

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ  
HASTALARDA SERUM TNF-ALFA, IL-6, IL1Ra  
DÜZEYLERİNİN VE CTLA-4 GEN POLİMORFİZMİNİN  
TEDAVİ YANITI, PROGRESYONSUZ SAĞKALIM VE TÜM  
SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MURAT YİĞİT**

**TEZ DANIŐMANI**

**DOÇ. DR. ARZU YAREN**

## DENİZLİ-2012

Doç. Dr. Arzu Yaren danışmanlığında Dr. Murat Yiğit tarafından yapılan “Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda Serum Tnf- $\alpha$ , IL-6, IL1Ra Düzeyleri ve Ctl $\alpha$ -4 Gen Polimorfizminin Tedavi Yanıtı, Progresyonsuz Sağkalım ve Tüm Sağkalım İle İlişkisi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir

BAŞKAN

Doç. Dr. Arzu YAREN



ÜYE

Doç. Dr. Hakan İsmail SARI



ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Gamze GÖKÖZ DOĞU



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.



Prof. Dr. Mustafa KILIÇ  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

## TEŞEKKÜR

Dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri olan engin klinik bilgilerinden ve mesleki etik anlayışlarından faydalandığım, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım; öncelikle göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli tez hocam Doç.Dr.Arzu Yaren'e olmak üzere İç Hastalıkları ABD Başkanı Prof. Dr. Ali Keskin'e ve ayrı ayrı tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmaktan keyif aldığım, birlikte çok güzel günler geçirdiğim ve ilerde de hep görüşmeyi arzuladığım değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve her zaman desteklerini hissettiğim aileme, sonsuz sabrı ve sevgisiyle hep yanımda olan Bilge'me sonsuz teşekkürler.

Dr. Murat Yiğit

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>GİRİŞ</b>	1
<b>GENEL BİLGİLER</b>	4
<b>İNFLAMASYON VE KANSER</b>	4
<b>Tnf-alfa</b>	7
<b>İnterlökin-6</b>	7
<b>İnterlökin 1 reseptör antagonisti</b>	8
<b>Ctla-4 gen polimorfizmi</b>	9
<b>AKCİĞER KANSERİ</b>	10
<b>Epidemiyoloji</b>	10
<b>Tarama ve koruma</b>	12
<b>Prognoztik faktörler ve prediktif biyobelirteçler</b>	13
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	15
<b>OLGULAR</b>	15
<b>BİYOKİMYASAL ANALİZLER</b>	15
<b>İSTATİSTİKSEL ANALİZ</b>	16
<b>BULGULAR</b>	17
<b>HASTALARIN ÖZELLİKLERİ</b>	17
<b>KONTROL GRUBU ÖZELLİKLERİ</b>	18
<b>HASTA VE KONTROL GRUBUNU KARŞILAŞTIRILMASI</b>	18
<b>HASTA VE KONTROL GRUBUNDA CTLA-4 GEN</b>	
<b>POLİMORFİZMİ</b>	20

<b>TNF-alfa, IL-6 VE IL1Ra DÜZEYLERİNİN HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI</b>	<b>20</b>
<b>CTLA ALLEL DAĞILIMI İLE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI</b>	<b>21</b>
<b>PROGRESYON VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER</b>	<b>21</b>
<b>SAĞKALIM ANALİZLERİ</b>	<b>23</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>30</b>
<b>SONUÇLAR</b>	<b>47</b>
<b>ÖZET</b>	<b>50</b>
<b>YABANCI DİL ÖZETİ</b>	<b>51</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>53</b>

## TABLULAR ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo-1</b> Hastaların demografik ve klinik özellikleri	16
<b>Tablo -2</b> Hasta ve kontrol grubunun özellikleri	18
<b>Tablo -3</b> Hasta ve kontrol grubunda CTLA-4 polimorfizmi allel dağılımı ve genotip yüzdesi	19
<b>Tablo -4</b> Cox regresyon analizi ile progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler	21
<b>Tablo -5</b> Cox regresyon analizi ile tüm sağkalıma etki eden faktörler	22
<b>Tablo -6</b> Serum TNF-alfa, IL-6, IL1Ra, CRP ve ferritin bazal ve 3.ay değerleri	22

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil-1</b> Tanı anında kilo kaybına göre progresyonsuz sağkalım eğrisi	23
<b>Şekil-2</b> TNF-alfa düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi	23
<b>Şekil-3</b> IL-6 düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi	24
<b>Şekil-4</b> IL1Ra düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi	24
<b>Şekil-5</b> CTLA gen polimorfizmi allel dağılımına göre progresyonsuz sağkalım eğrisi	25
<b>Şekil-6</b> Albumin düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi	26
<b>Şekil-7</b> CRP düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi	26
<b>Şekil-8</b> TNF-alfa serum düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi	27
<b>Şekil-9</b> IL-6 düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi	27
<b>Şekil-10</b> IL1Ra düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi	28
<b>Şekil-11</b> CTLA allel dağılımına göre göre tüm sağkalım eğrisi	28

