07.06.2018: Müracaat Tarihi / Application Date
05.07.2018: Kabul Tarihi / Acceptance Date

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL RESEARCH

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Onkogen Mutasyonlarının Araştırılması

Determination of Oncogene Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer Patients

* Metin ÇALIŞKAN
** Gökay BOZKURT
*** Nezih MEYDAN
****İbrahim METEOĞLU
* Nur SELVİ GÜNEL

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

*** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

****Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Yazışma Adresi:

Metin ÇALIŞKAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

metincaliskan58@gmail.com

Öz

Amaç: Yüksek insidansa sahip olan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) en yüksek mortaliteye sahip kanser alt tipi olarak önemini korumaktadır. Çoğunlukla belirtilerin ileri evrelerde kendini göstermesi tedavi başarısını önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Son yıllarda, tümör dokusunda meydana gelen genetik değişiklikler sonucu ortaya çıkan onko-proteinlerin baskılanabilmesi tedavi başarısına önemli katkı sağlamıştır. Tümördeki bu moleküler değişimlerin tespiti kişiye özgü tedavilerin ön plana çıkmasına katkı sağlamıştır. Toplumdan topluma ve kişiden kişiye farklılık gösterebilen bu moleküler değişimlerin tedavi başarısını artırmak amacıyla her ülkedeki sıklık ve korelasyonlarının ortaya konması önem arz etmektedir. Ülkemizde KHDAK onkogen sıklık ve korelasyonlarına dair yeterli veri bulunmamaktadır, tanı ve tedavi batılı toplumlara benzer olduğu varsayılarak düzenlenmektedir. Ülkemize ait verilerin oluşturulması, tanı ve tedavi stratejileri açısından klinisyene fayda sağlaması ve böylece tedavi başarısını artırabilmesi bakımından önemlidir. Bu amaçla çalışmamızda KHDAK tanılı olguların tümör parafin bloklarında onkogen oluşumuna sebep olan ve sık gözlemlenen mutasyonların sıklıklarının ve korelasyonlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. **Materyal-Metot:** Tanısı KHDAK olan toplam 80 hastaya ait parafin blok kesitlerinden genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. Ticari mutasyon kitleri (Roche Diagnostics, Amoy Diagnostics) kullanılarak Cobas z (Roche Diagnostics) RT-PCR cihazında Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü *(EGFR)*, Kirsten sıçan sarkoma viral onkogen homoloğu *(KRAS)*, v-Ras Nöroblastom viral onkogen homoloğu *(NRAS)*, v-Raf Murine sarkoma viral onkogen homoloğu *(BRAF)*, Fosfatidil inozitol-3-kinaz katalitik alfa polipertid *(PIK3CA)*, İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2 *(HER2)* mutasyonları araştırılmıştır. **Bulgular:** 80 olgunun 37'sinde toplam 38 mutasyon saptanmıştır. Olguların 7'sinde *EGFR*, 23'ünde KRAS, 6'sında *PIK3CA*, 1'inde *BRAF* ve 1'inde *NRAS* mutasyonu saptanmıştır. *HER2* mutasyonu hiçbir olguda saptanmamıştır. *KRAS* mutasyonu bulunan bir olguda *PIK3CA* mutasyonu birlikteliği saptanmıştır. **Sonuç:** Sonuçlarımız; Ülkemizde *PIK3CA* mutasyon sıklığı dışında batılı toplumların mutasyon profiline benzer bir profile sahip olduğumuzu göstermektedir. Elde ettiğimiz *PIK3CA* mutasyon sıklığı %7,5'tir ve literatürdeki gösterilen %1-4 aralığının üzerindedir. Sonuçlarımız doğrultusunda *PIK3CA* mutasyonlarının tanı ve tedavide daha fazla dikkate alınmasının tedavi başarısına katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: KHDAK; *EGFR; KRAS; BRAF; PIK3CA; HER2; NRAS*

