



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ NEDENİYLE AMELİYAT
EDİLEN HASTALARDA Transforming growth factor (TGF)- β -activating
kinase (TAK-1) DÜZEYİ İLE PROGNOZ İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep Pelin Sürücü

TEZ DANIŞMANI : Yrd .DOÇ. Dr. Yasemin Bilgin Büyükkarabacak

Samsun

2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamlamam için gerekli olan bu tezin konusunun seçimi ve yürütülmesi esnasında bana yol göstererek, hem teorik hem de pratik eğitimim süresince bana destek olan tez danışmanım Sayın Yrd. Doç.Dr. Yasemin Bilgin Büyükkarabacak 'a, tezin yürütülmesi için gerekli maddi desteği sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne, immünohistokimyasal çalışmalar için araştırmamıza destek olan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Yurdanur Sullu 'ya, istatistiksel çalışmalar için desteğini gördüğümüz Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi Biyometri ve Genetik Anabilim Dalı Araştırma görevlisi Sayın Hasan Abacı'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve de neyimlerinden yararlanarak öncelikle iyi bir hekim, sonrasında iyi bir cerrah olmam için her türlü desteği sağlayan Sayın Prof. Dr. Ahmet BAŞOĞLU'na, göğüs cerrahisi branşında uzmanlaşmam konusunda bana destek olan Sayın Doç. Dr. Ayşen TASLAK ŞENGÜL'e, klinik tecrübelerimi geliştirmem konusunda yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Muhammed Ali YILMAZ'a, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur, gurur ve mutluluk duyduğum, Dr.Mehmet Gökhan PİRZİRENLİ'ye, çalıştığımız süre boyunca desteğini hiç eksik etmeyen, Dr.Selçuk GÜRZ'e ve mesai arkadaşlarıma, klinikte çalıştığım süre boyunca mesaimizi paylaştığımız servis ve ameliyathane çalışanı kardeşlerime teşekkür ederim.

Ayrıca eğitim hayatımda bana destek olan ve tıp fakültesini tercih etmemde en büyük etkiye sahip olan ve aynı zamanda bu zorlu süreçte maddi ve manevi tüm desteğini esirgemyen AİLEM e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından desteklenmiştir. **(PYO. TIP. 1904.15.016)**

ÖZET

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ NEDENİYLE AMELİYAT EDİLEN HASTALARDA Transforming growth factor (TGF)- β -activating kinase (TAK-1) DÜZEYİ İLE PROGNOZ İLİŞKİSİ

Amaç: Son yıllarda hedefe yönelik tedaviler içerisinde en popüler olanlardan biri transforming growth faktör b-aktivatinge (TAK-1) dir. Birçok malignite de tümör oluşumu ve prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda 2000 ile 2010 yılları arasında evre 1 ile evre 2B arası KHDAK nedeniyle rezeksiyon uygulanan hastaların patoloji preparatlarında, TAK-1 yaygınlık şiddet ve toplam skor bakımından tümörün histopatolojik grade i, tümör boyutu, patolojik evre ve survey arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Tedavi amacıyla cerrahi uygulanan rezektabl Evre 1 Evre 2b arası KHDAK'lı 35 hasta (EPC), rezektabl KHDAK'lı 35 hasta (ADC) ve kanser dışı nedenlerle cerrahi uygulanan 20 hastanın (kontrol grubu) patoloji preparatlarında TAK-1 primer antikoru ile değerlendirilerek yaygınlık, şiddet ve toplam skor parametreleri grade, ortalama yaşam süresi, patolojik evre, T faktörü, N faktörü, kemoterapi alma durumu arasındaki ilişki değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Histopatolojik tipten bağımsız olarak, KHDAK lı hastalarda, TAK-1 primer antikorumun boyanmasında, grade ile orantılı olarak artış olduğu tespit edildi. Kontrol grubu hastalarında TAK-1 primer antikorumun boyanmadığı görüldü. Tümörün grade EPC'lı hastalar için boyut ve tümörün patolojik evresi ile TAK-1 arasında anlamlı ilişki tespit edildi. ADC'li hastalarda ise grade dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Mevcut çalışmamızın özellikle sık görülen akciğer kanseri tiplerinde TAK-1 in kanser hücrelerinde patolojik klinik davranışları ve survival üzerindeki etkileri ile ilgili değerli bilgiler vereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri; KHDAK; TAK-1.

Dr.Zeynep Pelin Sürücü, Tıpta Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi – Samsun, Ocak 2016

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN Transforming growth factor (TGF)- β -activating kinase (TAK-1) LEVELS AND PROGNOSIS, IN POST OPERATIVE PATIENTS WITH NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA

Aim: Transforming growth factor (TGF)- β -activating kinase (TAK-1) is one of the most popular targeted cancer therapies in recent years. It is found to be related with prognosis and tumour formation in many kind of malignancies. In our study, we aimed to reveal the relationship between survival, tumour dimension, grade and stage in respect to TAK-1 extensity, severity and total score in patients applied resection for NSCLC in stage 1 to 2b, between years 2000 and 2010.

Materials and Methods: Relationship between ; extensity, severity, total scores, grade, average survival time, stage, T factor, N factor, situation of receiving chemotherapy are evaluated with TAK-1 primary antibody in preparates of 70 patients underwent surgery with resectable NSCLC in stage 1 to 2b, (35 of them were squamous cell carcinoma and 35 were adenocarcinoma) 20 patients underwent resection for diseases except cancer (control group). All results are compared statistically.

Findings: Comparatively with grade, increased coloration for TAK-1 primary antibody is determined, independently from histopathological type in patients with NSCLC. No coloration for TAK-1 primary antibody observed in control group. Significant relation is determined between dimension, stage and TAK-1 coloration. No statistical difference is detected, except grade factor, in patients with adenocarcinoma.

Conclusion: In our opinion, current study declares precious information about the effects of TAK-1, in clinicopathologic behaviour and survival of malignant cells, especially in common histopathological types of lung cancer.

Anahtar Kelimeler: Lung Cancer; NSCLC; TAK-1.

Dr.Zeynep Pelin Sürücü, Tıpta Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi – Samsun, Ocak 2016

TABLULAR

Tablo 1.	Akciğer kanserinde belirti ve bulguların sıklığı.....	6
Tablo 2.	Paraneoplastik sendromlar.....	8
Tablo 3.	Histopatolojik Sınıflama.....	10
Tablo 4.	Çeşitlerine göre evreleme.....	12
Tablo 5.	T faktörü.....	13
Tablo 6.	N faktörü.....	15
Tablo 7.	M faktörü.....	15
Tablo 8.	TNM Evrelemesi.....	15
Tablo 9.	Evre gruplandırması.....	16
Tablo 10.	Hastaların incelenen bazı özellikler açısından hastalık türüne göre dağılımı	23
Tablo 11.	Hastalara uygulanan cerrahi şekilleri.....	24
Tablo 12.	Hastaların yaş ortalaması.....	24

ŞEKİLLER

Şekil 1.	IASLC 2009 Lenf nodu haritası.....	14
Şekil 2.	TAK-1 sinyal yolakaları.....	20

ÇİZELGELER

Çizelge 1.	ADC lu hastalarda Grade düzeylerine göre TAK1 Yaygınlık.....	25
Çizelge 2.	ADC lu hastalarda Grade düzeylerine göre TAK1 Şiddet.....	25
Çizelge 3.	ADC lu hastalarda Grade düzeylerine göre TAK1 Toplam Skor.....	26
Çizelge 4.	ADC lu hastalarda Yaşam Süresine göre TAK1 Yaygınlık.....	28
Çizelge 5.	ADC lu hastalarda Yaşam Süresine göre TAK1 Şiddet.....	28
Çizelge 6.	ADC lu hastalarda Yaşam Süresine göre TAK1 Toplam Skor.....	28
Çizelge 7.	ADC lu hastalarda sigara kullanım durumlarına göre TAK1 Yaygınlık.....	29
Çizelge 8.	ADC lu hastalarda sigara kullanım durumlarına göre TAK1 Şiddet.....	29
Çizelge 9.	ADC lu hastalarda sigara kullanım durumlarına göre Toplam Skor.....	29

Çizelge 10. ADC lu hastalarda patolojik evrelere göre TAK1 Yaygınlık	30
Çizelge 11. ADC lu hastalarda patolojik evrelere göre TAK1 Şiddet	30
Çizelge 12. ADC lu hastalarda patolojik evrelere göre Toplam Skor	30
Çizelge 13. ADC lu hastalarda T faktörüne göre TAK1 Yaygınlık	31
Çizelge 14. ADC lu hastalarda T faktörüne Şiddet	31
Çizelge 15. ADC lu hastalarda T faktörüne göre TAK1 Toplam Skor	31
Çizelge 16. ADC lu hastalarda N faktörüne göre TAK1 Yaygınlık	32
Çizelge 17. ADC lu hastalarda N faktörüne göre TAK1 Şiddet	32
Çizelge 18. ADC lu hastalarda N faktörüne göre TAK1 Toplam Skor	32
Çizelge 19. ADC lu hastalarda kemoterapi durumlarına göre TAK1 Yaygınlık	32
Çizelge 20. ADC lu hastalarda kemoterapi durumlarına göre TAK1 Şiddet	33
Çizelge 21. ADC lu hastalarda kemoterapi durumlarına göre TAK1 Toplam Skor	33
Çizelge 22. ADC lu hastalarda kemoterapileri alma durumuna göre yaşam süresi	33
Çizelge 23. ADC lu hastalarda patolojik evrelere göre yaşam süresi	33
Çizelge 24. ADC lu hastalarda grade düzeylerine göre yaşam süresi	34
Çizelge 25. ADC lu hastalarda T faktörüne göre yaşam süresi	34
Çizelge 26. EPC lu hastalarda Grade düzeylerine göre TAK1 Yaygınlık	34
Çizelge 27. EPC lu hastalarda Grade düzeylerine göre TAK1 Şiddet	35
Çizelge 28. EPC lu hastalarda Grade düzeylerine göre TAK1 Toplam Skor	35
Çizelge 29. EPC lu hastalarda Yaşam Süresine göre TAK1 Yaygınlık	37
Çizelge 30. EPC lu hastalarda Yaşam Süresine göre TAK1 Şiddet	37
Çizelge 31. EPC lu hastalarda Yaşam Süresine göre TAK1 Toplam Skor	37
Çizelge 32. EPC lu hastalarda sigara kullanım durumlarına göre TAK1 Yaygınlık	38
Çizelge 33. EPC lu hastalarda sigara kullanım durumlarına göre TAK1 Şiddet	38
Çizelge 34. EPC lu hastalarda sigara kullanım durumlarına göre Toplam Skor	38
Çizelge 35. EPC lu hastalarda patolojik evrelere göre TAK1 Yaygınlık	39
Çizelge 36. EPC lu hastalarda patolojik evrelere göre TAK1 Şiddet	39
Çizelge 37. EPC lu hastalarda patolojik evrelere göre Toplam Skor	40
Çizelge 38. EPC lu hastalarda T faktörüne göre TAK1 Yaygınlık	40
Çizelge 39. EPC lu hastalarda T faktörüne Şiddet	41
Çizelge 40. EPC lu hastalarda T faktörüne göre TAK1 Toplam Skor	41
Çizelge 41. EPC lu hastalarda N faktörüne göre TAK1 Yaygınlık	42

Çizelge 42. EPC lu hastalarda N faktörüne göre TAK1 Şiddet	42
Çizelge 43. EPC lu hastalarda N faktörüne göre TAK1 Toplam Skor	42
Çizelge 44. EPC lu hastalarda kemoterapi durumlarına göre TAK1 Yaygınlık	43
Çizelge 45. EPC lu hastalarda kemoterapi durumlarına göre TAK1 Şiddet	43
Çizelge 46. EPC lu hastalarda kemoterapi durumlarına göre TAK1 Toplam Skor	43
Çizelge 47. Hastalık türüne göre TAK1 Yaygınlık	44
Çizelge 48. Hastalık türüne göre TAK1 Şiddet	44
Çizelge 49. Hastalık türüne göre TAK1 Toplam Skor	44
Çizelge 50. EPC lu hastalarda grade düzeylerine göre yaşam süresi.....	45
Çizelge 51. EPC lu hastalarda T faktörüne göre yaşam süresi.....	45

RESİMLER

Resim1. ADC lu hasta HEX200 boyanma.....	27
Resim2A. ADC lu hasta TAK-1 primer antikoru ile skor 3 boyanma.....	27
Resim2B. ADC lu hasta TAK-1 primer antikoru ile skor 6 boyanma.....	27
Resim3. Kontrol hastasında TAK-1 primer antikoru ile negatif boyanma	27
Resim4. EPC lu hasta HEX200 boyanma.....	36
Resim5A. EPC lu hasta TAK-1 primer antikoru ile skor 3 boyanma.....	36
Resim5B. EPC lu hasta TAK-1 primer antikoru ile skor 6 boyanma.....	36

KISALTMALAR

ADK:	Adenokarsinom
AK:	Akciğer kanseri
AP:	Aktive edici protein
APUD:	Amin Öncü Alımı ve Dekarboksilasyonu
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
CARET:	Eğitim Teknolojileri Uygulamalı Araştırma Merkezi
EBUS:	Endobronşiyal ultrasonografi
ECM:	Ekstrasellüler matriks
EPC:	Epidermoid karsinom
EUS:	Endoskopik ultrasonografi
IASLC:	Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği
IKK:	I κ B inhibitör kinaz
KHDAK:	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KOAH:	Kronik obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT:	Kemoterapi
MAP kinaz:	Mitojen aktive edici protein
NF-kB:	Nükleer faktör-kappa beta
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PS:	Paraneoplastik sendrom
Preop:	Preoperatif
TAB-1	TAK-1 bağlayıcı protein-1
TAK-1	Transforming growth factor (TGF)- β -activating kinase
TBİA:	Transbronşiyal iğne aspirasyonu
TLR:	Toll-like reseptör
TNM:	Malign Tümör Sınıflaması (Tümör, lenf nodu, metastaz)
TNF-α:	Tümör nefroz faktör-alfa
TRAF-2:	TNF-alfa reseptörü ile ilişkili faktör-2
TTİA:	Transtorasik iğne aspirasyonu
VATS:	Video yardımcı torakoskopik cerrahisi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
TABLolar	V
ŞEKİLLER.....	V
ÇİZELGELER	V
RESİMLER	VII
KISALTMALAR	VIII
İÇİNDEKİLER	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Akciğer Kanseri	3
2.1.1. Survey	3
2.1.2. Etyoloji.....	4
2.1.2.1. Sigara.....	4
2.1.2.2. Yaş ve Cinsiyet.....	4
2.1.2.3. Mesleki maruziyet	4
2.1.2.4. Asbest	4
2.1.2.5. Beslenme.....	4
2.1.2.6. Akciğer Hastalıkları.....	4
2.1.3 Klinik Belirtiler.....	5
2.1.4. Tanı	9
2.1.5. Histopatolojik Sınıflandırma.....	10
2.1.6. Evreleme	11
2.1.7. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi	12
2.2. Akciğer Kanserinde Genetik ve Moleküler Değişiklikler	17
2.3. TAK-1	18

3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Gereç	21
3.2. Yöntem	21
3.3. İstatistiksel Analizi	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	59

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri, görülme sıklığı ve ölüm oranının giderek artması nedeniyle tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Akciğer kanseri her iki cinste kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir. (1) Tüm dünyada kanser olgularının %12.8 inden ve kanser ölümlerinin %17.8'inden akciğer kanseri sorumludur. Yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörler akciğer kanseri gelişiminde %6 oranında etkilidir. (2)

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların çoğu ileri, metastatik ya da lokal ileri evrede bulunmakta, bu nedenle hastaların %70'inde cerrahi tedavi şansı bulunmamaktadır. (3) Multimodal tedavilerde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına karşın, akciğer kanserinde prognoz son 20 yıl içinde önemli bir değişiklik göstermemiş, 5 yıllık sağkalım ancak %15'e ulaşabilmiştir. Bu durum, pek çok araştırmacıyı hastalığın genetik, moleküler ve biyolojik özelliklerini ortaya koymaya ve buna göre etkin, hedefe yönelik tedaviler geliştirmeyi amaçlayan çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. (1) Akciğer kanseri tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen kansere bağlı ölümlerde ilk sırada bulunmaktadır. (4)

