

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA ALK GENİNİN YENİDEN
DÜZENLENMESİNİN FISH YÖNTEMİYLE BELİRLENMESİ

Nimet SEYMEN

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Programı için Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS) TEZİ
Olarak HazırlanmıŐtır.

KOCAELİ
2017

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA ALK GENİNİN YENİDEN
DÜZENLENMESİNİN FISH YÖNTEMİYLE BELİRLENMESİ

Nimet SEYMEN

Kocaeli Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Programı için Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS) TEZİ
Olarak HazırlanmıŐtır.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Esen GÜMÜŞLÜ

KOCAELİ

2017

T.C.
KOCAELI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(Tez Onay Sayfası)

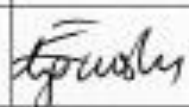
Tez adı: Kocaeli Üniversitesinde Diş Akademi Konferanslarında ALK Geninin
Yerden İzlenmesinin FISH Yöntemiyle Belirlenmesi

Tez yazarı: NİMET BEYMEU

Tez savunma tarihi: 18.04.17

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. EREN GİMİŞEÜ

İş bu çalışma Jürimiz tarafından Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı jüri üyeleri Ünvanı Adı Soyadı		İmzası
Üye	Doç. Dr. Naci KİNE	
Üye	Yard. Doç. Dr. Can ERİK	
Üye	Yard. Doç. Dr. Eren GİMİŞEÜ	

ONAY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

...../...../20

Prof. Dr. Mustafa Yıldız
Enstitü Müdürü



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ara Kat 41380 Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
	Telefon	0262 303 74 50
	Faks	0262 303 74 63
	E-Posta	gokak@kocaeli.edu.tr

Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ALK geninin yeriden düzenlenmesinin FISH yöntemiyle belirlenmesi			
	Araştırma Proje Numarası	KÜ GOKAEK 2017/16			
	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Yrd. Doç. Dr. Kudret Esen GÜMÜŞLÜ			
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Tıbbi Genetik			
	Araştırma Merkezi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD			
	Destekleyici				
	Araştırmanın Türü	Yüksek Lisans Tezi			
Araştırmaya Katılan Merkezler	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	Ulusal <input checked="" type="checkbox"/>	Uluslararası <input type="checkbox"/>	

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Var	Yok	Açıklama
	Başvuru Dilekçesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başvuru Formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırmanın Türü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Retrospektif Arşiv Taraması
	Araştırma Protokolü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Kullanılacak Form Örnekleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Aydınlatılmış Onam Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırma Bütçesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Literatür Örneği	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Taahhütname	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	İzin Belgeleri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başhekimlik Onayı	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Özgeçmişler	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Değişiklik Bilgi Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Proje Sonuç Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Diğer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Karar Bölgesi	Karar No: KÜ GOKAEK 2017/1 29 Proje No: 2017/16 Tarih: 18/01/2017
	Yrd. Doç. Dr. Kudret Esen GÜMÜŞLÜ sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik açıdan, <input checked="" type="checkbox"/> Uygun bulunmuştur. <input type="checkbox"/> Eksikliklerin tamamlanması koşulu ile uygun bulunmuştur.* <input type="checkbox"/> Uygun bulunmamıştır.*

Dayanakları	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi; İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi
-------------	--

Etik Kurul Üyeleri

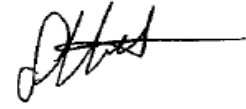
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Toplantıda Bulunma		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Kadir Babaoğlu Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İ. Erdem Okay Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	KATILMAYI
Prof. Dr. Haluk Emre Özel Üye	Restoratif Diş Tedavisi	Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Canan Baydemir Üye	Biyostatistik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	KATILMAYI
Doç. Dr. Selcen Göçmez Üye	Farmakoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özlem Yıldız Gündoğdu Üye	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yusufhan Yazır Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	KATILMAYI
Yrd. Doç. Dr. Ashkan Akpınar Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ceyle Eraldemir Üye	Biyokimya	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

* Gerekece ve öneriler:

Tezin Aşırma Olmadığı Bildirisi Örneği

Tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, çizim, çizelge ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimin herhangi bir yayından kısmen yada tamamen aşırma olmadığını ve bir İntihal Programı kullanılarak test edildiğini beyan ederim.

Nimet SEYMEN



 Turnitin Orjinallik Raporu

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA ALK GENİNİN YENİDEN
DÜZENLENMESİNİN FISH YÖNTEMİYLE
BELİRLENMESİ** Nispet Seymen tarafından

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA ALK GENİNİN YENİDEN
DÜZENLENMESİNİN FISH YÖNTEMİYLE
BELİRLENMESİ (SAĞLIK BİLİMLERİ**

ENSTİTÜSÜ) den

kaynaklar

Benzerlik Endeksi	Kaynaça göre Benzerlik
%20	İnternet Sources: 5/9 Yayıncı: 5/1 Öğrenci Ödevleri: 5/0

22-Mar-2017 13:20 EET' de işleme
kodu
NUMARA: 787667555
Ketime Sayısı: 19702

1 2% match (28-Nis-2012 tarihli internet)
http://168.144.121.167/TORAKSFD23NUKL4NU4H3BG3JH/mesleki-kurslar.2.pdf.pdf/Ailla_Akkoclu.pdf

2 1% match (01-Tem-2015 tarihli internet)
<http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/6112012162228-173176.pdf>

3 1% match (23-Haz-2015 tarihli internet)
http://www.istanbul saglik.gov.tr/wfilez/pdf/radyoloji/dr_nali_uzunlulu.pdf

4 1% match (01-Ağu-2013 tarihli internet)
<http://library.cu.edu.tr/filez/7862.pdf>

5 1% match (08-Kas-2014 tarihli internet)
http://www.tskd.org.tr/userfiles/files/haakk_kilap.pdf

6 1% match (27-Haz-2016 tarihli internet)
<http://www.thefreeibrary.com/Akciger+kanserinde+yeni+evreleme+sislemi+The+new+lung+cancer...a0305563065>

7 < 1% match (26-Ek-2016 tarihli internet)
<http://www.toraks.org.tr/hak/Page.aspx?d=11>

ÖZET

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde ALK Geninin Yeniden Düzenlenmesinin FISH Yöntemiyle Belirlenmesi

Amaç: Akciğer kanseri, günümüzde sigara içme alışkanlığına bağlı olarak mortalitesi ve insidansı en yüksek kanser türüdür. Akciğer kanserine neden olan genetik faktörler, karsinogenezin temelinde yatan onkogenler ve tümör süpresör genlerdir. ALK geni, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran proteindir. ALK geninin EML4 geni ile inversiyonu sonucunda, sürekli aktif halde bulunarak hücre proliferasyonuna neden olan EML4-ALK yeniden düzenlenmesi oluşmaktadır. Adenokarsinom alt tipinde daha sık görülen EML4-ALK füzyon genini tespit etmede kullanılan altın standart yöntem FISH'dir. Akciğer kanseri vakalarında bu genin tespiti sonucunda tirozin kinaz inhibitörleriyle uygulanan tedavinin başarı oranı oldukça yüksektir. Biz de bu çalışmada adenokarsinom vakalarında EML4-ALK geninin yeniden düzenlenmesinin kliniğe etkisini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda, küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış, cinsiyet farkı gözetmeksizin (48 erkek, 2 kadın) 50 olguya FISH analizi yapıldı. Bu testin denatürasyon ve hibridizasyonu Euro-Lone Hychrome cihazı ile yapılırken, sonuçlar Olympus BX-51 mikroskopuyla analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamız sonucunda, 50 olgudan 8'inde (% 16) EML4-ALK yeniden düzenlenmesi saptandı. Pozitif olguların yaşları 48 ile 74 arasında değişmektedir. Pozitif olgular arasında; 40 yıldır sigara içen 4 olgu (% 50) , 20 yıl ile 30 yıl arası sigara içen 1 olgu (%12,5) ve hiç sigara içmeyen 2 olgu (%25) bulunmaktadır. Pozitif olguların %75'inde metastaz gözlenirken, %50'sinin aile öyküsünde kanser vakası saptanmıştır.

Sonuç: KHDAK'de incelenen moleküler ajanların başında EML4-ALK füzyon geni bulunmaktadır. FISH yöntemi sonucunda EML4-ALK pozitifliği bulunan hastalarda, ALK kinaz inhibitörleriyle uygulanan tümör hedefli tedavilerdeki başarı oranı kemoteraplere

oranla 3 kat daha fazladır. Çalışmamızda, bu yöntemden elde edilen bilgilerin ALK kinaz inhibitörleri ile hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi için gösterge oluşturduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, EML4-ALK, FISH



ABSTRACT

Determination of ALK Gene Rearrangement with FISH Method in Non Small Cell Lung Carcinoma

Objective: Lung cancer, the most common type of carcinoma, due to long-term tobacco usage is the leading cause of cancer deaths in the World. Genetic factors that cause lung cancer are the oncogenes and tumor suppressor genes underlying carcinogenesis. The ALK gene is a transmembrane protein with tyrosine kinase activity. As a result of inversion of ALK gene with EML4 gene, EML4-ALK complex occurs. EML4-ALK complex is continuously active which results in continuous cell proliferation. FISH is known as 'gold standard' method in detection of EML4-ALK fusion gene, which mostly seen in adenocarcinoma. Success rates of treatment with tyrosine kinase inhibitors after detection of this complex is high. In our study we aimed to underly the outcomes of detection of EML4-ALK gene rearrangement in our clinics.

Method: In our study, we selected and analysed 50 cases (48 males, 2 females) with FISH method which are diagnosed as non-small cell lung carcinoma. The denaturation and hybridization of this test were performed with the Euro-Lone Hychrome instrument and the results were analyzed with the Olympus BX-51 microscope.

Results: As a result of our study, EML4-ALK rearrangement was detected in 8 of 50 (16%) cases. Positive cases are between 48 and 74 years old. Among positive cases; 4 cases (50%) who smoked for 40 years, 1 case (12.5%) who smoked between 20 years and 30 years and 2 cases (25%) who never smoked. %75 of positive cases have metastasis and %50 of positive cases have positive familial history.

Conclusions: EML4-ALK fusion gene is at the head of molecular agents examined in NSCLC. In patients with EML4-ALK positivity as a result of FISH, the success rate of tumor-targeted therapies administered with ALK kinase inhibitors is 3 times higher than chemotherapy. We think the information obtained from this method may be used an

indicator for the development of targeted therapies with ALK kinase inhibitor.

Key words: Non-small cell lung cancer, EML4-ALK, FISH



TEŞEKKÜR

Başta, genetik alanındaki çalışma ve eğitim hayatım süresince kendisinden çok şey öğrendiğim, bilimsel konulardaki engin bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam **Yrd. Doç. Dr. Naci ÇİNE'** ye;

Çalışmamın her safhasında ilgi, bilgi ve tecrübesiyle katkıda bulunan, büyük bir özenle önerilerini benimle paylaşan, üzerimdeki emekleri için danışman hocam **Yrd. Doç. Dr. Esen GÜMÜŞLÜ'**ye;

Çalışmamızın analiz kısmını birlikte yürüttüğümüz ve her türlü bilgiyi benimle paylaşan değerli hocam **Yrd. Doç. Dr. Bora GÜREL'**e ve katkılarından dolayı **Patoloji ve Onkoloji Bilim Dalları'na**;

Çalışma hayatım boyunca sevgi, hoşgörü ve destekleriyle hep yanımda olan değerli arkadaşlarım başta bölüm sorumlumuz **Tuba ÜNAL** olmak üzere **Biyolog Seda REKA**, **Biyolog Gülhan DEMİR** ve tüm sitogenetik ekibine;

Ayrıca, bu kıymetli ama bir o kadar zorlu ve yorucu dönemde, göstermiş olduğu sabır ve desteği için sevgili **Ali YURDAKUL'** a;

Bana varlığı ile destek olan sevgili arkadaşlarım **Şeyma ORTA**, **Senem ASLANBAŞ** ve **Merve ÖZTÜRK'**e

Hayatım boyunca hep yanımda olan, beni sevgi hoşgörü ile büyüten, attığım her adımda beni destekleyen, her zaman minnettar olduğum başta annem **Mevlûde SEYMEN** ve babam **Zeki SEYMEN** olmak üzere tüm aileme,

Adını yazmayı unuttuğum ve hayatımın bu aşamasına gelmemde payı olan herkese, sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Nimet SEYMEN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÇİZİMLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1-GİRİŞ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser	3
2.2. Kanser Hücrelerinin Özellikleri	5
2.3. Kanser Genetiği	6
2.4. Kanser Oluşumunda Etkili Genler	7
2.4.1. Onkogenler	7
2.4.1.1. <i>Protoonkogenler</i>	8
2.4.1.2. <i>Protoonkogenlerin onkogenlere dönüşüm mekanizmaları</i>	8
2.4.1.2.1. <i>Nokta mutasyonları</i>	8
2.4.1.2.2. <i>Gen amplifikasyonları</i>	9
2.4.1.2.3. <i>Kromozom yeniden düzenlenmeleri</i>	9
2.4.2. Tümör Süpresör Genler	10
2.4.2.1. <i>Çift vuruş hipotezi</i>	11
2.5. Solunum Sistemi	11
2.5.1. Akciğerler	12
2.5.2. Lenf Nodları	14
2.6. Akciğer Kanseri	17
2.6.1. Epidemiyolojisi	17
2.6.2. Etiyolojisi	18
2.6.3. Klinik	21
2.6.4. Akciğer Kanseri Sınıflaması	25
2.6.5. Akciğer Kanseri Evrelendirmesi	29
2.6.6. Akciğer Kanseri Tanı Yöntemleri	36
2.6.6.1. <i>Akciğer kanserinde noninvaziv tanı yöntemleri</i>	37
2.6.6.2. <i>Akciğer kanserinde invaziv tanı yöntemleri</i>	41
2.6.7. Akciğer Kanserinde Tedavi Yöntemleri	42
2.6.8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nde Görülen Mutasyon Tipleri	48
2.7. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)	49
2.8. Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK)	51
2.8.1. EML4-ALK Yeniden Düzenlenmesi	52
2.8.2. EML4-ALK Füzyon Proteininin İnhibitörleri	54
2.8.3. ALK Geninin Yeniden Düzenlenmesi (EML4-ALK)'ni Tespit Etme Yöntemleri	55

2.9. Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) Yöntemi	57
2.9.1. FISH Yönteminde Kullanılan Problar ve Filtreler	58
2.9.2. FISH Yönteminin Temel Basamakları	58
3-GEREÇLER VE YÖNTEMLER	60
3.1. Yöntemler	60
3.1.1. Cytocell Protokolü ile FISH Yöntemi	60
3.1.2. Zytovision Protokolü ile FISH Yöntemi	62
3.1.3. Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) Yönteminde Kullanılan Malzemeler	64
4-BULGULAR	68
5-TARTIŞMA	72
6-SONUÇ VE ÖNERİLER	78
KAYNAKLAR DİZİNİ	80
ÖZGEÇMİŞ	85



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ADH: Antidiüretik Hormon

AJCC: Amerikan Kanser Birliği

ALCL: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ATS: Amerikan Toraks Derneği

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DAPI: 4',6'-diamino-2-fenilindol

DNA: Deoksi Ribonükleik Asit

EGFR: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

EML4: Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4

ERK: Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenmiş Kinaz

ERS: Avrupa Solunum Derneği

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FDG: Florodeoksiglukoz

FFOB: Fleksibl Fiberoptik Bronkoskobi

FFPE: Formalin-Fixed Paraffin-Embedded

FOB: Fleksibl Bronkoskobi

GDP: Guanozin Difosfat

GTP: Guanozin Trifosfat

HSR: Homojen Boyanan Bölgeler

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu

IASLC: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu

IHK: İmmünohistokimya

JAK: Janus Activated Kinase

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

LAP: Lenfadenopati

LDLa: Low-density lipoprotein class A

MAM: Meprin, A5 protein ve resptör protein tyrosine phosohatase mu

MAPK: Mitojen ile Aktifleştirilmiş Protein Kinaz

MET: Mesenchymalepithelial Transition Growth Factor

MK: Midkine

NaCl: Sodyum Klorür

NaOH: Sodyum hidroksit

NPM: Nukleophosmin

PAAG: Postero-Anterior Akciğer Grafisi

PAH: Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PFS: Progresyonsuz Sağ Kalım

PLC: Phospholipase C

PTH: Paratiroid Hormon

PTN: Pleiotrofin

RAS: Arg-Ala-Ser

RB: Retinoblastom

RB: Rijid Bronkoskopi

RNA: Ribonükleik Asit

ROS: Reaktif Oksijen Türevleri

RT PCR: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RB: Retinoblastom

SPN: Soliter Pulmoner Nodülleri

SSC: NaCl7 Trisodyum Sitrat

STAT: Sinyal Transdüktörü ve Transkripsiyon Aktivatörü

TBB: Transbronşiyal Biyopsi

TBİA: Transbronşiyal İğne Aspirasyonu

TK: Tirozin Kinaz

TKI: Tirozin kinaz inhibitör

TNM: Tümör Node Metastaz

TSG: Tümör Süpressör Gen

TTİİA: Transtorasik İğne Aspirasyonu

TUIK: Türkiye İstatistik Kurumu

UICC: Uluslararası Kanser Mücadele Birliği

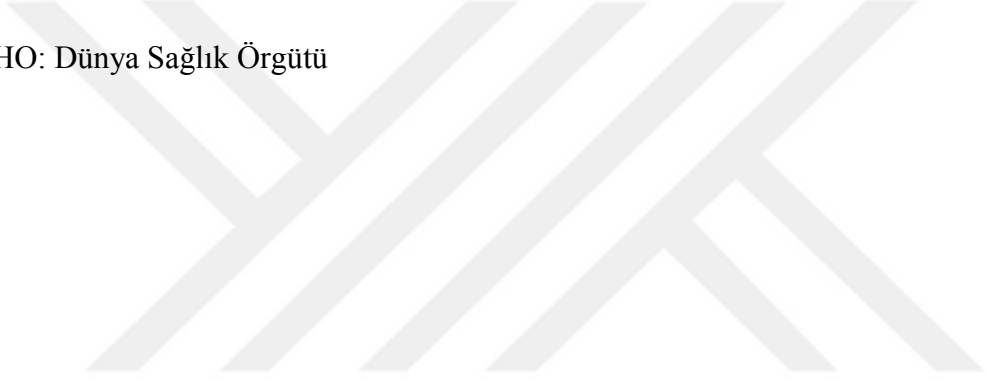
USG: Ultrasonografik Görüntüleme

VALG: Veterans Administration Lung Cancer Group

VATS: Video Eşliğinde Torasik Cerrahi

VCS: Vena Kava Superior

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 2.1. Erkeklerde (solda) ve kadınlarda (sağda) en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları	3
Çizim 2.2. Tümörün oluşum mekanizması	6
Çizim 2.3. Kanser oluşumu (İçli ve Akbulut 2005)	7
Çizim 2.4. Akciğerin anatomik yapısı	12
Çizim 2.5. Akciğerin anatomik yapısı 2	13
Çizim 2.6. Lenf nodlarının yapısı	15
Çizim 2.7. Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde (solda) ve kadınlarda (sağda) en sık görülen kanser türleri (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)	17
Çizim 2.8. PET cihazının görüntüsü	39
Çizim 2.9. KHDAK adenokarsinomlarında görülen onkojenik markerlar	48
Çizim 2.10. EGFR ve EML4-ALK sinyal yolağı (Karachaliou, Rosell 2014)	50
Çizim 2.11. ALK geni: N-terminal bölgesinde iki MAM domaini, bir LDA domaini ve bir glycine rich(G-rich) bölgesini içerirken transmembran (TM) segmenti PTK domaini ile ekstraselüler alan ve intraselüler alan arasında bağlantı kurmaktadır (Palmer et al. 2009)	52
Çizim 2.12. EML4-ALK füzyon proteini sonucu aktive olan yolaklar; RAS-MEK-ERK ve PLC- γ ile hücre proliferasyonuna (proliferation), PI3-AKT ile hücre sağkalımına neden olmaktadır (Shaw, Solomon 2011)	53
Çizim 2.13. FISH analizinde EML4-ALK sinyal paterni (Sasaki et al. 2010)	56
Çizim 2.14. ALK tanısı için kullanılan IHK ve FISH algoritması (Paik et al. 2011)	57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Karsinogeneizde rol alan bazı protoonkogenler, kanser ve mutasyon tipleri (Ruddon 2015)	9
Çizelge 2.2. Lenf nodu haritalama sistemi	16
Çizelge 2.3. Akciğer kanserine ait semptomlar ve görülme sıklığı	21
Çizelge 2.4. Metastatik akciğer kanserinde belirtiler	23
Çizelge 2.5. Akciğer kanseriyle ilişkili paraneoplastik sendromlar	24
Çizelge 2.6. Akciğer Kanserinin histopatolojik sınıflaması (WHO 2015)	26
Çizelge 2.7. Akciğer kanseri evreleme türleri	29
Çizelge 2.8. Küçük hücreli akciğer kanserinde evreleme	30
Çizelge 2.9. IASLC tarafından geliştirilen 7. TNM sınıflaması	31
Çizelge 2.10. IASLC tarafından geliştirilen lenf nodu sınıflaması	33
Çizelge 2.11. IASLC tarafından geliştirilen metastaz sınıflaması	33
Çizelge 2.12. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda TNM alt grupları	34
Çizelge 2.13. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde evrelere göre 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları	36
Çizelge 2.14. Onkolojide PET'in kullanım alanları	39
Çizelge 2.15. KHDAK adenokarsinomlarında en sık rastlanan terapötik hedefler	48
Çizelge 3.1. FISH yönteminde kullanılan solüsyonlar	61
Çizelge 3.2. FISH yönteminde kullanılan gereçler	64
Çizelge 4.1. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının klinik özellikleri	68

Çizelge 4.2. KHDAK olguların yaş, evre, tedavi ve fetalite bilgilerine göre dağılımı 70

Çizelge 4.3. ALK pozitif olguların klinik özellikleri 71



1.GİRİŞ

Günümüzde kanser, ölüm nedenlerinin arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Dünyada her yıl 14 milyon kişi kansere yakalanırken, 8,2 milyon kişinin ölümüne sebep olmaktadır. 2030 yılında ise bu rakamın ikiye katlanacağı öngörülmektedir. Sigara ve alkol tüketiminin yanında stres faktörü kanser riskinin arttıran etkenlerin başında gelmektedir.

Dünya’da en çok tanı konulan kanser türlerinin başında 1,8 milyon yeni vaka ile % 13 oranıyla akciğer kanseri gelirken, meme kanseri % 11,9, kolon kanseri % 9,7 oranında görülmektedir. Dünya insidanslarına paralel olarak ülkemizde de kanser vakaları her geçen yıl artmaktadır. 2015 yılında 78 bin kanser vakası tespit edilmiş, 24 bin kişi akciğer kanserinden ölmüştür. Bu vakaların 20 binini erkekler oluştururken 4 bine yakını kadınlarda görülmüştür (TUIK).

Akciğer kanseri, normal akciğer dokusu hücrelerinin kontrolsüz çoğalarak kitle oluşturduğu bir hastalıktır. Tüm dünyada mortalite ve insidans oranı en yüksek kanser türü olan akciğer kanseri, erkeklerde görülen kanser türünün başında gelirken kadınlarda 5. sırada yer almaktadır.

Akciğer kanserine neden olan karsinojenlerin başında % 90 etki oranıyla sigara gelmektedir. Multifaktöriyel bir hastalık olan kanser, ister çevresel ister genetik kaynaklı olsun, karsinogenezi oluşturan genler aynıdır; onkogenler ve tümör süpresör genler. Bu doğrultuda kanser, gen ekspresyonundaki mutasyonlar sonucu oluşan genetik bir hastalıktır.

Akciğer kanserinin % 80-85’ini KHDAK oluşturmaktadır. Bu alt tipte adenokarsinom % 35-40 oranıyla en sık rastlanan kanser tipidir. Akciğer adenokarsinomlarında anaplastik lenfoma kinaz (ALK) tümör odaklı tedavide çalışılan terapötik hedef molekülüdür. Bir tirozin kinaz inhibitörü (TKI) olan ALK, ilk olarak büyük hücreli lenfomada kimerik bir protein (nukleophosmin-anaplastik lenfoma kinaz/NPM-ALK) şeklinde görülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda ise Echinoderm microtubule-associated protein-like4- anaplastik lenfoma kinaz (EML4-ALK) füzyon geni tespit edilmiştir (Soda ve diğ. 2007).

ALK yeniden düzenlenmesi (EML4-ALK) akciğer adenokarsinomlarında % 3-7 oranında görülmektedir. Bu yeni oluşan proteinin kontrolsüz aktivasyonu sonucunda, hücre proliferasyonu, yaşam süresi ve apoptozis üzerinde sürekli bir impulsa neden olarak karsinogeneze katkıda bulunmaktadır. ALK inhibitörleri ile gerçekleştirilen tümör hedefli tedavilerde, progresyonsuz sağkalım ve kaliteli yaşam süreci elde edilmiştir. Bu terapötik hedefli mutasyonu tespit etmede kullanılan en önemli yöntem FISH (Floresan In Situ Hybridization)'dir (Shackelford ve diğ. 2014).

Çalışmamızda, histopatolojik olarak incelenerek “küçük hücreli dışı akciğer kanseri” tanısı almış, cinsiyet farkı gözetmeksizin, 50 hasta incelemeye alınmıştır. Hastalara ait kanser dokusu içeren, formalin fikse-parafine gömülü (FFPE) 5'er mikronluk (μ) kesitler pozitif şarjlı lamlara fikse edilerek bölümümüze gönderilmiştir. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara kullanımlarının olup olmaması, aile öyküleri, evreleri ve histopatolojik bulguları hasta dosyalarından temin edilmiştir. ALK yeniden düzenlenmesini (EML4-ALK) saptamak için uygun prob ve kitlerle FISH testi çalışılmış ve BX51 floresan mikroskobuyla analiz edilmiştir.

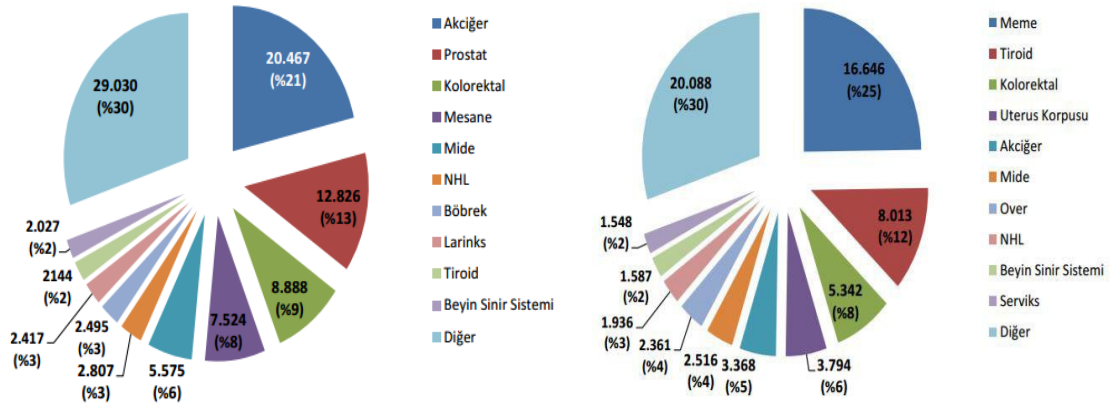
Gerçekleştirdiğimiz çalışmayla elde edilen verilerin hastalık tanısındaki önemini araştırmak, akciğer kanserleri için geliştirilecek hedefe yönelik tedavilere gösterge oluşturmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Genel anlamda vücudumuzun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalımı olarak adlandırılan kanser, dünya genelinde en kompleks ve ölümcül hastalıkların başında gelmektedir. Kanser tarihi M.Ö. 400 yılına dayanmaktadır. Hipokrat, meme tümöründe gözlenen uzun ve şişkin damarlara yengecin bacaklarına benzetmesinden dolayı Yunanca yengeç anlamına gelen '*karkinoma*' adını vermiştir. Daha sonra Latince '*cancer*' olarak adlandırılmıştır (Varmus ve diğ. 1993).

