



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE SERUM
VE DOKU ÖRNEKLERİNDE SCUBE1 (SIGNAL PEPTIDE-
CUB-EGF DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1)'İN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Selçuk GÜRZ

Samsun

2015



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE SERUM
VE DOKU ÖRNEKLERİNDE SCUBE1 (SIGNAL PEPTIDE-
CUB-EGF DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1)'İN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Selçuk GÜRZ

Danışman

Doç. Dr. Burçin ÇELİK

Samsun

2015

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 Doç.Dr.Burçin ÇELİK'e, tezin yürütülmesi için gerekli maddi desteği sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne, biyokimyasal çalışmalar için araştırmamıza destek olan Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç.Dr.Ahmet MENTEŞE'ye, istatistiksel çalışmalar için desteğini gördüğümüz Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik Bölümü öğretim üyesi Sayın Doç.Dr.Yüksel TERZİ'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanarak öncelikle iyi bir hekim, sonrasında iyi bir cerrah olmam için her türlü desteği sağlayan Sayın Prof.Dr.Ahmet BAŞOĞLU'na, göğüs cerrahisi branşını seçmem ve uzmanlaşmam konusunda bana destek olan Sayın Doç.Dr.Ayşen TASLAK ŞENGÜL'e, klinik tecrübelerimi geliştirmem konusunda her zaman yanımda olan Sayın Yrd.Doç.Dr.Yasemin BİLGİN BÜYÜKKARABACAK'a, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, kardeşim diyebileceğim Dr.Mehmet Gökhan PİRZİRENLİ'ye, çalıştığımız süre boyunca desteğini hiç eksik etmeyen, yine bir diğer kardeşim Dr.Zeynep Pelin SÜRÜCÜ'ye 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 paya sahip olan rahmetli babam Kemal GÜRZ'e, aynı zamanda bu zorlu süreçte maddi ve manevi tüm desteğini benden esirgemeyen annem Bilge GÜRZ ve ablam Hatice GÜRZ'e, tıp eğitimim ve uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan eşim Ayşenur ALPER GÜRZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından desteklenmiştir. (PYO.TIP.1904.14.009)

ÖZET

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE SERUM VE DOKU ÖRNEKLERİNDE SCUBE1 (SIGNAL PEPTIDE CUB-EGF DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1)' İN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Yeni bir biyobelirteç olan SCUBE1 (signal peptide CUB EGF domain containing protein 1), trombosit ve endotel hücrelerinde bulunan bir transmembran proteindir. Tromboz eğilimli hastalıklarda ve mide kanserinde yükselen kan seviyeleri gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda, serum ve akciğer dokusundaki SCUBE1 düzeylerinin, akciğer kanserinin türü, evresi ve yaygınlığı ile ilişkili olup olmadığı, ayrıca malign hastalardaki düzey ile benign hastalardaki düzeyler arasında bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Tanı veya tedavi amacıyla cerrahi uygulanan rezektabl KHDAK'li 25 hasta (Grup 1), unrezektabl KHDAK'li 15 hasta (Grup 2) ve kanser dışı nedenlerle cerrahi uygulanan 15 hastanın (Grup 3, kontrol grubu) serum ve doku örnekleri ELISA yöntemi ile değerlendirilerek SCUBE1 değerleri ölçüldü. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: KHDAK'li hastalarda (Grup 1 ve 2) preoperatif serum SCUBE1 seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu görüldü. ($p=0,045$) Grup 2'deki SCUBE1 değerlerinin diğer iki gruba göre anlamlı şekilde yüksek seyrettiği tespit edildi. ($p=0,008$) Doku örneklerinden yapılan ölçümlerde SCUBE1'in KHDAK'li hastalarda prognostik öneme sahip olacak şekilde anlamlı olduğu belirlendi. ($p=0,009$) Buna göre doku SCUBE1 konsantrasyonundaki 1 ng/mL'lik bir artış, hastaların ölüm riskinde yaklaşık 1,4 kat artışa neden olmaktadır.

Sonuç: KHDAK'inde, SCUBE1'in serum ve tümör dokusundaki konsantrasyonlarının tanı ve prognozu belirlemede önemli bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri; biyobelirteç; KHDAK; SCUBE1.

Dr.Selçuk GÜRZ, Tıpta Uzmanlık Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi – Samsun, Şubat 2015

ABSTRACT

DIAGNOSTIC VALUE OF SCUBE1 (SIGNAL PEPTIDE CUB-EGF DOMAIN CONTAINING PROTEIN 1) ON SERUM AND TISSUE SAMPLES IN NON SMALL CELL LUNG CANCER

Aim: SCUBE1 (signal peptide CUB-EGF domain containing protein 1) which is a new biomarker, is a transmembrane protein in thrombocytes and endothelial cells. Elevated blood levels have been shown in diseases associated with thrombosis and stomach cancer. The purpose of this study is to determine whether there is a relation between the type, stage and the extensiveness of the lung cancer and the level of SCUBE1 in serum and lung tissue of non small cell lung cancer (NSCLC) patients and also to see whether there is a difference in the levels of the patients with malignant and benign diseases.

Material and Method: 25 resectable NSCLC patients who were operated with the purpose of diagnosis and treatment (Group 1), 15 unresectable NSCLC patients (Group 2) and 15 patients who were operated with non-cancer related reasons (Group 3, control group) were included in this study. SCUBE1 levels of the serum and tissue samples obtained from these patients were evaluated by ELISA method. The results were compared statistically.

Results: It was observed that preoperative serum SCUBE1 level in patients with NSCLC (Group 1 and 2) were significantly (anlamli mi?) higher compared to the patients in the control group. ($p=0.045$) Serum SCUBE1 levels in Group 2 were significantly higher compared to the other two groups. ($p=0.008$). As to the levels of SCUBE1 in tissue samples, it was significantly higher in patients with NSCLC and yielded a prognostic importance such that a 1 ng/mL rise in tissue SCUBE1 concentration caused a 1.4 fold increase in the death risk.

Conclusion: It seems that the concentration of SCUBE1 in the serum and tumor tissue is an important biomarker in determining the diagnosis and prognosis in NSCLC patients.

Keywords: Biomarker; lung cancer; NSCLC; SCUBE1

Dr.Selcuk GURZ, Medicine Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, February-2015

TABLolar

Tablo 1.	Akciğer kanserinde belirti ve bulguların sıklığı.....	21
Tablo 2.	Tanı Yöntemleri.....	22
Tablo 3.	Akciğer ve plevra tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması.....	23
Tablo 4.	2011 IASLC, ATS, ERS akciğer adeno karsinomu sınıflaması.....	24
Tablo 5.	Çeşitlerine göre evreleme.....	25
Tablo 6.	T faktörü.....	26
Tablo 7.	N faktörü.....	28
Tablo 8.	M faktörü.....	28
Tablo 9.	TNM Evrelemesi.....	28
Tablo 10.	Evre gruplandırması.....	29
Tablo 11.	Hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	37
Tablo 12.	Hastaların gruplara göre yaş ortalaması.....	37
Tablo 13.	Histopatolojik tiplerin gruplara göre dağılımı.....	38
Tablo 14.	Grupların T faktörlerine göre dağılımı.....	38
Tablo 15.	Evrelerin gruplara göre dağılımı.....	39
Tablo 16.	Grup 1 hastaların preoperatif serum, postoperatif serum ve doku SCUBE1 değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 17.	Grup 2 hastaların preoperatif serum ve doku SCUBE1 değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 18.	Grup 1+2 (KHDAK) ve grup 3 (kontrol) arasında hemoglobin hematokrit ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 19.	Grup 1+2 (KHDAK) ve grup 3'teki (kontrol) hastaların SCUBE1 ekspresyonu analizi.....	41
Tablo 20.	Gruplar arası preoperatif serum SCUBE1 ve doku SCUBE1 değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 21.	Grup 2'deki preoperatif serum SCUBE 1 değerinin diğer gruplarla karşılaştırılması.....	44
Tablo 22.	Histopatolojik tipler preoperatif serum ve doku SCUBE1 değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 23.	Evrelere göre preoperatif serum, postoperatif serum ve doku SCUBE1 değerlerinin karşılaştırılması.....	45

Tablo 24.	Grup 2’de tümör yayılımının durumuna göre SCUBE1 analizi	46
Tablo 25.	Grup 1 ve 2’deki hastaların sağkalım analizi.....	46
Tablo 26.	Preoperatif serum SCUBE1 ve doku SCUBE1 konsantrasyonunun	47
	sağkalıma olan etkisi	

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2012 yılı kanser nedenli ölümler	12
Şekil 2.	ABD’de 2014 yılı kanser istatistikleri.....	13
Şekil 3.	T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı 2009 yılı cinsiyetlerine göre ilk 10 kanser türünün sıralaması	14
Şekil 4.	Dünya Sağlık Örgütü, cinsiyete göre akciğer kanserinin görülme sıklığı dağılımı	16
Şekil 5.	IASLC 2009 Lenf nodu haritası	25
Şekil 6.	SCUBE1’in moleküler yapısı.....	28
Şekil 7.	SCUBE1’in moleküler ve genetik dizilimleri.....	29
Şekil 8.	SCUBE1 standart grafiği.....	34
Şekil 9.	KHDAK’li hastaların evrelere göre dağılımı.....	37
Şekil 10.	Grup 1+2 (KHDAK) ile grup 3 (kontrol) preoperatif serum ve doku SCUBE 1 ekspresyonu	40
Şekil 11.	ROC curve analiz	40
Şekil 12.	Preoperatif serum SCUBE1 konsantrasyon dağılımları.....	41
Şekil 13.	Doku SCUBE1 konsantrasyon dağılımları.....	42
Şekil 14.	KHDAK hastaların sağkalım-zaman analizi.....	45

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ADH:	Antidiüretik hormon
AJCC:	Amerikan Lokal Kanser Komitesi
AK:	Akciğer kanseri
ATS:	Amerikan Toraks Derneği
cDNA:	Tamamlayıcı deoksiribonükleik asit
CUB:	Complement proteins C1r/C1s, Uegf, and Bmp1
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EBUS:	Endobronşiyal ultrasonografi
ECM:	Ekstrasellüler matriks
EGF:	Endotelyal büyüme faktörü
EGFR:	Endotelyal büyüme faktörü reseptörü
ELISA:	Enzim bağlı immünosorbent deneyi
ERS:	Avrupa Solunum Derneği
EUS:	Endoskopik ultrasonografi
HEK:	İnsan embriyonik böbrek
HIV:	İnsan immünyetmezlik virüsü
IARC:	Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu
IASLC:	Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği
kDa:	Kilo Dalton
KHDAK:	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KKKA:	Kırım Kongo Kanamalı Ateşi
Myc:	Miyelositomatozis
NCCN:	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
PBS:	Fosfat tampon çözeltisi
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PDGF:	Trombosit kökenli büyüme faktörü
per:	Yüzde
Preop:	Preoperatif

RNA:	Ribonükleik asit
SCUBE1:	Signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1
SHK:	Skvamöz hücreli kanser
TBİA:	Transbronşiyal iğne aspirasyonu
TNM:	Malign Tümör Sınıflaması (Tümör, lenf nodu, metastaz)
TTİA:	Transtorasik iğne aspirasyonu
UICC:	Uluslararası Kansere Savaş Birliği
VATS:	Video yardımcı torakoskopik cerrahi
vWF:	Von Willebrand faktörü
WCRF:	Dünya Kansere Araştırmaları Fonu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
TABLolar	V
ŞEKİLLER	VII
KISALTMALAR	VIII
İÇİNDEKİLER	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Akciğer Kanseri.....	14
2.1.1. Epidemiyoloji.....	14
2.1.2. Etyoloji.....	16
2.1.2.1. Sigara.....	16
2.1.2.2. Yaş, Cinsiyet ve Irk.....	17
2.1.2.3. Meslek ve Çevre.....	18
2.1.2.4. Diyet.....	19
2.1.2.5. Sosyoekonomik durum.....	19
2.1.2.6. Akciğer Hastalıkları.....	19
2.1.2.7. Genetik.....	20
2.1.3. Klinik Belirtiler.....	21
2.1.4. Tanı.....	22
2.1.5. Patolojik Sınıflandırma.....	20
2.1.6. Evreleme.....	24
2.1.7. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi.....	29
2.2. SCUBE1	30
2.2.1. SCUBE1'in hastalıklarla ilişkisi.....	32
2.2.2. SCUBE1'in kanserler ile ilişkisi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Gereç.....	34
3.2. Yöntem.....	35

3.3. İstatistiksel Analizi	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	53
KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	66

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri (AK), dünya genelinde tüm kanser ölümlerinin en sık nedenidir. AK, doğal seyri nedeni ile ileri – metastatik halde ya da lokal ileri evre – toraks içi yaygın hastalık durumunda tanı almakta, bu nedenle hastaların %70'inde cerrahi tedavi şansı bulunmamaktadır (1). Ülkemizde ileri evre AK'li hastaların oranı %86,7 olup, bu oran Avrupa ve ABD'den bildirilen rakamlara göre daha yüksektir (2). Akciğer kanseri tüm erken tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen kansere bağlı ölümlerde en üst sırada yer almaktadır (3).

Klinikte akciğer kanserinin; klinik, tedavi ve prognoz özellikleri dikkate alınarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana gruba ayırarak tedavi ve takibi yapılır. Hastaların %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri oluşturmaktadır (4). En sık görülen akciğer kanseri alt tipi, adenokarsinom olup tedavisinde son yıllarda özellikle hedefe yönelik tedavilerde önemli gelişmeler yaşanmaktadır. KHDAK'nin ikinci sıklıkta görülen histolojik alt tipi de skuamöz hücreli kanserdir (SHK) (5,6).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi şeklini ve prognozu etkileyen en önemli faktör hastalığın evresidir. KHDAK'nde cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi tedavi seçenekleri olarak bulunmaktadır. Bu tedaviler arasında en etkin olanı cerrahi tedavidir. Ancak tanı konulduğu anda hastaların sadece %25'i cerrahi tedavi için uygun evrede bulunmaktadır (7).

Günümüzde KHDAK evrelemesinde TNM (T: primer tümör; N: lenf nodu; M: metastaz) sınıflaması kullanılır. TNM sınıflaması olgularda tedavi şeklinin seçilmesinde ve postoperatif sağkalımın belirlenmesinde önemlidir (8). Ameliyat öncesi evreleme (klinik evreleme), sıklıkla bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans, pozitron emisyon tomografisi ve bronkoskopi ile yapılmaktadır (9). Türk Toraks Derneği tarafından yapılan çalışmada, KHDAK'li olguların %86,7'sinin ileri evrede yer aldığı bildirilmektedir (10). Evre I, II ve IIIA cerrahi açıdan rezektabl, evre IIIB ve IV ise unrezektabl olarak kabul edilmektedir (11,12). Cerrahi tedavi uygulanan hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı; evre IA için %85, evre IB için %66, evre IIA için %64, evre IIB için %49 ve evre IIIA için %25 olarak bildirilmektedir (13). Sağkalım oranı evre IIIB'de %3-7, ve evre IV olgularda ise %1-5'tir (14).

Son 10 yılda akciğer kanserinde özellikle hedefe yönelik tedavilerde olmak üzere çok önemli gelişmeler yaşanmaktadır (15). 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. Endotelial büyüme faktörü (EGF), anjiyogenezde rol alan önemli bir moleküldür. Anjiyogenezdeki rolüne ek olarak, EGF/EGFR (endotelial büyüme faktörü reseptörü) yolağının tümör proliferasyonunda da primer uyarıcı olduğu bilinmektedir (6).