Kanserlerde prognostik faktörler, sonucu önceden belirlemede önemlidir. Kanserlin biyolojik davranışı önceden belirlenebilirse, bu bilgiler tedavi seçeneklerini değerlendirmede ve klinik çalışmaları planlamada kullanılabilir. 1997'de güncelleştirilmiş olan IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) çalışma grubunun görüş birliği raporuna göre performans durumu, kilo kaybı ve hastalığın evresi en önemli prognostik faktörler olarak bildirilirken, , yaş, cinsiyet, histolojik özellikler ve biyolojik faktörler olası prognostik faktörler olarak gösterilmiştir. (5)

Bütün bu tanımlanan faktörlere rağmen Tümör-lenf nodu tutulumu-metastaz (TNM) evrelemesi halen en önemli prognostik faktör olma özelliğini korumaktadır.(6)Tümörün histolojik, biyolojik ve genetik özellikleri yansıtan faktörler ümit vadeden faktörler olarak tanımlanmakta ve bu parametrelere ilişkin çalışmalar sürmektedir. Günümüzde kanser tedavisi alanında hedefe yönelik tedaviler giderek sık kullanılmaya başlanmıştır. Olası hedefler tümör anjiyogenezi ve proliferasyonu üzerine odaklanmıştır.Çünkü tümör büyümesinde anjiyogenez önemli rol oynamaktadır. Tümörün canlılığını devam ettirebilmesi ve metastaz yapabilmesi için gerekli kan akımını sağlaması gerekir. Bunun için KHDAK patogenezinde anjiyogenez önemli bir role sahiptir. Artmış akciğer tümör mikrodamar dansitesi metastatik potansiyel ve azalmış sağkalımla ilişkilidir.(7)

Anjiyogenezis de yer alan TAK-1 (Transforming growth factor (TGF)- β -activating kinase) en güncel moleküllerden biridir. TAK-1 çeşitli sitokinler tarafından protein kompleksi oluşturularak etkin hale getirilen bir mitojen-aktive edici protein kinazdır. TAK-1 bir serin/treonin kinazdır ve insan kanser hücrelerinin progresyonu ile ilişkilidir. (8) Ancak kanser oluşumunda işlevsel rolü hala tartışmalıdır. Literatürde, TAK-1 in tümör baskılayıcı etki ile hareket ederek çeşitli kanserlerde farklı roller oynayabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Mesane over ve pankreas kanserlerinde TAK-1 seviyesi pozitif gelen hastalarda surveyin daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Ancak, akciğer kanserli hastalarda birçok diğer moleküler belirleyici ile yapılmış çalışma olmasına rağmen TAK-1 pozitifliği ile prognoz arasındaki ilişkinin belirlendiği çalışmaya rastlanmamıştır. Moleküler düzeyde tümörün özelliklerinin önceden bilinmesi hastalığın prognozunun değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Ayrıca tedavi planının düzenlenmesinde KT, RT, KRT ve hedefe yönelik tedavilerin belirlenmesinde önemli bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda 2000 ile 2010 yılları arasında evre 1 ile evre 2B arası KHDAK nedeniyle rezeksiyon uygulanan hastaların patoloji preparatlarında, TAK-1 yaygınlık şiddet ve toplam skor bakımından tümörün histopatolojik grade i ve tümör boyutu, patolojik evre ve surveyin arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en önemli nedeni olarak akciğer kanseri olduğu bilinmektedir. Akciğer kanserinin tüm histopatolojik sınıflamaları gözönünde bulundurulduğunda hastaların %15,9'u tanıdan sonra 5 yıl veya daha fazla yaşamaktadır. (9) Tanı ve tedavide akciğer kanseri için son 10 yılda kullanılan özellikle minimal invaziv tekniklerde ve hedefe yönelik tedavilerde çok önemli gelişmeler olduğu bilinmektedir. (10)

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporuna göre Akciğer kanseri erkeklerde kanser ölümlerinde birinci, kadınlarda dördüncü sıradadır (11) ve her yıl tüm dünyada 1,3 milyon ölüme sebep olmaktadır. (12) Akciğer kanseri insidansı, kadınlarda, 1960 yılında 6/100000 iken, 1990 yılında bu oran 40/100000 olarak bildirilmiştir. Amerika'da 2008 yılında, tanı koyulan akciğer kanserli olgu sayısının 1,5 milyon olduğu ve akciğer kanserinden ölen olgu sayısının 565 bin olduğu rapor edilmiştir. (13)

Türkiye'de 2005 Sağlık Bakanlığı verilerine göre erkeklerde 100.000'de 52,73 ile en sık kanser türü olup kadınlarda 4. en sık görülen kanser türüdür.(1000'de7,20) (14)

2.1.1. Survey

Ortalama yaşam süresi akciğer kanserinin tüm histopatolojik tipleri göz önüne alındığında %80 hastada yaklaşık olarak 1 yıl olup, 5 yıldan fazla yaşam oranı %15.6 dır. Bu oranlar erkek ve kadınlarda sırasıyla %18.1 ve %13.4 olarak hesaplanmıştır. Evrelerine göre yaşam süreleri hesaplandığında ise, lokal evre akciğer kanserinde beş yıllık yaşam süresi %52, bölgesel evrede %23, ileri evrede ise %3.5 bulunmuştur. (15) Akciğer kanserinde yaşam süresini etkileyen en önemli faktör olan evre ilerledikçe prognoz kötüleşir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde hücre tipinin yanında performans durumu, hastalık yaygınlığı, iştahsızlık, kilo kaybı, cinsiyet ve dispne yakınması prognozda rol oynamakla birlikte, beş yıllık yaşam şansı evre I'de % 70, evre II'de %30-50, evre III'de %10 ve evre IV'de çok daha düşük seviyelerdedir. (16) Küçük hücreli akciğer kanserlerinde sınırlı olan olgularda yaşam süresi ortalama 3 ay, yaygın olanlarda ise ortalama 1.5 aydır. (17)

2.1.2. Etiyoloji

2.1.2.1. Sigara Sigara ve tütün kullanımı ile akciğer kanseri gelişimi arasında önemli bir ilişki saptanmıştır. Sigara kullanımı akciğer kanserini 20 kat arttırmaktadır.(18) Sigara içen ve içmeyenler arasında akciğer kanserinin histolojik tip dağılımı farklılık göstermektedir. Sigara içmeyenlerde her iki cinste de adenokarsinom(ADC) daha sık görülmektedir. Sigara içen erkeklerde epidermoid karsinom(EPC), kadınlarda ise küçük hücreli akciğer karsinomuna daha sık rastlanmaktadır. (19)

2.1.2.2. Yaş ve cinsiyet: Hastaların çoğu 50-70 yaş grubundadır. Erkeklerde daha sık görülmekle birlikte son yıllarda insidansı kadınlarda erkeklere göre daha hızlı artış göstermektedir. (18)

2.1.2.3. Mesleki maruziyet Mesleki bazı ajanların akciğer kanserine yol açtığına dair çalışmalar mevcuttur. Bu ajanlara maruziyet sonucunda akciğer kanseri 1,3-1,6 kez daha sık görülmektedir. Mesleki akciğer kanserli olguların yarısından fazlası asbest maruziyeti ile ilişkilidir. Avrupa Birliğinde çalışanların % 23'ünün mesleki karsinojen maruziyetinde olduğu belirlenmiştir. Asbestten başka mesleki olarak radon, krom, nikel, kömür, kadmiyum, uranyum parçalanma ürünleri, demir, arsenik, alüminyum, polisiklik hidrokarbonlar ve formaldehite maruz kalmak akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. (20)

2.1.2.4. Asbest: Asbestin kanserojen etkisi, sigara ile birleştiğinde 91 kat artar. Sigara kullanımı, asbest, radon ile birlikte akciğer kanserini arttırır. (18)

2.1.2.5. Beslenme: Meyve, sebze ve karotenoid tüketiminin, sigara içenlerde ve bırakanlarda kanser riskini düşürdüğü gösterilmiştir. (21) Daha yüksek seviyedeki tüketimle daha düşük seviye karşılaştırıldığında, sigara içimi, yaş, cinsiyet ve akciğer kanseri için diğer risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde %40-50 arasında risk azalması söz konusudur. Özellikle β karoten olmak üzere en güçlü antioksidanlar karotenoidlerdir. (21,22) Çok merkezli, randomize CARET (Centre for Applied Research in Educational Technologies, Cambridge Üniversitesi, İngiltere) çalışmasında β karotenin günlük 30 mg ve retinal-palmitatın 25 bin IU kombine oral 4 uygulanmasıyla, sigara içen erkek ve kadınlarda ve asbest maruziyeti olan çalışanlarda akciğer kanseri insidansını azalttığı gösterilmiştir. (23)

2.1.2.6. Akciğer Hastalıkları: Altta yatan akciğer hastalıkları da akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Bu hastalıklardan edinsel olanlar 2 gruba ayrılır;

- 1) Obstrüktif akciğer hastalıkları(özellikle KOAH)
- 2) Restriktif akciğer hastalıkları (özellikle pnömokonyozlar) . (24)

İnterstisyel akciğer hastalıklarından; sistemik skleroz ve idiyopatik pulmoner fibrozisin de akciğer kanseri ile ilişkisi gösterilmiştir. Sistemik skleroz tanılı hastalarda bronkoalveolar karsinom ve adenokarsinom tiplerinin görüldüğü çalışmalar bildirilmiştir. (25)

Akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riski 8 kat artmıştır. (26) Fibrosis alanlarında epitelyal metaplazi ve hiperplazi siktir ve yüksek proliferatif aktivite, bazende sitolojik atipi gösterir. (27) Fibrotik bölgeye komşu epitelyal hücreler ve makrofajlardan salınan tranforme edici büyüme faktörü- β 1 gibi faktörlerin benzer proliferatif hücrelerde tümör gelişimini artırması olasıdır. (28)

KOAH sigara içenlerde sık görüldüğünden dolayı, akciğer kanserine sebep olanın hangisi olduğu tartışmalıdır. Ancak literatürde hava yolu obstrüksiyonu ile akciğer kanseri arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (29) Vaka kontrol çalışmalarında, genel popülasyonda alfa-1-antitripsin eksikliğinde akciğer kanseri riski 1,7 kat artmıştır. (30) Çeşitli çalışmalarda akciğer kanseri ile astım arasında ters orantılı bir ilişki olduğu görülse de, (31, 32) sigara kontrollü yapılmış bir çalışmada astım ile akciğer kanseri arasında, özellikle non-adenomatöz akciğer karsinomunda, anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (33)

2.1.3. Klinik Belirtiler

Akciğer kanserinde genellikle akciğer grafisinde anormal bir bulgu veya yeni ortaya çıkan ya da önceden var olup karakter değiştiren klinik belirtilerle hastanın doktora başvurusu ile başlar.

Akciğer kanserli olguların %90'ından fazlası tanı döneminde tümörün lokal, bölgesel, metastatik veya sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir. (34) Akciğer kanserli hastaların değerlendirilmesinde ilk basamak iyi bir tıbbi öykü alınması ve yeterli fizik muayenedir.

Başvuru anında öksürük, nefes darlığı, ağızdan kan gelmesi ve göğüs ağrısı gibi spesifik yakınmaların yanında, halsizlik, kilo kaybı, güç kaybı ve ateş gibi non-spesifik yakınmalar da görülmektedir. (35) Sigara öyküsü, geçmişte çevresel karsinojenlere maruziyet, aile öyküsü olması akciğer kanserini düşündürülebilir. Yakınmalar ve fizik muayene bulguları temelde primer tümöre, tümörün bölgesel yayılımına, toraks dışı metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlıdır. (36, 37)

Tablo 1: Akciğer kanserinde belirti ve bulguların sıklığı (38)

Yakınma ve bulgular	Görülme sıklığı (%)
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs ağrısı	45-49
Ağızdan kan gelmesi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15-20
Kuvvetsizlik	10
Vena kava superior sendromu	4
Yutma güçlüğü	2
Wheezing, stridor	2

1) Tümöre bağlı semptomlar: Göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, hemoptizi

2) Tümörün çevresel yayılımına bağlı semptomlar: Ses kısıklığı, nefes darlığı, omuz ve kol ağrısı, Horner sendromu, vs., lenfadenopatilere bağlı retrosternal ağrı, toraks duvarı invazyonuna bağlı plöritik ağrı, plevral effüzyona bağlı nefes darlığı, mediastinal invazyona bağlı Vena kava superior sendromu, ani başlangıçlı aritmi, kalp tamponatı, yutma güçlüğü, vs.) (39,40)

3) Toraks dışı semptomlar: Metastazın durumuna göre değişen şekilde, kemik ağrısı (kemik metastazı), halsizlik ve kilo kaybı (karaciğer metastazı), baş ağrısı ve epileptik nöbet (beyin metastazı) (41)

4) Paraneoplastik Sendromlar(PS): Bir tümör veya tümörün metastazları ile doğrudan ilgili olmayan, fakat patogenezi açısından tümörün varlığına bağlı olan ve dolayısı ile tümörün çıkarılmasından sonra gerileyebilen belirtilerdir. (42, 43, 44) Akciğer tümörlerinin bir kısmında tümör hücrelerinin salgıladığı hormon ve hormona benzer aktif maddelerin sekresyonu söz konusudur. Bazı PS'lar bronş kanserinin özel histopatolojik tipleri

ile kuvvetle ilişkilidirler. Akciğer kanserleri içinde PS ile en yakın ilişkili olan küçük hücreli akciğer kanserleridir. PS'ların mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bazılarının nedeni peptidlerin ektojik salgınımıdır. Bir diğerk görüşe göre tümör hücreleri özel salgılarını doku aralıklarına vermekte, bunlar dokuya karşı antijenik olmakta ve belirtiler ortaya çıkmaktadır. Ektojik hormon yapımını açıklamak üzere APUD hücre teorisi ileriye sürülmüştür. APUD sistemi invivo veya invitro biyojen aminlerin ön şekillerini arttırmak ve sonra onları dekarboksile etmek yeteneğindeki hücrelerden meydana gelir (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) ve bunlardan gelişen tümörlere de APUDOMA'lar denir. (45) Bu hücrelerden ektojik hormon yapımı söz konusu olmaktadır. Başlıca PS'lar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Paraneoplastik sendromlar

ENDOKRİN(%2)	NÖROLOJİK(%1)
Cushing Sendromu (ACTH Subakut serebellar dejenerasyon Schwarz Batler Sendromu (ADH) Progresif multifokal ensefalopati Karsinoid Sendrom (Serotonin) Jinekomasti(HCG) Hiperkalsitonemi(Kalsitonin) Büyüme hormonu artışı(GH) FSH,LH,Prolaktin artışı Hipoglisemi(İnsülin) Hipertroidi Hiperpigmentasyon(MSH)	Ensefalopati(limbik) Otonomik nöropati Dermatomyozit Eaton Lambert Sendromu Optik Nörit Demans Subakut Myelopati
HEMATOLOJİK (%1-8)	DERMATOLOJİ (% 1)
Anemi Lökomoid reaksiyon Trombositoz, trombositopeni Eozinofili Kırmızı hücre aplazisi Lökoeritroblastoz Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) Trousseau Sendromu(Gezici venöz tromboz) Nonbakteriyel endokardit (marantik) Arteriyel emboli	Palmoplanter hiperkeratoz Dermatomyozit, Skleroderma Akantozis nigrikans Hiperpigmentasyon Eritema Gyatum Repens Hipertrikozis
İSKELET SİSTEMİ (%1)	DİĞER (%1)
Clubbing (çomak parmak) Pulmoner hipertrofik osteoartropati Artrit Hiperürisemi	Gastrointestinal (Diyare, Hiperamilazemi, bulantı, kusma) Böbrek (Nefrotik sendrom) Hiper/hipotansiyon Anoreksi,kaşeksi Ateş

2.1.4. Tanı

Akciğer kanserinin tanı sürecinde non-invaziv ve invaziv tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Başlıca Non-invaziv olan tanı yöntemleri akciğer grafisi Bilgisayarlı tomografi manyetik rezonans ve pozitron emisyon tomografisidir.