Abstract

Objective: Non-small-cell lung cancer (NSCLC) having a high incidence rate remains importance as cancer subtype with the highest mortality. Mostly, the manifestation of symptoms in advanced stages severely restrict treatment success. In the recent years, the suppression of onco-proteins occuring as a result of genetic alterations provide an important contribution to the success of treatment. Detection of molecular changes in the tumor has contributed person-specific treatments to come into prominence. Revealing the frequency and the correlations with the aim of increasing treatment success of these moleculer variations which can vary from society to society and person to person in each country are important. There are insufficient data related to (NSCLC) oncogene frequencies and the correlations in our country. Diagnosis and treatments have been arranged and assumed to be similar to the western societies. The forming of national data belonging to our country is likely to increase treatment success and clinician benefit in terms of diagnosis and treatment strategies. In the present study, it was aimed to determine frequencies of observed mutations inducing formation of oncogene in tumor paraffin blocks and correlations of (NSCLC) diagnosed cases. **Material-Method:** Genomic DNA isolation was performed using the paraffin block sections belonging to a total of 80 patients, whose diagnosis were NSCLC. Epidermal growth factor receptor *(EGFR),* kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog *(KRAS)*, v- RAS neuroblastoma viral oncogene homolog *(NRAS)*, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog *(BRAF)*, phosphatidyl inositol-3-kinase catalytic alpha polypterid *(PIK3CA)*, human epidermal growth factor receptor 2 *(HER2)* mutations were searched using Cobas z (Roche Diagnostic) RT-PCR devices and commercial mutation kits (Roche Diagnostics, Amoy Diagnostics). Findings: *EFGR, KRAS, PIK3CA, BRAF* and *NRAS* mutations were determned in 7, 23, 6, 1 and 1 of the cases, respectively. *HER2* mutation was not detected in any case. *PIK3CA* mutation togetherness at the one case, having *KRAS* mutation, has been revealed. **Results:** Our results show that we have a profile similar to the mutation profile of the western societies apart from *PIK3CA* frequency in our country. *PIK3CA* mutation frequency was found to be 7,5%, which is greater than the 1-4% range shown in the literature. Taking *PIK3CA* mutations in diagnosis and treatment into account more can contribute to the success of treatment.

Keywords: NSCLC; *EGFR; KRAS; BRAF; PIK3CA; HER2; NRAS*

Giriş

Günümüzde en yüksek mortaliteye sahip kanser tipi olan Akciğer kanseri insidansı ve moleküler yapısı açısından toplumdan topluma farklılıklar göstermektedir. Sessiz seyretmesi sebebiyle genellikle ileri evrelerde tespit edilebilmekte bu sebeple tedavi başarısı son derece düşük olmaktadır (1-4). Son yıllarda tümör dokusundaki genetik değişikliklerin tespit edilmesi ve bu değişiklikler sonucu oluşan onkoproteinlere karşı baskılayıcı moleküllerin kullanılmasıyla tedavide ilerlemeler kaydedilmiştir (4-5). Görülme sıklığı açısından toplumlar arası farklılıklar gösteren bu genetik değişiklikler aynı baskılayıcı moleküllere karşı farklı cevaplar verebilmektedir (6-8).

Akciğer kanserinde moleküler markerler hedeflenmiş tedavilere yanıtta önemli belirleyiciler haline gelmiş ve son zamanlarda hastaya ait tümörde moleküler patolojiye dayalı en iyi tedavi seçeneklerinin belirlenmesi önem kazanmaya başlamıştır. Her bir kanser moleküler alt tipini, belirli bir genetik değişiklik veya değişiklikler tetiklemektedir (2,9,10). Genetik değişiklikler sonucu oluşan onkoproteinler, tirozin kinaz inhibitörleri ve monoklonal antikorlar gibi spesifik baskılayıcı moleküller ile hedef alınabilmekte sonuç olarak kanser gelişimindeki etkinlikleri durdurulabilmektedir. Akciğer kanserinde genetik değişiklikler sonucu oluşan mutant epidermal büyüme faktörü reseptörleri Tirozin kinaz inhibitörleriyle baskılanması hedeflenmiş tedavilere en iyi örneklerden biridir (2,11). Diğer taraftan birçok kanserde olduğu gibi Akciğer kanserinde de *KRAS* gen mutasyonu sonucu oluşan *KRAS* onkoproteinlerini baskılayacak efektif bir baskılayıcı olmaması sebebiyle prognoz kötü yönde ilerlemektedir (12).