SCUBE1 (signal peptide- CUB-EGF like domain containing protein 1) erken embriyogenezde üretilen ve salınan, trombosit ve endotelial hücrelerin membran glukoproteinidir (16). Bu protein N-terminal sinyal peptid dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, bir ara bölge, sistince zengin 3 tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB bölgesinden oluşur. Bu moleküller inaktive trombositlerde alfa granüller içinde depolanır, trombin tarafından aktivasyondan sonra trombosit yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombus içine katılır (17). SCUBE1, tümör ve kronik inflamasyonda endotelial hücrelerinden salınarak hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezini uyarır. İnvazyon ve tümör hücrelerinin metastazı için gerekli olan epitelial ve mezenkimal dönüşümde rol alır. Ayrıca tümörlerde meydana gelen mikroembolilere de katkıda bulunur. Araştırmalar SCUBE1'in akut koroner sendrom ve akut iskemik inme gibi akut tromboz eğilimli hastalıklarda, endotelial hücre yıkımına bağlı olarak kanama eğiliminin arttığı Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nde (KKKA), prostat ve mide kanserinde rol aldığını göstermiştir.

Çalışmamızın amacı, dünyada en çok ölüme sebebiyet veren kanser türü olan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda, serum ve akciğer dokusundaki SCUBE1 düzeylerinin, histopatolojik tipi, evresi ve sağkalım ile ilişkili olup olmadığı, ve bu hastalardaki SCUBE1 düzeyleri ile benign akciğer hastalığı tanısı almış olan hastalardaki SCUBE1 düzeyleri arasında bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

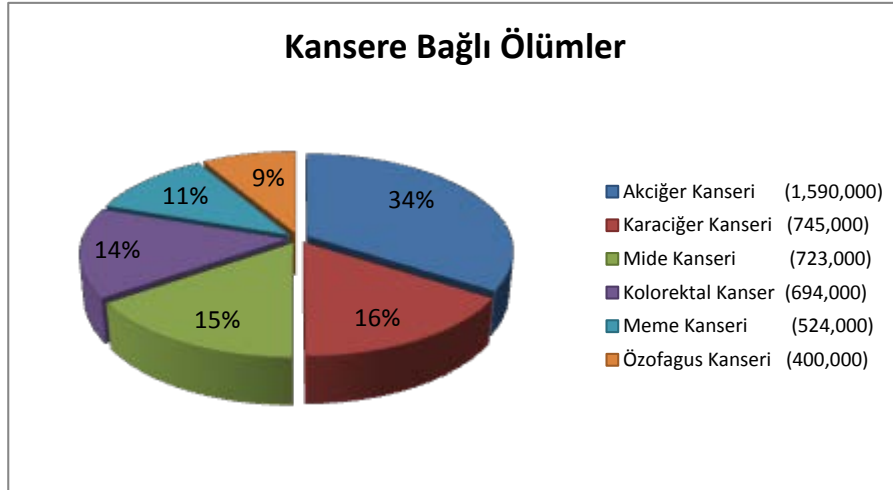
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

Tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en önemli nedeni olarak akciğer kanseri görülmektedir. Tüm akciğer kanserli hastaların sadece %15,9'u tanıdan sonra 5 yıl veya daha fazla yaşamaktadır (15). Son 10 yılda akciğer kanserinde özellikle taramada ve tanıda, tedavide kullanılan minimal invaziv tekniklerde ve hedefe yönelik tedavilerde olmak üzere çok önemli gelişmeler ortaya çıkmıştır (18).



2.1.1. Epidemiyoloji

2008 yılında tüm dünyada yeni tanı almış kanserli hastaların %13'ünün (1,6 milyon) akciğer kanserli olduğu bildirilirken, 2012 yılında tüm dünyada kanser nedeniyle ölen hastaların %34'ü (1,59 milyon) akciğer kanserine bağlı hayatını kaybetmiştir (19,20). (Şekil 1) Amerika'da yapılan 2014 kanser istatistikleri şekil 2'dedir.





Şekil 1: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2012 yılı kanser nedenli ölümler(20)

Estimated New Cases*

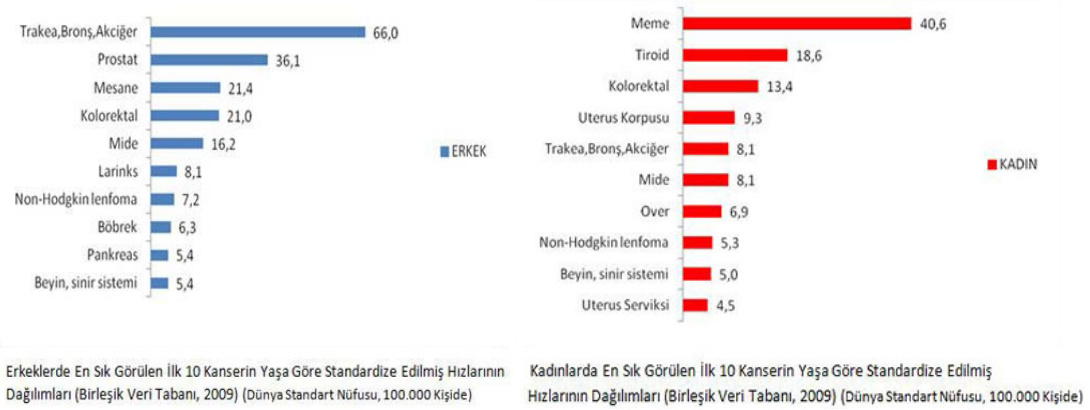
			Males	Females			
Prostate	233,000	27%			Breast	232,670	29%
Lung & bronchus	116,000	14%			Lung & bronchus	108,210	13%
Colorectum	71,830	8%			Colorectum	65,000	8%
Urinary bladder	56,390	7%			Uterine corpus	52,630	6%
Melanoma of the skin	43,890	5%			Thyroid	47,790	6%
Kidney & renal pelvis	39,140	5%			Non-Hodgkin lymphoma	32,530	4%
Non-Hodgkin lymphoma	38,270	4%			Melanoma of the skin	32,210	4%
Oral cavity & pharynx	30,220	4%			Kidney & renal pelvis	24,780	3%
Leukemia	30,100	4%			Pancreas	22,890	3%
Liver & intrahepatic bile duct	24,600	3%			Leukemia	22,280	3%
All Sites	855,220	100%			All Sites	810,320	100%

Estimated Deaths

			Males	Females			
Lung & bronchus	86,930	28%			Lung & bronchus	72,330	26%
Prostate	29,480	10%			Breast	40,000	15%
Colorectum	26,270	8%			Colorectum	24,040	9%
Pancreas	20,170	7%			Pancreas	19,420	7%
Liver & intrahepatic bile duct	15,870	5%			Ovary	14,270	5%
Leukemia	14,040	5%			Leukemia	10,050	4%
Esophagus	12,450	4%			Uterine corpus	8,590	3%
Urinary bladder	11,170	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,520	3%
Non-Hodgkin lymphoma	10,470	3%			Liver & intrahepatic bile duct	7,130	3%
Kidney & renal pelvis	8,900	3%			Brain & other nervous system	6,230	2%
All Sites	310,010	100%			All Sites	275,710	100%

Şekil 2: ABD’de 2014 yılı kanser istatistikleri (21)

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı’nın tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt bilgilerine göre ülkemizde akciğer kanseri insidansı 11,5/100,000’dir (22). Bu verilere göre AK sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek iken (Akdeniz 41,0/100,000; Ege ve İç Anadolu 39,5/100,000), Doğu (17,7/100,000) ve Güneydoğu Anadolu (11,7/100,000) bölgelerimizde en düşük olarak saptanmıştır (23). Yine Sağlık Bakanlığı’nın 2009 verilerine göre yapmış olduğu çalışmada; akciğer kanseri insidansı Türkiye genelinde erkekler için 66,0/100,000 ile birinci sırada yer alırken, kadınlar için 8,1/100,000 ile beşinci sırada olduğu bildirilmektedir (24). (Şekil 3)



Şekil 3. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı 2009 yılı cinsiyetlerine göre ilk 10 kanser türünün sıralaması (24)

2.1.2. Etyoloji

Akciğer kanseri etyolojisinde birçok sebep tanımlanırken; sigara içmek (25), pasif içicilik (26), asbest, krom, arsenik ve nikel maruziyeti (27), radyasyon maruziyeti, evlerde ve madenlerde radon gazı solunması (28) ve hava kirliliği (29) başlıca etyolojik faktörlerdendir.

2.1.2.1 Sigara

Akciğer kanserinin global bir sorun olmasına sebep olan en öncelikli faktörün sigara kullanımı olduğu kanıtlanmıştır (30-32). Sigara içiciliğinin önüne geçilememesinin en önemli sebebi çok uluslu şirketlerin ölümcül ürünlerinin satışının engellenememesidir (33). Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.), akciğer kanseri gelişme riskini etkilemektedir (34,35).

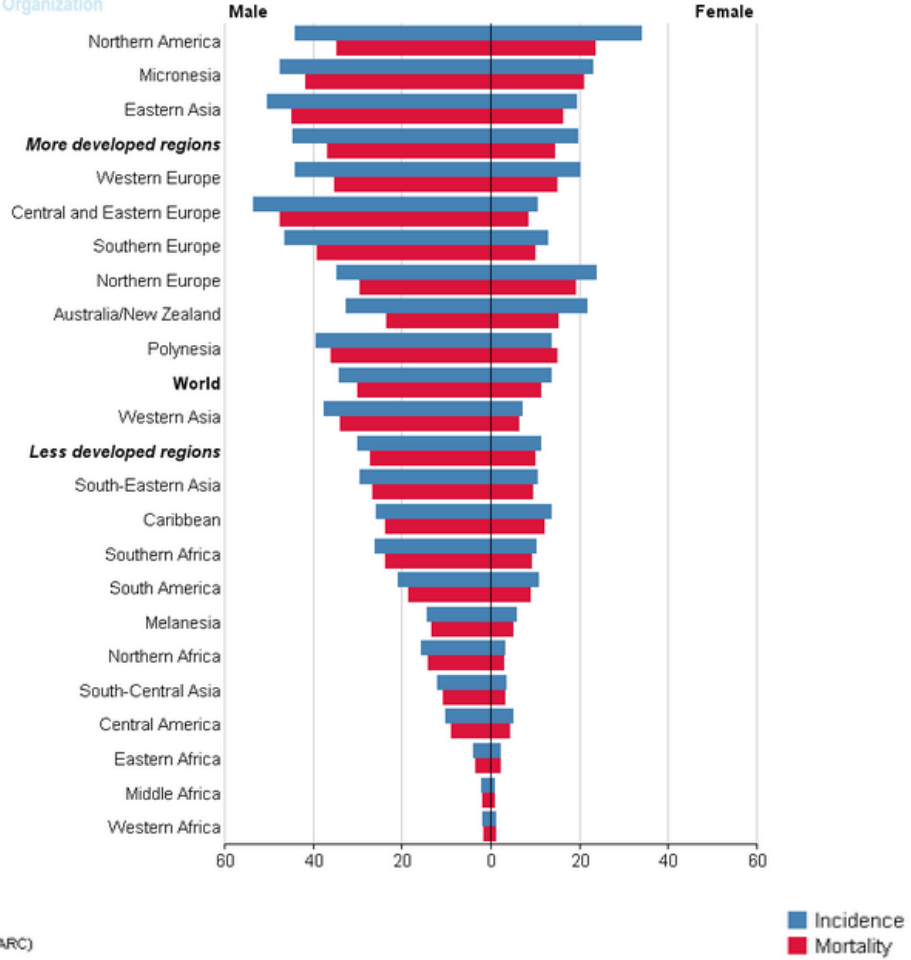
Sigara kullanımının yaygın olduğu ülkelerde yapılan araştırmalarda akciğer kanserli olgularda %80-90 oranında sigara kullandığı ve bu olguların en az 20 yıl süreyle sigara içtikleri görülmüştür (36). Sigara dumanının kimyasal bir bileşeni olan benzo(a)pirenin p53 tümör baskılayıcı geninin 3 spesifik lokusuna zarar verdiği ve primer akciğer kanseri olan hastaların %60'ında bu gen anormalliği tespit edilmiştir (37). Tütün dumanında bulunan diğer polisiklik aromatik hidrokarbonların ise akciğer kanserine yol açabilecek diğer mutasyonel bölgeleri etkileyebilme kapasitesine sahip oldukları saptanmıştır (38).

Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırmasında 4 ana tipi vardır; adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli ve küçük hücreli karsinom. Bu tiplerin tamamında sigara primer olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir (39). Her iki cinste de adenokarsinomlar sigara içmeyenlerde çok daha sık olmakla birlikte sigara ile ilişkili olarak en fazla skuamöz hücreli karsinom ve özellikle kadınlarda küçük hücreli karsinom tespit edilmiştir (40). Sigarayı bırakmanın erken evrede tespit edilen akciğer kanserli hastalarda olumlu etkileri olduğu, bununla beraber erken evrede tanı konan ancak, sigara içmeye devam eden akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda da mortalite oranlarında ve ikinci bir primer tümör gelişme oranında artış olduğu saptanmıştır (41).

2.1.2.2. Yaş, Cinsiyet ve Irk

Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta ve 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. 50 yaş altındaki genç erişkinlerde sıklığı (%5-10) daha azdır (42,43). Ülkemizde en sık izlenen kanser tipi skuamöz hücreli kanser olmakla birlikte gençlerde adenokanser daha sıktır (44). Ülkemizde yapılan hastane bazlı retrospektif bir çalışmada, 11849 akciğer kanserli olgunun %90,4'ü erkek, %9,6'sı kadın olup, olgular büyük oranda (%56,7) 46-65 yaşları arasında yer almaktadır. Olguların yaklaşık %90'ında sigara kullanma öyküsü saptanmıştır (%77,9 aktif sigara içicisi, %10,8 sigarayı bırakmış) (10). AK erkeklerde daha sık görülmektedir ancak son yıllarda insidans kadınlarda erkeklere göre daha hızlı artış göstermektedir.

Yapılan kohort çalışmalarda; sigara içiciliği ile oluşan akciğer kanserinin görülme riskinde, etnik ve ırksal farklılıkların rolü olduğu saptanmıştır (45). ABD'de yapılan bir araştırmada AK insidansında Afro-Amerikalılar ile beyaz kadınlar arasında fark yok iken, beyaz erkeklere göre %47 daha fazla akciğer kanseri olduğu görülmüştür (46). Avrupa kökenli Amerikalılarla karşılaştırıldığında 1990 yılında oran %42 iken, 2008'de bu oran %25'e kadar gerilemiştir (47). Bu ırksal farklılığın sigara kaynaklı akciğer karsinogenezine olan yatkınlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (45). Akciğer kanserli hastalar arasında Asya kökenli olanlarda sağkalımın beyazlara göre daha iyi olduğu görülmüştür (48). Bunun sebebinin akciğer tümörlü Asya kökenli hastaların, epidermal büyüme faktör reseptörü mutasyonu prevalansının, beyazlara göre daha fazla görülmesidir (49). (Şekil 4)



GLOBOCAN 2012 (IARC)

Estimated age-standardised rates (World) per 100,000

Şekil 4: Dünya Sağlık Örgütü, cinsiyete göre akciğer kanserinin görülme sıklığı dağılımı (50)

2.1.2.3. Meslek ve Çevre

Akciğer kanseri nedensel olarak birçok iş kolu ile ilişkilidir (51). Asbestoz, özellikle sigara içenlerde hava ile dağılan fiberler aracılığıyla AK riskini arttırmaktadır. Akciğer kanserlerinin %3-4 kadarının asbest maruziyetine bağlı olarak ortaya çıktığı sanılmaktadır (52). Özellikle kok fırınları gibi işyerlerinde çalışan, katran ve is(benzo[a]pyrene içeren) maruziyeti bulunan işçilerde akciğer kanseri riskinin arttığı görülmüştür (53,54). Radyoaktif bir gaz olan radon, genel popülasyonda akciğer kanserinin ikinci sebebidir (52). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı; arsenik, krom, asbest, nikel, kadmiyum, berilyum, silika ve dizel motorin dumanını da AK'ne sebep olan maddeler listesinde sıralamaktadır (55,56). Arsenik, krom, nikel gibi ağır metaller ile maruz kalma yolu inhalasyon olmasa bile akciğer kanseri riskini arttırmaktadır;

örneğin içtiğimiz sularda arsenik konsantrasyonu yükseldiğinde AK riski artmaktadır (57). Silikozis ile ilgili yapılan bir meta-analizde; silikozisin akciğer kanserine bağlı ölümlerde 2,4 kat artışa sebep olduğu bildirilmiştir (58).

