



Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarda C-Kit (CD117) Ekspresyonu

C-Kit (CD117) Expression in Patients with Small Cell Lung Cancer

Ayşe Gözkaman, Yıldız Okuturlar, Özkan Kanat*, Meral Günaldı**, Sibel Ocak Serin, Özlem Saraydaroğlu***, A. Baki Kumbasar****, Türkan Evrensel*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

***Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

****Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Tirozin kinaz reseptörü c-kit ve ligandı olan Stem Cell Faktörü (SCF) çoğu küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hücre dizilerinde birlikte ekspres olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, KHAK'da CD117 (c-kit) ekspresyonunun sıklığını ve prognostik marker olarak rolünü araştırmaktır.

Yöntemler: KHAK tanısı olan olguların demografik ve klinik verileri kaydedildi. Parafine yatırılmış doku örneklerinin c-kit ekspresyonu, immünohistokimyasal olarak incelendi. Seksen yedi olgunun immün boyanma sonuçları sağkalım ve diğer klinik parametreleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 87 olgunun yaş ortalaması 51,1±9,9 yıl idi. Olguların 39'u (%44,8) sınırlı hastalık (SH) ve 48'i (%55,2) yaygın hastalık (YH) evresinde idi. Seksen yedi olgunun 21'inde (%24,1) c-kit ekspresyonu pozitif bulundu. C-kit pozitif olguların ortalama sağkalım süresi 10,2 ay (CI=5,7-14,7), c-kit negatif olgular da ise 14,7 ay (CI=10,7-18,6) olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı saptanmadı (p=0,264).

Sonuç: KHAK'da yeni prognostik markerlara ve daha etkili tedavi rejimlerine ihtiyaç vardır. Bizim sonuçlarımız gelecekte KHAK'da c-kit inhibitörlerinin araştırılacağı klinik çalışmalara ışık tutabilir. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 67-71)

Anahtar Sözcükler: C-kit, küçük hücreli akciğer kanseri, sağkalım

Abstract

Aim: The tyrosine-kinase receptor c-kit and its ligand stem cell factor (SCF) are coexpressed in many small cell lung cancer (SCLC) cell lines. The aim of this study was to search the role of CD117 (c-kit) overexpression as a prognostic marker in SCLC.

Methods: Demographic and clinical data of patients with SCLC was registered. C-kit overexpression was evaluated using immunohistochemistry performed in paraffin-embedded specimens. Immunostaining data of 87 patients were correlated with survival and other relevant clinical parameters.

Results: The mean age of the patients was 57.1±9.9 years. Thirty-nine patients (44.8%) had limited disease and 48 patients (55.2%) had extensive disease. C-kit (+) expression was observed in 24.1% of 87 patients. The mean survival time for c-kit (+) patients was 10.2 (CI=5.7-14.7) months as compared with the c-kit (-) population in whom the survival was 14.7 (CI=10.7-18.6) months. The difference in survival time between c-kit (+) and (-) patients was not statistically significant (p=0.264).

Conclusion: New prognostic markers and more effective treatment regimens are needed for SCLC. Our findings may provide an insight to future clinical trials searching c-kit inhibitors in SCLC. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 67-71)

Key Words: C-kit, small cell lung cancer, survival

Giriş

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanseri olguları içinde erkeklerde %10-20, kadınlarda %10-30 arasında görülmektedir (1). Hızlı seyri, erken dönemde hematojen ve lenfatik yayılım göstermesi, kemoterapiye (KT) başlangıçta hızlı yanıt vermesi gibi özellikleri ile diğer akciğer kanseri alt tiplerinden ayrı bir grup olarak değerlendirilir. Yalnızca cerrahi ve radyoterapi ile kür sağlanması mümkün değildir. Tedavi edilmeden bırakılırsa mortal seyreden bir hastalıktır (2). KHAK'da prognozu etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış, özellikle hastalığın evresi, performans statüsü yaş, cinsiyet, metastaz sayısı, kilo kaybı olması, laktat dehidrogenaz (LDH), alkalin fosfataz (ALP), albumin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve sodyum düzeylerinin prognoza etkili olduğu saptanmıştır. Son yıllarda moleküler düzeyde yapılan prognostik faktör araştırma çalışmaları artmıştır. Akciğer kanserinin moleküler biyolojisinin son yıllarda daha iyi anlaşılması ile hedefe yönelik yeni tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Bugün hedefe yönelik tedavilerin en popülerlerinden biri tirozinkinaz inhibitörleridir.