Akciğer kanserinin büyük çoğunluğunu oluşturan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde tümör dokusunda *EGFR, ALK, ROS1* ve *HER2* gibi reseptör tirozin kinaz genlerinde, *RAS, RAF* ve *MEK1* gibi Map Kinaz sinyal yolağı üyelerinde ve *PIK3CA*, *AKT1* gibi PI3K/Akt sinyal yolağındaki genlerde mutasyonlar gözlenmekte ve bunlar kanserleşme ile ilişkilendirilmektedir (11-14).

Çalışmamızda KHDAK tanılı hastaların tümör parafin bloklarından alınan kesitlerde *EGFR, KRAS, BRAF, PIK3CA, HER2* ve *NRAS* gen mutasyonlarının, sıklıklarının ve korelasyonlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

Tıbbi Patoloji AD laboratuvarında 2013-2014 yılları arasında arşivlenmiş olan KHDAK tanılı 68 erkek ve 12 kadın toplam 80 olguya ait parafin bloklar, İnsan Etik Kurulunun 2014/11 no'lu kararı ile kullanılmıştır. Laboratuvarda mevcut olan mikrotom aletinde steril mikrotom bıçakları kullanılmış, 5-10µm kalınlığında ve içeriğinde en az %60 tümör dokusu bulunan 0,5-1 cm^2 alanında 2-5 kesit alınarak 1,5 ml kapasiteli steril mikrotüplere aktarılmıştır. Alınan örnekler Tıbbi Genetik AD laboratuvarına teslim edilmiştir.

DNA İzolasyonu ve Kalite Kontrolü

Parafin blok kesitlerinden DNA izolasyonu Roche Diagnostics tarafından üretilen ticari izolasyon kiti kullanılarak sağlayıcı firma protolüne göre gerçekleştirilmiştir. İzolasyon sonucu elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyon ve saflıkları, Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific) cihazında 260/280 dalga boylarında absorbans değerlerinin ölçülmesiyle belirlenmiştir (ng/µl). İzole edilen DNA'ların saflığı 260 ve 280nm'deki absorbanslarının oranı ile kontrol edilerek, 260/280 absorbans oranının 1,8-2,0 olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Gerçek Zamanlı PCR Aşaması

Genetik değişikliklerin bulunduğu bölgelere özgü primer ve problar kullanılarak *in vitro* ortamda değişikliklerin gerçek zamanlı olarak tespit edilebildiği Gerçek Zamanlı PCR tekniği kullanılmıştır. Bu teknik hedef bölgedeki genetik değişikliğin varlığını/yokluğunu veya miktarını hızlı, güvenilir ve hassas bir şekilde dedekte edebilmektedir. Gerçek Zamanlı PCR çalışması, Amoy Diagnostics tarafından üretilen *PIK3CA*, *BRAF, NRAS* ve *HER2* mutasyon tespit ticari kitleri, Roche Diagnostics tarafından üretilen *EGFR* ve *KRAS* mutasyon tespit ticari kitleri kullanılarak Cobas z 480 (Roche Diagnostics) cihazında gerçekleştirilmiştir. Ticari kitler kapsamında araştırılan genetik değişiklikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Verilerin Analiz Yöntemleri