2.1.2.4. Diyet

Akciğer kanserinde sigara içimi dışında, yeme alışkanlığı gibi farklı yaşam tarzı davranışlarının da etkili olduğu bilinmektedir. World Cancer Research Fund International (WCRF)'ın 2007 yılında yayınladığı rapora göre; meyve, sebze ve antioksidan besinlerin tüketiminin az olması ile AK arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (59). Turpgillerin tüketimi ile AK riski arasında ters bir ilişki olduğu görülmesiyle birlikte kemopreventif ajan olarak izotiyosiyanatlara olan ilgi artırmıştır. Glukozinolatlar olarak bilinen fitokimyasal sınıfının metabolitleri olan izotiyosiyanatlar, glutatyon-S-transferaz gibi faz 2 detoksifikasyon enzimlerinin indüksiyonu yoluyla kanserojenleri engelleyerek kanser önleyici etkilere neden olabilir. AK gelişme riskinin, izotiyosiyanatların yüksek diyetle alımının veya idrardaki düzeyleri ile sürekli ters ilişkili olduğu görülmüştür (60-62). Antioksidan özelliğe sahip karotenoidlerin tüketimi ile AK arasında ters ilişki olduğu tespit edilmiştir (63). Başka bir meta-analizde de alkol kullanımı ile akciğer kanseri arasında, sigara kullanımı varsa bir ilişki olduğu görülmüştür (64-66).

2.1.2.5. Sosyoekonomik durum

Akciğer kanseri, eğitim ve meslek gibi sosyoekonomik durumu yansıtan belirli etkenlere göre değerlendirildiğinde, toplumda eğitimsiz ve az geliri olan nüfusta daha fazla görülmektedir (52). Ülkemizde olmasa da düşük sosyoekonomik statü dünya genelinde tüm kanser türlerinde olduğu gibi, akciğer kanserinde de tanı sürecini ve sonraki aşamaları etkilemektedir (67). İşyeri ve yaşam alanlarında, sigara, diyet ve inhale kanserojenlere maruziyet gibi, AK riskini belirleyici koşullar, sosyoekonomik durum ile direkt olarak ilişkilidir.

2.1.2.6. Akciğer Hastalıkları

Altta yatan akciğer hastalıkları da akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Bu hastalıklardan edinsel olanlar 2 grupta incelenir;

- 1) Obstrüktif akciğer hastalıkları, özellikle KOAH

2) Fibrotik hastalıkla seyreden restriktif akciğer hastalıkları, özellikle pnömokonyozlar (68).

KOAH sigara içenlerde sık görüldüğünden dolayı, akciğer kanserine sebep olanın hangisi olduğu tartışmalıdır. Ancak yapılmış çalışmalarda, hava yolu obstrüksiyonu ile AK arasında bir ilişki ortaya konmuştur (69). Vaka kontrol çalışmalarında, genel popülasyonda alfa-1-antitripsin eksikliğinde AK riskinde 1,7 kat artış olduğu görülmüştür (70). Çeşitli çalışmalarda astım ile AK arasında ters orantılı bir ilişki olduğu görülse de (71-74), sigara kontrollü yapılmış bir meta-analizde astım ile AK arasında, özellikle non-adenomatöz akciğer karsinomunda, pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (75). Astım ile AK ilişkisinin muhtemel mekanizması; 1) mukosilyer disfonksiyonla hava yollarında karsinojen toksinlerin birikimi, 2) oksidan-antioksidan dengesini bozarak DNA hasarına neden olan serbest radikaller, 3) kronik mitojenez ve DNA hasarının yol açtığı mutasyonlara neden olan kronik inflamasyon (75).

İnterstitiyel akciğer hastalıkları olarak; idiyopatik pulmoner fibrozis ve sistemik sklerozun da AK ile ilişkisi gösterilmiştir. Özellikle sistemik sklerozlu hastalarda bronkoalveolar karsinom ve adenokarsinom tiplerinin görüldüğü bildirilmektedir (76).

Akciğer kanseri etyolojisinde enfeksiyonların rolü incelenirken, uzun süreli olarak tüberküloz üzerinde çalışılmış ve AK ile tüberküloz ilişkisi ortaya konulmuştur (77). Ancak human papilloma virüs ve HIV ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Türkiye’de akciğer kanserli hastaların %0,3’ünde idiyopatik fibrozis ve %2,9’unda akciğer tüberkülozuna sekonder gelişen fibrozis zemininde kanser geliştiği saptanmıştır (10).

2.1.2.7. Genetik

Önceki bölümlerde bahsedilen sosyodemografik ve çevresel etkenler olduğu gibi, akciğer kanserine yol açan intrinsik faktörlerde bulunmaktadır. Örneğin aile öyküsünde AK olması akciğer kanseri riski ile doğru orantılıdır. Kırk bir kohort ve vaka kontrol çalışmalarından yapılan bir meta-analizde, sigara kullanımı olmayan ve AK öyküsü olanlarda, akciğer kanseri riskinin 1,7 kat arttığı gösterilmiştir. Sigara kullanımıyla bu oranda artış olduğu da tespit edilmiştir (78).

Bu sonuçlardan yola çıkarak karsinogenez ve riskleri belirlemede doku bazlı moleküler teknikler (ör; DNA metilasyonu, RNA transkripsiyonu, vs.) ve non-invaziv parametreler (PCR tekniği ile) kullanılmaktadır.

2.1.3. Klinik Belirtiler

Akciğer kanserinde belirtiler hastalığın durumu ile koreledir. 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 (79).

Tablo 1: Akciğer kanserinde belirti ve bulguların sıklığı (80)

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

Yakınmalar ve fizik muayene bulguları temelde primer tümöre, tümörün bölgesel yayılımına, toraks dışı metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlıdır (81,82).

- 1) Tümöre bağlı yakınmalar; öksürük, nefes darlığı, hemoptizi ve göğüs ağrısı
- 2) Tümörün çevresel yayılımına bağlı yakınmalar; sinir tutulumuna bağlı (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.) (83,84)
- 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) (85)

4) Paraneoplastik sendromlar; hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, Cushing sendromu, çomak parmak, hipertrofik osteoartropati, nörolojik sendromlar bunlar içerisinde daha sık görülenleridir (85,86).

2.1.4. Tanı

Akciğer kanserinin tanı sürecinde non-invaziv ve invaziv tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Non-invaziv olan görüntüleme yöntemleri hastalığın durumunu gösterse de, kanserin histopatolojik tanı ve evrelemesi için invaziv tanı yöntemleri vazgeçilmezdir. (Tablo 2)

Tablo 2: Tanı Yöntemleri

Non-invaziv Tanı Yöntemleri	İnvaziv Tanı Yöntemleri
Akciğer radyografisi	Balgam sitolojisi
Bilgisayarlı toraks tomografisi	Bronkoskopi (fleksible / rijit)
Manyetik rezonans görüntüleme	Transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA)
Pozitron emisyon tomografisi	Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) / Endoskopik ultrasonografi (EUS)
	Transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA)
	Torasentez-plevra biyopsisi
	Servikal mediastinoskopi
	Torakoskopi (VATS)
	Torakotomi

2.1.5. Patolojik Sınıflandırma

Akciğer kanserinin histopatolojik subtiplerine göre sınıflandırılması, hastalığın prognozu ve optimal tedavi yaklaşımı için önemlidir. DSÖ'nün akciğer tümörleri sınıflaması ilk olarak 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmiş ve sınıflama DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (87). (Tablo 3) 2004 yılında DSÖ tarafından yayınlanan akciğer kanseri patolojik sınıflaması temel alınarak, 2011'de IASLC, ATS ve ERS tarafından akciğer adeno kanseri sınıflaması revize edilmiştir. (Tablo 4)

Tablo 3: Akciğer ve plevra tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması (DSÖ 2004) (87)

<p>Malign Epitelyal Tümörler</p> <p>Skvamöz Hücreli Karsinom</p> <ul style="list-style-type: none">PapillerBerrak hücreliKüçük hücreliBazaloid <p>Küçük Hücreli Karsinom</p> <ul style="list-style-type: none">Kombine küçük hücreli karsinom <p>Adenokarsinom</p> <ul style="list-style-type: none">Adenokarsinom miks alt tipAsiner adenokarsinomPapiller adenokarsinomBronkioloalveolar<ul style="list-style-type: none">Non-müsinözMüsinözMiks müsinöz ve non-müsinöz yada belirsiz tip <p>Müsin salgılayan solid adenokarsinom</p> <ul style="list-style-type: none">Fetal adenokarsinomMüsinöz (kolloid)Karsinom MüsinözKistadenokarsinomTaşlı yüzük adenokarsinomBerrak hücreli adenokarsinom <p>Büyük hücreli karsinom</p> <ul style="list-style-type: none">Büyük hücreli nöroendokrin karsinom<ul style="list-style-type: none">Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom <p>Bazaloid karsinom</p> <ul style="list-style-type: none">Lenfoepitelyoma benzeri karsinomBerrak hücreli karsinomRabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom <p>Adenoskuamöz karsinom</p> <ul style="list-style-type: none">Sarkomatoid karsinomPleomorfik karsinomİğ hücreli karsinomDev hücreli karsinomKarsinosarkomPulmoner blastom <p>Karsinoid tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">Tipik karsinoidAtipik karsinoid <p>Tükruk bezi tipindeki karsinomlar</p> <ul style="list-style-type: none">Mukoepidermoid karsinomAdenoid kistik karsinomEpitelyal-miyoeptelyal karsinom <p>Preinvazif lezyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">Skvamöz hücreli in situ karsinomAtipik adenomatöz hiperplaziDiffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	<p>Mezenkimal Tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">Epiteloid hemanjioendotelyomaAnjiosarkomPlöropulmoner blastomKondromaKonjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümörDiffüz pulmoner lenfanjiyomatozisİnflammatuar miyofibroblastik tümörLenfanjiyoleiyomiyomatozis<ul style="list-style-type: none">Sinovyal sarkomMonofazik / Bifazik <p>Pulmoner arter sarkoması</p> <p>Pulmoner ven sarkoması</p> <p>Benign Epitelyal Tümörler</p> <p>Papillomalar</p> <ul style="list-style-type: none">Skvamöz hücreli papillom<ul style="list-style-type: none">EkzofitikTers Yerleşimli <p>Glandüler papilloma</p> <ul style="list-style-type: none">Miks skuamöz hücreli ve glandüler papilloma <p>Adenomalar</p> <ul style="list-style-type: none">Alveolar adenomaPapiller adenoma<ul style="list-style-type: none">Tükruk bezi tipi adenomMüköz gland adenomuPleomorfik adenomDiğerleri <ul style="list-style-type: none">Müsinöz kistadenom <p>Lenfoproliferatif Tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfomasıDiffüz büyük B hücreli lenfomaLenfomatoid granülomatozisLangerhans hücreli histiyositozis <p>Çeşitli Tümörler</p> <ul style="list-style-type: none">HamartomaSklerozan hemanjiomBerrak hücreli tümörGerm hücreli tümör<ul style="list-style-type: none">Teratom (matür / immatür)Diğer germ hücreli tümörler <p>İntrapulmoner blastom</p> <p>Melanoma</p> <p>Metastatik Tümörler</p>
--	--

Tablo 4: 2011 IASLC, ATS, ERS akciğer adeno karsinomu sınıflaması (88)

Preinvaziv Lezyonlar <ul style="list-style-type: none">• Atipik adenomatöz hiperplazi• Adenokarsinoma in situ (≤ 3 cm, önceden BAC)<ul style="list-style-type: none">Non-müsinözMüsinözMiks müsinöz/non-müsinöz
Minimal İnvaziv Adenokarsinoma (≤ 3 cm, ≤ 5 mm lepidik predominant tümör) <ul style="list-style-type: none">• Non-müsinöz• Müsinöz• Miks müsinöz/non-müsinöz
İnvaziv Adenokarsinom <ul style="list-style-type: none">• Lepidik baskın (önceden non-müsinöz BAC paterni, >5 mm invazyon)• Asiner baskın• Papiller baskın• Mikropapiller baskın• Müsin üretimi ile birlikte solid baskın
İnvaziv Adenokarsinom Varyantları <ul style="list-style-type: none">• İnvaziv müsinöz adenokarsinom (önceden müsinöz BAC)• Kolloid• Fetal (düşük ve yüksek grade)• Enterik

2.1.6. Evreleme

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların tedavi planlaması için multidisipliner olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedavi planlamasını etkileyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Uluslararası yaklaşım tümörün TNM sistemi ile evrelendirilmesidir. TNM evreleme sistemi, primer tümörün büyüklüğü ve yayılımını (T), bölgesel lenf nodu tutulumunu (N), uzak metastaz varlığını ya da yokluğunu (M) belirler. Kanser yayılımının anatomik kapsamını göstermek için en yaygın olarak kullanılan evreleme sistemidir (88). T, N, M derecelendirmesi sonucu evre I ila IV arasında genel bir hastalık evresi tespit edilir ve evrelendirme sistemiyle akciğer kanseri hastalarının değerlendirilmesinde uluslar arası standardizasyon sağlanmış olur (9,89).

