kılavuzunda TNM (tümör, nod, metastaz) 7 sınıflandırması tariflenmiş olup, uluslararası tüm çalışmalar bu sınıflandırma üzerine yapılmıştır. 2009 ve 2013 yılları arasındaki veri tabanı üzerinden, 2013 ve 2014 yılları arasında analiz tekrarlanmış ve revizyonlar Torasik Onkoloji dergisinde basılmıştır (3).

Akciğer kanseri evrelemesi ve tanısı görüntüleme yöntemleri (akciğer filmi, BT, PET-BT), minimal invaziv prosedürler (bronkoskopi, endobronşiyal ultrasonografi, ince iğne aspirasyon biyopsileri) ve invaziv prosedürlere (torakoskopi, mediastinoskopi ve torakotomi) bağlıdır. KHDAK'leri yukarıda bahsedilen TNM sınıflandırmasına göre sınıflandırılırken, T; tümör boyutu, N; lenf nodu tutulumu ve M; metastazı gösterir. 7. ve 8. TNM sınıflandırmalarında bazı farklılıklar olsa da tüm bu sınıflandırma ile üç ana prognostik ve tedavi gruplarına işaret eder; erken evre (I ve II), lokal ileri evre (III) ve metastatik hastalık (IV).

IASLC çalışma grubunun yeni bir sınıflandırma geliştirdiğinden yukarıda bahsedilmişti. Sınıflandırmada bazı gruplar arasında geçişkenlikler olduğundan ve bu durum bazı hastaların tedavi ve prognoz tayininde değişikliklere yol açtığından bahsetmeden önce, en büyük değişikliğin metastatik hastalık grubunda olduğundan

bahsetmek durumundayız. Öncelikle, M grubu (Tablo 2.3) üç ana başlıkta incelenmiş olup, eğer akciğer metastazı var veya plevral/perikardiyal effüzyonu, nodülü var ise, bu grup M1a olarak, tek bir uzak organda tek bir metastatik lezyon görülmüş ise M1b, multipl uzak organda multipl metastaz görülmüş ise M1c olarak kabul edilmiştir. Ayrıca prognozun tutulan organa göre de değiştiği de bilinmektedir. Adrenal metastazların, beyin oligometastazlarına göre daha kötü bir seyri olduğu gibi oligometastatik hastalarda agresif tedavinin prognostik etkisi olduğu düşünülmüş ve gösterilmiştir (71-73). Ayrıca M1c'deki tek organda çoklu metastaz, birden fazla organa göre daha iyi prognoza işaret etmektedir (72). Bu farklılıklar metastatik hastalığın da kendi içerisinde farklı prognoz ve tedavi gruplarına göre değerlendirilmesi gerektirdiğini düşündürmektedir. Tümör boyutlarının sekizinci TNM sınıflandırılmasına göre her santimetreye göre ayrı bir sınıfa dahil edilme ihtiyacı, tamamen her bir santimetrenin sağkalım ilişkisine dayandırılarak öngörülen bir ihtiyaç olup, yine de T1'den T2'e geçişte 3 santimetre sınırı günceldir. Ancak yedinci sınıflandırmada T2-T3 geçişi, tümör çapının yedi santimetrenin üzerinde olması ile ilişkiyken, yeni sınıflandırmada bu 5 cm'ye çekilmiştir (Tablo 2.2, Tablo 2.3).

Yedinci TNM'e göre; ana bronşun tutulumu karinadan 2 cm'den daha uzakta ise T2, daha yakın ise T3'e dahil edilirken, karinal invazyon T4 olarak kabul edilmiştir. Sekinci TNM veritabanına göre karinaya 2 cm veya distal uzaklıkta olan ana bronş invazyonu diğer T2 tümörlere benzer prognoz karakteristiklerine sahipken, 2 cm'den daha yakın olması T3 tümörlere göre daha iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle yeni sınıflandırmada karina invazyonu yok ise, ana bronş invazyonu T2 olarak kabul edilmiştir. Atektazi ve obstruktif pnömoninin kısmi olması yedinci TNM'de T2, tüm akciğerde olması T3 karakteristiği kabul edilmiştir. Yeni sınıflandırmada belirgin bir sağkalım farkı olmadığından total ya da parsiyel olmasına bakılmaksızın atelektezi ve obstruktif pnömoni T2 olarak kabul edilmiştir (72).

Tablo 2.2. Yedinci TNM sınıflandırması; tümör, lenf nodu karakteristikleri

T Evrenmesi	
T1 ≤ 3cm	Lobar bronküs invazyonundan daha ileriye gitmemiş, akciğer ya da viseral plevra işe çevirili 3 cm'nin altındaki kitleler
T1a	≤2cm
T1b	≤3cm
T2 ≤7cm	Tümör 3cm'den büyük ancak 7 cm ve altında olacak veya şu üç antiteden biri olacak; 1. Viseral plevra invazyonu 2. Karınaya 2cm ve daha uzakta olmak kaydıyla ana bronş invazyonu. 3. Tüm akciğerde olmamak kaydıyla atelettazi veya obstruktif pnömoni ile ilişkili olma
T2a	≤5cm
T2b	≤7cm
T3	Tümör ya 7 cm'nin üstünde olacak ya da 1. Göğüs duvarını, diyaframı, frenik siniri, mediastinal plevrayı ve paryetal perikardiyumdan birini invaze etmiş olacak. 2. Tümör karınayı invaze etmemiş ancak 2 cm'den daha yakın olacak. 3. Tüm akciğer atelettazi ve obstruktif pnömoniyeye yol açmış olacak veya aynı lobda iki ayrı tümör olacak.
T4	Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, reküren larenjeal sinir, karına, vertebra, özefagusu invaze etmiş her tümör ya da ipsilateral akciğerde farklı bir lobda farklı bir tümör
N Evrenmesi	
N0	Bölgesel nod metastazı yok
N1	İpsilateral hilar ya da peribronşiyal lenf nodları
N2	İpsilateral mediastinal veya subkarinal lenf nodları
N3	İpsilateral skalen ya da supraklaviküler lenf nodu, kontralateral herhangi bir istasyondaki nod

Diyafram invazyonu yedinci TNM'e göre T3 hastalık olarak kabul edilmektedir. Ancak yeni sınıflandırmada, yapılan çok değişkenli sağkalım risk analizleri diyafram invazyonunun, diğer T3 tanımlayıcılarına göre daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu fark patolojik olarak gösterilmiş diyafram invazyonlarında daha belirgindir. Bu nedenle diyafram tutulumu T4 olarak kabul edilmektedir. T3 tanımlayıcılarından, göğüs duvarı invazyonu, mediastinal plevra, paryetal perikardiyum, superior sulkus tümörleri, paryetal plevra ve aynı lobda başka tümör nodüllerinin olması yeni sınıflandırmada da T3 olarak kabul edilecektir.

Tablo 2.3. Sekizinci TNM sınıflandırması; tümör ve metastaz karakteristikleri. Referans (3)'ten uyarlamıştır.

T Evrelenmesi	
T1 ≤ 3cm	Lobar bronküs invazyonundan daha ileriye gitmemiş, akciğer ya da viseral plevra ile çevirili 3 cm'nin altındaki kitleler
T1a	Minimal invaziv karsinom veya en geniş çapı 1 cm veya altında
T1b	≤2cm
T1c	≤3cm
T2 ≤7cm	Tümör 3 cm'den büyük ancak 5 cm ve altında olacak veya şu üç antiteden biri olacak; 1. Viseral plevra invazyonu 2. Karinayı invaze etmemek kaydıyla, karinaya uzaklığı ne olursa olsun ana bronş invazyonu. 3. Atelektazi veya obstruktif pnömoni ile ilişkili olma
T2a	≤4 cm
T2b	≤5 cm
T3	Tümör ya 5 cm'nin üstünde ve 7 cm veya altında olacak ya da 1. Göğüs duvarını, frenik siniri, mediastinal plevrayı ve paryetal perikardiyumu invaze etmiş ise 2. Aynı lobda iki ya da daha fazla tümör tespit edilmiş ise
T4	Tümör 7 cm'nin üzerinde ise veya 1. Mediasten, diyafram, kalp, büyük damarlar, trakea, reküren larenjeal sinir, karina, vertebra, özefagusu invaze etmiş her tümör 2. İpsilateral akciğerde farklı bir lobda farklı bir tümör
M Evrelemesi	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Kontralateral lobda tümör varlığı; plevral nodüller veya malign plevral (perikardiyal) effüzyon
M1b	Ekstratorasik tek bir metastaz
M1c	Tek ya da çoklu ekstratorasik organda, birden fazla metastaz

İki sınıflandırma arasında boyut ve tanımlamalardaki farklılıkla birlikte, TNM evreleri arasında da farklar bulunmaktadır. Örneğin T1 ve T2a-N1 hastalıkta eski evrelemede hastalık evre IIA olarak kabul edilecek iken, yeni evrelemede hastalık evre IIB olarak kabul edilmiştir. Tümör boyutunun 6 cm olması eski evrelemede göre T2b hastalık olarak kabul edileceğinden, N1 hastalık olması halinde evre IIB olarak kabul edilecek iken, ancak yeni sınıflandırmaya göre T3N1 olduğundan hastalık lokal ileri hastalık olarak kabul edilecektir. Diyafram tutulumu yedinci TNM evrelemesinde T3 evresine girse de, sekizinci de T4 olarak kabul edilmektedir. T3/T4 N3 hastalık için yeni bir evre IIIC adında bir sınıf oluşturulmuşken, T3N2 hastalık evre IIIA olarak değil, evre IIB olarak kabul edilecektir.

Yedinci TNM evreleme sisteminin validasyonu için kullanılan ve 31.000 hastayı aşan vaka sayısı olan SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results* –

İzlem, Epidemiyoloji ve Sonuçlar) veri tabanı analizlerine göre KHDAK beş yıllık sağkalım evre ile yakın ilişkili olup, sırasıyla evre IA, IB, IIA, IIB için %50, %43, %36 ve %25'tir. Aynı ilişki patolojik evreleme ile yapılırsa ise nispeten daha yüksek olup sırasıyla %73, %58, %46 ve %36 olarak sonuçlanmıştır (17). Tüm vakalar göz önüne alınır, tanı anında yaklaşık %70'i bulan lokal ileri ya da metastatik vaka oranı nedeni ile, KHDAK'lı hastaların beş yıllık sağkalımı %10-16 arası değişmektedir. Evre ile birlikte sağkalımı etkileyen faktörler arasında, histoloji ve reyonel lenf nodu tutulumu, komorbidite, tümör gradı, moleküler belirteçler bulunmaktadır (74-76). EGFR mutasyonlarının varlığı sıklıkla TKİ tedavisine yanıt artışı ile birlikte daha iyi prognoz ile ilişkilendirilse de erken evre hastalıkta adjuvan tedavideki tirozin kinaz inhibisyonunun yeri tartışmalıdır.

2.2. Tedavi Modaliteleri

Genel algoritma; erken evre akciğer kanserinde, tümörün radikal rezeksiyonu ile birlikte yedinci TNM sınıflandırılmasına göre evre IB hastalıkta tümör eğer 4 cm ve üzerinde ise adjuvan tedavinin düşünülebileceği, evre II hastalıkta platin bazlı adjuvan tedavi ve cerrahi sınırın pozitif olması halinde erken evre tümörlerde PORT (post-operatif radyoterapi)'un tedavide yeri olduğu şeklindedir (77). Lokal ileri akciğer kanserinde tedavi, rezeksiyon yapılan olgularda lenf nodu tutulumu varsa, adjuvan kemoterapi ile birlikte PORT olmalıdır. Definitif radyoterapi cerrahiye hastaya (komorbidite, akciğer kapasitesi azlığı, tercih) ya da hastalığa (unrezektabl tümör, N3 hastalık, subkarinal lenf nodu tutulumu) ait faktörler nedeniyle uygun olmayan hastalarda alternatif tedavi şekli olup, bu hastalarda tümör 5 cm'nin altında ise primer kitleye stereotaktik body RT (SBRT) tercih edilebilir (78). Büyük lezyonlarda konvansiyonel fraksiyone radyoterapi tercih edilir.

Çok da uzak olmayan geçmişte, KHDAK alt tipleri arasında terapötik yaklaşım açısından bir fark yoktu. Günümüzde bu yaklaşım büyük ölçüde terkedilmiştir. Öncelikle, adenokarsinomda çok daha sık görülen EGFR mutasyonlarının tanımlanması ile hedefe yönelik tedavi noktasında, normalde metastatik adenokarsinomlarda ikinci sıra tedavide yeri olan, artık EGFR mutant bireylerde birinci sırada kullanılması kılavuzlarda önerilen erlotinib ve gefitinib, bu vakalarda anlamlı sağkalım avantajı sağlamıştır (79). Bir VEGF monoklonal antikoru olan

bevasizumab'ın; adenokarsinom tedavisinde kemoterapi ile kombine edilerek kullanılması önerilirken, pulmoner hemoraji riski nedeniyle SHK tedavisinde kontrendikedir (80). Pemetrekset; yeni bir anti-folat ajan olup SHK'lı vakalarda etkinliği gösterilmemiştir ve sadece adenokarsinom tedavisinde kullanılması önerilir (81). EML4-ALK translokasyonu ayrıca Krizotinib'e yanıtı predikte eder ve özgül olarak adenokarsinomda görülür (2). Tahmin edilebilir ki KHDAK alt tipinin belirlenmesi hızla önem taşıyan bir konu haline gelmiştir.

2.2.1. Erken Evre ve Lokal İleri Evrede Tedavi Seçenekleri

Evre I ve evre II akciğer küçük hücre dışı kanserinde tedavinin ana ilkesi tümörün radikal cerrahi rezeksiyonudur. Sıklıkla rezeksiyona mediastinal lenf nodu istasyonlarının diseksiyonu eşlik eder. Cerrahinin hastaya ait faktörler nedeniyle bir seçenek olmaktan çıktığı durumlarda, yüksek doz steotaktik radyoterapi (SBRT), cerrahiye iyi bir tedavi alternatifini olarak görünmektedir. SBRT ile lokal hastalık kontrol hızı yaklaşık yüzde doksandır ve nüks sıklıkla uzak organda gelişir (6, 78).

Yedinci TNM sınıflandırılmasına göre evre IA tümörde adjuvan kemoterapinin detrimental olabileceği, evre IB tümörlerde literatürel ve klinik anlamda oturmuş bir fikir birliğinin olmadığı, ancak evre II tümörlerinde adjuvan tedavinin sağkalım katkısının olduğu bilinmektedir. Lokal nüks riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalar aynı zamanda adjuvan tedaviden en çok fayda görecektir hasta grubunu oluştururlar. Nüks riskini en iyi tahmin eden en önemli prognostik faktör TNM evresidir. Adjuvan tedavide sıklıkla kullanılan tedavi rejimi eğer bir kontrendikasyonu yoksa platin bazlı tedavi rejimleridir. Evre I hastalıkta yaklaşık 4600 hastayı kapsayan Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) meta analizi sonuçları, adjuvan tedavinin evre IA'da rezeksiyon sonrası verilmesinin detrimental olabileceği yönündeyken (ölüm HR 1.40, %95 GA 0.95-2.06), evre IB'de istatistiksel olarak fark gösterilememiş bir artmış sağkalım trendi görünmektedir. Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti (ASCO) sağkalım avantajının gösterilememiş olması nedeniyle adjuvan kemoterapinin evre IB'de rutin olarak kullanılmasını önermemektedir (82). LACE meta-analizine dahil olmamış çalışmalardan biri olan ve sadece evre IB hastalık grubunda adjuvan tedavinin etkisini irdeleyen randomize kontrollü CALGB 9633 çalışmasında

karboplatin-paklitaksel kolunda sağkalım avantajı gösterilebilmiştir (HR=0.51; %95 GA: 0.29–0.89; p=0.018) (83).

PORT; evre II ve lokal ileri akciğer kanseri rezeksiyonlarda, pozitif cerrahi sınır varlığında tamamlayıcı tedavi niteliğindedir, 3395 hastada yapılan evre II ve evre III (N0-N2) hastada sağkalımda PORT alan yetersiz rezeksiyon hastalarının avantajlı olduğu görülmüştür (77).

Erken evre akciğer kanserinde, rezeksiyon sonrası rekürrens birçok çalışmada incelenmiştir. En geniş verinin olduğu 975 erken evre akciğer kanserli hastada 5 yıllık lokal rekürrens %23, rekürrense kadar geçen ortanca süre 14 ay olarak gösterilmiştir (84). Aynı çalışmada çok değişkenli analizler skuamöz veya büyük hücreli histolojinin, patolojik evrelemenin IB ya da II olmasının, lobektomi yerine segmentektomi tercih edilmesinin lokal nüks ile ilişkili risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. Lokal rekürrens durumunda, ek rezeksiyon düşünülmelidir. Ancak re-rezeksiyon, morbidite nedeniyle sıklıkla bir seçenek olmaktan çıkabilir ve bu bireyler kemoradyoterapi ya da sadece radyoterapi ile izlenebilirler.

Evre IIA ve IIIA hastalıkta, ASCO ve NCCN kılavuzları dikkate alınırsa adjuvan sisplatin bazlı sistemik tedavi, tam rezeksiyon sonrası önerilmektedir (85, 86). LACE meta-analizinde sisplatin bazlı rejimlerin adjuvanda kullanımı evre II'de ve evre IIIA'de sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı artma ile ilişkilendirilmiştir (evre IIA ölüm HR 0.83, %95 GA 0.73-0.95 ve evre IIIA ölüm HR 0.83, %95 GA 0.72-0.94) (82).

LACE meta-analizi ve diğer çalışmalara bakıldığında optimum bir sisplatin rejimi belirlenebilmiş gibi durmamaktadır. Genel bilgi non-skuamöz histolojide yeni bir antifolat ajan olan pemetrekset ile kombinasyon, skuamöz histolojide vinorelbin, gemsitabin ya da dosetaksel ile kombinasyondur. Tercihler tamamen hekimin ajanlara olan ilgisi ve deneyimi ile birlikte olası ilaca özgü yan etkilerin ön görülüp hastaya uygunluğun değerlendirilmesi ile yapılır. Vinorelbin, febril nötropeni ve myelosupresyon ile en çok ilişkilendirilmiş ajan olup, dosetaksel benzer şekilde gemsitabine göre daha çok febril nötropeni ile ilişkilendirilmiş, ayrıca alopesi insidansı yüksek olan bir ajandır. Dosetaksel ayrıca hipersensitive reaksiyonları ve pnömonitis ile ilişkilidir. Pemetrekset kullanımında febril nötropeni nadirdir, alopesi ya da nöropati bu antifolat ajanın bilinen yan etkilerinden değildir. Gemsitabin, skuamöz

histolojide sıklıkla sisplatinin yanına tercih edilen bir ajan olup trombositopeni ile ilişkilidir. Karboplatin; sisplatine kıyasla sağkalım avantajı sağladığı gösterilememiş bir ajandır. Hâlihazırda karboplatin iştme kaybı ya da böbrek yetmezliği olan veya sisplatin yan etkilerini tolere edemeyen ya da kabul etmeyen hastalarda kullanılabilir. Karboplatin sıklıkla adjuvan tedavide paklitaksel ile kombine edilir.

Evre IIIB ve IV hastalık tedavisinde cerrahi ön planda değildir ve adjuvan tedavinin yeri bu popülasyonda derinlemesine araştırılmamıştır.

Tarihsel olarak lokal ileri evre olarak adlandırılan evre III hastalık, sıklıkla tümörün ekstrapulmoner yapılara invazyonu ya da mediastinal lenf nodu tutulumunun varlığı ile karakterizedir. Evre III hastalıkta mediastinal tutulum varlığı tedavinin şekillenmesi açısından önem taşır. Sekizinci TNM evrelemesine göre N1 hastalık evre IIIA, N2 hastalık evre IIIB, N3 hastalık ise evre IIIC olarak kabul edilirken, T4N0 de N1 hastalık gibi evre IIIA kabul edilir. Eğer rezeke edilebileceği düşünülüyor ise evre IIIA'da mediastinal evreleme ile konfirmasyon sonrası cerrahi tercih edilir ve mutlaka adjuvan tedavi ile konsolide edilir. Rezektabl olmadığı düşünülen N1 hastalıkta, diğer lokal ileri evrelerde olduğu gibi definitif kemoradyoterapi ilk tedavi seçeneği olacaktır. İstisnai olarak N2-3 tutulumu olmayan superior sulkus tümörlerinde cerrahi sonrası kemoradyoterapi verilebileceği unutulmamalıdır. Mediastinal lenf nodu tutulumu varlığında cerrahi geri planda kalıyor gibi görünse de, preoperatif N2 nodu gösterilemeyip, cerrahi sonrası N2 hastalığın varlığı ortaya konulan vakaların sayısı çok da az değildir. Bu hastalarda adjuvan tedavi ile birlikte radyoterapi planlanabilir ve hatta tek istasyonda N2 olması radyoterapi, toksisitenin minimal olduğu bir tedavi alternitif olarak karşımıza çıkabilir. Yine de çoklu N2 hastalıkta cerrahi sonrası radyoterapi ve adjuvan tedavinin sağkalım katkısı vardır ve bu katkı vinorelbin, sisplatin adjuvan tedavisinin sağkalıma etkisini 101 merkezde 840 hastayı içeren ANITA çalışmasında net olarak gösterilmiştir (87). Adjuvan tedavi ve radyoterapi endikasyonu konulduğunda, radyoterapi kemoterapiden sonra verilmelidir. Beraber verilmesi halinde oluşacak toksisite nedeniyle kemoterapide arzu edilen doz ve siklus sıklığına ulaşılamayacaktır. Lokal ileri evre KHDAK sıklıkla küratif amaçlı konkomitan kemoradyoterapi ile tedavi edilse de medyan sağkalım birçok seride 15 ay civarındadır (88-91). Rezektabl tümörlerde, neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi sonrası cerrahi lokal tümör kontrolünü daha iyi sağlıyor gibi görünse de, randomize

çalışmalar bu yaklaşımın, küratif kemoradyoterapiye kıyasla avantajlı olduğunu gösterememiştir.

N2 hastalıkta kemoradyoterapi ön planda gibi görünse de, seçilmiş vakalarda kemoterapi ya da kemoradyoterapi indüksiyonu sonrası cerrahi tercihi olabilir. N3 hastalıktaki tedavi seçenekleri konkomitant kemoradyoterapi ile sınırlıdır. Kemoradyoterapide kullanılacak optimum ajan konusunda net bir konsensus yoktur. Ancak bazı ajanların, en belirgin olanı gemitabin olmakla birlikte radyoterapi ile beraber kullanıldığından pulmoner toksisitenin arttığı gösterilmiştir (92). En çok kullanılan iki kombinasyon sisplatin-etoposid veya karboplatin-paklitaksel haftalık rejimidir. Haftalık karboplatin-paklitaksel rejimi sonrası iki siklus konsolidasyon tedavisinin verilmesi halinde N3 hastalık medyan sağkalımı 16.3 ay olarak gösterilmiştir (93). Sisplatin-etoposid ile haftalık karboplatin-paklitaksel şemalarının karşılaştırıldığı randomize kontrollü diğer çalışmada sisplatin-etoposid kolunda genel sağkalım katkısı olduğu görülmüştür, ancak özefajit yan etki insidansı artmıştır (94).