Hücre yüzey antijeni olan CD117 (c-kit) 145 kD moleküler ağırlığında olan bir proto-onkogendir, plazma membranında bulunan bir reseptör tirozin kinazdır ve tek zincirli tip 1 glikoprotein yapıda olup 976 aminoasitten oluşur. 1990'ların başında stem cell faktörünün (SCF) c-kit ligandı oluşu keşfedilmiştir (3). C-kit ve SCF'nin birlikte çeşitli hematolojik ve non-hematolojik malignitelerde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmuştur (4,5). Kit'in kinaz aktivitesinin mast hücreli lösemi (mastositoz), germ hücreli tümörler, gastrointestinal stromal tümörler (GIST), akut myeloblastik lösemi, nöroblastoma, melanom, over ve meme kanseri ile KHAK gibi tümörlerin patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (6).

KHAK tümör örneklerinde yapılan çalışmalarda c-kit veligandı SCF'nin %70 oranında ekspresye edildiği gösterilmiştir (7).

Bu sonuçlar KHAK'ın otokrin büyüme regülasyonunda c-kit ekspresyonunun rol oynadığını düşündürmüştür. KHAK'ta c-kit ekspresyonunun araştırıldığı çalışmaların çoğu hücre kültür ve hayvan modellerindeki DNA analizine dayanmaktadır (7,8). Çalışmamızın amacı KHAK olgularında, c-kit ekspresyonunu immünohistokimyasal (İHK) olarak belirlemek ve c-kit ekspresyonu ile KHAK ilişkisini ve sağkalıma olan etkisini araştırmaktır.

Yöntemler

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda KHAK tanısı alan 162 olgu retrospektif olarak incelendi ve histolojik preparatlarında İHK boyalar için uygun olan 87 örnek çalışmaya alındı. Patolojik inceleme öncesi kemoterapi tedavisi uygulanmış olan olgular,

takipleri yetersiz olan, biyopsi veya ameliyat örneklerine ulaşılamayan, kanser dışı nedenlerden ölen ve daha öncesine ait malignite hikayesi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

İmmünohistokimyasal İnceleme

Preperatlardaki ksilenle deparafinize edilen doku kesitlerine, alkolle dehidrate edildikten sonra c-kit İHK boya çalışması, Streptoavidin-Biotin tekniği kullanılarak uygulandı. Tümoral dokuda %10'dan fazla hücrede c-kit antikoru ile sitoplazmik veya membranöz boyanma pozitif olarak değerlendirildi.

C-kit immünoaktivitesinin değerlendirilmesi için tüm kesit yüzeyi, Olympus BX50 marka ışık mikroskopunda, 200 ve 400'lük büyütmede sistematik olarak tarandı. Tümör hücrelerinde %10'un üzerinde sitoplazmik veya membranöz boyanma gösterenler c-kit pozitif, %10'un altında boyanma gösteren kesitler ise c-kit negatif olarak kabul edildi. Pozitif kontrol için gerekli örnekler, c-kit ekspresyonu gösterdiği önceden saptanmış olan GİST kesitlerinden elde edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizlerde; ortalamalar için T-test ve Tek yönlü varyans analizi; parametrik testler için gerekli varsayımların karşılanamadığı durumlarda Mann-Whitney U test kullanıldı. Oranlar için Pearson ki-kare, Fisher ki-kare testleri kullanıldı. Ortalama yaşam süresine, bağımsız değişkenlerin prognostik etkisini araştırmak için multivariate (çok değişkenli) cox regresyon analizi yapıldı. Anlamli bulunan değişkenlerin sağkalımla ilişkisini göstermek amacıyla Kaplan-meier testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS for Windows versiyon 10.0 modülünde yapıldı.