TNM evrelendirme sistemi ilk olarak 1946 yılında Denoix tarafından önerilmiş, 1966 yılında Uluslararası Kansere Savaş Birliği (UICC: Union for Internationale Cancer Control) ve daha sonra 1973 yılında Amerika Lokal Kansere Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer) tarafından da kullanılmıştır (89,90). Bu sistem 1986'da AJCC ve UICC tarafından tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemi gözden geçirilerek yayınlandı, 1997'de bunun bir revizyonu yapılarak kullanıma girdi. Evreleme çeşitleri klinik, cerrahi, patolojik, tedavi sonrası ve otopsi evrelemesi şeklinde adlandırılır (91). (Tablo 5)

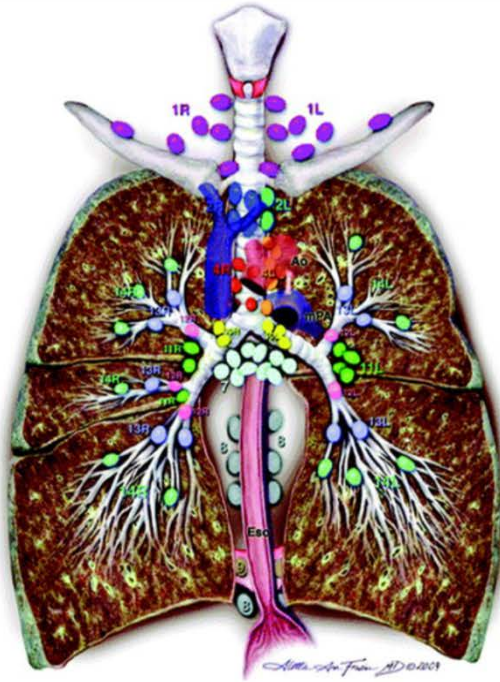
Tablo 5: Çeşitlerine göre evreleme

cTNM (Klinik evreleme)	Hastanın klinik tetkikleri eşliğinde yapılan evrelemedir. Görüntüleme yöntemleri ve mediastinoskopi ile yapılır. Bu evrelemeye göre tedavi planlaması yapılır.
sTNM (Cerrahi evreleme)	Ameliyatta cerrah tarafından yapılan evrelemedir.
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 evrelenmesidir.
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 (92). 2009 yılında ortak protokol ile kabul edilerek yayınlandı. (Tablo 6,7,8,9)

Tablo 6: 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



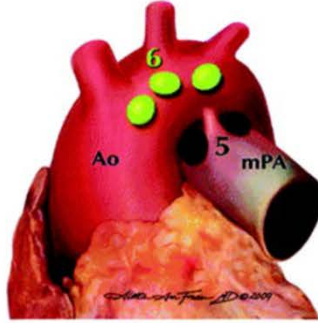
Supraklavikuler bölge
 1 Alt servikal, supraklavikuler, sternal çentik nodlar

SUPERİÖR MEDIĀSTĪNAL NODLAR

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

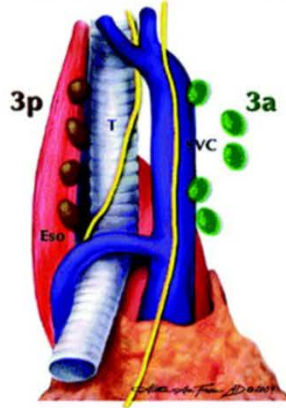
AORTİK NODLAR

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



İNFERİÖR MEDIĀSTĪNAL NODLAR

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



N1 NODLAR

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

Şekil 5: IASLC 2009 Lenf nodu haritası (93)

Tablo 7: 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 8: 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 9: 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 10: Evre gruplandırması (94)

Okült karsinoma	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I A	T1a,b	N0	M0
Evre I B	T2a	N0	M0
Evre II A	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Evre II B	T2b	N1	M0
	T3	N0	
Evre III A	T1a,b T2a,b	N2	M0
	T3	N1 , N2	M0
	T4	N0 , N1	M0
Evre III B	T4	N2	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.1.7. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Evre I ve II KHDAK için kabul edilen standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Rezeksiyon tipi genellikle lobektomi olup bilobektomi veya pnömonektomi diğer cerrahi seçenekleridir. Ancak Evre I için solunum kapasitesi açısından kısıtlı olan hastalarda sublober rezeksiyon uygulanabilir. KHDAK'nin cerrahi tedavisinde mediastinal lenf nodu diseksiyonu mutlak önerilir. Tam rezeksiyon yapıldıysa kemoterapi ve/veya radyoterapiye gerek yok iken istisnai durumlar şunlardır;

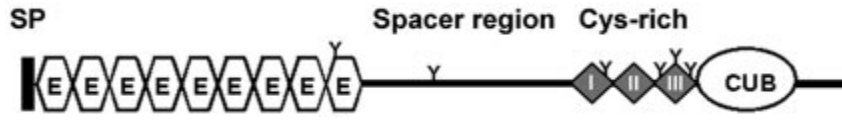
Evre IIB (T3inv) veya Evre IIIA (T4ext) ise tedavi protokolü;

- Superior sulkus tümörü için; neoadjuvan kemoradyoterapi ve cerrahi rezeksiyon sonrası KT
- Toraks duvarı veya proksimal hava yolu / mediasten invazyonu; cerrahi rezeksiyon veya eşzamanlı kemoradyoterapi / kemoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon
- Unreze tabl tümör ise; definitif eşzamanlı kemoradyoterapi

Evre IIIA (T3; başka nodül) için uygun tedavi aynı lobda nodüller varsa cerrahi rezeksiyon, N2 varlığında mutlak cerrahiden kaçınılması öneriliyor (95).

2.2. SCUBE1

SCUBE1 (signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1) SCUBE gen ailesinin, yeni tanımlanmış bir üyesidir. Memelilerde SCUBE1'den SCUBE3'e kadar isimlendirilen üç farklı izoformu vardır. Bu genler, proteinin etkili yapısında en az beş tanımlanabilen motifte, 988 aminoasitle organize olmuş polipeptid molekülleri için kodlanmıştır. Bu protein N-terminal sinyal peptid (22 aminoasit) dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, büyük bir N glikolize ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur. SCUBE1 salgılanabilen, erken embriyogenezis süresince belirlenen hücre yüzey proteinidir (96).



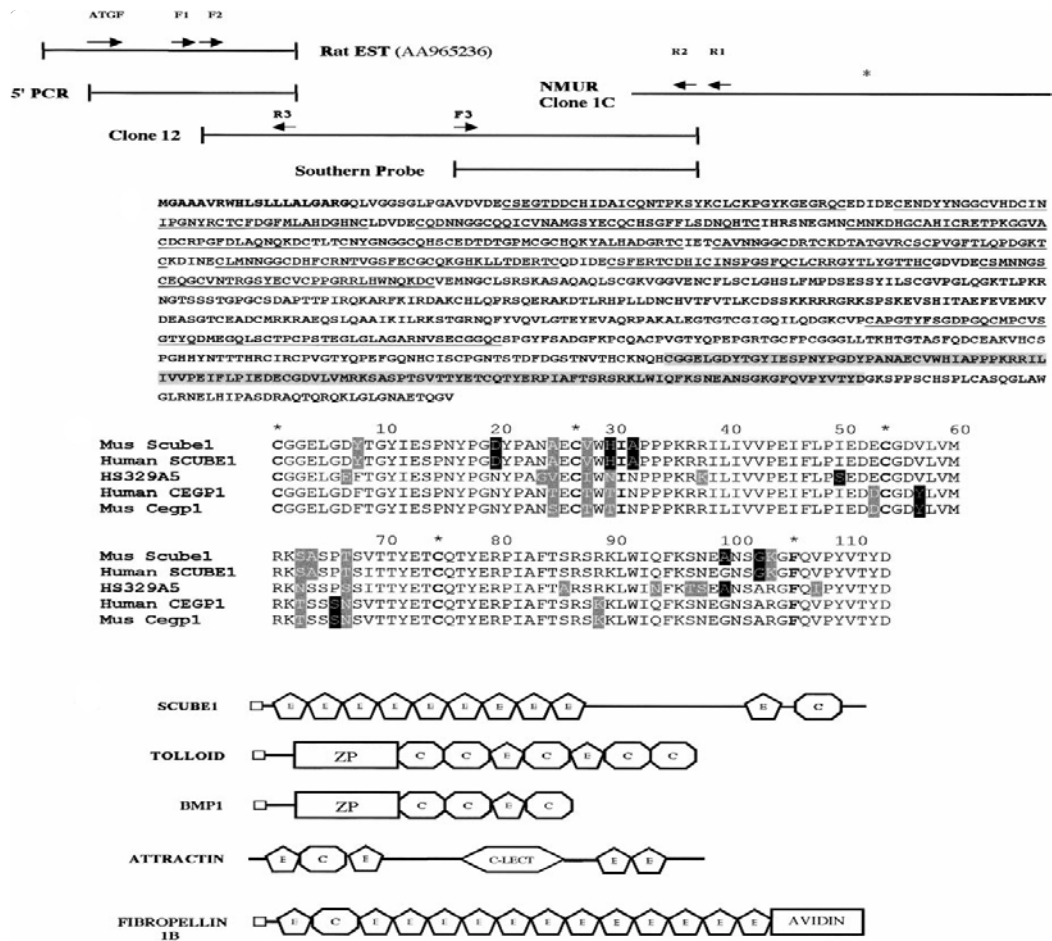
Şekil 6: SCUBE1'in moleküler yapısı

Western blot analizinde trombositlerdeki SCUBE1'in moleküler kütlesi 135 kDa olarak gösterilmiştir (97). İn situ hibridizasyonla endotelde SCUBE1 cDNA fragmanı 22q13 kromozomunda lokalize olarak bulunmuştur (98).

SCUBE1 genlerinin fare embriyogenezisi sırasında ekstremite tomurcukları, gonadlar, santral sinir sistemi, dijital mezenşim ve dermomyotom içeren dokuların gelişiminde predominant olarak salgılanarak bu dokuların gelişiminde önemli role sahip olabileceği gösterilmiştir (96).

SCUBE1 molekülleri, inaktif trombositlerde alfa granüller içinde depolanır, trombin aracılıklı uyarılan ve aktiveleşen trombosit yüzeyine transloke olur, küçük çözünür parçalar şeklinde salgılanır ve trombüs içine katılır (99). İnsanda immunohistokimyasal olarak immunreaktif sinyalde mikrovasküler endotel hücrelerinde zayıf bir şekilde gösterilirken trombositlerde organize trombus içinde fibrinden zengin alanlarda güçlü bir şekilde gösterilmiştir (98). Endotelde sentezlenen SCUBE1 trombus formasyonu esnasında fibrin pıhtısına hapsedikten sonra dolaşımdan efektif olarak

kalkar. Trombin tarafından trombositler aktive edilirken P-selektinin yüzeyde ekspresyonu sonucunda SCUBE1'in de yüzeyde ekspresyonu gözlemlenir (96). Trombin trombositlerdeki SCUBE1'in total miktarının %50'sinin sekresyonunu indükler. Aterosklerotik lezyonların subendotelial matriksinde immunohistokimyasal olarak SCUBE1 birikimi saptanmıştır. SCUBE1 trombosit adezyonunda fibrinojen, vWF ve fibronektini içeren ECM komponentinin proteinlerinden birisidir. SCUBE1'in aminoterminaldeki EGF benzeri tekrarlar ve karboksil CUB fragmanları glutatyon S-transferazla yapışkan etkileşime aracılık eder. Şekil 7'de SCUBE1'in rat ve insanlarda karşılaştırmalı açık dizilimleri gösterilmiştir (100). CUB alanı PDGF ailesinin iki yeni üyesi olarak tanımlanmış olup proteolitik ayrılımda gereklidir ve SCUBE1 sekrete edilir edilmez, proteolitik ayrılma için substrat olabilecektir. Amino ve karboksil uçlarının eklenmesi sırasıyla FLAG ve Myc ikili bir epitopuyla işaretlenmiş SCUBE1 HEK-293 T hücrelerinden eksprese edilir (97).



Şekil 7: SCUBE1'in molekuler ve genetik dizilimleri (96)

SCUBE1 başlıca trombositlerden derive olan matriks bağımlı veya çözünen formları trombosit-trombosit veya trombosit-matriks etkileşiminde adheziv bir rol oynayabileceği gösterilmiş olup, kardiyovasküler sistemde biyolojik olarak önemli yeni bir moleküldür (100).

Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu akut koroner sendrom ve akut iskemik inmedeki iskemik komplikasyonlardan sorumludur (101). Literatürde SCUBE1 ile yapılmış fazla çalışma yoktur. Dai ve ark. yaptığı çalışmada SCUBE1 proteinin akut koroner sendrom ve inmede semptomların başlangıcından en erken 6 saat sonra tespit edildiği pik değerleri başlangıçtan 36 saat - 60 saat olan ve başlangıçtan 96 saatten daha geç olmayan düşme olduğunu tespit etmişler, bu yüzden sensitiv olmadığı fakat akut trombotik hastalıklarda iyi bir markır olacağını belirtmişlerdir. Ancak kronik koroner arter hastalıklarında artmadığı bildirilmektedir (101).

İnsan SCUBE1'i 22q13.3 de D22S1179 ve D22S282 arasında pozisyonlandırılmış, fare SCUBE1'in santral sinir sistem gelişiminde eksprese olduğu ve EGF motif-containing geniyle kanser progresyonu arasında ilişki araştırılmıştır. Bazı serilerde 22q kromozomunun delesyonu gösterildi ve bu bölgede bu SCUBE1'in görevi onaylandı (98). Ayrıca SCUBE1 proteini nekroz olmadan da artabilmesi nedeniyle akut iskemik inme hastalarında tanı ve prognoz açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

2.2.1. SCUBE1'in hastalıklarla ilişkisi

Yapılan çalışmalarda yeni bir endotelial platelet adhezyon molekülü olduğu tespit edilen SCUBE1'in, kardiyovasküler biyolojide patolojik rolü vardır (102). Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu arteriyel trombozda bilinen bir reaksiyondur. Akut koroner sendrom ve akut iskemik inmenin iskemik komplikasyonlarından sorumludur (103-105). Akut koroner sendrom, plak rüptürü veya erozyonunu takiben, trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonu ile başlar. Bu bilgiden yola çıkarak yapılan çalışmalarda, akut koroner sendrom ve akut iskemik inmede SCUBE1 plazma konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir (103).

Bazı çalışmalar, heparin verilmesine rağmen hemodiyaliz sonunda toplanan kan örneklerinde trombosit aktivasyonu ve koagülasyon kaskadında bir artış olduğunu göstermiş, ve hemodiyaliz işleminin protrombotik bir sürece yol açtığı görülmüştür (106,107). Aynı zamanda, trombosit agregasyonu ve işlevleri üremik hastalarda

bozulmaktadır (108). Hemodiyaliz hastalarının plazma SCUBE1 konsantrasyonları değerlendirildiğinde; hemodiyaliz hastalarında sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında SCUBE1 konsantrasyonunun yüksek olduğu, ayrıca hemodiyaliz öncesi ve sonrası bakıldığında da hemodiyaliz sonrası bakılan SCUBE1 konsantrasyonlarında artış olduğu tespit edilmiştir (109).

Kanama eğilimini artıran ve ölümcül seyreden Kırım Kongo Kanamalı Ateşi'nde, kene kaynaklı Nairovirüs'ün hedef aldığı mononükleer fagosit sistem ve endotel hücrelerinin hasarı sonucu, SCUBE1 konsantrasyonlarında artış olabileceği düşünülmüş olan çalışmada; KKKA olan hastalarda, hasta olmayan kontrol grubuna göre SCUBE1 değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (110). Bu sonuçla; yüksek SCUBE1 seviyelerinin KKKA için bir belirteç olabileceği görüşüne varılmıştır (111).

2.2.2. SCUBE1'in kanserler ile ilişkisi

Kanser ve tromboz arasındaki ilişki ilk olarak Trousseau tarafından araştırılmıştır (112). Billroth mide kanserli hastalarda yaptığı çalışmalarda, trombüs içerisinde tümör hücrelerinin varlığını göstermiş, iskemi ve oksidatif stres parametrelerinin arttığını tespit etmiştir (112,113). Bu haliyle klinik olarak ortaya çıkan bir pıhtılaşma bozukluğu, malignitenin ilk bulgusu olabilir (114). Bazı tümörler koagülasyon kaskadını ve prokoagulan maddeleri tetikler ve böylece inflamatuvar süreci başlatır. Bu inflamatuvar süreçle birlikte tümör hücrelerinden prokoagulan maddeler salınır (115). SCUBE1'in inflamatuvar süreçte rol aldığıın göstergesi olarak, in vitro yapılan çalışmada interlökin-1- β ve TNF- α tedavileri ile SCUBE1 konsantrasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (97). Yine prostat dokusunun gelişimi ve tümörünün oluşumunda rolü olan, prostat mezankimal hücrelerinin gen ekspresyonlarının seri analizinde; prostat kanseri stromal hücrelerinde, SCUBE1 kopyalarının ekspresyonuna rastlanmış (116). Bu çalışmaların ışığında yapılan yeni bir araştırmada, mide kanserli hastalarda plazma SCUBE1 konsantrasyonlarının yüksek olduğu görülmüş (117).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamız için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu'ndan 09.12.2013 tarih B.30.2.ODM.0.20.08/731 sayılı karar ile izin alındı. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu'ndan PYO.TIP.1904.14.009 numara ile proje desteği alındı.