Başlıca İnvaziv Tanı Yöntemleri ise balgam sitolojisi, bronkoskopi, Transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA), Transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA), Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), Endoskopik ultrasonografi (EUS), servikal mediastinoskopi, torasentez-plevra biyopsisi, torakoskopi (VATS) ve torakotomidir.

2.1.5. Histopatolojik Sınıflama:

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 yılında akciğer kanserinin histolojik sınıflandırmasını yeniden düzenlenmiştir. Yassı hücreli karsinom akciğer kanserleri içinde en çok izlenen histolojik tiptir. Malign epitelyal tümörlerin sınıflandırılması aşağıda verilmiştir. (46,47)

Tablo 3:Histopatolojik Sınıflama

Malign Epitelyal Tümörler	Büyük hücreli karsinom
Skvamöz Hücreli Karsinom	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Papiller	Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Berrak hücreli	Bazaloid karsinom
Küçük hücreli	Lenfoepitelyoma
Bazaloid	benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom
Küçük Hücreli Karsinom	Rabdoïd fenotipinde büyük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom	Adenoskuamöz karsinom
Adenokarsinom	Sarkomatoid karsinom
Preinvaziv Lezyonlar	
Atipik Adenomatöz Hiperplazi (AAH)	
Adenokarsinoma İn Situ (AIS) [≤ 3 cm, WHO 2004'e göre bronkioloalveolar karsinom (BAK)]	
Nonmüsinöz /Müsinöz Mikst müsinöz/nonmüsin	
Minimal İnvaziv Adenokarsinom (MIA) [≤ 5 mm invazyon alanı taşıyan, ≤ 3 cm lepidik predominant tümör]	
Nonmüsinöz/ Müsinöz/ Mikst müsinöz/nonmüsinöz	
İnvaziv Adenokarsinom	
<ul style="list-style-type: none"> Lepidik predominant [>5 mm invazyon alanı gösteren, WHO 2004'e göre nonmüsinöz BAK] Asiner predominant Papiller predominant Mikropapiller predominant Müsin üreten, solid predominant 	
İnvaziv Adenokarsinom Varyantları	
<ul style="list-style-type: none"> İnvaziv müsinöz adenokarsinom [WHO 2004'te müsinöz BAK] Kolloid karsinom Fetal varyant (düşük/yüksek dereceli) 	

Mezenkimal Tümörler

Epiteloid hemanjioendotelyoma
Anjiosarkom
Plöropulmoner blastom
Kondroma
Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör
Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis
İnflammatuar miyofibroblastik tümör
Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
Sinovyal sarkom
Monofazik / Bifazik
Pulmoner arter sarkoması
Pulmoner ven sarkoması

Benign Epitelyal Tümörler

Papillomalar
Skuamöz hücreli papillom
Ekzofitik
Ters Yerleşimli
Glandüler papilloma
Miks skuamöz hücreli ve glandüler papilloma
Adenomalar
Alveolar adenoma
Papiller adenoma
Tükrük bezi tipi adenom
Müköz gland adenomu
Pleomorfik adenom
Diğerleri
Müsinöz kistadenom

Lenfoproliferatif Tümörler

MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Lenfomatoid granüloatozis
Langerhans hücreli histiyositozis
Metastatik Tümörler

Çeşitli Tümörler

Hamartoma
Sklerozan
hemanjiom
Berrak hücreli
tümör
Germ hücreli tümör
Teratom (matür / immatür)
Diğer germ hücreli
tümörler
İntrapulmoner blastom
Melanoma
Pleomorfik
karsinom
İğ hücreli
karsinom
Dev hücreli karsinom
Karsinosarkom
Pulmoner blastom
Karsinoid tümörler
Tipik karsinoid
Atipik karsinoid
Tükrük bezi tipindeki karsinomlar
Mukoepidermoid
karsinom
Adenoid kistik
karsinom
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Preinvazif lezyonlar
Skuamöz hücreli in situ karsinom
Atipik adenomatöz hiperplazi
Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin
hücre hiperplazisi

2.1.6. Evreleme

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların tedavi planlaması multidisipliner olarak değerlendirilmelidir. Tüm dünya da akciğer kanseri için temel olarak kullanılan evreleme sistemi TNM evreleme sistemidir. (48)

T, N, M derecelendirmesi sonucu evre I ila IV arasında hastalık evresi saptanır ve evrelendirme sistemiyle akciğer kanseri hastalarının değerlendirilmesinde standardizasyon sağlanmış olur. (49,50)

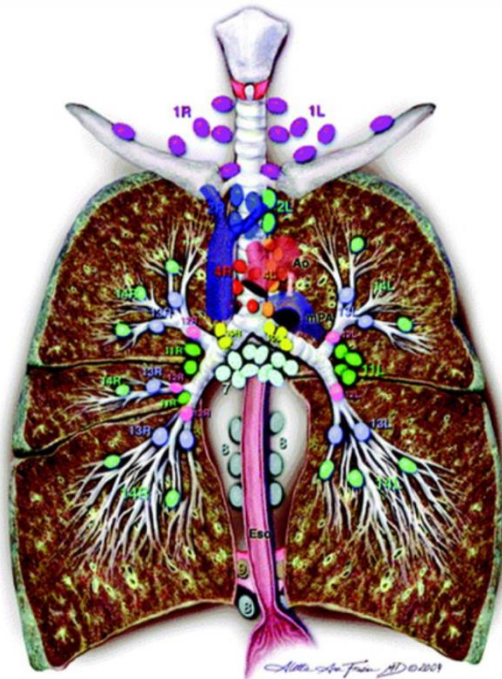
Tablo 4: Çeşitlerine göre evreleme

cTNM (Klinik evreleme)	Hastanın tetkik sonuçları eşliğinde yapılan evrelemedir. Görüntüleme yöntemleri ve mediastinoskopi ile yapılır. Tedavi planlanmasında önemlidir
sTNM (Cerrahi evreleme)	Ameliyatta cerrah tarafından yapılan evreleme.
pTNM (Patolojik evreleme)	Ameliyatta alınan dokuların histopatolojik değerlendirmesi sonucunda yapılan evrelemedir.
rTNM (Tedavi sonrası yeniden evreleme)	Primer tedavinin yetersiz kaldığı ilerleyici hastalığı bulunan bir hastanın yeniden evrenmesidir.
aTNM (Otopsi evrelemesi)	Akciğer kanserli bir hastaya yapılan postmortem evrelemedir.

TNM evrelendirme sistemi 2007 yılında tekrar gözden geçirildi ve 19 ülkede, 46 merkezden, 67725 KHDAK hastasının verileri kullanılarak 7. TNM sistemi öneriye sunuldu. . (51) 2009 yılında ortak protokol ile kabul edilerek yayınlandı. (Tablo 5, 6 ,7, 8)

Tablo 5: T faktörü

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor, balgam veya bronş yıkamada malign hücreler olmasına rağmen bronkoskopi ve görüntüleme tümör görüntülenemiyor
T0	Primer tümöre ait belirti yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör T1a: Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm T1b: Tümör en büyük çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör en büyük çapı > 3 fakat ≤ 7 cm ya da; ana bronşa invaze ve ana karinaya uzaklığı ≥ 2 cm, visseral plevraya invaze, hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni T2a: Tümör en büyük çapı > 3 fakat ≤ 5 cm T2b: Tümör en büyük çapı > 5 fakat ≤ 7 cm
T3	Tümör > 7 cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), mediastinal plevra, diyafragma, frenik sinir, paryetal perikard yapılarından birine invaze ya da ana karina tutulumu olmadan ana karinaya uzaklık < 2 cm ya da bütün bir akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör ya da aynı lobda farklı bir nodül olması
T4	Tümör herhangi bir boyutta ve beraberinde; mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu ve ana karina yapılarından birine invazyon ya da aynı taraf akciğerde farklı bir lobda nodül



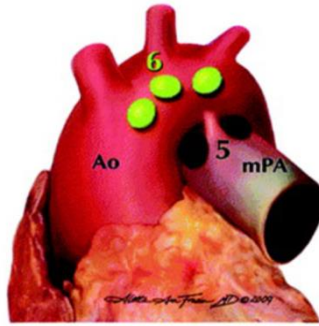
Supraklavikuler bölge
 1 Alt servikal,supraklavikuler,sternal çentik nodlar

SUPERİOR MEDIĀSTĪNAL NODLAR

Üst bölge
 2R Üst paratrakeal(sağ)
 2L Üst paratrakeal(sol)
 3a Prevasküler
 3p Retrotrakeal
 4R Alt paratrakeal(sağ)
 4L Alt paratrakeal(sol)

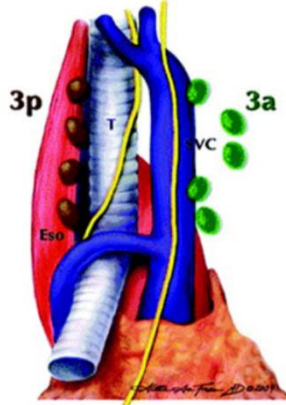
AORTİK NODLAR

AP bölge
 5 Subaortik
 6 Paraaortik(çıkan aorta veya frenik)



İNFERİOR MEDIĀSTĪNAL NODLAR

Subkarinal bölge
 7 Subkarinal
 Alt bölge
 8 Paraözofageal(karina altında)
 9 Pulmoner ligament



N1 NODLAR

Hiler/İnterlobar bölge
 10 Hiler
 11 İnterlobar
 Periferik bölge
 12 Lober
 13 Segmental
 14 Subsegmental

1. Şekil 1: IASLC 2009 Lenf nodu haritası (52)

Tablo 6: N faktörü

Nx	Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerinin tutulması
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklaviküler veya skalen lenf bezlerinin tutulması

Tablo 7: M faktörü

M	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
M	Uzak metastaz olmaması
M1a	Primer tümör ile farklı lobda satellit nodül olması. Plevral, perikardiyal malign sıvı ya da nodül olması
M1b	Uzak organ metastazı

Tablo 8: TNM Evrelemesi

T/M	Subgrup	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 >7	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 İnv	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 Satell	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 İnv	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 İpsi Nod	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

Tablo 9: Evre gruplandırması (53)

Okült karsinoma	T _x	N ₀	M ₀
Evre 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Evre I A	T _{1a,b}	N ₀	M ₀
Evre I B	T _{2a}	N ₀	M ₀
Evre II A	T _{2b}	N ₀	M ₀
	T _{1a,b}	N ₁	M ₀
	T _{2a}	N ₁	M ₀
Evre II B	T _{2b}	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Evre III A	T _{1a,b} T _{2a,b}	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
	T ₄	N ₀ , N ₁	M ₀
Evre III B	T ₄	N ₂	M ₀
	Herhangi T	N ₃	M ₀
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M ₁

Evrelemede Özel Durumlar

- Bronşiolalveolar karsinomda lezyonlar bir lopta sınırlı ise T₄, birden fazla lopta M₁
- Rekürren laringeal sinir T₄, vagus dal invazyonu T₃
- Pulmoner arter ve venin perikard içinde T₄, perikard dışında invazyonu T₃
- -Süperior sulkus tümörleri (Horner sendromu dahil) T₃ -Pancoast sendromu (Horner sendromu + C₈-T₁ düzeyinde ağrı + kol,el ve parmak kaslarında atrofi).....T₄
- -Diafragma veya toraks duvarının direkt invazyonu T₃ -Tümörle komşuluk olmadan ortaya çıkan tutuluşlar M₁
- -Visseral plevranın direkt invazyonu T₂ -Parietal plevranın(sıvı Ø)invazyonu T₃ -Tümörle direkt invazyon olmadan visseral veya parietal plevra tutulumu(malign sıvı olsun yada olmasın) T₄
- Tümörün diafragmayı da geçerek batın organlarını direkt invaze etmesi T₄ •
Vertebra korpusu ya da kostotransvers foramen invazyonu T₄ İnvazyon sadece yumuşak dokuya T₃ Cerrahi ile periost invazyonu T₄

2.1.7. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

KHDAK'de en önemli prognostik faktör tümör evresi olup tedavi kararı büyük ölçüde bu faktöre göre belirlenir. Rezektabl KHDAK'leri için genel prensipler şunlardır

1. Evre 1, 2 ve 3A için standart tedavi akciğer rezeksiyonu ve mediastinal lenf nodu diseksiyonudur.

2. Medikal inoperabl veya cerrahi reddeden hastalar için definitif tedavi seçeneği eksternal RT'dir. Radyocerrahi medikal inoperabl veya cerrahi kabul etmeyen evre 1 ve 2 hastalarda rezeksiyona alternatif olabilir.

3. Evre 1A tam cerrahi rezeksiyonlu hastalarda adjuvan RT ve KT'nin rolü yoktur. Evre 1B, 2A ve 2B tam cerrahi rezeksiyonlu hastalarda adjuvan RT endike değil ancak sisplatin bazlı adjuvan KT sonuçlarda düzelme sağladığı için genellikle tavsiye edilir.

4. Rezektabl evre 3A hastalıkta adjuvan KT önerilir ancak adjuvan RT rutin değildir. Mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği veya makroskopik rezidü hastalığı olan ve N2 hastalığına sahip hastalarda önerilmektedir.

5. Preoperatif RT genellikle rezektabl tümörlerde önerilmez ve bu grup hastada neoadjuvan KT'nin yeri de tartışmalıdır. Preoperatif KRT biopsi ile N2 hastalığı kanıtlanmış hastalarda denenebilir.