PCR esnasında mutasyon bölgelerine ve kontrol bölgelerine spesifik Taqman problarının florasan ışımaları (FAM,HEX/VIC) detekte edilmiştir. PCR sonunda her kuyucuk için bir Ct (cycle threshold) değeri belirlenmiştir. Hastaya ait DNA'nın bulunduğu kuyucuktaki Ct değeri negatif kontrol, pozitif kontrol, standartlar ve eksternal kontroller dikkate alınarak değerlendirilmiştir. ΔCt cut-off değeri olguya ait internal kontrol ile olguya ait hedef mutasyon Ct değerinin mutlak farkı olarak değerlendirilmiştir. Fark belirtilen değerden küçük ise pozitif büyük ise negatif olarak değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda hastaya ait örnekte mutasyon var veya yok şeklinde bir sonuç elde edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 80 olgunun 68'i erkek ve 12'si kadındır. Olguların 71'i adenokarsinoma alt tipini gösterirken geri kalan 9 olgu diğer KHDAK alt tipini göstermektedir. Olgular çok büyük çoğunluğu 50 yaş ve üzerindedir. Tütün ürünü kullanımı açısından değerlendirildiğinde olguların yaklaşık %94'ü kullanım geçmişine sahip olduğu ve %75'nin ise aktif kullanıcı olduğu gözlenmiştir. Olguları tanımlayıcı özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Olguların %46,2'sinde yani 37 olguda en az bir mutasyon saptanmıştır. Olguların %8,7'sinde yani 7 olguda *EGFR* gen mutasyonu, %28,7'sinde yani 23 olguda *KRAS* gen mutasyonu, %1,2'sinde yani 1 olguda *BRAF* gen mutasyonu, %7,5'inde yani 6 olguda *PIK3CA* gen mutasyonu, %1,2'sinde yani 1 olguda NRAS gen mutasyonu tespit edilmiştir. *HER2* geninde mutasyon saptanmamıştır ayrıca 1 olguda *KRAS* ve *PIK3CA* gen mutasyonu birlikteliği gözlenmiştir. Saptanan mutasyonlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tartışma

KHDAK olgularında onkogen sıklıkları toplumdan topluma farklılıklar göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Paez J.G. ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada *EGFR* gen mutasyon oranı %2, Pao W ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise %5 olarak gösterilmiştir (15,16). 2005 yılında Shigematsu

Tablo 1 Çalışma kapsamında araştırılan mutasyonlar.

	Mutasyonlar	Genetik değişiklikler
EGFR	G719X	2156G>C, 2155G>A, 2155G>T
	Ex19Del	2240_2251del12, 2239_2247del9, 2238_2255del18, 2235_2249del15, 2236_2250del15, 2239_2553del15, 2239_2556del18, 2237_2554del18, 2240_2254del15, 2240_2257del18, 2239_2251>C, 2237_2255>T, 2238_2252del15, 2233_2247del15, 2235_2255>AAT, 2237_2252>T, 2239_2258>CA, 2239_2256>CAA, 2237_2253>TTGCT, 2238_2252>GCA, 2238_2248>GC, 2237_2251del15, 2236_2253del18, 2235_2248>AATTC, 2235_2252>AAT, 2235_2251>AATTC, 2253_2276del24, 2237_2257>TCT, 2239_2248TTAAGAGAAG>C
	S768I	2303G>T
	T790M	2369C>T
	Ex20Ins	2307_2308ins9GCCAGCGTG, 2319_2320insCAC, 2310_2311insGGT, 2311_2312ins9GCGTGGACA, 2309_2310AC>CCAGCGTGGAT
	L858R	2573T>G, 2573_2574TG>GT
	L861Q	2582T>A
KRAS	Codon12/13	c.34G>T, c.34G>A, c.34G>C, c.35G>T, c.35G>A, c.35G>C, c.38G>A
	Codon61	c.181C>A, c.181C>G, c.182A>C, c.182A>G, c.182A>T, c.183A>C, c.183A>T
BRAF	V600E1	1799T>A, 1799GT>AA (complex)
	V600E2	1799GT>AG (complex)
	V600K	1799TG>AA (complex)
	V600D1	1799TG>AC (complex)
	V600D2	1799TG>AT (complex)
PIK3CA	H1047R	CAT>CGT
	H1047L	CAT>CTT
	E542K	GAA >AAA
	E545K	GAG> AAG
	E545D	GAG > GAT
HER2	A775_G776insYVMA	2325_2326 ins12 (tacgtgatggct), 2324_2325 ins12 (atacgtgatggc)
	G776>VC	2326_2327 ins3 (tgt)
	P780_Y781insGSP	2339_2340 ins9 (tggctcccc)
	M774_A775insAYVM	2322_2323 ins12 (gcatacgtgatg)
NRAS	Codon12/13	34G>A, 34G>T, 35G>A, 35G>C(1), 35G>C(2), 37G>C, 38G>A, 38G>T
	Codon59	176C>A
	Codon61	181C>A, 182A>G, 182A>T, 183A>C
	Codon117	351 A>C, 351 A>T
	Codon146	436 C>T

Tablo 2 Olgulara ait demografik özellikler.