Bulgular

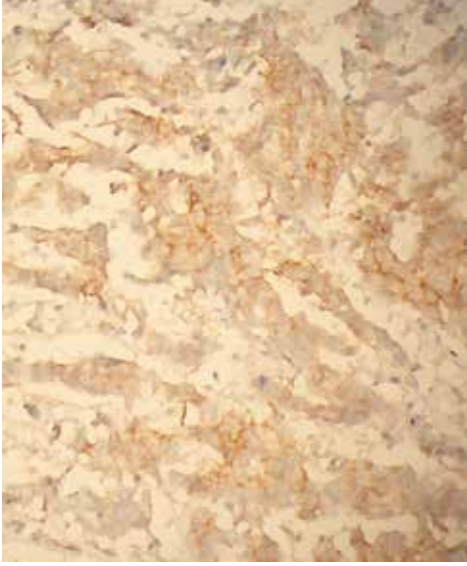
Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hastalık yaygınlığı, evre, tümör boyutu (T), lenf nodu tutlumu (N), metastaz varlığı, LDH düzeyi değerleri Tablo 1'de gösterildi.

C-kit ekspresyonu açısından değerlendirilen dokulardaki örneklerin 76'sı (%87,3) primer hastalık bölgesinden, 11'i (%12,6) metastazlardan (kranial, karaciğer, yumuşak doku, laminektomi) elde edildi.

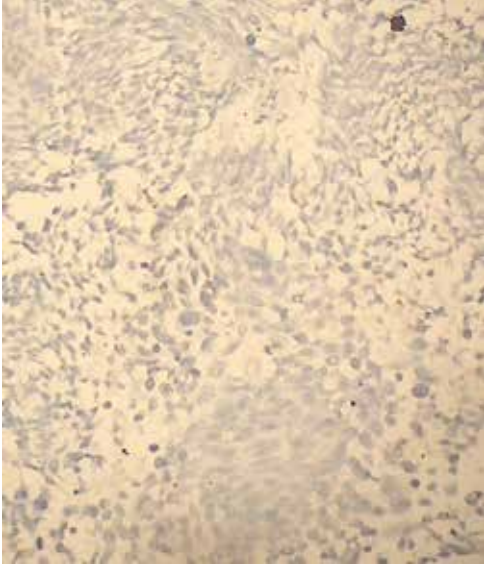
Olgularımızın yaş ortalaması 57,1±9,9 (33-77) yıl olarak saptandı. Olguların 80'i (%92) erkek, 7'si (%8) kadındı.

Seksen yedi olgunun 62'sinde (%71,3) ilk tedavi rejiminin KT olduğu saptandı. Ayrıca ilk tedavi olarak 5 (%5,7) olguya akciğer operasyonu (lobektomi vb.), 5 (%5,7) olguya metastaz rezeksiyonu, 12 (%13,8) olguya radyoterapi ve 3 (%3,4) olguya ise sadece destek tedavisinin uygulanmış olduğu tespit edildi. Hastaların kemoterapi yanıtına göre dağılımı Tablo 2'de gösterildi.

Olgular ilk başvuru anında saptanan metastaz yerleri açısından değerlendirildiğinde, 39 (%44,2) olguda tanı anında uzak metastaz saptanmadığı, 7 (%8,1) olguda



Resim 1. Pozitif c-kit ekspresyonu gösteren tümöral doku örneği (neoplastik hücrelerde kahverengi renkte sitoplazmik ve membranöz boyanma (x400 büyütme)



Resim 2. C-kit negatif doku örneği (x200 büyütme)

beyin metastazı, 8 (%9,3) olguda karaciğer metastazı, 2 (%2,3) olguda kemik metastazı, 2 (%2,3) olguda sürrenal metastaz, 25 (%29,1) olguda multipl metastaz (karaciğer, sürrenal, kemik, kranial vb.), 2 (%2,3) olguda karşı akciğer metastazı ve 2 (%2,3) olguda diğer bölgelerde metastaz olduğu saptandı.

İlk seçim kemoterapi uygulanmış olan 82 olgunun 27'sinin (%32,9) ikinci seçenek kemoterapi almış olduğu görüldü. Ortalama ikinci seçim kemoterapi siklus sayısı 3,9'du.