2.2. Akciğer Kanseri Genetik Ve Moleküler Değişiklikler

Maligniteler için yapılan birçok epidemiyolojik çalışma kalıtsal zemini açıkça ortaya koymuştur. Akciğer kanseri için yapılan klinik çalışmalarda KHDAK için sigara kullanan ve kullanmayanlar arasındaki hem yaşam süresi hem de demografik özellikler açısından bazı farklılıklar dikkati çekmiştir. Tütün kullanımı ve bazı karsinojenlere maruziyet bilinen en önemli nedenler olsa da 1960'lı yıllardan itibaren akciğer kanseri için de tümör genetiği incelenmeye başlanmıştır. Özellikle kişinin sigara kullanmamış, daha erken yaşta tanı almış ve kadın cinsiyette olması ailesel riskin yani genetik faktörlerin etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Öncelikle 1980'lerde onkogenler ve 1990'larda tümör süpresör genler tanımlanmıştır. Günümüzde ise bu genlerin hücre siklusu, programlanmış hücre ölümü (apoptozis) üzerine etkileri üzerinde durulmaktadır. Kanser gelişiminde rol alan onkogenler 5 ana grupta sınıflandırılabilir. (54,55)

1. Büyüme faktörleri
2. Büyüme faktör/ hormon reseptörleri
3. Hücre içi sinyal dönüştürücüleri
4. Nükleer transkripsiyon faktörü
5. Hücre siklusu kontrol proteinleri

Yukarıda bahsedilen tüm bu faktörler organizmadaki normal hücre döngüsünü sürdürmek için gerekli proteinlerdir. Hücrenin anormal çoğalmasını engellemek için de devreye tümör süpresör genler girer. Bu döngünün bozulmasından 2 temel mekanizma sorumludur; kromozom anormallikleri (translokasyon, amplifikasyon, delesyon) ve genetik düzeyde değişiklikler (nokta mutasyonu, küçük amplifikasyon, delesyon). Örneğin KHAK'de 3 numaralı kromozomun kısa kolundaki (3p) kalıcı delesyon yine o bölgede kodlanan bir tümör süpresör gen etkisiyle olmaktadır. Yine benzer şekilde KHDAK için 3p, 9p, 17p delesyonları sıktır. Genetik süreç elbette tek başına değil çevresel etkenlerle birlikte tümör oluşumunu başlatmaktadır. En önemli neden olan sigaranın içinde Deoksiribonükleik asit (DNA) ile yeni bağlar oluşturan 60'dan fazla karsinojen vardır. Benzopyren gibi bazı karsinojenler DNA polimeraz ile onarılamayacak kopmalara yol açmaktadır. Sigaranın yarattığı en sık mutasyon ise G-T transversiyonudur. Diğer bir genomik bozulma ise mikrosatellit oluşumudur. Tümör spesifik hale geçebilen bu tekrarlayan DNA dizileri KHAK'de %35, KHDAK'de % 22 civarındadır. (56)

2.3. TAK-1:

TAK-1 1995 yılında Matsumoto ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. (57) TAK1 in, TNF alfa, interlökin 1 ve Toll-like reseptör(TLR) ligandlarını içeren proinflamatuvar sitokin salınımında anahtar role sahip olduğu gösterilmiştir. (58,59)

Serin/threonin kinaz TAK1, MAP kinaz 7 ailesinin bir üyesidir. IL-1, TNF α ve TLR sinyalleşmesinde anahtar oyuncu olan TAK1, TGF β ve kemik morfojenik sinyalleşmesinin bir mediatörü olarak tanımlanmıştır. (57)

TAK-1 sırasıyla TNF alfa reseptörü ile ilişkili Faktör2 (TRAF2) , TRAF6 ve IL1-TLR sinyal yolağıyla bağlantılı olarak İKKalfa, İKKbeta ve NF-KB esansiyel madülatörlerinden (NEMO) oluşan İ κ B inhibitör kinaz (IKK) kompleksi için aktive edici kinaz olarak tanımlanmaktadır. (Şekil2) (59,60)

Transforming growth faktör (TGF-B) aktive edici kinaz 1 sinyal yolları TAK-1 düzenleyici proteinleri olan TAK-1 bağlayıcı protein 1 (TAB-1) , TAB-2 ve TAB-3 ile kompleks oluşturur. (61,62)

TAK-1, tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) , IL-1 Tall-like reseptör (TLR) ligandları, T - cell reseptör (TCR) ve B - cell reseptör (BCR) bağlanması gibi çeşitli ekstracellüler ligandlar tarafından aktive edilir. Konak-mikrobiale etkileşimlerde mikrobiale proteinler ve kaynak hücre proteini NF-KB aktivasyonunu indükleyerek TAK-1 i aktive eder. (Şekil2) İndüklenmiş NF-KB aktivasyonu ile DNA çift sarmal kırığına yol açar.

(IKK) kompleksinin direk ve indirek aktivasyonunun moleküler mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. TAB1 ve TAB2 ve TAB3 ün herbiri TAK1 in N terminal etkin alanına ve C terminal bölgesine bağlanır. TAB1 ve TAB2 TAK1 ile stabil kompleks oluşturmasına rağmen, bu genlerin farelerden çıkarılması embriyolojik olarak letal olduğu ve hayvanların farklı fenotipler gösterdiği tespit edilmiştir.

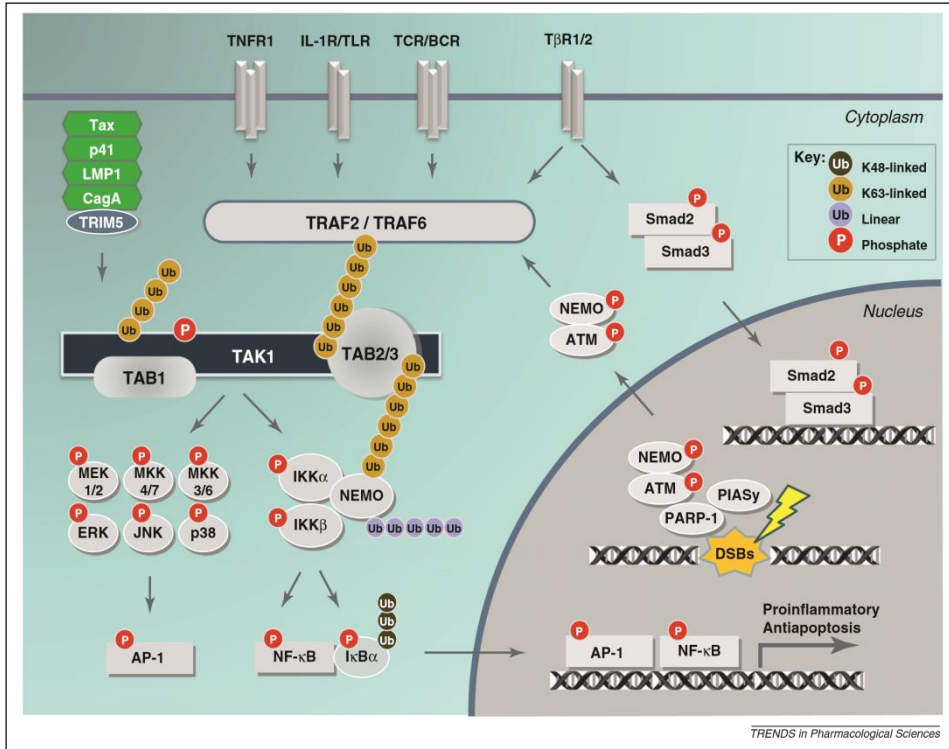
TAK-1 eksikliği olan embriyolar embriyogenik 9.günden sonra; nöral tüp de ciddi gelişimsel anomali geliştiği gösterilmiştir. (63,64)

TAB-1 in izole bozukluğunda hamileliğin geç döneminde aşırı ödem ve kanamaya neden olduğu; TAB2 eksikliğinde karaciğer dejenerasyonu ve apoptoz nedeniyle ,embriyogenik 12,5. günde farelerin öldüğü görülmüştür.(65)

TAK-1, TAB1 ve TAB2 nin ayrı ayrı eksikliğinin farklı tablolara yol açmış olması aslında bu üç proteinin kompleks olarak çalışmadığını göstermiştir. Bunun yanında TAK1 kinaz aktivitesinin TAK1 ve TAB1, TAB2 nin proteinlerde multiple modifikasyonlarla regüle edildiği gösterilmiştir.

Bir mitojen aktive edici protein kinaz olan TGF-β aktive kinaz-1 (TAK1), proapoptotik sinyalleşmeleri suprese edebilen aktivatör protein-1 (AP1) ve nükleer Faktör KB (NFKB)'nin aktivasyonunda işlev görür ve bu yolla kemoterapötik ilaçlara rezistansı destekler. Ancak yine de Pankreas Ca'nın kemoterapötik (KT)'lere direnci konusunda TAK1 inhibisyonu etkisi bilinmemektedir.

NF-KB ve AP1, inflamasyon onkogenез apoptozda adı geçen pek çok genin ekspresyonunu yöneten kilit transkripsiyonel faktörlerdir. NF-KB temel olarak pankreas Ca'yı da içeren birçok hematolojik malignensi ve solid Tmlerde aktive olmuştur. NF-KB'nin aktivasyonu birçok antiapoptotik genin ekspresyonu sayesinde proapoptotik sinyal yollarını baskılayabilir. (66)



Şekil 2: TAK-1 sinyal yolakaları TAK-1, tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) , IL-1 Tall-like reseptör (TLR) ligandları, T - cell reseptör (TCR) ve B - cell reseptör (BCR) bağlanması ekstrasellüler ligandlar tarafından aktive edilir. NF-KB aktivasyonu proinflamasyona ve antiapoptoza yol açar.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Çalışmamız için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu'ndan **27.11.2014** tarih ve **OMU KA EK 2014/875** sayılı karar ile izin alındı. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu'ndan **PYO. TIP. 1904.15.016** numara ile proje desteği alındı.

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2000 ile 2010 yılları arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan rezektabl 35 EPC tanılı (Grup 1) hasta, KHD AK tanısı konulan rezektabl 35 ADC tanılı hasta (Grup 2), ve kanser dışı nedenler ile tetkik edilerek cerrahi girişim uygulanan 20 hasta (Grup 3) kontrol olgusu olarak dahil edildi.

Cerrahi öncesi kemoterapi, radyoterapi, vb. gibi herhangi bir spesifik tedavi uygulanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grupları için; pnömoni, abse gibi herhangi bir akciğer hastalığı veya kronik karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, ciddi aritmi ve iskemik kalp hastalığı, kollajen doku hastalığı gibi hayatı kısıtlayıcı hastalıklardan herhangi birisi olan olgular çalışmaya alınmadı.

3.2. YÖNTEM:

İmmunhistokimya Boyanma

Tüm örnekler %10 tamponlu formalinde 24 saat fikse edilmişti. Bu örneklerle ait bloklardan yapılan tüm kesitler gözden geçirilip, invaziv tümörü en iyi temsil eden bloklar seçildi. Bu bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alınıp bu kesitlere TAK-1 primer antikoru (anti-TAK 1 antibody, rabbit monoclonal antibody, ab196955, abcam) ile Ventana Benchmark XT2 otomatik boyama cihazında immunhistokimyasal çalışma yapıldı. En iyi dilüsyon oranı çeşitli denemelerden sonra 1/50 olarak belirlendi. Pozitif kontrol olarak firmanın önerdiği meme karsinomu olgusu kullanıldı. Bulgular Leica HMLB45 (Germany, 2000) ışık mikroskobu kullanılarak değerlendirildi. (67) Sitoplazmik boyanmalar dikkate alınarak boyanma yaygınlığı ve şiddeti semi-kantitatif olarak skorlandı. Boyanma yaygınlığı boyanma tümörün %0- 10 u arasındaysa 0, %11-25 si arasındaysa 1 , %26- 50 arasındaysa 2 , %50 den fazlasında ise 3 olarak derecelendi. Boyanma şiddeti ise boyanma yok ise 0, açık sarı boyanmalar 1, koyu sarı boyanmalar 2, kahverengi boyanmalar ise 3 olarak derecelendirildi.

Boyanma yoğunluğu ve şiddetine ait dereceler toplanarak 0-2 arası negatif (0), 3 ve 4 hafif (1) , 5 ve 6 ise kuvvetli (2) olarak skorlandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen kategorik (niteliksel) verilere (cinsiyet, grade, sigara kullanımı, klinik evre vb.) ait tanımlayıcı istatistikler, frekans (n) ve yüzde (%) değerler olarak ifade edildi. Bunun yanı sıra hastaların yaşı ve onlardan alınan T (cm) ölçümleri için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak gösterildi. ShapiroWilk ve Levene testleri ile normallik ve varyansların homojenliği varsayımları kontrol edildikten sonra ($P>0,05$) hastalık türüne (ADC ve EPC) göre hastaların yaşı ve T değerleri arası farklılıklar Student-t-testi ile değerlendirildi. Çapraz tablo biçiminde gösterilen niteliksel veriler ile TAK1 Yaygınlık, Şiddet ve Toplam Skor arasındaki ilişki Ki-Kare testi ve Cramer's V katsayısı ile değerlendirilmiştir. Bulguların yorumlanmasında $P<0.05$ olasılık değeri önemli olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 11.0 paket programı ile yapılmıştır (SPSS, 2002).

4. BULGULAR:

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet, yaş, grade, yaşam süreleri , sigara kullanım durumu, patolojik evreleri , T ve N faktörlerine göre dağılımı ve operasyon sonrası KT alma durumu **TABLO-10** da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların incelenen bazı özellikler açısından hastalık türüne göre dağılımı

Özellik	ADC		EPC	
	N(35)	%	N(35)	%
Cinsiyet				
Kadın	6	17,1	-	-
Erkek	29	82,9	35	100,0
Grade				
İyi	8	22,9	11	31,4
Orta	20	57,1	13	37,1
Kötü	7	20,0	11	31,4
Yaşam Süresi				
1 yıldan az	3	8,6	2	5,7
1-5 yıl	9	25,7	11	31,4
5 yıl	23	65,7	22	62,9
Sigara Kullanımı				
0-20 PAKET	13	37,1	6	17,1
20-40 PAKET	12	34,3	10	28,6
40 PAKET	10	28,6	19	54,3
Patolojik Evre				
1A	10	28,6	9	25,7
1B	7	20,0	6	17,1
2A	15	42,9	17	48,6
2B	3	8,6	3	8,6
T Faktörü, Boyut				
T1A	4	11,4	2	5,7
T1B	7	20,0	8	22,9
T2A	15	42,9	16	45,7
T2B	9	25,7	9	25,7
N Faktörü				
N0	23	65,7	21	60,0
N1	12	34,3	14	40,0

Kemoterapi				
Yok	23	65,7	21	60,0
Var	12	34,3	14	40,0

Hastalara uygulanan cerrahi rezeksiyon şekilleri ve semptomların hastalara göre dağılımı **Tablo 11** de verilmiştir.

Tablo11: Hastalara uygulanan cerrahi şekilleri

Özellik	ADC(35)		EPC(35)	
	N	%	n	%
Cerrahi				
Sağ üst	9	25,7	3	8,6
Sol üst	4	11,4	11	31,4
Sol alt	6	17,1	6	17,1
Sağ alt	6	17,1	5	14,3
Sağ üst bilob	3	8,6	5	14,3
Sağ alt bilob	1	2,9	3	8,6
Sol pnomonektomi	2	5,7	1	2,9
Sağ pnomonektomi	1	2,9	1	2,9
Sağ orta	3	8,6	0	0

Başlıca Semptomlar

Öksürük	8	22,9	10	28,6
Nefes darlığı	7	20,0	7	20,0
Halsizlik	4	11,4	3	8,6
Hemoptizi	6	17,1	9	25,7
Sırt ağrısı	5	14,3	4	11,4
Asemptomatik	5	14,3	2	5,7

Tablo 12:Hastaların yaş ortalaması

ADC için 62,31(32-78) iken EPC lu hastalar için 64,51 (45-78) dir.

Özellik	Adeno(35)		Epidermoid(35)		P
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Yaş	62,31	10,73	64,51	8,32	0,341

Çizelge 1:ADC lu hastalarda Grade düzeylerine göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

		TAK1Yaygınlık		
Grade		% 11-25	%26-50	%>51
iyi	n (8) (%)	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
orta	n(20)(%)	3 (15,0)	13 (65,0)	4 (20,0)
kötü	n(7) (%)	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)
		$\chi^2= 12,863$	Cramer's V= 0,477	
		P= 0,005	P= 0,002	

ADC hastalarına ait patolojik bulgular neticesinde hastaların TAK1 Yaygınlık değerlerinin Grade düzeyine göre değiştiği belirlenmiştir (P=0,005). TAK1 yaygınlık değerleri açısından hastalardaki yığılma Grade düzeyi iyi olanlarda **%11-25** bandında, orta düzeyde olanlarda **%26-50** bandında kötü olanlarda ise **%>51** bandında görülmektedir. Dolayısı ile ADC lu hastaların grade düzeyi kötüleştikçe hastaların patoloji preparatları üzerinde tümör de TAK1 in yaygınlık düzeyi de arttığı tespit edilmiştir (P=0,002).

Çizelge 2 ADC hastalarda Grade düzeylerine göre TAK1 Şiddet dağılımı

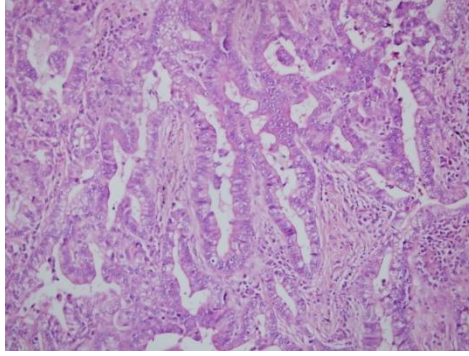
		TAK1Şiddet		
Grade		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
İyi	n(8) (%)	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)
Orta	n(20)(%)	1 (5,0)	9 (45,0)	10 (50,0)
Kötü	n(7)(%)	0 (0,0)	4 (57,1)	3 (42,9)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 11,487$	Cramer's V= 0,471	
Önem Seviyesi		P= 0,012	P= 0,003	

ADC lu hastalara ait patolojik bulgular neticesinde hastaların TAK1 Şiddet görünümü (renk) grade düzeylerine göre değiştiği belirlenmiştir (P=0,012). Grade düzeyi iyi olan hastalardaki yığılma TAK1 şiddet görünümü(renk) açık sarı, orta düzeyde olanlarda koyu sarı kötü olanlarda ise kahverengidir. Dolayısı ile ADC lu hastaların grade düzeyi kötüleştikçe hastaların TAK1 şiddet görünümü koyulaşmaktadır (P=0,003).