2.2.2. Metastatik Hastalık Yönetimi

Metastatik hastalıkta tedavi ilkeleri, erken evre ve lokal ileri evre hastalarından farklıdır, bu hastalık grubunda küratif yaklaşım çoklukla söz konusu değildir. Tedavi planı tümörün histolojisi, metastazlarının kantitatif ve boyut değerlendirilmesi, tutulan organların türü ve ilişkili olduğu semptomların varlığı, hastanın genel durumu ile birlikte moleküler karakteristiklerin değerlendirilmesi sonrası yapılır. Moleküler karakteristikler, yukarıdaki alt başlıklarda da görülebileceği üzere erken evre ve lokal ileri evre tümörlerin tedavi planlanması açısından üzerinde durulması gereken konular içerisinde geçmemekte iken, metastatik hastaların tedavi planlamasının merkezindedir ve kılavuzlarda non-skuamöz histolojinin moleküler karakteristiklerinin belirlenmesinin önemi vurgulanır.

Sürücü mutasyon gösterilememiş hastalarda, sistemik tedavi sitotoksik platin bazlı rejimlerle başlar. Non-skuamöz histoloji varlığında, bir vasküler endotelyal büyüme faktörü monoklonal antikoru olan bevasizumab şemaya eklenebilir (95). İdame tedavi, progresyon olduğunda ikincil ve üçüncül basamaklarda çapraz direnci gösterilmemiş diğer ajanları kullanarak planlanır ve progresif hastalığa bağlı

performans düşüklüğü ya da ilaç toksisitesi gelişimi nedeniyle tekrar gözden geçirilir ya da sonlandırılır.

Sürücü mutasyonu gösterilememiş tüm vakalarda, platin bazlı sitotoksik kombinasyon kemoterapi şemaları tedavinin belkemiğini oluşturmalıdır. Yeni tedavi seçenekleri sunabilen, tümör davranışı ve tedavisinde farklı bir yaklaşıma izin veren, oldukça güncel olan *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1) ekspresyonunun değerlendirilmesi metastatik KDHAK vakalarının hepsine önerilir ve ekspresyonu %50'den fazla olan bireylerde immunoterapinin sağkalım avantajı sağladığını gösterilmiştir (96).

Sistemik tedavi sonrası progresyon gelişmiş ise tedavi, progresyona kadar geçen sürede verilen tedavi modalitelerine göre tekrar şekillendirilmelidir. Örneğin sürücü mutasyonu var ve spesifik inhibitörünü almış ise aynı inhibitör grubun ikinci jenerasyonu açısından tedavi sorgulanır. Krizotinib almakta olan ALK mutasyonu olan ileri evre hastada progresyon görülmüş ise Seritinib ya da Alektinib verilebilir iken, EGFR T790M mutasyonu gelişmiş bir hastada Osimertinib kullanılabilir (97, 98). Eğer hedefe yönelik tedaviler altında progresyon gösterilmiş ise hastanın geçmişte sitotoksik ajan alıp almadığına göre, sitotoksik ajanlara başlanabilir ya da immunoterapi seçeneği tekrar gözden geçirilebilir. Sürücü mutasyonu olmayan hastalarda başta immunoterapi kullanılmış ise platin bazlı kombinasyon tedavisi ya da başta kemoterapi almış ise immunoterapi seçeneğinin değerlendirilebileceği düşünülmelidir. İkinci aşamada skuamöz histolojide tek ajan dosetaksel ya da gemsitabin, non-skuamöz histolojide dosetaksel ya da pemetrekset idamede düşünülebilir.

2.3. Akciğer Kanseri Biyobelirteçleri

Rezektabl KHDAK vakalarında sağkalımın belirgin derecede arttığı, ancak günümüzde KHDAK'lerinin büyük bir yüzdesinin tanı anında metastatik ve lokal ileri evre olduğu da göz önüne alınırsa erken tanının ehemmiyeti tekrar vurgulanmış olur. Akciğer kanseri biyobelirteçleri taramada, tanıda, prognozda, tedaviye yanıt değerlendirmede, tedaviye verilecek yanıtın tahmininde ve uygun tedavi protokollerinin seçilmesinde kullanılabilir.

Yukarıda da bahsedildiği gibi, akciğer kanseri hastalarının 5 yıllık sağkalımı %15.9 civarındadır ve tarama programları için oldukça geniş randomize klinik çalışmalar mevcuttur. Örneğin, 53.000'den fazla eski sigara içicisinin dahil edildiği ve DDBT ile akciğer direk radyografisinin kıyaslandığı Ulusal Akciğer Tarama Çalışması'nın (NLST) sonucu; DDBT'nin akciğer kanseri mortalite oranını %20 düşürülebileceği şeklindeydi (99). Bu sonuç rapor edildikten hemen sonra Ulusal Karşılaştırmalı Kansere Ağı (NCCN), Amerika Kanseri Cemiyeti (ACS), Birleşik Devletler Prevalans Çalışmaları Kurulu (USPSTF), Amerika Göğüs Hekimleri Okulu (ACCP) ve Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti (ESMO) DDBT'nin yüksek riskli bireylerde tarama amaçlı kullanılmasını önermektedir (100-102).

Ancak, DDBT'nin akciğer kanserinde taranmasında kullanılmasıyla ilgili tartışılmalı bazı noktalar söz konusu olmaktadır. DDBT ile yanlış pozitif sonuçların gereksiz ileri tetkik, invaziv prosedürlerin artmış kullanımı ve bunlara ikincil maliyet artışı ve tüm bu süreçte hastanın hayat kalitesinin düşmesi gibi istenmeyen durumlara neden olabilir. İkinci nokta; yanlış negatif sonuçların olası tanı ve tedavinin gecikmesine neden olabileceğidir. Ayrıca, halihazırda metastatik olabilme ihtimali olan küçük agresif tümörlerin erken yakalanmasının sağkalım avantajının olmadığı tümörlerin yakalanması, hastaya zarar verme ihtimali olmayan (akciğer hamartomu) ya da çok düşük olan indolent hastalıkların beyhude tespiti ve gereksiz invaziv süreçlerin komplikasyon riskleri söz konusu olabilir (103). Tüm bu yanlış pozitif sonuçların ya da yanlış histoloji ve prognoz tayininin hastaya ve sisteme getireceği yüklerin ciddiyeti göz önüne alındığında, radyolojiyi ve diğer klasik tanı tetkiklerini tamamlayıcı biyobelirteçlerin önemi daha iyi anlaşılabilir.

2.3.1. Biyobelirteç Prensipleri

Mevcut tedavi yaklaşımı, prognoz tayini ve özellikle sADK ve adSHK tanısının ayırıcı tanısı için gerekli ve güvenilir ek biyobelirteçlerin gerekliliği yadsınmaz. Biyolojik tümör belirteçleri, tümörün evresi, gradı ve histolojisi ile birlikte yanıt değerlendirmede kullanılabilir. Hastanın effüzyon, serum ya da sekresyonlarında kantitatif olarak ölçülebilen ya da tümör dokusundaki ekspresyonu ile gösterilebilen birden çok biyolojik tümör belirteçlerinin kullanılması tanı konusunda duyarlılığı ve özgüllüğü artırabilir. Bununla birlikte tedavinin

biyoselleştirilmesi noktasında önem kazanabilir. KHDAK patogenezi incelendiğinde protein-kinaz aktivitesi, transkripsiyon faktörleri, epigenetik değişkenler ile ilişkilendirilmiş birçok somatik bozukluk gösterilmiştir (16, 56, 104). Bu yolların içerikleri hem potansiyel birer ilaç hedefi hem de potansiyel biyobelirteçlerdir. Bu biyomoleküller; DNA, DNAm, miRNA veya özgül proteinler olabileceği gibi hastanın sıvılarında ve dokuda immün metotlarla tespit edilebilen protein ekspresyon seviyesi de olabilir. Biyolojik süreçlerin işlevsel ünitesi proteinler olduğundan, neredeyse tüm FDA onaylı kanser biyobelirteçleri protein yapıdadır (105).

2.3.1.1. Biyobelirteçin Tanımı

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü biyobelirteç için konsept bir model geliştirmiş olup, tanıma göre bir biyolojik belirteç; normal biyolojik, patojenik süreçlerin ya da terapötik müdahalenin göstergesi olup, nesnel şekilde ölçülebilen ve değerlendirilebilen bir karakteristik olmalıdır. Genellikle belirteçlerin bir molekülden ibaret olabileceğine dair yaygın ve yanlış bir kanı olup aslında klinik bir parametre ile korele herhangi bir ölçülen değişken belirteç olabilir. Bu tanıma göre kanda dolaşan tümör hücrelerinin sayısı ya da tümörün PET incelemesinde ölçülen metabolik aktivitesi de biyobelirteçtir. Tanımlama aşamasında potansiyel bir belirtecin klinik pratiğe girebilmesi için başarılı bir validasyon sürecinden geçmiş olması tartışılmazdır. İlaçların validasyonu ve klinik pratiğe girmesi sürecinde olduğu gibi biyobelirteçlerin de pratikte kullanımı benzer zorlukta ve pahalılıkta süreçlere ihtiyaç duyar (106). Tümör tanısında kullanılması olası bir belirtecin validasyonundaki en büyük problemlerden biri de finansman kısıtlılığıdır. İlaçların validasyonu, sıklıkla uluslararası ilaç şirketlerince finanse edilebilirken, belirteçler sıklıkla daha kısıtlı bütçelerle çalışılır. Süreç; sıklıkla enstitülerin sahip olduğu uygun klinik değişkenlerin kaydedilmiş olduğu geniş biyo-bankalardan toplanan örneklemeler üzerinde belirtecin uygunluğu test edilerek başlar. Eşik değerler, algoritmalar ve kontrollere karar verildikten ve tüm karıştırıcı faktörler tespit edildikten sonra üzerinde karar kılınmış algoritmaya göre belirteçler test grubuna uygulanır ve sonuçlar kaydedilir. Eğer bu retrospektif basamak sonucunda belirteç ve hastalık arasında ilişki düşünülmüş ise, ikinci basamağa geçilir. Bu basamak prospektif klinik çalışmaların retrospektif analizi olarak da geçer. İki basamağın akabinde, bir belirtecin klinik rolünü en güçlü şekilde

koyacak çalışmalar prospektif randomize çalışmalar olacaktır. Çalışmaya dâhil edilecek tüm vakalarda randomizasyon ve tedavi öncesi belirteç analizi yapılır. Vakalar belirteç negatif ve belirteç pozitif olarak iki gruba ayrılır ve çalışma bunun üzerinde planlanır. Biyobelirteç, klinik pratiğe girmeden önce kliniğin hangi yönü ya da yönleri ile ilişkili olduğunun da belirlenmiş olması gerekir. İlişkili olduğu durumlar, belirtecin kullanım alanını da belirleyecektir.

Biyobelirteçler kullanıldığı tıbbi durumlara göre kategorilendirilebilir:

1. Tanısal amaçlı kullanılan biyobelirteçler: Tarama, erken tanıda kullanılabilen ve tanı sürecinde anlamı olan biyobelirteçlerdir.
2. Prediktif/Evreleyen Biyobelirteçler: Hastalığın gidişatı, yaygınlığını tahmin edebilen belirteçler olup hastalığın evresi ile ilişki olabilir ya da hastaları risk gruplarına göre ayırabilir.
3. Prognostik amaçlı kullanılan biyobelirteçler: Nüks, metastaz ve sağkalımla ilişkili biyobelirteçlerdir.
4. Tedavi monitorizasyonu için kullanılan biyobelirteçler: Tedavinin sürecini belirleyen ve tedavi yanıtını gösterebilen biyobelirteçlerdir.

2.3.1.2. Tarama ve Tanısal Amaçlı Kullanılan Biyobelirteçler

Tanısal belirteçler; tanı koymada yardımcı olacak belirteçler olup; örneğin benzer morfolojide ancak farklı alt tipteki tümörlerin tanısında yol gösterici olması beklenmektedir. Tanısal biyobelirteçler, hâlihazırda klinik pratikte hem doku örneklerinde, hem serumda çalışıldığı gibi günümüzde birçok çalışma alanı serum belirteçlerine odaklanmıştır ki, kanın hastadan alınabilecek en kolay örneklerden biri olması nedeniyle bu anlaşılabilir. Sıklıkla, uygun vaka ve kontrol grubu seçimi sonrası biyobelirteç ölçümleri yapılır ve belirteç pozitif ve belirteç negatif sonuçlar klasik 2 x 2 tabloya kaydedilir ve belirtecin pozitif ve negatif prediktif değeri, özgülüğü, duyarlılığı hesaplanır.

Belirteç sonucu eğer sayısal ölçümle kaydedilmiş olup, tanı koydurucu ya da ekarte ettirici özelliğinin test edilmesi için uygun sınır değeri belirlenip belirlenemeyeceği incelenecekse bir lojistik regresyon fonksiyonu olan *receiver operating characteristic* (ROC) eğrisi analizi kullanılır. Ayrıca ROC eğrisi analizi farklı biyobelirteçlerin tanı gücünü karşılaştırmak için de kullanılabilir (107).

Sıklıkla, optimum bir sınır değeri belirlemek zordur. Tanı testinin mümkün olduğunca çok sayıda hastalığı tespit etmesi beklenirken, bu yaklaşım yalancı pozitifliğin de artması nedeniyle sürdürülebilir olmayacaktır. Hastalığa çok özgü bir sınır değeri de birçok tanıyı atlayacaktır. Son derece yaygın kullanılmakta olan Prostat Spesifik Antijenin (PSA) optimal tanısal sınır değeri hususunda net bir fikir birliğinin olmamasının da nedeni budur (108, 109).

Klinik pratikte biyobelirteçlerden beklenen ve biyobelirteçlerde irdelenen bir diğer konu ise klinik bir sonlanım noktası için kullanılacak bir araç olup olmayacağıdır. Bu duruma vekil belirteç ya da “*surrogate biomarker*” adı verilir. Hepatit B tedavisinde ALT ya da HBV DNA ya da akut bakteriyel bir infeksiyon tedavisinde C reaktif protein *surrogate biyomarker* olabilirken, onkolojide sıklıkla kullanılan vekil biyobelirteçler over tümörü takibinde kullanılan CA-125, prostat kanserinde kullanılan PSA olabilir ve tedavinin monitorizasyonunda sıklıkla kullanılırlar. Takipte kullanılan belirteçlerin, diagnostik belirteçlerden biraz daha özgül olması beklenir. Hastalık tanısı hâlihazırda konulmuştur ve en ufak nüks ya da progresyondan haberdar olunmak istenmektedir. Bu nedenle daha düşük sınır değerleri anlamlı kabul edilmektedir.

İmmünohistokimya alt başlığında da bahsedildiği gibi akciğer tümör dokusunun morfolojik olarak incelemesinin yeterli olmadığı durumlarda çok sayıda valide immünohistokimyasal belirteç mevcut olup, kullanımı tanı koyduracak kadar değerli bilgi verebilir. Serum biyobelirteçleri açısından benzer güçte tanısal ya da tarama amaçlı bir biyobelirteç yoktur. 90’lı ve 2000’li yıllarda, akciğer kanseri riski açısından yüksek riskli bireylerde yapılmış birçok çalışmada CEA, CK18, CK19 fragmanı serum seviyesi-hastalık ilişkisine bakılmış ve kullanımları önerilmemiştir (110, 111).

2.3.1.3. Prediktif ve Prognostik Biyobelirteçler

Akciğer kanserinde tümörün evresi; prognostik açıdan en anlamlı parametredir ve tüm risk ve tedavi grupları evreye göre oluşturulur (3). Ancak yedinci veya sekizinci evrelendirme sistemine göre benzer evrelerde olan hastalar içerisinde prognoz açısından farklılıklar gözlenmektedir (1, 112). Prognozun tamamlayıcı biyobelirteçlerle daha nesnel bir biçimde tanımlanabildiği yüksek risk grubu hastalarda post-operatif daha agresif bir adjuvan tedavi modalitesinin seçilmesi, daha

sık takip ya da lokal tedavide tamamlayıcı radyoterapinin kullanımı sağkalım avantajı sağlayabilir ki, bu haklı bir motivasyondur. Örneğin; agresif bir fenotip ile korelasyon gösteren bir gen ya da proteini direk ya da indirek gösteren bir belirtecin ölçülmesi tedavi ve takip yaklaşımını değiştirecektir. Agresivitenin in vitro gösterildiği ve çoğalan hücrelerin şiddetli derecede ekspresse ettiği gösterilmiş potansiyel biyobelirteçler literatürde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Ancak prognoz hastalığın sağkalımı nasıl etkilediğini gösteren bir parametre olup, çalışmaların sağkalım analizi ile birlikte yapılması şaşırtıcı olmamalıdır. Sağkalım analizleri; medyan sağkalım (%50 hastanın öldüğü süre), 1 ya da 5 yıllık sağkalım oranı olarak ifade edilebilir. Örneğin; biyobelirteçlere göre iki gruba ayrılmış, pozitif ya da negatif, yüksek ekspresse olan ya da düşük ekspresse olan hastaların sağkalım kıyaslamasının yapıldığı testler arasındaki en sık olanı log-rank testi olup, tek değişkenli bir analizdir ve potansiyel prognostik bir biyobelirtecin prognozla ilişkisinin tanımlanmasında ilk basamağı oluşturacaktır (113). Log-rank ile anlamlı farkın gösterilmiş olduğu biyobelirtece göre sınıflandırılmış iki grup arasındaki bu farkın sadece biyobelirteç ilişkisi ile açıklamak yeterli olmayacağı ve karıştırıcı faktörlerin varlığını ekarte etmek bu testte mümkün olmayacağı için, Cox oransal hazard testi çok değişkenli bir model hazırlanarak tekrar test edilir (113). Bu yöntem çok değişkenli regresyon analizi prensipleri dâhilinde uygulanır ve ölüm nispi riskini gösterir ve bu kavramdan sıklıkla “*the relative risk of death*” ya da “*hazard ratio*” olarak bahsedilir. Hazard oranı (HR), biyobelirtecin düşük ekspresyonun gösterildiği grup ya da negatif grup olarak gruplanan popülasyon için 1 olarak kabul edilir ve referans popülasyondur. Kıyaslanacak grubun HR'nın <1 olması, biyobelirtecin pozitif prognostik değer taşıdığını yani biyobelirteç pozitif grubun daha iyi prognoz ile seyrettiğini, $HR > 1$ olması ise biyobelirtecin negatif prognostik faktör olduğunu yani biyobelirteç pozitif grubun daha kötü prognoza sahip olduğunu gösterir. Test sonucunda, biyobelirteç ile birlikte analiz edilen diğer değişkenlerle bir model oluşturulur ve model bazı faktörlerin bağımsız risk oluşturduğunu, bazılarının da oluşturmadığını ortaya koyar. Bağımsız prognostik faktörlerinin ortaya konulması aşamasında hataları engellemek için sıklıkla önerilen bir kural vardır; analize edilen değişkenlerin sayısının modelin uygulandığı popülasyonun, yukarıdaki örnekten konuşacak olursak, birincil sonlanma

noktası olan ölümlerle karşılaşmış vaka sayısının %10'undan fazlasını geçmemesi gerekir (113).

Prediktif biyobelirteçler ise hastalık gruplarında bir ilacın etkinliğini öngörmek için kullanılır. Elbette bir medikal onkolog, bazı hastalarda verdiği tedavinin mükemmele yakın yanıtla sonuçlandığını, bazı hastaların ise tedaviye yanıtı olmadığına deneyimlemiştir. Benzer şekilde yine bazı hastalarda aynı tedavinin kolay tolere edilebildiği, bazı hastalarda ise tedaviye ara verdirecek kadar şiddetli toksisite deneyimine de sahiptir. Benzer hasta gruplarında yanıt ve toksisite sıklıkla öngörülemez. Toksikite ve yanıtı predikte eden güvenilir biyobelirteç panellerinin ışığında bireye en uygun tedavi protokolleri geliştirilebilecektir.

Prediktif biyobelirteç validasyonu, diagnostik biyobelirteçlerde olduğu gibi meşakkatli bir süreç gerektirir. Prognozla ilişkilendirilmiş bir biyobelirteç potansiyeli taşıyan molekül farklı yöntemlerle incelenmiş olsa da hiçbiri klinik pratikte kullanılabilecek güvenilirlikte yeterli validasyon değerine sahip olamamıştır. Çalışmalara, çalışmaların değerlendirilme süreçlerine bakıldığında, sıklıkla bir biyobelirtecin bilinen bir prognostik belirteçle kıyaslanması istenir. Güçlü olduğu düşünülen, henüz valide olmamış ancak üzerinde çok çalışılmış birkaç biyobelirteçten bahsedilebilir. Tüm tümörlerde olduğu gibi, KHDAK'inde TP53 gen mutasyonu ya da p53 ekspresyonu derinlemesine araştırılmıştır (114, 115). Benzer genişlikte araştırılan, RAS/p21 (115), Ki-67 (116), Cyfra 21.1 (117) KHDAK'nde kötü prognozla ilişkilendirilmiş olup; TTF-1, bcl-2 (118) iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. EGFR (119, 120) prognostik bir değer taşıyor gibi görünmektedir. Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) ekspresyonu artmış hücre sağkalımı ve azalmış apoptoz ile ilişkilidir. 28 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde Bcl-2'nin iyi prognozla ilişkisi ortaya konmuştur (118).

Proteomik ve genomik teknolojinin gelişmesi, çok daha geniş bir biyobelirteç araştırma sahası oluşmasını sağlamıştır. Özellikle miRNA mikro-dizileri çalışmaları biyobelirteç konusunda bir dönemin başlangıcı olarak kabul edilmelidir desek abartmış olmayız. Subramanian ve Simon'un yayınladığı bir derlemede, gen imzalarının prognostik rolünü ortaya çıkarmaya çalışan 16 adet çalışma özetlenmiştir (121). Daha güncel bir derleme Feng ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır ve

akciğer kanseri prognozu, tedaviye yanıtı tahmini açısından gen imzalarının rolü açıklanmıştır (122).

Bcl-2 ekspresyonu ile negatif korelasyon gösteren miR-30a-5p ekspresyonu in vitro ve vivo paklitaksel sensitivitesi (bcl-2 downregülasyonu yaparak) ve tedaviye daha iyi yanıt ile ilişkilendirilmiştir (123). Gerçek zamanlı PCR analizi ile gen ekspresyonları ve sağkalım arasındaki ilişkinin irdelendiği Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5-gen imzasının hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (124).

Prediktif biyobelirteçler yukarıda bahsedildiği gibi, tedavinin etkinliği hakkında bilgi veren biyobelirteçlerdir. EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinden gefitinib ile konvansiyonel tedavi (karboplatin-paklitaksel) ile kıyaslandığı doğu Asya kökenli, sigara içmemiş ve adenokarsinom histolojisi gösterilmiş hastalarda, progresyonsuz sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir (125). Kafkas ırkında, non-skumöz histolojide EGFR mutasyonlarının %15 civarında olduğu göz önüne alınır ise TKI tedavisine duyarlılaştırıcı mutasyonların varlığında tedavi protokolü bu hastalarda optimize edilmesi gerekecektir.