Tablo 1. Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastaların özellikleri

Olgu sayısı	(n)	%	Değerlendirilemeyen olgu sayısı
Erkek cinsiyet	80	92	
Sigara	82	94,3	2
Yaş (ortalama + SD)	57,1±9,9		
LDH (U/L) (Ortalama + SD)	688,3±538,5		22
Hb (g/dL) (Ortalama + SD)	12,2±1,7		7
Hastalık yaygınlığı	(n)	%	
Sınırlı hastalık	39	44,8	
Yaygın hastalık	48	55,2	
Evre	(n)	%	1
1	2	2,3	
3	36	41,9	
4	48	55,8	
Tümör	(n)	%	1
T0	1	1	
T1	6	7	
T2	17	20	
T3	10	12	
T4	52	60	
Nod	(n)	%	14
N0	13	18	
N1	5	7	
N2	42	58	
N3	13	18	
Metastaz	(n)	%	
M0	39	44,8	
M1	48	55,2	
SD: standart değerlendirme			

C-kit İmmünboyanma Sonuçları

Tümör hücrelerinin en az %10'unda membranöz ve sitoplazmik boyanma, İHK olarak pozitif kabul edildi. C-kit pozitif boyanan olgumuz Resim 1'de, c-kit negatif olgumuzun İHK boyanma örneği Resim 2'de gösterildi. C-kit ile pozitif boyanma, 87 olgunun 21'inde (%24,1) saptandı. Tüm

Tablo 2. Hastaların kemoterapi yanıtına göre dağılımı

Yanıt Durumu	n	%
Tam cevap	20	35
Kısmi cevap	16	28
Stabil hastalık	7	8,5
Progresyon	14	2
Değerlendirilemeyen	25	%27,60

Tablo 3. C-kit ekspresyonu ile olguların karakteristik özellikleri arasındaki ilişki

	C-kit ekspresyonu		p
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
Hastalık yaygınlık derecesi			0,459
Sınırlı hastalık	28 (72)	11 (28)	
Yaygın hastalık	38 (79)	10 (21)	
Cins			0,535
Erkek	61 (76)	19 (24)	
Kadın	5 (71)	2 (29)	
Yaş			0,673
<70 yaş	60 (76)	19 (24)	
>70 yaş	6 (75)	2 (25)	
Kemoterapi cevabı			0,465
Var	35 (74)	11 (26)	
Yok	9 (82)	2 (18)	
T stage			0,439
T0-2	16 (60)	8 (30)	
T3-4	49 (65)	13 (35)	

Tablo 4. Küçük hücreli akciğer kanseri Cox regresyon analizi ile sağkalım üzerine etkili faktörler

	p
Hastalığın yaygınlık derecesi	0,042
Serum LDH düzeyi (IU/L)	0,018
Tümör boyutu (T) evresi	0,007
Kemoterapiye başlangıç yanıtı	0,049

olguların %75,9'unda (n=66) c-kit ekspresyonu saptanmadı. Olguların hiçbirinde nükleer boyanma gözlenmedi.

İncelenen dokular, yaklaşık 10 yıllık parafin bloklardan elde edildi. Ortalama blok yılından (4,1 yıl) daha eski ve daha yeni olan bloklar, c-kit ekspresyonu açısından karşılaştırıldı. Eski ve yeni bloklar arasında anlamlı fark bulunmadı (pearson ki kare testi, p=0,702).

C-kit ekspresyonu negatif olguların yaş ortalaması 57,0±9,8 yıl, pozitif olguların yaş ortalaması 57,6±10,2 yıl olarak bulundu. Yetmiş yaşın altındaki olguların %76'sında ve 70 yaş üzeri olguların %75'inde c-kit ekspresyonu negatif olarak bulundu. C-kit ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,673).

Kadın olguların %29'unun, erkeklerin %24'ünün c-kit ekspresyonu gösterdiği saptandı. Cinsiyet ile c-kit ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,535).

Evrelendirme ile c-kit ilişkisi değerlendirildiğinde; sınırlı hastalık evresindeki olguların %28'inde, yaygın hastalık evresinde olan olguların %20,8'inde c-kit ekspresyonu pozitif olarak bulundu. Evre ile c-kit arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,459).

Kemoterapiye tam veya kısmi yanıt gösteren ve stabil kalan olgular ile ilerleme gösteren toplam 57 olgu, c-kit ekspresyonu açısından karşılaştırıldı. Tam, kısmi yanıt sağlanan veya stabil kalan olgularda c-kit ekspresyon sıklığı %26 ve progresyon gösteren olgularda c-kit ekspresyon sıklığı %18 olarak bulundu. Aralarında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (p=0,465).