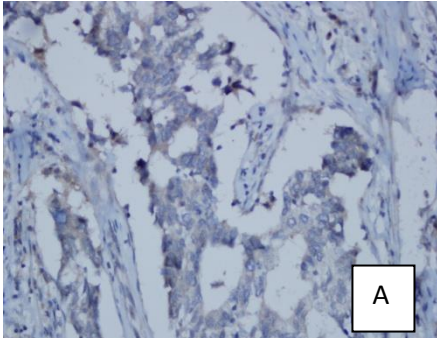
Çizelge 3 ADC lu hastaların grade düzeylerine göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

Grade		TAK1 Toplam Skor		
		Boyama yok(0-2)	Hafif (3-4)	Şiddetli (5-6)
İyi	n(8) (%)	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
Orta	n (20)(%)	0 (0,0)	10 (50,0)	10 (50,0)
Kötü	n (7)(%)	0 (0,0)	2 (28,6)	5 (71,4)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 13,256$		Cramer's V= 0,479
Önem Seviyesi		P= 0,003		P= 0,002

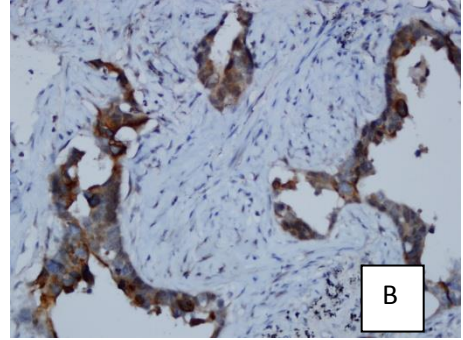
ADC lu hastalara ait patolojik bulgular neticesinde hastaların TAK1 toplam skor değerleri grade düzeylerine göre değiştiği belirlenmiştir (P=0,003). Grade düzeyi iyi olan hastaların TAK1 Toplam Skoru hafif düzeyde, Grade düzeyi orta olan hastaların TAK1 Toplam Skoru hafif-şiddetli düzeyde, Grade düzeyi kötü olan hastaların ise TAK1 Toplam Skorunun şiddetli olan grupta yoğunlaştığı görülmektedir. Dolayısı ile ADC lu hastaların grade düzeyi kötüleştikçe hastaların TAK1 toplam skoru hafiften şiddetli gruba dönüşmektedir (P=0,002).



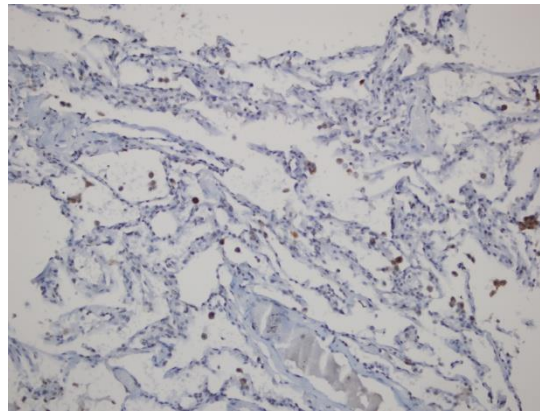
Resim1: HE x200 ile ADC boyanma



Resim2A: ADC TAK-1 primer antikorü ile skor 3 boyanma



Resim2B: ADC TAK-1 primer antikorü ile skor 6 boyanma



Resim 3- Kontrol grubu hastasında TAK 1 ile negatif boyanma

Çizelge 4 ADC ile Yaşam Süresine göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

Yaşam Süresi		TAK1 Yaygınlık		
		%11-25	%26-50	%>51
1 yıldan az	n(3) (%)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
1-5 yıl	n(9)(%)	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)
5 yıldan fazla	n (23)(%)	7 (30,4)	11 (47,8)	5 (21,7)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 1,584$	Cramer's V= 0,139	
Önem Seviyesi		P= 0,906	P= 0,892	

İlişki önemsiz

Çizelge 5 ADC ile Yaşam Süresine göre TAK1 Şiddet dağılımı

Yaşam Süresi		TAK1 Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
1 yıldan az	n(3) (%)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
1-5 yıl	n(9) (%)	1 (11,1)	2 (22,2)	6 (66,7)
5 yıldan fazla	n(23) (%)	4 (17,4)	12 (52,2)	7 (30,4)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 4,409$	Cramer's V= 0,246	
Önem Seviyesi		P= 0,348	P= 0,421	

İlişki Önemsiz

Çizelge 6 ADC Yaşam Süresine göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

Yaşam Süresi		TAK1 Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
1 yıldan az	n (3)(%)	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)
1-5 yıl	n (9)(%)	1 (11,1)	3 (33,3)	5 (55,6)
5 yıldan fazla	n (23)(%)	2 (8,7)	13 (56,5)	8 (34,8)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 2,673$	Cramer's V= 0,181	
Önem Seviyesi		P= 0,674	P= 0,719	

İlişki Önemsiz

Çizelge 7 ADC ile sigara kullanım durumlarına göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

Sigara		TAK1 Yaygınlık		
		%11-25	%26-50	%>51
0-20 paket	n (13)(%)	3 (23,1)	6 (46,2)	4 (30,8)
20-40 paket	n (12)(%)	6 (50,0)	5 (41,7)	1 (8,3)
>40 paket	n (10)(%)	1 (10,0)	6 (60,0)	3 (30,0)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 5,086$		Cramer's V= 0,277
Önem Seviyesi		P= 0,284		P= 0,268

İlişki önemsiz

Çizelge 8:ADC ile sigara kullanım durumlarına göre TAK1 Şiddet dağılımı

Sigara		TAK1 Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
0-20 paket	n(13)(%)	4 (30,8)	3 (23,1)	6 (46,2)
20-40 paket	n(12)(%)	1 (8,3)	7 (58,3)	4 (33,3)
>40 paket	n(10)(%)	1 (10,0)	5 (50,0)	4 (40,0)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 4,190$		Cramer's V=0,253
Önem Seviyesi		P= 0,410		P= 0,375

İlişki Önemsiz

Çizelge 9 ADC ile sigara kullanım durumlarına göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

Sigara		TAK1 Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
0-20 paket	n13 (%)	2 (15,4)	4 (30,8)	7 (53,8)
20-40 paket	n12 (%)	1 (8,3)	8 (66,7)	3 (25,0)
>40 paket	n 10(%)	0 (0,0)	5 (50,0)	5 (50,0)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 4,435$		Cramer's V= 0,256
Önem Seviyesi		P=0,335		P= 0,329

İlişki Önemsiz

Çizelge 10: ADC ile Patolojik evrelere göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

Patolojik Evre		TAK1 Yaygınlık		
		%11-25	%26-50	%>51
1A	n10 (%)	3(30,0)	4 (40,0)	3 (30,0)
1B	n7 (%)	0 (0,0)	5 (71,4)	2 (28,6)
2A	n15 (%)	5 (33,3)	8 (53,4)	2 (13,3)
2B	n3 (%)	2 (66,7)	0(0,00)	1 (33,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 7,57$		Cramer's V= 0,319
Önem Seviyesi		P= 0,237		P= 0,324

İlişki Önemsiz

Çizelge 11 ADC ile Patolojik evrelere göre TAK1 Şiddet dağılımı

Patolojik Evre		TAK1 Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
1A	n10 (%)	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)
1B	n7 (%)	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)
2A	n15 (%)	1 (6,7)	7 (46,7)	7 (46,7)
2B	n 3(%)	0(0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 7,796$		Cramer's V= 0,343
Önem Seviyesi		P= 0,204		P= 0,136

İlişki Önemsiz

Çizelge 12 ADC Patolojik evrelere göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

Patolojik Evre		TAK1 Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
1A	n 10(%)	2 (20,0)	4 (40,0)	4 (40,0)
1B	n 7(%)	0 (0,0)	3 (42,9)	4 (57,1)
2A	n 15(%)	1 (6,7)	8 (53,3)	6 (40,0)
2B	n3 (%)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 3,083$		Cramer's V= 0,219
Önem Seviyesi		P= 0,869		P= 0,810

İlişki Önemsiz

Çizelge 13 ADC ile T faktörüne göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

T Faktörü		TAK1Yaygınlık		
		%11-25	%26-50	%>51
T1A	n4 (%)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
T1B	n7 (%)	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)
T2A	n15 (%)	4 (26,7)	7 (46,7)	4 (26,7)
T2B	n9 (%)	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2=1,660$	Cramer's V= 0,120	
Önem Seviyesi		P= 0,986	P= 0,989	

İlişki Önemsiz

Çizelge 14 ADC ile T faktörüne göre TAK1 Şiddet dağılımı

T Faktörü		TAK1Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
T1A	n4 (%)	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
T1B	n7 (%)	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,2)
T2A	n15 (%)	2 (13,3)	4 (26,7)	9 (60,0)
T2B	n9 (%)	0 (0,0)	7 (77,8)	2 (22,2)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 10,650$	Cramer's V= 0,410	
Önem Seviyesi		P= 0,059	P= 0,065	

İlişki Önemsiz

Çizelge 15 ADC ile T faktörüne göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

T Faktörü		TAK1Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
T1A	n4 (%)	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
T1B	n7 (%)	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)
T2A	n15 (%)	1 (6,7)	6 (40,0)	8 (53,3)
T2B	n9 (%)	0 (0,0)	6 (66,7)	3 (33,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 4,997$	Cramer's V= 0,259	
Önem Seviyesi		P= 0,558	P= 0,623	

İlişki Önemsiz

Çizelge 16 ADC ile N faktörüne göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

N Faktörü		TAK1Yaygınlık		
		% 11-25	% 26-50	% >51
N0	n23 (%)	4 (17,4)	14 (60,9)	5 (21,7)
N1	n12 (%)	6 (50,0)	3 (25,0)	3 (25,0)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 4,490$		Cramer's V= 0,380
Önem Seviyesi		P= 0,087		P= 0,098

İlişki Önemsiz

Çizelge 17 ADC ile N faktörüne göre TAK1 Şiddet dağılımı

N Faktörü		TAK1Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
N0	n23 (%)	5 (21,7)	8 (34,8)	10 (43,5)
N1	n23 (%)	1 (8,3)	7 (58,3)	4 (33,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 1,866$		Cramer's V= 0,242
Önem Seviyesi		P= 0,454		P= 0,410

İlişki Önemsiz

Çizelge 18 ADC ile N faktörüne göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

N Faktörü		TAK1Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
N0	n23 (%)	2 (8,7)	10 (43,5)	11 (47,8)
N1	n12 (%)	1 (8,3)	7 (58,4)	4 (33,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 0,919$		Cramer's V= 0,146
Önem Seviyesi		P= 0,755		P= 0,755

İlişki Önemsiz

Çizelge 19 ADC ile Kemoterapi durumuna göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

Kemoterapi		TAK1Yaygınlık		
		% 11-25	% 26-50	% >51
Yok	n23(%)	4 (17,4)	15 (60,9)	4(17,4)
Var	n12(%)	6 (50,0)	3 (25,0)	3 (25,0)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 4,940$		Cramer's V= 0,380

Önem Seviyesi	P= 0,087	P= 0,098
---------------	----------	----------

İlişki Önemsiz

Çizelge 20 ADC ile Kemoterapi durumuna göre TAK1 Şiddet dağılımı

Kemoterapi		TAK1Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
Yok	n23 (%)	5 (21,7)	8 (34,8)	10 (43,5)
Var	n12 (%)	1 (8,3)	7 (58,3)	4 (33,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2=1,866$		Cramer's V= 0,242
Önem Seviyesi		P= 0,454		P= 0,410

İlişki Önemsiz

Çizelge 21.ADC ile Kemoterapi durumuna göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

Kemoterapi		TAK1Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
Yok	n23 (%)	2 (8,7)	10 (43,5)	11 (47,8)
Var	n12 (%)	1 (8,3)	7 (58,4)	4 (33,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 0,919$		Cramer's V= 0,146
Önem Seviyesi		P= 0,755		P= 0,755

İlişki Önemsiz

Çizelge 22 ADC ile Kemoterapi durumuna göre yaşam süresi dağılımı

Kemoterapi		Yaşam Süresi		
		1 yıldan az	1-5 yıl	5 yıldan fazla
Yok	n23 (%)	2 (8,7)	5 (21,7)	16 (69,6)
Var	n12 (%)	1 (8,3)	4 (33,3)	7 (58,4)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 0,824$		Cramer's V= 0,127
Önem Seviyesi		P= 0,852		P= 0,852

İlişki Önemsiz

Çizelge 23:ADC ile Patolojik evre durumuna göre yaşam süresi dağılımı

Patolojik Evre		Yaşam Süresi		
		1 yıldan az	1-5 yıl	5 yıldan fazla
1A	n10 (%)	0 (0,0)	2 (20,0)	8 (80,0)
1B	n7 (%)	1 (14,3)	1 (14,3)	5 (71,4)
2A	n15 (%)	1 (6,7)	5 (33,3)	9 (60,0)
2B	n3 (%)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)

Test İstatistik Değeri	$\chi^2 = 5,257$	Cramer's V= 0,270
Önem Seviyesi	P= 0,495	P= 0,579

İlişki Önemsiz

Çizelge 24 ADC ile Grade düzeylerine göre Yaşam süresi Dağılımları

Grade		Yaşam Süresi		
		1 yıldan az	1-5 yıl	5 yıl
İyi	n8 (%)	0 (0,0)	1 (12,5)	7 (87,5)
Orta	n20 (%)	2 (10,0)	6 (30,0)	12 (60,0)
Kötü	n7 (%)	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 2,439$	Cramer's V= 0,188	
Önem Seviyesi		P= 0,663	P= 0,675	

İlişki Önemsiz

Çizelge 25 ADC ile T faktörüne göre Yaşam süresi Dağılımları

T Faktörü		Yaşam Süresi		
		1 yıldan az	1-5 yıl	5 yıl
T1A	n4 (%)	0 (0,0)	1 (25,0)	3 (75,0)
T1B	n 7(%)	0 (0,0)	1 (14,3)	6 (85,7)
T2A	n 15(%)	2 (13,3)	4 (26,7)	9 (60,0)
T2B	n 9(%)	1 (11,1)	3 (33,3)	5 (55,6)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 2,622$	Cramer's V= 0,195	
Önem Seviyesi		P= 0,949	P= 0,908	

İlişki Önemsiz

EPC HASTA VERİLERİ

Çizelge26: EPC lu hastalarda Grade düzeylerine göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

Grade		TAK1Yaygınlık		
		%11-25	%26-50	%>51
İyi	n(11) (%)	11 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Orta	n(13)(%)	2 (15,4)	9 (69,2)	2 (15,4)
Kötü	n(11) (%)	2 (18,2)	6 (54,5)	3 (27,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 21,815$	Cramer's V= 0,564	
Önem Seviyesi		P<0,001	P<0,001	

EPC lu hastalarının patolojik bulgular neticesinde hastaların TAK1 Yaygınlık değerleri grade düzeylerine göre değiştiği belirlenmiştir (P<0,001). TAK1Yaygınlık değerleri açısından hastalardaki yığılma Grade düzeyi iyi olanlarda 11-25 bandında, orta düzeyde olanlarda 26-50 bandında kötü olanlarda ise 26-50 bandında görülmektedir. Dolayısı ile EPC lu hastalarının grade düzeyi kötüleştikçe hastaların TAK1 Yaygınlık düzeyi (veya puanı) de arttığı tespit edilmiştir (P<0,001).