Her yaşta ortaya çıkabilen kanser genellikle yaşlılık hastalığı olarak kabul edilmektedir. En yaygın kanser türleri ortalama 67 yaş civarında ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda az görülmesine rağmen 1-14 yaş arasındaki en önemli ölüm sebebi lösemidir. Dünya üzerinde kanser kayıtçılığı yapan 184 ülkenin ve 28 kanser tipinin güncel tahminlerini yürüten GLOBOCAN verilerine göre, 2015 yılında dünya genelinde tanımlanan 14,1 milyon kanser vakalarından 8.8 milyon kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Ayrıca 5 yıl içinde kanser tanısı alan ve hayatına devam eden toplam 32,6 milyon hasta bulunmaktadır.



Çizim 2.1. Erkeklerde (solda) ve kadınlarda (sağda) en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları

Ölüm oranı en yüksek kanser türleri şunlardır:

- 1- Akciğer kanseri (Yılda 1.59 milyon ölüm)
- 2- Karaciğer kanseri (Yılda 745 bin ölüm)
- 3- Mide kanseri (Yılda 743 bin ölüm)
- 4- Kolorektal kanser (Yılda 694 bin ölüm)
- 5- Meme kanseri (Yılda 521 bin ölüm)

Ülkemizdeki kanser insidansı ise gelişmiş dünya ülkelerine göre daha düşüktür. 2013 yılı istatistiklerine göre ülkemizde her yıl 103.070 erkek ve 71.223 kadın kansere yakalanmaktadır. Erkeklerde en sık görülen kanser türü akciğer kanseri ve prostat kanseridir ve direkt türün ürünlerine atfedilen vaka sayısı 30. 779'dur. Kadınlarda ise 5. sırada yer almaktadır.

Her hücrenin belirli bir yaşamsal süreci vardır. Hücre gelişimi, farklılaşması, yaşlanması ve ölümüyle sonuçlanan bu mitotik döngüde çoğalan hücreler ile işlevini kaybedip ölen hücreler arasında bir denge vardır. Her hücrenin çekirdeğinde yer alan mikroskobik iplikçik olarak da adlandırılan DNA'lar hücrenin ve organizmanın genetik bilgisinin saklandığı yerdir ve hücrenin normal fonksiyonlarını gerçekleştirmekle görevlidir. Çeşitli somatik ya da epigenetik mutasyonlar sonucunda hücrelerin DNA'sında onarılamaz hasarlar meydana gelmektedir. Bu hasar neticesinde apoptozise uğramayan ve anormal bir şekilde çoğalmaya devam eden hücreler o bölgede kitle (tümör) oluşturarak karsinogeneze neden olmaktadır (İçli ve Akbulut 2005).

Kanserin gelişim ve oluşum süreci "**Karsinogenez**" olarak adlandırılmaktadır. Bir hücrenin transforme olması yani kansere dönüşmesi çeşitli karsinojenler sonucunda oluşmaktadır. Kansere neden olan bu karsinojenler çevresel (sigara, kimyasallar, radyasyon, virüsler vs.) veya genetik (germ hücreleri aracılığıyla) kökenli olabilmektedir (Hodgson and Maher 1993). Karsinojenler aynı zamanda mutajendirler, Yani, hücrenin genetik materyaline girerek kansere neden olan mutasyonları meydana getirmektedirler. Sonuç olarak karsinojenlere maruz kalan tek bir hücre, gelişimsel süreç sonucunda tümör oluşumuna sebep olabilmektedir (Cooper ve diğ. 2006).

2.2. Kanser Hücrelerinin Özellikleri

Kanser daha çok bir kitle ya da tümör oluşumuna yol açtığını bildiğimiz kontrolsüz hücre proliferasyonu ile karakterize edilen neoplazinin daha kesin formlarını tanımlamak için kullanılır. Neoplazi “normal dokuları aşan, onlarla koordine olmayan ve değişime yol açan uyarıyı durduktan sonra bile aşırı büyümeye devam eden anormal bir doku kütlesi” olarak tanımlanmıştır. Neoplazmlar genel olarak “tümör” adıyla bilinir (Kumar ve ark., 2003). Kanser, vücutta bölünebilen hücrelerden oluşan tüm dokularda hücrelerin sürekli ve kontrolsüz çoğalmasıyla meydana gelmektedir. Buna karşılık aynı oranda hücre ölümleri (apoptozis) meydana gelmediği için kanser hücreleri birikme özelliği göstererek kitleleri (tümör) oluşturmaktadır. Ortam koşulları değişen tümörün besin ve oksijen miktarı azaldığında proliferasyonu çevredeki dokular tarafından engellenebilmektedir. Sağlıklı hücreler hücre-hücre temasında hareketi ve çoğalmayı sonlandırmaktadırlar. Fakat çoğalmayı inhibe eden bu teması duyarsız olan ve farklı koşullara iyi adapte olabilen kanser hücreleri çoğalmaya devam ederek baskın duruma geçmektedirler. Kanser hücrelerinin proliferasyonu devam ettiği sürece ortaya çıkan mutasyonlar kanser hücrelerine yeni avantajlar sağlamaktadırlar.

İlerlemiş kanserler değişken sitolojik görünüm sergilemektedirler. Genellikle morfolojileri normal hücrelerden farklıdır. Anormal sayı ve boyda nükleus içeren hücreler bir arada bulunabilmektedir. Biriken bu tümör hücreleri diğer dokulara invazyon yapabilir veya kan ve lenf damarları aracılığıyla diğer organlara metastaz yaparak onların da yapılarını bozabilmektedirler. Oluşan tümörlerin yapıları, morfolojileri ve büyüme hızları normal dokulardan farklıdır. İlerlemiş kanser hücrelerinin nükleuslarının sayılarında ve stoplazmaya oranlarında artış gözlenmektedir. İnvaziv ve metastatik özellik gösteren bu tümörlerin bölünerek çoğalma hızları diğer dokulardan daha fazladır. Tümör hücreleri telomeraz enziminin ekspresyonu sonucunda sınırsız replikasyon yeteneğine sahiptirler. Bu anormal sağ kalım sonucunda tümör hücrelerinin sınırsız çoğalması mümkün olmaktadır.

Tümörü oluşturan bu neoplastik kitlenin kanseröz özelliği gösterebilmesi için malign (kötü huylu) olması gerekmektedir. Malign tümörler anaplastik özellik göstermektedirler. Yani, köken aldıkları dokunun hücrelerine oranla daha az farklılaşmış hücrelerden meydana gelmektedirler. Dismorfik ve sert yapıda olan malign tümörler hızlı büyümektedirler. Bu tümörlerin özellikleri şöyledir; kontrolsüz büyümeler (proliferasyon), komşu dokulara istila ederler (invazyon) veya diğer organlara kan veya lenf yoluyla

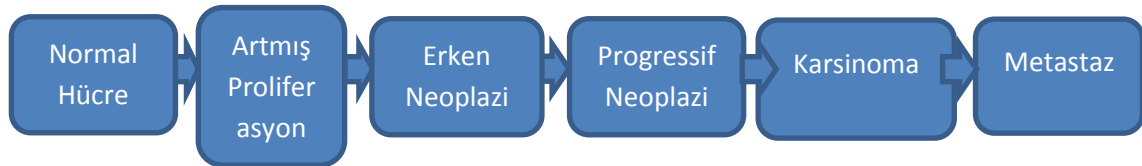
yayırlar (metastaz) ve gittikleri yerde tümör kolonileri oluşturarak büyümeye devam ederler. Bunun yanında tümör hücrelerinin kontrolsüz çoğalımı belirli bir bölgede kalıyorsa beningn (iyi huylu) olarak adlandırılırlar. Beningn tümörler genellikle yuvarlak, düzenli hücre sınırına sahip ve kolayca hareket edebilen kapsüllü kitlelerdir. Çevre dokulara iterek gelişir fakat dokuların içine girip istila etmezler. Bu tümörler kapsülleriyle birlikte rezeke edilirlerse yeniden aynı yerde nüks etmezler (Nussbaum ve diğ. 2005).

Vücutta ilk ortaya çıkan malign tümörlere primer tümör denirken, metastaz sonucu ortaya çıkanlara ise sekonder tümör denir. Kanserin (malign tümörlerin) yerleşim yerine, doku tipine ve histolojik yapısına göre üç tipi mevcuttur:

- Karsinomalar; epitelyal kaynaklı olanlar,
- Sarkomalar; mezenşimal dokulardan kaynaklananlar,
- Hematopoetik ve lenfoid malignensiler; kan ve lenfatik sistem boyunca yayılanlardır.

2.3. Kanser Genetiği

Kanser, hücrelerin bölünmek için sahip oldukları kontrol mekanizmalarını kaybettikleri bir durumdur. Bu mekanizmaların yazılımlarının bulunduğu genetik kodun zarar görmesi halinde bu kontrolsüzlük meydana gelebilmektedir. Kanseri hücrelerde oluşan genetik bozukluklar hücrenin sahip olduğu genomda farklı organizasyon düzeylerinde gerçekleşmektedir. Bu doğrultuda kanser, herediter özellikte olup olmadığına bakılmaksızın, gen ekspresyonundaki mutasyonlar sonucu oluşan genetik bir hastalıktır. Tek bir hücrede transforme olan (kansere dönüşen) ve daha sonra bölünerek kanser gelişimine yol açan neoplaziler, hücresel proliferasyon ve hücresel yok oluş arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşmaktadır. Prolifere olan hücreler, hücre siklusuna girmekte ve mitozu uğrayarak hızla çoğalmaktadırlar (Nussbaum ve diğ. 2005).



Çizim 2.2. Tümörün oluşum mekanizması

2.4. Kanser Oluşumunda Etkili Genler

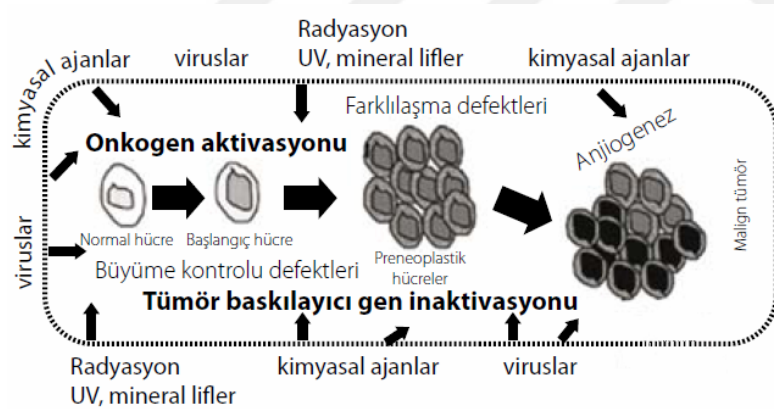
Kanserle ilişkili mutasyonların büyük çoğunluğu, sigara, radyasyon, kimyasal madde gibi dış etkenlerden kaynaklı edinsel yolla oluşurken, germ hücreleri aracılığıyla kalıtsal yolla da aktarılmaktadır. Hangi yolla oluşursa oluşsun karsinogeneze aynı genler neden olmaktadır. Hücre büyüme ve farklılaşmasını etkileyerek karsinogeneze neden olan bu genler 2 grupta toplanmaktadır:

1-Onkogenler (proto-onkogenler)

2-Tümör süpresör genler

2.4.1. Onkogenler

Onkojenik virüslerin izolasyonundan elde edilen Onkogenler, hücrenin malignitesinin artmasına yol açan proteinlerin üretiminden sorumlu genlerdir. Malign transformasyonu gerçekleştirebilecek hücresel boyutta dominant etkiye sahiptirler. Hücre büyümesi ve çoğalmasında rol olan proto-onkogenlerin mutan (aktif) halini oluşturmaktadırlar.



Çizim 2.3. Kanser oluşumu (İçli ve Akbulut, 2005)

Onkogenler, sentezledikleri ürünlerin fonksiyonlarına göre çeşitli gruplara ayrılırlar. Büyüme faktörü (sis geni), tirozin kinaz aktivitesi gösteren (src geni), DNA bağlayıcı (myc geni), RNA bağlayıcı (mil geni), Guanin bağlayıcı (ras geni) vb.

2.4.1.1. Protoonkogenler

Protoonkogenler; hücrel farklılaşma, hücre proliferasyonu ve apoptoz için aldıkları sinyalleri hücre membranından başlayıp çekirdeğe kadar ilettikleri sinyal mekanizmasında görev alırlar. Protoonkogenlerin işlevsel mekanizmaları;

1-Hücre içi sinyal iletiminde görevli proteinleri

2-Transkripsiyon faktörleri

3-Büyüme faktörleri ve reseptörleri

4-Apoptozisin baskılanmasında görev alan proteinleri

5-Kromotinin modifiye edilmesinde görevli proteinleri kodlayarak gerçekleşmektedir (Jacobson ve diğ. 1999).

Gen amplifikasyonu, kromozom translokasyonları, nokta mutasyonları, yeniden düzenlenme gibi mutatik nedenler sonucu aktif hale gelerek onkogenleri oluştururlar.

2.4.1.2. Protoonkogenlerin onkogenlere dönüşüm mekanizmaları

2.4.1.2.1. Nokta mutasyonları

Onkogenin oluşum mekanizmalarına neden olan mutasyonların başında gelmektedirler. DNA üzerindeki tek bir bazın değişmesi sonucu oluşan mutasyonlardır. Bu değişim bir bazın eksilmesi (delesyon), bir bazın eklenmesi (insersiyon) veya çerçeve kayması şeklinde meydana gelebilmektedir. Bu mutasyon genin sessiz bölgesinde oluşmuşsa hücrenin fonksiyonunu etkilemez. Protoonkogenlerin ürettiği proteinlerin fonksiyonel bölgelerinde bu mutasyonun oluşumu onkogen mekanizmasını aktif hale getirmektedir.

Nokta mutasyonları daha çok hücre proliferasyonunda rol oynayan Ras ailesinde görülmektedir. K-Ras, H-Ras ve N-Ras formlarından oluşan Ras ailesinin en sık görülen mutasyon tipi K-Ras'tır. Ras proteini, uyarıcı etkenlerin olduğu durumlarda GTP'ye bağlanıp aktif hale gelerek ilgili uyarıcı sinyalleri nükleusa iletir, sinyal kesildiğinde ise GTP GDP'ye indirgenerek dinlenir duruma geçmektedir. Fakat Ras proteinin kodonlarında çıkan nokta mutasyonları sonucunda sinyal iletimi kesilmesine rağmen Ras proteini dinlenir duruma geçemez ve sinyal yolu devamlı açık kalmaktadır (Nussbaum et al. 2005).

2.4.1.2.2. *Gen amplifikasyonları*

Onkogeneze neden olan mekanizmalardan bir diğeri de gen amplifikasyonudur. Genomun bir parçasının multipl kopyalarının oluşması olarak bilinen gen amplifikasyonu, homojen olarak boyanan bölgeler (HSR) ve küçük ek kromozomlar; double minutes (DM) şeklinde görülmektedirler. Amplifiye olan bu bölgelerdeki genler, hücre proliferasyonunda veya apoptoziste veyahut her iki mekanizmada görev alırlar. DM ve HSR'lerin varlığı, genin birkaç binden fazla kopya sayısında genomik DNA bölgeleri içerdiğini gösterir. Hücre büyümesi için seçici bir avantaj sağlayan amplifikasyon genlerin ekspresyonunun artmasına yol açmaktadır. Gen amplifikasyonu, hücredeki onkogen kopya sayısını birkaç kattan birkaç yüz kata kadar arttırabilmekte ve normal hücrelere göre tümör hücrelerinde daha sık gözlenmektedir. Onkogen amplifikasyonları, tümörün hızlı gelişimine ve malign yapısının artmasına yok açarak pek çok tümörün prognozunda rol oynamaktadır (Kufe ve diğ. 2003).

Gen amplifikasyonunun görüldüğü genlerin başında Myc ailesi gelmektedir. Hücre büyümesi ve farklılaşmasında etkili olan bu proteinler, DNA sentezinin başlamasında görev alırlar. Myc proteininde gerçekleşen amplifikasyon sonucunda hücrede kontrolsüz büyüme görülmektedir.

2.4.1.2.3. *Kromozom yeniden düzenlenmeleri*

Bazı protoonkogenler, protein kodlayan bölgelerinde translokasyon şeklinde görülen kromozomal mutasyon sonucu onkogenlere dönüşmektedirler. En sık rastlanan formu Kronik Myeloid Lösemi' de (KML) görülen 9. Ve 22. Kromozomlar arasındaki translokasyondur. Philadelphia kromozomu olarak bilinen 22. Kromozomun uzun kolu (BCR geni) ile 9. Kromozomun uzun kolu (ABL geni) arasında gerçekleşen füzyon sonucunda yeni bir kimerik gen oluşmaktadır. Bu kimerik gen tarafından kodlanan protein trozin kinaz aktivitesini arttırarak kronik myeloid lösemiye neden olmaktadır.

Çizelge 2.1. Karsinogenezde rol alan bazı protoonkogenler, kanser ve mutasyon tipleri (Ruddon 2015)

Proto-onkogen	Kanser Tipi	Mutasyon Tipi
Abl	KML	Translokasyon

Çizelge 2.1. Karsinogenezde rol alan bazı protoonkogenler, kanser ve mutasyon tipleri (Ruddon 2015) (devam)

Myc	Burkitt lenfoma	Translokasyon
L-myc	Akciğer karsinomu	Amplifikasyon
N-myc	Nöroblastoma, KHAK	Amplifikasyon
erbB-1	Skvamöz hücreli karsinom	Amplifikasyon
K-RAS	AML	Nokta mutasyonu
N-RAS	Tiroid karsinomu	Nokta mutasyonu
H-RAS	Kolon, akciğer, pankreas karsinomu	Nokta mutasyonu
RET	Tiroid karsinomu	Yeniden düzenlenme

2.4.2. Tümör Süpresör Genler

Anti-onkogenler olarak da adlandırılan aktif tümör süpresör genleri, hücre proliferasyonunu kontrol altında tutarak gereğinden fazla hücre çoğalmasını engellemektedirler. Tümör süpresör genler 2 şekilde etki ederler. Bazıları (APC ve VHL gibi genler) hücre siklusunun denetlenmesi ile hücre proliferasyonunda doğrudan etkili oldukları için ‘gatekeepers’ yani ‘kapıcı’ olarak adlandırılmaktadırlar. Bu iki özellik de 17. kromozomun p53 geninde bulunmaktadır. P53 geni transkripsiyon aktivatörü ve apoptozis başlatıcı olarak görev yapmaktadır. Hücre döngüsünün normal seyrinde DNA hasarı meydana geldiği zaman p53 geni hücre siklusunu G1 fazında inhibe ederek DNA tamiri için gerekli zamanı hücreye kazandırır. Fakat bu genin baskılanması sonucu hücre siklusunun kontrolsüz olarak çoğalmasıyla DNA hasarı birikmekte ve hücreyi kansere sürüklemektedir. Diğer genler (BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2 gibi genler) DNA hasarını tamir etmede ve mutasyonları önleyerek genomik bütünlüğü sürdürmede etkili oldukları için ‘caretakers’ yani ‘bekçi’ olarak adlandırılırlar. Bu genin işlevini kaybetmesi sonucu genom boyunca mutasyonlar meydana gelebilmektedir (Nussbaum ve diğ. 2005).

2.4.2.1. Çift vuruş hipotezi

Tümör süpresör genler çeşitli mutatik nedenlerle (Kromozomal translokasyonlar, delesyon, nokta mutasyonları gibi) inaktif duruma geçerek hücre üzerindeki baskısını kaybeder ve hücre proliferasyonunu denetleyemez hale gelmektedirler. TSG (tümör süpresör genleri) karsinogenezde resesif rol oynamaktadır. Yani ancak her iki allelin de kaybolmasıyla inaktif hale geçebilmekte ve kansere oluşumuna neden olabilmektedirler. Bu olay Alfred Knudson'un 'Two-Hit' 'çift vuruş' hipoteziyle açıklanmaktadır. Herediter (kalıtsal) kanser formlarında germline mutasyon (kalıtsal özellik gösteren) açısından heterozigot olan yani allellerinin birinde kanser geni bulduran bir bireyin ikinci bir somatik mutasyona (sporadik; kalıtsal özellik göstermeyen) uğramasıyla her iki allelinde kaybı neticesinde tümör oluşumu gözlenmektedir. Bu inaktivasyon hem germline hem de sporadik kanser türlerinde görülebilmektedir. Aralarındaki fark ise germline kanserde, kanser geninin germ hücrelerinden kaynaklı olması ve dolayısıyla tüm vücut hücrelerinde bulundurması neticesiyle vuruşlardan ilki zaten mevcuttur. TSG geninin inaktivasyonu yani tümör oluşumu için diğer allelin kaybı (ikinci vuruş) yeterli olacaktır. Sporadik kanserde ise tümör oluşumu için doğumdan sonra aynı hücrede peş peşe iki vuruş olmak zorundadır.

Çift vuruş hipotezi ilk kez 'Retinoblastoma' gibi hem herediter hem sporadik formda olan kanser türlerini açıklamak için kullanılmıştır. Daha sonra bu hipotez ailesel kanser türlerini açıklamak için de kullanılmaya başlamıştır. Çocukluk çağında görülen bir tümör olan retinoblastomanın %40'ı herediter kaynaklıdır. Yani retinoblastoma lokusunda (RB1) bir mutant allele sahiptir. Herhangi bir somatik mutasyon sonucu tümör gelişimi oluşmaktadır. Retinoblastomaların %60'ı ise sporadik formdadır. Bu formda RB1 lokusunun her iki allelin de somatik mutasyona uğraması sonucu inaktivasyon gerçekleşir (Nussbaum ve diğ. 2005).

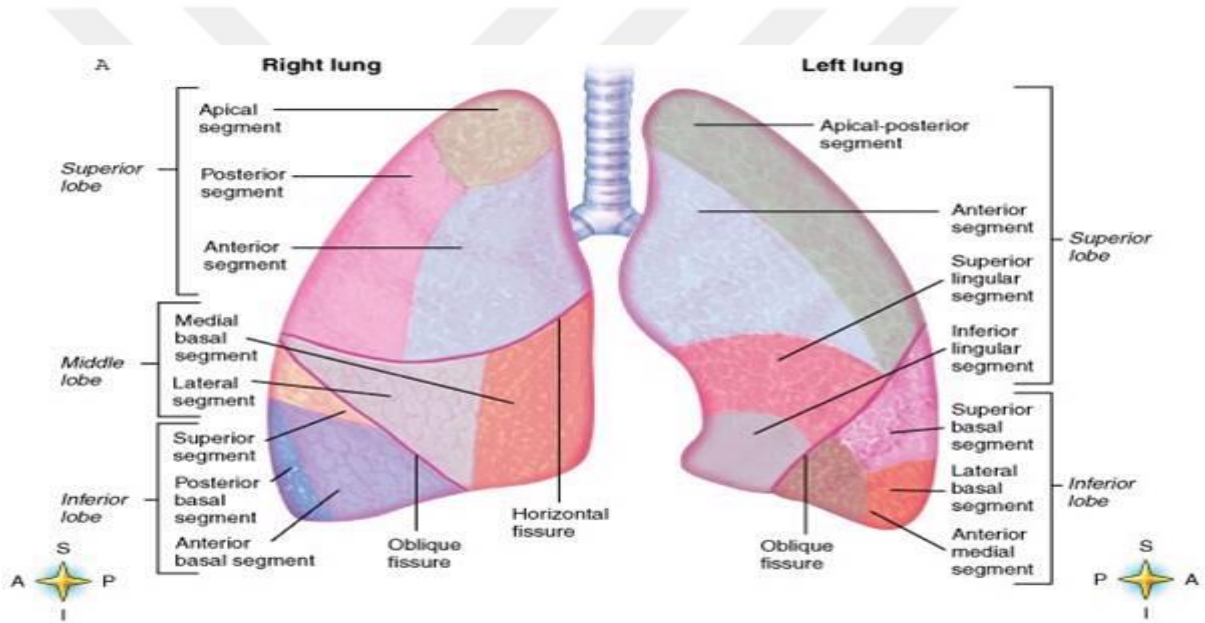
2.5. Solunum Sistemi

Solunum sistemi, nefes almanıza yardımcı olan organlardan ve dokulardan oluşmaktadır. Bu sistemin ana kısımları hava yolları, akciğerler ve bağlı kan damarları ve nefes almasını sağlayan kaslardır.

2.5.1. Akciğerler

Solunum sisteminin temel organı olan akciğerler, inhale edilen havayı pulmoner kapillerdeki venöz kanın yanına taşıyıp kanın oksijenlenmesini sağlamaktadırlar. Akciğerler süngerimsi ve elastik yapısıyla göğüs boşluğunda en büyük yeri işgal ederler. Plevral kese içinde bulunan akciğerler, birbirinden mediastinum ile ayrılırken karın organlarından diyafragma ile ayrılmaktadırlar.

Akciğerler göğüs boşluğunda mediastinumun her iki tarafında bulunurlar. Sağ akciğer oblik (majör) ve horizontal (minör) fissürle ayrılıp, üst, orta ve alt lob olmak üzere üç lobdan oluşur. Sol akciğer ise oblik fissürle ayrılarak 2 lobdan oluşur (Leonhardt et al. 1986).



Çizim 2.4. Akciğerin anatomik yapısı

Bu loblar sağ akciğerde:

Üst lob; apikal, posterior, anterior segmente ayrılır.

Orta lob; medial bazal, lateral segmente ayrılır.

Alt lob ise superior, anterior bazal, posterior bazal segmentlere ayrılmaktadır.

Sol akciğerde:

Üst lob; apikal-posterior, anterior, superior lingular, inferior lingular segmente ayrılmaktadır.

Alt lob; superior bazal, lateral bazal, anterior medial segmentlere ayrılmaktadır.

Akciğeri saran kostal, mediastinal ve diyafragmatik olarak üç yüz bulunmaktadır.

-Kostal yüz; sternum, kemik kosta ve kıkırdak kostalara komşudur.

-Mediastinal yüz; akciğer hilusunu içeren ve medialde mediastinum ve posteriorda vertebra yanları ile komşudur.

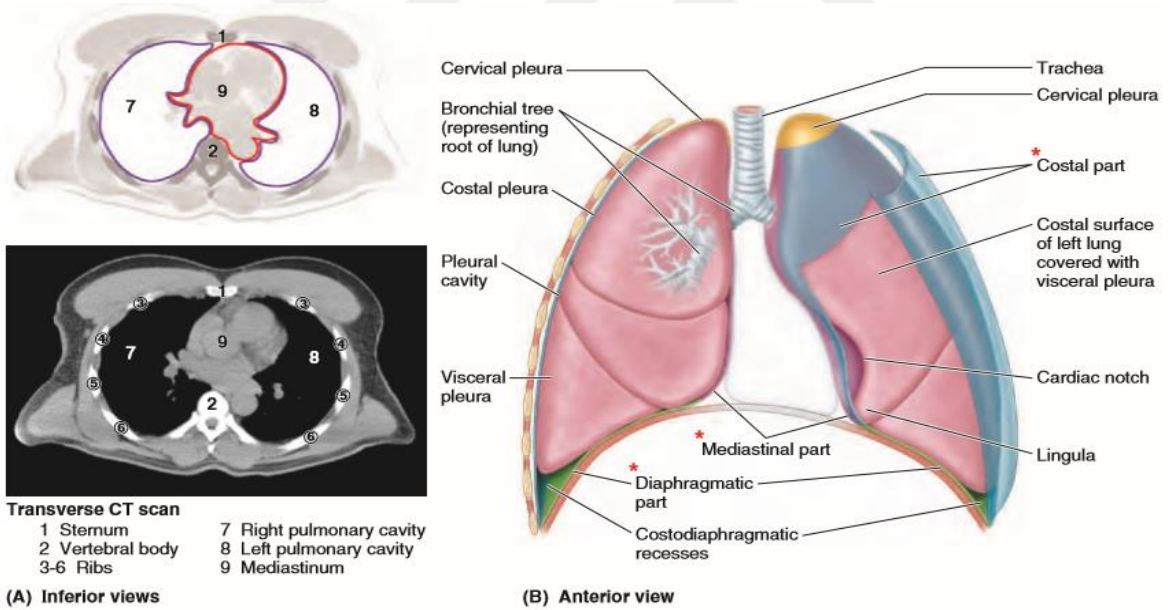
-Diyafragmatik yüz ise diyaframın konveks kubbesinde yer alır.