	Grup	Sayı (Yüzde)
Cinsiyet	Erkek	68/80 (%85)
	Kadın	12/80 (%15)
Yaş	50>	6/80 (%8)
	50-59	18/80 (%23)
	60-69	39/80 (%48)
	>70	17/80 (%21)
Kanser alt tipi	Adenokarsinom	71/80 (%89)
	Diğer	9/80 (%11)
Sigara kullanımı	Kullanıcı	60/80 (%75)
	Bırakmış	15/80 (%19)
	Hiç kullanmamış	5/80 (%6)

Tablo 3 Olgularda tespit edilen gen mutasyonları, sayıları, yüzdeleri ve birliktelikleri.

	Mutasyon	Sayı (Yüzde)	Birliktelik
KRAS	Codon12/13	22/23 (%96)	1 olguda *PIK3CA* geni H1047L mutasyonu
	Codon61	1/23 (%4)	-
EGFR	L858R	3/7 (%43)	-
	Ex19Del	3/7 (%43)	-
	T790M	1/7 (%14)	-
PIK3CA	H1047L	6/6(%100)	1 olguda *KRAS* geni Codon12/13 mutasyonu
BRAF	V600E1	1/1(%100)	-
NRAS	Codon12/13	1/1(%100)	-
HER2	-	-	-

H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde %14, Avustralya'da %7 ve diğer batı toplumlarında %8 oranında olduğu tespit edildiği bildirilmiştir (17). 2016 yılında Barlesi F ve arkadaşlarının Fransa'da yaptığı çalışmada %11 oranında tespit edilmiştir (14). Diğer birçok çalışmada da benzer oranlar tespit edilmiş olup batı toplumlarında ise bu oranın genel olarak %2-14 olduğu gözlenmektedir. Diğer taraftan *EGFR* gen mutasyon sıklığı uzak doğulular da oldukça yüksek oranda gözlenmektedir. Birçok çalışmada %27 ile %42 arasında bir orana sahip olduğu gösterilmiştir. Paez J.G. ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada EGFR gen mutasyon oranı Japonlarda %26, Shigematsu H ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları araştırmalarda Japonlarda %27, Tayvanlılarda %34 ve diğer doğu asyalılarda %30 olduğu bildirilmiştir (15,17). Suudi kökenli KHDAK olgularını çalışan Al-Kuraya ve arkadaşları

EGFR gen mutasyonların oranının %2,9 olarak belirlemişlerdir (18). Yapılan az sayıdaki araştırma Arap kökenlilerde *EGFR* gen mutasyon oranının %2-5 oranında olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda incelenmiş olan 80 olgudan yedisinde (7/80) yaklaşık %9 oranında *EGFR* geninde mutasyonu belirlenmiştir. Belirlenen bu oran diğer batı toplumlarındaki oranlara benzerlik göstermektedir. *EGFR* gen mutasyonlarının aksine *KRAS* gen mutasyon oranının Asyalılarda düşük olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Batı toplumlarında %20-40'larda bir sıklıkta görülebilen *KRAS* gen mutasyonları Asyalılarda %10'lar seviyesinde tespit edilmektedir (17,19). Bizim çalışmamızda oran yaklaşık %29'dur ve batılı toplumlara benzerlik göstermektedir.