Çizelge 27 EPC lu hastalarının Grade düzeylerine göre TAK1 Şiddet dağılımı

Grade		TAK1Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
İyi	n11 (%)	6 (54,5)	4 (36,4)	1 (9,1)
Orta	n 13(%)	0 (0,0)	2 (15,4)	11 (84,6)
Kötü	n11 (%)	0 (0,0)	2 (18,2)	9 (81,8)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 19,465$		Cramer's V= 0,552
Önem Seviyesi		P<0,001		P<0,001

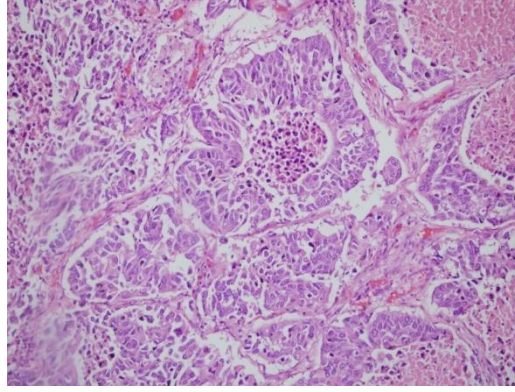
EPC lu hastalarının ait patolojik bulgular neticesinde hastaların TAK1 Şiddet görünümü (renk veya düzey) Grade düzeylerine göre değiştiği belirlenmiştir (P<0,001). Grade düzeyi iyi olan hastalardaki yığılma TAK1şiddet görünümü açık sarı, orta ve kötü düzeyde olanlarda kahverengidir. Dolayısı ile EPCLu hastalarda grade düzeyi kötüleştikçe hastaların TAK1 şiddet görünümü koyulaşmaktadır (P<0,001).

Çizelge 28 EPC lu hastalarının grade düzeylerine göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

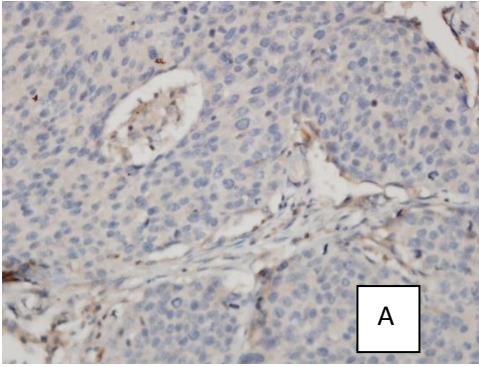
Grade		TAK1Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
İyi	n 11(%)	6 (54,5)	5 (45,5)	0 (0,0)
Orta	n13 (%)	0 (0,0)	4 (30,8)	9 (69,2)
Kötü	n11 (%)	0 (0,0)	2 (18,2)	9 (81,8)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 22,098$		Cramer's V= 0,571
Önem Seviyesi		P<0,001		P<0,001

EPC lu hastalarının patolojik bulgular neticesinde hastaların TAK1 toplam skor değerleri Grade düzeylerine göre değiştiği belirlenmiştir (P<0,001). Grade düzeyi iyi olan hastaların TAK1 Toplam Skoru boyama olmadığı, Grade düzeyi orta olan hastaların TAK1 Toplam

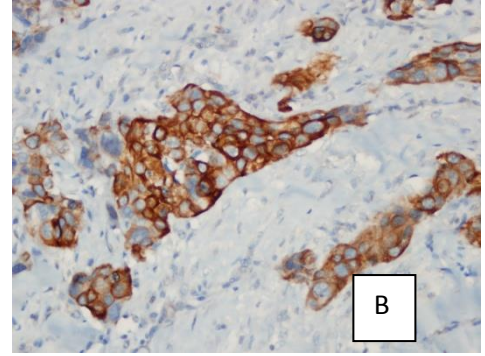
Skoru şiddetli düzeyde, Grade düzeyi kötü olan hastaların ise TAK1 Toplam Skorunun şiddetli olan grupta yoğunlaştığı görülmektedir. Dolayısı ile EPC lu hastaların Grade düzeyi kötüleştikçe hastaların TAK1 toplam skoru hafiften şiddetli gruba dönüşmektedir (P<0,001).



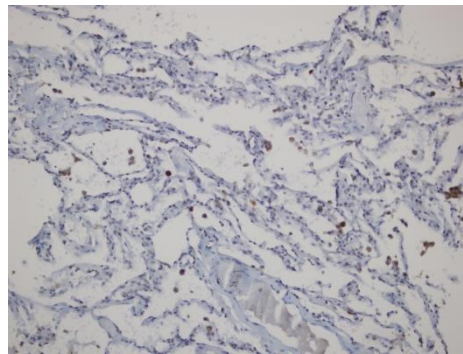
Resim 4:EPC HEx200 normal boyanma



Resim 5A:EPC TAK-1 primer antikoruna ile skor 3 boyanma



Resim 5B: EPC TAK-1 primer antikoruna ile skor 6 boyanma



Resim 3: Kontrol grubuna ait hastada TAK 1 negatif boyanma

Çizelge 29 EPC lu hastalarının Yaşam Süresine göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

Yaşam Süresi		TAK1Yaygınlık		
		%11-25	%26-50	%>51
1 yıldan az	n(2) (%)	1 (50,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
1-5 yıl	n(11) (%)	2 (18,2)	6 (54,5)	3 (27,3)
5 yıldan fazla	n(22) (%)	12 (54,5)	8 (36,4)	2 (9,1)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 5,141$		Cramer's V= 0,264
Önem Seviyesi		P=0,222		P=0,349

İlişki önemsiz

Çizelge 30 EPC lu hastalarda Yaşam Süresine göre TAK1 Şiddet dağılımı

Yaşam Süresi		TAK1Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
1 yıldan az	n 2(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
1-5 yıl	n 11(%)	0 (0,0)	1 (9,1)	10 (90,9)
5 yıldan fazla	n 22(%)	6 (27,3)	7 (31,8)	9 (40,9)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 8,114$		Cramer's V= 0,365
Önem Seviyesi		P=0,053		P=0,061

İlişki Önemsiz

Çizelge 31 EPC ile Yaşam Süresine göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

Yaşam Süresi		TAK1Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
1 yıldan az	n 2(%)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
1-5 yıl	n 11(%)	0 (0,0)	2 (18,2)	9 (81,8)
5 yıldan fazla	n 22(%)	6 (27,3)	8 (36,4)	8 (36,4)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 7,119$		Cramer's V= 0,327
Önem Seviyesi		P= 0,079		P= 0,092

İlişki Önemsiz

Çizelge32 EPC ile sigara kullanım durumlarına göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

Sigara		TAK1Yaygınlık		
		11-25	26-50	>51
0-20 paket	n 6(%)	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)
20-40 paket	n 10(%)	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)
>40 paket	n 19(%)	9 (47,4)	7 (36,8)	3 (15,8)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 1,965$		Cramer's V= 0,170
Önem Seviyesi		P= 0,833		P= 0,815

İlişki önemsiz

Çizelge33 EPC ile sigara kullanım durumlarına göre TAK1 Şiddet dağılımı

Sigara		TAK1Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
0-20 paket	n 6(%)	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,6)
20-40 paket	n10 (%)	3 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)
>40 paket	n19 (%)	2 (10,5)	4 (21,1)	13 (68,4)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2=3,006$		Cramer's V= 0,198
Önem Seviyesi		P= 0,577		P= 0,668

İlişki Önemsiz

Çizelge34 EPC ile sigara kullanım durumlarına göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

Sigara		TAK1Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
0-20 paket	n 6(%)	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50,0)
20-40 paket	n10 (%)	3 (30,0)	2 (20,0)	5 (50,0)
>40 paket	n 19(%)	2 (10,5)	7 (36,8)	10 (52,6)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 2,285$		Cramer's V= 0,172
Önem Seviyesi		P= 0,749		P= 0,770

İlişki Önemsiz

Çizelge 35 EPC ile Patolojik evrelere göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

Patolojik Evre		TAK1Yaygınlık		
		% 11-25	%26-50	%>51
1A	n 9(%)	8 (88,9)	1 (11,1)	0 (0,0)
1B	n 6(%)	1 (16,7)	4 (66,6)	1 (16,7)
2A	n 17(%)	4 (23,5)	10 (58,8)	3 (17,6)
2B	n 3(%)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 14,008$	Cramer's V= 0,458	
Önem Seviyesi		P= 0,009	P= 0,017	

Önemli bir ilişki var.

TAK-1 yaygınlık değerleri EPC lu hastalarda patolojik evrenin alt gruplarına (1A,1A,2A,2B) göre değişmektedir. EPC lu hastalarda patolojik evre arttıkça TAK-1 yaygınlık değeri artmaktadır.(P=0,009)

Çizelge 36 EPC ile Patolojik evrelere göre TAK1 Şiddet dağılımı

Patolojik Evre		TAK1Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
1A	n 9(%)	4 (44,4)	4 (44,4)	1 (11,2)
1B	n 6(%)	0 (0,0)	1 (16,7)	5 (83,3)
2A	n 17(%)	2 (11,8)	1 (5,9)	14 (82,4)
2B	n 3(%)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2=16,724$	Cramer's V= 0,510	
Önem Seviyesi		P= 0,002	P= 0,005	

Önemli bir ilişki var

TAK1şiddet değerleri (görünümü) EPC lu hastalarında Patolojik Evrenin alt gruplarına (1A, 1B, 2A ve 2B) göre değişmektedir (P=0.002). Patolojik evre arttıkça TAK1 şiddet görünümü kahverengiye dönmektedir.

Çizelge 37 EPC ile Patolojik evrelere göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

Patolojik Evre		TAK1 Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
1A	n 9(%)	4 (44,4)	5 (55,6)	0 (0,0)
1B	n 6(%)	0 (0,0)	1 (16,7)	5 (83,3)
2A	n 17(%)	2 (11,8)	3 (17,6)	12 (70,6)
2B	n 3(%)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 16,799$	Cramer's V= 0,497	
Önem Seviyesi		P= 0,002	P= 0,007	

Önemli bir ilişki var.

TAK1 Toplam skor değerleri EPC lu hastaların patolojik evrenin alt gruplarına (1A, 1B, 2A ve 2B) göre değişmektedir (P<0.001). Patolojik evre arttıkça TAK1 Toplam skor şiddetli gruba doğru kaymaktadır.

Çizelge 38 EPC ile T faktörüne göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

T Faktörü		TAK1 Yaygınlık		
		11-25	26-50	>51
T1A	n 2(%)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
T1B	n 8(%)	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
T2A	n 16(%)	3 (18,8)	9 (56,3)	4 (25,0)
T2B	n 9(%)	4 (18,8)	4 (56,3)	1 (25,0)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 9,264$	Cramer's V= 0,388	
Önem Seviyesi		P= 0,099	P= 0,090	

İlişki Önemsiz

TAK1 yaygınlık değerleri EPC lu hastalarda T Faktörünün alt grubuna (T1A, T1B, T2A ve T2B) göre değişmemektedir (P=0.099).

Çizelge 39 EPC ile T faktörüne göre TAK1 Şiddet dağılımı

T Faktörü		TAK1 Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
T1A	n2 (%)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
T1B	n 8(%)	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
T2A	n 16(%)	1 (6,3)	1 (6,3)	14 (87,4)
T2B	n 9(%)	0 (0,0)	2 (22,2)	7 (77,8)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2=24,815$		Cramer's V= 0,643
Önem Seviyesi		P<0,001		P<0,001

Önemli bir ilişki var.

TAK1 Şiddet değerleri EPC lu hastaların T Faktörünün alt grubuna (T1A, T1B, T2A ve T2B) göre değişmektedir (P<0.001). T faktörü derecesi arttıkça TAK1 Şiddet kahverengi gruba doğru kaymaktadır.

Çizelge 40 EPC ile T faktörüne göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

T Faktörü		TAK1 Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
T1A	n 2(%)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
T1B	n 8(%)	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
T2A	n 16(%)	1 (6,3)	2 (12,4)	13 (81,3)
T2B	n 9(%)	0 (0,0)	4 (44,4)	5 (55,6)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 22,099$		Cramer's V= 609
Önem Seviyesi		P<0,001		P=<0,001

Önemli bir ilişki var.

TAK1 Toplam skor değerleri EPC lu hastalarda T Faktörünün alt grubuna (T1A, T1B, T2A ve T2B) göre değişmektedir (P<0.001). T faktörü derecesi arttıkça toplam skor şiddetli gruba doğru kaymaktadır.

Çizelge 41 EPC ile N faktörüne göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

N Faktörü		TAK1Yaygınlık		
		%11-25	%26-50	%>51
N0	n 21(%)	11 (52,4)	8 (38,1)	2 (9,5)
N1	n 14(%)	4 (28,6)	7 (50,0)	3 (21,4)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 3,826$	Cramer's V= 0,337	
Önem Seviyesi		P= 0,143	P= 0,143	

İlişki Önemsiz

TAK1 Yaygınlık değerleri EPC lu hastalarda N Faktörünün alt grubuna (N₀ ve N₁) göre değişmemektedir (P=0.143).

Çizelge 42 EPC ile N faktörüne göre TAK1 Şiddet dağılımı

N Faktörü		TAK1Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
N0	n 21(%)	4 (19,1)	7 (33,3)	10 (47,6)
N1	n 14(%)	1 (14,3)	2 (7,1)	11 (78,6)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 4,408$	Cramer's V= 0,360	
Önem Seviyesi		P=0,202	P=0,214	

İlişki Önemsiz

TAK1 Toplam Şiddet EPC lu hastalarada N Faktörünün alt grubuna (N₀ ve N₁) göre değişmemektedir (P=0.202).

Çizelge 43 EPC ile N faktörüne göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

N Faktörü		TAK1Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
N0	n 21(%)	4 (19,0)	8 (38,1)	9 (42,9)
N1	n 14(%)	2 (14,3)	3 (21,4)	9 (64,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 1,572$	Cramer's V= 0,214	
Önem Seviyesi		P= 0,477	P= 0,529	

İlişki Önemsiz

TAK1 Toplam skor değerleri EPC lu hastalarda N Faktörünün alt grubuna (N₀ ve N₁) göre değişmemektedir (P=0.477).

Çizelge 44 EPC ile Kemoterapi durumuna göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

Kemoterapi		TAK1Yaygınlık		
		%11-25	%26-50	%>51
Yok	n 21(%)	11 (52,4)	8 (38,1)	2 (9,5)
Var	n 14(%)	4 (28,6)	7 (50,0)	3 (21,4)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 2,256$		Cramer's V= 0,252
Önem Seviyesi		P= 0,374		P= 0,457

İlişki Önemsiz

TAK1 Toplam Yaygınlık EPC lu hastalarda kemoterapi görüp görmemesine göre göre değişmemektedir (P=0.457).

Çizelge 45 EPC ile Kemoterapi durumuna göre TAK1 Şiddet dağılımı

Kemoterapi		TAK1Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
Yok	n21 (%)	4 (19,1)	7 (33,3)	10 (47,6)
Var	n 14(%)	2 (14,3)	1 (7,1)	11 (78,6)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 3,826$		Cramer's V= 0,337
Önem Seviyesi		P= 0,143		P= 0,143

İlişki Önemsiz

TAK1 şiddet değerleri EPC lu hastalarda kemoterapi görüp görmemesine göre göre değişmemektedir (P=0.143).

Çizelge 46 EPC ile Kemoterapi durumuna göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

Kemoterapi		TAK1Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
Yok	n 21(%)	4 (19,0)	8 (38,1)	9 (42,9)
Var	n 14(%)	2 (14,3)	3 (21,4)	9 (64,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2 = 1,572$		Cramer's V= 0,214
Önem Seviyesi		P= 0,477		P= 0,529

İlişki Önemsiz

TAK1 Toplam skor değerleri EPC lu hastalarda kemoterapi grup gormemesine gore gore değişmemektedir (P=0.529).