Akciğerlerin anatomik yapısı bir taban, bir tepe ve kenarlardan (anterior, inferior, posterior) oluşmaktadır.

-Anterior kenar; mediastinal ve kostal yüzlerin anteriorda buluştuğu ve kalpte üst üste gelen yerdir.

-İnferior kenar; diyafragmatik yüzü çevreleyen ve bu yüzü kostal ve mediastinalden ayırır.

-Posterior kenar; mediastinal ve kostal yüzlerin posteriorda buluştuğu yerdir (Moore et al. 2007).



Çizim 2.5. Akciğerin anatomik yapısı 2

Plevra; akciğerleri saran, zengin bağ dokusundan oluşan seröz bir zarıdır. Pariyetal ve visseral plevra olmak üzere iki katmandan oluşmaktadır. Bu plevra membranları ürettikleri sıvı sayesinde solunum hareketleri sırasında birbirleri üzerine kayarak genişleme sağlamaktadırlar. Pariyetal plevra; iç torakik duvarı ve diyaframın üst yüzeyini ve

mediasteni oluşturmaktadır. Visseral plevra; hilumdaki akciğerlerin yüzeyini kaplar. Bu iki katman hiluslarda birleşmektedirler.

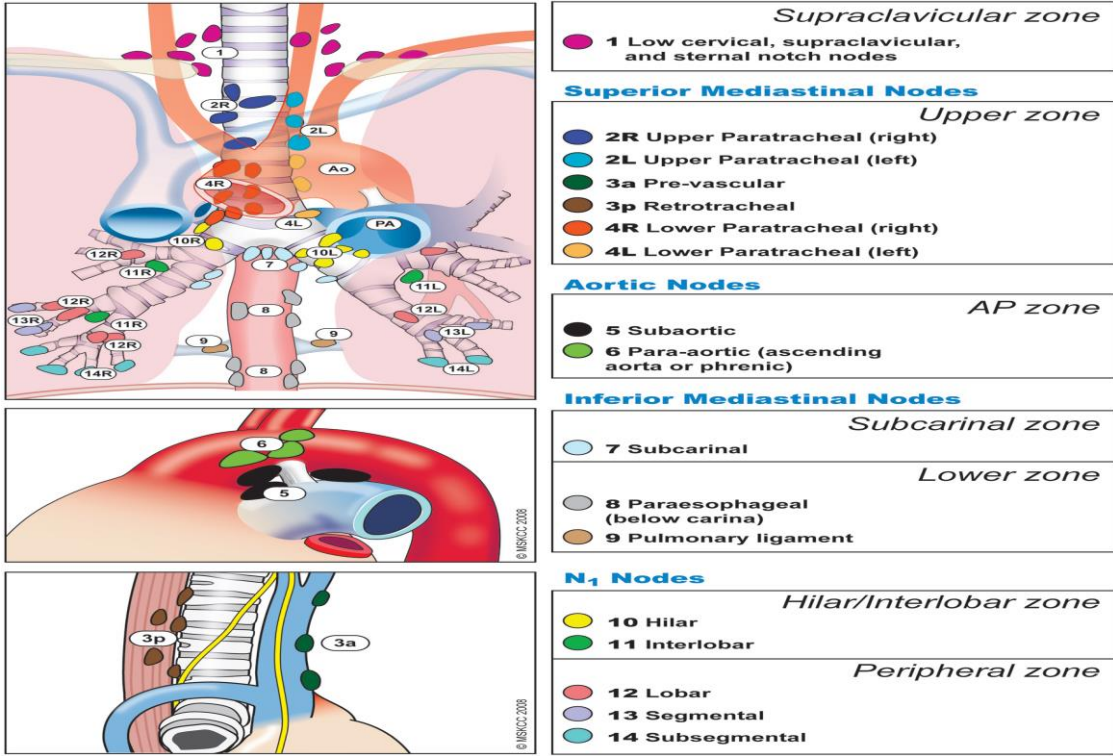
Akciğerler diğer organlara da hiluslar aracılığı ile bağlanmaktadır. Akciğerlerin hilusları kan damarların, lenfatik damarların ve sinirlerin akciğerlere girdiği ve çıktığı yerdir (Field 1999). Hiluslar pulmoner arter ve venleri, pulmoner pleksusun çeşitli dallarını, bronşial arter ve venleri ve lenfatikleri içerir (Bradley ve diğ. 2008).

Sağ ve sol plevra boşlukları arasında kalan yumuşak dokular mediastinumu oluşturmaktadır. Her iki akciğer mediastinum ile ayrılır. Mediastinum üst (superius) ve alt (inferius) mediastinum olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Alt mediastinum (mediastinum inferius) da ön, orta ve arka mediastinum olarak dört kısma ayrılmaktadır. Bu şekilde bir bölünme tümörlerin değişik bölgelerde yer alması nedeniyle spesifik tanı koymada kolaylık sağlamaktadır (Stondring ve diğ. 2008).

Akciğerlerin her bir lobu trakeadan itibaren iki ana bronşa ayrılmıştır. Trakeanın ikiye ayrıldığı bu kısma pulmoner kök denmektedir. Burdan ayrılan her bronş kan damarları ve bronşların kolları ile çevrilidir. Primer bronşlar sağ akciğerde üç, sol akciğerde iki bronşa ayrılmaktadır. Lobüllerin içerisine yayılan iki ana bronş, çapları daha küçük olan bronşiolelere ayrılmaktadır. Bronşioleler de tek katlı bir epitel tabakadan oluşan alveollere bölünürler. Alveollerin etraflarında gaz alışverişini sağlayan kılcal damarlar bulunmaktadır. Okisijen vücutta taşınmak üzere alveollerden kan dolaşımına geçmektedir (Jungueria 1998).

2.5.2. Lenf Nodları

Akciğerler zengin lenfatik damar ağına sahiptir. Torakstan çıkan visseral lenf düğümleri; akciğerler, plevra ve mediastinumunu drene ederler (Bradley et al. 2008). En son yapılan lenf nodu haritalamasına göre lenf nodu istasyonları 6 zona ayrılmıştır (Rusch ve diğ. 2007,2009).



Çizim 2.6. Lenf nodlarının yapısı

- 1) Üst zon: 1-4. Düzey
- 2) Aortikopulmoner zon (AP): 5-6. Düzey
- 3) Subkarinal zon: 7. Düzey
- 4) Alt zon: 8-9. Düzey
- 5) Hiler zon: 10-11. Düzey
- 6) Periferel zon: 12-14. Düzey

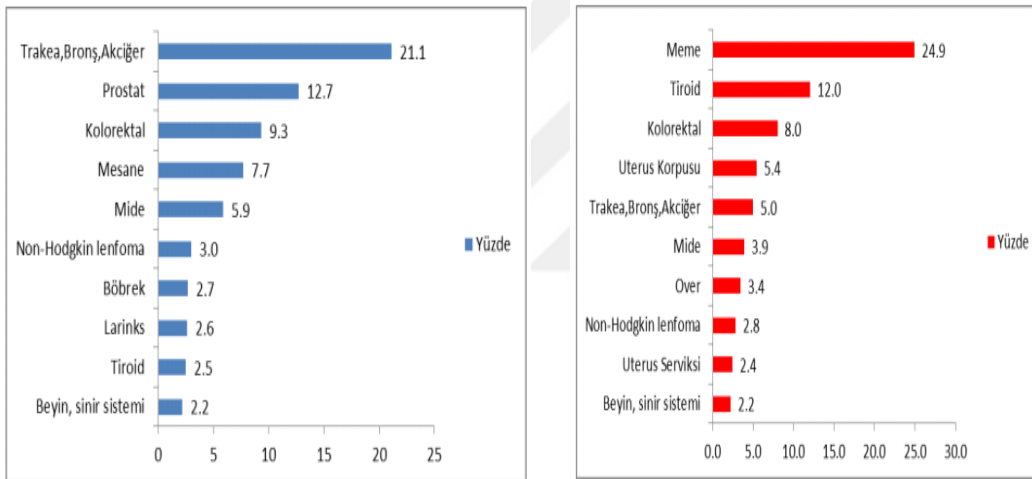
Çizelge 2.2. Lenf nodu haritalama sistemi

Superior Mediastinal Lenf Nodları		
İstasyon 1	Alt servikal, subraklavikular, ve sternal çentik lenf nodları	Üst Zon
İstasyon 2	Üst paratrakeal lenf nodları	
İstasyon 3	Prevasküler ve retrotrakeal lenf nodları	
İstasyon 4	Alt paratrakeal lenf nodları	
Aortik Lenf Nodları		
İstasyon 5	Subaortik (Aortikopulmoner pencere) lenf nodları	Aortikopulmoner Zon
İstasyon 6	Paraaortik lenf nodları	
Inferior Mediastinal Lenf Nodları		
İstasyon 7	Subkarinal lenf nodları	Subkarinal Zon
İstasyon 8	Paraözefageal lenf nodları	Alt Zon
İstasyon 9	Pulmoner ligaman lenf nodları	
N1 Lenf Nodları		
İstasyon 10	Hiler lenf nodları	Hiler Zon
İstasyon 11	İnterlobar lenf nodları	
İstasyon 12	Lobar lenf Nodları	Perifeal Zon
İstasyon 13	Segmental lenf nodları	
İstasyon 14	Subsegmental lenf nodları	

2.6. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalıkken sigara içme alışkanlığındaki artışa bağlı olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir. Akciğer kanseri 1970'li yıllarda ölüme neden olan hastalıklarda 4. sırada yer alırken günümüzde kardiyovasküler hastalıklardan sonra 2. sırada yer almaktadır. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanserinden hayatını kaybetmektedir.

En son yapılan kanser istatistiklerine göre; Dünya'da en çok tanı konulan kanserler akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) iken kanserden ölümlerin başında ise akciğer (%19,4) gelmektedir. Türkiye'de de uluslararası insidansa paralel olarak akciğer kanseri erkeklerde (52,5/100000) 1. sırada yer almaktadır. Kadınlarda ise en sık meme kanseri (43,0/100000) vakaları görülürken akciğer kanseri 5. sırada yer almaktadır.



Çizim 2.7. Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde (solda) ve kadınlarda (sağda) en sık görülen kanser türleri (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

2.6.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, tüm dünyada mortalitesi ve insidansı en yüksek olan kanser türüdür. Türkiye kanser insidansı, dünya insidansının üzerinde seyrediyor. Bu oranın kadınlarda artış gösterirken erkeklerde daha düşük bir hızda ilerlediği görülmektedir.

Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN verilerine göre dünyadaki en sık kanser türü olan akciğer kanseri, 2012 yılında 1.8 milyon yeni vaka ile tüm yeni saptanan kanserlerin %12.9'unu oluşturmuştur. Akciğer kanserinde ortalama sağkalım süresi 8 ay iken 5 yıllık sağkalım oranı %15'tir.

Akciğer kanseri evrelerinin yüzde dağılımı ise şöyle; lokalize %18, bölgesel % 30, uzak metastaz %50. Bu istatistiksel veriler gösteriyor ki akciğer hastalarının çoğu geç tanı yüzünden kaybediliyor. Kanser önlenemez, erken tanısı konulabilir ve tedavi edilebilir bir yöntemdir. Son araştırmalara göre düzenli düşük dozlu BT taraması yoluyla, akciğer kanserini erken evrede tespit edebilmek mümkündür. Bu da her yıl 12 bin insanın hayatını kurtararak akciğer kanserine bağlı ölümlerin yüzde 20'sini önleyebilmek demektir.

2.6.2. Etiyoloji

Multifaktöriyel bir hastalık olan akciğer kanseri genetik yatkınlık ve çevresel faktörlere maruziyetle ilişkili olmasına rağmen karsinojenlere karşı hassasiyet bireysel farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca sigara ve asbest gibi birden fazla faktörün bir arada bulunması, bir veya birden fazla çevresel etkenle beraber genetik yatkınlığın birlikteliği hastalığın ortaya çıkmasında sinerjistik etkiye neden olabilmektedir.

Sigara

Başta polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) olmak üzere birçok karsinojen içeren sigara, akciğer kanseri riskini arttıran en büyük etmendir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda akciğer kanserinde mortalite oranları ile sigara içimi arasında yüksek oranda fatal ilişki olduğu tespit edilmiştir. Akciğer kanseri vakalarının % 95 kadarı sigara kullanımına bağlıdır. Bu oran erkeklerde %90, kadınlarda % 60 civarında seyretmektedir. Sigara içen kişilerde akciğer kanseri genellikle 20 yıllık kullanım sonucu ortaya çıkmaktadır. Hiç sigara içmeyen kişilerle karşılaştırıldığında ise sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin 20 kat arttığı görülmektedir. Pasif içicilikteki risk faktörü ise %3,5'dur. Bu risk, içilen sigara sayısı, içilen yıl, sigara içimine başlama yaşı, soluma derecesi, sigaradaki katran ve nikotin miktarı, içilen filtresiz sigara miktarı ile değişiklik göstermektedir. Fakat sigara içme süresi bu etkiyi oldukça etkilemektedir. Yapılan araştırma sonucunda 40 yıl boyunca bir paket sigara içenlerin, 20 yıl boyunca iki paket sigara içenlere oranla daha yüksek risk oluşturduğu görülmüştür (EPA 1992).

Pasif içicilerin maruz kaldığı dumanda sigara içenlerin soluduğu dumanda bulunan kanserojenlerin tamamı yer almakta ve sigara fitresinden geçmediği için 100 katı kadarına maruz kalınmaktadır. Pasif sigara maruziyetinin tek başına ortalama 1,2-1,3 kat kanser riskini arttırdığı bildirilmektedir (Akkoçlu 2006).

Mesleki maruziyet

Hava yoluyla alınan zararlı mesleki ajanlara maruziyet akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Maden, tekstil, izolasyon, sanayi işçilerinin asbest, kadmiyum, arsenik, radon, nikel, krom, iyonize radyasyon gibi mesleki etmenlere maruziyeti sonucu akciğer kanserine yakalandığı tespit edilmiştir. Sigara dumanı çevresel kanserojen ajanlarla birlikte kanser oluşum riskini arttırmaktadır. Bu durum sigara içen asbest işçilerinde akciğer kanseri riskini 92 kat arttırırken sigara içmeyen asbest işçilerinde 5 kat arttırmıştır (Akkoçlu 2006).

Asbest

Asbest ısıya ve kimyasal maddelere dayanıklı olan ve 3000'den fazla kullanım alanı bulunan kanserojen bir maddedir. Gemi, uçak, otomobil, inşaat, tekstil sanayisinde özellikle ısı ve ses izolasyonu olarak kullanılmaktadır. Solunum yoluyla vücuda girdiğinde bir süre sonra başta kanser olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açmaktadır. Ülkemizde de bazı köylerde asbest, evlerin çatılarında, badanada ve çocuklar için pudra yapımında kullanılmaktadır. Öyle ki; Ürgüp'ün bazı köyleri kanserli vakaların sayısı oldukça fazla olduğundan kanserli köyler olarak bilinmektedir (Rom 1998).

Radon

Sigaradan sonra kanserin en sık 2. nedeni olarak belirtilen radon renksiz kokusuz radyoaktif bir gazdır. Uranyum ile radyumun kırılmasıyla oluşan radonun alfa partikülleri solunum epitel hücrelerinde DNA hasarına yol açmakta ve dolayısıyla radonun inhalasyonu kanser riskini arttırmaktadır. Radon gazı zemin ve duvardaki çatlaklardan, borulardan ve katlar arası boşluklardan girebilmektedir. Toprak boyunca yükselerek binanın altında hapsolmakta ve basınç oluşturmaktadır. Bu nedenle zemin kattaki dairelerde bu risk daha yüksektir. Radon gazı Akciğer kanseri riskini 2 kat artırır. WHO'ya göre akciğer kanserinin %15'ine radon gazı sebep olmaktadır (Akkoçlu 2006).

Hava kirliliği

Akciğer kanseri etmenleri arasında hava kirliliği de yer almaktadır. Hava kirliliğine yol açan maddeler arasında, endüstriyel faaliyetlerden kaynaklanan kimyasal madde salınımları, enerji santralleri, taşıtların egzozları ve evlerde ısınmak için kullanılan yakıtlar bulunmaktadır. Sanayileşme ve nüfus yoğunluğunun fazla olduğu kentsel bölgelerde hava

kirliliğine bağılı olarak akciğer kanseri riskinin kırsal kesimlere oranla arttığı tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne bağılı çalışan Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (IARC)' na göre akciğer kanserinde dünya çapında her yıl 223.000 ölüm hava kirliliğinden kaynaklanmaktadır.

Geçirilmiş akciğer hastalıkları

Birçok araştırma solunumsal hastalıklar ile akciğer kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (IARC)'na göre kronik bronşit, pnömoni, amfizem gibi solunum yolu hastalıklarından birini geçiren bireylerin akciğer kanserine yakalanma riski artmıştır. Astımla akciğer kanseri arasında ters bir orantı varken tüberküloz ile akciğer kanseri arasında bir bağlantı kurulamamıştır.

Beslenme

Diyetin kanser üzerindeki etkisi antioksidan içerikli besinlerin tüketimiyle doğru orantılıdır. Vitamin A, vitamin C, vitamin E, Selenyum, karotenoidler gibi antioksidanları içeren sebze ve meyveleri tüketenlerde akciğer kanseri riskinin azaldığı tespit edilmiştir. Bunun yanında yapılan araştırmalar neticesinde bilinçsiz tüketim sonucu oluşan A vitamini fazlalığının da akciğer kanserine yol açtığı belirlenmiştir (Ginsberg 2001).

Sigara içen insanlarda ise antioksidan seviyesi düşüktür. Bu nedenle sigara içenlerin diyetlerinde antioksidan içerikli besin tüketimini önerilmektedir.

Yaş ve Cinsiyet

Akciğer kanserinin insidansı yaşla birlikte artar. Olguların çoğu 50-70 yaş arası olurken ortalama tanı yaşı 60 civarındadır. Türkiye'deki hastaların yaş ortalaması 58,4'tür. Genç bireylerde bu risk daha azdır (Haydaroğlu ve diğ. 2000).

Erkeklerin akciğer kanserine yakalanma riski, sigaraya daha erken yaşta başlayıp, daha fazla sayıda sigara tükettiklerinden dolayı, kadınlara oranla daha yüksektir. Ancak son yıllarda kadınlarda sigara kullanım alışkanlığının artması nedeni ile bu insidans erkeklere göre daha hızlı artış göstermiştir. Akciğer kanserinin histolojik tipleri de cinsiyet üzerinde farklılık göstermektedir. Kadınlarda adenokarsinom daha sık görülürken, erkeklerde skuamöz hücreli karsinom daha sıktır.

Ailesel faktörler

Bromen ve arkadaşları akciğer kanserinde ailesel risk faktörlerini araştırdığı bir çalışmada, akciğer kanseri hastalarının birinci derece yakınlarında akciğer kanserine yakalanma riskinin 1,7 kat arttığını göstermiştir.

İrk

Erkekler arasında siyah ve beyaz ırk farketmezken, zenci kadınlarda beyaz ırk kadınlara göre daha fazla akciğer kanseri olgusu gözlenmiştir.

2.6.3. Klinik

Akciğer kanseri, normal akciğer dokusu hücrelerinin kontrolsüz çoğalarak kitle oluşturmasıdır. Günümüzde ölüm oranı en yüksek olan kanser türüdür. Bunun nedeni semptomların erken dönemde kendini belli etmemesi ve bunun yanında belirtilerin dikkate alınmamasıdır. Hastalarda semptomlar ortaya çıkmadan akciğerlerdeki nodüllerde çevre dokulara ve diğer organlara yayılım görülmektedir. Bunun neticesinde vakalara akciğer kanseri tanısı konulduğunda hastaların %80'i opere edilemez durumdadır. Bu nedenle 5 yıllık mortalite oranı %85-90 arasındadır (Akkoçlu 2006).

Semptomlar

Akciğer kanseri multisemptomatik kanser türüdür. Semptomlar tümörün yerleşim yeri büyüklüğü ve yayılımına göre çeşitlilik gösterir. Hastaların %90'ından fazlasında tanı anında tümörün etkilerinden dolayı semptomlar gözlenirken %25'inde ise asemptomatiktir. Semptom gözlenmeyen hastalarda tanı çeşitli nedenlerle röntgen çektiplerinde ve genellikle ileri evrede konmaktadır. Asemptomatik hastalar için 5 yıllık sağ kalım oranı %18'dir. Primer tümör semptomları gösteren hastalarda bu oran %12 iken nonspesifik semptomların görüldüğü hastalarda %6'dır.

Çizelge 2.3. Akciğer kanserine ait semptomlar ve görülme sıklığı

Devam eden öksürük	%75
Kilo kaybı	%68
İştahsızlık	%58-60
Göğüste ağrı	%45-50
Hematopizi	%29-35

Çizelge 2.3. Akciğer kanserine ait semptomlar ve görülme sıklığı (devam)	
Kemik ağrısı	%25
Ateş	%20
Ses kısıklığı	%5-18
Vena kava superior sendromu	%4
Disfaji	%2
Stridor	%2
Nefes darlığı	
Balgam(kanlı yada kansız)	
Halsizlik	
İyileşmeyen göğüs enfeksiyonu	

Akciğer kanserinde semptomlar 4 grup altında toplanır;

- 1) Primer tümöre ait semptomlar
- 2) İntratorasik yayılıma bağlı semptomlar
- 3) Uzak metastazlara bağlı semptomlar
- 4) Paraneoplastik sendromlara bağlı semptomlar

Primer tümöre ait semptomlar

Erken evre akciğer kanserinde semptomlar genellikle nonspesifiktir. Başta öksürük olmak üzere nefes darlığı, hematopizi, balgam, halsizlik, göğüs ağrısı en sık rastlanan primer tümör semptomlarıdır. Olgularda öksürüğün kesintisiz olması, şiddetinin giderek artması ve tedaviye yanıt vermemesi akciğer kanserinin belirtisi olabilmektedir. Öksürük özellikle santral yerleşimli tümörlere bağlı gelişmektedir. Skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom santral hava yollarında yerleşen karsinomalar oldukları için en önmeli semptomları öksürüktür ve hematopizidir (kanlı öksürük). Lezyonlar hastalarda hava yolunu tıkiyarak stridor, atelektazi, pnömoni, abse bulgulara neden olabilmektedir. Primer tümörün göğüs duvarı veya plevrada invaze olması sebebiyle göğüs ağrısı görülebilmektedir. Tümörle aynı tarafta olan ağrı geçlerde daha şiddetlidir (Kvale 2006, Alfred ve diğ. 1998).

İntratorasik yayılıma bağlı semptomlar

Akciğer kanserinde tümörün toraks içine yayılımı direkt invazyon ve lenfatik yayılıma bağlı gerçekleşir. Bu yayılıma bağlı oluşan sinir tutulumu sonucu ses kısıklığı,

kolda güçsüzlük, el kaslarında atrofi, Horner Sendromu, göğüs ağrısı, nefes darlığı, Vena kava superior sendromu, disfaji gibi yakınmalar meydana gelebilmektedir.

Uzak metastazlara bağlı ekstratorasik semptomlar

Sessiz ilerleyen bu kanser türünde hastalara tanı konulduğunda KHAK'lerin %60'ında, KHDAK'lerin %40'ında uzak metastaz bulunmaktadır. Toraks haricinde metastazın en sık gözlendiği bölgeler; %43 beyin, %40 böbrek üstü bezleri, %40 karaciğer, %33 kemik, %23 böbrekler ve %30 abdominal lenf nodlarıdır. Metastaz özelliği gösteren hastalarda 5 yıllık sağ kalım görülmemektedir.

Çizelge 2.4. Metastatik akciğer kanserinde belirtiler

İştah kaybı ve açıklanamayan kilo verme
Kas israfı (Kaşeksi)
Baş ve eklem ağrısı
Boyun veya yüz şişmesi
Kanama, kan pıhtılaşması
Çatallaşmış ses
Yutma güçlüğü
Plevral efüzyon
Çomak parmak
Yüz veya boyunda şişlik
Omuz ve kol ağrısı
Sağ kaburga altında ağrı

Paraneoplastik sendromlar

Tümörden ve metastazından direkt etkilenmeyen fakat tümöre paralel gelişen sendromlardır. Genellikle endokrin, eklem ve nörolojik rahatsızlıklar şeklinde görülmektedir. Akciğer kanseri vakalarının %7-15'inde paraneoplastik sendrom görülmektedir. Nedeninin tam olarak açıklanamamış olmasıyla birlikte tümörden salgılanan biyolojik aktif maddeler veya tümör dokusuna cevap olarak normal dokulardan salınan maddeler sorumludur. Akciğer kanseri histolojik alt tipleriyle yakın ilişki içindedir. Özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde fazlaca bulunmaktadır. Özellikle

Uygun ADH salınımı ve ekotipik ACTH salınımı küçük hücreli akciğer kanserinde görülürken, çomak parmak ve hipertrofik pulmoner osteoartropati küçük hücreli dışı akciğer kanserinde görülmektedir (Cildağ ve diğ. 1999).

Çizelge 2.5. Akciğer kanseriyle ilişkili paraneoplastik sendromlar

Endokrin (%2)

Hiperkalsemi (Ekotipik PTH)
Cushing Sendromu (ACTH)
Schwarz Batler Sendromu (ADH)
Karsinoid Sendrom (Serotonin)
Jinekomasti (HCG)
Hiperkalsitonemi (Kalsitonin)
Büyüme Hormonu Artışı (GH)
Hiperpigmentasyon (MSH)
FSH, Prolaktin, LH artışı
Hipoglisemi (İnsülin)
Hipertroidi

Hematolojik (1-8)

Anemi
Lökomoid reaksiyon
Trombositoz, trombositopeni
Eozinofili
Kırmızı hücre aplizisi
DIC (Disemine intravasküler koagülasyon)
Gezici venöz tromboz
Nonbakteriyel endokardit
Arteriyel emboli

İskelet sistemi

Çomak parmak (%29)
Pulmoner hipertrofik osteoartropati artrit (% 1-10)

Nöromuskuler (%1)

Ensefalopati
Subakut serebellar dejenerasyon
Progresif multifokal ensefalopati
Periferik nöropati
Polimiyozit
Dermatomyozit
Otonomik nöropati
Eaton-Lambert Sendromu
Optik nörit
Demans

Dermatolojik (%1)

Palmoplanter hiperkeratoz

Çizelge 2.5. Akciğer kanseriyle ilişkili paraneoplastik sendromlar (devam)

Dermatomyozit
Skleroderma
Akantosis nigrikans
Hiperpigmentasyon
Eritma Gyatum Repens
Hipertrikozis
İktiyozis
Diğer (>%1)
Nefrotik sendrom
Hiperürisemi
Gastrointestinal sendrom
Hiper/hipotansiyon
Anoreksi, Kaşeksi (%31)
Ateş (%21)

2.6.4. Akciğer Kanseri Sınıflaması

Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün öngördüğü sınıflandırma sistemine dayanmaktadır. DSÖ, daha önce 1967 ve 1981'de akciğer tümörlerini, 1999'da akciğer ve plevral tümörleri ve 2004'te akciğer, timüs ve kalp tümörlerini sınıflandırmıştır. 2004 yılında yayınlanan sınıflandırma daha çok rezeksiyon materyallerinde uygulanan bir sınıflandırmadır. Fakat akciğer kanserinde olgular ileri evrede teşhis edildiği için ameliyat edilememektedir. Bu sınıflandırma, yeni tanımlanan bazı tümör tiplerini içermemesi ve akciğer kanserinin çok büyük bir bölümünü kapsayan adenokarsinomların alt tiplerini belirlemede yetersiz kaldığı için 2011 yılında yenilenmiştir. Multidisipliner bir yaklaşımla Uluslar Arası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (IASLC)/Amerikan Toraks Derneği (ATS)/Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından yeni bir adenokarsinom sınıflaması oluşturulmuştur. Yeni sınıflama küçük biyopsi ve rezeksiyon materyallerinde tanı adımlarını belirlemiş ve skuamiz hücreli karsinom ile adenokarsinom alt tipleri arasındaki ayrımı net bir şekilde yapmıştır. Akciğer kanserindeki genetik gelişmeler ve tümör hedefli tedavilerin gelişmeleri sınıflandırmanın güncellenmesini gerektirmiştir. 2015 yılında Dünya Sağlık Örgütünü (WHO)'nün yaptığı sınıflama sadece küçük biyopsi/sitolojiler için değil, rezeke edilen örnekler içinde kullanışlı hale gelirken daha kapsamlı bir histopatolojik alt tiplere içermektedir. Güncellenen bu yeni sınıflamada adenokarsinom grubu içinde bronkoalveoler adenokarsinom kaldırılmış yerine 5 ayrı tanımlama getirilmiştir. Bu tanımlamalar, 3

cm'den küçük tümör gruplarının histolojik tespitini ve rezeksiyonunu öngörerek hastalığa spesifik sağ kalım oranını arttıracaklardır (William ve diğ. 2015).