TNM evrelemesine göre T0-2 evresinde bulunan 24 olguda, c-kit ekspresyon sıklığı %30 ve T3-4 evresinde olan 62 olguda c-kit pozitifliği %35 oranında bulundu. T evresi ile c-kit ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,439). C-kit ekspresyonu ile olguların karakteristik özellikleri arasındaki ilişki Tablo 3'de gösterildi.

Seksen yedi olgunun ortalama genel sağkalım süresi 13,7±1,5 ay, hastaliksız sağ kalım süresi 9,2±0,9 ay olarak saptandı. Analiz edilen parametreler arasında sağkalım üzerine etkili faktörlerin; hastalığın yaygınlık derecesi, tümörün evresi, serum LDH düzeyi ve kemoterapiye başlangıç yanıtı olduğu bulundu (Cox regresyon analizi ile) (Tablo 4). C-kit ekspresyon özelliğinin olguların sağkalım sürelerini etkilemediği saptandı (p=0,264).

Tartışma

C-kit bir büyüme faktörü olan SCF'nin glikoprotein yapısında olan reseptörüdür. SCF'nin çeşitli hematopoetik hücre dizinlerinin proliferasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (9). Ayrıca KHAK hücre dizinlerinde c-kit reseptörü ve SCF için mRNA eksprese edildiği saptanmış ve bu genetik materyallerin, tümör hücresinin sağkalım ve büyümesinde otokrin büyüme halkası oluşturduğu düşünülmüştür (10). Yapılan çalışmalarda KHAK'da c-kit ekspresyonu değerlendirilmiş, ekspresyon oranları ve olguların klinikleri üzerindeki etkisinin değişken olduğu saptanmıştır.

C-kit pozitifliğini tümör hücrelerinin en az %5'inde boyanma olması olarak kabul edilen bir çalışmada, c-kit ekspresyonu %83,3 olarak bulunmuştur (11). Boyanma oranı bizim çalışmamızda %10 olarak kabul edildi ve c-kit ekspresyon sıklığı %24,1 olarak saptanmıştır.

Taze tümör dokularında yapılan çalışmalarda c-kit ekspresyon oranı %60 ve %81 olarak tespit edilmiştir (7,12).

Bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak hücre dizileri veya taze tümör örnekleri kullanılmış ve özellikle kit genetik materyali araştırılmıştır. Biyopsi örneklerinde yapılan çalışmalarda ise c-kit ekspresyon sıklığı %53,3 veya %37 olarak rapor edilmiştir (13,14). Bizim çalışmamızda ise KHAK'lı hastaların c-kit ekspresyonu parafin bloklarda %24,1 olarak bulunmuştur.

KHAK'da İHK olarak c-kit ekspresyon sıklığının parafin bloklarda araştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Ancak hepsinin ortak özelliği KHAK'lı hücre dizilerinde ve taze tümör dokularında yapılmış olan çalışmalarda saptanan c-kit ekspresyonunun daha düşük oranda bulunmasıdır.

KHAK'lı yaygın hastalık evreli hastalarda araştırılan bir çalışmada c-kit ekspresyonu %27,9 olarak bulunmuştur (15). Bu sonuçlar bizim sonuçlarımıza yakın olmakla birlikte bizim çalışmamızda hem yaygın hastalık hem de sınırlı hastalık evreli hastalarda c-kit ekspresyonu bakılmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da KHAK'da c-kit ekspresyonunun prognostik önemi olmadığı saptanmıştır. C-kit ekspresyonunun prognostik önemini olmadığını gösteren başka bir çalışmada c-kit ekspresyon sıklığı %51 bulunmuştur (16).

C-kit ekspresyonunun kötü prognostik özellik olduğunu bildiren bir çalışmada, c-kit ekspresyon sıklığı, kemoterapiye başlangıç cevabı ve hastalık evresinin prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (14).

KHAK için diğer prognostik faktörlere bakıldığında, serum LDH düzeyindeki düşüklüğün iyi prognostik özellik olduğu, performans durumu, lezyonların lokal yaygınlığı, radyoterapi ve evreleme işlemlerinin tamamlanmasındaki geçen sürenin bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (17,18). Bizim çalışmamızdaki prognostik faktörlerin ise serum LDH düzeyi, hastalığın yaygınlığı, tümörün T evresi ve ilk seçim kemoterapiyle sağlanan başlangıç yanıtının olduğu görülmektedir.