Çizelge 47 Hastalık türüne göre TAK1 Yaygınlık dağılımı

Hastalık		TAK1Yaygınlık		
		%11-25	%26-50	%>51
ADC	n35 (%)	10 (28,6)	17 (48,6)	8 (22,9)
EPC	n35 (%)	15 (42,9)	15 (42,9)	5 (14,3)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2=1,802$		P= 0,442

Bağımlılık yok

TAK1 Yaygınlık değerleri hastalık türüne gore değişmemektedir (P=0.442).

Çizelge 48 Hastalık türüne göre TAK1 Şiddet dağılımı

Hastalık		TAK1Şiddet		
		Açık sarı	Koyu sarı	Kahverengi
ADC	n35 (%)	6 (17,1)	15 (42,9)	14 (40,0)
EPC	n35 (%)	6 (17,1)	8 (22,9)	21 (60,0)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 3,510$		P= 0,204

Bağımlılık yok

TAK1Şİddet değerleri hastalık türüne gore değişmemektedir (P=0.442).

Çizelge 49 Hastalık türüne göre TAK1 Toplam Skor dağılımı

Hastalık		TAK1Toplam Skor		
		Boyama yok	Hafif	Şiddetli
ADC	n35 (%)	3 (8,6)	17 (48,6)	15 (42,9)
EPC	n35 (%)	6 (17,1)	11 (31,4)	18 (51,4)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 2,507$		P= 0,316

Bağımlılık yok

TAK1 Toplam skor değerleri hastalık türüne gore değişmemektedir (P=0.442)

Çizelge 50 EPC ile Grade düzeylerine göre Yaşam süresi Dağılımları

Grade		Yaşam Süresi		
		1 yıldan az	1-5 yıl	5 yıl
iyi	n 11(%)	1 (9,1)	0 (0,0)	10 (90,9)
orta	n 13(%)	0 (0,0)	5 (38,5)	8 (61,5)
kötü	n 11(%)	1 (9,1)	6 (54,5)	4 (36,4)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2= 10,339$		Cramer's V= 0,365
Önem Seviyesi		P= 0,012		P= 0,034

Önemli

Çizelge 51 EPC ile T faktörüne göre Yaşam süresi Dağılımları

T Faktörü		Yaşam Süresi		
		1 yıldan az	1-5 yıl	5 yıl
T1A	n 4(%)	0 (0,0)	2 (0,0)	2 (100,0)
T1B	n 8(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (100,0)
T2A	n 16(%)	0 (0,0)	9 (56,3)	7 (43,8)
T2B	n 9(%)	2 (22,2)	2 (22,2)	5 (55,6)
Test İstatistik Değeri		$\chi^2=13,044$		Cramer's V= 0,471
Önem Seviyesi		P= 0,012		P= 0,012

Önemli

5. TARTIŞMA

Neoplazinin büyümesi ve metastaz geliştirmesi uygun damar kaynağının varlığına yani anjiyogeneze bağlıdır. Anjiyogenez mekanizması, çoklu, sıralı ya da birbirinden bağımsız yolları içerir. Hücrelerin ve dokuların yeterli oksijen ve besin almasını sağlamak üzere yeni kan damarlarını oluşturan bu karmaşık süreç, bir dizi proanjiojenik ve antianjiyogenik faktörle kontrol edilir. Morfolojisi ve fonksiyonu normal olan damarların oluşması için bu iki faktör sınıfı arasında etkileşim ve denge olması şarttır. Anjiyogenezi uyaran ve inhibe eden çok sayıda faktör saptanmıştır. Anjiyogenez filizlenme şeklinde bölgesel olabileceği gibi kemik iliğinden köken alarak dolaşıma çıkan endotelial öncü hücreler tarafından sistemik şekilde de gerçekteşebilir.(68)

Kanser gelişimi ve ilerlemesine katkısı araştırılan bir molekül olan TAK-1 in anjiyogenez ve kanser ilerlemesinde birden fazla rol oynadığı bildirilmiştir. (69)

Sayoka ve ark tarafından model fareler üzerinde yapılan bir çalışmada bağırsak epitelial hücreler ve keratinositlerde genetik olarak TAK1 silinmesinin farelerde öldürücü iltihaplı bağırsak hastalığına neden olduğu ve doğumdan sonra 1 ila 7 gün sonra farelerin öldüğü gözlenmiştir. (70,71) Bu durum TAK-1 in normal hücre gelişimde etkili olan bir mediatör olduğunu göstermesi yönünden anlamlıdır. Ayrıca TAK1 in bağışıklık hücreleri, deri, bağırsak, ve kıkırdak dengesini sağlamaya yönelik önemli bir bileşen olduğunu gösterir. (71)

Sayoka ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışma da ise hepatositlerde TAK 1 in lipit metabolizması ve insülin sentivitesi kadar, hücre sürvisi, proliferasyonu ve tümörogenizin aktivasyonunu da stimüle ettiği (72) ve NFKB sinyalleşmesi TNF ve ROS aracılı hepatosit ölümü, hepatik steatoz ve hepatokarsinogenezi önlediğini göstermiştir. (73) Bunun aksine yine bu çalışmada hepatositlerde TAK1in aşırı ablasyonunun spontan hepatosit ölümü, inflamasyon fibrozis ve HCC gelişimiyle sonlanabileceği gösterilmiştir. (63,74)

TAK-1 sinyal yolağının aktivasyonu tümör invazyonunda ve kemik metastazlarını artırma şeklinde etki eder. (75) Meme ca lı hastalarda TAK-1 in metastatik kemik lezyonu gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. TAK-1 suprese edildiğinde meme kanserli

hastalarda tümör hücrelerinin kemik invazyon kapasitesinin ve osteolizisinde azalma olduğu gösterilmiştir. (76)

Son yıllarda yapılan çalışmalar TAK1 sinyalizasyonunun kemik içinde tümör kolonizasyonu ve osteoklast aktivitesi için esansiyel olduğunu göstermiştir. Aksi olarak TAK-1 inhibisyonu tümörün osteoklastik aktivitesinde azalmaya yol açar. (76) Kanseri gelişimi ve ilerlemesi için kronik inflamasyon ve kalıtsal immün sistemin kritik rol oynadığı açıkça gösterilmiştir. Bu faktörler içinde TAK-1 konakçıda proinflamatuvar sitokin salınımını artıran önemli faktörlerden biri olarak bildirilmiştir. Lewis ve arkadaşlarının çalışmasında akciğer kanserli hastalarda uzamış ve inaktive edilmemiş TAK-1 aktivasyonunun kanser progresyonu, tümör gelişimi ve metastaz artışında etkin olduğunu öne sürmüştür. (77)

Cai ve arkadaşları tarafından incelenen TAK-1 in NF- κ B (nükleer faktör kappabeta) sinyal aktivasyonu yoluyla over hücrelerinin onkojenik kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir. (78,79) İn vitro olarak yapılan çalışmada NF- κ B sinyal yolağının, anti-apoptoz, hücre döngüsü anjiyogenez ve kanser ilerlemesinde over kanserli hücrelerde birden fazla rol oynadığı gösterilmiştir. (80) PCR analizi ile TAK-1 in over kanseri hücrelerinde normal hücrelere göre 18 kat daha fazla regüle edildiğini göstermiştir.

Erken evre tümörlerde TGF- β sinyal yolağının aktivasyonu tümör üzerinde süperatif etkide iken ileri evre tümörlerde progresif etkinliğine sahiptir. Ayrıca bu çalışma da da yüksek grade li over ca lı hastalarda düşük grade over ca lı hastalara göre sıklıkla TAK-1 ekspresyonunun yüksek olduğu ve bu hastalarda hastalığın daha agresif seyrettiği bildirilmiştir. Aynı zamanda, yüksek TAK-1 ekspresyonuna sahip hastalarda tümörün kemorezistan ve metastaz oranının yüksek olduğu gösterilmiştir. Metastatik over ca lı hastalarda TAK-1 ekspresyonunun diğer hastalardan 6 kat daha fazla olduğu hesaplanmıştır. (81)

Metastatik meme ve renal cell kanserlerinde TAK-1 in kanseri aktive ettiği açıktır. Bizim yaptığımız çalışma da kontrol grubu olarak kullandığımız benign akciğer hastalıkları nedeniyle opere edilen 20 hastanın patoloji preparatları incelendiğinde TAK-1'in tüm aşamalarda ileri dercede zayıf boyandığı görüldü. Bunun karşın tümörlü hastaların hepsinde grade tümör büyüklüğü ve histopatolojik tipten bağımsız olarak preparatların TAK 1 ile pozitif boyandığı tespit edildi. Bütün bu sonuçlar TAK-1 in tümörögenезis ile arasında kuvvetli ilişkide olduğunu göstermektedir.

TAK1'in doğal ve adaptif immüniteye katılan çeşitli cevapları regüle eder. Pera ve ark. in vivo olarak TAK1'in havayolu düz kas hücresinde proliferatif cevapların anahtar mediatörü olduğu göstermiştir. (82) Sigara dumanına maruz bırakılan farelerde, solunum yolu düz kas

hücrelerini de içeren çeşitli hücrelerde NFKB ve MAP kinaz yollarını indüklediği bildirilmiştir. (83, 84, 85, 86). Büyüme faktörü ile indüklenen hava yolu düz kas hücre proliferasyonunda TAK1 majör etkidir. Ayrıca TAK1'in obstrüktif havayolu hastalığında hava yollarının inflamasyonu ve remodelingine katkıda bulunur. (82) Sonuç olarak TAK1, solunum yolu düz kas hücrelerinde sigara dumanı ile indüklenen IL8 salımında majör role sahiptir ve KOAH ve buna bağlı akciğer kanseri gelişim ve ilerlemesinde katkıda bulunur. Çalışmamızda ise akciğer kanserli hastalarda sigara içiciliği ile TAK-1 pozitifliğinin şiddet yaygınlık ve toplam skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını gördük.

TAK1 pozitifliği tümör büyüme hızı üzerinde pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir. Cai ve ark. Ları tarafından TAK 1 pozitif overcalı hücrelerde tümör büyümesinin kontrol grubuna göre 2 kat fazla olduğu bildirilmektedir. (81) Çalışmamızda ADC li hastalarda tümör boyutu ile TAK-1 arasında şiddet yaygınlık ve toplam skor bakımından anlamlı sonuç çıkmadı. Ancak EPC lu hastalarda tümör boyutu arttıkça TAK-1 şiddetinde artış izlenmiştir. Ayrıca EPC lu hastalarda tümör boyutu arttıkça ortalama yaşam süresinin azaldığı görüldü. Sonuç olarak epidermoid calı hastalarda tümör boyutu arttıkça TAK-1 şiddeti artığı gözönüne alındığında TAK-1 şideeti arttıkça survey in azaldığını söylemek mümkün olabilir. ADC lu hastalarda TAK-1 yaygınlık seviyesi değerlendirildiğinde yaygınlık ve şiddet arttıkça 5 yıldan fazla yaşayan hasta sayısında bir azalma olduğu görülmüştür. Bu sonuç her ne kadar istatistiksel olarak anlamsızsa da kanımızca hasta sayımızdaki kısıtlılık ve ileri evredeki hastaların bu çalışmaya dahil edilmemiş olması TAK1 yaygınlık ile yaşam süresi arasındaki ilişkiyi anlamsız kılmıştır.

Litaratürde, tümör hücrelerinin histopatolojik incelesinde değerlendirmesinde düşük grade over kistadenokarsinomdan yüksek grade kistadenokarsinoma geçtikçe tümör hücrelerinin TAK 1 ile boyanma şiddetinin ve yaygınlığının arttığı gösterilmiştir. (81) Bizim çalışmamızda da TAK-1 yaygınlık, şiddet ve toplam skorunun tümörün histopatolojik tipinden bağımsız olarak tümör grade i arttıkça anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Ayrıca tümör grade ile yaşam süresi kıyaslandığında ise ADC'li hastalarda anlamlı farklılık izlenmezken EPC lu hastalarda grade arttıkça yaşam süresinde anlamlı azalma izlendi.

Melisi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada pankreas ca hücrelerinde TAK-1 in ekspresyonunun inhibe edilmesinin NF-KB ve AP-1 aktivitesini düşürdüğü izlenmiştir. TAK1 ekspresyonunun genetik baskılanması sayesinde hem tümör yükünün azaldığı hem de kemoterapinin etkisinin potansiyalize edildiği ve surveyin artırdığı gösterilmiştir. (87)

Pankreas kanserli hastalarda TAK-1 inhibisyonunun preapoptotik genotipe yol açtığı bilinmektedir. Elde edilen bu sonuçlar pankreas kanseri tedavisinde potansiyel teröpatik hedef olarak TAK-1 kinazı işaret etmektedir. TAK-1 kinaz selektif inhibitörler tek başına ya da çeşitli kemoteröpatiklerle hedefe yönelik tedavilerin araştırılmasında ilk basamak olabilir. Litaratürde TAK-1 selektif inhibitörlerin kemoteröpatiklerin anti tümör aktivitesinin arttırdığı gösterilmiştir. Gen hedefli kanser tedavisi, ileri ecre ve yüksek dereceli tümörlerde hastaların hayatta kalma ve yaşam kalitesini iyileştirmede umut verici sonuçlar gösterir. TAK-1 in NF-KB aktivasyon yoluyla karaciğer, akciğer, pankreas ve baş boyun tümörlerinde onkolojik kapasiteleri arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmamız litaratürü destekler yöndedir. (76, 77, 87, 88)

Ayrıca kliniğimizde ileri evre postop adjuvan KT ihtiyacı olan hastalar üzerinde planlanan yeni çalışmalarda hem TAK-1 aktivitesinin hem de kemoteröpatiklerin TAK-1 aktivitesi üzerindeki etkilerinin incelenmesi planlanmaktadır.

Son yıllarda küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve kolon kanserlerinde hedefe yönelik tedaviler üzerindeki çalışmaların sayısında artış göze çarpmaktadır. TAK-1'in inhibisyonunun kemoresistansı azaltıcı etkisi ilk olarak pankreas ca lı hastalarda gösterilmiştir. Deneysel fare modellerinde gemitabinin TAK-1 inhibitörleri ile kombine kullanımının tümör büyüklüğünü azalttığı survey i arttırdığı gösterilmiştir. (87) Çalışmamızda rezeksiyon sonrası kemoteröpi alan N1 pozitif hastalarda TAK-1 şiddet yaygınlık ve toplam skor bakımından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu durumun çalışmaya dahil edilen hastaların evrelerinin düşük olması ve metastatik hastalık bulunmamasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Akciğer kanseri deneysel modellerinde TAK-1 inhibtör ajanlarının yokluğunda tümör anjiyogenizinde tümör ile ilişkili makrofaj bağı inflamasyonda tümörogenisizinde ve metastatik aktivite üzerinde ileri derecede artış olduğu bildirilmiştir. Bu modellerde elde edilen sonuçlarda TAK-1'in aktivasyonun küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tümör progresyonunun arttığı düşünülmektedir. Farelerde metastatik kolon ca modellerinde TAK-1 aktivasyonunun akciğer metastazlarında artış olduğu gösterilmiştir. (77) Meme ca modellerinde TAK-1 inaktivasyonun tümör vaskularitesini azalttığını bildirilmektedir. (76)

Safina ve ark. tarafından yapılan çalışma da meme ca li fareler üzerinde yapılan invitro çalışmada TAK-1 in intrakardiak enjeksiyonu sonrası NF-KB aktivasyonu yoluyla kemik yıkımını teşvik ettiği ve kemik metastazına yol açtığı gösterilmiştir. Normal kemik iliği hücreleri invivo olarak TAK-1 ile maruz bırakıldığında kemikte metastatik destirüksiyonu yol açtığı ve hastaların evresinde artışa yol açtığı izlenmiş. (76) Bizim çalışmamızda hastaların patolojik evreleri ile TAK-1 şiddet yaygınlık ve toplam skor bakımından karşılaştırıldığında

adeno ca lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmedi. Ancak epidermoid ca lı hastalarda tümör evresi evre 1A dan evre 2B ye gittikçe TAK-1 şiddet ve yaygınlığının arttığı görüldü.