Çizelge 2.6. Akciğer Kanserinin histopatolojik sınıflaması (WHO 2015)

1.Adenokarsinom Lepidik Asiner Papiller Mikropapiller Solid İnvaziv müsinöz adenokarsinom Mikst invaziv müsinöz ve nonmüsinöz Kolloid Fetal Enterik Minimal invaziv adenokarsinom Non müsinöz Müsinöz Preinvaziv lezyonları Atipik adenomatoz hiperplazi İn situ adenokarsinom Nonmüsinöz Müsinöz	4.Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom Kombine BH'li nöroendokrin karsinom 5.Karsinoid tümör Tipik Atipik 6.Preinvaziv lezyon Difüz idiyopatik pulmaner nöroendokrin hücreli hiperplazi 7.Büyük Hücreli Karsinom 8.Adenoskuamöz Karsinom 9.Sarkomatoid Karsinom Pleomorfik Spindle cell Giant cell Karsinosarkom Pulmoner blastom 8.Tükrük bezi tipi karsinomlar Mukoepidermoid Adenoid kistik Epitelyal-myoepitelyal Pleomorfik adenoma 9.Klasifiye edilemeyenler Lenfepitelyoma tipi karsinom Nut karsinom 10.Diğerleri ...
2.Skuamöz Hücreli Karsinom Keratinize Nonkeratinize Bazaloid Preinvaziv lezyon İn situ skuamöz hücreli karsinom	
3.Küçük Hücreli Karsinom Kombine küçük hücreli	

Akciğer kanseri temelde Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana başlık altında toplanmıştır. Kendi

içlerinde de tedaviye yönelik ayrıntılı alt gruplara ayrılan akciğer kanserinin %80-85'ini KHDAK oluştururken %15-20'sini KHAK oluşturmaktadır (Roggli ve diğ. 2004).

Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu (KHAK)

Yulaf hücreli karsinom olarak da adlandırılan küçük hücreli akciğer kanserinin kökeni tam olarak bilinmese de pluripotent bronş rezerv hücresinden köken aldığı düşünülmektedir. Morfolojik ve genetik açıdan daha çok büyük hücreli nöroendokrin karsinoma benzemektedir. Sigara ile yakın ilişkide olan ve hızlı ilerleyen bir kanser türüdür. Daha çok genç-orta yaş erkeklerde görülmektedir. 'Doubling time' ı yüksek olduğu için hızlı büyür ve erken metastaz yapar. Daha çok santral yerleşimlidir. Submukozal veya lenf nodu yayılımı gösterirler. KHAK, küçük hücreli sıvı akciğer karsinomu alt tiplerinde herhangi biriyle birlikte nüks etmişse kombine küçük hücreli karsinom olarak adlandırılır. Bu adlandırmanın yapılabilmesi için en az %10 oranında küçük hücreli dışı komponenti bulunmalıdır (Brambilla et al. 2001).

Paraneoplastik sendromuna sık rastlanan bu kanser türünde uygun olmayan PTH (paratiroid hormon), ADH (antidiüretik hormon), ACTH (Adrenokortikotropik hormon) salınımı gözlenir. Küçük hücreli akciğer karsinomunda yaygın uzak metastaz eğilimi vardır. Tanı konulan hastaların yaklaşık %60'ında IV. evre metastaz yapısı gözlenmiştir. Daha çok mediastinal lenf bezleri, kemik, karaciğer, adrenal ve beyinde metastaz görülmektedir. Hastaların çoğu metastatik evrede rezeke edilemeyecek durumda tanı aldığından cerrahi müdahalede bulunulamamaktadır. Hastalığın tedavisiz sağkalım süresi 2-4 aydır. Palyatif amaçlı kemoterapi ve radyoterapi uygulanmaktadır. Metastaz düzeyine göre değişiklik göstermekle birlikte 5 yıllık sağ kalım oranı %2-8 arasında seyretmektedir. (Samson ve diğ. 2007)

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomları (KHDAK)

Akciğer kanserinin yaklaşık %80-85'nini oluşturmaktadırlar. Küçük hücreli akciğer kanserine göre daha yavaş ilerlerler. Bu tip karsinomlarda çomak parmak ve osteoartropati gibi rahatsızlıklar görülmektedir. KHDAK, 3 ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar sıklık derecesine göre adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olarak sıralanmaktadır.

Büyük hücreli karsinom

Akciğer kanserleri arasında %5-15 görülme sıklığı vardır. Daha çok orta-ileri yaş kadınlarda rastlanır. Sigara ile kuvvetli bir ilişki içerisinde olan bu kanser türü periferik yerleşim göstermektedir. Hücrel farklılaşma göstermedikleri için indifferansiye karsinom olarak adlandırılırlar. Büyük hücreli karsinom tanısı, skuamöz ve adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom tanısı dışlandıktan sonra konur. Genellikle büyük hacimli, nekrotik kitle oluşturan, yaygın metastaz özelliği gösteren tümör tipleridir. Metastazın en sık görüldüğü organ ince bağırsaklardır. Hızlı gelişen ve erken evrede uzak metastaz yaptığından dolayı kötü prognoz gösteren bir hastalıktır. Sitolojik diferansiyon göstermedikleri için tanı koymak güçtür. Periferik yumuşak, pembe-ten renkli büyük kitle şeklinde var olmaktadır. Erken evrede uzak metastaz yaptıkları için kötü prognoz gösterirler. Metastatik yayımları adenokarsinomlarla benzerlik gösterir; daha çok beyin metastazı gözlenmektedir. Genellikle geç evrede saptandıkları için cerrahi rezeksiyon yapılamaz ancak evre I veya II'de tanı konursa cerrahi müdahalede bulunulabilmektedir. 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %5'tir.

Skuamöz hücreli karsinom

%25-30 oranında seyir gösteren skuamöz hücreli karsinom orta ileri yaş erkeklerde sık görülmektedir. Daha çok sigara içenlerde görülür. Bronkojenik karsinomlar arasında ülkemizde en sık görülen karsinom türüdür. Büyük bronşların santralinden çıkar ve lokal hiler lenf nodlarına yayılmaktadırlar. Santral yerleşimlidir ve lokal kalma eğilimi içindedirler. Toraks dışına diğer kanser türlerine oranla daha geç yayılırlar. Nekroz ve kaviteleşme gösterirler. Perifere yerleşirlerse orta kısmında nekroza bağlı kaviteleşme geliştirebilirler. Metastaz yapmadan önce endobronşial gelişim lümenini tıkayarak periferik akciğer parankiminde sekonder patolojiler (atelektazi, bronşektazi, abse, bronkopnömoni vb.) oluşturabildikleri için daha iyi prognoz göstermektedirler (Travis ve diğ. 2004).

Adenokarsinom

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde %35-40 oranıyla gelişmiş ülkelerde en sık görülen karsinom tipidir. Genç yaş grubunda, kadınlarda, sigara içmeyen ve sigarayı bırakan kişilerde görülen akciğer kanseri formudur. Sigara ile ilişkisi skuamöz hücreli karsinoma göre daha azdır. Akciğerin mukus üreten bezlerinde oluşur ve plevral invazyon gösterirler. Skar dokusundan geliştikleri için skar karsinomu olarak da adlandırılırlar. Daha

çok periferik yerleşim gösterirken santral yerleşim de gözlenebilmektedir. Adenokarsinomlar yavaş büyür ve daha çok kitle yapmaktadırlar. Diğer alt tiplere göre erken safhada metastaz yapmaktadırlar. Adenokarsinom olgularının %50'sinden fazlasında beyin metastazı gözlenmektedir. Diğer en sık metastaz yaptıkları yerler; kemik, karaciğer, sürrenal bezler ve merkezi sinir sistemidir. Yapılan çalışmalar en iyi prognoza sahip akciğer karsinomu türü olduğunu göstermiştir. Göz ardı edilen erken belirtileri ise öksürük, sırt, omuz, göğüs ağrısı, solunum zorluğu ve kanlı balgam (Travis ve diğ. 2004).

2.6.5. Akciğer Kanseri Evrelendirilmesi

Evreleme; analitik, terapötik ve prognostik amaçlarla bir hastalığın benzer seviyelerdeki hastaları gruplandırmak için bir kişideki hastalığın yaygınlığının belirlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Akciğer kanserinde evreleme; hedeflenebilir tedavi yönteminin belirlenmesi, sağ kalım süreci ve prognoz seyri için son derece önemlidir. Hastaların değerlendirilmesinde çeşitli evreleme yöntemleri baz alınmaktadır.

Çizelge 2.7. Akciğer kanseri evreleme türleri

1. Klinik evreleme (cTNM)	Tedavi öncesi fiziki muayene, görüntüleme yöntemleri ile evreleme
2. Cerrahi evreleme (sTNM)	Ameliyat esnasında cerrah tarafından yapılan evrelendirme
3. Patolojik evreleme (pTNM)	Rezeksiyon sonrası patoloğun değerlendirmesi sonucu yapılan evrelendirme
4. Yeniden evreleme (rTNM)	Primer tedavi yetersiz kaldığında progressif hastalığı bulunan bir hastanın yeniden evrelendirilmesi
5. Otopsi evreleme (aTNM)	Otopsi sırasında yapılan evreleme

Akciğer kanserinde tanı sonrası en etik tedavi yönteminin belirlenmesi için olgu evresinin bilinmesi gereklidir. Akciğer kanseri için yapılan evrelemede; primer tümörün büyüklüğü, yayılımı (T), bölgesel lenf bezi tutulumu (N) ve uzak metastaz varlığı (M) parametreleri bulunmaktadır.

TNM sınıflandırması ilk kez 1946 yılında Denoix tarafından önerilmiştir. Bu sistem 1966 ve 1973 yılları arasında UICC (Uluslararası Kanser Mücadele Birliği) ve AJCC (

Amerikan Kanser Birliği) tarafından akciğer kanserine uyarlanmıştır. TNM alt gruplarında prognoz seyirinin farklılık göstermesi sonucunda Mountain tarafından 1996 yılında evrelendirme sistemi geliştirilmiştir. Bundan sonra tümör, tanı, tedavi üzerindeki değişikliklere göre sınıflandırma düzenli olarak güncellenmiştir.

TNM sistemin yeniden geliştirilmesiyle KHDAK alt tipi, adenokarsinom, skamöz hücreli ve büyük hücreli karsinom, hastalarına uygulanacak tedavide Evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB VE IV sınıflandırma şekli uygulanmıştır. KHAK hastalarında ise VALG (Veterans Administration Lung Cancer Group) tarafından farklı bir sistem önerilmiştir. Bu sisteme göre tümör bir hemitoraksta lokalize ise 'sınırlı', dışına çıkmış ise 'yaygın' olarak sınıflandırılmaktadır.

Çizelge 2.8. Küçük hücreli akciğer kanserinde evreleme

Sınırlı (%30)

- Primer tümör hemitoraks ile sınırlı,
- Aynı tarafta hiler lenadenopati (LAP)
- Aynı veya karşı taraf subraklavikular / mediastinal lenfadenopati (LAP)
- Atipik hücre içermeyen plevral sıvı

Yaygın (%70)

- Sınırlı hastalıktan daha fazla yayılmış
- Karşı akciğer metastazı
- Uzak metastazlar (Beyin, kemik, karaciğer metastazı)

Akciğer kanserinde 7. TNM sınıflandırması

Evreleme sistemlerin günümüz için yetersiz kalması sonucu 2009 yılında güncellenmiştir. Yapılan evrelemede (küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları için) patolojik tümör, nodül ve metastaza ek olarak hücre türünün, cinsiyetin, yaşın etkisi de değerlendirilmiştir. En geniş veri tabanına sahip 7. TNM sınıflandırmasında 100.869 vaka değerlendirilmiştir. İlk çalışma kriterlerini aşan çalışma grupları 67.725 KHDAK ve 13.290 KHAK vakalarını içermektedir. İlk taramayı geçen 81.015 hastanın %36'sı sadece cerrahi, %11'i tek başına radyoterapi, %21'i tek başına kemoterapi , %9'u en iyi destekleyici bakım yöntemiyle, kalanlar ise kombine tedavi yöntemleriyle tedavi edilmiştir. İki grup da ayrı ayrı analiz edilmiş fakat çalışmanın odak noktası KHDAK olduğundan

KHAK ileri çalışmadan çıkarılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda değerlendirmeye alınan parametrelerinin prognostik etki yarattığı görülmüştür.

T (Primer Tümör) faktörü

Primer tümörü tanımlayan T faktörü; tümörün boyutu, yerleşimi ve invazyonun derecesine bağlı olarak sınıflandırılmaktadır.

Çizelge 2.9. IASLC tarafından geliştirilen 7. TNM sınıflaması

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümörün belirlenememesi veya balgam yada bronş lavajındaki malign hücrelerin tespit edilmesi veya tümör saptanırken görüntüleme teknikleriyle ya da bronkoskopi ile belirlenememesi
T0	Primer tümör belirtisi yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümörün en büyük çapı 3cm veya daha küçük, akciğer yada visseral plevrayla çevrilmiş, Lober bronştan daha proksimale invaze olmuş (ana bronшта tümör yok) T1a: Tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm T1b: Tümörün en büyük çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip: -Tümörün en büyük çapı > 3 cm fakat ≤ 7 cm -Karinadan 2cm veya daha uzak noktada ana bronş Çizelge 2.9. IASLC tarafından geliştirilen 7. TNM sınıflaması (devam)
	-Visseral plevra invazyonu var

	<p>-Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni</p> <p>T2a: Tümörün en büyük çapı >3 cm fakat ≤ 5 cm</p> <p>T2b: Tümörün en büyük çapı >5 cm fakat ≤ 7 cm</p>
T3	<p>Tümörün çapı >7 cm veya aşağıdaki durumlardan birine sahip;</p> <ul style="list-style-type: none"> -Parietal Plevra (PL3), göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafram, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu -Tümör ana bronşta karinayı tutmadan 2 cm'den daha yakın mesafede olması -Tüm akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni -Tümörle aynı lobta satellit nodül/nodülleri
T4	<p>Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina -Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.

N (Nodal) faktörü

Toraks boyunca lenflerin metastatik yerleşiminin sınıflandırmasını içermektedir.

Çizelge 2.10. IASLC tarafından geliştirilen lenf nodu sınıflaması

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Lenf nodu değerlendirilemiyor.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazının değerlendirilememesi

N1: Aynı taraf peribronşial ve/veya aynı taraf hiler lenf nodları metastazı ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin metastazı

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz

N3: Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler ve aynı veya karşı taraf skalen veya subbraklaviküler lenf nodlarında metastaz

M (Uzak metastaz) faktörü

Toraksın içinde veya dışındaki metastatik yayılımı gösterir.

Çizelge 2.11. IASLC tarafından geliştirilen metastaz sınıflaması

Uzak metastaz (M)

M0: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M1: Uzak metastaz

M1a: Karşı loba ayrı ayrı tümörlerin varlığı plevral nodüllerin veya malign plevral(veya

perikardiyal) efüzyonu

M1b: Uzak metastazı (ekstratorasik organlarda)

Akciğer kanserinde TNM kümeleri, tedavi seçimi ve prognoz seyri açısından 7 gruba ayrılmaktadır. TNM evrelendirmesinde uygulanan yöntem de baş harfleriyle belirtilir. Klinik 'c', patolojik 'p', cerrahi 's', tedavi sonrası yeniden evreleme 'r', otopsi evrelemesi 'a'; örn: sEvreIIIA .

Çizelge 2.12. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda TNM alt grupları

EVRE	T N M
Okkült Karsinom	Tx N0 M0
Evre 0	Tis N0 M0
EVRE IA	T1a N0 M0 T1b N0 M0
EVRE IB	T2a N0 M0
EVRE IIA	T1a N1 M0 T1b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N1 M0
EVRE IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0
EVRE IIIA	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0 T4 N0 M0 T4 N1 M0
EVRE IIIB	T4 N0 M0
Çizelge 2.12. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda TNM alt grupları (devam)	
	T1-4 N3 M0

EVRE IV	Herhangi T Herhangi N M1a Herhangi T Herhangi N M1b
---------	--

Okkült karsinom: TXN0M0

Belirlenemeyen kanser (TXN0M0) için evreleme anlamlı değildir.

Evre 0: TisN0M0

Karsinoma in situ hastalarını tanımlar. Anormal hücreler hava yollarının astarında bulunur. Bu anormal hücreler tümöre dönüşebilir ve yakındaki dokulara yayılabilir.

Evre IA: T1N0M0

Nodal ya da uzak metastazı olmayan, lobar bronşlardan daha proksimalde invazyonu bulunmayan 3 cm'den küçük çapta tümörlü hastaları işaret eder.

Bu hastalarda prognoz diğer evre gruplarına göre belirgin derecede daha iyidir.

Evre IB: T2N0M0

T2 tümör dışında nodal ya da uzak metastaz saptanmayan hasta gruplarıdır.

Evre IIA: T1N1M0

Küçük boyutlu primer tümör ile intrapulmoner veya hiler lenf nodu metastazı birliktelini tanımlar. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile Evre IIA tanısı sık değildir ancak cerrahi uygulanan diğer evrelerdeki hastalarda evreleme sıklıkla Evre IIA'ya dönüşür.

Evre IIB: T2N1M0, T3N0M0

Birbirleri ile çok benzer sağ kalım oranlarına sahip olan iki anatomik tümör yayılım tipini temsil eder; T2 tümörün intrapulmoner veya hiler lenfatik metastazını ve nodal ya da uzak yayılımı bulunmayan ancak lokal invaziv T3 tümörü.

Evre IIIA: T3N1M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0

Ipsilateral mediastinal yayılım gösteren ancak uzak metastaz ya da yaşamsal organlarda invazyon bulgusu saptanmayan tümöral yayılım tiplerini gruplar.

Evre IIIB: T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0, T4N3M0, T1N3M0, T2N3M0, T3N3M0

Uzak metastazı bulunmayan tüm T4 tümörler ve/veya tüm N3 lenf nodu metastazı bulunan tümörleri belirler.

Evre IV: Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

Uzak metastatik hastalık varlığını tanımlar. Aksiller, abdominal ya da inguinal lenfatik istasyonlarda metastaz M1 olarak değerlendirilir. Primler tümör ile aynı akciğerde ancak farklı lobda yerleşik olan malign nodül varlığı da M1 kabul edilir.

Çizelge 2.13. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde evrelere göre 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları

EVRE	1 YILLIK	5 YILLIK
Evre IA	%91	%61
Evre IB	%72	%38
Evre IIA	%79	%34
Evre IIB	%59	%24
Evre IIIA	%50	%13
Evre IIIB	%34	%5
Evre IV	%19	%1

2.6.6. Akciğer Kanseri Tanı Yöntemleri

Akciğer kanserinde tümörün tanısı, evrelemesi ve tedavinin prognostik etkisinin araştırılması amacıyla kullanılan invaziv ve noninvaziv yöntemler vardır.

2.6.6.1. Akciğer kanserinde noninvaziv tanı yöntemleri

Radyografi

Akciğer kanseri tanılmasında ilk başvuru olan görüntüleme yöntemidir. Tümörün görüntülenmesi ve teşhisinin konulmasında kullanılmaktadır. Genellikle direkt göğüs radyografisiyle tespit edilir. Akciğer kanseri görüntülenmesinde ilk başvurulacak yöntem ise Postero-anterior akciğer grafisidir (PAAG). Küçük çaptaki tümörlerin de detaylı tespiti için üç şart vardır; iyi teknik, hastanın önceki filmleriyle karşılaştırmak, grafideki kör noktaları bilmek. Akciğer radyografilerinde bulgular direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılmaktadır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratiftir. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, diyafragma felci, plevral effüzyon gibi bulgulardır. Erken dönem vakalarında lezyon gözden kaçabilirken ileri evre kanserlerde belirgin lezyonlar net bir şekilde tespit edilebilmektedir. Standart PAAG ortalama 3 cm çaplı lezyonları görebilmektedir. Tümörün kendisinin oluşturduğu semptomlar erken radyolojik yöntemlerle tespit edilmektedir. Bunlar akciğer parankimde yerleşik homojen dansite artışı, tümör içinde kalın duvarlı kavite, hiler genişleme, atelektazi, plevral efüzyon ve mediastinal genişlemedir (Savaş ve diğ. 2006).

Balgam sitolojisi

Akciğer kanseri tanısında en az invaziv olan yöntemdir. Tümörün boyutuna ve yerleşimine göre alınan en az 3 örnek üzerinden araştırılır. Sabah çıkarılan ilk balgam yüksek tanısal oran taşımaktadır. Tanı duyarlılığı %20-90 arasında değişmektedir. Küçük hücreli, büyük hücreli, skuamöz hücreli karsinomlarda %95, adenoskuamöz karsinomlarda %75 oranındadır. Bu oran örnek sayısının artmasına, tümörün çapının büyük olmasına, alt lobta lokalize olmasına paralel olarak artış gösterir (Spiro 2002).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Akciğer kanserinde bilgisayarlı tomografi tümörün ve metastazının yerini belirleyerek tanı, evreleme, uygun tedavi seçiminde ve tedavi sonrası tekrar tümör nüksünün belirlenmesinde önemli bir yer tutmaktadır.

Kanser görüntülenmesinde temel model olan BT akciğer grafisine göre daha küçük lezyonları ayrıntılı tespitinde daha başarılıdır. Manyetik rezonans ile karşılaştırıldığında daha hızlı, daha ucuz, daha iyi rezolüsyon özelliği ile daha üstündür.

Bilgisayarlı tomografi mediasten lenf nodları, lenfadenopatileri, toraks, akciğer parankimi ve plevral aralık hakkında bilgi verir. Soliter pulmoner nodüllerin (SPN) tespitinde PAAG'ne göre daha duyarlıdır. Lezyonun boyutları, sınırları, kavitasyonu, büyüme hızı, kalsifikasyon varlığı, yoğunluğu ve kontrastlama özellikleri daha net değerlendirilerek benign/malign arımı yapılabilir. Takiplerde invaziv lezyonun boyutu >3 cm ve duvar kalınlığı >15 mm ise malignite açısından anlamlı kabul edilir (Kodallı 2001).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelenmesinde rutin olarak çok kesitli BT incelemesinden faydalanılır. Tümörün yerleşimi, metatazi ve opera edilebilirliği net bir şekilde gözlenebilmektedir.

Manyetik Rezonans (MR)

Manyetik rezonans yumuşak doku görüntülemeye kullanılan bir yöntemdir. İnvaziv tümörlü doku ve normal doku arasındaki yoğunluk farkını belirleyebilmektedir. Yüksek yumuşak doku kontrastı, vasküler anatomiye ayrıntılı gösterebilmesi, akan kanı görüntüleyebilmesi ve çok düzlemliliği elde edilebilmesi ile avantaj sağlayan bir yöntemdir.

Pancoast tümöründe toraksın geometrik yapısı nedeniyle BT ile net bir görüntü elde edilememesine karşın MR başarı sağlamaktadır. Mediasten, göğüs duvarı, diyafragma bölgelerindeki tümör invazyonunu gösterebilmesi ve adenom-metastaz ayrımı yapabilmesi ile MR görüntüleme BT'ye göre daha avantajlıdır. Lenf nodları ve damarsal yapı ayrımı ile lenf nodu değerlendirilmesinde BT'ye göre daha üstündür ancak MR'nin uzaysal rezolüsyonu düşük olduğu için birbirine komşu lenf nodlarını tek bir lenf nodu olarak değerlendirip yalancı pozitif sonuç verebilmektedir (Rivera ve diğ. 2003).

Ultrasonografik Görüntüleme (USG)

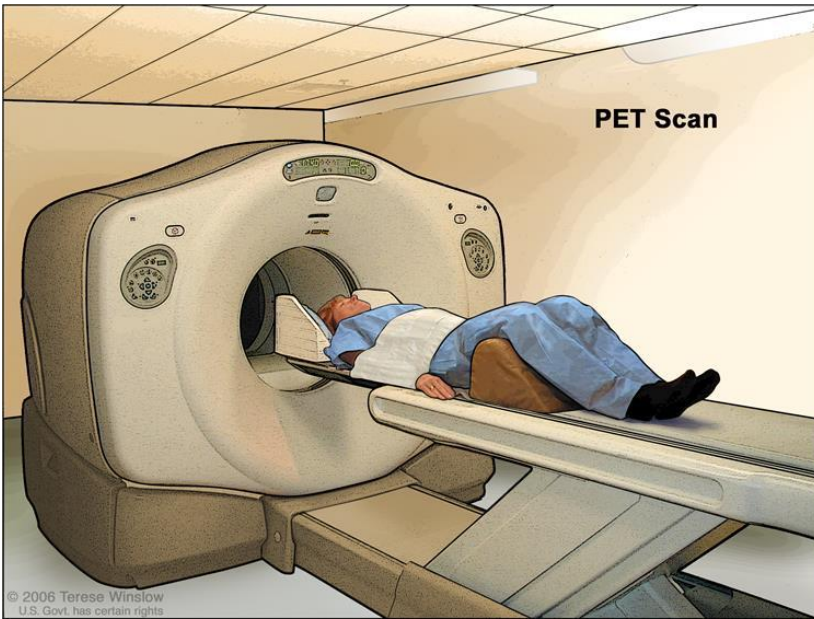
İnvaziv yöntemlere rehberlik ederek periferik akciğer parankiminde, plevra, subplevral ve göğüs duvarı lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Plevral sıvı miktarı ve yerleşiminin tespiti, akciğer kanseri evrelenmesinde batın içi metastaz tespitinde USG'den faydalanılır (Prader ve diğ. 2000).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Yan etkisi bulunmayan düşük dozdaki radyoaktif maddelerin damar yolu ile verilerek tüm vücudun üç boyutlu tomografik görüntülenmesidir. PET diğer anatomik görüntüleme yöntemlerinin aksine fizyolojik olayları görüntüler.

Çizelge 2.14. Onkolojide PET'in kullanım alanları

1.	Akciğer lezyonlarının malign/benign ayrımı
2.	Cerrahi sonrası tümör nükslerinin belirlenmesi
3.	Tedavi sonrası evreleme
4.	Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması
5.	Tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi
6.	Kitlenin tedaviye yanıtının değerlendirilmesi, tedavi sonrası yeniden evreleme
7.	Prognostik değerlendirmeler yapılması



Çizim 2.8. PET cihazının görüntüsü

Tümör hücrelerinin artan metabolizması sonucunda diğer hücelere oranla daha fazla glukoz tüketimi esasına dayanarak kullanılır. Bu yöntemde pozitron yayıcısı siklotron (cyclotron) ürünü olarak kullanılan radyonüklidler kullanılır. Bu moleküller radyoaktif bozunmaya maruz kaldıklarında pozisyonları PET tarayıcıları tarafından tespit edilir. İşaretli bileşiklerin zamansal dağılımını ve fonksiyonlarını görüntüleyerek fizyolojik haritaları oluşturulabilir. Bu amaçla kullanılan radyonüklidlerin ortak özellikleri ise yarı ömürlerinin kısa olmasıdır. Çeşitli radyonüklidlerin yarı ömürleri şöyledir; Oksijen-15 (O-15) 2 dk, Azot-13 (A-13) 9 dk, Karbon-11 (C-11) 20 dk., Flor-18 (F-18) 109 dk.'dır (Sönmez, 2005). Bunların arasından en sık kullanılan radyofarmasötük F-18 işaretli florodeoksiglukoz (FDG)'dur.