Platin bazlı kemoterapiye yanıtın tahmini, platin grubu ilaçların akciğer kanseri tedavisinin belkemiği olduğu düşünülürse ayrı bir önem arz eder. Platin bileşikleri DNA hasarı oluşturur ve anti-tümör etkinliği bu hasar ile ilişkilidir. DNA tamiri yolaklarında işlev gören proteinlerin ekspresyon seviyesinin, platin bileşiklerine rezistans ile ilişkili olabileceği düşünülerek, bu proteinlerden bazıları incelenmiştir. ERCC1, nükleer eksizyon tamiri (NER) yolaklarında işlev gören bir protein olup, tek zincir DNA hasarları ile indüklenir ve onarım süreci hızlanır. Yüksek ERCC1 ekspresyonu olasılıkla platin bazlı tedaviye direnç ile ilişkili olmalıdır düşüncesiyle yapılan ERCC1 tümör ekspresyon seviyesi ve sisplatin bazlı adjuvan tedaviden alınan faydanın korelasyonu, Uluslararası Adjuvant Akciğer Çalışması (IALT) hastalarından toplanan materyal ile retrospektif olarak incelenmiştir (126). Bu çalışmada ERCC1 negatif hasta grubunda adjuvan tedavi, gözlenen gruba göre süperior, ERCC1 pozitif grupta ise detrimental olarak gözlenmiş olup, adjuvan tedavi almayan hastada ise ERCC1 pozitif grubun, negatife göre ise daha iyi prognozla seyrettiği gösterilmiştir. ERCC1 pozitifliği tedavi direnci ile ilişkili olsa da metastatik potansiyel açısından daha az agresif gibi görünmektedir.

KHDAK dokularında CD117 ekspresyonu gösterilmiştir (127, 128). In-vitro çalışmalarda CD117 pozitif hücre grubunun, kendini yenilemesi ve kemorezistansı göz önüne alınarak, kanser kök hücreleri fenotipine benzediği düşünülmüştür (128). CD117'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla Sakabe ve arkadaşları tarafından tasarlanmış bir çalışmada CD117 ekspresyonunun lenf nodu metastazı ve nüks hızı ile anlamlı ilişkili olduğu ve nüksüz sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya konulmuştur (129).

Makrofaj inhibe edici sitokin-1 (MIC-1), TGF- β süper ailesi üyesi olup, enflamatuar cevap ve doku onarımında görevli bir sitokindir. MIC-1 birçok tümör dokusunda ekspresse olduğu gösterilmiş olup, bir belirteç potansiyeli taşıyan moleküldür. Serum seviyelerindeki değişkenlik bazı araştırmacıların aklına tümör patogenezi ile ilişki olup olmadığını sorusunu getirmiştir. Beyin-tümörü, melanom, kolon kanseri, prostat kanseri, meme kanseri, gastrointestinal tümörler ve akciğer kanserinde ekspresyon seviyesinin arttığı gösterilmiştir (130-132). MIC-1'in tümör gelişiminde, proliferasyon, migrasyon ve metastazda birçok role sahip olabileceği gösterilmiştir (133). Liu ve arkadaşlarının tasarladığı ve yürüttüğü prospektif bir kohort çalışmasında 152 erken evre KHDAK hastasının MIC-1 ELISA kiti kullanılarak yapılan klinikopatolojik korelasyonunda belirgin bir ilişki saptanamamış olsa da, T2 evreli hastaların, T1 evreleri hastalara göre daha istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek serum MIC-1 seviyelerine sahip olduğu gösterilmiş ve yine aynı çalışmada, takip süresinde (3 yıl) tümör nedenli ölümün gözlemlendiği hastaların MIC-1 seviyesinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (131).

Sulfataz 2 (SULF2), SULF1 ile birlikte heparan sülfat proteoglikanların 6-O-sülfür grubunu ayırarak, heparan sülfat proteoglikan (HSPG) bağımlı sinyalizasyon regülasyonundan sorumlu gibi görünmekte ve protein ligandların HSPG sekestrasyonundan kurtararak, sinyal transdüksiyon yollarının ligandlarca uyarılmasını sağlamaktadır (134). Bir çok neoplastik süreçte aşırı SULF2 ekspresyonu gösterilmiştir (135-137). 121 hastada yapılmış bir çalışmada, KHDAK tümörlerinde SULF ekspresyonu güçlü pozitif olarak gösterilmişken, normal dokularda minimal ekspresyon görülmüş ve çok değişkenli Cox oransal risk modelinde yüksek SULF2 ekspresyonlu KHDAK bireylerinin daha kısa sağkalım trendinde olduğu gösterilmiştir (138).

Karboksipeptidaz A4 (CPA4) metallokarboksipeptidaz ailesine bağılı bir protein olup, karboksi-terminal aminoasitlerin salınımını katalizlediğı gösterilmiştir ve olasılıkla tümör mikroçevresi için gerekli bir proteindir (139). CPA4, prostat kanseri agresivitesi ile ilişkilendirilmiş olsa da bulgular KHDAK ile ilişkilili olabileceğini de göstermektedir (139). Sun ve arkadaşları; tümör boyutu, invazyon derinliğı, lenf nodu metastazı ve evre ile birlikte plazma survivin, VEGF seviyesinin; CPA4 plazma seviyeleriyle korele olduğunu, KHDAK dokularında CPA4 mRNA seviyesinin ve gen amplifikasyonunun, normal akciğer dokularına göre anlamlı derecede artığını ve COX regresyon analizinde CPA4 ekspresyon seviyesinin bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermiştir (140). Aynı çalışmada lojistik regresyon analizi sitokeratin 19 fragmanı (CYFRA21-1) ile birlikte CPA4 serum seviyesinin KHDAK tanısında anlamlı bir parametre olduğu ve ROC eğrisi altındaki alanın 0.830 olduğu gösterilmiştir.

2.4. KIAA1522

Kanıtlar yeni biyobelirteçlerin KHDAK prognoz tayininde anlamlı bir role sahip olabileceğı yönünde birikmekte olup, günümüze kadar bu konuda yapılan çalışmaların çoğu işlevi bilinen protein ya da genin ya da gen grubu panellerinin prognoz ile ilişkisine odaklanmıştır (123, 124, 129, 131, 141-145). Biyolojik işlevi bilinmeyen bazı gen ve proteinlerin prognoz ile ilişkilili olduğu gösterilebilmiş olsa da sıklıkla biyobelirteç olarak kullanımı süreci ve validasyonu üzerinde çalışılmamaktadır. KHDAK'lerinde belirgin ekspresyon gösteren ancak normal akciğer dokusunda ekspresyonu düşük olan KIAA1522 isimli genin prognoz ile ilişkilili olabileceğı düşünülmektedir ve bunu doğrulayan bir çalışma da mevcuttur (10). KIAA1522 işlevi ve ilişkilili olduğu süreçler hakkında literatürde çok az rapor vardır (7, 8, 10, 146).

2.4.1. Proteinin yapısı

KIAA1522 gen ürünü olan ve spesifik antikorlu ile sitoplazmik ekspresyonu gösterilen protein bir fosfoprotein olup işlevi hakkında bilgi yoktur. Proteomik teknolojiler ışığında, insan protein atlas projesine verdiği verilere göre intraselüler, dört adet kodlayan transkript sayısının olduğu, plazma membranı, hücre bağlantı noktaları ve nukleoplazma da immünflorasan metotlarla gösterilmiş ve protein kanıt

seviyesi, protein seviyesi olarak gösterilmiş (4 adet kanıt seviyesi vardır ve en yüksek seviye protein seviyesidir) bir proteindir (147, 148).

Protein bez yapılar başta olmak üzere birçok organ ve dokuda ekspresyon olur. Endokrin dokular, gastrointestinal traktus ve akciğerdeki ekspresyonları hücre tiplerine göre değişmekle birlikte proteine özgü antikor boyaması ile akciğer dokusuna baktığımızda orta derecede pnömosit ve makrofaj boyanması görülmektedir Bu bilgi literatürde teyit edilmemiştir hatta bilgiyle çelişen bir boyanma paterninden bahsedilmiştir (147, 148). KIAA1522'nin yeni bir akciğer prognostik biyobelirteci olabileceğinden bahseden, gen veri tabanı ve 583 KHDAK rezeksiyon materyalinden çalışılan immünohistokimya çalışması tümör içermeyen akciğer dokularının ya hiç ya da çok az boyandığından bahsetmektedir (10).

2.4.2. İlişkili Olduğu Kanserler

KIAA1522 gen ürünü proteine yönelik spesifik tavşan antikoruna ile hazırlanmış immünohistokimyasal metotlarla yapılan boyamalarda malign lenfoma ve gliomalar genellikle boyanmamakta, ancak başta serviks, over, kolon, pankreas, akciğer ve ürotelyal kanserler olmak üzere bir çok tümör dokusunda malign hücreler orta, güçlü membranöz ve sitoplazmik pozitivite göstermektedir (147, 148)Baş-boyun tümörlerinde normal epitel hücreleri orta şiddette boyanma gösterirken, malign hücreler güçlü pozitif olarak kaydedilmiş olup, Kazak nüfusunda yapılan özefagus skuamöz hücreli karsinomu anormal metilasyon profili taraması çalışmasında negatif korelasyon grubunda KIAA1522'nin DNA metilasyonu ve epigenetik faktörlerle ilişkisi ortaya konmuştur (146). Ayrıca 116 Ewing Sarkomlu hastanın tümör örnekleri analizlerinde 2-3 kat artmış mutasyonun gösterildiği bir başka çalışmada mutasyonu gösterilmiş genlerden biri olarak KIAA1522 karşımıza çıkmaktadır (8).

2.4.3. Akciğer Küçük Hücre Dışı Tümörlerle İlişkisi

KIAA1522 ile KHDAK'lerin ilişkilendirildiği iki çalışma bulunmaktadır. Her ikisi de aynı çalışma ekibi, Liu ve arkadaşları, tarafından tasarlanmıştır. İlk çalışma akciğer kanserinin erken tanısında endobronşiyal fırça sitolojisinin incelenmesinde yeni biyobelirteçlerin immünohistokimyasal boyanma patternleri incelenmiş ve benign lezyonlar ile teyit edilmiş malign lezyonların karşılaştırması yapılmış, TP53, TP63, Ki67, EGFR, MCM6, MCM7 gibi işlevi bilinen proteinlerle, KIAA1522, KIAA0317

gibi karakterize edilememiş proteinlerin KHDAK'li bireylerde anlamlı derecede yüksek ekspresyona olduğunu göstermiştir (9).

Bu çalışmanın devamı niteliğinde olmayan ancak bu çalışmaya atıfta bulunan aynı çalışma ekibinin yaptığı ve sadece KIAA1522'nin KHDAK ilişkisini irdelemiş diğer çalışmada üç farklı *Gene-set-enrichment* veri tabanlarındaki ekspresyon seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (10). KIAA1522'nin KHDAK dokularında çalışılmasının asıl nedeni ise iki *gene-set-enrichment* veri tabanında (GSE19804-GSE32863) kimliği bilinmeyen genlerden KIAA1522 geninin tümör/non-tümör \log_2 değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunun gösterilmesidir. Aynı çalışmada KIAA1522 transkript seviyeleri t testi ile karşılaştırılıp ve tümör problemlerinde anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun üzerine 583 KHDAK doku örneği immünohistokimyasal yöntemle incelenmiş ve yüksek ekspresyonun anlamlı derecede düşük sağkalımla ilişkisi gösterilmiştir ve ayrıca tümör ile tümör içermeyen normal doku arasındaki ekspresyon farkı da not edilmiştir (10).

3. GEREÇ & YÖNTEM

3.1. Tasarım

Restrospektif bir çalışma olarak tasarlanan bu çalışmanın protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunularak 6/12/2016 tarihli toplantı ve GO 16/761-16 nolu karar ile araştırma onayı alınmıştır ve onay Ek-1'de verilmiştir.

Çalışmaya 2010 Ocak-2015 Aralık tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde KHDAK tanısı almış ya da biyopsi örnekleri Hacettepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tekrar incelenerek teyit edilmiş; evrelendirilmesi ve takibi Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji bölümünde yapılmış ya da tanı anındaki evrelemesi dış merkezde yapılmış olup, evreleme için başvuru görüntüleme yöntemleri uygun görülerek, görüntüler Hacettepe Radyoloji Anabilim Dalı'nda tekrar incelenmiş ve evresi teyit edilmiş bireylerin dâhil edilmesi planlanmıştır. Bu çalışma kapsamında hastane veri tabanına kayıtlı 98 hasta incelemeye alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Örneklemi ve Değişkenler

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- 2010 Ocak-2015 Aralık tarihleri arasında KHDAK tanısı almış olmak ve Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Patoloji Laboratuvarı doku arşivinde doku örneğinin bulunması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaşın altında olmak
- Doku ya da hücre bloklarının yetersiz oluşu
- Sınıflandırılmamış akciğer kanserleri, bronş gland tümörleri, büyük hücreli akciğer kanseri, karsinoid tümörler, nöroendokrin tümörler ve akciğere metastatik hastalık
- Senkron non-melanom cilt kanserleri haricinde ikinci bir malign odağın olması
- Akciğer kanseri tanısından önce non-melanom cilt kanserleri haricinde başka bir primer kanser öyküsü olan hastalar

- Takipte radyolojik ya da klinik verilerin kaydının olmaması ve/veya hasta verilerine erişilememesi

Kayıtlar; Medikal Onkoloji bölümüne yukarıda belirtilen tarihler arasında başvurmuş ve kaydı Hacettepe Otomasyon Sistemi'nde ICD 10'a göre C34 olarak yapılmış, akciğer kanseri tanılı hastalar arasında seçilerek yapıldı. İlk etapta 1203 hastanın verisine ulaşıldı. 1203 hastasının 192'si KHAK tanısı ve 23 hasta BHK tanısı ile izlenmekteydi. 988 hasta küçük hücreli ve büyük hücreli akciğer kanseri olmayan hastanın 341'sinin Hacettepe Patoloji doku arşivinde dokusu olmaması, 81 hastanın senkron tümörü ya da daha önce tanı almış olduğu başka bir kanseri olduğu, 113 hastanın ise kemoterapi verileri olmaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Geri kalan 453 hastanın 102'sinde Hacettepe Radyoloji Bilim Dalı'nda teyit edilmiş görüntülemesi olmadığından ve patolojik evresi de yapılmamış olduğundan çalışmadan çıkarıldı. 351 hastanın 112'si sitolojik ve küçük biyopsiler ile tanı almış ve patolojik tanısı "KHDAK, ileri değerlendirilme yapılamamıştır." şeklinde raporlanmış olduğundan çalışmadan çıkarıldı. Geri kalan 239 hastanın patoloji preparatları incelendi, ancak özellikle küçük biyopsilerin, moleküler değerlendirilme süreci devam ettiğinden ya da ileride moleküler değerlendirilme yapılacağı öngörüldüğünden 139 hasta çalışmaya alınmadı. İki hastanın rezeksiyon materyali tekrar incelendiğinde yeterli tümör dokusu olmadığı görüldü. Kalan 98 hastanın dokusu immünohistokimyasal değerlendirilmeye uygun görüldü.

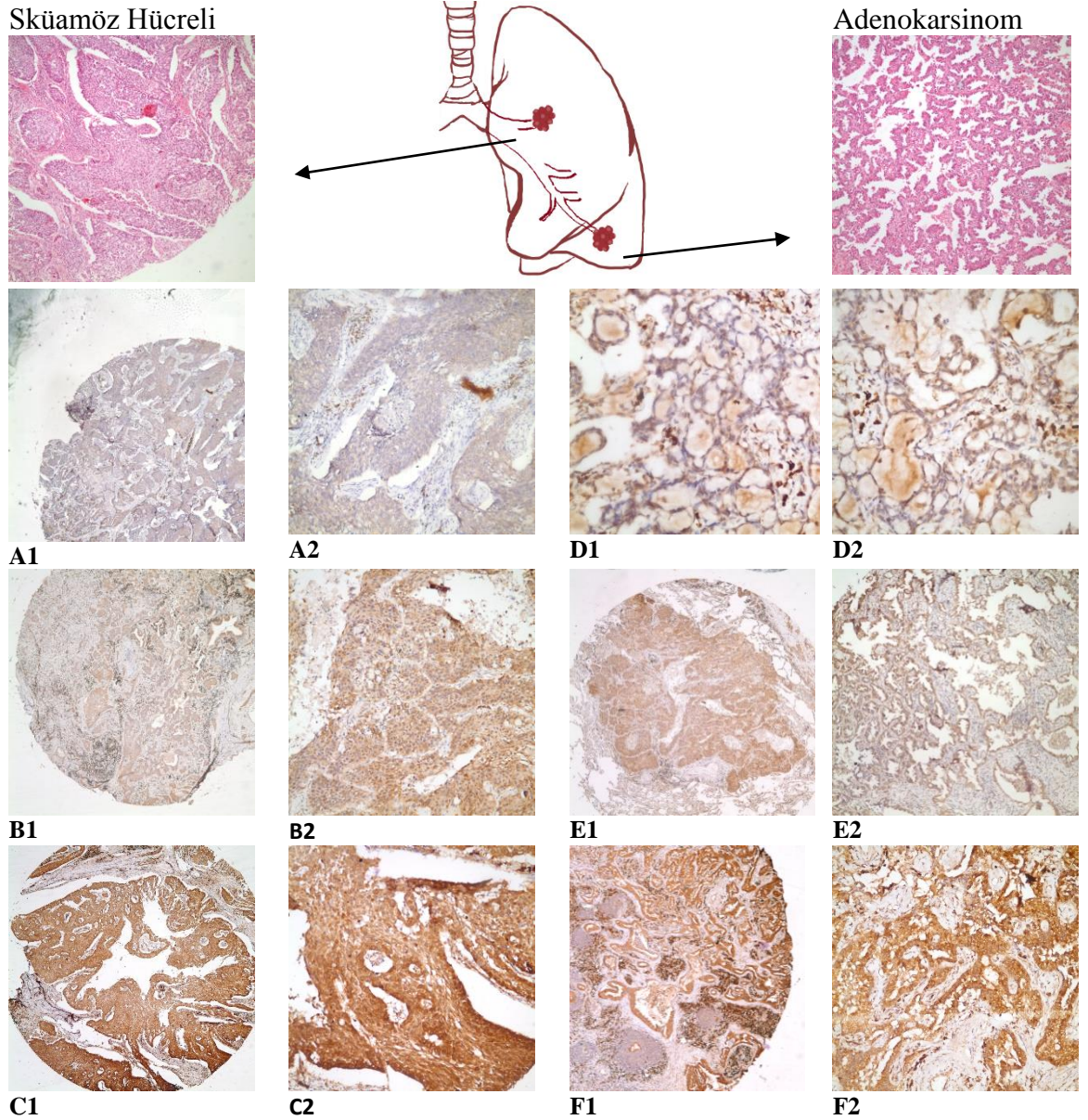
Doksansekiz hastanın demografik ve klinik verilerinin toplanması Hacettepe Üniversitesi Otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından toplandı. Demografik veriler içerisinde yaş, cinsiyet, sigara içiciliği (paket/yıl, smoker vs. ex-smoker), geldiği yer, klinikopatolojik veriler içerisinde histolojik tanı (adenokarsinom, lepidik dominan tip), immunohistokimyasal parametreler (TTF-1, CK, p63 vs.), hastanın aldığı adjuvan ve neoadjuvan kemoterapötiklerin içerikleri, tedaviyi aldığı tarih aralığı, patolojik evresi, var ise metastazların yeri/yerleri, gelişmiş ise progresyon tarihi ve progresyon yeri (kitlelerin uzun çapı ve lenf nodlarının kısa çapının toplamının büyümesi ya da yeni lezyon ya da her ikisi birlikte), cerrahi yapılmış ise cerrahi şekli ve cerrahi sınır pozitifliği, viseral plevra tutulumu kaydedildi. Performans skoru dosyalarda ECOG skorlamasına göre, komorbidite skoru ise hastanın kaydedilmiş hastalıkları göz önüne alınarak Charlson komorbidite endeksi ve Charlson

komorbidite endeksine göre hesap edilip kaydedildi. Ölüm tarihi; bireylerin TC kimlik numaraları, Sağlık Bakanlığı'na bağlı internet üzerinden Ölüm Bildirim Sisteminde sorgulatılarak girildi. Hastaların ilk progresyon tarihleri kaydedildiğinde, tanıdan nükse-progresyona ya da ölüme kadar geçen süre hesaplandı ve progresyonsuz sağkalım olarak kabul edildi. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün önermiş olduğu sonlanma noktaları prensiplerine uyuldu. Hastalısız sağkalım ya da nüksüz sağkalım, sadece tam yanıt elde edilmiş hastalarda incelendi ve hastaların ilk nüks tarihleri kaydedildi. Progresyonsuz sağkalım sonlanma noktalarının aksine, hastalısız sağkalımda sadece nüks, "olay-event" olarak kaydedildi, ölüm ve nüksüz sağ olmak sansürlendi. Progresyonsuz sağkalımda sonlanım noktası ölüm ve progresyon olarak kabul edildi. Sadece ölümün, sonlanma noktası olarak kabul edildiği sağkalım total sağkalım olarak hesaplandı.