**ALT**  
**ADP**  
**AST**  
**CCL**  
**BT**  
**COX**  
**CRP**  
**CTLA**  
**ECAS**  
**EGFR**  
**GM-CSF**  
**GRPR**  
**GTP**  
**Hb**  
**HIF**  
**Hka**  
**ICE**  
**IFN**  
**IL**  
**IL1Ra**  
**sIL-6R**  
**JAK**  
**KHDAK**  
**KLL**  
**KOAH**  
**KT**  
**LDH**  
**MAPK**  
**MDS**  
**MMP**  
**mPFS**  
**mOS**  
**NF-kB**  
**NK**  
**PLT**  
**PNL**  
**ROS**  
**STAT**  
**SNP**  
**SWOG**

## **KISALTMALAR**

Alanin amino transferaz  
Adenozin di fosfat  
Aspartat amino transferaz  
Kemoatraktan protein  
Bilgisayarlı tomografi  
Siklooksijenaz  
C-reaktif protein  
Sitotoksik T-lenfosit antijen  
Avrupa kanser anemi çalışması  
Epidermal büyüme faktörü  
Granulosit makrofaj koloni uyarı faktör  
Gastrin salgılayan peptid reseptör  
Guanin trifosfataz  
Hemoglobin  
Hipoksi duyarlı faktör  
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen  
Interlökin dönüştürücü enzim  
Interferon  
İnterlökin  
İnterlökin 1 reseptör antagonisti  
Çözünür İnterlökin-6 reseptörü  
Janus –kinaz aktivasyonu  
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri  
Kronik lenfositik lösemi  
Kronik obstruktif akciğer hastalığı  
Kemoterapi  
Laktat Dehidrogenaz  
Mitojen aktive protein kinazlar  
Miyelodisplastik Sendrom  
Matriks Metalloproteinaz  
Medyan progresyonsuz sağkalım  
Medyan tüm sağkalım  
Nükleer Faktör kappa B  
Natural killer hücreleri  
Platelet (Trombosit)  
Polimorf Nüveli Lökosit  
Reaktif oksijen radikalleri  
Sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatör  
Tek nükleotid polimorfizmi  
Güneybatı onkoloji grubu



**TACE**

**TNF- $\alpha$**

**VEGF**

**WBC**

Tümör Nekroz Faktör dönüştürücü  
enzim

Tümör Nekroz Faktör -alfa

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Beyaz Kan Hücresi

## GİRİŞ

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan hem erkeklerde hem kadınlarda en sık görülen kanserdir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2010 yılında yaklaşık 221,000 yeni olgu ve 157,000 ölüm saptanmıştır (1). Histolojik olarak, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri olarak iki tipte incelenmektedir. Akciğer kanserinin %85'ini KHDAK oluşturmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrededir ve bu grup hastalarda kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedaviler, tek başına veya kombine olarak uygulanmaktadır. Multimodal tedavilerde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına karşın, akciğer kanserinde prognoz son 20 yıl içinde önemli bir değişiklik göstermemiş, 5 yıllık sağkalım ancak %15'e ulaşabilmiştir. Bu durum, pek çok araştırmacıyı hastalığın genetik, moleküler ve biyolojik özelliklerini ortaya koymaya ve buna göre etkin, hedefe yönelik tedaviler geliştirmeyi amaçlayan çalışmalar yapmaya yöneltmiştir(2).

Kanser etyopatogenezinde pek çok faktörün yer alması, hastalığın biyolojisinin anlaşılması ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi için gereklidir. Etiyopatogenezinde yer alan bir diğer önemli olay inflamasyondur. İnflamasyon ve kanser arasındaki ilişki ilk defa 19. yüzyılda morfolojik gözlemlerden sonra ortaya atılmıştır(3) ve son dönemde giderek artan bir ilgi uyandırmaktadır. İnflamasyon, doğal immun sistemin fiziksel ve iskemik incinme, enfeksiyonlar, toksinler veya travma gibi nedenlerle oluşan akut doku hasarına karşı oluşan yanıt için gerekli fizyolojik bir süreçtir. Tümöre karşı immun yanıt sayesinde tümör baskılanmasında yararlı olabileceği gibi, daha sık olarak belirli koşullarda tümör gelişimini arttırıyor gibi gözükmektedir(4). İnflamasyondan kansere gelişimin detaylarını belirlemek için bu süreçte yer alan anahtar moleküllerin özelleşmiş rollerini araştırmak gerekmektedir. Bu moleküller arasında; interlökinler, tümör nekroz faktor-alfa (TNF-alfa), büyüme ve farklılaşma faktörlerini içeren sitokinler yer almaktadır(5).