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ekim 2012 ile Temmuz 2014 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan rezektabl 25 hasta (Grup 1), KHDAK tanısı konulan unrezektabl 15 hasta (Grup 2), ve kanser dışı nedenler ile tetkik edilerek cerrahi girişim uygulanan 15 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. Kontrol grubu olarak, anamnezinde akciğer veya akciğer dışı malignitesi olmayan 15 hasta, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya dahil edildi.

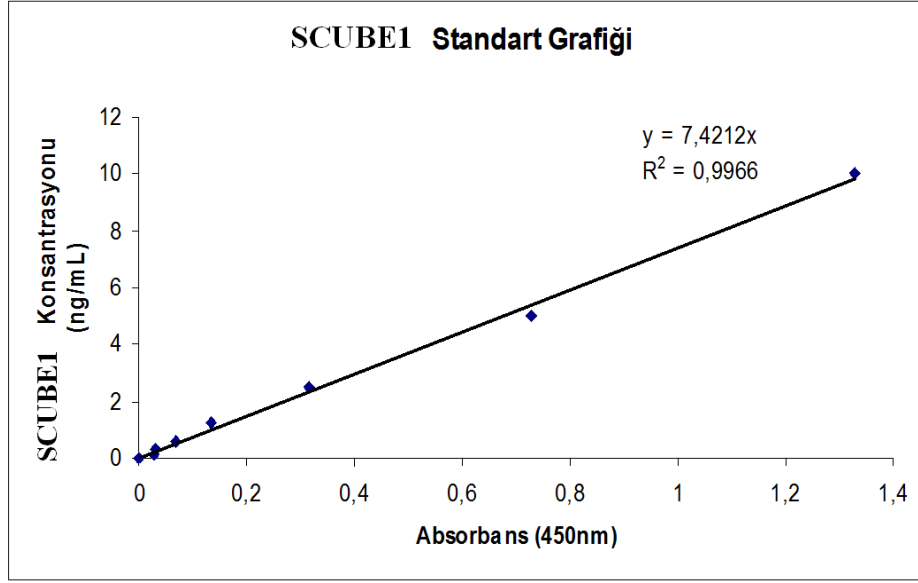
Çalışmaya katılan hastalara önce yapılacak araştırma ile ilgili bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak imzalatıldı. Daha sonra hastalardan cerrahi öncesi 5 mL biyokimya tüpüne venöz kan alınarak santrifüj edildi. Bu serum örnekleri çalışma yapılncaya kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Cerrahi esnasında çıkarılan speysmenler formol ile fikse edilmeden patolog gözetiminde grup 1 ve 2'de tümörlü dokulardan ve kontrol grubunda sağlıklı akciğer dokusundan örnekler alınarak -80°C derin dondurucuda saklandı. Ayrıca rezektabl KHDAK hastalardan cerrahiden sonra taburculuk öncesi 5 mL biyokimya tüpüne venöz kan alındı ve santrifüj edilerek ayrılan serum örnekleri çalışma yapılncaya kadar -80°C derin dondurucuda saklandı.

3.2. Yöntem

Serum ve doku SCUBE1 düzeyleri üretici firmanın talimatları doğrultusunda ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ticari kit kullanılarak ölçüldü (Cusabio Biotech Co., Catalog No. CSB-E15005h , P.R.China).

Örnek ve reaktifler oda sıcaklığına getirildikten sonra serum örnekleri, kit içinde bulunan seyreltme tamponuyla 1/20 kat dilüe edildi. Doku örnekleri ise üretici firmanın talimatları doğrultusunda homojenize edildi. Öncelikle 100 mg tartılan doku örnekleri PBS tamponu ile yıkandı ardından 1mL PBS tamponu eklenmiş cam tüplerde homojenize edildi ve -20⁰C bir gece bekletildi. İki defa dondur-çöz uygulaması yapıldıktan sonra 5000 g de 2-8⁰C de 5 dk santrifüjlendi ve üstte kalan süpernatantlar kullanıldı.

Çalışma pleytinde belirlenen kuyucuklara 100 µL standart, doku süpernatantları ve seyreltilmiş serum örnekleri ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat 37 °C'de inkübasyona bırakıldı. Sürenin sonunda kuyucuklar yıkanmadan kuyucuklar içindeki sıvılar uzaklaştırıldı. Sonra her kuyucuğa 100 µL Biotin antikoru eklendi ve 1 saat 37 °C'de tekrar inkübasyona bırakıldı. Sürenin sonunda kuyucuklar yıkama tamponuyla dört kez yıkandıktan sonra kuyucuklara 100 µL HRP-avidin çözeltisi ilave edildi ve 1 saat 37 °C'de yeniden inkübasyona bırakıldı. Tekrar yıkanan kuyucuklara 90 µL TMB substrat çözeltisi ilave edildi ve karanlıkta 20 dk inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda reaksiyonu durdurmak için 50 µL stop solüsyonu eklendi ve absorbanslar 450 nm'de VERSA (Designed by molecular Divices in California, USA) mikropleyt okuyucu ile ölçüldü. Serum ve doku örneklerine ait SCUBE1 konsantrasyonları aşağıdaki şekil 8'deki standart grafiği yardımı ile hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.



Şekil 8: SCUBE1 Standart Grafiği

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 20.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Korelasyonlar için Pearson veya Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sürekli ve 2 kategorili değişkenler arasındaki anlamlılık student t testi ile test edildi. İki'den çok kategorili değişkenler arasındaki anlamlılık ANOVA (Analysis of Variance) ve Kruskal Wallis-H testi ile test edildi. Kategorik değişkenler arası ilişki Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile araştırıldı. İki grubun ortanca yaşam süreleri Logrank testi ile test edildi. Yaşam süresi üzerinde etkili olduğu düşünülen prognostik faktörlerin anlamlılığı Cox Regresyon Analizi ile yapıldı. p değeri 0,05'in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ekim 2012-Temmuz 2014 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile radikal cerrahi tedavi uygulanan 25 hasta (Grup 1), unrezektabl olup tanı ve/veya evreleme amacıyla cerrahi girişim uygulanan 15 hasta (Grup 2), ve malignite dışı nedenlerden dolayı cerrahi girişim uygulanan 15 hasta (Grup 3) çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların %81,8'i (n=45) erkek, %18,2'si (n=10) kadındı. Grup 1'de bulunan hastaların %84'ü (n=21) erkek, %16'sı (n=4) kadın; grup 2'de %66,7'si (n=10) erkek, %33,3'ü (n=5) kadın; grup 3'te ise %93,3'ü (n=14) erkek, %6,7'si (n=1) kadındı. (Tablo 11)

Tablo 11: Hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımı

	Erkek	Kadın	Toplam
Grup 1	21 %84,0	4 %16,0	25 %100,0
Grup 2	10 %66,7	5 %33,3	15 %100,0
Grup 3	14 %93,3	1 %6,7	15 %100,0
Toplam	45 %81,8	10 %18,2	55 %100,0

Hastaların yaş ortalaması $57,82 \pm 15,91$ (82-18) yıldır. Gruplara göre yaş ortalaması tablo 12'de belirtilmiştir.

Tablo 12: Hastaların gruplara göre yaş ortalaması

	Hasta Sayısı (n)	Yaş Ortalaması	Standart Sapma
Grup 1	25	64,64	9,37
Grup 2	15	61,80	9,64
Grup 3	15	42,47	19,5
Toplam	55	57,82	15,91

Çalışmamıza dahil edilen ve KHDAK nedeniyle cerrahi girişim uyguladığımız 40 hastanın histopatolojik incelemeleri sonucu; 22 (%55) hastaya adenokarsinom tanısı, 18 (%45) hastaya skuamöz hücreli karsinom tanısı konuldu. Buna göre; grup 1’de bulunan hastaların %48’inde (n=12) adenokarsinom, %52’sinde (n=13) skuamöz hücreli karsinom, grup 2’de bulunan hastaların %66,7’sinde (n=10) adenokarsinom ve %33,3’ünde (n=5) skuamöz hücreli karsinom tanısı konuldu. (Tablo 13) Kontrol grubu amacıyla çalışmaya dahil edilen grup 3’teki 15 hastanın histopatolojik tanıları; %53,33’ü (n=8) amfizematöz akciğer parankimi, %40’ı (n=6) konjesyone akciğer parankimi ve %6,67’si (n=1) fibrotik değişiklik içeren akciğer parankimi olarak tespit edildi.

Tablo 13: Histopatolojik tiplerin gruplara göre dağılımı

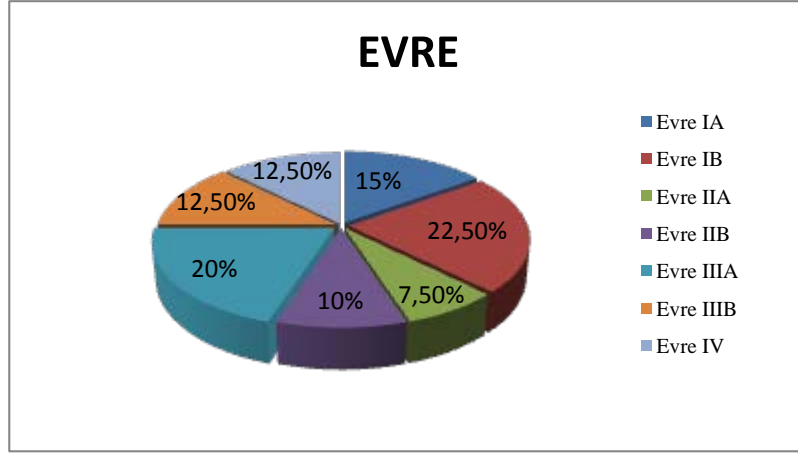
	Histopatolojik Tip		Toplam
	Adenokarsinom	Skuamöz Hücreli Karsinom	
Grup 1	12 %48,0	13 %52,0	25 %100
Grup 2	10 %66,7	5 %33,3	15 %100

Hastalar T faktörlerine göre değerlendirildiğinde; grup 1’deki hastalarda T2 %48 (n=12), T1 %28 (n=7), T3 %20 (n=5) ve T4 %4 (n=1) olarak tespit edildi. Grup 2’de bulunan hastalarda ise %46,7 (n=7) oranla en sık T3 tespit edildi. (Tablo 14)

Tablo 14: Grupların T faktörlerine göre dağılımı

	T1	T2	T3	T4	Toplam
Grup 1	7 %28	12 %48	5 %20	1 %4	25 %100
Grup 2	3 %20	4 %26,7	7 %46,7	1 %6,6	15 %100
Toplam	10 %25	16 %40	12 %30	2 %5	40 %100

Çalışmaya dahil edilen grup 1 ve 2'deki toplam 40 hasta TNM sınıflamasına göre evrelendirildiğinde; evre IB %22,5 (n=9) ile en sık tespit edilen evreydi. Diğer evreler; evre IA %15 (n=6) , evre IIA %7,5 (n=3) , evre IIB %10 (n=4) , evre IIIA %20 (n=8) , evre IIIB %12,5 (n=5) ve evre IV %12,5 (n=5) şeklindeydi. (Şekil 9)



Şekil 9: KHDAK'li hastaların evrelere göre dağılımı

Evrelerin gruplara göre dağılımına bakıldığında; grup 1'de evre IB %36 oranla en sık cerrahi uygulanan evre olduğu görüldü. Evre IA %24, evre IIA %12, evre IIB %16 ve evre IIIA %12 olarak bulundu. Grup 2'de ise hastaların; %33,3'ü evre IIIA (N2(+)), %33,3'ü evre IIIB ve %33,3'ü evre IV hastalık durumundaydı. (Tablo 15)

Tablo 15: Evrelerin gruplara göre dağılım tablosu

	EVRE							Toplam
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
Grup 1	6 %24,0	9 %36	3 %12	4 %16	3 %12	0	0	25 %100
Grup 2	0	0	0	0	5 %33,3	5 %33,3	5 %33,3	15 %100
Toplam	6 %15	9 %22,5	3 %7,5	4 %10	8 %20	5 %12,5	5 %12,5	40 %100

Grup 1'de bulunan hastalara uygulanan cerrahi tedaviler değerlendirildiğinde; 21 (%84) hastaya lobektomi, 1 (%4) hastaya bilobektomi, 2 (%8) hastaya toraks duvar

rezeksiyonu ile birlikte lobektomi ve 1 (%4) hastaya pnömonektomi yapıldığı tespit edildi.

Grup 2’de bulunan hastalara uygulanan cerrahi girişimler ise; 11 (%73,3) hastaya servikal videomediastinoskopik biyopsi, 3 (%20) hastaya videotorakoskopik biyopsi ve 1 (%6,7) hastaya skalen lenf nodu biyopsisi şeklindeydi. Grup 3’de yer alan tüm hastalara tanı ve tedavi amacıyla videotorakoskopik wedge rezeksiyon uygulandı.