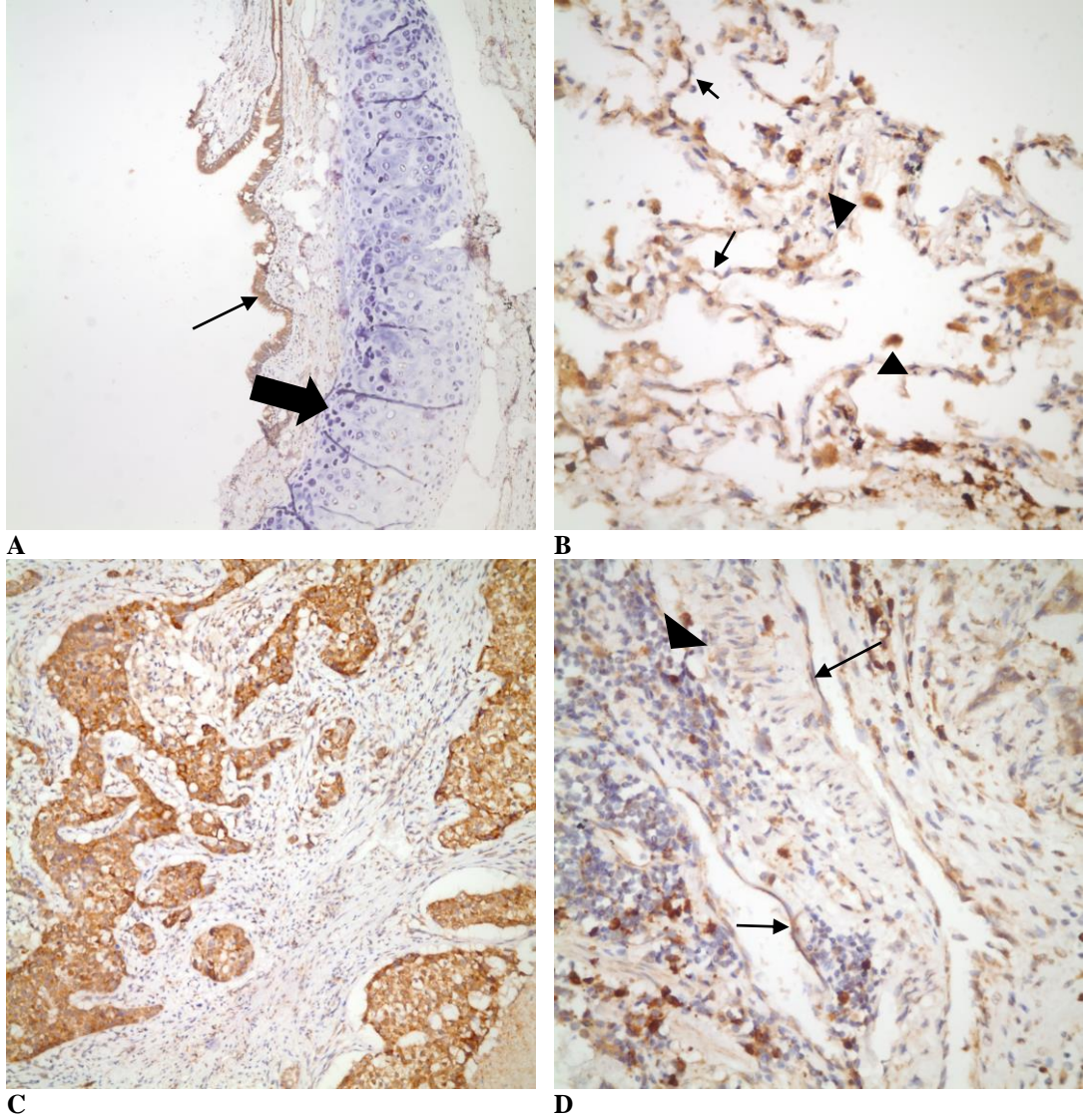
3.2. İmmünohistokimya Yöntemi ve Skoring

Doku örnekleri Hacettepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki doku arşivlerinden toplandı. Doku mikrodizisi içinden makroskopik olarak tümör olduğu düşünülen dokudan *punch* biyopsi bıçağı ile 4 mm'lik örnekler alındı ve her bir blokta, her bir doku örneğinden ikişer tane olmak üzere toplam 14 örnek tekrar formalin fikse parafin bloka konuldu. Hazırlanmış yeni bloklar 5 µm inceliğinde kesildi ve bir kesit hematoxilen-eozin, diğer kesit ise İHK için boyanmak üzere hazırlandı. İlk aşamada 60 derecede 30 dakika ısıtıldı, Xylol çözeltisi ile deparafinizasyon ve etanol ile dehidrasyon yapıldı. %3 Hidrojen peroksit çözeltisi ile endojen peroksidaz aktivitesi bloklandı. Otomatize Leica Bond-Max© İHK makinesinde ER 1 çözeltisi (epitop retrieval 1–sodyum sitrat çözeltisi) ile antijenler açığa çıkarıldı ve anti-KIAA1522 tavşan antikoru (Sigma-Aldrich biyoteknoloji şirketi tarafından üretilmiş poliklonal tavşan antikoru kodu HPA032050-100UL©) ile muamele edildi ve enkübe edildi. Otomatize makine içerisinde yıkandıktan sonra polimerle konjüge post-primer ya da ikincil antikor (The Novolink™ Polymer (anti-rabbit Poly-HRP-IgG)) ile tekrar enkübe edildi. Bundan sonrasında preparatlar iki kere yıkandı ve kromojen (DAB) eklendi. Boyanın uygun dilüsyonu, Patoloji Anabilim Dalı'nda iç ve dış kontroller, Human Protein Atlas'taki KIAA1522 boyanma skorları göz önünde bulundurularak seçildi ve pozitif kontrolün boyandığı, negatif kontrolün boyanmadığı dilüsyon uygun

olarak seçildi. Uygun dilüsyon 1:250 olarak kabul edildi. Preparatlarda alveolar makrofajlar güçlü pozitif, vasküler endotel orta-düşük pozitif ve bronş kıkırdağı uygun negatif iç kontrol olarak kabul edildi. Lenfositlerin boyanma paterni değişken olmakla birlikte 1:250 dilüsyonda genelde zayıf boyandılar ya da hiç boyanma gözlenmedi (Şekil 3.2).



Şekil 3.1. İmmünohistokimya skorları; A, B, C; sırasıyla düşük, orta, yüksek ekspresyon gösteren skuamöz hücreli karsinom, D, E, F; sırasıyla düşük, orta, yüksek ekspresyon gösteren adenokarsinom, D1 ve D2’de görülen müsün ve sekretlerin pozitif boyandığı dikkati çekmiştir.



Şekil 3.2. İç kontrollerin boyanma patternleri. A. Respiratuar silyalı silindirik epitelin orta-yüksek şiddette boyanması(ince ok), stromanın hafif şiddette boyanması, kıkırdağın hiç boyanmaması(kalın ok) B. Pnömositlerin orta şiddette de boyanması(ince ok), alveolar makrofajın şiddetli boyanması (ok başı) C. Tümör-non-tümör ekspresyon farkı D. Damar endotelinin orta şiddette boyanması ve lenfositlerin sıklıkla hiç boyanmaması(ok başı)

Boyanma sonrası, preparatlar iki deneyimli patolog tarafından, klinik veriler körleştirilerek incelendi. Birbirleri ile çelişen sonuçlar çıktığında, iki patolog örneği tekrar inceledi ve fikir birliğine varıldı. Protein ekspresyon seviyesine; immüneaktif hücrelerin yüzdesi ve boyanma şiddetine bakılarak karar verildi. Yaygınlık yüzdesi %0-25 olan 1, 25-50 olan 2, 51-75 olan 3, 76-100 olan 4 olarak kabul edildi. Şiddeti ise hiç boyanmaması halinde 0, zayıf reaktivite 1, orta reaktivite 2, kuvvetli reaktivite

3 olarak kabul edildi (Şekil 3.1) ve iki değişkenin çarpımı ile h skoru elde edildi. Tüm skorlar hesaplandıktan sonra güçlü pozitif grup (9-12), düşük ekspresyon/negatif grup (0-8) olarak ikiye ayrıldı. Morfolojik ve immünohistokimyasal olarak adenokarsinom ve skuamöz hücreli tümör tanısı almış bireylerdeki ekspresyon seviye farkına ve ekspresyon seviyesinin her bir alt tipteki prognoz ilişkisine bakıldı. Hastalığın seyri açısından üç sık kullanılan parametre (hastaliksız sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım) kullanıldı ve pozitif ve negatif gruplar arasında karşılaştırıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan ya da ordinal değişkenlerde ortanca ve aralık olarak; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde olarak verildi. KIAA1522 ekspresyonu ve klinikopatolojik verilerle yapılan karşılaştırmalarda sürekli değişkenler normal dağılımda ise bağımsız gruplar için Student T-testi, normal dağılımda değilse Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. İki'den çok değişkenin incelendiği analizlerde post-hoc değerlendirmeler Bonferroni düzeltmesi ile yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi. Sağkalım ve prognoz ilişkisi açısından genel sağkalım ve progresyonsuz & hastaliksız sağkalım parametreleri kullanıldı. Hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım kıyaslaması için log-rank testi yapıldı. Çok değişkenli analiz için Cox regresyon modeli kullanıldı. P-değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 bilgisayar programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik, Demografik ve Patolojik Karakteristiklerin Tanımlayıcı İstatistiği:

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Medikal Onkoloji bölümüne yukarıda belirtilen tarihler arasında başvurmuş ve kaydı Hacettepe Otomasyon Sisteminde ICD 10'a göre C34 olarak yapılmış, 1203 akciğer kanseri tanılı birey arasından dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri göz önünde bulunarak klinik ve radyolojik açıdan uygun 239 hasta dahil edilmiştir. Ancak patoloji preparatları incelendiğinde, özellikle küçük biyopsilerin, moleküler değerlendirilme süreci devam ettiği için ya da ileride moleküler değerlendirilme yapılacağı öngörüldüğünden 139 hasta çalışmaya alınmamasının uygun olduğu düşünüldü. Geriye kalan 100 hastanın ikisinin rezeksiyon materyali incelendiğinde yeterli tümör dokusu olmadığı görüldü. Doksansekiz hastanın dokusu immünohistokimyasal değerlendirilmeye uygun görüldü. Bu hasta grubunun ortalama yaşı 60 olup, standart sapması 8.8 olarak bulundu (Tablo 4.1). Çalışma nüfusunun %80,6'sı erkek bireyler oluşturmaktaydı. Hastaların %44.9'u tanı anında hala sigara içiyordu, %29'u eski içiciydi ve hiç içmemiş hasta yüzdesi ise %16,3'tü. Dokuz hastanın sigara geçmişi konusunda dosyada çelişkili bilgiler mevcuttu ya da sigara geçmişi not edilmemişti. Başvuruda yakınması olan ve/veya ilk muayene eden hekim tarafından not edilmiş fizik bakı ve laboratuvar testlerinde bulgusu olan hasta sayısı 76 (%77.5) olup, bilinen ek komorbid hastalığı olan hasta sayısı 65 (%66.3) olarak gözlemlendi.

Tablo 4.1 Çalışmaya dâhil edilen hastanın cinsiyet, yaş, başvurudaki yakınması, ek hastalığı ve sigara öyküsü

Parametre		Yüzde (%)
Yaş		
Ortalama	60.4 ± 8.8	
Aralık	27-81	
Çeyreklerarası Aralık	55-65	
Cinsiyet		
Erkek	79	% 80,6
Kadın	19	% 19,4
Sigara Öyküsü		
Halen içiyor	44	% 44,9
Eski içici	29	% 29,6
Hiç içmemiş	16	% 16,3
Bilinmiyor	9	% 9,2
Başvuruda Yakınma ve Bulgu		
Var	76	% 77,5
Yok	22	% 22,5
Ek Hastalık		
Var	65	% 66,3
Yok	33	% 33,7

Tablo 4.2'e bakıldığında hastaların başvurularında en sık karşılaşılan şikayet 38 hastada (%38.8) görüldüğü üzere öksürüktü. 28 hasta (%28.4) dispnenen yakınıyordu ve 13 hastanın halsizlik/yorgunluk yakınması mevcuttu (%13.3), en sık dördüncü yakınma ise göğüs ağrısı idi (%12.2). Hastalık ile ilgisi olmadığı düşünülen atipik belirtiler (nöropatik ağrı, dispeptik yakınmalar, ishal vs.) ve bulgular (batın distansiyonu, staz dermatiti, açlık kan şekeri yüksekliği vs.) diğer grubunda toplandı ve 9 hastada gözlemlendi.

Tablo 4.2. Yakınma ve bulgusu olan hastaların sayısı ve yüzdeleri

Yakınma	Hasta Sayısı	Yüzde %	Yakınma	Hasta Sayısı	Yüzde %
Öksürük	38	%38,8	Ses Kısıklığı	2	%2
Göğüs Ağrısı	12	%12,2	Çomak Parmak	4	%4,1
Dispne	28	%28,4	Nörolojik Bulgu	3	%3,1
Hemoptizi	11	%11,2	Konvülziyon	2	%2
Sırt Ağrısı	6	%6,1	Pleji	2	%2
Kemik Ağrısı	4	%4,1	SVCS*	2	%2
Kilo Kaybı	3	%3,1	Horner Sendromu	1	%1
Halsizlik/Yorgunluk	13	%13,3	Hiponatremi	3	%3,1
Ateş	3	%3,1	Hiperkalsemi	2	%2
Disfaji	2	%2	Diğer	9	%9,2

*Superior Vena Cava Sendromu
**Hiponatremi; serum sodyumun 136mEq/lit'nin altında olması
***Hiperkalsemi; düzeltilmiş kalsiyumun 10.4 mg/dl'in üzerinde olması

65 hastada tanı anında, tanıdan önce bilinen kronik hastalığı mevcuttu (%66.3) ve en sık not edilen hastalık 35 hastada olmak üzere hipertansiyondu (Tablo 4.3.2). Hipertansiyon, ek hastalığı olan hasta grubunun %54,8'inde, tüm çalışma nüfusunun % 35.7'sinde mevcuttu. Kronik obstruktif akciğer hastalığı tanısı, ek hastalığı olan hastaların 33'ünde (% 50.8) akciğer kanseri tanısından önce konulmuştu ve üçüncü en sık not edilen hastalık 17 hastada görülen tip II Diabetes Mellitus'tu (%26.1). Diyabetli bireylerin üçünde kronik komplikasyonların tanı öncesinde var olduğu gözlemlendi (%4.6).

Charlson Komorbidite Endeksi, yaş bağımlı ve yaş bağımsız olarak hesaplanabilen bir skor olup, her ikisi de hesaplandı. Charlson Komorbidite Endeksi 3 ve 3'ten büyük olan hasta sayısı 4 iken (%4.1), Charlson Yaş-Komorbidite Endeksi 5 ve 5'ten büyük olan hasta sayısı 8'di (%8.1). Her iki grupta da sırasıyla 2 ve 4'ten yukarıda olmak mortalite açısından ciddi risk teşkil ettiği literatürde gösterilmiş olduğundan, ileri analizlerde 2 ve 2'nin üstü grup, altında grup şeklinde iki ayrı kategoride analizi yapıldı.

ECOG performans skoru; tüm hastalarda not edilmişti ve ECOG 0 olarak kaydedilen hasta sayısı 82 (%83.7), ECOG 1 olarak kaydedilen hasta sayısı 14 (%14.3), ECOG 2 olarak kaydedilen hasta sayısı ise 2 idi (%2).

Tablo 4.3. Hastaların komorbidite ve performans durumu

	Hasta Sayısı	Yüzde %
Ek Hastalık		
Var	65	%66.3
Yok	33	%33.7
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	33	%33.7 (%50.8*)
Konjestif Kalp Yetmezliği	5	%5.1 (%7.7*)
Kronik Böbrek Hasarı (GFR<45)	4	%4.1 (%6.1*)
Kronik Karaciğer Hastalığı	2	%2 (%3*)
Koroner Arter Hastalığı	13	%13.3 (%16.9*)
Myokard Enfarktüs Öyküsü olan	5	%5.1 (%7.7*)
Diabetes Mellitus	17	%17.3 (%26.1*)
Kronik Komplikasyonsuz	14	%14.2 (%21.5*)
Kronik Komplikasyonlu	3	%3.1 (%4.6*)
Hipertansiyon	35	%35.7 (%54.8*)
Diğer	18	%18.3 (%27.2*)
Charlson Komorbidite Endeksi**		
0	45	%45.9
1	33	%33.7
2	16	%16.3
≥3	4	%4.1
Charlson Komorbidite-Yaş Endeksi***		
0	6	%6.1
1	26	%26.5
2	19	%19.4
3	25	%25.5
4	14	%14.3
5-6	8	%8.1
ECOG***		
0	82	%83.7
1	14	%14.3
≥2	2	%2
* Ek hastalığı olan hastaların içerisindeki yüzde oranları		
** <i>Charlson Weighed Index of Comorbidity</i>		
*** <i>Charlson Age-Comorbidity Index</i>		
**** <i>The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Skoru</i>		

Hastaların tümör ilişkili karakteristikleri Tablo 4.3’de görülmektedir. TNM 7’e göre Evre I hastalık olarak kabul edilen hasta sayısı 38 (%38.7), Evre II hastalık olarak kabul edilen hasta sayısı 25 (%25.5), lokal ileri hastalık kabul edilen hasta sayısı 19 (%19.4) ve metastatik hastalık olarak kabul edilen hasta sayısı ise 16 (%16.3) olarak gözlenmiştir. Tanı alma şekli, çalışma nüfusunda en çok kitle rezeksiyonu olarak görülmektedir. Tru-cut biyopsi ve bronkoskopik forseps biyopsi sırasıyla %25.5 ve %22.4 vakada tanısal işlem olarak kullanılmıştır. İnce iğne aspirasyon sitolojisi %14.3 tanıda kullanılmıştır. Tanı 88 vakada primer kitleden konulmuştur (%89.8). Bunu 6 vakada metastatik solid organ örnekleme ya da rezeksiyonu takip etmektedir (%6.1). Lenf nodu örnekleme ya da eksizyonu bu nüfusta kullanılmış en az tanısal yöntemdir

ve 4 vakada kullanılmıştır (%4.1). Primer kitle, 59 olguda (%60.2) sağ akciğerde lokalize idi. Santral kitleler toplam vakanın %48'ini oluşturmaktadır. Perifer kaynaklı kitleler % 44, Pancoast ya da süperior sulkus tümörleri ise % 7.1 hastada gözlenmiştir.

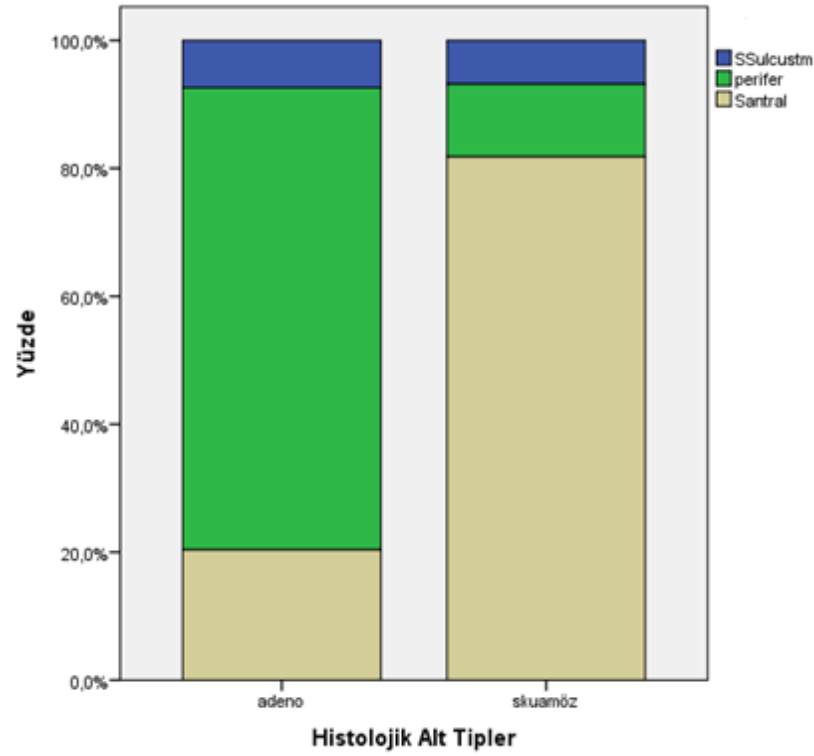
Tablo 4.4. Tümör lokalizasyonlarının, tanısal yöntemlerin ve evrelerin sıklığı

	Hasta sayısı	Yüzde %
Histopatolojik Alt Tip		
Adenokarsinom	54	%55.1
Skvamöz Hücreli Karsinom	44	%44.9
Evre		
I	38	%38.7
II	25	%25.5
III	19	%19.4
IV	16	%16.3
Tanı Alınma Yeri		
Primer Kitle	88	%89.8
Lenf Nodu	4	%4.1
Metastatik Solid Organ	6	%6.1
Tanı Alınma Şekli		
İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi	14	%14.3
Bronkoskopik Biyopsi	22	%22.4
Tru-cut Biyopsi	25	%25.5
Cerrahi Eksizyon & Rezeksiyon	37	%37.8
Kitle Lokalizasyonu		
Sağ / Sol	59/39	%60.2/%39.8
Santral	47	%48
Perifer	44	%44.9
Superior Sulkus Tümörü	7	%7.1

Genel bilgi; perifer kaynaklı tümörlerin BHK ve adenokarsinom olma eğiliminde olduğu, SHK'lerin ise daha çok santral yerleşimli tümörler olduğu bilinmektedir. Bizim bulgularımız da benzer yöndedir (Tablo 4.5., $p < 0.001$). Post-hoc analizde bu farkın santral ve perifer lokalizasyondan geldiği görülmektedir (p değeri < 0.001). Bonferroni düzeltmesine göre tip I hata (anlamlılık sınırı) sınırı 0.017 olarak kabul edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4.5. Küçük hücre dışı akciğer kanseri alt tiplerinin, kitle lokalizasyonu ile ilişkisi

	Skvamöz Hücreli	Adenokarsinom	Total	P değeri
S.Sulkus %	3 %42.9	4 %57.1	7 %100	<0.001
Perifer Yerleşimli %	5 %11.4	39 %88.6	44 %100	
Santral Yerleşimli %	36 %76.6	11 %23.4	47 %100	
Toplam %	44 %44.9	54 %55.1	98 %100	



Şekil 4.1. KHDAAK alt tiplerinin lokalizasyonlara göre dağılımı

Çalışma nüfusunda tümör alt tipleri ve sigara maruziyeti arasındaki ilişkiyi kıkare testi ile test ettiğimizde, SHK ve sigara maruziyeti ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olarak gösterilmiştir (Tablo 4.6; p değeri 0.001).

Tablo 4.6. Küçük hücre dışı akciğer kanseri alt tiplerinin, sigara maruziyeti ile ilişkisi

	Skvamöz Hücreli	Adenokarsinom	Total	P değeri
Sigara maruziyeti var %	40 %54.8	33 %45.2	73 %100	0.001
Sigara maruziyeti yok %	4 %16	21 %84	25 %100	
Toplam %	44 %44.9	54 %55.1	98 %100	

Tablo 4.7’de ise, TNM 7 evrelerine göre hastalara uygun olduğu düşünülen tedavi şekli görülmektedir. Evre I’de sadece radikal cerrahi tercih edilmiş gibi görülmektedir, sadece bir Evre Ib hastada adjuvan tedavi verilmiştir. Evre IIa ve IIb’de 5 hasta adjuvan tedavi almamıştır. Dosyalarda 5 hastadan 3’nün tedaviyi istemedikleri, 2’sinin ise cerrahi sonrası tedaviye uygun olmadıkları not edilmiştir. Evre IIIa’da 2 hastada cerrahi ve kemoradyoterapi beraber kullanılmıştır, 6 hastada ise neoadjuvan tedavi, cerrahi ve adjuvan tedavi kullanımı uygun görülmüştür. Evre IIIb’de tüm hastalarda neoadjuvan tedavi verilmiştir. Evre IV’de oligometastatik hastalık olup, metastatik odakların ablasyonu sonrası küratif tedavi tercihi yapılmış, 8 hastaya da palyatif ve/veya tanısal amaçlı metastazektomi yapılmıştır. Cerrahi rezeksiyon preparatların incelendiği bir çalışma tasarısı olduğundan, evre III ve evre IV’de cerrahi seçeneklerinin kullanıldığı bir hasta nüfusu görülmektedir. Bu nedenle tedavi üstünlükleri ya da sub-grup cerrahi, cerrahi-adjuvan tedavi, neoadjuvan tedavi-cerrahi-adjuvan tedavi kıyaslaması, ya da evre III’de sıklıkla yapıla cerrahi-kemoradyoterapi kıyaslaması için ne uygun bir hasta nüfusu olarak kabul edilmelidir, ne de hasta sayısı buna izin vermektedir.