İşaretli maddenin tümör içine girişini azaltmaması için en az 4 saat, mediastinel metastazlarda 12 saat açlık gerekmektedir. Çekim yapılmadan önce kandaki optimum glikoz değeri 60-130 mg/dl olmalıdır. İnvivo koşullarda damardan F-18 FDG verilerek PET ile görüntülenir. Tümör tutulumu uygun seviyeye ulaşana kadar yaklaşık 45-60 dk. hareketsiz bir şekilde (kas tutulumu olmaması için) beklendikten sonra PET görüntüleme yapılabilir. Böbrekler FDG'yi normal glikoz olarak algılamaz ve %50'sini 135 dakikada idrar ile dışarı atar.

BT ve MR çekilemediği, invaziv lezyonlarının malign-benign ayrımının tam olarak yapılamadığı durumlarda kullanılan fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. PET-BT ile konvansiyonel BT karşılaştırmasına yönelik yapılan çalışmalarda malignite saptamada PET-BT'nin %96'lık tanı duyarlılığı varken BT'nin spesifitesi %67'dir. Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde de tanı duyarlılığı daha yüksektir. PET-BT ile yapılan evreleme daha doğru prognostik değerlendirmeye olanak sağlar.

Buna karşın tüberkiloz, histoplazmozis, kriptomokus, aspergillozis, sarkoidoz gibi hastalıklarda artan glüköz tüketiminde yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Ayrıca pulmoner karsinoid tümörlerde, bazı bronkoalveolar karsinom hastalarında ve 1 cm'den küçük lezyonlarda yanlış negatif sonuç elde edilebilir (Bleeker-Rovers ve diğ. 2007).

2.6.6.2. Akciğer kanserinde invaziv tanı yöntemleri

Bronkoskopi

Bronkoskopi akciğer tümörün erken tanısında, evreleme ve tedavisinde kullanılan en önemli yöntemdir. Rijid bronkoskopi (RB) ve fleksibl bronkoskopi (FOB) en çok kullanılan incelemelerdir. Tümörün santral ve periferik yerleşimine göre farklı bronkoskopik işlem uygulanır. Santral tümörler için rijid, periferik tümörler için fleksibl fiberoptik bronkoskoplar (FFOB) kullanılır. Santral tümörlerde yaklaşık 3-4 biyopsi yeterli olurken periferik tümörlerde en az 6 biyopsi örneği alınmalıdır. Tanı duyarlılığı santralde %80 iken periferde %78'dir. Periferde tanı oranı lavaj, fırçalama, transbronşial biyopsi (TBB), transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA), transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA) gibi bronkoskopik yöntemler ile birlikte daha da artar. Mediastinal ve hilerde ise videolu transtorasik cerrahi (VETC), mediastinoskopi ve mediastinotomi yöntemleri daha başarılı sonuç verir.

Akciğer kanserinin histolojik alt tiplerine göre tanı oranı değişmektedir. Çağlayan ve ark. (1997)'na göre bu oran skuamöz hücreli karsinomda % 69, küçük hücreli karsinomda % 9, adenokarsinomda % 8'dir.

Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİAB)

Periferik akciğer kanseri tanısında duyarlılığı oldukça yüksektir. BT, USG, MR, floroskopi ile birlikte kullanılabilir. Kolay ve kısa sürede tanı koyma özelliğinin yanında yanlış pozitif sonuç verme ihtimalinin düşük olması nedeniyle çok sık tercih edilen bir yöntemdir.

Transbronşiyal İğne Aspirasyonu (TBİA)

Bu yöntem akciğer kanserinde tümörün tanısı ve evrelendirilmesinde kullanılır. Özellikle submukozal lezyonlarda, opere edilebilir tümörlerde, hiler ve mediastinal lenf düğümlerinde tanı ve evreleme amacıyla uygulanan invaziv bir yöntemdir. Hücre tipine göre duyarlılığı şu şekildedir; küçük hücreli akciğer kanserinde % 64, adenokarsinomda % 34, büyük hücreli karsinomda % 32, skuamöz hücreli karsinomda % 16.

Radyolojik olarak saptanmış alt segmentlerde bulunan fleksibl bronkoskopi (FOB) ile ulaşılamayan kitleler için transbronşiyal forseps biyopsi, transbronşiyal fırçalama ve bronkoalveolar lavaj (BAL) teknikleri kullanılmaktadır.

Plevral sıvı aspirasyonu/biyopsisi

Akciğer kanseri hastalarında %50-60 oranında plevral sıvı bulunabilmektedir. Plevral sıvı incelemesi ucunda iğne olan bir enjektörle uygun yerden 50-100 cc sıvı örneği alınarak (torasentez) yapılır. Tanı değeri %50-60 oranında seyredir.

En iyi sitolojik tanı akciğer kanseri histolojik alt tipleri arasında adenokarsinomlarda görülmektedir. Bu oran diğer akciğer kanseri tiplerinde, lenfoma ve mezotelyomada daha düşüktür.

En önemli komplikasyonları ise pnömotoraks, reekspansiyon akciğer ödemi ve çok nadir hava embolisidir.

Mediastinoskopi

Akciğer kanserinde opere edilebilecek tümürlü hastalarda evreleme amacıyla kullanılır. Mediastinal lenf bezlerinde, trakea, hiler, VCS (vena kava superior) komşuluğundaki tümörlerde uygulanır. %3 düzeyinde komplikasyon ihtimali vardır. En sık görülen komplikasyonlar; pnömotoraks, hemoraji, tekrarlayan sinir paralizisi ve trakeal hasar, özefagus perforasyonu, mediastinit, kardiyak değişikliklerdir.

Video Eşliğinde Torasik Cerrahi (VATS)

Tüm plevral boşluğun değerlendirilebildiği invaziv bir yöntemdir. Plevral metastazların, göğüs duvarına invaze tümörlerinin, aynı taraf lenf nodlarının, plevral sıvı birikiminin değerlendirilmesinde tanı ve evreleme amacıyla, mediastinal kitle ve tümörlerde rezeksiyon/biyopsi amacıyla kullanılmaktadır.

2.6.7. Akciğer Kanserinde Tedavi Yöntemleri

Akciğer kanseri tedavisinde erken teşhis hayati önem taşımaktadır. Asemptomatik dönemde teşhis edilen olguların tedavileri hem daha kolay olmakta hem de 5 yıllık sağkalım oranları '%60'ları geçmektedir. Tedavinin şeklini belirlemede tümörün tipi, hastalığın evresi, hastanın genel sağlık durumu etkilidir. Erken teşhis edilen kanserlerde

tedavinin amacı kanseri tamamiyle tedavi etmek iken, ileri evre vakalarda amaç kanserin ilerlemişini yavaşlatmak ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmektir.

Günümüzde kullanılan kanser tedavi yöntemlerinden en yaygın olanları kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemdir. Bunlara ek olarak daha az sıklıkla başvuru hormonal, biyolojik ve hedefe yönelik tedaviler kullanılmaktadır. Hastaya uygulanan ilk tedaviye birinci basamak tedavi denilmektedir. Birinci basamak tedaviden sonra uygulanan tedaviye 'adjuvan', önce uygulanana tedaviye ise neoadjuvan tedavi denilmektedir. Örneğin; cerrahi müdahaleden sonra uygulanan kemoterapiye adjuvan, önce uygulanan hormonal tedaviye ise neoadjuvan tedavi denilmektedir.

Küçük hücreli akciğer kanserinde hastalık eğer erken evrede teşhis edilebilirse hastanın cerrahi şansı olabilmektedir. Ancak KHAK olan hastaların çoğunda tanı yaygın evrede konulduğu için cerrahi müdahalede mümkün olmamaktadır. Bu hastalarda tanı konulduktan sonra hastanın performans durumuna göre derhal tedaviye geçilmelidir. Standart tedavi; sınırlı evreli hastalarda kemoterapi ve radyoterapi, yaygın evreli hastalarda tek başına kemoterapidir. Bu tedaviler neticesinde tam yanıt alınan olgularda kafa ışınlaması ile sağkalım sürecinde ilerleme sağlanmıştır (Türk Toraks Derneği). KHAK sağ kalım oranları tümörün büyüklüğü ve lenf bezi varlığına göre T1N0 %60, T1N1 %30, T2N0 %28, T2N1 %9 ve T3 veya N2 %4 olup, genel olarak ortalama %10-38 olarak bildirilmiştir. Bu tedavi şekilleri ile sınırlı hastaların % 15-20'si iki yıldan fazla, % 5-12'si 5 yıl, yaygın hastalığı olanların da %2'den azı 5 yıl yaşamaktadır. Kemoterapi öncesi sınırlı hastalıkta yaşam süresi ortalama 3.1 ay, yaygın hastalıkta ise ortalama 1.4 aydır. Bu süreler kemoterapi ile sınırlı hastalıkta 12-16 aya, yaygın hastalıkta 7-12 aya çıkarılmıştır (Akkoçlu 2006).

Küçük Hücreli dışı akciğer kanseri hastaları için farklı tedavi türleri mevcuttur. Günümüzde kullanılan tedaviler gibi bazı tedaviler standarttır. Bazıları da klinik araştırmalar için test edilmektedir. Test edilen tedaviler klinik araştırmalar sonucu standart tedaviden daha iyi sonuç verirse, yeni tedavi standart tedavi haline gelebilmektedir. Günümüzde dokuz çeşit standart tedavi uygulanmaktadır (National Cancer Institute).

- 1-Ameliyat
- 2-Radyasyon tedavisi
- 3-Kemoterapi

- 4-Hedeflenen Tedavi
- 5-Lazer tedavisi
- 6-Fotodinamik tedavi
- 7-Kriyocerrahi
- 8-Elektrokoter
- 9-Dikkatli bekleme

Klinik araştırmalarda test edilen yeni tedavi uygulamaları:

- 1- Kimyasal önleme
- 2- Radyosensitifleştiriciler
- 3- Yeni kombinasyonlar

Cerrahi

Kanser tipini belirlemede ve tedavi etmede kullanılan bölgesel tedavi yöntemidir. KHDAK hastalarında evre 1-2 ile bazı evre 3 olgulara cerrahi tedavi önerilmektedir. Ancak cerrahi tedavi bu hastaların %20-25'ine uygulanabilmektedir. Ameliyatla kanserli bölgenin tamamı veya bir kısmı alınabilmektedir. İlerlemiş tümörlü dokular veya diğer organlara yayılmış neoplaziler için uygun bir yöntem değildir. Ameliyat akciğer lobunun bir kısmı veya tamamı ya da tüm bir akciğerin çıkarılması şeklinde gerçekeşebilmektedir. Kanser yayılmamış ise dokunun tamamı alınırken, yayılmış dokulardan biyopsiyle örnek alınarak tümör tipi ve evresi teşhis edilerek bir sonraki ilgili tedavi yöntemi belirlenmektedir. Cerrahi tedavi ile ilgili yapılan araştırmalarda 5 yıllık yaşam süreleri, tümörün büyüklüğü ve lenf bezi varlığına göre T1N0 %60, T1N1 %30, T2N0 %28, T2N1 %9 ve T3 veya N2 %4 olup, genel olarak ortalama %10-38 olarak bildirilmiştir. (Akkoçlu 2006)

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakalarında uygulanan cerrahi müdahalelerde 4 tip ameliyat mevcuttur:

- 1) Wedge (Kama) rezeksiyonu: Tümörü ve etrafındaki normal dokuları çıkarmak için yapılan ameliyat
- 2) Lobektomi: Akciğerin tüm lobununun çıkarıldığı operasyon
- 3) Pnömonektomi: Bir akciğerin tamamının çıkarıldığı ameliyat çeşidi
- 4) Kol (sleeve) rezeksiyonu: Bronşun bir bölümünü çıkarmak için yapılan ameliyat

Kama rezeksiyonu: Bir tümörü ve etrafındaki bazı normal dokuları çıkarmak için ameliyat. Bir miktar daha doku alındığında buna bir segmental rezeksiyon denir.

Radyoterapi

Yüksek enerjili x-ışını veya diğer radyasyon türlerini vererek kanserli hücrelerin DNA'sını hasra uğratıp yok etmeyi veya küçültmeyi amaçlayan tedavi yöntemidir. KHDAK erken evre olgularda cerrahi tedavinin mümkün olmadığı durumlarda küratif amaçlı radyoterapi uygulanabilmektedir. Ancak bu hastalarda uygulanan radyoterapide cerrahi müdahale kadar iyi sonuçlar elde edilememektedir. KHAK hastalarında radyoterapi 'koruyucu beyin ışınlanması olarak' tümörün beyine yayılımını önlemek amacıyla uygulanmaktadır. İleri evre akciğer kanserinde radyoterapi tedavi amaçlı değil semptom giderici olarak uygulanmaktadır.

Kemoterapide olduğu gibi radyoterapide de kanserli hücrelerin yanında sağlıklı hücreler de etkilenmektedir. Fakat kendini yenileyen hücreler hasara görmüş hasar görmüş diğer vücut hücrelerini de yenileyecektir. İki çeşit radyoterapi mevcuttur;

1)Eksternal (Dış) Radyoterapi: Vücut dışından direkt tümörlü bölgeye ışın göndererek gerçekleştirilir. Stereotaktik vücut radyasyon terapisi; dış radyasyon terapi türüne girmektedir. Bu tedavi şeklinde, her radyasyon tedavisi için ilgili ekipmanla hastayı aynı konumda tutarak yakında bulunan sağlıklı dokuların daha az zarar görmesi hedeflenmektedir.

2)İnternal (İç) Radyoterapi: Tümörü etkileyecek bir sıvının içilmesi veya radyoaktif maddenin tümörün içine yada yakın bir bölgesine bırakılarak gerçekleştirilmektedir.

Radyoterapinin verilme şekli, tedavi edilen kanserin türü ve evresi dışında kanserin bulunduğu yere bağlıdır.

Kemoterapi

Sitotoksik ilaçlarla kanserli hücreleri öldürmeyi veya kanser hücrelerinin bölünmesini durdurmayı amaçlayan sistemik (tüm vücudu etkileyen) bit tedavidir. Kemoterapi ağız yoluyla alındığında ya da kana veya damara enjekte edildiğinde, kan dolaşımı ile birlikte sistemik etki yaratarak vücuttaki tüm kanser hücrelerine ulaşabilmektedir. Tümöre hedefli bir uygulama olsa da özellikle hızlı çoğalan sağlıklı

hücreler de bu işlemde zarar görmektedir. Tedaviye bağlı oluşan bu istenmeyen yan etkiler arasında bulantı-kusma, ishal, kemik iliği hücrelerinin baskılanması, saç dökülmesi, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları, cilt döküntüleri, ışığa hassasiyet vs. sayılabilmektedir. Kemoterapi uygulanması planlanan hastalara tüm bu detaylar ve baş etme yöntemleri anlatılmakta ve tedavi boyunca takibe alınmaktadır

Kemoterapi KHDAK hastalarında evre III'te cerrahi öncesi, cerrahi müdahalede bulunulamayan lokal ileri evre IIIA-B'de radyoterapi ile birlikte sağ kalım sürecini arttırmaya yönelik ve evre IV'te tek başına sadece destek tedavi olarak uygulanmaktadır.

Tek bir ilaçla planlanabilen tedavi farklı ilaç kombinasyonları veya radyoterapi ile birlikte eş zamanlı tedavi şeklinde de uygulanabilmektedir. Kemoterapi verilme şekli, tedavi edilen kanserin türüne ve evresine göre değişmektedir. Bu şekilde uygulanan tedaviler sonucunda, sınırlı hastaların % 15-20'si iki yıldan fazla, % 5-12'si 5 yıl, yaygın hastalığı olanların da %2'den azı 5 yıl yaşamaktadır. Kemoterapi öncesi sınırlı hastalıkta yaşam süresi ortalama 3.1 ay, yaygın hastalıkta ise ortalama 1.4 aydır. Bu süreler kemoterapi ile sınırlı hastalıkta 12-16 aya, yaygın hastalıkta 7-12 aya çıkarılmıştır

Hedeflenen tedavi

Hedefe yönelik tedavide, ilgili ilaçlarla belirli kanser türlerini yok etmek amaçlanmaktadır. Bu tedavi şekli normal hücrelere kemoterapi ve radyasyon terapisinden daha az zarar vermektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılan iki temel hedef tedavi türü vardır; monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörleri.

1)Monoklonal antikor tedavisi: Laboratuvarında üretilen tek bir immün sistem hücresi türünden yapılan antikorları kullanan kanser tedavisidir. Bu antikorlar kanser hücrelerinin üstündeki veya kanser hücrelerinin büyümesine yardımcı dokuların üstündeki maddeleri tanıyıp bağlanmaktadır. İlgili antikorlar bağlanarak kanser hücrelerini öldürmekte, büyümesini ve yayılmasını engellemektedir.

2)Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI): TKI'lar hücre zarından geçen ve kanser hücrelerinin içinde proliferasyonu tetikleyen sinyalleri engellemeyi amaçlayan küçük moleküllü ilaçlardır. Doğru tedavi yaklaşımı için mutasyon tiplerinin tespit edilmesi gerekmektedir. Farklı tip tirozin kinaz inhibitörleri vardır;

-Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz inhibitörleri; hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerdir. Epidermal büyüme faktörü, hücre içindeki EGFR'ye bağlanmakta ve hücrenin büyümesi ve bölünmesi için kodlanan tirozin kinaz bölgesine sinyal göndermektedir. EGFR tirozin kinaz inhibitörleri tipleri; gefinitinib, erlotinib ve afatinibtir. EGFR geninde bir mutasyon olduğu zaman bu ilaçlar daha iyi çalışmaktadır.

-Bazı gen değişiklikleri ile hücreleri etkileyen kinaz inhibitörleri; ALK ve ROS1 genlerindeki bazı değişiklikler gereğinden fazla protein üretilmesine neden olmaktadır. Kanserin büyümesi ve yayılmasını engellemek için bu proteinleri bloke etmek gerekmektedir. Ceritinib proteinlerin ALK geni tarafından üretilmesini durdurmak için kullanılırken, Crizotinib proteinlerin hem ALK hem ROS1 geni tarafından üretilmesini durdurmak için kullanılmaktadır.

- Tirozin kinaz inhibitörlerini içeren hedefe yönelik tedavi şeklinde hem daha iyi sağkalım süreci elde edilirken hem de vücudun geri kalan kısmını etkilemeden tümörü hedeflemek mümkün olabilmektedir.

Takip

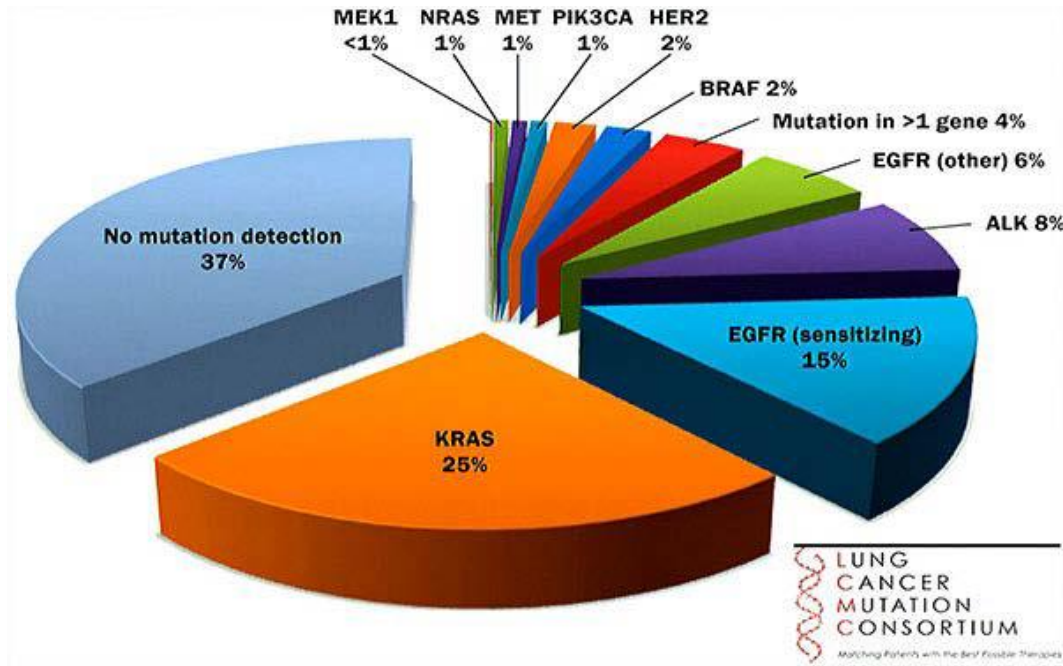
Akciğer kanserinde küratif cerrahi ile tedavi edilmiş hastalarda takip; ilk yıl her altı ayda bir fizik muayene, direkt radyolojik inceleme ve sonraki her yıl aynı işlemin tekrarı şeklindedir. Hasta takibi konusunda bazı gruplar, ilk yıl üç ay arayla, ikinci yıl altı ay arayla fizik muayene ve radyolojik değerlendirme önermektedir.

Geç teşhis neticesinde küratif cerrahi şansını kaybeden veya rezeksiyonu kabul etmeyen hastalarda kemoterapi uygulanmaktadır. Ancak bu tedavinin hastanın yaşam kalitesini düşürecek yan etkileri ve hastalığın tedaviye rağmen ilerleyip ek komplikasyonlar oluşturması hastayı olumsuz yönde etkilemektedir.

Hedefe yönelik tedavi uygulanan hastalara 3-6 ayda bir BT taraması yapılmaktadır. Bu süreçte tümör boyutunda bir büyüme görülürse ilaca devam edilmekte veya ek olarak kemoterapi uygulanmaktadır. Mutasyon saptanmayan hastalarda idame tedavi ile sağkalım süreçleri arttırılabilmektedir. 4-6 siklus kemoterapi alan hastalarda tedavi durdurulmaktansa idame tedavi gereği birinci basamakta alınan tedaviden yarar görenler tedavi altında kalmaktadırlar. Bu idame tedavi şekli iki şekilde gerçekleştirilmektedir; switch (farklı ilaçla) idame, continuation (aynı ilaçla) idame (Medikal akademi).

2.6.8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nde Görülen Mutasyon Tipleri

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tümör hücrelerinin moleküler yollarının belirlenmesi hedefe yönelik tedaviyi mümkün hale getirmektedir. Hedefe yönelik tedavinin hangi hastada etkili olacağına dair en önemli biyobelirteçler mutasyonlardır. Günümüzde çok sayıda mutasyon belirlenmesine rağmen halen akciğer kanseri vakalarının %50'sinin mutasyon tipleri bilinmemektedir. Ancak akciğer kanseri vakalarının %20'sinde terapötik hedefler belirlenmiştir. Bu mutasyon tiplerinden bazıları; ALK, EGFR, ROS1, Her2, MET, RET, AKT1, RAS BRAF, PIK3CA, MAP2K1 (PT ve diğ. 2012)



Çizim 2.9. KHDAK adenokarsinomlarında görülen onkojenik markerlar

Çizelge 2.15. KHDAK adenokarsinomlarında en sık rastlanan terapötik hedefler

ALK	Rearrajmanlar (Yeniden Düzenelenmeler)
ROS1	
RET	
EGFR	Mutasyonlar
HER2	
BRAF	

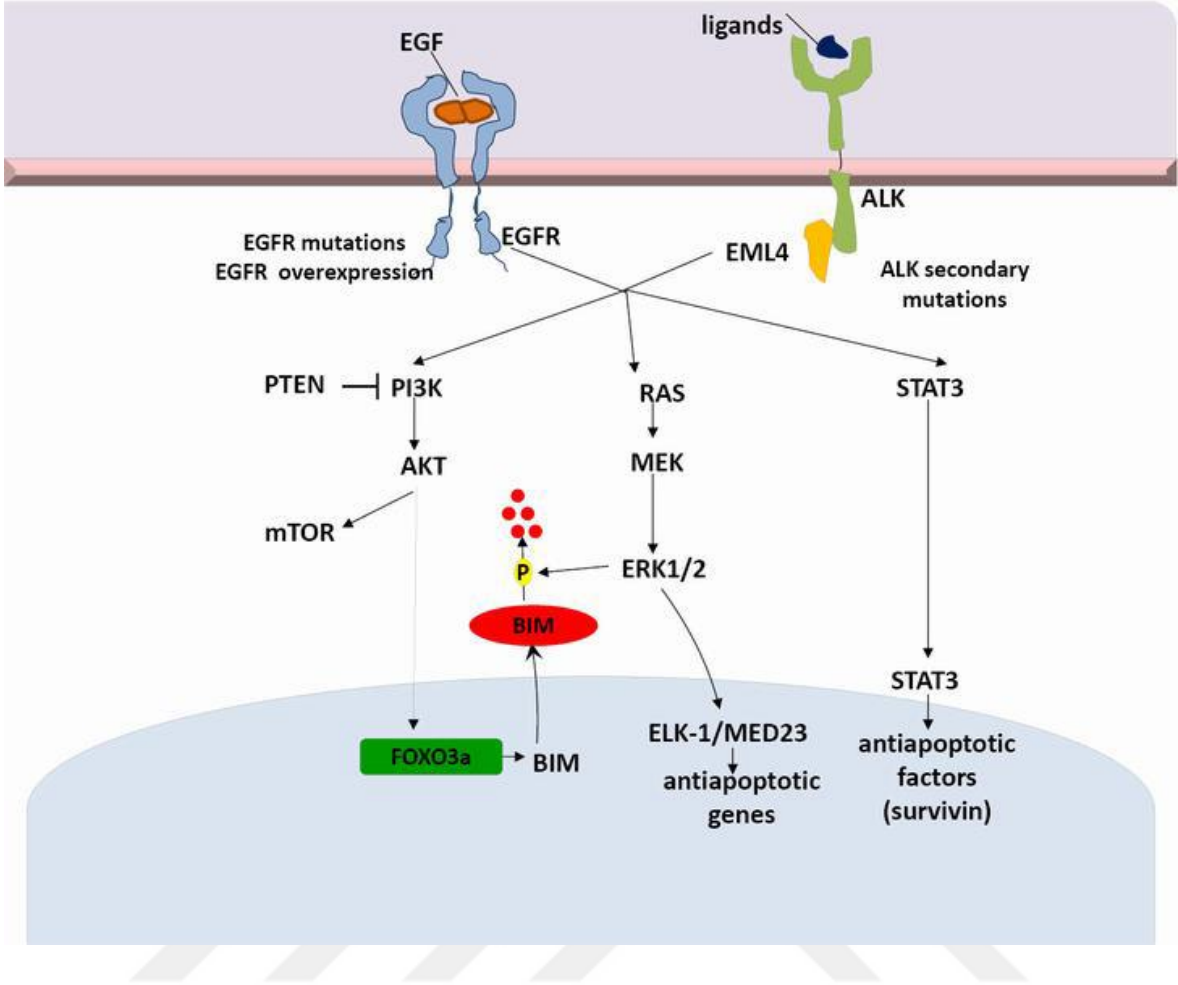
Çizelge 2.15. KHDAK adenokarsinomlarında en sık rastlanan terapötik

MET	Amplifikasyonlar
-----	------------------

Günümüzde klinik onaylı akciğer adenokarsinomlarında teröpatik hedefli biyomarkırlar; epidermal büyüme faktörü resptörü (EGFR) ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK)'dır.

2.7. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)

Epidermal büyüme faktörü reseptörü adenokarsinomların %10-15 'inde görülmektedir. Hücre proliferasyonu, apoptozisi ve metastazı hücre içi sinyal yolları ile düzenleyen Erb familyasındaki 4 proteinden biri olan EGFR, tirozin kinaz aktiviteli transmembran proteinidir. Hücre yüzeyinde yerleşik olan bu transmembran proteinleri hücre dışından bir ligand (EGF, TGF-alfa, amphiregulin, epiregulin) bağlandığında dimerizasyon sonucu RAS-RAF-MAPK yolakları ile aktif hale gelmektedirler. Bu yolakların aktivasyonu çeşitli mekanizmalarla tümör hücre büyümesi, hücrelerin transformasyon göstermesi, apoptozun inhibe olması, tümör hücrelerin ömrünün uzaması, yeni damar oluşumu ve tümör hücrelerinin invazyonuna neden olmaktadır. Herhangi bir uyarıcı olmadığı durumlarda reseptörün dimerizasyon kolları kapalı olduğu için EGFR bloke durumdadır. Hücre dışı bir sinyalle uyarıldığında ise reseptörün kolları açılır ve dimerizasyon gerçekleşmektedir. Bu iki şekilde gerçekleşir; homodimerizasyon ve heterodimerizasyon. Homodimerizasyon EGFR başka bir EGFR ile birleşmesi iken başka bir reseptör proteininin devreye girmesiyle gerçekleşen dimerizasyona heterodimerizasyon denilmektedir.