İnflamasyonda yer alan moleküllerin en önemlilerinden biri TNF-alfadır. TNF-alfa, hem doku destrüksiyonunda hem de yara iyileşmesinde önemli bir role sahip inflamasyonun esas düzenleyicisidir. İnflamasyon bölgesinde hastalıklı hücrelerin ölümüne neden olurken, fibroblast büyümesini de stimule etmektedir. Tümörü besleyen damarların yıkılımını sağlarken, aynı zamanda tümörün gelişmesinde önemli olan anjiogenik faktörleri de

uyarmaktadır(6). TNF-alfanın, tümör hücrelerinin büyümesinde ve tümörün stroma ile ilişkilerinde, tümör invazyonunda, metastazında katkısının olduğu ve serum TNF-alfa düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Henüz bir tedavi hedefi olarak çalışılmasa da, TNF-alfa blokajını sağlayan ilaçların, kronik inflamatuvar hastalıklarda etkili olması nedeniyle, inflamasyon ilişkili kanserde TNF-alfayı hedef almanın yararlı olabileceği öne sürülmektedir(7).

Interlökin-6(IL-6), Janus kinaz-1(JAK1) sinyal yolağıyla STAT1(signal transducer and activator of transcription 1) ve STAT3(signal transducer and activator of transcription 3) proteinlerinin fosforilasyonuna neden olur. STAT3 molekülü, IL-6'nın sinyal iletiminde daha baskın bir role sahiptir. STAT3'ün malign hücre gelişimi ve çoğalması ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. STAT1 ise tam tersine tümör büyümesini engellemektedir(8). IL-6'nın hedef aldığı genlerin çoğu hücre progresyonu ve apoptoz baskılanmasında yer almaktadır, bu nedenle IL-6 tümör gelişiminde önemli bir role sahiptir. IL-6 üretiminde bozuklukların otoimmün hastalıklar ve kanser gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde yer aldığı düşünülmektedir(8).

İnterlökin-1(IL-1) ailesi; IL-1 alfa, IL-1-beta ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) gibi proinflamatuvar ve immunoreglatuar sitokinleri içermektedir(9). IL-1 reseptör antagonisti,IL-1 alfa ve IL-1 beta ile homoloji gösteren bir moleküldür ve yarışmalı olarak biyolojik etkinlik göstermeden IL-1 reseptörlerine bağlanır(10). IL-1, tümör büyümesi ve metastaz üzerinde tümör lehine artırıcı etki göstermektedir. IL-1Ra'nın ise, kanser hücre serilerinde IL-1 alfa ve IL-6 sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle, IL-1Ra'nın IL-1'in etkilerini inhibe ederek tümör tedavisinde yer alabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, IL-1Ra'nın metastazları ve tümör proliferasyonunu azalttığı, ayrıca vasküler endotelial faktör (VEGF) ve interleukin-8(IL-8) gibi angiogenik faktörlerin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir(11).

Tümör hücresine karşı oluşturulan immünitede T hücre aktivasyonun önemli olduğu bilinmektedir. Etkili bir T hücre yanıtı,antijen sunan hücre üzerinde birlikte çalıştığı reseptör ve ligandı arasındaki ilişkiyle sağlanabilmektedir. İmmün sistemin aktivasyon seviyesini belirleyen,aktive edici ve inhibe edici sinyaller arasındaki dengedir. Sitotoksik T-lenfosit antijen-4(Cytotoxic T-Lymphocyte antigen-4=CTLA-4) T-hücre aktivasyonunu azaltan aktive T hücrelerden salınan bir moleküldür(12). CTLA-4 molekülündeki genetik defektlerin hayvan modellerinde fatal otoimmün ve lenfoproliferatif hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir(13).

Özellikle, CTLA-4 49 A>G gen polimorfizmi, CTLA-4'ün T hücre aktivasyonu üzerindeki negatif etkisini arttırmaktadır ve bu durumun tümöre karşı gerçekleşen T hücre yanıtını baskılayıp kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir(14).

Çalışmamızda, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda serum TNF-alfa, IL-6 ve IL-1Ra düzeylerinin ve CTLA 49A>G gen polimorfizminin klinikopatolojik parametreler, tedavi yanıtı, progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalımla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### İNFLAMASYON VE KANSER