Tablo 4.7. Çalışma nüfusunun evrelere göre tercih edilen tedavi modaliteleri

TNM 7	Yüzde	Hasta Sayısı	Tedavi Şekli
Evre I	38 (%38.7)		
Ia	26 (%26.5)	26	Radikal Cerrahi
Ib	12 (%12.2)	11 1	Radikal Cerrahi Radikal Cerrahi & Adjuvan KT
Evre II	25 (%25.5)		
IIa	15 (%15.3)	2 12 1	Radikal Cerrahi Radikal Cerrahi & Adjuvan KT Neoadjuvan KT & Radikal Cerrahi & Adjuvan KT
IIb	10 (%10.2)	3 5 2	Radikal Cerrahi Radikal Cerrahi & Adjuvan KT Neoadjuvan KT & Radikal Cerrahi & Adjuvan KT
Evre III	19 (%19.4)		
IIIa	16 (%16.3)	2 8 6	Radikal Cerrahi & KRT Radikal Cerrahi & Adjuvan KT Neoadjuvan KT & Radikal Cerrahi & Adjuvan KT
IIIb	3 (%3.1)	1 1 1	Neoadjuvan KT & Radikal Cerrahi & KRT Neoadjuvan KT & KRT Neoadjuvan KT & Radikal Cerrahi & Adjuvan KT
Evre IV	16 (%16.3)		
		8 8	Oligometastaza yönelik ablatif tedavi & Cerrahi içeren Küratif Tedavi Metastazektomi (Palyatif & Tam amaçlı)

Bu hasta nüfusu göz önüne alındığında definitif küratif tedavi verilmiş (kemotradyoterapi ya da radikal cerrahi) 86 hastanın yanıt durumu Tablo 4.8'da verilmiştir. Yanıt değerlendirilmesi olmayan hastalar; ya cerrahi sonrası erken dönemde kaybedilmiş, ya adjuvan tedavi sırasında toksisiteye bağlı yanıt değerlendirme öncesi kaybedilmiş, ya da hastalık dışı nedenlerle yine yanıt değerlendirmeden önce kaybedilmiş vakalardan oluşmaktadır. Tam yanıt elde edilmiş hastaların %14'ünde nüks gelişmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. Küratif tedavi verilen hastalarda yanıt durumu

Yanıt Durumu	Hasta Sayısı	Yüzde
Progresif Hastalık	6	%7,0
Stabil Hastalık	1	%1,2
Kısmi Yanıt	3	%3,5
Tam Yanıt	70	%81,4
Değerlendirilemedi	6	%7,0
Total	86	100,0

Tablo 4.9. Tam yanıt alan hastalarda nüks gelişme yüzdeleri

Tam Yanıtlı Hastalarda Nüks	Hasta Sayısı (%)
Var	14(%20)
Yok	56(%80)

KIAA1522 ekspresyonun incelendiği doku örnekleri aşağıdaki Tablo 4.10'de gösterilmiştir. 68 örnek lobektomi materyalinden alınmış ve incelenmiş grup olup, primer tümörün incelendiği grubun %78.2'sini oluştururken, metastatektomi örneklerine baktığımızda 5 beyin dokusu incelenmiştir ve metastatektomi materyallerinin %45.5'ine denk gelmektedir.

Tablo 4.10. İmmünohistokimyasal incelemenin yapıldığı doku örneklerinin dağılımı

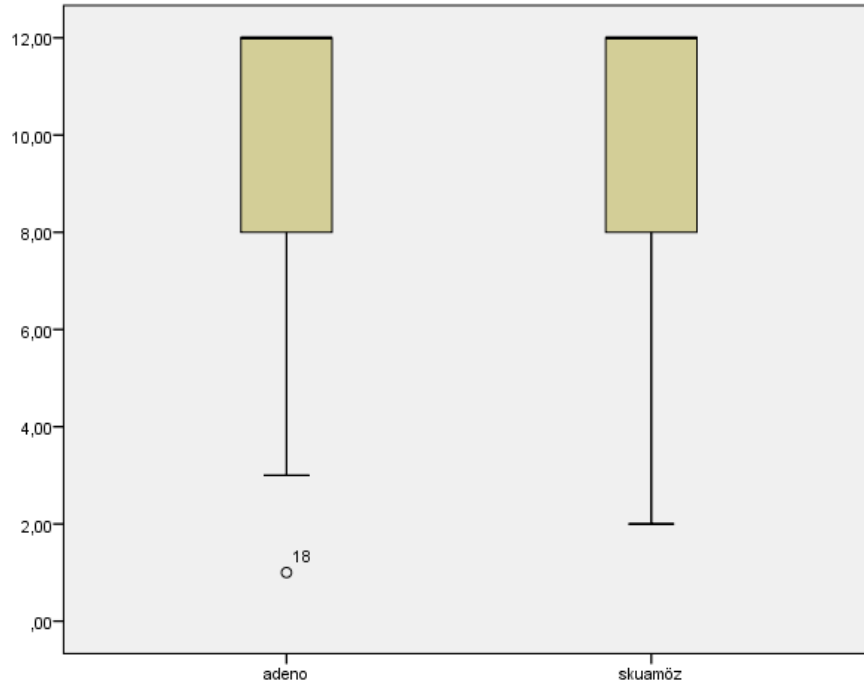
PREPARAT KARAKTERİSTİKLERİ		
Primer Tümörün Rezeksiyonu	87 (%88.7)	
Wedge Rezeksiyon	2	%2.3
Lobektomi	68	%78.2
Pnömonektomi	17	%19.5
Metastatektomi Materyali	11(%11.3)	
Beyin	5	%45.5
Kemik	2	%18.3
Surrenal	1	%9.1
Lenf Nodu Disseksiyonu	3	%27.3

KIAA1522 skorları şiddet (0-3) ve yaygınlık (0-4) skorları çarpımları ile elde edildi. Elde edilen h skorları; 0, 1, 2, 3, 4, 6, 9 ve 12 olarak kaydedildi. Skorlar içerisinde hiç boyanmayan tümör olmadığından 0 eldesi olmadı. Tümörlerin adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom frekans tabloları Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11'de görüldüğü üzere her iki histopatolojik sınıfta, ekspresyon profil sıklıkları benzerdir ve her ikisinde de ortanca 12, yani en yüksek ekspresyon skorudur. Ekspresyon profilleri ordinal veri olarak kaydedildiğinde kıyaslama Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (p değeri 0.60). Aynı tabloda 98 hastanın 54'ünün adenokarsinom tanısı aldığını (%55.1), 44'ünün ise SHK tanısı aldığını (%44.9) görmekte ve şekil 4.2'de skorların alt tiplerdeki dağılımını görmekteyiz.

Tablo 4.11. KIAA1522 IHK ile elde edilen her bir ekspresyon skorunun adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom doku örneklerindeki sıklıkları

Histopatoloji	H Skoru	Sıklık(Adet)	Yüzde (%)
Adenokarsinom	1,00	1	1,9
	3,00	2	3,7
	4,00	3	5,6
	6,00	6	11,1
	8,00	13	24,1
	12,00	29	53,7
	Total	54	100,0
Skuamöz hücreli karsinom	2,00	2	4,5
	4,00	4	9,1
	6,00	1	2,3
	8,00	12	27,3
	12,00	25	56,8
	Total	44	100,0



Şekil 4.2. KIAA1522 immünohistokimya ile elde edilen ekspresyon skorlarının adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom doku örneklerindeki dağılımı

4.2. KIAA1522 İmmünohistokimya Ekspresyon Grupları ve Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi

KIAA1522 IHK skorlamasında, mevcut literatürel bilgi ve çalışmaya dahil olmuş patoloğların da görüşleri alınarak 9-12 skoru yüksek ekspresyon, 0-8 arası

ekspresyon düşük ekspresyon olarak bu şekilde kategorize edilmesi uygun görüldü. Böylece yüksek skor denildiğinde, tetkik edilen hücrelerin en az yüzde ellisinin güçlü immünreaktif olduğu grup olduğu anlaşılmış olacaktı ve çalışmanın bundan sonraki kısmında bu kategori sistemi kullanıldı.

Tablo 4.12. KIAA1522 immünohistokimya ekspresyon grupları ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi

	KIAA1522 ekspresyon grupları		P değeri
	Düşük ekspresyon	Yüksek Ekspresyon	
Cinsiyet (Erkek:Kadın)			0.45
	37:7	42:12	
Yaş			0.504
	61,13±7.4	59,92±9.8	
Sigara Maruziyeti			0.71
Yok	12	13	
Var	32	41	
Ek Hastalık Varlığı			0.93
Yok	15	18	
Var	29	36	
Evre			0.45
I	19	19	
II	13	12	
III	7	12	
IV	5	11	
Progresyon varlığı			0.046
Yok	33	31	
Var	10	23	
Nüks varlığı**			0.67
Yok	6	7	
Var	30	27	

KIAA1522 ekspresyon grupları ve yaş ilişkisi t testi ile test edildi. Varyans Eşitliği, Levene Testi ile yapılmış ve p değeri 0.171 bulunmuş olduğundan, gruplar arası varyans farkı yok olarak kabul edilmiştir ve gruplar ortalaması karşılaştırılmıştır. Yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon yaş ortalamaları sırasıyla 59.9±9.8 ve 61.1±7.4 olarak hesaplanmıştır ve bağımsız örnekler T testine göre istatistiksel olarak fark yoktur (p değeri 0.504). Ekspresyon gruplarına göre hastaların yaş ortalaması Tablo 4.12’de verilmiştir.

KIAA1522 ekspresyon grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından fark olup olmadığına bakıldı. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark gösterilemedi (p değeri 0.45). Benzer şekilde KIAA1522 sigara maruziyeti olan grupla (sigara halen içen ve eskiden içmiş), içmeyen grup arasında ekspresyon farkına bakıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p değeri

0.71). KIAA1522 ekspresyon gruplarında, ek hastalık varlığının olup olmadığı karşılaştırıldı ve anlamlı bir fark bulunamadı (p değeri 0.93). KIAA1522 ekspresyonu ile evreler arasında yapılan çapraz tabloda kıkare testinde p değeri 0.25 olarak görülmüştür. Hasta sayısının nispeten az olmasıyla birlikte 4 x 2 gözlü tablo yapılması nedeniyle çapraz tablo yönteminin anlamlı sonuç veremeyebileceği düşünüldü.

Evrelerin birbirleri ile farkı gösterilmemekle birlikte gruplar birleştirildiğinde yani, erken evre (evre I ve II) ve ileri evre (lokal ileri ve metastatik hastalık) olarak kıyaslandığında ki kare testi p değeri 0.09 olup, test yine istatistiksel olarak anlamlı değildir, ancak ileri evrelerde daha yüksek ekspresyon yüzdesi olma trendi olduğunu düşündürmektedir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. KIAA1522 immünohistokimya ekspresyon gruplarının erken ve ileri evre ile ilişkisi

	Düşük ekspresyon	Yüksek ekspresyon	Total	P değeri
Erken Evre %	31 %51.7	29 %48.3	60 %100	0.09
İleri Evre %	13 %34.2	25 %65.8	38 %100	
Toplam %	44 %44.9	54 %55.1	98 %100	

Tüm popülasyonda nüks ya da progresif hastalık, progresyon olarak kabul edildiğinde ise, KIAA1522 yüksek ekspresyon grubunun nüks veya progresyon ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (p=0.046).

Tam yanıtli hastalarda nüks ve KIAA1522 ile ekspresyon arasındaki ilişki incelendi. Progresyon ile istatistiksel olarak anlamlı derece ilişkili görünen ekspresyon seviyesi nüks ile gösterilememiştir (p değeri 0.673)

4.3. Risk Analizi, Cox Regresyon Modelleri ve Sağkalım Analizleri

İkili karşılaştırma tablolarında görüldüğü üzere progresyon ve nüks ile ilişkili gibi görünmekte olan KIAA1522 yüksek ekspresyon grubu, literatürde gösterilmiş ve bilinen risk faktörleri tümörün T, N ve M evresi, patolojik evresi, sigara tüketimi, cinsiyet, yaş, ko-morbid durumu ve ECOG performans skoru ile birlikte tek değişkenli Cox Oransal Risk Modellerinde analiz edildiğinde KIAA1522 ekspresyonu yüksek

olan grup, düşük gruba göre sağkalım açısından riskli olarak görülmektedir (HR: 2.523, p: 0.013, %95 GA [0.191-0.821]). Aynı şekilde 60 yaşın üstündeki bireyler, altındakilere göre toplam sağkalım açısından daha riskli görülmektedir (HR: 2.23, p: 0.022, %95 GA [1.122-4.430]). Sigara içiciliği, cinsiyet ve tümör histolojisi ve boyutu (≤ 3 cm vs >3 cm) ile yapılan tek değişkenli analizlerde risk gösterilememiştir.

Tablo 4.14. Tüm hastalarda tek değişkenli genel sağkalım Cox oransal risk analizleri

	Hazard Oranı	P değeri	Güven Aralığı
KIAA1522			
Düşük ekspresyon vs. Yüksek ekspresyon	2.523	0.013	0.191-0.821
Yaş			
<60 vs ≥ 60	2.230	0.022	1.122-4.430
Cinsiyet			
Erkek vs. Kadın	0.826	0.694	0.320-2.136
Sigara içiciliği			
Hiç içmemiş vs. Aktif ya da Eski İçici	1.129	0.762	0.515-2.479
Tümör Histolojisi			
Adenokarsinom vs. Skuamöz hücreli	0.807	0.521	0.420-1.551
N statüsü			
Mediastinal Lenf Nodu negatif vs. pozitif	1.961	0.048	1.007-3.822
T statüsü			
≤ 3 cm vs >3 cm	2.019	0.063	0.064-4.229
M statüsü			
M0 vs. M1	2.478	0.013	1.216-5.051
Evre			
Evre I	1	0.26	
Evre II	2.786	0.041	1.045-7.428
Evre III	2.002	0.199	0.694-5.777
Evre IV	4.503	0.003	1.657-12.1400
Charlson Yaş-Komorbidite Endeksi			
<4 vs ≥ 4	3.164	0.002	1.598-6.263
ECOG			
0 vs ≥ 1	2.602	0.008	1.284-5.271
Plevra Tutulumu			
Yok vs. Var	1.176	0.145	0.823-3.765

Tümör boyutu ile ilgili yüksek riskli olma trendi olduğu düşünülmektedir, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (HR:2.019, p: 0.061, %95 GA [0.064-4.229]). Mediastinal lenf nodu pozitifliği, mediastinal lenf nodu negatifliğine göre, evre II ve IV, evre I'e göre, metastatik hastalık, metastatik olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı risk taşımaktadır (Tablo 4.14). Başvuru anında genel sağkalım açısından, ECOG performans skorunun 1 ve üzerinde olması, ECOG performans skoru 0 olan bireylere göre risklidir (HR: 2.6, p: 0.008 %95 GA [1.284-

5.271]. Charlson yaş-komorbidite endeksi skoru 4 ve üstünde olan bireylerin, 4'ün altındaki bireylere göre artmış risk ile ilişkilidir ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (3.164 p: 0.002 %95 GA [1.598-6.263]).

Çok değişkenli genel sağkalım Cox oransal risk modeline bakıldığında, evre, yaş, KIAA1522 ekspresyonu ve ECOG performans skoru dönemsel risk açısından anlamlı parametrelerdir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Tüm hastalarda çok değişkenli toplam sağkalım Cox oransal risk modeli

	Hazard Oranı	P değeri	Güven Aralığı
KIAA1522			
Düşük ekspresyon vs. Yüksek ekspresyon	2.397	0.035	0.1062-5.408
Yaş			
<60 vs ≥ 60	3.852	0.005	1.502-9.877
T statüsü			
≤3cm vs >3cm	1.516	0.400	0.131-6.378
Evre			
Evre I	1	0.017	
Evre II	2.796	0.069	0.924-8.458
Evre III	1.214	0.783	0.305-4.832
Evre IV	5.017	0.035	1.119-22.488
Charlson Yaş-Komorbidite İndeksi			
<4 vs ≥4	0.855	0.735	0.309-2.116
ECOG			
0 vs ≥1	2.889	0.009	1.309-6.378
Mediastinal Lenf Nodu Tutulumu			
Yok vs. Var	1.367	0.592	0.435-4.293

Modelden komorbidite skoru, tümör boyutu ve nod pozitifliği çıkarıldığında, Tablo 4.15'deki modele ulaşılmıştır. Halihazırda evre; tümör boyutu ve nod pozitifliği ile korelasyon gösterdiğinden modelde bulunması uygun olmayacaktır. Bundan sonraki hastalısız sağkalım ve metastatik olmayan hastalıkta genel sağkalım analizlerinde bu iki parametre kullanılmayacaktır. KIAA1522 ekspresyonu çalışılması için tasarlanmış, çalışmaya dahil edilmiş 98 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastanın Cox oransal risk modelinde KIAA1522 ekspresyonu yüksek olan grubun, düşük olan gruba göre daha riskli olduğu ve yüksek ekspresyonun bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (HR 2.427, p: 0.022, %95 GA [0.1140-5.168]). Altmış yaşın üstünde olmak ve tanı anında ECOG performans skorunun 1 ve üzerinde olması, toplam sağkalım açısından bağımsız diğer risk faktörlerindedir (sırasıyla; HR: 3.420, p: 0.022, %95 GA [1.545-7.573]; HR: 2.802, p değeri: 0.009, %95 GA [1.295-6.063]). Patolojik evre de, bağımsız risk faktörü olarak görünmektedir.

Metastatik olmayan hastalara bakıldığında, KIAA1522 ekspresyonu tek değişkenli analizde anlamlı risk ile ilişkili görünmemektedir (HR: 1.880, p: 0.128, %95 GA [0.835-4.234]) (Tablo 4.16). Yaş, patolojik evre, Charlson yaş-komorbidite analizi ve ECOG performans skoru bu hasta grubunda da anlamlı görünmektedir. Metastatik olmayan hastalarda nüks olmuş hastalar, tek değişkenli analizde toplam sağkalım açısından, nüks olmamış hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı dönemsel risk taşımaktadırlar (HR: 1.727, HR: 0.006, %95 GA [1.171-2.576]).

Tablo 4.16. Metastatik olmayan hastalık grubunda tek değişkenli genel sağkalım Cox oransal risk analizleri

	Hazard Oranı	P değeri	Güven Aralığı
KIAA1522			
Düşük ekspresyon vs. Yüksek ekspresyon	1.880	0.128	0.835-4.234
Yaş			
<60 vs ≥ 60	4.287	0.04	1.602-11.475
Plevra Tutulumu			
Yok vs. Var	1.632	0.231	0.732-3.638
Evre			
Evre I vs II-III	2.371	0.064	0.951-5.909
Charlson Yaş-Komorbidite İndeksi			
<4 vs ≥4	3.216	0.04	1.451-7.128
ECOG			
1 vs ≥2	2.533	0.029	1.100-5.830
Nüks			
Yok vs. Var	1.737	0.006	1.171-2.576

Çoklu değişken analizinde; evre, ECOG performans skoru ve kormorbidite endeksi bağımsız risk faktörü olarak anlamlı olmadığından modelden çıkarılmıştır (Tablo 4.3.4). Ulaşılan son modelde yaş ve nüks varlığının; metastatik olmayan hastalarda toplam sağkalım açısından bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür (sırasıyla; HR: 5.028, p: 0.002 %95 GA [1.844-13.620]; HR: 3.478, p:0.002, %95 GA [1.586-7.627]) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Metastatik olmayan hastalık grubunda çok değişkenli genel sağkalım Cox oransal risk modeli

	Hazard Oranı	P değeri	Güven Aralığı
KIAA1522			
Düşük ekspresyon vs. Yüksek ekspresyon	1.773	0.455	.738-4.073
Yaş			
<60 vs ≥ 60	5.028	0.002	1.844-13.620
Evre			
Evre I vs II-III	1.934	0.509	0.712-5.25
Charlson Yaş-Komorbidite İndeksi			
<4 vs ≥4	1.965	0.945	1.451-7.128
ECOG			
1 vs ≥2	1.608	.347	1.100-5.830
Nüks			
Yok vs. Var	3.478	0.002	1.586-7.627

Metastatik olmayan hastalarda hastalıksız sağkalım(*disease-free survival - recurrence-free survival*) tek değişkenli Cox risk analizinde, herhangi bir lenf nodu pozitifliği, cerrahi sınır pozitifliği, evre istatistiksel olarak risk ile ilişkili görünmekle birlikte, plevra tutulumunun hastalıksız sağkalım için risk oluşturma trendi olduğu görülebilir (KIAA1522 ekspresyonu, yaş, cinsiyet, sigara maruziyeti, tümör histolojisi ve tümör boyutu istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olmadıkları da Tablo 4.18'de görülebilir). Tek değişkenli analizde, hastalık sağkalım açısından en yüksek risk faktörü lenf nodu pozitifliği olarak gösterilmiş olup, lenf nodu istasyonlarına bakılmaksızın, lenf nodu pozitifliği, lenf nodu negatif olan gruba göre 3.4 kat daha fazla dönemsel risk getirmektedir (p: 007 %95 GA [1.345-8.366]).

Tablo 4.18. Metastatik olmayan hastalık grubunda tek değişkenli hastaliksız sağkalım Cox oransal risk analizi

	Hazard Oranı	P değeri	Güven Aralığı
KIAA1522			
Düşük ekspresyon vs. Yüksek ekspresyon	2.026	.843	0.386-2.174
Yaş			
<60 vs ≥ 60	1.221	.651	0.514-2.904
Cinsiyet			
Erkek vs. Kadın	1.007	.99	.337-3.012
Sigara			
Hiç içmemiş vs. Eski veya Aktif içici	2.065	.246	.607-7.029
Tümör Histolojisi			
ADK vs. Sqk	.917	.843	.386-2.174
N statüsü			
Nod pozitifliği	3.409	.007	1.345-8.366
T statüsü			
≤3cm vs >3cm	1.539	.353	619-3.823
Plevra Tutulumu			
Yok vs. Var	1.828	0.195	.734-4.553
Evre			
Evre I vs II-III	3.594	.022	1.202-10.747
Cerrahi Sınır pozitifliği			
Yok vs. Var	3.726	.039	1.070-4.553

P değeri 0.2'in altındaki faktörlerle çok değişkenli analiz yapıldığında (Tablo 4.3.6), Nod pozitifliği, plevra tutulumunun bağımsız dönemsel risk faktörü olmadığı görülmektedir. Nod pozitifliği ve Evre korelasyon gösterdiğinden aynı modelde olmaları da uygun değildir. P değeri 0.25'in üzerinde olanlar modelden çıkarıldığında geriye sadece Cerrahi sınır pozitifliği ve evreden oluşan bir model çıkmaktadır. Evre II ve III hastalık, evre I'e göre 3.31 kat (%95 GA [1.078-10.160], p: 0.036) ve cerrahi sınırın pozitif olması ise, negatif gruba göre 3.77 kat (%95 GA [1.077-13.169]) daha fazla bağımsız ve dönemsel nüks riski getirmektedir. O halde, metastatik olmayan hastalarda nüks için evre ve cerrahi sınırın pozitif olması bağımsız risk faktörleridir sonucu çıkartılabilir (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Metastatik olmayan hastalık grubunda çok değişkenli hastaliksız sağkalım Cox oransal risk modeli

	Hazard Oranı	P değeri	Güven Aralığı
Evre			
Evre I vs II-III	3.308	.033	1.078-10.160
N statüsü			
NOD pozitifliği	1.624	.461	0.447-5.896
Plevra Tutulumu			
Yok vs. Var	1.014	.979	0.363-2.831
Cerrahi Sınır pozitifliği			
Yok vs. Var	3.77	.034	1.077-13.169
KIAA1522			
Düşük ekspresyon vs. Yüksek ekspresyon	1.647	.300	0.641-4.232

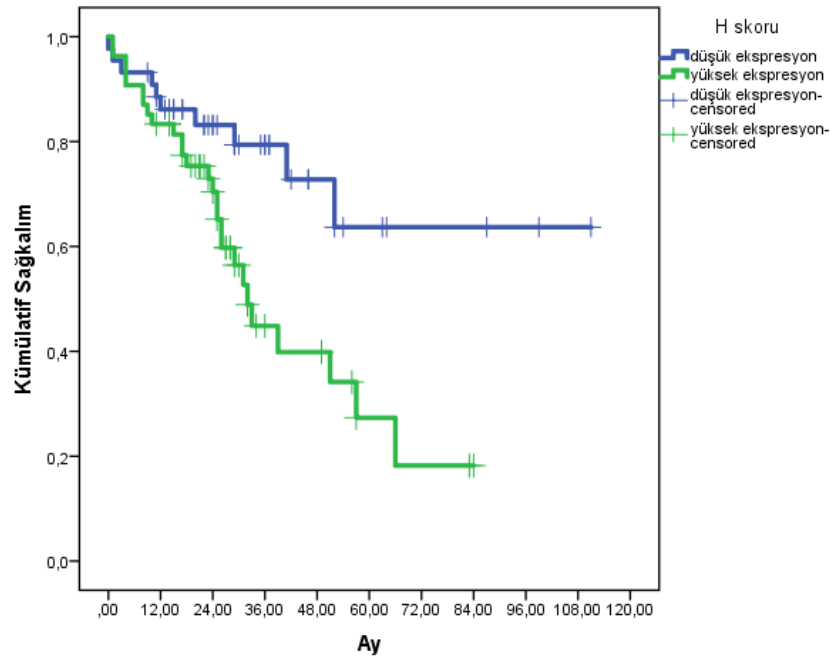
Bu üç Cox regresyon modelinde, model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel (Schoenfeld ve Martingale rezidüelleri) analizleri kullanılarak değerlendirildi.