Çizim 2.10. EGFR ve EML4-ALK sinyal yolağı (Karachaliou, Rosell 2014)

Dimerizasyonla aktif hale gelen reseptörün sitoplazmik kuyruğunun tirozin kısmına ATP'nin bir fosfatı transfer olmaktadır (tirozin transfosforilasyonu). Erlotinib, gefinitinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri bu noktada devreye girmektedir. TKI'lar ATP'nin yerine bağlanıp tirozin transfosforilasyonunu engellemektedir. ATP ile yarışan bu inhibitörler reseptörün kinaz aktivitesini bloke etmektedirler. Gefinitinib (Iressa) ve erlotinib (Tarceva) hedefe yönelik tedavinin temelini oluşturmaktadır. Oral yolla alınan bu inhibitörler aşırı eksprese olan EGFR 'yi inhibe ederek malign hücre proliferasyonunu durdurmaktadır.

Epidermal büyüme faktörü reseptörlerinde gerçekleşen mutasyonlar veya amplifikasyonlar karsinogeneze yol açmaktadır. EGFR'in aşırı ekspresyonu hücre proliferasyonunun artmasına yol açmaktadır. Reseptörde gelişen mutasyon da reseptörün sürekli aktif durumda kalarak ligand-reseptör yapısının bozulmasına neden olmaktadır.

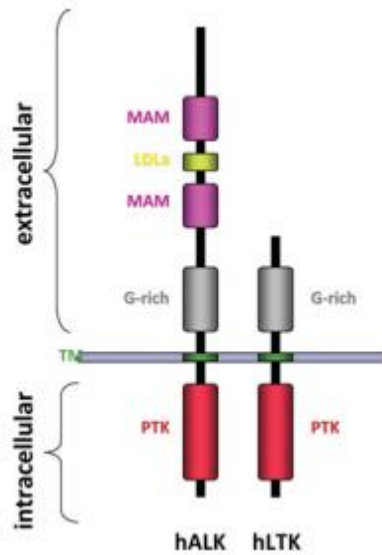
EGFR genindeki bu mutasyonları saptamak için Real Time PCR ve FISH yöntemleri kullanılmaktadır.

2.8. Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK)

Anaplastik lenfoma kinaz 2. Kromozomda yerleşik, tirozin kinaz reseptöründen insülin reseptör ailesinin bir üyesidir. İnsan ALK geni 1620 aminoasitlik ve 140 kDa'luk bir proteini kodlamaktadır. Bu protein posttranslasyonel modifikasyon sonucunda 80 kDa üreterek 220 kDa olmaktadır (Moog-Lutz ve diğ. 2005).

Transmembran tirozin kinaz reseptörü olan ALK'nın 3 önemli fonksiyonel domaini bulunmaktadır. Hücre dışı ligandların bağlandığı bir domain, hidrofobik transmembran domain ve hücre içinde yer alan sitoplazmik bir tirozin kinaz domaininden oluşmaktadır (Iwhara ve diğ. 1997).

ALK'yı hücre dışı domainini (N-terminal) 2 MAM motifi ve bir LDLa motifi ve proksimal membranda büyük bir glycine-rich (G-rich) bölge bağlanmaktadır. MAM (meprin, A5 protein ve reseptör protein tyrosine phosphatase mu) domaininin hücre-hücre etkileşimde görevli olduğu ve LDLa (low-density lipoprotein class A) domaininin ligandın ALK genine bağlanmasında görevli olduğu düşünülse de ALK fonksiyonu için önemleri tam olarak belirlenememiştir (Beckman and Bork 1993).



Çizim 2.11. ALK geni: N-terminal bölgesinde iki MAM domaini, bir LDA domaini ve bir glycine rich(G-rich) bölgesini içerirken transmembran (TM) segmenti PTK domaini ile ekstraselüler alan ve intraselüler alan arasında bağlantı kurmaktadır (Palmer ve diğ. 2009).

Tam uzunluktaki ALK'nın görevi tam olarak bilinmese de nöronal hücre farklılaşması ve rejenerasyonunda, ayrıca sinaps oluşumu ve kas hücresi migrasyonunda gelişimsel olarak rol aldığı düşünülmektedir (Chiarle et al., 2008). Bu tam uzunlukta form, ALK'nın varsayımsal endojen ALK ligandları; PTN (pleiotrofin) ve MK (midkine) içeren otokrin ve parakrin büyümeyi destekleyen döngülerle, aktivasyon yoluyla tümöröjeneze teşvik ettiği malignitelerle bağlantılıdır. Son zamanlarda, ALK lokusunun ileri nöroblastomada önemli bir rol oynayan somatik ve germline mutasyonlar şeklinde genetik bir değişim yeri olduğu keşfedilmiştir (Chen ve diğ. 2008).

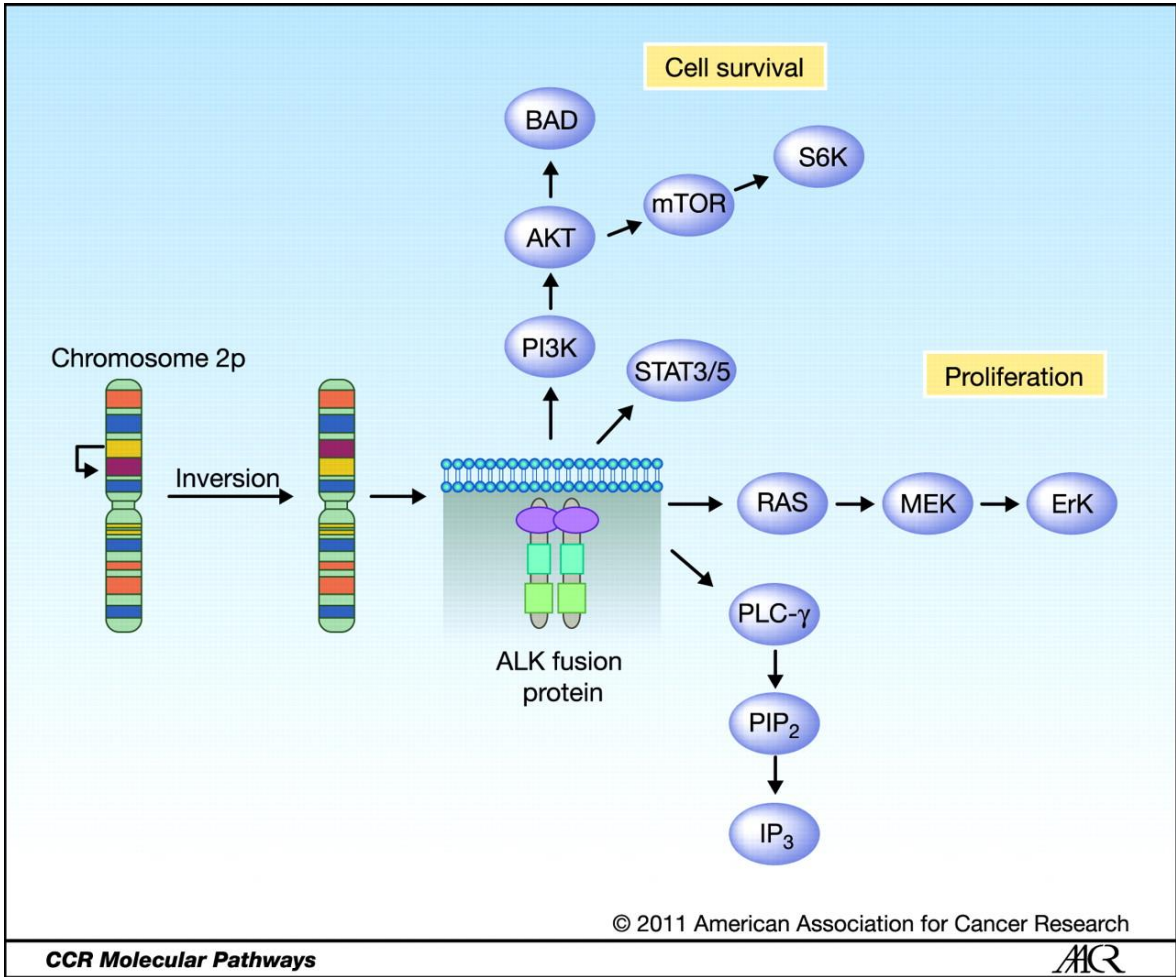
İlk olarak, Non-Hodgkin Lenfoma alt tipi olan ALCL' de (anaplastik büyük hücreli lenfoma) t(2;5) p(23;q35) kromozomal translokasyondan kaynaklanan kimerik bir protein NPM (nukleophosmin)-ALK şeklinde görülmüştür. ALK ile yeniden düzenlenmiş anaplastik geniş hücreli lenfomalarda (ALCL), ALK'nın intrasitoplazmik kısmı nukleofosminin (NPM) N-terminal bölümüyle kaynaşarak kurucu kinaz aktivitesine sahip bir kimerik protein elde edilmiştir. NPM, ALK geninin en yaygın füzyon partneridir (Lucian ve diğ. 2010).

ALK'nın nadir görülen diğer füzyon partnerlerinde (TFG,KIF5B) onkojenik füzyonunu içeren artan sayıda karyotipik sapmalar tespit edilmiştir. Fakat KHDAK'deki ALK yeniden düzenlenmesinin çoğu, aynı gende yerleşik EML4 ile inversiyonu (EML4-ALK füzyonunu) şeklinde görülmektedir.

2.8.1. ALK-EML4 Yeniden Düzenlenmesi

EML4-ALK geni ilk olarak 2007'de Soda ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Akciğer adenokarsinomu olan 62 yaşında sigara içen erkek Japon bir hastanın rezeksiyon materyalinden izole ettikleri Cdna'yı transformasyon aktivitesi için akciğer adenokarsinomu ile taramışlardır. Dönüştürücü aktiviteye sahip cDNA'lardan birinin, 2. kromozomun kısa kolundaki inversiyondan kaynaklanan yeni bir füzyon genini kodladığı bulunmuştur. Hastanın Cdna'sı ile farenin 3T3 fibroblastlarını infekte etmişlerdir. Bu enfeksiyon neticesinde EML4-ALK genini keşfetmişleridir. 2. Kromozomun kısa kolunda yerleşik olan ALK geninin (2p23) C-terminal kinaz alanı ile aynı gende yerleşik EML4

geninin (2p21) N-terminalinin inversiyonu sonucu yeni bir kimerik gen oluşur. (inv(2)(p21;p23)). Bu füzyon EML4'ün 1-13 exonları ile ALK'nın 20-29 exonları arasında gerçekleşmektedir. EML4 ve ALK, aynı kromozomda 12,7 megabaz uzaklıkla ayrılmış ve zıt yönlerde yönlendirilmiş yakın genlerdir. 5' bölgesindeki EML4'ün dimerizasyon domaini ile 3' bölgesindeki ALK geninin tirozin kinaz kodlayan domaini birleşerek yeni bir füzyon proteini üretilmiş olmaktadır. ALK'nın ligandın bağlanmasıyla aktive edilmesi, hücre proliferasyonu, hayatta kalma, göç ve sitoskeletal yeniden düzenlenmedeki değişikliğe neden olan RAS-MEK-ERK ve PLC- γ ile JAK3-STAT3 ve PI3-AKT yollarıyla reseptör dimerizasyonuna, tirozin kinaz kalıntılarının trans-otofosforilasyonuna ve sinyal vermeye yol açmaktadır (Chiarle ve diğ. 2008).



Çizim 2.12. EML4-ALK füzyon proteini sonucu aktive olan yollar; RAS-MEK-ERK ve PLC- γ ile hücre proliferasyonuna (proliferation), PI3-AKT ile hücre sağkalımına neden olmaktadır (Shaw, Solomon 2011)

Normal koşullarda ALK geni hücre zarında yerleşiktir ve aktif hale gelebilmesi için bir liganda ihtiyacı vardır. EML4-ALK'nin akciğer-spesifik ekspresyonu ise herhangi bir liganda ihtiyaç duymadan aktive olmaktadır. Bu daimi kontrolsüz aktivasyon sonucunda, hücre proliferasyonu, yaşam süresi ve apoptozis inhibasyonu üzerinde sürekli bir impulsa neden olarak karsinogeneze katkıda bulunmaktadır (Soda ve diğ. 2007,2008).

EML4-ALK füzyonu KHDAK'ında %3-7 oranında görölmektedir. Büyük çoğunluğu adenokarsinomlarda oluşmaktadır. Genellikle sigara içmeyen veya kısa süreli az miktarda sigara içen genç-orta yaş erkeklerde sık rastlanır. Membran tutulumu malignan plevral efüzyon tipinde seyrederken, solid tipli taşlı yüzük ve müsinoz kribriform paternli adenokarsinomlarda daha yüksek oranlarda bulunmaktadır.

2.8.2. EML4-ALK Füzyon Proteininin İnhibitörleri

EML-ALK proteinini eksprese eden insan hücre hatları ALK kinaz aktivitesinin inhibitörlerine duyarlıdır. Bu bağlamda akciğer adenokarsinomları için önemli bir moleküler hedef olan ALK düzenlenmelerinin tespiti, uygun klinik tedaviyi belirlemek için kritik olacaktır (Soda ve diğ. 2007).

ALK mutasyon varlığı saptanan hastalarda hedefe yönelik tedaviler sonucunda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu tedavi hastalarda hem cevap oranını arttırmakta hem de yaşam kalitesini arttırmaktadır. Klasik tedaviye direnç gösteren hastalarda bile sağkalımı uzatmaktadır.

Preklinik bazı çalışmalar sonucunda NPM-ALK VE EML4-ALK genlerini içeren hücreler üzerinde etkili inhibitörler geliştirilmiştir. Bir tirozin kinaz inhibitörü olan c-MET (mesenchymalepithelial transition growth factor) geliştirilmiştir. Crizotinib büyük hücreli lenfomada NPM-ALK olgularında G1-S fazı hücre siklusunu durdurarak ALK fosforilasyon-sinyal transdüksiyonunu ve apoptoz indüksiyonunu inhibe etmiştir.

2009 yılında ASCO'nun (American Society of Clinical Oncology) yıllık toplantısında küçük hücreli dışı akciğer kanserinde oral c-met/ALK inhibitörü krizotinibi test eden faz I/II klinik çalışmanın sonuçları sunulmuştur. Bu çalışma sonucunda şaşırtıcı derecede yüksek cevap oranları elde edilmiştir. Bir yıl sonra %57'lik cevap oranı ve altı ay sonra %72'lik progresyonsuz sağkalım (PFS) oranı yayınlanmıştır.

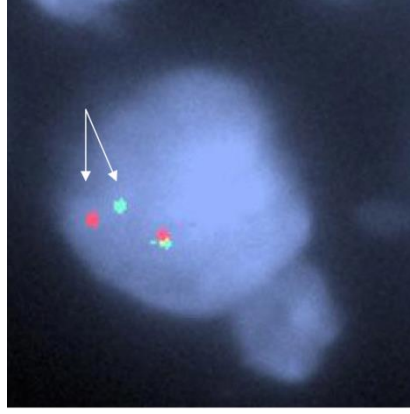
Her ikisi de primer son nokta cevap oranına (RR) sahip bu çalışmaların ve daha ileri bir erken faz çalışmalarının sonucunda, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ALK pozitif ileri evre KHDAK tedavisinde krizotinibin kullanılmasını onaylamıştır. Hastalarda krizotinib (XALKORİ) tedavisi sonucunda yüksek pozitif yanıt oranı ve progresyonsuz sağkalım gözlemlenmiştir.

Günümüzde yürütülmekte olan faz III çalışmaları ALK pozitif hastalarda birinci basamak ve tekrarlayan vakalarda krizotinib ve kemoterapiyi karşılaştırmaktadır.

2.8.3. ALK Geninin Yeniden Düzenlenmesi (EML4-ALK)'ni Tespit Etme Yöntemleri

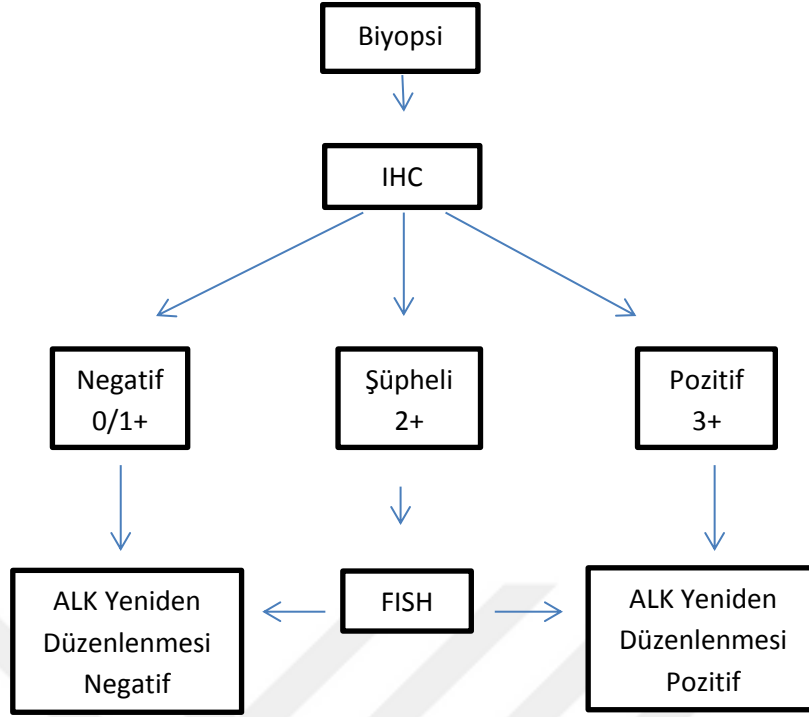
ALK geninin yeniden düzenlenmesini tespit etmede 3 yöntem kullanılmaktadır; FISH, RT-PCR, immünohistokimya (IHK). EML4, ALK'nın tek translokasyon partneri değildir ve RT-PCR ALK'nın tüm translokasyonlarını tespit etmede yetersiz kalmıştır. Duyarlılık ise IHK (immünohistokimya)'daki en büyük sorunu teşkil etmektedir. ALK proteini (aktive edilmiş ALK tirozin kinaz parçasını içeren protein) tümörlü doku kesitlerinde IHK kullanılarak bulunabilir. Fakat patoloji laboratuvarındaki analitik ön safhaların değişkenliği nedeniyle ALK rearanjmanlı (yeniden düzenlenme) KHDAK'ların %30'undan fazlası immünohistokimya tetkikleriyle tanımlanamamaktadır. Sonuç olarak günümüzde en sık başvurulan yöntem floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemidir (Mino-Kenudson ve diğ. 2011).

FISH yöntemi ALK yeniden düzenlenmesinin spesifik saptaması için kullanılan standart yöntemdir. Temel mantığında, ALK kırılma noktasını çevreleyen problemlerin tümör hücresi çekirdeği ile hibridizasyonu yatmaktadır. Normal bir akciğer dokusu hücresinin çekirdeği ile o lokusa spesifik problemler hibridize olduğunda, mikroskopik olarak kolayca gözlemlenebilen birleşik (füzyon) sinyal (yeşil&turuncu) ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte prob seti, ALK lokusunundaki yeniden düzenlenen çekirdek ile hibridize olduğu zaman ortaya bölünmüş sinyal (yeşil ve turuncu veya kırmızı) çıkmaktadır. Bölünmüş sinyal arası mesafe en az 2 sinyal boyutu kadar olmalıdır ve bölünmüş sinyal sayısı %15'den fazla ise ALK rearanjmanı (yeniden düzenlenme) göstergesi olarak kabul edilmektedir. Teorik olarak bu test ALK'yı içeren interkromozomal veya intrakromozomal lezyonları saptamak için kullanılmaktadır (Sasaki ve diğ. 2010).



Çizim 2.13. FISH analizinde EML4-ALK sinyal paterni (Sasaki ve diğ. 2010)

ALK yeniden düzenlenmesini (EML4-ALK füzyonu) FISH yöntemiyle çalışabilmek için olgunun IHC inceleme sonucunda KHDAK tanısı alması ve bunun akabinde çalışılan EGFR sonucunun negatif çıkması gerekmektedir. EGFR mutasyonunun sadece negatif ALK olgularında görülmesi üzerine, ALK yeniden düzenlenmesinin EGFR mutasyonu ile birlikte görülemediği saptanmıştır (Nishino et al. 2012). KHDAK adenokarsinomlarında EGFR mutasyonun % 15-20 oranında, ALK rearanjmanının % 3-7 oranında görülmektedir. Bu nedenle, akciğer adenokarsinomlarında öncelikli olarak EGFR mutasyonu çalışılmaktadır. Mutasyon pozitif çıkması durumunda uygun tirozin kinaz inhibitörüyle (erlotinib, gefinitinib) tedavi başlanmakta, mutasyonun negatif çıkması durumunda FISH yöntemiyle ALK rearanjmanı aranmaktadır. Sonucun ALK pozitif çıkması durumunda saptanan ALK rearanjmanı için uygun tirozin kinaz inhibitörüyle (krizotinib) hedef tedaviye başlanmaktadır. Yapılan testler sonucunda hiçbir mutasyon ve yeniden düzenlenmeye rastlanmaması durumunda tedaviye klasik kemoterapiyle devam edilmektedir.



Çizim 2.14. ALK tanısı için kullanılan IHC ve FISH algoritması (Paik ve diğ. 2011)

2.9. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) Yöntemi

FISH yöntemi, rRNA'yı hedef alan floresan işaretli prob lar ile hedefin işaretlenmesi ve floresan mikroskobunda görüntülenmesi prensibine dayanmaktadır. Floresan işaretli prob, test edilen DNA ile hibridize olduğu zaman ışığın bir dalga boyunda absorblanması ile görünür hale gelmektedir. Daha sonra bu prob ile hibridize olan DNA segmentinin lokalizasyonu mikroskopta analiz edilmektedir.

FDA (ABD Gıda ve İlaç Kurumu) tarafından onaylanmış FISH yöntemi dünya çapında her tür örnek üzerinde iyi çalışan bir yöntemdir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan FISH tekniği, kolay ve pratik uygulaması, diğer yöntemlere göre daha ucuz ve hızlı sonuç veren bir yöntem olması ile avantaj sağlamaktadır. Bunun yanında otofloresan, düşük sinyal kalitesi gibi nedenlerle sahte negatiflik ve yanlış pozitiflik analitik sonrası safhayı geri döndürebilmektedir. Bu bağlamda meydana gelen sorunu ve zor FISH paternlerini (polizomi, monozomi, amplifikasyon vb) tespit edebilmek için yorumlama uzmanlık ve deneyim gerektirmektedir.

2.9.1. FISH Yönteminde Kullanılan Problar ve Filtreler

FISH tekniği, tek zincirli DNA parçası olan prob ile genomun herhangi bir yerinde lokalize olmuş onun komplementeri hedef DNA veya RNA dizisinin hibridizasyonu ile gerçekleşmektedir. FISH tekniği uygulamasındaki en önemli aşama prob seçimidir. Probonun incelenecek materyale, değerdendirilecek anomali tipine ve bölgesine uygun olması gerekmektedir. Başlıca kullanılan prob çeşitleri;

- Tekrarlayan dizi problemleri (satellit problemleri)
- Lokusa özgü problemler
- Tüm kromozomu boyayan problemler
- Banda özgü problemler
- Telomer bölgesine özgü problemler

FISH yönteminde rRNA'yı hedef alan bu problemler radyoaktif izotoplarla veya radyoaktif olmayan özel floresan boya ile da işaretlenebilmektedir. Yarı ömrü kısa olan radyoaktif elementler sağlığa zararlı olması nedeniyle tercih edilmemektedir. FISH yönteminde non-radyoaktif elementler kullanılmaktadır. Günümüzde sıklıkla florofor boya kullanılmaktadır. En yaygın olanı ise Fluorescein isothiocyanate (FITC)'dir. Kullanılan bu florofor maddelerle sinyalin görüntülenmesi epiflorosan mikroskoplarıyla gerçekleşmektedir. Görüntü alabilmek için bu boyalara uygun filtreler kullanılmalıdır. En sık kullanılan filtreler; DAPI, FITC ve TRICH. Seçilen floresan boyalara göre filtreler;

- Tekli DAPI, FITC, TRICH,
- İkili DAPI+FITC veya TRICH+FITC
- Üçlü DAPI+FITC+TRICH veya DAPI+FITC+Texas-red şeklinde olabilmektedir.

2.9.3. FISH Yönteminin Temel Basamakları

Temeli moleküler hibridizasyona dayanan bütün yöntemlerin altında yatan mekanizma iki komplementer daldan çift sarmal yapının oluşmasıdır. Bu prosedür 6 basamaktan oluşmaktadır;

- 1- Preperatların hazırlanması
- 2- Preperatların ön yıkaması
- 3- Prob ve hedef DNA denatürasyonu
- 4- Prob ve hedef DNA hibridizasyonu
- 5- Hibridizasyon sonrası yıkamalar

6- Görüntüleme ve inceleme

DNA-DNA hibridizasyonunda prob ve hedef DNA'ların denatürasyonunu takiben oluşan DNA fragment karışımı, tek dal halindeki fragmentlerin tekrar birleşmesini sağlayacak koşullarda gerçekleştirilmektedir. Bu koşullarda etkili dört parametre şunlardır;

- 1-Isı
- 2-Ph
- 3-Monovalent katyon konsantrasyonu
- 4-Organik solvent varlığı

Hibridizasyonda önemli 3 temel aşama bulunmaktadır;

- 1- Hedef dizilerin hibridizasyon esnasında geçirgenliklerini korumaları
- 2- Prob ile hedefin yüksek etkinlikle bağlanması
- 3- Hibridizasyonun yüksek bir reporter ile sinyali en parlak şekilde görüntülenmesi

FISH sonrası problardan elde edilen sinyaller floresan mikroskopunda incelenmektedir. Sinyalin uygun kaliteye ulaşması için doğru prob setleri ve uygun filtre kullanımı şarttır. Bir hibridizasyonda tolere edilebilen yanlış eşleşme derecesi 'stringency' şeklinde ifade edilir. Yüksek stringency şartlarında, sadece hedef sekansla tam homolog olan proplar stabil hibridler oluşturmaktadır. Düşük stringency şartlarında ise prob sadece %70-90 homoloji gösteren sekanslara bağlanabilmektedir. Bu spesifik olmayan sinyaller, hibridizasyon sonrası yıkamalarda yüksek stringency koşullarının (yüksek ısı ve düşük tuz konsantrasyonu) sağlanmasıyla ortamdaki uzaklaştırılmaktadır.

KHDAK'li olup FISH yöntemiyle ALK rearanjmanı saptanan vakalarda tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı yol gösterici olmaktadır. Histopatolojik kesin tanı ile FISH marker sonuçları birlikte değerlendirilmesi, tedaviye yön vererek tedavi başarısının arttırmada önemli derecede etkilidir.

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamız, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ETİK Kurulu tarafından 2017/1.27 karar numarasıyla kabul edilmiştir. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014-2016 yılları arasında histopatolojik olarak incelenerek 'küçük hücreli dışı akciğer kanseri' tanısı almış, cinsiyet farkı gözetmeksizin, 50 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmada yer alan hastaların doku örnekleri, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda, FISH analizi için doku örneklerinden kanser 9dokusunu içeren 5 mikronluk kesitler pozitif sarı lamlara fikse edilerek gönderilmiştir. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara alışkanlıkları, aile öyküleri ve histopatolojik bulguları hasta dosyalarından temin edilmiştir.