Grup 1’de bulunan hastaların preoperatif-postoperatif serum SCUBE1 ve doku SCUBE1 ekspresyonlarının karşılaştırmaları parametrik ve non-parametrik korelasyon testleri ile yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. (Tablo 16)

Tablo 16: Grup 1 hastaların preoperatif serum, postoperatif serum ve doku SCUBE1 değerlerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama	Standart Sapma	p
Preop. serum SCUBE1	25	16,72	7,88	0,348
Postop. serum SCUBE1	25	28,51	20,64	0,089
Doku SCUBE1	25	1,84	1,81	0,862

Tablo 17: Grup 2 hastaların preoperatif serum ve doku SCUBE1 değerlerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama	Standart Sapma	p
Preop. serum SCUBE1	15	28,92	15,59	0,131
Doku SCUBE1	15	2,10	1,81	0,306

Grup 1 ve 2’deki hastalar (KHDAK) ile grup 3’teki (kontrol) hastalar preoperatif hemoglobin ($p=0,076$), hematokrit ($p=0,083$), ve trombosit ($p=0,561$) değerleri karşılaştırıldı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. (Tablo 18)

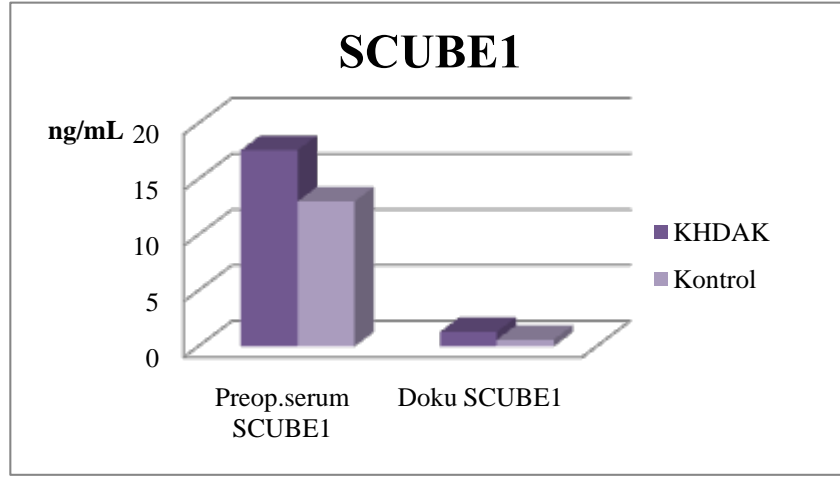
Tablo 18: Grup 1+2 (KHDAK) ve grup 3 (kontrol) arasında hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	p
Preoperatif Hemoglobin	KHDAK	40	13,08	1,54	0,076
	Kontrol	15	13,93	1,62	
Preoperatif Hematokrit	KHDAK	40	40,10	4,47	0,083
	Kontrol	15	42,53	4,74	
Preoperatif Trombosit	KHDAK	40	291,35	79,70	0,561
	Kontrol	15	277,20	80,12	

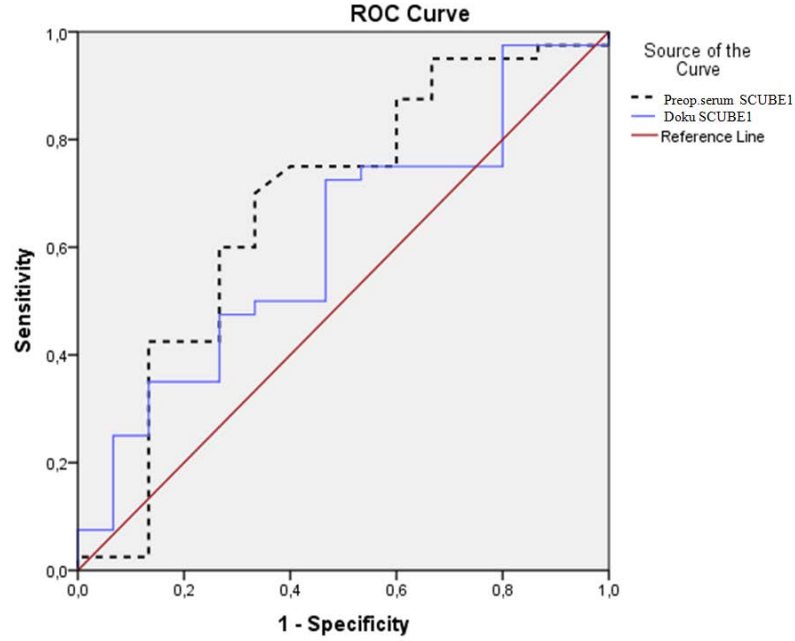
Grup 1 ve 2'deki hastaların, grup 3'teki hastalar ile karşılaştırılmasında; preoperatif serum SCUBE1 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. ($p=0,045$) (Şekil 10) ROC curve metodu ile yapılan analiz sonucuna göre cut-off SCUBE1 değeri 14,1 ng/mL, AUC:0,677 (%95 CI; 0,503-0,851), sensitivite %62,3 spesifite %83,2 olarak belirlendi. (Şekil 11) Her iki grup arasında doku SCUBE1 değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. ($p=0,212$) (Tablo 19)

Tablo 19: Grup 1+2 (KHDAK) ve grup 3'teki (kontrol) hastaların SCUBE1 ekspresyonu analizi

Grup		n	Ortanca	Kartiller Arası Fark (IQR)	p
Preop. serum SCUBE1	KHDAK	40	17,6	15,1	0,045
	Kontrol	15	13,0	13,5	
Doku SCUBE1	KHDAK	40	1,3	2,6	0,212
	Kontrol	15	0,6	1,8	



Şekil-10. Grup 1+2 (KHDAK) ile grup 3 (kontrol) preoperatif serum ve doku SCUBE 1 ekspresyonu

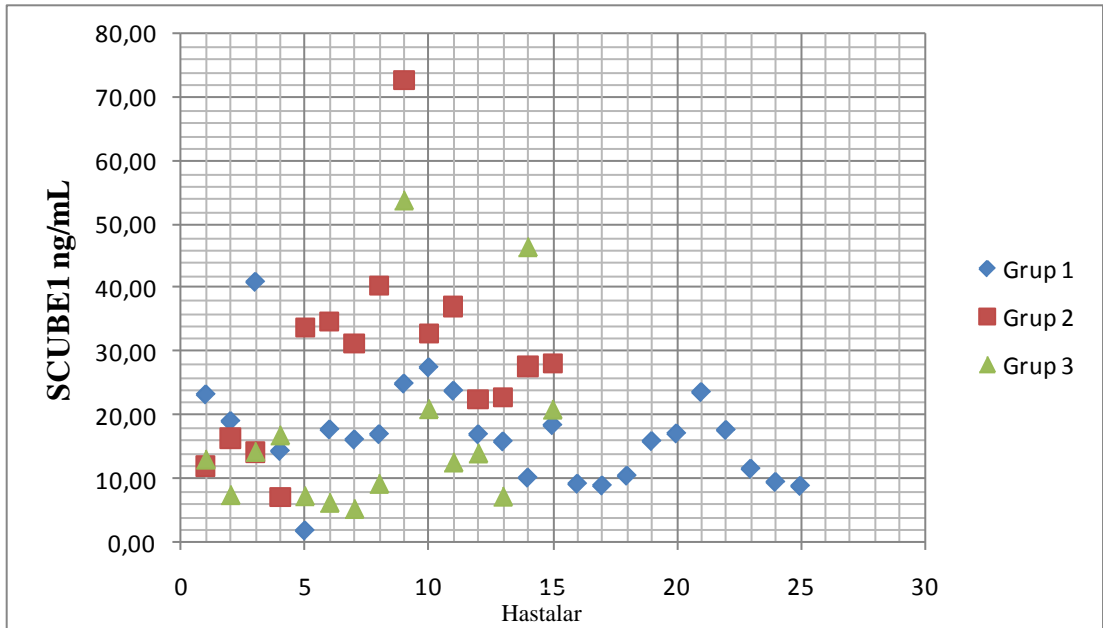


Şekil 11: ROC curve analiz (Cut-off Point: 14,1 ng/mL AUC:0,677 %95 CI; 0,503-0,851)

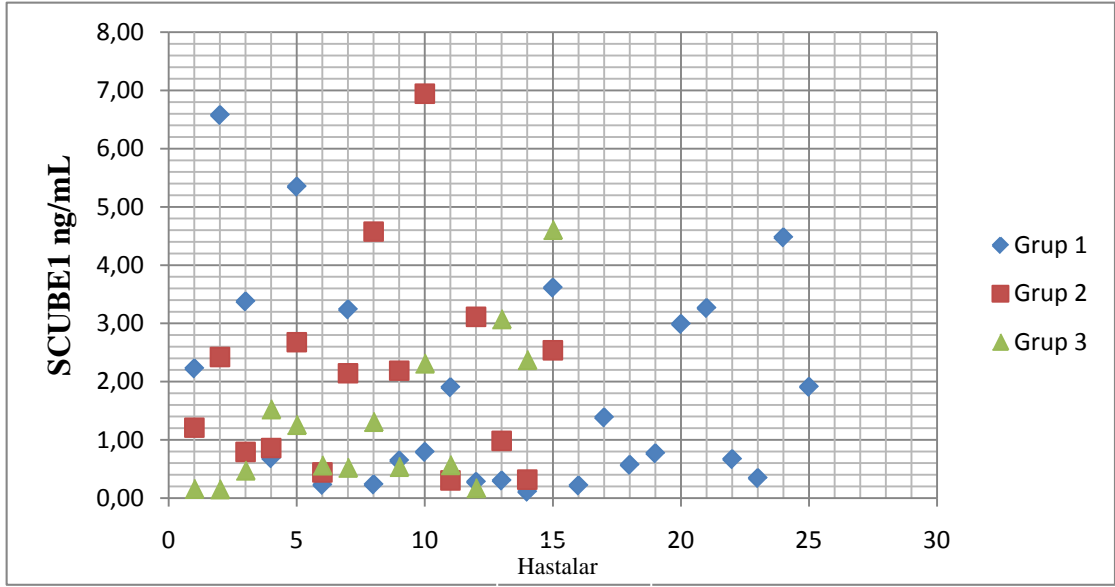
Grup 1, 2 ve 3'ün preoperatif serum SCUBE1 ve doku SCUBE1 konsantrasyonları çok değişkenli analizlerle karşılaştırıldığında; preoperatif serum SCUBE1 konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. ($p=0,008$) (Tablo 20) (Şekil 12-13)

Tablo 20: Gruplar arası preoperatif serum SCUBE1 ve doku SCUBE1 değerlerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama	Standart Sapma	%95 CI		Minimum	Maksimum	p	
				Alt Sınır	Üst Sınır				
Preoperatif serum SCUBE1	Grup 1	25	16,72	7,88	13,47	20,00	1,73	40,84	0,008
	Grup 2	15	28,92	15,59	20,29	37,56	7,19	72,66	
	Grup 3	15	17,02	14,35	9,07	24,97	5,29	53,68	
	Toplam	55	20,13	13,17	16,57	23,69	1,73	72,66	
Doku SCUBE1	Grup 1	25	1,84	1,81	1,10	2,59	0,11	6,57	0,424
	Grup 2	15	2,10	1,81	1,10	3,10	0,30	6,94	
	Grup 3	15	1,31	1,28	0,60	2,02	0,15	4,61	
	Toplam	55	1,77	1,68	1,31	2,22	0,11	6,94	



Şekil 12: Preoperatif serum SCUBE1 konsantrasyon dağılımları



Şekil 13: Doku SCUBE1 konsantrasyon dağılımları

Tukey HSD testi ile gruplar arası ikili karşılaştırmalar sonucunda; grup 2’de preoperatif serum SCUBE1 ekspresyonlarının grup 1 ve grup 3’e göre daha üstün olduğu tespit edildi. ($p=0,010$ ve $p=0,027$) (Tablo 21)

Tablo 21: Grup 2’deki preoperatif serum SCUBE 1 değerinin diğer gruplarla karşılaştırılması

	Karşılaştırılan Grup	Ortalama Farkları	Standart Hata	p	%95 CI	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Preoperatif serum SCUBE1	Grup 1	12,20	3,99	0,010	2,57	21,84
	Grup 3	11,90	4,46	0,027	1,13	22,67

Histopatolojik tiplere göre preoperatif serum SCUBE1 ($p=0,581$) ve doku SCUBE1 ($p=0,819$) konsantrasyon analizleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 22)

Tablo 22: Histopatolojik tiplere göre preoperatif serum ve doku SCUBE1 değerlerinin karşılaştırılması

	Histopatolojik Tip	n	Median	Kartiller Arası Değişim Aralığı (IQR)	p
Preop. serum SCUBE1	Adenokarsinom	22	18,3	15,9	0,581
	SHK	18	16,9	16,3	
Doku SCUBE1	Adenokarsinom	22	1,1	2,3	0,819
	SHK	18	1,6	2,8	

Evrelelere göre preoperatif serum ($p=0,384$), postoperatif serum ($p=0,089$) ve doku SCUBE1 ($p=0,862$) konsantrasyon analizleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. (Tablo 23)

Tablo 23: Evrelere göre preoperatif serum, postoperatif serum ve doku SCUBE1 değerlerinin karşılaştırılması

		n	Ortalama	Standart Sapma	%95 CI		Minimum	Maksimum	p
					Alt Smr	Üst Smr			
Preop. serum SCUBE1	IA	6	15,90	8,10	7,40	24,39	8,75	27,40	0,348
	IB	9	19,01	10,70	10,79	27,23	1,73	40,84	
	IIA	3	16,22	0,59	14,75	17,70	15,75	16,89	
	IIB	4	14,81	6,79	3,40	25,62	8,82	23,51	
	IIIA	8	26,48	20,20	9,59	43,37	10,35	72,66	
	IIIB	5	27,42	11,82	12,74	42,09	7,19	37,06	
	IV	5	25,73	11,43	11,53	39,92	14,24	40,31	
	Toplam	40	21,30	12,70	17,24	25,36	1,73	72,66	
Postop. serum SCUBE1	IA	6	25,15	18,77	5,46	44,85	7,19	51,47	0,089
	IB	9	35,93	24,05	17,44	54,42	10,03	86,14	
	IIA	3	44,36	23,72	-14,56	103,29	17,53	62,53	
	IIB	4	14,57	4,35	7,64	21,50	8,64	17,87	
	IIIA	3	15,68	5,61	1,75	29,62	9,51	20,46	
	IIIB	0	-	-	-	-	-	-	
	IV	0	-	-	-	-	-	-	
	Toplam	25	28,51	20,64	19,99	37,03	7,19	86,14	
Doku SCUBE1	IA	6	1,64	1,62	-0,07	3,34	0,21	4,47	0,862
	IB	9	2,83	2,17	1,16	4,50	0,34	6,57	
	IIA	3	1,26	1,72	-3,01	5,52	0,23	3,24	
	IIB	4	1,26	1,45	-1,05	3,57	0,11	3,26	
	IIIA	8	2,25	2,12	0,48	4,02	0,57	6,94	
	IIIB	5	1,26	1,09	-0,09	2,61	0,30	2,67	
	IV	5	1,84	1,70	-0,27	3,96	0,44	4,57	
	Toplam	40	1,94	1,79	1,37	2,51	0,11	6,94	

Grup 2’de tümör yayılımına göre N faktör ve M faktör açısından serum ve dokuda SCUBE1 ekspresyonlarında yapılan istatistiksel analizlerde; bu gruptaki hastaların N2, N3 ve M faktörü açısından preoperatif ($p=0,731$) ve doku SCUBE1 ($p=0,232$) değerlerinde anlamlı farklılık görülmedi. (Tablo 24)

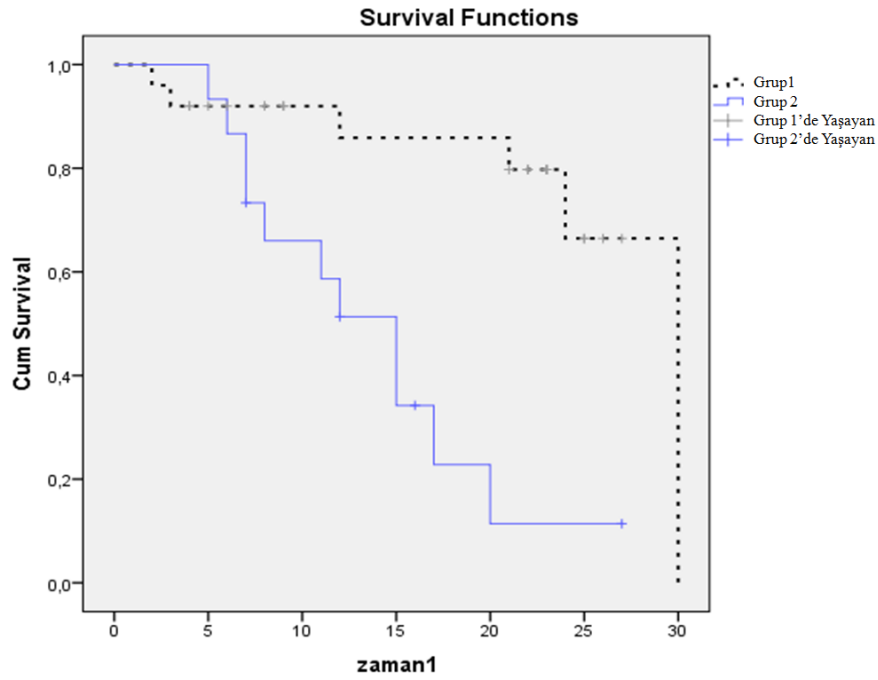
Tablo 24: Grup 2’de tümör yayılımının durumuna göre SCUBE1 analizi

		n	Ortanca	Standart Sapma	p
Preoperatif serum SCUBE1	N2	5	33,63	23,16	0,731
	N3	5	27,42	11,82	
	M	5	25,73	11,43	
Doku SCUBE1	N2	5	3,2	2,20	0,232
	N3	5	1,26	1,09	
	M	5	1,84	1,7	