KIAA1522 ekspresyon gruplarının, tüm hastalarda genel sağkalım için bağımsız risk faktörü olduğunu görüldü. Evreler arasında ekspresyon farkı gösterilememiştir, ancak Tablo 4.2.7’de yüksek ekspresyonların, metastatik evrede daha yüksek olduğu görüldüğü, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak bir eğilimin olduğu düşünülmüştür (p: 0.09). KIAA1522 ekspresyonu, metastatik olmayan hastalarda sağkalım açısından risk faktörü değildi ve ayrıca hastaliksız sağkalımla da ilişkisi gösterilememiştir. KIAA1522 ve evre ilişkisi de net olmadığından, KIAA1522 ve evrenin sağkalım üzerine etkileri log-rank testi kullanılarak yapılarak yapıldı. Tüm hastalarda, ekspresyon farklarına göre sağkalım hızı farkı Şekil 4.3’te gösterilmektedir. Medyan sağkalım ve log-rank analizi Tablo 4.20’de gösterilmektedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4.20. Ekspresyon gruplarının log-rank (mantel-cox) analizi ve medyan sağkalımları

	KIAA1522 ekspresyonu	Ortanca süre (ay)	X ²	P değeri
Tüm Hastalarda Genel Sağkalım	Yüksek Eks*	32	6.702	0.01
	Düşük Eks	61		
	Tüm Nüfus	52		
Metastatik Olmayan Hastalarda Genel Sağkalım	Yüksek Eks	37	2.406	0.12
	Düşük Eks	<i>hesaplanamadı</i>		
	Tüm Nüfus	57		
Metastatik Olmayan Hastalarda Hastalısız Sağkalım	Yüksek Eks	37	2.432	0.12
	Düşük Eks	<i>hesaplanamadı</i>		
	Tüm Nüfus	49		

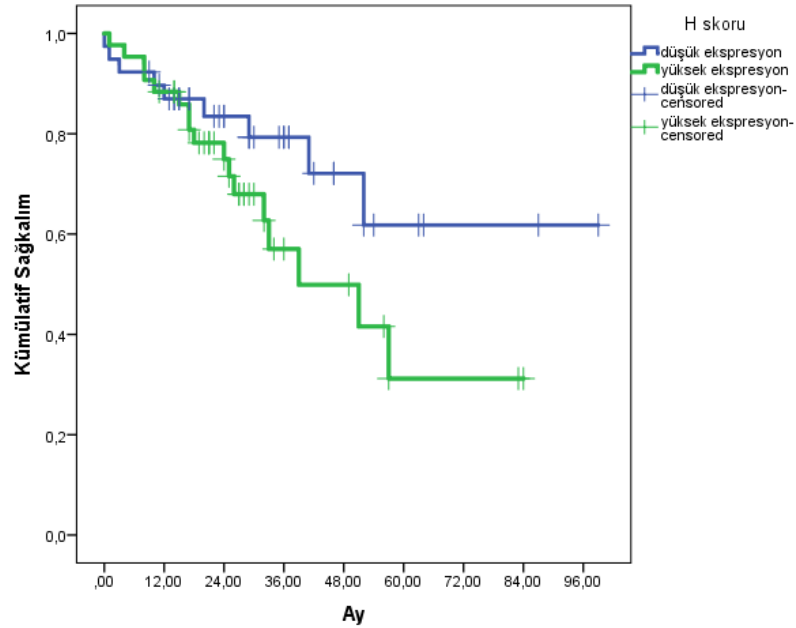
* Eks. : ekspresyon
** X²: kikare



Şekil 4.3: KIAA1522 yüksek ekspresyon-düşük ekspresyon sağkalım grafiği (p: 0.01)

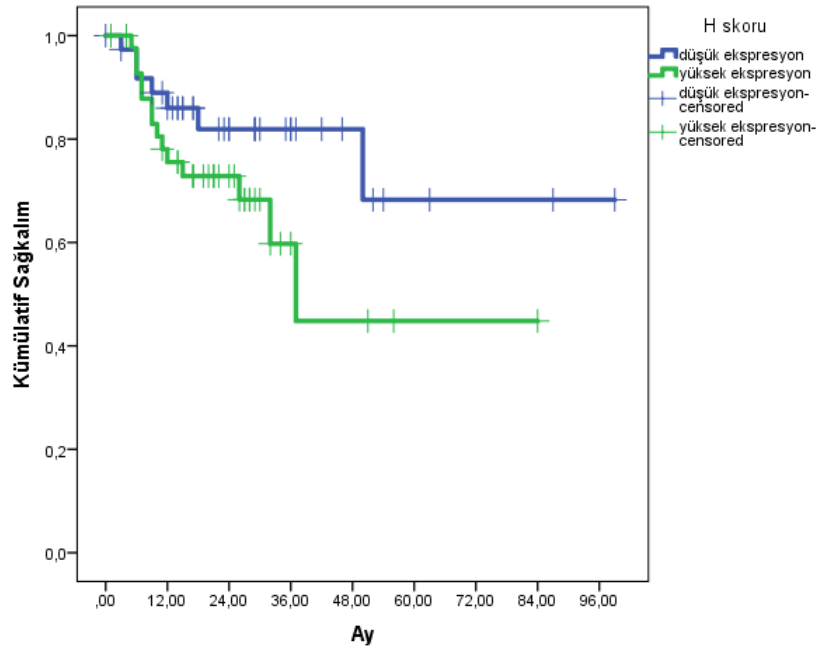
Metastatik olmayan hastalarda KIAA1522, genel sağkalım açısından bağımsız bir risk faktörü değildir. Log-rank analizine bakıldığında istatistiksel olarak bir fark

olmamakla birlikte Kaplan Meier grafiğinde yüksek ekspresyon grubunun daha az hayatta kaldığı görülmektedir (p: 0.12). KIAA1522 ekspresyonu metastatik hastaların da olduğu grupta, ölüm açısından daha yüksek risk taşıyor sonucu çıkartılabilir. Tablo 4.20’de log-rank analiz sonuçları ve medyan sağkalımları ve Şekil 4.4’te Kaplan Meier grafiği görülmektedir.



Şekil 4.4: Metastatik Olmayan Hasta Grubunda KIAA1522 Yüksek Ekspresyon-Düşük Ekspresyon Sağkalım Grafiği (p: 0.12)

Metastatik olmayan hastalarda KIAA1522, sağkalımla ilişkisiz gibi görünmektedir. Yine metastatik olmayan hastalarda önemli bir parametre olan hastalısız sağkalım incelemesinde, yapılan log-rank analizine bakıldığında istatistiksel olarak bir fark olmamakla birlikte Kaplan Meier grafiğinde yüksek ekspresyon grubunun daha erken dönemde nükle karşılaştığı görülmektedir (p: 0.12). KIAA1522 ekspresyonu metastatik olmayan hastalarda istatistiksel olarak nüks ile anlamlı ilişkisi yoktur. Tablo 4.20’de log-rank analiz sonuçları ve medyan sağkalımları ve Şekil 4.5’te Kaplan Meier grafiği görülmektedir.



Şekil 4.5: Metastatik Olmayan Hasta Grubunda KIAA1522 Yüksek Ekspresyon-Düşük Ekspresyon Hastalısız Sağkalım Grafiği (p: 0.12)

Evre, tüm hastalarda sağkalım açısından bağımsız risk faktörü olup; metastatik hastalar, çalışma nüfusundan çıkarıldığında aynı etki devam etmektedir. Evre, tüm hastalarda incelendiğinde, log-rank analizinde evrelerin istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görülmüştür (Tablo 4.21). Şekil 4.5'te Kaplan Meier sağkalım grafiği görülmektedir. Ayrıca faktör seviyelerinin lineer bir trendi olup olmadığının da analizi yapılmış ve vektör trendi -3, -1, 1, 3 olarak gösterilmiştir (p: 0.07). Bu farkın nereden kaynaklandığının araştırılması için her evrenin diğeriyle kıyaslamasının yapılması ve toplamda 4 grup olduğundan, 6 karşılaştırılma yapılacağı için, tip I hata değeri Bonferroni düzeltmesi ile 0.008 olarak kabul edilmiştir. Tablo 4.22'da evrelerin arasındaki farkın istatistiksel tip I hata değerlerini içermektedir. Sağkalım farkı; evre I ile evre II ve evre I ile evre IV arasından kaynaklanmaktadır (sırasıyla; p: 0.006, p: 0.001)

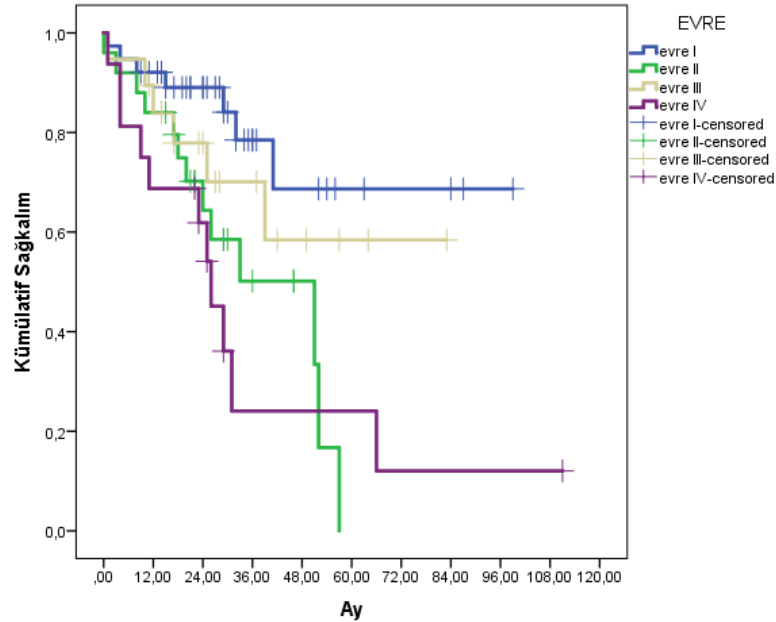
Tablo 4.21. Evrelerin sağkalıma etkisi: log-rank (mantel-cox) analizi ve medyan sağkalımları

Evre	Medyan Sağkalım(ay)	X ²	df	P değeri
<i>Evre I</i>	62	7.301	3	0.005
Evre II	51			
Evre III	<i>hesaplanamadı</i>			
Evre IV	26			
Tüm Nüfus	52			

Tablo 4.22. Evreler arasındaki genel sağkalım farkı: X² ve log-rank (mantel-cox) analizleri

	Evre I		Evre II		Evre III		Evre IV	
	X ²	P	X ²	P	X ²	P	X ²	P
Evre I								
Evre II	7.612	0.006						
Evre III	0.904	0.342	2.044	0.153				
Evre IV	12.701	0.001	0.195	0.659	3.466	0.63		

Görüldüğü üzere Evreler arasında, her evre arasında olmasa da istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım farkı ve evre arttıkça, sağkalımda kötüleşme ile uyumlu lineer bir trend vardır.

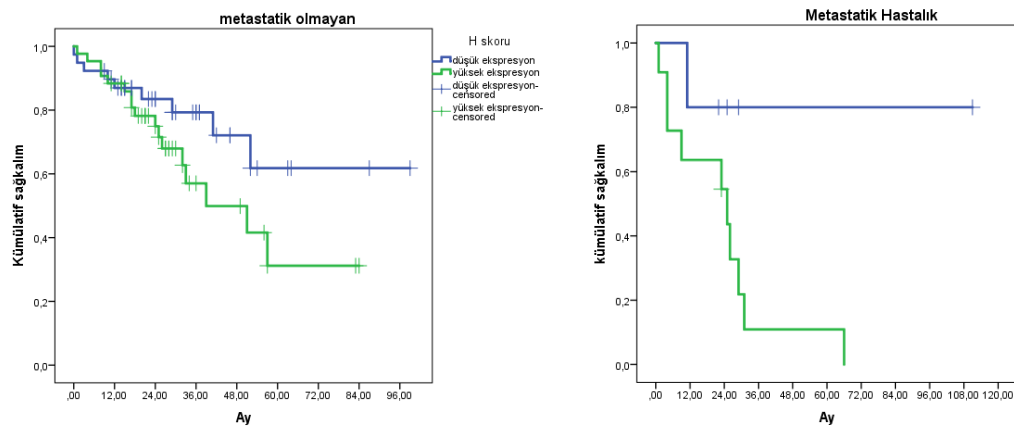


Şekil 4.6: Metastatik olmayan hasta grubunda KIAA1522 yüksek ekspresyon-düşük ekspresyon hastalısız sağkalım grafiği (p: 0.12)

Yapılacak son iki analiz ise, evrelerin ve tanı alt tiplerinin KIAA1522 gruplarına göre ayrılıp tekrar analiz edilmesidir. Bu analizin nedeni şudur. Metastatik evrede KIAA1522, nispeten daha çok eksprese olma eğilimindedir. Bu eğilim istatistiksel olarak gösterilememiştir ancak yüksek ekspresyon grubunun lokal ileri ve metastatik evrede sayıca daha fazla olduğu görülmüştür. Evre artıka, sağkalım beklenildiği üzere kötüleşmektedir. Metastatik evrede yüksek KIAA1522'nin sağkalıma etkisinin daha yüksek olduğunu, ancak diğer evrelerde bunun anlamlı düzeyde olmadığı düşünülmüştür. Hipotez; metastatik hasta ve metastatik olmayan hasta şeklinde iki düzeyde test edilmiştir. Log-rank analizinde metastatik olmayan hastalıkta sağkalım farkı belirgin yok iken, metastatik hastalıkta bu fark çok belirgindir (Şekil 4.7). Hasta sayısı metastatik kolda az olduğundan ve yeterince güçlü olmadığından ilişkinin gücü bilinmemektedir. Ancak metastatik kolda güçlü ekspresyonun istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek şekilde sağkalım dezavantajı olduğu görülmektedir (p= 0.055)

Tablo 4.23. Metastatik hastalıkta ve metastatik olmayan hastalıkta, ekspresyon grupları arasında sağkalımsal fark: X^2 ve log-rank (mantel-cox) analizleri

		Düşük Ekspresyon	
		X^2	P
Metastatik Olmayan	Yüksek Ekspresyon	2.406	0.121
Metastatik	Yüksek Ekspresyon	3.674	0.055

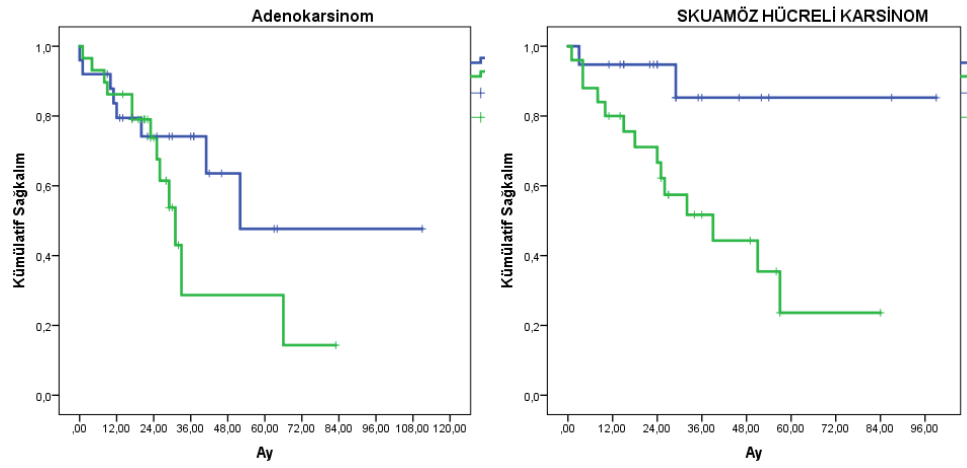


Şekil 4.7. KIAA1522 ekspresyon gruplarının metastatik hastalık ve metastatik olmayan hastalık grubunda Kaplan Meier Grafikleri

Adenokarsinomlu alt grupta ekspresyon grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı, ancak skuamöz hücreli grupta istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım farkı olduğu görülmüştür (adenokarsinom ve SHK; sırasıyla p: 0.226 ve p: 0.011) (Tablo 4.24 & Şekil 4.8).

Tablo 4.24. KHDAK alt tiplerinde ekspresyon gruplarının sağkalıma etkisi: X^2 ve log-rank (mantel-cox) analizleri

		Düşük Ekspresyon	
		X^2	P
Adenokarsinom	Yüksek Ekspresyon	1.449	0.226
SHK	Yüksek Ekspresyon	6.387	0.011



Şekil 4.8. KIAA1522 ekspresyon gruplarının tanı alt tipine göre Kaplan Meier grafikleri

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada KIAA1522 protein ekspresyonunun, KHDAK alt tipleri olan SHK ve adenokarsinomun ayırıcı tanısında değeri ve bu alt tiplerde prognoz ile ilişkisi irdelenmeye çalışıldı ve ortaya konması amaçlandı. Çalışmamız süresince 98 hastanın dokusu incelendi. Ekspresyon seviyeleri, kliniğe ve hastalığın evresine kör bir şekilde değerlendirildi ve skorlandı. Literatürde, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin erken sitolojik tanısında KIAA1522'in değerlendirildiği tek bir çalışma mevcut olup, aynı çalışma grubu tarafından tasarlanmış ve prognostik biyobelirteç açısından KIAA1522 ekspresyonunun değerlendirildiği başka bir çalışma daha mevcuttur (9, 10).

Ekim 2016'da yayınlanan, Liu ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif bir çalışmada, gen-seti veri tabanlarında, tümör problemlerinde anlamlı derecede daha yüksek KIAA1522 transkript seviyesi olduğu görülmüştür (10). Çalışma 583 hastayı içeren ve tümör-non-tümör doku çiftlerinin immünohistokimyasal incelemesini de içeren büyük bir çalışma olup, hem KIAA1522 İHK analizi yapılmış, hem "KIAA1522 knock-down" hücre kültürlerin büyüme eğrileri incelenmiş, hem de gen veri tabanlarından K-RAS yolağı ile ilişkisi araştırılmıştır. K-RAS yolakları ve proliferasyon ile ilişkili görünmektedir. Ancak çalışmamızla ilişkili olan kısım immünohistokimya kısmı olduğundan, burada ayrıntılı olarak moleküler yolak ilişkisinden ve hücre kültürlerinden bahsedilmeyecektir. Bahsi geçen çalışmada KIAA1522 protein yüksek ekspresyon grubu ile düşük ekspresyon grubu arasında anlamlı sağkalım farkı gösterilmiştir ve düşük ekspresyon grubunun sağkalım avantajı vardır ($p < 0.001$). Sağkalım analizleri adenokarsinom ve SHK gruplarında ayrı ayrı yapıldığında her iki grupta da yüksek ekspresyon ve düşük ekspresyon grupları arasında sağkalım farkı gösterilmiştir (her iki alt grupta $p: 0.001$). Erken evre hastalığıdaki ekspresyonlar arası sağkalım farkı, ileri evre hastalığıdaki ekspresyonlar arası sağkalım farkına göre daha güçlüdür (erken evre KIAA1522 ekspresyon grupları log-rank $p: 0.001$, ileri evre KIAA1522 ekspresyon grupları log-rank $p: 0.039$). Bizim çalışmamızda ise toplam sağkalımda benzer bir ilişki söz konusudur ($p: 0.01$). Metastatik olmayan grupta, istatistiksel olarak anlamlı bir ekspresyon grupları arasında sağkalım farkı gösterilememiştir ($p = 0,121$). Adenokarsinomda istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiş ($p = 0.226$), SHK'da ekspresyon grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmiştir ($p: 0.011$).

Bahsi geçen çalışmada yapılan ve bizim çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olan bir diğer sonuç da Cox regresyon sağkalım analizinde KIAA1522 bağımsız prognostik risk faktörü olarak gösterilebildiğidir (HR 2.427, p: 0.022, %95 GA [0.1140-5.168]). Çalışma, ayrıca platin bazlı adjuvan tedavi almış hastalarda da yüksek ekspresyon grubunun düşük toplam sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir, ancak bizim bulgularımızda hasta sayısı nedeniyle adjuvan tedavi-yanıt ve ekspresyon ilişkisi irdelenememiştir (10). Aynı çalışmanın çok değişkenli Cox oransal risk modelinde, KIAA1522 ekspresyonu ile birlikte, erkek cinsiyet, evre, tümör boyutu, lenf nodu pozitifliği de bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir. Lenf nodu pozitifliği, tümör boyutu ve patolojik evre korelasyon gösteren bulgular olduğundan ne derece aynı modelde bulunması doğrudur, tartışılabilir. Bizim çalışmamızın sonucunda ise; KIAA1522 ekspresyonu ile birlikte ECOG performans skoru, evre ve yaş bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir.