NRAS mutasyonlarıyla ilgili 2013 yılında Kadoaki Ohashi ve çok sayıdaki Amerikalı, Japon, Alman ve İspanyol araştırmacının ortaklaşa yaptıkları bir çalışmada 4562 olgunun 30'unda (%0,7) *NRAS* gen mutasyonu tespit edilmiştir (21). Bu sonuç bizim bulduğumuz oran %1,2 ile benzerdir. *BRAF, NRAS, HER2* gen mutasyonları yaklaşık olarak %0 ila %5 oranında bildirilmektedir benzer şekilde bizim sonuçlarımız sırasıyla %1,2, %1,2, %0 bu oran içerisindedir (2,14,19). Bulgularımız *PIK3CA* gen mutasyonları hariç batı toplumlarına benzer profile sahip olduğumuzu göstermektedir. KHDAK'de *PIK3CA* mutasyon sıklığının literatürde %1-4 olduğu bildirilmiştir (14,23,24). Çalışmamızda, altı örnekte *PIK3CA* mutasyonu tespit edilmiş ve sıklığı %7,5'tir. Bu mutasyonun oranı literatürde bildirilenlere göre daha yüksektir. Bu durumun hasta seçimine veya popülasyonlar arasındaki farklılıklara bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Ülkemizde *PIK3CA* gen mutasyonları ve sıklığı Ekinci S ve arkadaşları tarafından araştırılmış ve *PIK3CA* gen mutasyon sıklığı %7,5 olarak tespit edilmiştir (25). Türkiye'de konuyla ilgili yapılmış ilk çalışma olarak nitelendirdikleri bu çalışmayı bizim çalışmamız aynı oran %7,5 ile desteklemektedir. Yapılacak daha çok çalışma ile desteklenmesi gereken bu sonuçlar ülkemizdeki KHDAK teşhis ve tedavisine *PIK3CA* seçeneğinin eklenebileceğini, hedeflenmiş tedavilerin gelişmesiyle yüksek mortaliteli ve kötü prognozlu bu hastalıkta tedavi başarısının önemli ölçüde artabileceğini düşünmekteyiz. Günümüzde *PIK3CA* gen mutasyonları birçok kanser tipinde gözlenmekte ve özellikle kolorektal kanserlerde tanı ve tedavide önemli yer tutmaktadır ancak kötü prognoz göstergesi olan *PIK3CA* mutasyonuna karşı henüz etkin bir hedefe yönelik tedavi mevcut değildir. *EGFR*, ALK füzyonları ve *HER2* amplifikasyonların baskılanmasında olduğu gibi etkin bir hedefe yönelik tedavinin *PIK3CA* baskılanmasında da başarılabilmesi birçok kanserde tedavi başarısına önemli katkı sağlayacaktır. Çalışmamızla ortaya koymuş olduğumuz yüksek *PIK3CA* gen mutasyon oranı, hedefe yönelik tedavinin başarılması durumunda ülkemizdeki önemli orandaki KHDAK hastası için umut kaynağı olarak görünmektedir. Bulgularımızın desteklenmesi için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca olguların 43 (%53,7)'ünde araştırılan mutasyonlara rastlanmamıştır. Bu olgulardaki tümör gelişimini tetikleyen moleküler etkenlerin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Son yıllarda kanserin moleküler özelliklerinin anlaşılmaya başlaması ile hedefe yönelik tedaviler ön plana çıkmaya başlamıştır. Toplumdan topluma farklı sıklıklarda gözlenebilen moleküler değişikliklerin aynı tedaviye farklı yanıtlar verebiliyor olması tek tip tedavi ''One fits all'' yerine toplumlara hatta bireylere özgü tedavilerin oluşturulmasını gerekli kılmaktadır. Bu bağlamda her ülkenin daha iyi tedavi bir seçeneği sunabilmesi için kendi datalarını oluşturarak tedavi stratejilerini topluma özgü hale getirilmesi gerekmektedir. Ülkemizde Akciğer kanseri tanı ve tedavisi batı toplumları örnek alınarak düzenlenmektedir. Yapılacak daha çok araştırma ile toplumumuza özgü genetik değişikliklerin belirlenmesi, oranlarının saptanması ve korelasyonlarının ortaya konması klinisyene tedavide yol gösterici olacağı gibi tanıda öncelikleri belirleme noktasında önemli katkı sağlayacaktır.