Grup 1 ve grup 2’deki hastalar yaşam süreleri açısından karşılaştırıldı. İki grubun ortanca yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı Logrank testi ile analiz edildi. Grup 1’deki hastaların ortanca yaşam süresi grup 2’ye göre daha yüksek olup, bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,001$) (Tablo 25) (Şekil 14)

Tablo 25: Grup 1 ve 2’deki hastaların sağkalım analizi

	n	Ölen Hasta Sayısı	Yaşayan Hasta Sayısı (n / %)
Grup 1	25	6	19 / 76,0
Grup 2	15	11	4 / 26,7
Toplam	40	17	23 / 57,5



Şekil 14: KHDAK hastaların sağkalım-zaman analizi

Yaşam süresinin üzerinde hangi prognostik faktörlerin anlamlı olup olmadığı Cox regresyon analizi ile test edildi. Yapılan analizde preoperatif serum SCUBE1, doku SCUBE1 değerleri ve lenf nodu tutulumunun yaşam süresine olan etkisi değerlendirildi. Preoperatif serum SCUBE1 ($p=0,747$) ve lenf nodu tutulumunun ($p=0,973$) yaşam süresine etkisi olmadığı tespit edilirken doku SCUBE1 değerinin ($p=0,009$) yaşam süresi üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna göre doku SCUBE1 konsantrasyonundaki 1 ng/mL'lik bir artış, hastaların ölüm riskinde yaklaşık 1,4 kat artışa neden olmaktadır. (Tablo 26)

Tablo 26: Preoperatif serum SCUBE1 ve doku SCUBE1 konsantrasyonunun sağkalıma olan etkisi

	β	Standart hata	p	Rölatif Risk
Preop. serum SCUBE1	-0,006	0,018	0,747	0,994
Doku SCUBE1	0,334	0,128	0,009	1,397
Lenf Nodu	-0,027	0,194	0,890	0,973

5. TARTIŞMA

SCUBE1 (signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1) yeni bir biyobelirteçtir. Grimmond ve ark. *in situ* hibridizasyonla endotelde SCUBE1 cDNA fragmanı 22q13 kromozomunda lokalize olarak bulmuş ve trombositlerde organize trombüs içinde fibrinden zengin alanlarda göstermiştir (98). Yang ve ark. tarafından, Western blot analizinde, trombositlerdeki SCUBE1'in moleküler kütlesi gösterilerek, inaktif trombositlerde alfa granüller içinde depolanıp küçük çözünür parçalar şeklinde salgılandığı ve trombüs içine katıldığı tespit edildi (97).

Tu ve ark. SCUBE1'in moleküler yapısını tarif etmiş, fare embriyogenezi esnasında birçok dokuda SCUBE1'i tespit ederek erken embriyogenezden sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada SCUBE1'in trombosit etkileşimlerinde adheziv bir rol üstlendiği ve kardiyoaskuler sistemde biyolojik olarak önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir (96). Favre ve ark. yaptıkları araştırmada akciğerde meydana gelen vasküler gelişim ve anjiogenezde SCUBE1'in etkisi olduğunu göstermişlerdir (118). Dai ve ark. yaptığı çalışmada SCUBE1 proteininin, akut koroner sendrom ve akut iskemik inmede meydana gelen trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna bağlı olarak aşırı yükseldiğini tespit etmişler ve bu proteinin akut trombotik hastalıklarda iyi bir belirteç olacağını belirtmişlerdir (101). Mentşe ve ark. endotel hasarı yaparak kanamaya neden olan KKKA hastalığında SCUBE1 seviyelerini araştırmış, ve KKKA olan hastalarda yüksek seviyelerde olduğunu tespit ederek, SCUBE1'in KKKA'lı hastalar için tanı ve prognozda yeri olabileceğini göstermişlerdir (111).

Vanpoucke ve ark. tarafından yapılan, prostat gelişiminde gen ekspresyonlarının seri analizinde SCUBE1 proteinine rastlanmış, prostat kanseri stromal hücrelerinde eksprese olarak karsinogenez ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (116). Orr ve ark. tarafından yapılan *in vivo* çalışmada; kanser ilişkili fibroblast aktivitesini azaltmak için SCUBE1 kullanarak iyi sonuçlar elde etmiş ve prostat kanserinde rolü olduğunu kanıtlamıştır (119). İlk kez Trousseau tarafından tromboz ve tümör arasında ilişki olduğu tespit edilmiş ve Billroth gastrik kanserli hastalarda tromboz içerisinde tümör hücrelerini göstermiştir (112,113). Bu çalışmaların ışığında Mentşe ve ark. çalışmalarında mide kanserli hastalarda artmış SCUBE1 konsantrasyonlarını göstermişlerdir (117). Literatürde SCUBE1'in akciğer kanseri ile ilişkili olabileceğini

araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu konuda yapılmış olan ilk prospektif klinik çalışma özelliğini taşımaktadır.

Modern çalışmalar, kanser araştırmalarında, patoloji ve gen araştırmalarını bir araya getirerek hedefe yönelik tedavileri uygulamaya, non-invaziv yöntemlerle hastalığın durumu ve tedaviye cevabını değerlendirmeye yönelmiştir. Biyopsi ya da doku örneklerinin değerlendirme açısından yetersiz oluşu ya da hücre farklılaşması ve tümör tipinin belirlenmesi aşamalarındaki bir takım yetersizlikler ve yanlışlar non-invaziv metodlarla daha kolay aşılabilir ve kontrolü mümkün hale getirebilir (120). Aynı zamanda kanserin erken dönemde tespitinin önem kazanması nedeniyle tümör belirteçlerine olan ilgi de artırmıştır.

Maligniteye bağlı akciğer dokusunda anjiogenez ve tromboza olan eğilim, SCUBE1'in KHDAK'li hastalarda araştırılabilir bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada, erken ve ileri evre KHDAK'li hastalarda serum ve tümörlü doku örneklerinde SCUBE1 ekspresyonlarını ve bunların klinik ve prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, tüm dünyada, hem kadınlarda hem de erkeklerde kanser ilişkili mortalitenin en sık sebebidir (121). İnsidansı yaşla artmakta ve 6–7. dekadlarda pik yapmaktadır (122,123). Ülkemizde akciğer kanserli hastaları ve özelliklerini belirlemek amacıyla Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan ulusal, hastane bazlı retrospektif çalışmada, 11849 akciğer kanserli hastanın %90,4'ü erkek, %9,6'sı kadın olup, hastalar büyük oranda (%56,7) 46–65 yaşları arasında yer almaktadır (2). Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak hastaların yaş ortalaması grup 1'de 64,64±9,37 yıl ve grup 2'de 61,80±9,64 yıl olarak tespit edildi ve erkeklerin oranı her iki grupta da kadınlara göre fazlaydı.

Histopatolojik tip olarak Amerika ve Japonya'da en sık adenokarsinom saptanırken Asya ülkelerinde skuamöz hücreli karsinom halen en sık akciğer kanseri tipidir (124,125). Ülkemizde en sık skuamöz hücreli karsinom (yaklaşık %45) görülmektedir (2). Adenokarsinom ise daha sonra gelmektedir. Çalışmamızda, rezektabl KHDAK grubundaki hastaların %52'sinde skuamöz hücreli karsinom, %48'inde adenokarsinom tanısı konulurken, unrezekektabl KHDAK grubundaki hastaların %66,7'sinde adenokarsinom ve %33,3'ünde skuamöz hücreli karsinom tanısı konuldu.

Akciğer adenokarsinomu, hücre morfolojisine göre belirlenmiş olan ve temelde Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre, IASLC, ATS, ERS tarafından 2011 yılında revize edilerek; preinvaziv adenokarsinom, minimal invaziv adenokarsinom, invaziv adenokarsinom ve invaziv adenokarsinomun varyantları olarak alt tiplere ayrıldı (126,127). Tümör hücresi invazyonu, histolojik alt tiplerin belirlenmesini sağlayan ve bu sayede metastatik sürecin ilk adımını oluşturan bir özelliktir. Çalışmamızda histolojik tipler ile serum ve doku SCUBE1 değerlerinin analizleri korelasyon testleri ile yapıldı ve histolojik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Akciğer kanserli hastalarda tanı konulduğunda hastaların yarısından çoğunda bölgesel lenf nodu tutulumu mevcuttur ve hastaların ancak 1/3'ünden daha azı cerrahi tedaviye uygundur. Bunun en önemli nedeni erken evredeki hastaların çoğunun asemptomatik olmasıdır (128,129). Günümüzde asemptomatik bir kişide kanser taraması yapılabilecek bir belirteç olmayıp, yeterince spesifik ve sensitif tümör belirteçlerinin geliştirilerek rutinde uygulanması veya diğer testleri tamamlayıcı olarak kullanıma girmesi için çalışmalar yapılmaktadır (130). Çalışmamızda KHDAK'li hastaların tamamında serum örneklerinde bakılan preoperatif serum SCUBE1 konsantrasyonlarının, kontrol grubunun preoperatif serum SCUBE1 konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olduğu görüldü. Bu sonuç KHDAK'li hastalarda, serum örneklerindeki SCUBE1 değerlerinin yüksek seyredebileceğini kanıtladı. Ayrıca grup 2'de tespit edilen preoperatif serum SCUBE1 ekspresyonlarının grup 1 ve grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Buna göre KHDAK'li hastaların serum örneklerindeki SCUBE1 seviyelerinin prognoz açısından klinik öneme sahip olacağı düşünüldü.

Akciğer kanseri tedavisini planlamada en önemli kriter, hastalığın evresinin belirlenmesidir. KHDAK'nin preoperatif evrelendirilmesi; prognoz, tedavi ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde en önemli noktadır. Günümüzde KHDAK'nin preoperatif evrelemede TNM sistemi kullanılmaktadır. Tümör çapının 3 cm'in üstünde olması kötü prognoz olarak yorumlanmaktadır. Literatürde Vansteenkiste ve ark. yaptıkları 125 vakalık çalışmada tümör çapının 3 cm'den küçük olduğu KHDAK'li hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiş (131). Yine Ahuja ve ark. yaptıkları 155 vakalık çalışmada, tümör çapının 3 cm'den küçük olduğu vakalarda ortalama sağkalımın, 3 cm'nin üstünde olan vakalara göre daha uzun olduğunu bulmuşlardır

(132). Çalışmamızda grup 1 ve grup 2 hastalar için, tümör çapı ile serum ve doku örneklerinde tespit edilen SCUBE1 konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin küratif tedavisi erken evrede cerrahi rezeksiyondur. Erken evrede tam rezeksiyon tedavinin başarısını sağlamada etkilidir (133,134). NCCN 2015 rehberinde; evre I, II ve bazı IIIA olgularda uygulanması gereken standart cerrahi işlemin mediastinal lenf bezi diseksiyonu eşliğinde lobektomi, bilobektomi veya pnömonektomi olduğu belirtilmiştir (95). İnvaze T3 tümörlerde ise; invazyona uğrayan dokular en blok olarak rezeke edilir ve gerekiyorsa rekonstrüksiyon uygulanmalıdır (128). Çalışmamızda grup 1 hastaların %84'üne mediastinal lenf nodu diseksiyonu eşliğinde lobektomi, ve %8'ine toraks duvarı rezeksiyonu beraberliğinde lobektomi uygulandı. Yapılan çok değişkenli veri analizlerinde; grup 1'deki hastaların tümör çapları, TNM evresi, kan hemoglobin-hematokrit-trombosit değerlerine göre, preoperatif ve postoperatif serum SCUBE1 ve dokuda bakılan SCUBE1 konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör mediastinal lenf nodu tutulumudur. Grant ve ark. uzak metastazlarla ileri T ve N evresi arasında ilişki olduğunu göstermiş ve N2 hastalığı olanlarda asemptomatik uzak metastaz sıklığının arttığını belirtmişlerdir (135). Amerikan Toraks Derneği'nin yayınladığı, küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesine yönelik rehberde, mediastinal lenf nodu tutulumu açısından standart olarak önerilen görüntüleme yöntemi toraks BT'dir (136). Ancak Pieterman ve ark. ile Birim ve ark. yaptıkları güncel çalışmalarda PET-BT'nin KHDAK tanımlı hastaların mediastinal evrelemesinde doğruluk oranının BT'den üstün olduğu göstermiştir (137,138). Toraks BT'de tespit edilen büyümüş mediastinal lenf nodu varlığında PET-BT'nin daha sensitif (median sensitivite %85) ve daha spesifik (median spesifisite %90) olduğunu saptayan çalışmalar bulunmaktadır (139).

Mediastinal lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde altın standart yöntem mediastinoskopi'dir. Ancak bu yöntemin teknik olarak yetersiz kaldığı istasyonlar için ekstended mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi ve anterior mediastinotomi gibi teknikler de ilaveten kullanılmaktadır (140). Çalışmamızda grup 2'deki hastaların %73,3'üne videomediastinoskopik lenf nodu örnekleme yapılmış ve kesin tanıya ulaşılmıştır. Ancak mediastinoskopik yaklaşıma uygun olmayan %20

hastaya VATS ile tanıya ulaşılmış ve evreleme yapılmıştır. Çalışmamızda evrelere göre karşılaştırmalı veri analizlerinde; preoperatif serum SCUBE1 ve doku SCUBE1 değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Mediastinal lenf nodu metastazı olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %5 ile %23 arasında değişmektedir (128). Çalışmamızda grup 1 ile grup 2'nin karşılaştırıldığı sağkalım analizinde; küratif cerrahi tedavi uygulanan grup 1'de yer alan KHDAK'li hastaların ortanca yaşam süreleri ile komplet rezeksiyon uygulanamayan grup 2'deki hastaların yaşam süreleri karşılaştırıldı. Grup 1'de sağkalım %76 iken, grup 2'de bu oran %26,7'ye gerileyerek literatür bilgilerine eşdeğer sonuçlara ulaşıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Grup 1 ve grup 2 hastaların ikili karşılaştırmasında; doku örneklerindeki SCUBE1 konsantrasyonlarının, sağkalım üzerinde prognostik faktör olarak üstünlük sağladığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca belki de çalışmamızın en önemli verisi olarak; KHDAK'li hastalarda doku SCUBE1 konsantrasyonunda 1 ng/mL artış olduğunda, hastaların ölüm riskinde yaklaşık 1,4 kat artış olabileceğinin tespit edilmesidir.