KIAA1522 ile yapılan çalışma sayısının aksine, KHDAK sağkalımı ile ilişkilendirilmiş yeni biyobelirteç ve diğer risk faktörleriyle ilişkili çalışmalar sayısızdır. Sun et al., 165 KHDAK'li hasta ile yaptığı bir çalışmada CPA4 (karboksipeptidaz) ile lenf nodu metastazı ve sağkalım arasındaki ilişkiyi göstermiş, dönemsel risk açısından anlamlı bulunmuştur (140). CD117 ile yapılan ve toplamda 99 KHDAK yapılan bir diğer çalışmada, CD117, lenf nodu metastazı ile sağkalım arasında dönemsel risk açısından anlamlı ilişki bulunulmuştur (129). Bizim çalışmamızda tasarladığımız toplam sağkalım Cox oransal risk modelinde, mediastinal lenf nodu tutulumu (N2 ve N3) riski incelendi, ancak bağımsız bir risk faktörü oluşturmadığı görüldü.

Tümör ve hastalık ile ilişkili karakteristiklerin prognoz ile ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışmada performans statüsü ve TNM evresi ana prognostik faktörler olarak gösterilmiştir (1, 3, 149, 150).

Tümör ile ilişkili prognostik faktörler; tümör ilişkili faktörler (histolojik alt tip, lokalizasyon ve yaygınlık), hasta ilişkili faktörler (erkek cinsiyet, kilo kaybı varlığı, kan LDH düzeyi vs.) ve çevresel faktörler (nütrisyon durumu, sosyoekonomik durum, tercih edilen kemoterapötik rejim) alt başlıklarında incelenebilir (151). PET-BT çalışmalarında, standardize maksimum FDG alımı değeri yüksekliğinin, güçlü prognostik faktör olduğunu belirten bir çalışma mevcuttur (152). KHDAK'da en

önemli prognostik faktör TNM evresi olmakla birlikte, metastatik olmayan hastalıklarda cerrahi sonrası lokal nüksün değerlendirildiği bir çalışmada, nüks riskinin değerlendirildiği Cox oransal risk modelinde; cerrahi tipi (segmentektomi versus lobektomi; HR: 1.99), histoloji (non-skuamöz vs skuamöz HR: 1.9) ve patolojik evre (HR: 2.02) bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir (84). Bizim çalışmamızda yapmış olduğumuz hastalısız sağkalım Cox oransal risk modelinde patolojik evre (Evre II-III vs Evre I) ve cerrahi sınır pozitifliği bağımsız risk faktörleridir (sırasıyla; HR: 3.310, p: 0.36, GA %95 [1.078-10.160] & HR: 3.767, p: 0.038, GA %95 [1.077-13.169]). Cerrahi sınır pozitifliğinin sağ kalıma etkisi ise; retrospektif bir çalışmada gösterilmiş olup, T, N düzeyleri içerisinde de anlamlı prognostik faktör olduğu gösterilen ve 5 yıllık sağkalım hızı cerrahi sınır pozitif grupta %33.8 olup, cerrahi sınır negatif grupta %58.5'tir ve fark istatistiksel olarak anlamlı olarak gösterilmiştir (p: <0.001) (153).

Çalışmamızda metastatik olmayan ve tam yanıt elde edilmiş hastalarda yapılan genel sağkalım analizinde, KIAA1522 ile yüksek ekspresyon grubunda sağkalımda azalma trendi gözükmemekte, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktadır (log rank p: 0.12). Bunun nedeni olasılıkla yeterli hasta sayısına ulaşılamamış olmasıdır. Bu hasta grubunda genel sağkalımı etkileyen ana bağımsız faktörler yaş ve nüks varlığıdır (sırasıyla; HR 5.028, p: 0.002, GA %95 [1.844-13.620] & HR 3.478, p değeri 0.002, GA %95 [1.585-7.627]).

Tüm bu bulgular ışığında; çalışmamızdaki ana bulgular sırasıyla şu şekilde özetlenebilir. adenokarsinom ve SHK dokularında ekspresyon farkı gösterilememiştir. KIAA1522, Adenokarsinom için kullanılan TTF-1 ve SHK için kullanılan p63 gibi özgüllüğü nispeten yüksek İHK'lar gibi tanısal bir özellik taşımamaktadır. Çalışma diğer tipleri (büyük hücreli nöroendokrin karsinom, sarkom, NUT karsinomları, küçük hücreli karsinom vs.) içermediğinden, adenokarsinom ve SHK haricindeki diğer akciğer kanseri tiplerinde tümör ekspresyonu bilinmemektedir. KHAK-KHDAK ayrımı immünohistokimyasal metotlara gerek kalmadan sıklıkla histomorfolojik özelliklere bakılırken yapılabılırken, az differansiye tümörlerde BHK, sADK ve adSHK ayrımı hususunda değerli bir metot olamayacağı aşikârdır. Ancak bu çalışmanın limitasyonlarından biri olan BHK dokularının çalışmadan çıkartılması neticesinde BHK'ların ekspresyon paterni bilinmemektedir.

KIAA1522 İHK ekspresyonu; tüm evrelerin olduğu çalışma nüfusunda genel sağkalımla ilişkili bir parametredir. Bu ilişki sağkalım analizi ve risk analizlerinde gösterilmiştir. Çalışmanın bir diğler limitasyonu ise biyobelirtecin validasyonunun olmamasıdır. Orta şiddette boyanan ve yüzde ellinin altında boyanan dokular düşük ekspresyona dâhil edilmiştir. Bahsi geçen KIAA1522 biyobelirteci prognostik değerini inceleyen çalışmada da aynı ekspresyon gruplandırılma şeması tercih edilmiş ve referans olarak bu çalışma kabul edilmiş olduğundan, aynı gruplandırılmaya gidilmiştir. Çalışmamızda hiç boyanmayan doku yoktur. Bahsi geçen çalışmada hiç boyanmayan kanser dokuları da mevcuttur ve İHK boyası 1:200 dilüsyon oranıyla kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda 1:250 dilüsyon oranı tercih edilmiştir. Bu dilüsyon oranı iç ve dış, pozitif ve negatif kontroller gözetlenerek yapılmıştır. Dilüsyon oranımızın daha düşük olmasına rağmen hiç boyanmayan tümör dokusunun olmaması çelişkili bir sonuçtur. Bu olasılıkla teknik ve kesit hazırlama koşulları ile ilgilidir.

Çalışmanın güçlü tarafı ise metastatik olmayan hastalarda hastalısız sağkalım incelemesinin de yapılmış olmasıdır. KIAA1522 metastatik olmayan hasta gruplarında hastalısız sağkalım analizinin yapıldığı başka bir çalışma yoktur. Hastalısız sağkalım analizinde, yüksek ekspresyon grubunda eğilimin daha düşük hastalısız sağkalım olduğu yönüdedir ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0.12). Hasta sayısının az oluşu nedeniyle istatistiksel olarak hastalısız sağkalım-KIAA1522 ilişkisi gösterilememiş olabilir ancak şekil 4.4'e bakılırsa yüksek ekspresyon ile düşük ekspresyon grupları arasında hastalısız sağkalım farkı görülebilecektir.

Tüm bu bulgular ışığında, şu soruların soruluyor olması gerekir. Erken evrede ve küratif cerrahi yapılmış, tam yanıt elde edilmiş hastalarda genel sağkalıma KIAA1522'nin etkisi zayıf iken, tüm evrelerin dâhil edildiği genel sağkalım analizinde KIAA1522 ekspresyonunun gücünün artması ve metastatik hastalık alt grup incelemesinde, KIAA1522 yüksek ekspresyon grubunun anlamlı şekilde daha kısa sağkalım açısından risk faktörü oluşturmasının sebebi nedir? KIAA1522 kimliklendirilmemiş bir gen olup, genin ve proteinin tümör mikroçevresi ile ilgili mi olduğu, proliferasyon sürecinde mi rol oynadığı ya da tedavi direnci ile mi ilişkili olduğu bilinmemektedir. Bahsi geçen KIAA1522 biyobelirteci prognostik değerini inceleyen çalışmada, KIAA1522 yüksek ekspresyon grubunda K-RAS *down-stream* sinyal genlerinde artmış ekspresyon ve KIAA1522 ekspresyon seviyesi ile in-vitro

onkojenik RAS sinyalizasyonu aktivasyonu arasında mütakabiliyet olduğu ortaya konmuştur (10). Bu önemli bir bulgudur. Zira K-RAS aktivasyonu, mutant olsun ya da olmasın, akciğer kanserli vakalarda iyi bilinen bir onkojenik sinyal yolağıdır, aktivasyonu KHDAK'li hastalarda kötü prognostik faktördür ve ilaç direnci ile ilişkilidir (154-156). Bu yolakla bir ilişkisinin olması KIAA1522'nin bu yolağa dâhil olduğunu düşündürebilir ancak bu kanıya varmak için henüz çok erkendir. K-RAS aktivasyonu sonrası hücredeki artmış proliferasyona ikincil bir aktivasyon pekâlâ mümkündür. K-RAS ilişkisinin her ne kadar anlamlı olduğu ya da K-RAS aktivasyonundan bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığının bilinmemesi şöyle dursun, KIAA1522 bizim çalışmamızda özellikle ileri evrede agresif tümör fenotipi belirteci gibi durmaktadır. Tümörün fenotiplendirmesi ve agresyonunun ön görülmesi, tedavi ve takipte yadsınamaz ki mühimdir. Agresif bir fenotipin belirteci olduğu düşünülürse bunun bir kanser kök hücre belirteci mi yoksa tümör mikro-çevresinde ya da anjiyogenezde işlev gören bir protein mi olduğunun araştırılması gerekecektir.

Çalışmanın limitasyonlarından biri kuşkusuz hasta sayısıdır. Çok daha geniş hasta sayısı ile yapılan bir İHK çalışması, sağkalım ve prognoz açısından daha anlamlı sonuçlar verebilirdi. Hastalısız sağkalım ve metastatik olmayan hastalardaki genel sağkalım analizlerinde yüksek ekspresyon grubunda daha kısa sağkalım gözlene de istatistiksel olarak anlamlı olmamasının sebebi olasılıkla hasta sayısıdır. Bir diğer önemli limitasyonlardan biri de özellikle adenokarsinomlarda olmak üzere tümör heterojenitesi hususudur. Heterojen bir tümörde immünohistokimyasal metotlarla bir epitopun incelenmesi için doku mikro-dizisi kullanılması, en optimum değerlendirme yöntemi değildir. DMD, boyanın tasarruflu kullanımı ve değerlendirmenin hızı açısından çok üstün olsa da, geniş ölçekte doku değerlendirilmesine olanak sağlamaz. Örneğin; lepidik baskın bir adenokarsinom dokusunun solid ya da asiner kısmında immünreaktivite farklılığı olduğunu varsayar ve incelenilen DMD'sinin solid kısmından alındığını düşünürsek bu karıştırıcı bir faktör olabilir. Yine aynı sebeple dokular daha geniş ölçekte ve farklı paternlerin immünreaktiviteleri incelenebilse idi, çok daha değerli bir bilgiye ulaşılmış olurdu. Hatta farklı hasta gruplarının solid, asiner, musinöz, papiller, mikropapiller ve lepidik patternler arasındaki immünreaktivitenin incelenmesi şüphesiz değerli olacaktır ki bu tüm araştırma immünohistokimyasal biyobelirteçleri için geçerli olduğunu düşünülen bir varsayımdır.

Henüz KIAA1522 için böyle bir çalışma tasarlanmamıştır. Olası karıştırıcı faktörler nedeniyle, veri toplama aşamasında adenokanser dokuların baskın tipi ve sküamöz hücreli kanserlerin farklılaşması kaydedilmiş olsa da, dokunun alındığı yer ve heterojenite sorunsalı göz önüne alındığında analizlerde, histolojik alt tiplerin, ekspresyon ile ilişkisi ya da korelasyonuna bakılmamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda ulaşılan sonuçlar şunlardır.

- Çalışmada incelenen 98 hastanın dokusu Patoloji Anabilim Dalı, doku arşivinden toplanmıştır, klinik parametreler ve demografik veriler kaydedilmiş ve tüm bu verilerden kör bir şekilde biri akciğer patolojisi konusunda uzmanlaşmış iki deneyimli patolog tarafından dokular incelenmiş ve skorlanmıştır. Skorlar yüksek ve düşük ekspresyon olarak iki gruba ayrılmıştır. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom arasında immünreaktivite farkı gösterilememiştir (p: 0.60).
- Çalışma nüfusunun yaş ortalaması 60.4 ± 8.8 olup, 79'u erkek (%80.6), sigara maruziyeti bilinen hasta sayısı 73 (%74.5) ve başvuruda bilinen ek hastalığı olan hasta sayısı 65'tür (%66.3). KIAA1522 yüksek ekspresyon grubunun ortalama yaşı 59, düşük ekspresyon grubunun ise 61 olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (p: 0.51). Cinsiyetler arası ekspresyon farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0.45). Sigara maruziyeti ile ilişki gösterilememiştir (p: 0.71). Ek hastalık varlığı ile ekspresyon arasında anlamlı bir ilişki yoktur (p: 0.93).
- Evre I ve II hasta sayısı 38 (%38.7) ve 25 (%25.5), lokal ileri evre hasta sayısı 19 (%19.4), metastatik evre hasta sayısı 16'dır (%16.3). Evreler arasında ekspresyon farkı gösterilememiştir (p: 0.45). Ancak lokal ileri evre ve metastatik evrede daha çok yüksek ekspresyon olduğu gözlenmiştir.
- Tüm hastalarda nüks ve progresif hastalığın beraber değerlendirildiği durumda, yüksek ekspresyon grubunun nüks ve progresif hastalık ile ilişkili olduğu görülmüştür (p: 0.046). Tam yanıtı 70 hastada bakılan nüks-KIAA1522 ilişkisinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir (p: 0.673). Bu etkinin metastatik hastalıkta ve tam yanıt alınmamış hastalıkta progresyon ile ilişkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. İleri evre hastalarda, KIAA1522'nin tümörün agresivitesi ile ilişkili bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür.
- Çalışmada sigara maruziyeti ve akciğer kanseri histolojik tipi ile yapılan ikili karşılaştırmada, SHK'in adenokarsinoma kıyasla, sigara içiciliği ile

daha çok ilişkili olduğu gösterilmiştir (p: 0.001). Bu bilgi literatür ile uyumludur.

- Histolojik tipler ve akciğerdeki lokalizasyonlara bakıldığında anlamlı bir fark görülmüştür (p: <0.001). Adenokarsinomlar daha çok perifer kaynaklı iken, SHK'lar ise santral yerleşimi olma eğilimindedir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bilgi literatür ile uyumludur.
- Tüm hastalarda yapılan genel sağkalım analizinde, KIAA1522 ve hastalık evresi sağkalımla ilişkilidir. Çok değişkenli Cox oransal sağkalım risk modelinde KIAA1522 yüksek ekspresyon grubu (HR 2.43, p: 0.02), 60 yaşın üstünde olmak (HR 3.4, p:0.002), ECOG performans skorunun 1'den yüksek olması (HR: 2.8, p:0.009) ve TNM evresi bağımsız prognostik risk faktörleridir. Hasta sayısının az olmasına rağmen, metastatik hastalarda KIAA1522 yüksek ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakın olmak üzere sağkalımla ilişkilidir (p: 0.055). Bu rezekte edilememiş hastalıkta, KIAA1522 ekspresyonunun; tümörün agresivitesi ile ilişkili bir biyobelirteç olduğu yönündeki çalışma sonucunda yapılan çıkarımı güçlendirecek nitelikte bir bulgudur.
- Metastatik olmayan hastalarda KIAA1522 ekspresyonunun, sağkalım ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir, yüksek ekspresyonlu grubun daha az sağkalıma ve daha az hastalısız sağkalıma trendi var gibi görünmektedir (sırasıyla; log-rank p: 0.12 & log-rank p: 0.12).
- Metastatik olmayan hastalarda Cox oransal genel sağkalım risk modelinde 60 yaşın üstünde olmak ve nüks olması bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (HR 5.028 p: 0.002 & HR 3.478 p: 0.002).
- Metastatik olmayan hastalarda Cox oransal hastalısız sağkalım risk modelinde evre II-III, evre I'e göre, cerrahi sınırı pozitif olan hastalar, negatif olan hastalara göre bağımsız dönemsel risk taşımaktadırlar (HR: 3.310 p: 0.036 % HR: 3.767 p: 0.038).
- Evre ilerledikçe sağkalım azalmasında lineer bir trend gösterilmiştir (p:0.007).
- Çalışmamızın sonuçları; bu alanda daha yüksek hasta sayılı, prospektif ve klinik verilerin daha iyi toplanabildiği, karıştırıcı faktörlerin bu suretle

azaltılabildiği çalışmaların gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, daha küçük sayıda farklı farklılaşma ve baskın histolojik tip paterni gösteren dokuların heterojen komponentlerin de değerlendirildiği bir çalışma tasarımı değerli bilgi sunacaktır. Büyük *gene-set-enrichment* veri tabanlarında TP53, RB1, RASSF1A, CDKN2A/B (p16/ p14) gibi tümör supresörlerin kaybı ya da K-RAS, BRAF, bcl-2, EGFR, EML-ALK füzyonu gibi KHDAK onkogenesinde rol aldığı bilinen faktörlerin, KIAA1522 ekspresyonu ya da mRNA transkript seviyesiyle karşılaştırılması ise genin işlevini anlayabilmek adına doğru yere bakılmasına olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Goldstraw P, Ball D, Jett JR, Le Chevalier T, Lim E, Nicholson AG, et al. Non-small-cell lung cancer. *The Lancet*.378(9804):1727-40.
2. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4247-53.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*.10(9):1243-60.
4. Kadota K, Yeh YC, Sima CS, Rusch VW, Moreira AL, Adusumilli PS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2014;27(5):690-700.
5. Russell PA, Wright GM. Predominant histologic subtype in lung adenocarcinoma predicts benefit from adjuvant chemotherapy in completely resected patients: discovery of a holy grail? *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(1):16.
6. Senti S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 2012;13(8):802-9.
7. Consonni S, Mainini V, Pizzardi A, Gianazza E, Chinello C, Locatelli A, et al. Non-invasively collected amniotic fluid as a source of possible biomarkers for premature rupture of membranes investigated by proteomic approach. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;289(2):299-306.
8. Agelopoulos K, Richter GH, Schmidt E, Dirksen U, von Heyking K, Moser B, et al. Deep Sequencing in Conjunction with Expression and Functional Analyses Reveals Activation of FGFR1 in Ewing Sarcoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(21):4935-46.

9. Liu YZ, Jiang YY, Wang BS, Hao JJ, Shang L, Zhang TT, et al. A panel of protein markers for the early detection of lung cancer with bronchial brushing specimens. *Cancer cytopathology*. 2014;122(11):833-41.
10. Liu YZ, Yang H, Cao J, Jiang YY, Hao JJ, Xu X, et al. KIAA1522 is a novel prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer. *Scientific reports*. 2016;6:24786.
11. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):21s-49s.
12. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in chest medicine*. 2011;32(4):10.1016/j.ccm.2011.09.001.
13. Globocan.iarc.fr 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.
15. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001;37(1):83-92.
16. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nature reviews Cancer*. 2014;14(8):535-46.
17. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007;2(8):706-14.
18. Tsao MS, Marguet S, Le Teuff G, Lantuejoul S, Shepherd FA, Seymour L, et al. Subtype Classification of Lung Adenocarcinoma Predicts Benefit From Adjuvant Chemotherapy in Patients Undergoing Complete Resection. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(30):3439-46.

19. Linnoila I. Pathology of non-small cell lung cancer. New diagnostic approaches. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1990;4(6): 1027-51.
20. Hill J. Cautions against the immoderate use of snuff: Founded on the known qualities of the tobacco plant, and the effects it must produce when this way taken into the body, and enforced by instances of persons who have perished miserably of diseases, occasioned, or rendered incurable by its use. London: Printed for R Baldwin in Pater-noster Row, and J Jackson in St James's-street. 1761.
21. Doll R, Hill AB. The Mortality of Doctors in Relation to Their Smoking Habits. *British Medical Journal*. 1954;1(4877):1451-5.
22. Bilello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. *Clinics in chest medicine*. 2002;23(1):1-25.
23. Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest*. 2007;132(1):185-92.
24. Marugame T, Sobue T, Nakayama T, Suzuki T, Kuniyoshi H, Sunagawa K, et al. Filter cigarette smoking and lung cancer risk; a hospital-based case-control study in Japan. *British Journal of Cancer*. 2004;90(3):646-51.
25. Liu NS, Spitz MR, Kemp BL, Cooksley C, Fossella FV, Lee JS, et al. Adenocarcinoma of the lung in young patients: the M. D. Anderson experience. *Cancer*. 2000;88(8):1837-41.
26. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(15):2245-51.
27. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepler G. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest*. 2004;126(2):347-51.
28. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(3):392-8.

29. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2005;6(10):773-9.
30. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(1):5-8.
31. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *The New England journal of medicine*. 1994;330(15):1029-35.
32. Omenn GS, Goodman G, Thornquist M, Grizzle J, Rosenstock L, Barnhart S, et al. The beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET) for chemoprevention of lung cancer in high risk populations: smokers and asbestos-exposed workers. *Cancer research*. 1994;54(7 Suppl):2038s-43s.
33. Tanvetyanon T, Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer*. 2008;113(1):150-7.
34. Shareck M, Rousseau MC, Koushik A, Siemiatycki J, Parent ME. Inverse Association between Dietary Intake of Selected Carotenoids and Vitamin C and Risk of Lung Cancer. *Frontiers in oncology*. 2017;7:23.
35. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005;93(7):825-33.
36. Park KJ, Choi HJ, Suh SP, Ki CS, Kim JW. Germline TP53 Mutation and Clinical Characteristics of Korean Patients With Li-Fraumeni Syndrome. *Annals of laboratory medicine*. 2016;36(5):463-8.
37. Geradts J, Fong KM, Zimmerman PV, Maynard R, Minna JD. Correlation of abnormal RB, p16ink4a, and p53 expression with 3p loss of heterozygosity, other genetic abnormalities, and clinical features in 103 primary non-small cell lung cancers. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1999;5(4):791-800.
38. Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes & cancer*. 2011;2(4):475-84.
39. Truong T, Hung RJ, Amos CI, Wu X, Bickeboller H, Rosenberger A, et al. Replication of lung cancer susceptibility loci at chromosomes 15q25, 5p15, and

- 6p21: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(13):959-71.
40. Wang Y, Broderick P, Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Role of 5p15.33 (TERT-CLPTM1L), 6p21.33 and 15q25.1 (CHRNA5-CHRNA3) variation and lung cancer risk in never-smokers. *Carcinogenesis*. 2010;31(2):234-8.
 41. Hanahan D, Weinberg Robert A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
 42. Ebben JD, Treisman DM, Zorniak M, Kutty RG, Clark PA, Kuo JS. The Cancer Stem Cell Paradigm: A New Understanding of Tumor Development and Treatment. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2010;14(6):621-32.
 43. Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*. 2006;444(7120):756-60.
 44. Diehn M, Cho RW, Lobo NA, Kalisky T, Dorie MJ, Kulp AN, et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. *Nature*. 2009;458(7239):780-3.
 45. Dacic S, Shuai Y, Yousem S, Ohori P, Nikiforova M. Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2010;23(2):159-68.
 46. Tian HX, Zhang XC, Wang Z, Yang JJ, Guo WB, Chen ZH, et al. Establishment of a Novel Method for Screening Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance Mutations in Lung Cancer. *Chinese medical journal*. 2017;130(12):1446-53.
 47. Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, Zhu Yr YR, Sanchez-Cespedes M, Yang SC, et al. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 2001;92(6):1525-30.
 48. El-Sherif WT, Sayed SK, Galal SH, Makhlof HA, Hassan AT, Yousef HA. Diagnostic Role of RASSF1A and p16INK4a Promoter Gene Hypermethylation in Serum DNA of Lung Cancer Patients: Clinicopathological Significance. *The Egyptian journal of immunology*. 2016;23(2):1-16.