İnflamasyon doğal immun sistemin fiziksel ve iskemik incinme, infeksiyonlar, toksinler veya travma gibi nedenlerle oluşan akut doku hasarına yanıtı için gerekli fizyolojik bir süreçtir. İlk defa 1863 yılında Rudolf Virchow, tümör stromasında inflamatuvar hücrelerin artmış olduğunu gözlemleyip, tümör ile inflamasyon arasında bir ilişkinin olduğunu öne sürmüştür(15). İnflamasyon tümöre karşı immun cevap sayesinde tümör baskılanmasında yararlı olabilmektedir; ancak belirli koşullarda inflamasyonun tümör gelişimini arttırdığı da tespit edilmiştir(4). İnflamasyonun erken dönemlerinde, dokudaki makrofajlar ve mast hücreleri tarafından üretilen moleküller, nötrofilleri inflamasyon bölgesine yönlendirmektedir (15). İnflamasyon ilerledikçe lökositler, lenfositler ve diğer antiinflamatuvar hücreler aktive olmakta ve bu hücreler büyüme faktörleri, sitokin ve kemokinlerin oluşturduğu bir ağ ile inflame dokunun uyarılmasını sağlamaktadır. Akut bir inflamasyonun tümörden korunmaya veya tümöre karşı bir immün cevaba neden olduğu, diğer taraftan kronik ve yavaş ilerleyen bir inflamasyonun tümör başlangıcı ve progresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kronik inflamasyonda, doku hasarının tamiri için üretilen büyüme faktörleri ve anjiogenik moleküller kanser hücrelerinin yaşamasına, implantasyonuna ve büyümesine yol açabilmektedir(16).

Kanserlerin sadece küçük bir kısmının germline mutasyonlar nedeni ile ortaya çıktığı, %90 gibi büyük bir kısmının ise somatik mutasyonlar ve çevresel faktörlere bağlı olduğu bilinmektedir(17). Aslında kronik inflamasyonun mutasyonel olaylar içinde endojen bir kaynak olduğu düşünülmektedir. Tüm kanserlerin yaklaşık %20'si kronik infeksiyonlara, %30'u tütün kullanımına ve inhale kimyasallara (silika ve asbest gibi), %35'i diet ile ilişkili faktörlere bağlıdır. Kansere neden olan çoğu çevresel faktöründe kronik inflamasyonun bazı formlarıyla bağlantılı olduğu bilinmektedir(17).

İnflamasyonla neoplastik dönüşüm arasında çok sayıda epidemiyolojik gözlem mevcuttur. Helicobacter pylori kolonizasyonu ile gastrik adenokarsinom ilişkisi(18), hepatit virusleriyle hepatokarsinom gelişimi(19), kronik inflamatuvar barsak hastalığında kolon kanseri gelişimi(20), sistit ile mesane kanseri(21) gelişimi bu dönüşümün gözlemlendiği ve inflamasyon kanser ilişkisinin daha net ortaya konulduğu örneklerden bazılarıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda, antiinflamatuvar siklooksijenaz(COX) inhibitörlerinin kronik kullanımının kolon ve meme kanserinin görülme sıklığını azaltması, inflamatuvar sürecin karsinogenezdeki rolünü güçlendirmektedir(22,23).

Kronik inflamasyondan akciğer kanseri gelişimine kadar oluşan süreçte, ardı ardına gelen pek çok mutasyonun yer aldığı bilinmektedir(24). İnflamasyonun akciğer patogenezindeki rolünün tam anlaşılabilmesi için, tümör mikroçevresinin ve inflamasyon yollarının ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir(24). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve akciğer kanseri arasındaki nedensel ilişki tam olarak anlaşılmasa da, güncel çalışmalarda kronik inflamasyonunun hem KOAH'da hem de akciğer kanserinde önemli bir role sahip olduğu görülmüştür. Bu mekanizmalardan en önemlileri, immün sistemde dengesizlik, anormal nükleer faktör kapa B aktivasyonu, epitelyal mezenşimal dönüşüm, değişmiş adezyon sinyal yolları ve ekstrasellüler matriks degradasyon sinyalleridir(25).

Sigara dumanında yer alan  $10^{14}$  oksidan/serbest radikal ve 4700 reaktif kimyasal bileşik, direkt mukozal hasara neden olmakla birlikte, inflamasyonu tetikleyerek KOAH ve akciğer kanserine yol açmaktadır(25). Makrofajlar, nötrofiller ve lenfositler displastik hücrelerin eradikasyonunu sağlamaktadır ancak artan inflamasyon KOAH gelişimini arttırmaktadır. Sürekli devam eden akciğer doku hasarı ve kronik inflamasyonun sebep olduğu tamir süreci, potansiyel genetik bozukluğu ve epitelyal mezenşimal dönüşümü arttırmakta, böylece akciğer karsinogenezinde yer almaktadır(25). Bu görüşü destekler yeni bir gözlemde, KOAH hastalarında antiinflamatuvar özellikteki inhale kortikosteroidlerin kullanılmasının akciğer kanseri insidansında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir(26).