Araştırmamız boyunca 2 farklı FISH protokolü uygulanmıştır. Temel FISH prensibindeki 6 aşamayı barındıran 2 farklı markanın markerlarıyla çalışmamız sonucunda aynı başarı elde edilmiştir.

3.1. Yöntemler

3.1.1. Cytocell Protokolü ile FISH Yöntemi

a)Deparafinizasyon

- 1) Slaytlar 75°C'lik etüvde 2 saat bekletilir.
- 2) 3 şalede 10'ar dakika Ksilol'den (varsa Histoclear tercih edilmeli) geçirilir.
- 3) Açığa çıkan doku alanı elmas uçlu kalemle slaytın altından çizilir.

b) Prehibridizasyon işlemleri

- 1) Çizilen slaytlar %100 alkol, %70 alkol ve distile su şalelerinden 2'şer kez 2 dakika süreyle geçirilir.
- 2) 96°C'lik su banyosuna 1 saat önceden konulmuş pretreatment kit dolu şaleye kuruyan slaytlar 50 dakikalığına bırakılır.
- 3) Slaytlar çıkarıldıktan sonra 2 x 3 dakika distile su dolu şalelerden geçirilir.
- 4) Kuruması beklendikten sonra 37°C'lik etüvde nemli kaplarda enzimle muamele edilir.
- 5) 3 x 2 dakika distile sudan geçirilir.
- 6) Sırasıyla %70, %85, %100, %100'lük alkol serilerinden 2'şer dakika geçirilir.

7) Slaytlar kuruduktan sonra karanlık ortamda hedef doku ile oda sıcaklığına getirilmiş prob muamele edilir.

c) Denatürasyon ve Hibridizasyon

Karanlık ortamda;

- 1) Slaytlar hibridizasyon cihazında / etüvde 75°C’de 10 dakika denatüre edilir.
- 2) 37°C’de hibridizasyon cihazında / etüvde (ışık geçirmeyen kutulara ıslak gazlı bez konup nemli ortam oluşturarak) 16 saat hibridizasyona bırakılır.

d) Posthibridizasyon

Hazırlık aşaması: Yıkama solüsyonları hazırlanır.

Çizelge 3.1. FISH yönteminde kullanılan solüsyonlar

20XSSC Solüsyonu	NaCl	175,3 gr
	Tri Sodyum Sitrat	88,24 gr
	Distile su	1000 ml
2XSSC Solüsyonu	20XSSC	20 ml
	Distile su	180 ml
	Tween 20	100µl
0.4XSSC Solüsyonu	20XSSC	4 ml
	Distile su	196 ml

- 1) Hibridizasyondan çıkan slaytların üzerinden lameller dikkatlice alınır.
- 2) 72°C küçük su banyosuna konulan 0,4 x SSC’ de 2 dakika tutulur.
- 3) Ardından oda sıcaklığındaki 2 x SSC’de 30 saniye tutulur ve kurumaya bırakılır.
- 4) Kuruyan slaytlara 10µl DAPI konur, lamelle kapatılır ve mapelere konulup analiz için +4°C’ de bekletilir.

e) Preparatların mikroskopta incelenmesi:

- ✓ Preparatlar Olympus BX-51 Floresan mikroskobunda uygun filtreler kullanılarak incelenmiştir.
- ✓ Sonuçların değerlendirmesinde proba uygun protokol göz önüne alınmıştır.
- ✓ Her olgu için en az 50 sinyal alan hücre sayılmıştır.
- ✓ Sinyal görülmemesi durumunda çalışma tekrarlanmıştır.
- ✓ Hücreler sinyal almış ve çalışma başarıyla sonuçlanmış ise üç şekilde raporlandırılmıştır;

FISH Pozitif; %15 (50 hücrede en az 8) oranında pozitif sinyal görüldüğünde;

- 1-Füzyon dışında kırmızı ve yeşil sinyalin ayrı ayrı görülmesi
(aralarındaki mesafe en az 2 sinyal çapı kadar olmalı)
- 2-Füzyon dışında sadece kırmızı sinyal görülmesi

FISH Negatif; %15'ten az (50 hücrede 8'den az) negatif sinyal görüldüğünde;

- 1- Sadece füzyon görülmesi
- 2- Füzyon dışında sadece yeşil sinyalin de görülmesi

FISH İnvaid; 2 çalışma sonucunda da hücreler sinyal almamış ise yetersiz tümör hücresi içermesi veya uygun olmayan fiksasyon sebebi şeklinde sonuçlandırılır.

3.1.2.Zytovision Protokolü ile FISH yöntemi

Hazırlık aşamaları:

- Heat Pretreatment Solution Citric (PT1): Kapaklı şale içerisine konularak 98°C'lik su banyosuna bırakılır. (Not: Şale içinin sıcaklığı 96°C olmalıdır.)
- Pepsin Solution (ES1) oda sıcaklığına bırakılır.
- Wash Buffer SSC (WB1) oda sıcaklığına bırakılır.

a)Deparafinizasyon

- 1) Slaytlar 75°C'lik etüvde 10 dakika bekletilir.
- 2) 3 şalede 10'ar dakika Ksilol'den (varsa Histoclear tercih edilmeli) geçirilir.
- 3) Açığa çıkan doku alanı elmas uçlu kalemle slaytın altından çizilir.

b) Prehibridizasyon işlemleri

- 1) Çizilen slaytlar %100 alkol şalelerinden 2'şer kez 10 dakika süreyle geçirilir.

2) Çıkan slaytlar 2 x 2 dakika distile su dolu şalelerden geçirilir.

3) 96°C'lik su banyosuna 1 saat önceden ısınması için konulmuş Heat Pretreatment Solution Citric (PT1) pretreatment kit dolu şalede kuruyan slaytlar 15 dakikalığına inkübe edilir. (Not: Her şaleye 4 lamdan fazlasını koymamanızı tavsiye ederiz. Çünkü her lam sıcaklığı 1 derece düşürmektedir.)

4) Slaytlar 2x2 dakika distile su ile yıkanır ve su uzaklaştırılır. (Pepsin solüsyonunu sulandırmaktan kaçınınız. Pepsin ile muamele etmeden önce gerekli ise slaytları kurumaya bırakınız!)

5) Kuruması beklendikten sonra 37°C'lik etüvde nemli kaplarda, çalışmanın başında oda sıcaklığında ısınmaya bırakılmış, Pepsin Solution (ES1) ile 3 dakika muamele edilir. (Not: Bu inkübasyon süresi dokunun yapısına, fiksasyon süresine ve kesitlerin kalınlığına göre 3 ile 10 dakika arasında farklılık gösterebilir.)

6) Wash Buffer SSC (WB1) dolu şalede 5 dakika süre ile yıkanır.

7) 1 dakika distile su dolu şaleden geçirilir.

8) Sırasıyla %70, %90, %100, %100'lük alkol serilerinin herbirinden 1'er dakika geçirilerek dehidrasyona uğrattılır.

c)Denatürasyon ve Hibridizasyon

Bundan sonraki işlemler ışığın probun sinyal kalitesini düşürmemesi adına karanlık ortamda gerçekleştirilir.

1) Dokunun üzerine, dokunun büyüklüğüne uygun miktarda, ZytoLight FISH Probe uygulanır. (Not: Normal şartlar altında her doku örneğine 10 mikrolitre prob uygulanır.)

2) Üzerine 22X22 ebatlarında lamel kapatılır.

3) Slaytlar Hychrome denatürasyon cihazında 75°C'de 10 dakika denatüre edilir.

4) Denatüre edilen 37°C etüvde 1 gece slaytlar nemli ve kapalı kaplarda hibridizasyona bırakılır.

d)Post-hibridizasyon

Hazırlık aşamaları:

- 25X Wash Buffer A(WB2) dilüe edilir. (10 ml WB2 + 240 ml distile su)

- Dilüe edilen Wash Buffer A üç şaleye aktarılır ve 37°C su banyosunda ısınmaya bırakılır.

- Dapi/Antifade- Solution (MT1) oda sıcaklığına bırakılır.

1) Hibridizasyon süresi dolan slaytların üzerindeki lamleller dikkatlice kaldırılır.

2) Su banyosundaki Wash Buffer A'lı şalelerden sırasıyla 1-5-5 dakika geçirilir.

3) %70, %90, %100 alkol serilerinde 1'er dakika inkübe edilir.

4) Uygun miktarda DAPI/DuraTECT-Solution E uygulanır. (Not: Normal şartlar altında uygulanan DAPI miktarı 30 mikrolitredir.)

e)Preparatların mikroskopta incelenmesi:

✓ Preparatlar Olympus BX-51 Floresan mikroskobunda uygun filtreler kullanılarak incelenmiştir.

✓ Sonuçların değerlendirilmesinde proba uygun protokol göz önüne alınmıştır.

✓ Her olgu için en az 50 sinyal alan hücre sayılmıştır.

✓ Sinyal görülmemesi durumunda çalışma tekrarlanmıştır.

✓ Hücreler sinyal almış ve çalışma başarıyla sonuçlanmış ise üç şekilde raporlandırılmıştır;

FISH Pozitif; %15 (50 hücrede en az 8) oranında pozitif sinyal görüldüğünde;

1-Füzyon dışında kırmızı ve yeşil sinyalin ayrı ayrı görülmesi

(Aralarındaki mesafe 2 sinyal çapı kadar olmalı)

2-Füzyon dışında sadece kırmızı sinyal görülmesi

FISH Negatif; %15'ten az (50 hücrede 8'den az) negatif sinyal görüldüğünde;

1- Sadece füzyon görülmesi

2- Füzyon dışında sadece yeşil sinyalin de görülmesi

FISH İnvaid; 2 çalışma sonucunda da hücreler sinyal almamış ise yetersiz tümör hücresi içermesi veya uygun olmayan fiksasyon sebebi şeklinde sonuçlandırılır.

3.1.3 Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH) Yönteminde Kullanılan Malzemeler

Çizelge 3.2. FISH yönteminde kullanılan gereçler

Kullanılan Aletler	Kullanılan Cihazlar	Cam Malzemeler	Kimyasal Maddeler





Çizelge 3.2. FISH yönteminde kullanılan gereçler (devam)

<p>Mikropipet (Eppendorf)</p> 	<p>Etüv (Thermo-Heraeus)</p> 	<p>Şale</p> 	<p>Ethanol (Merck)</p> 
<p>Pipet uçları</p> 	<p>Çeker ocak</p> 	<p>Mezur</p> 	<p>Xylene (Merck)</p> 
<p>Patör pipeti</p> 	<p>Su banyosu (Hybex ve GFL)</p> 	<p>Lamel</p> 	<p>Zytovision Pretreatment Kit</p> 
<p>Enjektör</p>	<p>Hibridizasyon cihazı (Hychrome)</p>		<p>Cytocell Pretreatment Kit</p>

Çizelge 3.2. FISH yönteminde kullanılan gereçler (devam)

			
pH metre	Buzdolabı		İmmersiyon yağı (Merck)
			
Yüzey termometresi	Floresan mikroskobu (Olympus BX51)		Yıkama solüsyonları (SSC)
			
Sıvı termometresi	Elektronik terazi		Distile su

Çizelge 3.2. FISH yönteminde kullanılan gereçler (devam)

			
Elmas uçlu kalem			
			
Kronometre			
Pens			
			
Mape			

4.BULGULAR

Çalışmamız, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Histopatolojik olarak incelenerek 2014-2016 yılları arasında “küçük hücreli dışı akciğer kanseri” tanısı almış, cinsiyet farkı gözetmeksizin, 50 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmamızda hatalara ait, parafin bloklara gömülü doku örneklerinden, tümör dokusu içeren 5'er mikronluk kesitler kullanılmış ve FISH yöntemi kullanılarak incelemeye alınmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların 2'si kadın (% 4), 48'i erkek (% 96)'dir. Olguların yaş aralıkları 48-79 iken yaş ortalamaları 61.36 olarak tespit edilmiştir. Hastaların 2'si (% 4) hiç sigara içmemiş olup 1'i kadın (% 1) ve 1'i erkektir (% 1).

Sigara alışkanlığı olan grubun 3'ünde (% 6) 5-10 yıl, 8'inde (% 16) 10-20 yıl, 10'unda (% 20) 21-30 yıl, 21'inde (% 42) 31-40 yıl, 6'sında (% 12) 40 yıldan fazla sigara içme alışkanlığı saptanmıştır. Olguların yarıdan fazlasının (% 54) 30 yıldan daha fazla sigara içme alışkanlığı vardır.

Hastaların tamamında tespit edilen ortak semptomlar; öksürük, halsizlik ve göğüs ağrısıdır. 35 hastanın (%70) kanser öncesi dönemde kalp ve göğüs rahatsızlığı olduğu saptanmıştır. Hastaların 14'ünün (% 28) soygeçmişinde kanser öyküsü olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların 1'i (% 2) kadın, 13'ü (26) erkektir. Olguların 40'ı (% 80) son evrededir. Hastaların 10'unda metastaz saptanmazken, 15'inde (% 30) beyinde, 12'sinde (% 24) kemik dokusunda, 8'inde (%16) lenf bezlerinde, 3'ünde (% 6) böbrekte, 1'inde (% 2) karaciğerde ve pankreasta metastaz olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4.1. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının klinik özellikleri

		Olgu sayısı	Yüzde
Yaş	< 61	21	% 42
	> 61	29	% 58
	Erkek	48	% 96

Çizelge 4.1. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının klinik özellikleri (devam)			
Cinsiyet	Kadın	2	% 4
Sigara	(-)	2	% 4
	5-10 yıl	3	% 6
	11-20 yıl	8	% 16
	21-30 yıl	10	% 20
	31-40 yıl	21	% 42
	> 40 yıl	6	% 12
	Metastaz	(-)	10
Beyin		15	% 30
Kemik		12	% 24
Lenf		8	% 16
Böbrek		3	% 6
Karaciğer		1	% 2
Pankreas		1	% 2
Soygeçmiş	Ailesinde kanser öyküsü olan	14	% 28
	Ailesinde kanser öyküsü olmayan	36	% 72
ALK yeniden düzenlenmesi	Pozitif	8	% 16
	Negatif	42	% 84

FISH analizi ile değerlendirilen 50 olgunun 8'inde (% 16) ALK rearanjmanı (EML4-ALK) saptanmıştır. Pozitif hastaların 1'i kadın (% 2), 7'si erkektir (% 14). Yapılan

istatistiksel analiz sonucunda ALK pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Pozitif olguların yaşları 48 ile 74 arasında seyrederken ortalama yaş 58,8 olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların 2'si (% 25) erken evre olup metastaz saptanmazken, 6'sı (% 75) ileri evre olup, 3'ünde (% 37,5) böbrek metastazı, 2'sinde (% 25) beyin metastazı ve 1'inde (% 12,5) lenf metastazı saptanmıştır. Fakat olguların yaşları ve evreleri ile ALK pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çizelge 4.2. KHDAK olguların yaş, evre, tedavi bilgilerine göre dağılımı

	Olgu sayısı	Yaş	Evre		Tedavi
			Erken	Geç	
Pozitif erkek	7	50-74	2	5	Kemoterapi Radyoterapi TKI ile tedavi
Negatif erkek	41	51-79	8	33	Kemoterapi
Pozitif kadın	1	48	-	1	Kemoterapi Radyoterapi TKI ile tedavi
Negatif kadın	1	56	-	1	Kemoterapi

Pozitif olguların 2'si (% 25) hiç sigara içmezken 1'i (% 12,5) 20 yıl, 1'i (% 12,5) 30 yıl, 4'ü (% 50) 40 yıldan fazla süredir sigara içmişlerdir. Elde edilen sonuçlar neticesinde ALK pozitifliği ve sigara alışkanlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

ALK yeniden düzenlenmesi saptanmış (ALK pozitif) 8 hastadan 4'ünün (% 50) aile öyküsünde kanser bulgusuna rastlanmış olup, ALK pozitifliği açısından anlamlı bir ilişki belirlenememiştir.

Çizelge 4.3. ALK pozitif olguların klinik özellikleri

	Cinsiyet	Yaş	Sigara	Metastaz	Aile öyküsü	Önceden geçirilmiş hastalık
1	Erkek	56	20 yıl	Lenf	Baba akciğer ca	Dispine
2	Erkek	65	40 yıl	Beyin	2 kardeş meme ca	-
3	Erkek	50	40 yıl	Böbrek	-	-
4	Erkek	74	40 yıl	-	Baba akciğer ca	Kalp yetmezliği
5	Erkek	55	30 yıl	Beyin	-	-
6	Erkek	63	-	Böbrek	-	-
7	Erkek	60	40 yıl	-	-	Fe eksikliği
8	Kadın	48	-	Böbrek	Baba akciğer ca	-

5-TARTIŞMA

Akciğer kanseri, dünya çapında 8.8 milyon ölüm sayısı ile en kompleks ve ölümcül nedenlerin başında gelmektedir. Kontrolsüz hücre proliferasyonu ile karakterize olan kanserlerin % 13'ünü 1,8 milyon yeni vaka ile akciğer kanseri oluşturmaktadır.

Akciğer kanseri, normal akciğer dokusu hücrelerinin kontrolsüz çoğalarak kitle oluşturduğu bir hastalıktır. Tüm dünyada mortalitesi ve insidansı en yüksek kanser türü olan akciğer kanseri, kanserden ölüm nedenleri arasında erkeklerde birinci sırada yer alırken, kadınlarda meme kanserinden sonra yer almaktadır (TUIK, 2014).

Multifaktöriyel bir hastalık olan akciğer kanseri, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlere maruziyetle ilişkili olmasına rağmen, karsinojenlere karşı hassasiyet bireysel farklılık gösterebilmektedir. Akciğer kanserinin neden olan karsinojenlerin başında % 90 etki oranıyla sigara gelmektedir.

Temelde iki alt gruba ayrılan akciğer kanserinin % 15-20'sini Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve % 80-85'ini Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. Kendi içinde de tedaviye yönelik alt gruplara ayrılan KHDAK'de en sık rastlanan alt tip adenokarsinomdur. Diğer alt tiplere göre sigara ile ilişkisi daha az olan adenokarsinom, daha çok genç yaş grubunda, kadınlarda, sigara içmeyen ve sigarayı bırakan kişilerde görülmektedir (Akkoçlu 2006).

Akciğer adenokarsinomlarında en sık rastlanan onkogenik sürücü mutasyonlardan biri de ALK'dir. ALK, 2. kromozomda yerleşik, hücre büyümesi ve bölünmesinde rol alan önemli bir tirozin kinaz reseptörüdür. ALK ile aynı kromozomda yerleşik EML4 geni arasında meydana gelen inversiyon sonucunda yeni bir füzyon proteini oluşmaktadır. Bu EML4-ALK olarak adlandırılan anormal ALK füzyon geni, KHDAK adenokarsinom alt tipinde % 3-7 oranında görülen bir onkoproteindir. ALK-pozitif tümörler hedef tedaviye son derece duyarlı olduğundan KHDAK'inde bu füzyon geninin taranması önemlidir. (www.medicinenet.com)

Günümüzde hedefe yönelik ajanlarla yapılan tedavilerde progresyonsuz sağkalım ve kaliteli yaşam süreci elde edilmiştir. 2009 yılında ASCO'nun (American Society of Clinical Oncology) yıllık toplantısında küçük hücreli dışı akciğer kanserinde oral c-met/ALK inhibitörü krizotinibi test eden faz I/II klinik çalışmaları sonucunda şaşırtıcı

derecede yüksek cevap oranları elde edilmiştir. Bir yıl sonra %57'lik cevap oranı ve altı ay sonra %72'lik progresyonsuz sağ kalım (PFS) oranı yayınlanmıştır.

ALK yeniden düzenlenmelerini tespit etmede kullanılan üç yöntem bulunmaktadır; RT-PCR, IHK ve FISH. Günümüzde klinik tedavi planlamasında ALK pozitifliğini saptayan altın yöntem FISH tekniğidir (Mino-Kenudson 2010,2011). Bu nedenle biz de çalışmamızda 50 olguda ALK füzyon genini saptamak için FISH yöntemini kullanmayı uygun bulduk.

Yuan Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 572 hastada RT-PCR, 161 hastada IHK ve yine 161 hastada FISH tekniğini uygulamıştır. Çalıştıkları hastaların yaşları 22 ile 84 arasında seyrederken, ortalama yaşı 59 olarak belirlemişlerdir. Formaline fikse parafin bloklara (FFPE) gömülü numuneler üzerinde uygun prob ile yaptıkları FISH çalışması sonucunda 44 olguda ALK füzyon genini saptamışlardır. ALK pozitif olguların tümü adenokarsinom alt tipindedir. 19 olgu bayan iken 25 olgu erkektir. 13 olguyu sigara içiyor, 31 olguyu sigara içmiyor olarak belirtmişlerdir. 23 olgunun tümör çapını 3 cm'den küçük, 21 olgunun tümör çapını ise 3 cm'den büyük veya eşit olarak saptamışlardır. 21 olguyu evre I'de, 23 olguyu ise evre II-IV arasında saptamışlardır. IHK ile 44 olgunun sadece 28'ini pozitif bulurlarken, FISH yönteminde pozitif çıkan 6 hastayı RT-PCR ile negatif saptamışlardır. RT-PCR yönteminin tüm translokasyonları saptayamadığını belirtirlerken, IHK yönteminde özgüllük ve duyarlılığı eksik bulmuşlardır. Sonuç olarak ALK yeniden düzenlenmelerini saptamada FISH yönteminin en anlamlı standart test olduğunu belirlemişlerdir. ALK yeniden düzenlenmesi saptanan tümörleri solid ve asiner patern ile karakterize etmişlerdir. Sürücü mutasyon tümörleri ile kıyasladıklarında, solid veya asiner paterni, kribriform yapıyı, ring hücrelerini, belirgin ekstraselüler mukus ve her türlü mukoza hücreleriyle ALK pozitif tümörleri anlamlı derecede ilişkili bulmuşlardır. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi ALK pozitifliğinin genç yaşlarda saptandığını belirtirken, sigara, cinsiyet, tümör boyutu, tümör evresi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptamışlardır (Li Y et al. 2013). Biz de yaptığımız çalışmada benzer parametreleri kullanarak ALK pozitifliğinin ilgili parametrelerle arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptadık.

Nishino ve arkadaşlarının MGH (Massachusetts General Hospital) değerlendirme kurulu tarafından onaylanan çalışmalarında ALK pozitifliği ile sitolojik ve histolojik özellikler arasındaki ilişkiyi kıyaslamışlardır. Çalışmalarında, MGH moleküler patoloji

laboratuvarı tarafından genotipleştirilen 319 akciğer adenokarsinoma olgusunda cinsiyet, yaş, sigara ve evre verilerini dikkate almışlardır. Yapılan FISH testi sonucunda, 104 olgu ALK +, 215 olgu ALK – çıkmıştır. Hastalardan 25'i (% 24) erkek, 28'i (% 27) kadın iken 51'inin (% 4) cinsiyeti belirlenememiştir. Olguların yaş aralığı 21-86 yıl arasında bulunurken, pozitif olgularda ortalama yaş 52, negatif olgularda ortalama yaş 55'tir. ALK pozitif hastalar arasında hiç sigara içmeyen 27 hasta (% 26) , az sigara içen 4 hasta (% 4), aktif sigara içen 8 hasta (% 8) bulunurken, sigara verilerine ulaşamadıkları hasta sayısı 65 (% 63)'tir. 104 ALK pozitif olgu arasından 2'si (% 2) evre IA, 2'si (% 2) evre IB, 3'ü evre IIA, 5'i (% 5) evre IIIA, 6'sı (% 6) evre IIIB, 21'i (% 20) evre IV, 42'si (% 40) NOS olarak saptanırken, 23 (% 22) hastanın evre bilgisine ulaşamamışlardır. Olguların çoğunda diğer tümör tipleri de tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, KRAS ve EGFR mutasyon varlığı saptanan hastaların tümünün ALK negatif olması üzerine, ALK pozitifliği ile EGFR ve KRAS mutasyon varlığının aynı anda mevcut olamayacağına kanaat getirmişlerdir. Metastatik tümörler arasında ALK yeniden düzenlenmeleri ile ring hücre yapısını, solid ve mikropapiller paternini ve hepatid sitomorfolojisini ilişkili bulmuşlardır. ALK pozitif olguların daha genç olduğunu saptarlarken, cinsiyet, sigara ve tümör evresi açısından bir ilişki kuramamışlardır (Nishino et al. 2012). Ancak biz yaptığımız çalışmada ALK pozitifliği ile yaş arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptayamadık.

Incharoen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 2009 ve 2014 yılları arasında adenokarsinom tanısı almış 268 hastayı baz almışlardır. FISH tekniği uyguladıkları hastaları yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve buldukları evre açısından değerlendirmişlerdir. Kullanılan numunelerin 139'u rezeksiyon, 129'u biyopsi materyalidir. 268 hastaya konfirme IHK, RT-PCR ve FISH testlerini uygulamışlardır. IHK sonucu 26 hastada ALK pozitif çıkmıştır. Aynı hastaların 20'sinin FISH sonuçları pozitif çıkarken, 2 hasta yetersiz tümör hücresi varlığı ile sonuçlanmış, 4 hastada sinyal gözlenmemiş ve 1 hastanın da IHK ve RT-PCR sonuçları pozitifken FISH sonuçları negatif çıkmıştır. Pozitif hastaların yaşları 24 ile 90 arasında değişirken, ortalama yaşları 59,5'dur. Hastalardan 6'sı (%23,1) kadın, 20'si (%76,9) erkek iken, sigara içenlerin sayısı 2 (% 7,7), hiç sigara içmeyenlerin sayısı 24 (% 92,3)'tür. Pozitif hastalar arasından 10 (% 38,5)'u erken evrede teşhis edilirken, 16 (% 61,5)'sı geç evrede teşhis edilmiştir. Kribriform paterni solid ve ring hücre paterninden daha fazla görülmüştür. Çalışma sonucunda, FISH yönteminin ALK rearanjmanlarını saptamak için standart yöntem kabul edildiğini, bunun yanında maliyetinin yüksek, özel bir teknik ve yorum gerektirdiği belirtmişlerdir. ALK pozitifliğinin asyalı kadınlarda daha sık

rastlandığını ve Crizotinib terapisinin ALK yeniden düzenlenme saptanan hastalarda faydalı olduğunu ortaya koymuşlardır. ALK pozitifliğinin sigara içmeyen genç kadın hastalarda daha belirgin olduğunu saptarlarken, hastalık evresi ile pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (Incharoen ve diğ. 2016).