49. Wang F, Li H, Long J, Ye S. Clinicopathological significance of p14ARF expression in lung cancer: a meta-analysis. *Oncotargets and therapy*. 2017;10:2491-9.
50. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Seminars in Roentgenology*. 2005;40(2):90-7.
51. Funai K, Yokose T, Ishii G, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(7):978-84.
52. Krinsky W, Muganlinskaya N, Sarkar S, Vulchi M, Patel P, Rao S, et al. The changing anatomic position of squamous cell carcinoma of the lung – a new conundrum. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2016;6(6):10.3402/jchimp.v6.33299.
53. Brambilla C, Laffaire J, Lantuejoul S, Moro-Sibilot D, Mignotte H, Arbib F, et al. Lung squamous cell carcinomas with basaloid histology represent a specific molecular entity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(22):5777-86.
54. Wang LC, Wang L, Kwauk S, Woo JA, Wu LQ, Zhu H, et al. Analysis on the clinical features of 22 basaloid squamous cell carcinoma of the lung. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2011;6:10-.
55. Kadota K, Nitadori J, Woo KM, Sima CS, Finley DJ, Rusch VW, et al. Comprehensive pathological analyses in lung squamous cell carcinoma: single cell invasion, nuclear diameter, and tumor budding are independent prognostic factors for worse outcomes. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(8): 1126-39.
56. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 2014;511(7511):543-50.
57. Ujiie H, Kadota K, Chaft JE, Buitrago D, Sima CS, Lee M-C, et al. Solid Predominant Histologic Subtype in Resected Stage I Lung Adenocarcinoma Is an Independent Predictor of Early, Extrathoracic, Multisite Recurrence and of Poor Postrecurrence Survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2877-84.

58. Cha MJ, Lee HY, Lee KS, Jeong JY, Han J, Shim YM, et al. Micropapillary and solid subtypes of invasive lung adenocarcinoma: clinical predictors of histopathology and outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;147(3):921-8.e2.
59. Lehtio J, De Petris L. Lung cancer proteomics, clinical and technological considerations. *Journal of proteomics*. 2010;73(10):1851-63.
60. Fraire AE, Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Spjut HJ, et al. Lung cancer heterogeneity. Prognostic implications. *Cancer*. 1987;60(3):370-5.
61. Filosso PL, Ruffini E, Asioli S, Giobbe R, Macri L, Bruna MC, et al. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis. *Lung Cancer*. 2011;74(1):25-9.
62. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120(18):2883-92.
63. Horn L, Pao W, Johnson DH. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18 ed. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Jameson JL, editors: McGraw-Hill; 2011.
64. Tang Y, He Z, Zhu Q, Qiao G. The 2011 IASLC/ATS/ERS pulmonary adenocarcinoma classification: a landmark in personalized medicine for lung cancer management. *Journal of thoracic disease*. 2014;6(Suppl 5):S589-S96.
65. Argon A, Nart D, Veral A. The Value of Cytokeratin 5/6, p63 and Thyroid Transcription Factor-1 in Adenocarcinoma, Squamous Cell Carcinoma and Non-Small-Cell Lung Cancer of the Lung. *Turk patoloji dergisi*. 2015;31(2):81-8.
66. Rossi G, Pelosi G, Graziano P, Barbareschi M, Papotti M. A reevaluation of the clinical significance of histological subtyping of non--small-cell lung carcinoma: diagnostic algorithms in the era of personalized treatments. *International journal of surgical pathology*. 2009;17(3):206-18.
67. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(1):15-25.
68. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and

- squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2011;24(10): 1348-59.
69. Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology.* 2003;27(8):1031-51.
 70. Kummar S, Fogarasi M, Canova A, Mota A, Ciesielski T. Cytokeratin 7 and 20 staining for the diagnosis of lung and colorectal adenocarcinoma. *British Journal of Cancer.* 2002;86(12):1884-7.
 71. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer.* 2013;82(2):197-203.
 72. Dias M, Antunes A, Campinha S, Conde S, Barroso A. Prognostic impact of M descriptors of the 8th edition of TNM classification of lung cancer. *Journal of thoracic disease.* 2017;9(3):685-91.
 73. Griffioen GH, Toguri D, Dahele M, Warner A, de Haan PF, Rodrigues GB, et al. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer.* 2013;82(1):95-102.
 74. Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, Hsu HS, Guthrie TJ, Cooper JD, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2002;123(2):280-7.
 75. Rusch VW, Hawes D, Decker PA, Martin SE, Abati A, Landreneau RJ, et al. Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(32):4313-9.
 76. Sun Z, Aubry MC, Deschamps C, Marks RS, Okuno SH, Williams BA, et al. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital- and 712 population-based cases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2006;131(5):1014-20.

77. Wang EH, Corso CD, Rutter CE, Park HS, Chen AB, Kim AW, et al. Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(25):2727-34.
78. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;303(11): 1070-6.
79. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(5):339-46.
80. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(11):2184-91.
81. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, Zielinski C, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(1):64-70.
82. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3552-9.
83. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, et al. Randomized Clinical Trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14_suppl):7019-.

84. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, Hubbs JL, Ready NE, D'Amico TA, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer. *Cancer*. 2009;115(22):5218-27.
85. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*.0(0):JCO.2017.72.4401.
86. Ettinger DS, Kris MG. Update: NCCN non-small cell lung cancer clinical practice guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2004;2 Suppl 3:S-9-13.
87. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2006;7(9):719-27.
88. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(16):2981-9.
89. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIa-N2 non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(6):442-50.
90. Shepherd FA, Johnston MR, Payne D, Burkes R, Deslauriers J, Cormier Y, et al. Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIa non-small-cell lung cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Br J Cancer*. 1998;78(5):683-5.
91. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9687):379-86.

92. Oh IJ, Kim KS, Kim YC, Ban HJ, Kwon YS, Kim YI, et al. A phase III concurrent chemoradiotherapy trial with cisplatin and paclitaxel or docetaxel or gemcitabine in unresectable non-small cell lung cancer: KASLC 0401. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2013;72(6):1247-54.
93. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(25):5883-91.
94. Liang J, Bi N, Wu S, Chen M, Lv C, Zhao L, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(4):777-83.
95. F DEM, Bidoli P, Luciani A, Amoroso D, Tonini G, Bertolini A, et al. EAGLES study: First-line Bevacizumab in Combination with Chemotherapy in Elderly Patients with Advanced, Metastatic, Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer research*. 2017;37(5):2457-64.
96. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10027):1540-50.
97. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, Perol M, Menecier B, Bigay-Game L, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903-17.
98. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;376(7):629-40.
99. Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011;258(1):243-53.

100. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013;143(5, Supplement):e78S-e92S.
101. Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 2014;160(5):330-8.
102. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63(2):88-105.
103. De Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, Ten Haaf K, Munshi VN, Jeon J, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: A comparative modeling study for the U.S. Preventive services task force. *Annals of Internal Medicine*. 2014;160(5):311-20.
104. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012;489(7417):519-25.
105. Kikuchi T, Carbone DP. Proteomics analysis in lung cancer: challenges and opportunities. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2007;12(1):22-8.
106. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Predictive biomarker validation in practice: lessons from real trials. *Clinical trials (London, England)*. 2010;7(5):567-73.
107. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
108. Djavan B. Validity and legacy of prostate-specific antigen (PSA) and PSA-based parameters and isoforms in the new millennium. *European urology*. 2010;57(6):928-9.
109. Djavan B, Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, Taneja SS, Lepor H. Prostate-specific antigen testing and prostate cancer screening. *Primary care*. 2010;37(3):441-59, vii.
110. Giovanella L, Ceriani L, Bandera M, Beghe B, Roncari G. Evaluation of the serum markers CEA, NSE, TPS and CYFRA 21.1 in lung cancer. *The International journal of biological markers*. 1995;10(3):156-60.

111. Nisman B, Lafair J, Heching N, Lyass O, Baras M, Peretz T, et al. Evaluation of tissue polypeptide specific antigen, CYFRA 21-1, and carcinoembryonic antigen in nonsmall cell lung carcinoma: does the combined use of cytokeratin markers give any additional information? *Cancer*. 1998;82(10):1850-9.
112. Rami-Porta R, Goldstraw P. Strength and weakness of the new TNM classification for lung cancer. *The European respiratory journal*. 2010;36(2):237-9.
113. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187-220.
114. Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, Takahashi T. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2000;6(10):4055-63.
115. Tsao M-S, Aviel-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A, et al. Prognostic and Predictive Importance of p53 and RAS for Adjuvant Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(33):5240-7.
116. Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert AP, et al. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2004;91(12):2018-25.
117. Holdenrieder S, Wehnl B, Hettwer K, Simon K, Uhlig S, Dayyani F. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2017;116(8):1037-45.
118. Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Ghisdal L, Mascaux C, et al. Role of Bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;89(1):55-64.
119. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival impact of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61(2):140-5.
120. Meert AP, Martin B, Delmotte P, Berghmans T, Lafitte JJ, Mascaux C, et al. The role of EGF-R expression on patient survival in lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2002;20(4): 975-81.

121. Subramanian J, Simon R. Gene expression-based prognostic signatures in lung cancer: ready for clinical use? *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(7):464-74.
122. Feng L, Wang J, Cao B, Zhang Y, Wu B, Di X, et al. Gene Expression Profiling in Human Lung Development: An Abundant Resource for Lung Adenocarcinoma Prognosis. *PloS one*. 2014;9(8):e105639.
123. Xu X, Jin S, Ma Y, Fan Z, Yan Z, Li W, et al. miR-30a-5p enhances paclitaxel sensitivity in non-small cell lung cancer through targeting BCL-2 expression. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2017.
124. Chen HY, Yu SL, Chen CH, Chang GC, Chen CY, Yuan A, et al. A five-gene signature and clinical outcome in non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2007;356(1):11-20.
125. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2009;361(10):947-57.
126. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2006;355(10):983-91.
127. Donnenberg AD, Zimmerlin L, Landreneau RJ, Luketich JD, Donnenberg VS. KIT (CD117) expression in a subset of non-small cell lung carcinoma (NSCLC) patients. *PloS one*. 2012;7(12):e52885.
128. Levina V, Marrangoni A, Wang T, Parikh S, Su Y, Herberman R, et al. Elimination of human lung cancer stem cells through targeting of the stem cell factor-c-kit autocrine signaling loop. *Cancer research*. 2010;70(1):338-46.
129. Sakabe T, Azumi J, Haruki T, Umekita Y, Nakamura H, Shiota G. CD117 expression is a predictive marker for poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Oncology letters*. 2017;13(5):3703-8.
130. Husaini Y, Qiu MR, Lockwood GP, Luo XW, Shang P, Kuffner T, et al. Macrophage Inhibitory Cytokine-1 (MIC-1/GDF15) Slows Cancer Development but Increases Metastases in TRAMP Prostate Cancer Prone Mice. *PloS one*. 2012;7(8):e43833.

131. Liu YN, Wang XB, Wang T, Zhang C, Zhang KP, Zhi XY, et al. Macrophage Inhibitory Cytokine-1 as a Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker in Stage I and II Nonsmall Cell Lung Cancer. *Chinese medical journal*. 2016;129(17):2026-32.
132. Shnaper S, Desbaillets I, Brown DA, Murat A, Migliavacca E, Schlupe M, et al. Elevated levels of MIC-1/GDF15 in the cerebrospinal fluid of patients are associated with glioblastoma and worse outcome. *International journal of cancer*. 2009;125(11):2624-30.
133. Mimeault M, Batra SK. Divergent molecular mechanisms underlying the pleiotropic functions of macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer. *Journal of cellular physiology*. 2010;224(3):626-35.
134. Morimoto-Tomita M, Uchimura K, Werb Z, Hemmerich S, Rosen SD. Cloning and characterization of two extracellular heparin-degrading endosulfatases in mice and humans. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(51): 49175-85.
135. Tao Y, Han T, Zhang T, Sun C. Sulfatase-2 promotes the growth and metastasis of colorectal cancer by activating Akt and Erk1/2 pathways. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2017;89:1370-7.
136. Zhu C, He L, Zhou X, Nie X, Gu Y. Sulfatase 2 promotes breast cancer progression through regulating some tumor-related factors. *Oncology reports*. 2016;35(3):1318-28.
137. Chen G, Nakamura I, Dhanasekaran R, Iguchi E, Tolosa EJ, Romecin PA, et al. Transcriptional Induction of Periostin by a Sulfatase 2-TGFbeta1-SMAD Signaling Axis Mediates Tumor Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer research*. 2017;77(3):632-45.
138. Lui NS, Yang YW, van Zante A, Buchanan P, Jablons DM, Lemjabbar-Alaoui H. SULF2 Expression Is a Potential Diagnostic and Prognostic Marker in Lung Cancer. *PloS one*. 2016;11(2):e0148911.
139. Tanco S, Zhang X, Morano C, Aviles FX, Lorenzo J, Fricker LD. Characterization of the substrate specificity of human carboxypeptidase A4 and implications for a role in extracellular peptide processing. *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(24):18385-96.

140. Sun L, Wang Y, Yuan H, Burnett J, Pan J, Yang Z, et al. CPA4 is a Novel Diagnostic and Prognostic Marker for Human Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Cancer*. 2016;7(10):1197-204.
141. Behrens C, Lin HY, Lee JJ, Raso MG, Hong WK, Wistuba, II, et al. Immunohistochemical expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the pathogenesis of lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(19):6014-22.
142. Chen G, Gharib TG, Wang H, Huang C-C, Kuick R, Thomas DG, et al. Protein profiles associated with survival in lung adenocarcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(23):13537-42.
143. Coate LE, John T, Tsao M-S, Shepherd FA. Molecular predictive and prognostic markers in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology*. 2009;10(10):1001-10.
144. Shi R, Yu X, Wang Y, Sun J, Sun Q, Xia W, et al. Expression profile, clinical significance, and biological function of insulin-like growth factor 2 messenger RNA-binding proteins in non-small cell lung cancer. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2017;39(4):1010428317695928.
145. Shahid M, Choi TG, Nguyen MN, Matondo A, Jo YH, Yoo JY, et al. An 8-gene signature for prediction of prognosis and chemoresponse in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2016;7(52):86561-72.
146. Chen Y, Yin D, Li L, Deng YC, Tian W. Screening aberrant methylation profile in esophageal squamous cell carcinoma for Kazakhs in Xinjiang area of China. *Molecular biology reports*. 2015;42(2):457-64.
147. Human Protein Atlas. Available from: www.proteinatlas.org.
148. Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science (New York, NY)*. 2015;347(6220):1260419.
149. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming

- (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2009;4(9):1049-59.
150. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *The Lancet*. 2000;355(9202):479-85.
 151. Gospodarowicz M, O'Sullivan B. Prognostic factors in cancer. *Seminars in surgical oncology*. 2003;21(1):13-8.
 152. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008;3(1):6-12.
 153. Osarogiagbon RU, Lin CC, Smeltzer MP, Jemal A. Prevalence, prognostic implications and survival modulators of incompletely resected non-small-cell lung cancer in the US National Cancer Data Base. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2016;11(1):e5-e16.
 154. Sunaga N, Shames DS, Girard L, Peyton M, Larsen JE, Imai H, et al. Knockdown of Oncogenic KRAS in Non-Small Cell Lung Cancers Suppresses Tumor Growth and Sensitizes Tumor Cells to Targeted Therapy. *Molecular cancer therapeutics*. 2011;10(2):336-46.
 155. Renaud S, Falcoz P-E, Schaëffer M, Guenot D, Romain B, Olland A, et al. Prognostic value of the KRAS G12V mutation in 841 surgically resected Caucasian lung adenocarcinoma cases. *British Journal of Cancer*. 2015;113(8):1206-15.
 156. Izar B, Zhou H, Heist RS, Azzoli CG, Muzikansky A, Scribner EE, et al. The prognostic impact of KRAS, its codon and amino acid specific mutations, on survival in resected stage I lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology :*

official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2014;9(9):1363-9.

EKLER**EK-1. Araştırma için alınan Etik Kurul Onayı**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1253

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 06 ARALIK 2016 SALI
Toplantı No : 2016/24
Proje No : GO 16/761 (Değerlendirme Tarihi: 06.12.2016)
Karar No : GO 16/761-26

Üniversitemiz Kanser Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Saadettin KILIÇKAP' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. Sevgen ÖNDER ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Murat ÖZDEDE' nin uzmanlık tezi olan, GO 16/761 kayıt numaralı ve **"Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinin Tanısında, Tedaviye Yanıt ve Prognoz Tayininde KIAA1522 Ekspresyonunun değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, idari izinlerin tamamlanması kaydı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|---|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | İZİNLİ
13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| İZİNLİ
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| İZİNLİ
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

EK-2. Vaka Kayıt Formu

Doldurulma tarihleri _/ _/ _

Hasta bilgileri		Kod: _____
Ad - Soyad		Bakılacak patoloji kodu: _____
Yaş - Cinsiyet		
Dosya No		Dış merkez <input type="checkbox"/> Hacettepe <input type="checkbox"/>
Doğum yeri/Doğum tarihi	/ _/ _/ _	Son ziyaret tarihi _/ _/ _
Tanı tarihi		Prognoz: Sağ <input type="checkbox"/> Ölü <input type="checkbox"/>
KHDAK tipi	Adeno <input type="checkbox"/> Skvamöz <input type="checkbox"/>	
Sigara: Hiç içmemiş <input type="checkbox"/> İçiyor <input type="checkbox"/> _____ Ex-smoker <input type="checkbox"/> _____ Kaç yıldır içmemiş _____ Bilinmiyor <input type="checkbox"/>		
Başvuru şikayeti:		Başvurusundaki belirti ve bulgular:
Öksürük <input type="checkbox"/>	Dispne <input type="checkbox"/>	Öksürük <input type="checkbox"/> Kilo Kaybı <input type="checkbox"/>
Göğüs ağrısı <input type="checkbox"/>	Hemoptizi <input type="checkbox"/>	Dispne <input type="checkbox"/> Hiperkalsemi <input type="checkbox"/>
Kemik ağrısı <input type="checkbox"/>	Nörolojik bulgu <input type="checkbox"/>	Göğüs ağrısı <input type="checkbox"/> Hiponatremi <input type="checkbox"/>
Disfaji <input type="checkbox"/>	Diğer _____ <input type="checkbox"/>	Hemoptizi <input type="checkbox"/> Horner sendromu <input type="checkbox"/>
Asemptomatik; X-ray <input type="checkbox"/> BT <input type="checkbox"/>		Kemik ağrısı <input type="checkbox"/> SVCS <input type="checkbox"/>
		Clubbing <input type="checkbox"/> Pleji <input type="checkbox"/>
		Ateş <input type="checkbox"/> Konvülsiyon <input type="checkbox"/>
		Disfaji <input type="checkbox"/> Diğer _____ <input type="checkbox"/>
*Alta yatan kronik hastalıklar:		
KOAH <input type="checkbox"/> FEV1 _____	Kalp yetmezliği <input type="checkbox"/>	Koroner arter hastalığı <input type="checkbox"/>
KBH <input type="checkbox"/>	Bağ doku Hastalığı <input type="checkbox"/>	Kronik Karaciğer Hastalığı <input type="checkbox"/>
DM <input type="checkbox"/>	HT <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/> (Açıklayınız _____)
ECOG:		Charlson Co-morbidity index:
Kitle yeri: Sağ <input type="checkbox"/> Sol <input type="checkbox"/>		PET-BT: Maksimum SUV _____
Süperior sulcus tm <input type="checkbox"/>		Periferal tm <input type="checkbox"/> Santral tm <input type="checkbox"/>
Tanının konulduğu yer: Primer kitle <input type="checkbox"/>		Effüzyon <input type="checkbox"/> Metastaz: Organ <input type="checkbox"/> lenf nodu <input type="checkbox"/>
Tanının konulma şekli: Transtorasik tru-cut <input type="checkbox"/>		Transbronşiyal NA <input type="checkbox"/> Forceps biyopsi <input type="checkbox"/> Cerrahi ekzisyon <input type="checkbox"/>
İİAB <input type="checkbox"/>		
Bakılacak preparat:		
Cerrahi rezeksiyon: Akciğer <input type="checkbox"/> Lobektomi/Pnömetomi/Wedge Rezeksiyon <input type="checkbox"/> Metastaz <input type="checkbox"/> _____		
IHK		
CK7 <input type="checkbox"/>	CK 20 <input type="checkbox"/>	TTF-1 <input type="checkbox"/> ALK <input type="checkbox"/> EGFR <input type="checkbox"/> p63 <input type="checkbox"/> CD56 <input type="checkbox"/> CK5-6 <input type="checkbox"/>
Diğer histolojik özellik: _____		
KIAA1522 IHK ekspresyonu: _____		
Tanı Anında Evre-TNM 7	E 0 <input type="checkbox"/> Evre Ia <input type="checkbox"/> Evre Ib <input type="checkbox"/> Evre IIa <input type="checkbox"/> IIb <input type="checkbox"/> Evre IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> Evre IV <input type="checkbox"/>	
Tanı Anında Evre-T	Tis <input type="checkbox"/> T1a <input type="checkbox"/> T1b <input type="checkbox"/> T2a <input type="checkbox"/> T2b <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4 <input type="checkbox"/>	
Tanı Anında Evre-N	N0 <input type="checkbox"/> N1 <input type="checkbox"/> N2 <input type="checkbox"/> N3 <input type="checkbox"/>	
Tanı Anında Evre-M	M0 <input type="checkbox"/> M1a <input type="checkbox"/> M1b <input type="checkbox"/>	
Tanı Anında Evre-TNM 8	E 0 <input type="checkbox"/> Evre Ia <input type="checkbox"/> 1/2/3 Ib <input type="checkbox"/> Evre IIa <input type="checkbox"/> IIb <input type="checkbox"/> Evre IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IIIc <input type="checkbox"/> Evre IVA <input type="checkbox"/> IVB <input type="checkbox"/>	
Tanı Anında Evre-T	Tis <input type="checkbox"/> T1a <input type="checkbox"/> T1b <input type="checkbox"/> T1c <input type="checkbox"/> T2a <input type="checkbox"/> T2b <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4 <input type="checkbox"/>	
Tanı Anında Evre-N	N0 <input type="checkbox"/> N1 <input type="checkbox"/> N2 <input type="checkbox"/> N3 <input type="checkbox"/>	
Tanı Anında Evre-M	M0 <input type="checkbox"/> M1a <input type="checkbox"/> M1b <input type="checkbox"/> M1c <input type="checkbox"/>	
Uzak Metastaz varsa;	Akciğer <input type="checkbox"/> Beyin <input type="checkbox"/> Kemik <input type="checkbox"/> Adrenal <input type="checkbox"/> Karaciğer <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
Tümör differansiyasyon Gross Patoloji	İyi <input type="checkbox"/> Orta <input type="checkbox"/> Kötü <input type="checkbox"/> Santral <input type="checkbox"/> Periferal <input type="checkbox"/>	