Sigara kullanımından bağımsız olarak tüberküloz, amfizem ve kronik bronşitte akciğer kanseri gelişim riskini arttırmaktadır. Bu hastalıklarda, ortak mekanizmanın inflamasyon artışı olduğu öne sürülmektedir(27). Sitokinler, inflamatuvar süreçle yer alan sinyal molekülleridir. İnflamasyonun derecesine göre sitokin paterni de değişmektedir; IL-1-alfa, IL-2, interferon beta (IFN-beta), interferon gama (IFN-gama), TNF-alfa, IL-6, IL-8 ve granulosit makrofaj koloni uyarı faktör (GM-CSF) inflamasyonun başlamasında ve idamesinde rol aldıklarından proinflamatuvar sitokinler olarak sayılmaktadırlar. IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 esas olarak inflamasyonun sonlandırılmasından yer almakta ve antiinflamatuvar sitokinler olarak bilinmektedirler(28). TNF-alfa, IL-6 ve IL-1 inflamasyon ve kanser arasındaki ilişkinin ortaya konmasında en çok üzerinde durulan sitokinlerdir ve bu sitokinlere yönelik tedaviler çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır(28).

Sigara dumanında çok sayıda kimyasal bulunmaktadır ve bu kimyasalların sitotoksik, mutasyon yapıcı, kanser öncüsü ve antijenik özellikleri bulunmaktadır(29). Sigarada bulunan tütün yanma sonucu gaz ve partikül haline gelmektedir. Sigara bileşenlerinden daha toksik olanları partikül halinde bulunanlarıdır(30). Çeşitli sistemik kronik hastalıklar sigara

içerisinde bulunan kimyasallara sürekli maruziyet sonucunda gelişmektedir. Sigara kullananlarda alerjik hava yolu hastalığı nedeniyle infeksiyonlara yatkınlık gelişebilmektedir(31). Çalışmalarda sigara dumanının hem hücre sel hem de humoral immunitiyi etkilediği saptanmıştır(31).

Kronik asbest maruziyeti sonucunda hastalarda pulmoner fibrozis, mezotelyoma ve akciğer kanseri gelişebilmektedir(32). Asbestin neden olduğu akciğer hastalıklarında, hem hastalarda hem de hayvan deneylerinde inflamasyona sık rastlanmaktadır. Asbestin neden olduğu inflamasyonda reaktif oksijen radikalleri(reactive oxygen species=ROS), sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve inflamasyon öncüsü faktörler kronik bir inflamasyona neden olmaktadır. Ayrıca, bu faktörler mitojen aktive protein kinazlar (MAPK) ve çeşitli transkripsiyon faktörlerini de uyarmaktadır(33). Asbest lifleri ROS ve nükleer faktör kappa B aracılığıyla makrofajlardan inflamatuvar bir sitokin olan TNF-alfa salınımına yol açmaktadır (34). Ayrıca asbest maruziyeti inflamasyonun diğer önemli sitokinleri olan IL-6 ve IL-1 üretimini de arttırmaktadır. IL-6'ın fibroblast proliferasyonuna neden olup fibrosise neden olduğu belirlenmiştir(35). Deneysel çalışmalarda TNF ve IL-1 reseptör antagonistine yönelik antikörlerin kullanımının asbestin neden olduğu fibrozisi yavaşlattığı izlenmiştir(36,37).

Tüberküloz ile akciğer kanseri ilişkisini açıklayan çeşitli hipotezler mevcuttur. Tüberkülozda artan TNF-alfa, IL1 beta gibi sitokin üretiminin anormal hücre çoğalmasına ve büyümesine yol açtığı düşünülmektedir(38). Oluşan skar dokusunun kanser öncüsü bir lezyon olabileceği belirtilmektedir(39). Mycobacterium tuberculosis'in uzun süre vücutta kalması ve granülom oluşturabilmesi için inflamatuvar mekanizmalar önemli rol oynamaktadır. Tüberküloz infeksiyonu makrofajlardan TNF, interferon(IFN) ve ROS salımına yol açmaktadır. Özellikle TNF granülom oluşumunda önemli bulunmuştur. Fare deneylerinde M.tuberculosis'e karşı korunmada ve granülom oluşumunda kritik olarak rol oynadığı görülmüştür(40). TNF 'in tüberkülozdaki ateş ve kilo kaybından sorumlu olduğu ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği izlenmiştir(41). TNF'ün metalloproteinazları ve ürokinazı aktive ettiği, aynı zamanda makrofajlardan kemokinlerin salınımını uyararak infeksiyon alanına hücre göçünü sağladığı gösterilmiştir(42).