Akciğer ca da hastalığın evresinin artışının 5 yıllık sağ kalım üzerine olumsuz etkisi gözöüne alındığında literatürdeki over ca ve pankreas ca da olduğu gibi TAK-1 şiddet ve yaygınlığının akciğer EPC lu hastalarda da surveyi olumsuz etkilediği görülmüş oldu. Lam ve arkadaşlarını yaptığı bir başka çalışma da TAK-1 in subkutan enjeksiyonu sonrası cilt ERC lu hücrelerde serbest oksijen radikalleri artışı yoluyla normal hücrelerden invaziv geçişte artışa neden olduğunu göstermişler. (89) Bizim çalışmamızda TAK-1 in yaygınlık şiddet ve toplam skor bakımından tümörün histopatolojik tipi ile kıyaslandığında bir bağlantı olmadığı görüldü.

TAK-1 son yıllarda hedefe yönelik tedaviler içerisinde en popüler olanlardan biridir. TAK-1 ile ilgili birçok çalışma invitro olarak yapılmıştır. Bu çalışmalar TAK-1'in immunohistokimyasal etkileri üzerinde değerli bilgiler elde edilmesini sağlamıştır. Bu nedenle mevcut çalışmamızın özellikle sık görülen akciğer kanseri tiplerinde TAK-1 in kanser hücrelerinde patolojik klinik davranışları ve survival üzerindeki etkileri ile ilgili değerli bilgiler vereceğini düşünmekteyiz. Bu hedef molekül ile ilgili olarak ileride yapılacak olan çalışmalar ile özellikle akciğer kanserinde hedefe yönelik tedaviler üzerinde değerli bilgiler elde edileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. KHDAK'li rezeksiyon uygulanan hastalarda patoloji preparatları TAK-1 primer antikoru ile pozitif boyanmıştır.
2. TAK-1 primer antikoru KHDAK lı hastalarda tümörün histopatolojik tipinden bağımsız olarak, grade arttıkça boyanmada artıştespit edildi.
3. Beningn akciğer hastalıkları nedeniyle ameliyat edilen hastaların patoloji preperatlarında boyanma olmadığı görülmüştür.
4. Tümörün grade EPC'lı hastalar için boyut ve patolojik evresi, ile TAK-1 arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. ADC'li hastalarda ise grade dışında ki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşamadı.
5. Evre arttıkça EPC lu KHDAK'li hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu tespit edilmiştir.
6. KHDAK lı EPC lu hastalarda TAK-1 yüksekliğinin ortalama yaşam süresi üzerine olumsuz etkide bulunduğunu söylemek mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Schrupp DS, Giaccone G, Kelsey CR, Marks LB. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS and Rosenberg SA. eds. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Eighth Edition. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 896-946.
2. Altın S. Akciğer kanseri. Toraks derneği akciğer ve plevra maligniteleri çalışma grubu, 2006;7(2):1-35
3. Ece T. Akciğer kanserine genel bakış. In: Aydın A, Can G, editörler. Akciğer Kanserinde Tedavi ve Bakım İstanbul, İpomet Matbaacılık; 2010. s.1-6
4. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001;51: 15-36
5. Feld R, Abratt R, Graziano S, Jassem J, Lacquet L, Ninane V, et al. Pretreatment minimal staging and prognostic factors for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1997; 17 Suppl 1:S3-10.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et. al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
7. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 Suppl):e1S-29S
8. Taniguchi F, Harada T, Miyakoda H, Iwabe T, Deura I, Tagashira Y, Miyamoto A, Watanabe A, Suou K, Uegaki T and Terakawa N. TAK1 activation for cytokine synthesis and proliferation of endometriotic cells. Mol Cell Endocrinol. 2009; 307(1-2):196-204
9. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations) based on November 2011 SEER data submission. Bethesda, MD; National Cancer Institute:2012

10. Ettinger DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(3):292-295
11. <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2007/np19/en/> Erişim Tarihi 14-092010
12. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> Erişim tarihi 14-09-2010
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58: 71-96.
14. <http://www.saglik.gov.tr/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF71BE64510F6C8BC92747D9FFFE7A1226>. Erişim tarihi 14-09-2010
15. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1995. *CA* 1995; 45: 8-30.
16. Akkoçlu A. Türk Toraks Derneği ‘Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi’, 2006
17. Visbal A.L. Williams B.A. Gender differences in non–small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg*; 78:209-215,2004. 12.
18. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer: ACCP EvidenceBased Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*, *Chest* 2007; 132; 29-55.
19. Nia PS, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Marck EV, Schil PV. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2005;47: 351–359.
20. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health*, 2003; 117: 149–156.
21. Buchner F.L, Mesquita H. B, Linseisen J et. al. Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*. 2010; 21: 357–71.
22. Steinmetz KA, Potter JD, Folsom AR. Vegetables, fruit, and lung cancer in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res*. 1993; 53: 536-43.
23. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88: 1550-9.
24. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Pathologic Basis of Disease. 5 ed. Philadelphia, PA: WB Saunders;1994

25. Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T. Lung cancer associated with several connective tissue diseases: with a review of literature. *Rheumatol Int* 2001;21(3):106–111.
26. Tatar D, Kılınc O, Yorgancıoğlu A ve ark. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği . *Solunum* 2000; 2: 56-60
27. Nishikawa A, Furukawa F, Imazawa T, Ikezaki S, Ootoshi T, Fukushima S, et al. Cell proliferation in lung fibrosis-associated hyperplastic lesions. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14(9):701-5.
28. Khalil N, O'Connor RN, Flanders KC, Unruh H. TGF-beta 1, but not TGF-beta 2 or TGF-beta 3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14(2):131-8
29. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study. *PLoS ONE* 2009;4(10):e7380.
30. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008;168(10):1097–1103.
31. Gabriel R, Dudley BM, Alexander WD. Lung cancer and allergy. *Br J Clin Pract* 1972;26(5):202–204.
32. Alderson M. Mortality from malignant disease in patients with asthma. *Lancet* 1974;2(7895):1475–1477.
33. Santillan AA, Camargo CA Jr, Colditz GA. A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14(4):327–334.
34. *European Respiratory Monograph* 2001; 17: 86-98
35. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123:97S-e104S.
36. Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2006;7:1-35.
37. Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP Guidelines (2nd Edition) *Chest* 2007;132Supl:1-422.
38. <http://file.toraks.org.tr/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/mesleki-kurslar-3-ppt-pdf/metingorguner.pdf> (2015).

- 39.** Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, eds. Lung Cancer Principles and Practice. Lippincott Williams&Wilkins; Philadelphia. 2000;521-534
- 40.** Çağırıcı U. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A, ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve Tedavi. Ege Üniversitesi Basımevi ; İzmir. 2000;165-173
- 41.** Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenweig K. Non-small cell lung cancer In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles and Practice of Oncology, 6th ed. Lippincott Williams&Wilkins; Philadelphia. 2001;925-983.
- 42.** Staging and natural history Fishman's pulmonary diseases and disorders Vol. 2 Fishman AP (ed) 3rd ed New York, Mc Graw-Hill Companies 1998
- 43.** Drager D, Cameron R, Ford J, Figlin RA. Bronchogenic carcinoma . Murray F, Nadel JA (eds) Textbook of Respiratory Medicine Vol.2, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company. 2000; 46: 1415-51
- 44.** Midthun DF, Jett JR. Lung tumors. Albert RK, Spiro SG (eds) : ComprehensiveRespiratory Medicine. London, Harcourt Brace and Company Limited 1999; 8.43.1-43.24.
- 45.** Göze OF, Ündar L. Paraneoplastik sendromlar: I, Türkiye Klinikleri 1989; 9:415-421.
- 46.** Anthony J, Alberg MPH, Malcolm VB, Jean GF, et al. Epidemiology of Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest 2013;143(5);e9S
- 47.** Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect 1986;70:51-56.
- 48.** International Association For The Study of Lung Cancer (IASLC), Staging Manuel in Thoracic Oncology. Goldstraw P, 1st ed. Florida, Editorial Rx Press, 2009
- 49.** Silvestri GA, Tanoue L.T, Margolis ML et. al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. Chest 2003;123:147-156.
- 50.** Denoix PF. Enquete permanent dans les centres antercancereux. Bull Inst Natl Hyg 1946;I:70.
- 51.** Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. 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) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):694-7052.

52. Rusch et al. The New International Staging System Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):568-577.

53. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136(1):260-271.

54. Mazin B, Qumsiyah YY. Molecular methods in oncology; cytogenetics. In Vincent T, Devita JH, Rosenberg SA(ed). *Cancer principles and practice of oncology*. 7th Edition, Philadelphia; Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

55. Todaro GJ, Huebner RJ. The viral oncogenes hypothesis, new evidence. *Proc Natl Aca Sci USA*, 1972; 69; 1009-15.

56. Shames DS, Saoto M, Minna JD; *Lung Cancer* 3rd edition. Roth JA, Cox JD, Hong WK. Blackwell publishing, 2008.

57. Yamaguchi, K. et al. (1995) Identification of a member of the MAPKKK family as a potential mediator of TGF- β signal transduction. *Science* 270, 2008–2011.

58. Shirakabe, K. et al. (1997) TAK1 mediates the ceramide signaling to stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase. *J. Biol. Chem.* 272, 8141–8144

59. Sakurai, H. et al. (1999) Functional interactions of transforming growth factor β -activated kinase 1 with I κ B kinases to stimulate NF- κ B activation. *J. Biol. Chem.* 274, 10641–10648

60. Ninomiya-Tsuji, J. et al. (1999) The kinase TAK1 can activate the NIK/I κ B as well as the MAP kinase cascade in the IL-1 signalling pathway. *Nature* 398, 252–256.

61. Shibuya, H. et al. (1996) TAB1: an activator of the TAK1 MAPKKK in TGF- β signal transduction. *Science* 272, 1179–1182

62. Ishitani, T. et al. (2003) Role of the TAB2-related protein TAB3 in IL-1 and TNF signaling. *EMBO J.* 22, 6277–6288.

63. Sato, S. et al. (2005) Essential function for the kinase TAK1 in innate and adaptive immune responses. *Nat. Immunol.* 6, 1087–1095.

64. Shim, J.H. et al. (2005) TAK1, but not TAB1 or TAB2, plays an essential role in multiple signaling pathways in vivo. *Genes Dev.* 19, 2668–2681.

65. Sanjo, H. et al. (2003) TAB2 is essential for prevention of apoptosis in fetal liver but not for interleukin-1 signaling. *Mol. Cell. Biol.* 23, 1231–1238.

66. Baldwin AS. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF- κ B. *J Clin Invest.* 2001;107(3):241–246.

- 67.** Pathol Res Pract. 2011 Dec 15;207(12):747-53. doi: 10.1016/j.prp.2011.09.010. Epub 2011 Oct 24. Kaynak. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 expression in invasive ductal carcinoma of the breast. Sullu Y1, Demirag GG, Yildirim A, Karagoz F, Kandemir B.
- 68.** Kerbel RS, Ellis LM. Angiogenesis. In: DeVita VT, Lawrence TS and Rosenberg SA. eds. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Eighth Edition. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 103-116.
- 69.** Liu HH, Xie M, Schneider MD, Chen ZJ (2006) Essential role of TAK1 in thymocyte development and activation. Proc Natl Acad Sci USA 103:11677–1168.
- 70.** Omori E, et al. (2006) TAK1 is a master regulator of epidermal homeostasis involving skin inflammation and apoptosis. J Biol Chem 281:19610–19617.
- 71.** Kajino-Sakamoto R, et al. (2008) Enterocyte-derived TAK1 signaling prevents epithelium apoptosis and the development of ileitis and colitis. J Immunol 181: 1143–1152.
- 72.** Ghosh S, Karin M (2002) Missing pieces in the NF-kappaB puzzle. Cell 109 (Suppl): S81–S96
- 73.** Maeda S, Kamata H, Luo JL, Leffert H, Karin M (2005) IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. Cell 121:977–990.
- 74.** Sakurai T, Maeda S, Chang L, Karin M (2006) Loss of hepatic NF-kappa B activity enhances chemical hepatocarcinogenesis through sustained c-Jun N-terminal kinase 1 activation. Proc Natl Acad Sci USA 103:10544–10551.
- 75.** Muraoka-Cook RS, Dumont N, Arteaga CL. Dual role of transforming growth factor beta in mammary tumorigenesis and metastatic progression. Clin Cancer Res 2005;11:937s–43.
- 76.** Safina A, Sotomayor P, Limoge M, Morrison C and Bakin AV. TAK1-TAB2 signaling contributes to bone destruction by breast carcinoma cells. Mol Cancer Res. 2011; 9(8):1042-105
- 77.** Ahmed, N. et al. (2011) The E3 ligase Itch and deubiquitinase Cyld act together to regulate Tak1 and inflammation. Nat. Immunol. 12, 1176–1183
- 78.** Kleinberg L, Dong HP, Holth A, Risberg B, Trope CG, Nesland JM, Florenes VA and Davidson B. Cleaved caspase-3 and nuclear factor-kappaB p65 are

prognostic factors in metastatic serous ovarian carcinoma. *Hum Pathol.* 2009; 40(6):795-806.

79. Annunziata CM, Stavnes HT, Kleinberg L, Berner A, Hernandez LF, Birrer MJ, Steinberg SM, Davidson B and Kohn EC. Nuclear factor kappaB transcription factors are coexpressed and convey a poor outcome in ovarian cancer. *Cancer.* 2010; 116(13):3276-3284.

80. Yang G, Xiao X, Rosen DG, Cheng X, Wu X, Chang B, Liu G, Xue F, Mercado-Uribe I, Chiao P, Du X and Liu J. The biphasic role of NF-kappaB in progression and chemoresistance of ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(8):2181-2194.

81. Cai P. , Shi L, Vincent W.S. Liu, Tang W.M.H. , Liu I.J. , Leung T.H.Y. , Chan K.I.K. , Yam J.W.P. , Yao K. , Ngan H. , Chan D. *oncotarget/ 5;17* 2014

82. Pera T, Sami R, Zaagsma J, Meurs H. TAK1 plays a major role in growth factor-induced phenotypic modulation of airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 301: L822–L828, 2011.

83. Hellermann G, Nagy S, Kong X, Lockey R, Mohapatra S. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir Res* 3: 22, 2002.

84. Karimi K, Sarir H, Mortaz E, Smit JJ, Hosseini H, De Kimpe SJ, Nijkamp FP, Folkerts G. Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages. *Respir Res* 7: 66, 2006.

85. Moretto N, Facchinetti F, Southworth T, Civelli M, Singh D, Patacchini R.,-Unsaturated aldehydes contained in cigarette smoke elicit IL-8 release in pulmonary cells through mitogen-activated protein kinases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 296: L839–L848, 2009.

86. Pera T, Gosens R, Lesterhuis AH, Sami R, Toorn M, Zaagsma J, Meurs H. Cigarette smoke and lipopolysaccharide induce a proliferative airway smooth muscle phenotype. *Respir Res* 11: 48, 2010.

87. Melisi D. NF-kappaB as a target for pancreatic cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2012; 16 Suppl 2:S1-10

88. Vucur M, Roderburg C, Bettermann K, Tacke F, Heikenwalder M, Trautwein C Luedde T. Mouse models of hepatocarcinogenesis: what can we learn for the prevention of human hepatocellular carcinoma? *Oncotarget.* 2010; 1(5):373-378

89. Lam, C Tan, Z Teo, CY Tay, T Phua, YL Wu, PQ Cai, LP Tan, X Chen, P Zhu1 NS Tan Loss of TAK1 increases cell traction force in a ROS-dependent manner to drive epithelial– mesenchymal transition of cancer cells Cell Death and Disease (2013) 4, e848; doi:10.1038/cddis.2013.339 & 2013 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 2041-4889/13

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Zeynep Pelin Sürücü

Doğum Yeri: Adana

Doğum Tarihi: 28-03-1983

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

- Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi 2001-2008

-Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı 2009-2016

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

- Gaziantep Kızılay Kan Merkezi 2008-2009

- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı 2009-2016

E-posta: pelin_surucu@hotmail.com