Dacic ve arkadaşları, FDA tarafından onaylanmış break-apart ALK FISH probunu kullanarak 2116 akciğer adenokarsinom hastasının numunesine FISH tekniğini uygulamışlardır. Bu hastaların 72'sinde (% 4) sonuç ALK pozitif çıkmıştır. Hastalar arasından 28'ini çalışma için seçmişlerdir. Seçilen hastalardan 15'inde (% 54) bölünmüş sinyal, 10'unda (% 36) tek turuncu sinyal, 3'ünde (% 10) miks füzyon paterni tespit edilmiştir. Pozitif hastalar arasında bölünmüş sinyal gözlenenlerde yaş aralığı 42-74 arasında değişmektedir ve ortalama yaş 59'dur. Olguların 7'si (% 47) kadın, 8'i (% 53) erkek, 1'i (% 7) hala sigara içiyor, 8'i (% 53) daha önceden sigara içen, 6'sı (% 40) ise hiç sigara içmeyen olgu olarak tanımlanmıştır. Bölünmüş olguların 2'si (% 13) I. Evre, 13'ü (% 87) IV. evredir. Sadece turuncu sinyal gözlenenelerde yaş aralığı 49-79 ve ortalama yaş 71'dir. 3'ü (% 30) kadın, 7'si (% 70) erkek, 1'i (% 10) hala sigara içiyor, 7'si (% 70) daha önceden sigara içen, 2'si ise (% 20) hiç sigara içmeyen olgu olarak saptanmıştır. Olguların 1'i (% 10) erken evre, 1'i (% 10) II. Evre, 8'i (% 80) IV. evredir. Miks sinyal gözlenenlerde yaş aralığı 36-79 arasında değişmektedir ve ortalama yaş 71,3'dür. Olguların (% 100) hepsi erkektir ve önceden sigara içen IV. evre hastalarıdır. Çalışmalarında ALK pozitifliği ile yaş, cinsiyet, sigara ve tümör evresi açısından bir ilişki kuralamamıştır. ALK FISH yönteminin günümüzde ALK gen düzenlenmelerini saptamada standartlara uygun altın yöntem olduğunu ve krizotinibe tepkisinin oldukça öngörücü olduğunu belirtmişlerdir. NGS pozitif vakalarda negatif vakalara oranla krizotinib daha anlamlı bulunmuştur. ALK gen düzenlenmelerini saptamada FISH ile paralel olarak eş zamanlı IHK ve NGS yöntemlerinin kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir (Dacic ve diğ. 2016)

Paik ve arkadaşları 2003 ve 2008 yılları arasında KHDAK tanısı almış 465 hastayı çalışmaya almışlardır. Hastaların 19'unda (% 4,2) ALK yeniden düzenlenmesi tespit edilmiştir. Bu olguların 11'i (% 57,9) erkek, 8'i (% 42,1) kadındır. Pozitif olguların ortalama yaşı 65'tir. 6 (% 31,6) olgunun yaşı ortalamadan fazla iken, 13 (% 68,4) olgunun yaşı ortalamadan daha düşüktür. Hastaların 9'unda (% 47,4) sigara öyküsü bulunurken, 10'u (% 52,6) hiç sigara içmemiştir. Olgulardan 6'sının (% 31,6) tümör çapı 3 cm'den büyükken, 13'ünün (% 68,4) tümör çapı 3 cm'den küçüktür. ALK pozitif hastaların 8'i (% 42,1) I. evrede, 11'i (% 57,9) II-IV evreler arasında teşhis edilmiştir. Özetle yapılan

çalışmada ALK rearanjmanının klinik ve patolojik özelliklerini yorumlamada dikkatli olunması gerektiğini belirtmişleridir. Yaptıkları çalışmada ALK pozitifliğinin hiç sigara içmeyen genç erkeklerde görülmesine karşın ALK pozitifliği ile yaş, cinsiyet, sigara ve evrenin anlamlı bir ilişkide olmadığını savunmuşlardır (Paik ve diğ. 2011).

Inamura ve arkadaşları yaptıkları çalışmada RT-PCR yöntemiyle EML4-ALK füzyonunu araştırmışlardır. Çalışılan 149 adenokarsinom olgusunun 5'inde (% 3,4) füzyon proteini (EML4-ALK) saptanmıştır. Pozitif olguların 2'si (% 2,3) mikst adenokarsinom iken, 3'ü (% 17) asiner adenokarsinom alt tipindedir. Olguların ortalama yaşları 59,4 iken 2'si erkek (% 40), 3'ü (% 60) kadındır. Hiç sigara içmeyenlerin sayısı 3 (% 60), sigara içenlerin sayısı 2'dir (% 40). Tümör boyutu 30 mm'den küçük olan 4 (% 80) hasta varken, 30 mm'den büyük tümör boyutuna sahip 1 (% 20) hasta bulunmaktadır. Olguların 2'si (% 40) I. evrede 3'ü (% 60) II-IV. evre arasında teşhis edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, RT-PCR ile pozitifliği saptanan ALK rearanjmanlarının immünohistokimyasal olarak kullanılan ALK1 antikoru ile de teyit edilmesi üzerine, klinik uygulamaları işaret ederek füzyon proteininin İHK yolu ile tespit edilebileceğini ortaya koymuşlardır. Bunun yanında ALK pozitifliğinin genç yaş ve asiner alt tip paterni ile anlamlı ilişki içinde olduğunu bildirmişlerdir (Inamura ve diğ. 2009).

Yine Inamura ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada EML4-ALK füzyonunun tespiti için RT-PCR ve FISH yöntemini kullanmışlardır. 363 akciğer kanseri hastasının 11'inde EML4-ALK füzyon geni tespit edilmiştir. Pozitif olguların 5'i (% 45) papiller adenokarsinom alt tipinde, 6'sı (% 55) asiner adenokarsinom alt tipindedir. Olgulardan 5'i (% 45) erkek iken, 6'sı (% 55) kadındır ve ortalama yaş 50 olarak belirtilmiştir. Hastaların 5'i (% 45) sigara içicisi olarak belirtilirken, 6'sı (% 55) hiç sigara içmemiştir. 10 (% 80) hastanın tümör boyutu 30 mm'den küçükken, 1 (% 20) hastanın tümör boyutu 30 mm'den büyüktür. ALK rearanjmanı gözlenen olgulardan 6'sı (% 55) I. evrede, 5'i (% 45) II-IV. evrede teşhis edilmiştir. Yapılan bu çalışmanın sonucunda, asiner paterninin EML4-ALK yapısıyla karakteristik bir ilişkisi olduğunu ve daha çok geç yaşta görüldüğünü belirtmişlerdir.

Bütün bu çalışmalar değerlendirildiğinde; 1,741 olgunun 224'ünde ALK füzyon proteini saptanmıştır. Olguların 77'si kadın, 147'si erkek iken, ortalama yaş 57,7 olarak saptanmıştır. Pozitif olguların 52'si sigara içmektedir ve 106'sı geç evrede teşhis edilmiştir. Çalışmalar sonucunda araştırmacıların yarısı, ALK rearanjmanının daha çok

genç yaşta ve asiner tipte görüldüğünü ön görürken, diğerleri ALK gen düzenlenmesi ile yaş, cinsiyet, evre sigara öyküsü arasında bir ilişki kuramamıştır.

Çalışmamız sonucunda, akciğer kanseri ile ALK pozitifliği arasında yaş, cinsiyet, evre ve sigara öyküsü açısından anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Bu sonuç yapılan çalışmaların bir kısmını desteklemektedir. Ancak hasta sayısının ve bakılan parametrelerin artırılması ile daha anlamlı sonuçların elde edileceği düşünülmektedir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış 50 adenokarsinom hastasına FISH yöntemi uygulanmıştır. ALK yeniden düzenlenmesi 8 hastada saptanmış olup bu hastaların 1'i kadın, 7'si erkektir. EML4-ALK füzyon genini saptadığımız hastaların yaşları 48-74 arasında değişirken ortalama yaş 58,8'dir. Bazı araştırmalarda ALK pozitifliğine genç erkek hastalarda daha sık rastlandığını bildirilirken, çoğu çalışma cinsiyet ve yaş ile ALK pozitifliği açısından bir ilişki kurulamadığını göstermiştir. Biz de literatüre uygun olarak ALK pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Çalışmaya aldığımız tüm olguların sadece 2'sinde sigara öyküsü yoktur. ALK pozitif olgularımızın ise 5'i sigara içerken, 2'si hiç sigara içmemiştir. Çalışmamız sonucunda sigara alışkanlığı ile ALK pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Pozitif olgularımızın 2'si erken evrede olup metastaz saptanmazken, 6'sı ileri evrede teşhis edilmiştir. 3'ünde böbrek metastazı, 2'sinde beyin metastazı ve 1'inde lenf metastazı saptanmıştır. Fakat olgularda evre ile ALK pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamız sonucunda, akciğer kanseri ile ALK pozitifliği arasında yaş, cinsiyet, evre ve sigara öyküsü açısından anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamızın temelini oluşturan FISH yönteminde, sinyal kalitesinin analizdeki başarı oranını arttırdığını gözlemledik. Sinyal kalitesini etkileyen etmenlerin başında doğru fiksasyon tekniği gelmektedir. Fiksasyon sırasında, formolde daha az veya daha çok bekletilen numuneler analiz edilememiştir. Bunun yanında yeterli tümör hücresinin saptanması, denatürasyon ve hibridizasyon süreleri, enzim süresi, kullanılan solüsyonların dereceleri ve pH'ları biyopsi çeşidine göre değişiklik göstermektedir. Bu aşamada her birimin kendi laboratuvar koşullarına göre bu etkenleri değerlendirmesi ve uygun standartları belirlemesi gerekmektedir.

Günümüzde hala altın teknik olan FISH yöntemi ile sonuçlanan ALK füzyon geni, akciğer adenokarsinomlarının tedavisinde büyük rol oynamaktadır. Akciğer kanserinde klasik kemoterapiden hedefe yönelik tedavilere yönelim gösterilmiştir. Tümör hedefli tedaviler kemoterapiye oranla yaklaşık 3 kat daha fazla başarı sağlamaktadır. ALK kinaz

inhibitörleri (krizotnib) ile yapılan tedavilerde kontrolsüz hücre proliferasyonu ve apoptozis inhibasyonu önlenerek, tümör popülasyonunda büyük oranda azalma gözlemlenmiştir. Bu tedavi boyunca progresyonsuz sağ kalım ve kaliteli yaşam süreci, ilgili sürücü mutasyonların hızlı ve doğru tekniklerle saptanmasının önemini ortaya koymaktadır.



KAYNAKLAR DİZİNİ

- Akciğer kanserinde tedavi yöntemleri. Erişim: 11 Ocak 2017, <http://www.drozdogan.com>.
- Akciğer kanserinde 7. TNM evrelemesinden 8.'ye doğru. Erişim: 05 Şubat 2017, <http://www.tuberktoraks.org>.
- Akkoçlu A, Öztürk C. Akciğer Kanseri, Multidisipliner Yaklaşım. Toraks Kitapları No: I Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1999.
- Akkoçlu A, Savaş G. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi (cilt 7, ek 2). Miki matbaacılık, Ankara,2006.
- Akyüz MF. Evre III B küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda eş zamanlı ve ardışık kemoterapinin karşılaştırılmalı iki yıllık cevap oranları. Şişli efital eğitim ve araştırma hastanesi, Ankara,2006.
- Alfred PM, Mitchell LM. Non small cell lung cancer clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. Fishman AP, Elias JA, Fishman HA ve diğ (Ed) Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. McGraw-Hill, Health Professions Division, New York,1998.
- Altınbaş M, Dikilitaş M, Doğu GG ve diğ. Küçük hücreli akciğer kanserine yaklaşım. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2007; 22(1): 44-53.
- Aydilek R, Erdoğan K. Akciğer Kanseri. İstanbul: Sandoz A.Ş. İlaç Bölümü, 1995.
- Aysan T, Göksel T. Akciğer kanserlerinde evreleme ve prognostik faktörler. Haydaroglu A (Ed) Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi. Ege üniversitesi basımevi, İzmir, 2000.
- Babalıoğlu İ. Akciğer kanseri radyoterapi planlanmasında pozitron emisyon tomografisi (pet)'nin yeri. Uzmanlık tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.
- Beckmann G ve Bork P. An adhesive domain detected in functionally diverse receptors. *Trends Biochem. Sci.* 1993;18: 40-41
- Bilir N. Sigara ve kanser. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2008.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH ve diğ. A prospective multicentre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34: 694-703.
- Bradley JD, Chang JY, Govindan R ve diğ Lung. (Ed) Principles and Practice of Radiation Oncology. *Lippincott Williams & Wilkin*, 48: 1076-1109.
- Bromen K, Pohlabein H, Jahn I ve diğ. Aggregation of lung cancer in families: Results from a population-based case control study in Germany. *Am J Epidemiol*, 2000; 152: 497-505.
- Chen Y, Takita J, Choi YL ve diğ. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature*, 2008; 455: 971-974.
- Chiarle R, Voena C, Ambrogio C ve diğ. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nature*, 2008; 8:11-23.
- Cildağ O, Zamani A, Celik P ve diğ. Paraneoplastik sendromlar. Akkoçlu A, Ozturk C (Ed) Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara,1999.
- Collins GL, Haines C, Perkel R ve diğ. Lung Cancer: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*, 2007; 75(1): 56-63.
- Dacic S, Villaruz CL, Abberbock S ve diğ. ALK FISH patterns and the detection of ALK fusions by next generation sequencing in lung adenocarcinoma. *Oncotarget*, 2016; 7:50.

- Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. Oxford University Press. New York, 2011.
- Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;23(2):137-45.
- Field JK. Selection and validation of new lung cancer markers for the molecular pathological assessment of individuals with a high risk of developing lung cancer. *Lung tumors fundamental biology and clinical management.* 1999;287-302.
- Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenweig K. Non-small cell lung cancer. (Ed) DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology.* Lippicott Williams and Wilkins, 2001.
- Goldsmith SJ, Kostakoglu L. Nuclear medicine imaging of lung cancer. *Radiol Clin North Am.* 2000;38:511-24.
- Goldstraw P, Crowley JJ. The international association for the study of lung cancer international staging project on lung cancer. *J Thorac Oncol,* 2006; 1:281-6.
- Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ ve diğ. The IASLC lung cancer staging project: Validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol,* 2007;2:694-705.
- Haydaroglu A, Yalman D (Ed). Akciğer kanserlerinde tanı ve tedavi Ege Üniversitesi Basımevi, 2000;15-30.
- Hodgson SV, Maher ER (Ed). A practical guide to human cancer genetics. Cambridge University Press, Cambridge, 1993.
- Hosker HSR, Veale D, Corris PA. Recent advances in the treatment of small cell lung cancer. *Br J Hospital Med.*1989; 42: 129-132.
- Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K ve diğ. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. *J Thoracic Oncol,* 2007;2: 402-7.
- Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer (Ed) Haydaroglu A. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavisi. Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova, 2000.
- Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y ve diğ. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. 2008; 3(1): 13-7.
- Incharoen P, Reungwetwattana T, Saowapa S ve diğ. ALK-rearranged pulmonary adenocarcinoma in Thai patients: From diagnosis to treatment efficacy. *World Journal of Surgical Oncology,* 2016;14:1439.
- Iwahara T, Fujimoto J, Wen D ve diğ. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene,* 1997; 14:439-449.
- Jacobson DR. Ras mutations in lung cancer (Ed) Brambilla C, Brambilla E. Lung tumors fundamental biology and clinical management. Marcel Dekker Inc. New York, 1999, 139-156.
- Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugieres L ve diğ. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature,* 2008; 455:967-970.
- Jemal A, Bray F, Center MM ve diğ. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 69-90.
- Jungueira LC, Carneiro J, Robert OK. Basic Histology. Çev. Yener Aytakin. Temel Histoloji. Barış Kitapçılık, İstanbul, 1998.

Karachaliou N, Rosell R. Systemic treatment in EGFR-ALK NSCLC patients: second line therapy and beyond. *Cancer biomed*,2014.

Kodall N. Göğüs cerrahisinde görüntüleme yöntemleri (Ed) Yüksel M, Kalaycı G.Göğüs Cerrahisi. Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul, 2001.

Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji. IV. basım. Nobel&Yüce, Nobel Tıp Kitabevleri,1995.

Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129: 147-153.

Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR ve diğ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in NSCL. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.

Leonhardt H. Taschen Atlas der Anatomie. Band 2: Innere Organe. Çev. Aykut Kazancıgil. Anatomi Atlası Karın ve İç Organlar (Cilt 2) Arkadaş Tıp Kitapları, İstanbul,1986.

Li Y, Pan Y, Wang R ve diğ. ALK-rearranged lung cancer in Chinese: a comprehensive assessment of clinicopathology, IHC, FISH and RT-PCR PLoS One, 2013; 26;8(7): e69016, (doi: 10.1371/journal.pone.006901)

Loren CE, Englund C, Grabbe C ve diğ. A crucial role for the Anaplastic lymphoma kinase receptor tyrosine kinase in gut development in *Drosophila melanogaster*. *EMBO Rep*, 2003; 4: 781–786.

Manjit S, Bain S. Surgical treatment of lung cancer. *Chest*. 1999; 100: 826-837.

Mehta AC, Marty JJ, Lee FYW. Sputum cytology in lung cancer. *Clin Chest Med*. 1993; 14: 69-85.

Midthun DF, Jett JR. Lung tumors (Ed) Albert RK, Spiro SG. Comprehensive Respiratory Medicine. Harcourt Brace and Company Limited. London, 1999.

Minna JD, Pass H, Glatstein E ve diğ. Cancer of the lung (Ed) Hellmann S, Rosenberg SA. Cancer: principles & practice of oncology. Lippincott. Philadelphia, 1989.

Minna JD. Neoplasms of the lung (Ed) Isselbacher KJ, Braunwold E, Wilson J ve diğ. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw- Hill Inc. New York,1994.

Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K ve diğ. A novel highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 1561-71.

Mino-Kenudson M, Mark EJ. Reflex testing for EGFR mutation and ALK FISH in NSCLC. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:655-64.

Moog-Lutz C, Degoutin J, Gouzi JY ve diğ. Activation and inhibition of anaplastic lymphoma kinase receptor tyrosine kinase by monoclonal antibodies and absence of agonist activity of pleiotrophin. *Chem*. 2005; 280: 26039–26048.

Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. Çev. Şahinoğlu K, Kliniğe Yönelik Anatomi. Lippincott Williams & Wilkins. İstanbul, 2007; 103-105.

Morris SW, Xue L, Ma Z ve diğ. Alk+ CD30+ lymphomas: a distinct molecular genetic subtype of non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001; 113: 275-295.

Mountain CF, Greenberg SD, Fraire AE. Tumor stage in non-small cell carcinoma cancer of the lung. *Chest* 1991; 99: 1258-60.

Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest*. 1986; 89 (Suppl): 225-233.

- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*. 1997; 111: 1710-17.
- Nishino M, Klepeis EV, Yeap YB ve diğ. Histologic and cytomorphic features of ALK-rearranged lung adenocarcinomas. *Mod Pathol*, 2012; 25(11): 1462-1472.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson&Thompson Tıbbi Genetik. Güneş Kitabevi, Ankara, 2005.
- Özguven MA, Öztürk E, Günalp B. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik uygulamalar. GATA Basımevi, Ankara, 2004.
- Öztürk C, Yurdakul AS. Akciğer kanserinde genel tedavi yaklaşımı (Ed) Akkoçlu A. Akciğer tümörleri özel sayısı. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları*, 2004; 2(3): 230-233.
- Paik JH, Choe G, Kim H ve diğ. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: correlation with fluorescence in situ hybridization. *J Thorac Oncol*, 2011; 6(3):466-472.
- Patelli M, Lazzari Agli L, Poletti V ve diğ. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2002; 73: 407-11.
- Prader D, Cameron R, Ford J ve diğ. Bronchogenic carcinoma (Ed) Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Bousey HA. *Textbook of Respiratory Medicine*. W.B.Saunders Co. Philadelphia, 2000.
- Previous pulmonary disease linked to increased lung cancer risk in large study. Erişim: 29 Ocak 2017, <https://www.sciencedaily.com>
- PT Cagle, LR Chirieac. Advances in treatment of lung cancer with targeted therapy. *Arch Pathol Lab Med*, 2012; 136: 504-9.
- Rivera MP, Detterbeck F, Metha AC. Diagnosis of lung cancer. *Chest*, 2003; 123: 129-36.
- Rom WN. Asbestos related lung diseases (Ed) Fishman AP, Elias JA, Fishman JA ve diğ. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Mc Graw Hill. New York, 1998.
- Salido M, Pijuan L, Martinez-Aviles L ve diğ. Increased ALK gene copy number and amplification are frequent in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2011; 6(1): 21-7.
- Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR ve diğ. Evidence for management of small cell lung. *Chest*. 2007; 132:314-323.
- Savaş İ, Akkoçlu A, Göksel T ve diğ. Akciğer ve Plevra maligniteleri çalışma grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi*, 2006; 7: 1-37.
- Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(8):2081-6.
- Simonato L, Agudo A, Ahrens W ve diğ. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of intercountry heterogeneity. *Int J Cancer*, 2001; 91: 876-87.
- Soda M, Takada S, Takeuchi K ve diğ. A Mouse model for EML4-ALK positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci*, 2008; 105: 19893-19897.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M ve diğ. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in nonsmall- cell lung cancer. *Nature*, 2007; 448: 561-6.
- Sönmez K. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2005; 53(1):94-112.
- Spiro SG, Porter JC Lung cancer – Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 166: 1166-1196.

Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink K ve diğ. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004.

Ünsal M. Akciğer Kanserinde Klinik Bulgular ve Tanı. (Ed) Akkoçlu A.Akciğer Tümörleri Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi, 2004; 2(3): 192-202.

Vaemus H, Weinberg R A (Ed) Genes and the Biology of Cancer. Scientific American Library, New York, 1993.

Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P ve diğ. Computed tomography for preoperative assessment of T3 and T4 bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1992; 6: 238-41.

Previous pulmonary disease linked to increased lung cancer risk in large study. Erişim: 29 Ocak 2017, <https://www.sciencedaily.com>

ÖZGEÇMİŞ

1. BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Nimet SEYMEN

Doğum Yeri ve Tarihi: 20.03.1990-Kocaeli

Uyruğu: TC

Medeni Durumu: Bekar

Çalıştığı Kurum: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.D. (2012-2016)

İletişim Adresi ve Telefonu: Atakent Mah. Atayurt Cad. No: 25 Da:4
Başiskele/Kocaeli

Tel: 0538 860 66 50

2. EĞİTİM DURUMU

2008-2013: Selçuk Üniversitesi Biyoloji Bölümü

2004-2008: İnkılap Lisesi (YDA)

KURSLAR

2013: C Sınıfı İş Sağlığı ve Uzmanlığı (FSL Danışmanlık)

STAJLAR

2012: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2011: Selçuk Üniversitesi Biyoloji Bölümü Moleküler Bitki Genetiği Laboratuvarı

2010: Özel Bilge Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı

YABANCI DİL

İngilizce

3. ÜNVANLARI

2013- : Biyolog

2013- : İSG Uzmanı (C Sınıfı)

4. MESLEKİ DENEYİMİ

-Periferik lenfosit kültürü

-Kemik iliği kültürü

-Amniyon sıvısı kültürü

-Kordon kanı kültürü

-Koryon villus sitolojisi kültürü

-Postnatal-prenatal kromozom analizi

-FISH (Floresan in situ hibridizasyon)(doku/periferik kan)

5. BİLİMSEL ETKİNLİKLER

- Katılan Kongreler

Floristik Botanik Grubu Toplantısı, PARİS IV, 06-08 Mart 2009, Konya

25. Ulusal Patoloji Kongresi/6. Sitopatoloji Kongresi, 14-17 Ekim 2015, Bursa

- Ulusal Kongrelerde Kabul Edilen Poster Bildirileri

Seda Eren Keskin, Buket Doğruoğlu, Zeynep İlkay, **Nimet Seymen**, Seda Reka, Gülhan Demir, Deniz Sünnetçi Akkoyunlu, Naci Çine, Hakan Savlı, Abdullah Hacıhanefioğlu, Elif Birtaş Ateşoğlu, Esra Terzi Demirsoy, Ayfer Gedük, Özgür Mehtap, Pınar Tarkun. *MDS olgularında konvansiyonel sitogenetik ve FISH yöntemlerinin birlikte kullanımının prognostic önemi*. 42. Ulusal Hematoloji Kongresi,2016-Antalya

Seda Eren Keskin, Hakan Savlı, Naci Çine, Buket Doğruoğlu, Zeynep İlkay, Gülhan Demir, Seda Reka, **Nimet Seymen**, Deniz Sünnetçi Akkoyunlu, Elif Birtaş Ateşoğlu, Esra Terzi Demirsoy, Ayfer Gedük, Pınar Tarkun, Özgür Mehtap, Abdullah Hacıhanefioğlu. *Multipl myelom olgularında p53 delesyonun FISH yöntemi ile tespitinin prognostik değeri*. 42. Ulusal Hematoloji kongresi,2016-Antalya

Seymen N. *Importance of detection of ALK gene rearrangement with FISH method in non-small cell lung carcinoma patients*. VI. International Congress of Moleküler Medicine, 22-25 May 2017-İstanbul

- Uluslararası Kongrelerde Kabul Edilen Poster Bildirileri

Seymen N. *Importance of detection of ALK gene rearrangement with FISH method in non-small cell lung carcinoma patients*. European Conference of Human Genetics. 27-30 May 2017- Copenhagen-Denmark (Electronic Poster Presentation; E-P12.02)

Nimet Seymen

kocaeli university medical
genetics department umuttepe
-null- kocaeli, Turkey

E-Mail: nimetseymen@gmail.com

ESHG 2017 - INFORMATION ON ABSTRACT ACCEPTANCE ELECTRONIC POSTER

Dear colleague,

On behalf of the Scientific Programme Committee of the European Conference of Human Genetics 2017 taking place in Copenhagen, Denmark from May 27 to May 30, 2017 we are pleased to inform you that the abstract entitled

‘Importance of detection of ALK gene rearrangement with FISH method in non-small cell lung carcinoma patients’
(Control No. 2017-A-1527-ESHG)

has been accepted for **Electronic Poster Presentation**.

Your presentation number in the programme planner and the app as well as on the presentation screens is: E-P12.02.

Schedule

Electronic Posters will be on display in the Poster Area and can be accessed at during exhibition opening hours from **Saturday, May 27 (09:30 hrs)** to **Monday, May 29 (17:45 hrs)** by all participants. Please personally upload your presentation upon your arrival in the **Preview Centre** from **Friday, May 26 from 14:00 hrs**

onwards (during conference times).

Format

Please create a short presentation (either in PowerPoint or PDF) with a maximum of **4 slides** with the most important contents of your study. This is to be uploaded in the Preview Centre.

File format: **.pdf or .ppt/.pptx**

The presentations will be displayed on several 42-inch touch screens in the Poster Area in portrait format. The system will automatically generate buttons to navigate through the slides.

Withdrawal

If your electronic poster cannot be presented for any reason, please let us know as soon as possible by replying to this mail (please include the presentation or control number!).

Authors who do not notify the organising office of their cancellation ahead of the meeting and fail

to present their poster, will be banned from presenting an abstract at the 2018 meeting in Milan!

With your withdrawal your abstract will be deleted from the programme planner and the conference app and it will not be published in the electronic supplement of the European Journal of Human Genetics.

The [website](#) gives more details on your presentation format (menu item “My Conference - Info for Presenters – Electronic Poster”).

Please note that due to new EACCME regulations, **authors are requested to disclose possible conflicts of interest** on the electronic poster.

Please remember that the deadline for **reduced registration fee is March 31, 2017**. We also advise you to book your **hotel accommodation in Copenhagen** as soon as you can. Registration and hotel booking is possible on the website: www.eshg.org/eshg2017.

We look forward to welcoming you in

Copenhagen in May! With kind

regards,

Joris Veltman
Chair of the Scientific Programme Committee

PS: You do not need to reply to this message in order to confirm participation.

Contact Organising Office

ESHG 2017
c/o Vienna Medical Academy
Alser Str. 4
1090 Vienna, Austria

t: 0043 (0) 1 405 13 83 11
f: 0043 (0) 1 407 82 74
e: conference@eshg.org
w: www.eshg.org/eshg2017

EK 10. Tez Denetleme Listesi

Tez, aşağıdaki denetimler yapılarak tamamlanmıştır.

- Kapak ve iç kapak sayfalarında BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA şeklinde elde edilen unvanlar yazıldı (Kapak sayfasına danışman adı yazılmamalıdır).
- Kapak sayfasına mezun olunan PROGRAMIN (Anabilim dalının değil) adı yazıldı.
- Tez kapağı sırt kısmına kılavuzda belirtilen çizimde (yazının yönüne dikkat!) ad, program, yıl yazıldı.
- Onay sayfası uygun çizimde hazırlandı (kazanılan unvanlar BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA olmalıdır) imzalatıldı (Enstitü Müdürü'nün imzası da gereklidir, imzaların aynı renk kalemle atılmasına dikkat edilmelidir).
- Dizinler kılavuzda belirtildiği gibi sıralandı.
- Ön sayfalara i, ii, iii şeklinde Roma rakamları konuldu.
- Sayfa numaraları kılavuzda belirtildiği şekilde konuldu.
- Sayfa düzeni kılavuzda belirtildiği şekilde yapıldı.
- Ana metin yazı boyutu 12 olacak biçimde basıldı.
- Dipnot yazı boyutu 10 olacak şekilde basıldı.
- Ana metin satır aralığı 1.5 olacak şekilde yazıldı.
- Kaynaklar abecesel sıralamaya göre yazıldı.
- Kaynak gösterme ilkelerine ve yazım kurallarına uyuldu.
- Ekler kılavuzda belirtildiği gibi verildi.

Onay

Yard. Doç. Dr. Esen Günüşte

E. Günüşte