## **Tnf-alfa**

İnflamasyonda önemli bir role sahip olan TNF-alfa, ilk defa 1970 yılında immün hücreler tarafından üretilen, tümör hücre proliferasyonunu baskılayan ve tümör regresyonunu sağlama kapasitesi olan bir sitokin olarak tanımlanmıştır(43). TNF-alfa membrana bağlı pro-TNF şeklinde sentezlenmektedir ve TNF alfa dönüştürücü enzim yardımıyla(TACE) salınmaktadır. TNF-alfa çözünür halde bulunan ve hücre yüzeyinde TNF reseptör 1 (TNFR1-p55) ve TNF reseptör II (TNFR2-p75) adında iki ayrı homotrimerik reseptöre bağlanan bir moleküldür. Pro-TNF molekülü de TNFR2 yoluyla biyolojik olarak aktive gösterebilmektedir. TNF-alfanın üretiminde en önemli kaynağı aktive makrofajlar oluştursa da, fibroblastları, astrositleri, Kupffer hücrelerini, düz kas hücrelerini, keratinositleri ve tümör hücrelerini de içeren değişik hücre tiplerinden de salınmaktadır(44). İlk olarak tümör karşıtı etkisi olduğu ileri sürülse de, TNF alfa ile yapılan çalışmalarda, tümör gelişimini hızlandıracak şekilde farklı kanser tiplerinde TNF konsantrasyonlarının yükseldiği bildirilmiştir(45,46). Yapılan çalışmalarda, malign hastalıklarda TNF-alfa'nın lokal olarak tümörün damarsal yapısını bozduğu, kronik zeminde ise tümörün büyümesi için gerekli olan dokunun yeniden şekillenmesine ve stromal gelişime neden olan endojen bir tümör destekleyicisi gibi görev yaptığı gösterilmiştir(47).

## **İnterlökin-6**

IL-6, B hücrelerinin maturasyonunda ve akut inflamasyonda TNF-alfa ve IL-1 ile beraber anahtar rol oynayan bir sitokindir. Son dönem çalışmalarda, IL-6 sekresyonundaki bozukluğun insülin direnci, obezite, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi inflamasyon ilişkili durumlarda rol oynadığı gösterilmiştir(48). IL-6 üretimi birçok kanser hücre tipinde tespit edilmiştir. Öncelikli kaynağı akut inflamasyon sürecindeki makrofajlar ve monositler olsa da kronik inflamasyonda T hücrelerden de salınmaktadır. IL-6 üretimi, başta nükleer faktör kappa B olmak üzere çeşitli transkripsiyon faktörlerine bağlıdır(48). TNF-alfa ve IL-1 gibi sitokinler, bakteriyel ürünler, viral enfeksiyonlar ve nekrotik hücrelerden salınan ürünler kısacası inflamatuvar yanıtı neden olan herşey IL-6 üretimini de arttırmaktadır(49). IL-6 membrana bağlı bir reseptör olan IL6R-alfaya (gp80) bağlanır ve reseptörün gp130 alt birimi ile JAK1 sinyal yolağını kullanır. JAK1 fosforilazyona yol açıp bir transkripsiyon faktörü olan STAT3'ü aktive eder(50). Fosforile STAT3 dimerizasyona uğrar ve nükleusa göç edip transkripsiyonel bir programı başlatır(50). IL-6 aynı zamanda mitojen aktive protein kinaz (MAPK= mitogen-activated protein kinase) yolağını aktive eder bu yolak sonucunda çoğu



kanserde yer alan bir mutasyonel guanin trifosfataz (GTPaz=guanin trifosfataz) olan proto-onkogen ras aktivasyonuna yol açar(50). IL-6 ile ilgili diğer alternatif yol ise, çözünür haldeki IL-6 reseptör alfa(soluble IL-6 receptor alfa=sIL-6Ralfa) yolağıdır. sIL-6R alfa serumda bulunur ve serbest IL-6'ı bağlar ve yüzeyinde gp130 sinyal molekülü bulunan çoğu hücreyi uyarabilir. IL-6 ile çapraz uyarılımı kronik inflamasyondaki patolojik etkilerinden, inflamasyonun devamından ve ilerlemesinden sorumlu tutulmaktadır(51). STAT3 sinyal yolağı epitelyal hücrelerde major onkojenik yoldur ve IL-6 sitokinin malignite öncüsü aktivitesini belirlediği düşünülmektedir (50).

### **IL-1 reseptör antagonisti**

IL-1 ailesi; ikisi agonist (IL1-alfa ve IL1-beta) ve biri antagonist (IL1Ra) olmak üzere üç proteinden oluşmaktadır. IL-1 alfa ve IL-1 beta farklı genlerde kodlanmaktadır, ancak aynı reseptöre bağlanır ve fonksiyonları benzerdir(52). Aynı biyolojik fonksiyonları olsa da IL-1 alfa'nın sitozolde veya hücre membranında yerleşip hücre içi düzenlemede rol aldığı (52), IL-1beta ise önce IL-1 beta dönüştürücü enzim (IL-beta converting enzyme = ICE) ile işleme uğradıktan sonra olgun aktif formuna dönüşerek hücre dışına sekrete edildiği belirlenmiştir. Enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında, serumda IL-1 alfanın değil, IL-1 beta konsantrasyonunun artması, IL-1betanın sistemik etkisinin olduğunu düşündürmektedir (52). IL-1 reseptör tip 1 (IL1RI) ve IL1 reseptör tip 2 (IL1RII) olmak üzere iki adet IL-1 reseptörü mevcut olduğu saptanmıştır. Her ikisi de immünglobulin ailesinden ve yapısal olarak benzer IL-1 bağlanma bölgelerini içermektedir(52). IL1RI çoğu hücrede mevcuttur, daha çok IL-1 alfayı bağlar ve IL-1 sinyal iletiminden sorumludur. Diğer taraftan IL1RII ise antagonist etkinlik göstermektedir. IL1RII, B lenfositlerde, nötrofillerde ve monositlerde bulunur, daha çok IL-1 betaya bağlanma gösterir ve kısa bir sitoplazmik segmenti mevcuttur. IL1RII sinyal iletimini azaltarak IL-1 cevabını değiştirmektedir(53).