Etik kurul kararı: Adnan Menderes Üni., Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 30.10.2014 tarihli olağan toplantısı 11 no'lu kararı.

Proje Desteği: Ege Üni. Rektörlüğü, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu ve EÜTF Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonu 2015-TIP-051 no'lu projesi.

Çalışma Adnan Menderes Üni. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD, Tıbbi Onkoloji BD, Tıbbi Genetik AD. klinik ve laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma 22-25 Mayıs 2017 tarihleri arasında İstanbul'da düzenlenen VI. Uluslararası Moleküler Tıp Kongresinde sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66:7-30.
2. Tuononen K, Mäki-Nevala S, Sarhadi VK, Wirtanen A, Rönty M, Salmenkivi K, et al. Comparison of targeted next-generation sequencing (NGS) and real-time PCR in the detection of EGFR, KRAS, and BRAF mutations on formalin-fixed, paraffin-embedded tumor material of non-small cell lung carcinoma-superiority of NGS. Genes Chromosomes Cancer 2013;52:503–511.
3. Yamamoto H, Toyooka S, Mitsudomi T. Impact of EGFR mutation analysis in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2009;63:315–321.
4. Cheng L, Zhang S, Alexander R, et al. The landscape of EGFR pathways and personalized management of non-small-cell lung cancer. Future Oncol. 2011;7:519–541.
5. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014;371:2167-2177.
6. Ma BB, Hui EP, Mok TS. Population based differences in treatment outcome following anti- cancer drug therapies. Lancet Oncol 2010;11:75-84.
7. Wang L, Wheeler DA. Genomic sequencing for cancer diagnosis and therapy. Annu Rev Med 2014 ;65:33-48.
8. Tan DSW, Mok TSK, Rebbeck TR. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. J Clin Oncol. 2016;34:91–101.
9. Lawrence M, Stojanov P, Polak P et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer associated genes. Nature 2013; 499(7457): 214–218.
10. Kris M, Johnson B, Berry L et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. J Am Med Assoc 2014; 311(19): 1998–2006.
11. Costa DB, Kobayashi S, Halmos B, et al. Bim mediates EGFR tyrosine kinase inhibitor induced apoptosis in non-small cell lung cancers and is linked to the resistance conferred by secondary EGFR mutations, T790M and the novel L747S. Abstract number LB-61. AACR 2007 meeting. 2007
12. GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. Proc Am Thorac Soc 2009;6(2):201–205.
13. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. J Clin Oncol 2011;29:3574-3579
14. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet Lond Engl. 2016;387:1415–26.
15. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004;304:1497-1500
16. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. Proc Natl Acad Sci U S A2004;101:13306-13311
17. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Inst 2005;97:339-346
18. Al-Kuraya K, Siraj AK, Bavi P, et al. High epidermal growth factor receptor amplification rate but low mutation frequency in Middle East lung cancer population. Hum Pathol 2006;37:453-7.
19. Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: Meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap) Ann Oncol. 2013;24:2371-2376
20. Buttitta F, Barassi F, Fresu G, et al. Mutational analysis of the HER2 gene in lung tumors from Caucasian patients: mutations are mainly present in adenocarcinomas with bronchioloalveolar features. Int J Cancer 2006;119:2586-91
21. Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, et al. Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations. Clin Cancer Res. 2013;19(9):2584-2591.
22. Samuels Y, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. Science. 2004;304(5670):554.
23. Kawano O, Sasaki H, Endo K, et al. PIK3CA mutation status in Japanese lung cancer patients. Lung Cancer. 2006;54:209-215
24. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small cell lung cancers into routine clinical practice. Ann Oncol. 2011;22(12):2616-2624.
25. Ekinci S, Ilgin-Ruhi H, Dogan M, et al. Molecular spectrum of PIK3CA gene mutations in patients with nonsmall-cell lung cancer in Turkey. Genet Test Mol Biomarkers. 2015;19:353-8.