Sağkalım süresi ile c-kit ekspresyonunun karşılaştırıldığında, c-kit (+) olguların sağ kalım süreleri 6 ay, c-kit (-) olguların 31 ay olduğu ve c-kit (-) olguların sağkalım süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Ayrıca multivariate analizlerde c-kit ekspresyonu ile sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (13). Bu çalışmada ise c-kit (+) hastalarda ortalama sağkalım süresi 10,2 ay, c-kit (-) olgularda 14,7 ay bulundu. Multivariate istatistiksel analizlerde sağkalım sürelerine etki eden faktörler araştırılarak, c-kit ekspresyonunun prognostik rolünün olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak; diğer çalışmalarla uyumlu olarak, KHAK'da c-kit ekspresyonunun prognostik faktörlere ve sağkalım süresine olan etkisi gösterilememekle birlikte, hedefe yönelik tedavi olarak c-kit inhibitörlerinin KHAK tedavisinde etkili olup olmayacağını değerlendirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999 [see comments]. *CA Cancer J Clin.* 1999;49:8-31, 1 the above reports in MacintoshPCUNIX TextH.
2. Chan BA, Coward JI. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2013;5:565-78.
3. Witte O. Steel locus defines new multipotent growth factor. *Cell* 1990;63:5-6.
4. Ikeda H, Kanakura Y, Tamaki T, et al. Expression and functional role of the proto-oncogene c-kit in acute myeloblastic leukemia cells. *Blood* 1991;78:2962-8.
5. Pietsch T, Kyas U, Steffens U, et al. Effects of human stem cell factor (c-kit ligand) on proliferation of myeloid leukemia cells: heterogeneity in response and synergy with other hematopoietic growth factors. *Blood* 1992;80:1199-206.
6. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002;20:1692-703.
7. Hibi K, Takahashi T, Sekido Y, et al. Coexpression of the stem cell factor and the c-kit genes in small-cell lung cancer. *Oncogene* 1991;6:2291-6.
8. Rygaard K, Nakamura T, Spang-Thomsen M. Expression of the proto-oncogenes c-met and c-kit and their ligands, hepatocyte growth factor/scatter factor and stem cell factor, in SCLC cell lines and xenografts. *Br J Cancer* 1993;67:37-46.
9. Vose JM, Armitage JO. Clinical applications of hematopoietic growth factors [see comments]. *J Clin Oncol* 1995;13:1023-35.
10. Sekido Y, Takahashi T, Ueda R, et al. Recombinant human stem cell factor mediates chemotaxis of small-cell lung cancer cell lines aberrantly expressing the c-kit protooncogene. *Cancer Res* 1993;53:1709-14.
11. Lu HY, Zhang G, Cheng QY, et al. Expression and mutation of the c-kit gene and correlation with prognosis of small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2012;4:89-93.
12. Sekido Y, Obata Y, Ueda R, et al. Preferential expression of c-kit protooncogene transcripts in small cell lung cancer. *Cancer Res* 1991;51:2416-9.
13. Naeem M, Dahiya M, Clark JI, Creech SD, Alkan S. Analysis of c-kit protein expression in small-cell lung carcinoma and its implication for prognosis. *Hum Pathol* 2002;33:1182-7.
14. Micke P, Basrai M, Faldum A, et al. Characterization of c-kit expression in small cell lung cancer: prognostic and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2003;9:188-94.
15. Potti A, Moazzam N, Ramar K, Hanekom DS, Kargas S, Koch M. CD117 (c-KIT) overexpression in patients with extensive-stage small-cell lung carcinoma. *Ann Oncol* 2003;14:894-7.
16. Blackhall FH, Pintilie M, Michael M, et al. Expression and prognostic significance of kit, protein kinase B, and mitogen-activated protein kinase in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:2241-7.
17. Kelbel C, Omid S, Westermeier T, Lorenz J. Prognostic factors of small-cell bronchial carcinoma. *Pneumologie* 1994;48:475-80.
18. Remiszewski P, Roszkowski-Sliz K, Wiatr E, et al. Prognosis in limited disease (LD) small cell lung cancer (SCLC) patients according to status performance, local extension of lesions, type of treatment and the completeness of staging. *Pneumonol i Alergol Pol organ Pol Tow Ftyzjopneumonologicznego, Pol Tow Alergol i Inst Gruzlicy i Chor Pluc* 2003;71:139-47.