IL-1 çok yönlü bir sitokindir otoimmün hastalıklarda sitokin sekresyonu ve sepsiste vasküler geçirgenlik ve ateş indüksiyonu gibi fizyolojik rolleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, artan IL-1 sekresyonunun matris metalloproteinazlar (MMP) gibi metastazda rol oynayan proteinlerin üretiminden sorumlu genlerin ekspresyonunu, VEGF'i, IL-8, IL-6, TNF-alfa ve transforme edici büyüme faktörü beta gibi büyüme ve angiogenik faktörlerin salınımını arttırdığı gösterilmiştir(53-55). IL-1 ailesinin 3.üyesi olan IL1Ra, doğal olarak

oluşan ve IL1RI'i T lenfositlerde ve fibroblastlarda yarışmalı olarak bloke eden bir proteindir(52). Kollajenaz ve prostaglandin sentezini engelleme özelliğinden dolayı, IL1Ra(anakinra) romatoid artrit tedavisi için geliştirilmiştir. Anakinra'nın IL-1'e bağlı etkileri geri çevirdiği görülmüştür(52). Anakinra'nın insanlarda kullanımı sonucu iyi emiliminin ve güvenli yan etki profilinin olması, bu ilacın inflamasyonun neden olduğu çeşitli kanserlerde kullanılması için iyi bir aday yapmaktadır.

### **CTLA-4 gen polimorfizmi**

CTLA-4, kromozom 2q33 geninde kodlanan ve aktive T lenfositlerden eksprese edilen bir reseptördür(56). Antijen sunan hücre yüzeyinde bulunan B7.1 ligandı ile etkileşip T hücre aktivasyonunu ve klonal artışını engeller(57). CTLA-4 aktivasyonunun T hücrelerin uyarılma ve aktivasyon eşiğini arttırıp, antitumor yanıtı baskıladığı ve kanser yatkınlığını arttırdığı düşünülmektedir(57). CTLA-4 molekülündeki genetik defektler hayvan modellerinde fatal otoimmün ve lenfoproliferatif hastalıklara neden olmaktadır(13). Ayrıca, CTLA-4'ün blokajı ile immün yanıtın ve tümör karşıtı etkinliğin arttığı görülmüştür(57). CTLA-4 geni farklı fonksiyonel bölgeler kodlayan dört ekzondan oluşmaktadır. Bu bölgeler, lider sekans, hücre dışı bölge, transmembranöz bölge ve sitoplazmik bölgelerdir(58). CTLA-4 genindeki tek nukleotid polimorfizmlerin(single nukleotid polimorfizm=SNP) otoimmün hastalıklara ve kansere neden olduğu bilinmektedir(59,60). Bu tek nukleotid polimorfizmler içerisinde CTLA-4 49A/G(rs231775) polimorfizmi CTLA-4 reseptörün lider peptidinde 17 threonin-alanin aminoasit değişimine neden olur(61). CTLA-4 molekülündeki 17 Thr-Ala değişimi B7.1 ligandına daha fazla bağlanmasına ve CTLA-4'ün T hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu daha güçlü inhibe etmesine neden olmaktadır(60).Yapılan çalışmalarda,CTLA4 49A/G polimorfizmi tümör karşıtı yanıtın zayıflaması nedeniyle çeşitli tipteki kanserlerin gelişim riski ile ilişkilendirilmiştir(60). Karabon ve arkadaşlarının çalışmasında, KHDAK'de CTLA-4 49A>G polimorfizminin artmış riskle ilişkili olduğu tespit edilmiştir(62).

# AKCİĞER KANSERİ

## Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Avrupadaki istatistiklerde, 2006 yılında 292000 yeni hasta tanı almış ve bu hastaların 253300(%86)'u kaybedilmiştir(63). Tanı sonrası sadece %15 hasta 5 yıl ve üzeri hayatta kalabilmektedir. Sık karşılaşılan semptomlar: öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kilo kaybıdır. Semptomatik hastalarda sıklıkla altta yatan kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcuttur(64).