SCUBE1 konsantrasyonları, farklı hastalıklarda farklı oranlarda ifade edilmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalarla hastalıklara özgü oranlar belirtilerek SCUBE1'in KHDAK'inde daha duyarlı bir biyobelirteç olacağı düşünülmektedir. Bu anlamda özellikle plazma, serum, kan gibi elde edilmesi invaziv metodlara göre çok daha kolay olan materyallerin tanıda belirteç olarak kullanımları, hem hasta konforu hem de tedavinin uygunluğu açısından yakın gelecekte vazgeçilmez olacaktır. Ayrıca KHDAK'li hastaların tümör dokusundaki SCUBE1 ekspresyon düzeylerinin, sağkalım süresinin öngörülebilmesi açısından da bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. KHDAK'li hastalarda SCUBE1 değerleri serum ve doku örneklerinde yüksek çıkmaktadır.
2. Komplet cerrahi tedavi uygulanamayacak KHDAK'li hastalarda SCUBE1 değerleri serum ve doku örneklerinde daha yüksek çıkmaktadır.
3. Rezektabl KHDAK'li hastalarda serum ve doku örneklerinde SCUBE1 değerleri kontrol grubuna göre yüksek çıkmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.
4. Tümör çapı, evre, histopatolojik tip, hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerlerinin SCUBE1 ile arasında ilişki tespit edilmemiştir.
5. İleri evre KHDAK'li hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu tespit edildi.
6. KHDAK'li hastalarda doku SCUBE1 değerlerinin prognostik faktör olarak anlamlı olduğu ve sağkalımla olan ilişkisi kanıtlanmıştır. Doku SCUBE1 seviyesinde 1 ng/mL'lik artış, hastaların ölüm riskinde yaklaşık 1,4 kat artışa neden olmaktadır.
7. KHDAK'li hastalarda SCUBE1'in serum ve tümör dokusundaki konsantrasyonlarının tanı ve sağkalımı belirlemede önemli bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ece T. Akciğer kanserine genel bakış. In: Aydınler A, Can G, editörler. Akciğer Kanserinde Tedavi ve Bakım. İstanbul, İpomet Matbaacılık; 2010. s.1-6
2. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2006;7(Ek 2):1-37
3. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001;51:15-36
4. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB. Impact of early detection on the clinical course of lung cancer. Surg Clin North Am 1987;67:909-924
5. Ettinger DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw 2012;10(3):292-295
6. 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
7. Shields TW. Lung Cancer: Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. In: Shields TW, ed. General Thoracic Surgery, Baltimore, Philadelphia, London; Williams&Wilkins 2000;99:1311-1342
8. Cangır, AK. Akciğer kanseri epidemiyoloji ve etyoloji. In: Ökten İ, Güngör A, editörler. Göğüs Cerrahisi. Sim Matbaacılık; Ankara. 2003;1061-1075
9. 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
10. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. Respiration 2002;69:207-210
11. Shields TW. Surgical treatment of non-small cell bronchial carcinoma. In: Shields TW, ed. General Thoracic Surgery, 4th ed. Lippincott Williams&Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 1994;1159-1187
12. D'Amico TA, Sabiston DC. Carcinoma of the lung. In: Sabiston DC, Spencer FC, eds. Surgery of the Chest, 6th ed. W.B. Saunders Company; Philadelphia. 1995; 634-649

13. Lyons G, Quadrelli S, Jordan P, Colt H, Chimondeguy D. Clinical impact of the use of the revised International Association for the Study of Lung Cancer staging system to operable non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 2011;74(2):244-247
14. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-714
15. 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
16. Tu CF, Yan YT, Wu SY, et al. Domain and functional analysis of novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *J Biol Chem* 2008;283:12478-12488
17. Tu CF, Su YH, Huang YN, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res* 2006;71:486-495
18. Ettinger DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(3):292-295
19. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90
20. <http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs297/en/> (2014)
21. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics 2014. *Ca Cancer J Clin* 2014;64:9-29
22. Arslan S, Bölükbaş N. Kanserli Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *AÜHYO Dergisi* 2003;6(3):38-48
23. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18-29
24. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html> (2014)
25. The Health Consequences of Active Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004
26. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General.

- Atlanta, GA : US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006
27. Alberg AJ, Yung R, Strickland PT, et al. Respiratory cancer and exposure to arsenic, chromium, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Clin Occup Environ Med* 2002;2(4):779–801
 28. Committee on Health Risks of Exposure to Radon. Health Effects of Exposure to Radon (BEIR VI). Washington, DC: National Academy Press, National Research Council; 1999
 29. Turner MC, Krewski D, Pope CA III, Chen Y, Gapstur SM, Thun MJ. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never-smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(12):1374–1381
 30. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004. ed 2010/07/30
 31. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1033–1034
 32. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;2(6051):1525–1536
 33. Proctor RN. Golden Holocaust: Origins of the Cigarette Catastrophe and the Case for Abolition. Berkeley, CA : University of California Press; 2012
 34. Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology and Carcinogenesis. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. *General Thoracic Surgery*, 6th ed. Lippincott Williams&Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 2005;1426-1442
 35. Halilçolar H, Tatar D, Ertugrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C, eds. *Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım*. Bilimsel Tıp Yayınevi; Ankara. 1999;17-22

36. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality From Smoking in Developed Countries 1950-2000. Indirect Estimates From National Vital Statistics. Oxford, England: Oxford University Press; 1994
37. Denissenko MF, Pao A, Tang M. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996;274:430
38. Smith LE, Denissenko MF, Bennett WP, et al. Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:803
39. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31(2-3):139-148
40. Carney DN. Lung Cancer: time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002;346:126-128
41. Parsons A, Daley A, Begh R. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340:5569
42. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer - Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(9):1166-1196
43. Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001;33(2-3):203-211
44. Çırak K, Tatar D, Özacar R ve ark. 40 yaş altı akciğer kanseri olgularımız. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı 1996;417-422
45. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:333-342
46. Lewis DR, Chen, HS, Feurer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2010
47. Jemal A, Center MM, Ward E. The convergence of lung cancer rates between blacks and whites under the age of 40, United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(12):3349-3352
48. Soo RA, Loh M, Mok TS, et al. Ethnic differences in survival outcome in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Oncol* 2011;6(6):1030-1038

49. Zhou W, Christiani DC. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer* 2011;30(5):287-292
50. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (2015)
51. 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
52. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-56
53. Doll R, Fisher RE, Gammon EJ, et al. Mortality of gasworkers with special reference to cancers of the lung and bladder, chronic bronchitis, and pneumoconiosis. *Br J Ind Med* 1965;22:1–12
54. Lloyd JW. Long-term mortality study of steelworkers. V. Respiratory cancer in coke plant workers. *J Occup Med* 1971;13(2):53-68
55. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009;10(5):453-454
56. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005;48(6):419-431
57. Celik I, Gallicchio L, Boyd K, et al. Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review . *Environ Res* 2008;10(1):48–55
58. Lacasse Y, Martin S, Simard S, Desmeules M. Meta-analysis of silicosis and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2005;31(6):450–458
59. Alberg A, Brock M, Ford J, 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)(Supl):e1S-e29S
60. Spitz MR, Duphorne CM, Detry MA, et al. Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(10):1017–1020

61. Zhao B, Seow A, Lee EJ, et al. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase -M1, -T1 polymorphisms and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(10):1063–1067
62. London SJ, Yuan JM, Chung FL, et al. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lungcancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet* 2000;356(9231):724–729
63. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):372–383
64. Chao C. Associations between beer, wine, and liquor consumption and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(11):2436–2447
65. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):657-667
66. Thun MJ, Hannan LM, DeLancey JO. Alcohol consumption not associated with lung cancer mortality in life long nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(8):2269–2272
67. Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, Brown K, Banerjee M. Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five ve common malignancies. *Cancer Causes Control* 2003;14(8):761–766
68. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Pathologic Basis of Disease. 5 ed. Philadelphia, PA: WB Saunders;1994
69. 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
70. 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
71. Gabriel R, Dudley BM, Alexander WD. Lung cancer and allergy. *Br J Clin Pract* 1972;26(5):202–204

72. Markowe HL, Bulpitt CJ, Shipley MJ, Rose G, Crombie DL, Fleming DM . Prognosis in adult asthma: a national study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6604):949–952
73. Eriksson NE, Holmén A, Högstedt B, Mikoczy Z, Hagmar L. A prospective study of cancer incidence in a cohort examined for allergy. *Allergy* 1995;50(9):718–722
74. Alderson M. Mortality from malignant disease in patients with asthma. *Lancet* 1974;2(7895):1475–1477
75. 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
76. 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
77. Wu CY, Hu HY, Pu CY, et al. Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer: a population-based cohort study. *Cancer* 2011;117(3):618–624
78. Lissowska J, Foretova L, Dabek J, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control* 2010;21(7):1091–1104
79. 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
80. <http://file.toraks.org.tr/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/mesleki-kurslar-3-ppt-pdf/metingorguner.pdf> (2015)
81. Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2006;7:1-35
82. Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP Guidelines (2nd Edition) *Chest* 2007;132Supl:1-422
83. 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
84. Çağırıcı U. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A, ed. *Akciğer kanserleri: Tanı ve Tedavi*. Ege Üniversitesi Basımevi; İzmir. 2000;165-173

85. 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
86. Murren J, Glatstein E, Pass HI. 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;983-1018
87. World Health Organization. *Histological typing of lung and pleural tumors*. World Health Organization 2004
88. International Association For The Study of Lung Cancer (IASLC), *Staging Manuel in Thoracic Oncology*. Goldstraw P, 1st ed. Florida, Editorial Rx Press, 2009
89. Denoix PF. Enquete permenant dans les centres antercancereux. *Bull Inst Natl Hyg* 1946;I:70
90. Mountain CF, Carr DT, Anderson WA. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974;120:130-138
91. Leong SS, Lima CM, Sherman CA, et al. The 1997 international staging system for non-small cell lung cancer: have all issues been addressed? *Chest* 1999;115:242-248
92. 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):694-705
93. Rusch et al. The New International Staging System Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):568-577
94. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136(1):260-271
95. *NCCN Guidelines Annual Edition Version 3 2015*;39-42
96. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai TM, Cheng CJ. Domain and Functional Analysis of a Novel Platelet-Endothelial Cell Surface Protein, SCUBE 1. *J Biol Chem* 2008;283:12478-12488
97. Yang RB, Domingos CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehreban F, Komuves GL, Tomlinson JE, Topper JN. Identification of a Novel Family of Cell-

- surface Proteins Expressed in Human Vascular Endothelium. *J Biol Chem* 2002;277:46364-46373
98. Grimmond S, Larder R, Hateren NV, Siggers P, Hulsebos TJM, Arkell R, Greenfield A. Cloning, Mapping, and Expression Analysis of a Gene Encoding a Novel Mammalian EGF-Related Protein (SCUBE1). *Genomics* 2000;70:74-81
 99. Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, Komuves LG, Tomlinson JE, Topper JN. *J Biol Chem* 2002;277:4636-4637
 100. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai TM, Cheng CJ. Domain and Functional Analysis of a Novel Platelet-Endothelial Cell Surface Protein, SCUBE1. *J Biol Chem* 2008;283:12478-12488
 101. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, Chen JJ. Plasma concentration of SCUBE1, a Novel Platelet Protein, is Elevated in Patients With Acute Coronary Syndrome and Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(22):2173-2180
 102. Tu CF, Su YH, Huang YN, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res* 2006;71:486-495
 103. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:2166–2171
 104. Zeller JA, Tschoepe D, Kessler C. Circulating platelets show increased activation in patients with acute cerebral ischemia. *Thromb Haemost* 1999;81:373–377
 105. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104–1111
 106. Milburn JA, Cassar K, Ford I, Fluck N, Brittenden J. Prothrombotic changes in platelet, endothelial and coagulation function following hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2011;34:280-287
 107. Elshamaa MF, Elghoroury EA, Helmy A. Intradialytic and postdialytic platelet activation, increased platelet phosphatidylserine exposure and ultrastructural changes in platelets in children with chronic uremia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:230-239

108. Waki K, Hayashi A, Ikeda S, Ikeda S, Nagatsuka K, Honma Y, et al. Measuring platelet aggregation in dialysis patients with a whole blood aggregometer by the screen filtration pressure method. *Ther Apher Dial* 2011;15:203-206
109. Ulusoy S, Ozkan G, Mentese A, et al. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level in hemodialysis patients and parameters affecting that level. *Clin Biochem* 2012;45:1444–1449
110. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antivir Res* 2004;64:144–60
111. Mentese A, Yilmaz G, Sumer A, et al. The diagnostic and prognostic significance of SCUBE1 levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever *International Journal of Infectious Diseases* 2013;17:e1042-e1045
112. McMahon B, Kwaan HC. The plasminogen activator system and cancer. *Pathophysiolm Haemost Thromb* 2008; 36(3-4):184-194
113. Fidan E, Mentese A, Kavgaci H, et al. Increased ischemia-modified albumin levels in patients with gastric cancer. *Cancer* 2012;59(4):393-397
114. Kvolik S, Jukic M, Matijevic M, et al. An overview of coagulation disorders in cancer patients. *Surg Oncol* 2010;19:e33–e46
115. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:187–196
116. Vanpoucke G, Or B, Grace C, et al. Transcriptional profiling of inductive mesenchyme to identify molecules involved in prostate development and disease. *Genome Biology* 2007;8:R213
117. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, et al. Is SCUBE1 a new biomarker for gastric cancer? *Cancer Biomark* 2012;11:191-195
118. Favre CJ, Mancuso M, Maas K, McLean JW, Baluk P, McDonald DM. Expression of genes involved in vascular development and angiogenesis in endothelial cells of adult lung. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H1917–1938
119. Orr B, Grace C, Brown P, et al. Reduction of pro-tumorigenic activity of human prostate cancer-associated fibroblasts using Dlk1 or SCUBE1. *Disease Models & Mechanisms* 2013;6:530-536
120. Lin PY, Yu SL, Yang PC. MicroRNA in lung cancer. *Br J Cancer* 2010;103:V1144–1148

121. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO CARE Working Group. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 5):v61-118
122. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108
123. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroglu A; eds. Akciğer Kanserleri: Tanı ve Tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi 2000:15-34
124. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-1196
125. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark; historical and actual status. *Lung Cancer* 2000;27:107-118
126. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059-1068
127. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244
128. Ponn RB, Cicero JL, Daly DT. Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. *General Thoracic Surgery*, 5th ed. Lippincott Williams&Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London 2005;1549-1588
129. Gail D, Carolyn MD. Clinical Presentation of Lung Cancer. In: Pearson FG, ed. *Thoracic Surgery*. Churchill Livingstone; New York 1995;96:1269-1271
130. Butch AW, Pappas AA: Tumor markers. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tretz Textbook of Clinical Biochemistry*, 2nd ed. Philadelphia; Saunders 1994:483-500
131. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3201-3206

132. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, et al. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;83(5):918-924
133. Ginsberg RJ, Rubinstein L. For the Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for patients with T1N0 nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3):615-623
134. Myrdal G, Gustafsson G, Lambe M. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:694-699
135. Grant D, Edwards D, Goldstraw P. Computed tomography of the brain, chest, and abdomen in the preoperative assessment of non-small cell lung cancer. *Thorax* 1988;43(11):883-886
136. Ravens-Fritscher A, Bohuslavizki KH, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer. *Chest* 2003;123:442-451
137. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-261
138. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, et al. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79:375-382
139. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test Performance of Positron Emission Tomography and Computed tomography for Mediastinal Staging in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer, A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:879-892
140. Shields TW. Clinical Presentation of Lung Cancer. In: Shields TW, eds. *General Thoracic Surgery*. Baltimore, Philadelphia, London; Williams&Wilkins 2005;103:1508-1518

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Selçuk GÜRZ

Doğum Yeri: Tarsus

Doğum Tarihi: 20-07-1983

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 2001-2008

- Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Sağlık Kurumları İşletmeciliği
Bölümü 2012-2014 (Önlisans)

-Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı 2009-2015

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

- Osmaniye Bahçe Devlet Hastanesi 2008-2009

- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı 2009-2015

E-posta: selcuk_gurz@hotmail.com