Akciğer kanseri, diğer çoğu kanserden ayrılmaktadır çünkü değiştirilebilir bir risk faktörü olan sigara dumanına maruziyet etiyolojide en önde gelen nedeni oluşturmaktadır. Akciğer kanserinde etiyolojide sigara dışında diğer risk faktörleri de rol oynayabilir. Bunlar asbestoz, haloeter, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel ve arsenik maruziyetidir. Etiyolojide ilginin odaklandığı diğer potansiyel durumlar çevresel sigara maruziyeri ve radon gazıdır.

Sigara içimi akciğer kanseri ilişkili ölümlerin %85'den fazlasından sorumludur. Son zamanlara kadar sigara içimiyle akciğer kanseri arasındaki ilişki esas olarak dolaylıydı. Sigara dumanının kimyasal bir birleşeni olan benzopirin metabolitinin bulunması sonrasında bu ilişki açıklanabilmektedir. Benzopirin, akciğer kanserlerinin %60'ında anormal olduğu görülen P53 tümör supresör genindeki 3 spesifik bölgede hasar yapmaktadır(65). Ayrıca sigara dumanından bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonların akciğer kanserindeki diğer mutasyonlara neden olduğu düşünülmektedir(66).

Hayat boyu sigara içen bireydeki akciğer kanseri riski hayat boyu sigara kullanmamış bireye göre 10 ila 30 kat fazladır. Hayat boyu sigara içenlerde kümülatif risk %30 iken, hiç sigara kullanmamış olanlarda bu risk %1 veya daha az bulunmuştur(67). Sigaraya başlama yaşı, inhalasyon derecesi, içindeki katran ve nikotin miktarı ve filtresiz sigara kullanımı akciğer kanseri gelişiminin risk oranını değiştirmektedir. Sigaranın kesilmesi ile risk azalmaktadır, bırakma süresi ile orantılı olarak % 20 ila 90 oranında risk azalması izlenmektedir. Ancak özellikle sigara bırakılması sonrası ilk beş yılda akciğer kanserinde bir

artış olduğu gözlemlenmiştir. Hastaların aslında sigara bırakma sebeplerinin tanı konmamış akciğer kanserinin semptomları olduğu düşünülmektedir ve artış bu duruma bağlanabilir(68).

Pasif sigara içiminin akciğer kanseri gelişiminde önemli katkısı bulunmaktadır. Aktif sigara içiminde riskin daha fazla olduğu bilinse de pasif sigara maruziyetinin çoğu zaman daha genç yaşlarda başladığı ve daha uzun süre gerçekleştiği bilinmektedir. Bu şekilde sigara içmeyen ancak çevresel sigara dumanına maruz kalan bireylerde de akciğer kanseri gelişme oranı sigara içmeyen popülasyona göre % 30 daha fazla olup, sigara içmeyenlerde görülen akciğer kanseri ölümlerinin % 20'sini oluşturmaktadır (69).

Akciğer kanseri riskini arttırması nedeniyle son yıllarda toplumda radon gazında maruziyetle ilgili kaygılar oluşmaya başlamıştır. Radon, uranyum-238 ve radyum-226 maddelerinden ayrışma sonucu ortaya çıkan ve alfa partiküllerinin emisyonu sonrasında solunum epiteline hasar verebilen bir gazdır. Yer altı uranyum madenlerinde radon kullanılmaktadır ve sonrasında bu maddelerin parçalanma ürünleri akciğer kanseri riskinde artışa neden olur(70). Radon toprakta, kayada ve yer altı sularında bulunur ve evlerde birikebilir. 2005 yılında Avrupa'da yapılan 13 vaka kontrol çalışmasında, evlerde saptanan radon düzeyi ile kanser riski arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Risk küçük olsa da anlamlıdır ve Avrupa'daki akciğer kanseri ölümlerinin %2'sinden radon gazının sorumlu olduğu düşünülmektedir (71).

Akciğer kanseri riskini arttıran bir diğer önemli faktör de hava kirliliğidir. Endüstriyel çevrelerde akciğer kanserinin daha fazla görülme nedeni dış ortamdaki havanın kirliliğidir. Başta aromatik hidrokarbonlar ve arsenik olmak üzere, nikel, krom gibi metaller, motorlu araçların egzoz dumanı ve kömür dumanı şehir havasını kirleten karsinojenik etkenlerdir(72). Benzinin yanma ürünlerine maruz kalan çalışanlarda yüksek akciğer kanseri insidansı ve çatı onarımı yapanlarda kömür katranı dumanına 20 yıllık maruziyet sonrasında %50 oranında akciğer kanseri gelişme riski olması hava kirliliği ile olası bir ilişkiyi düşündürmektedir (72).

Doğada bulunan ve mekanik işlemde sonra mineral lif oluşturan fibröz silikatlara asbestoz denir. Asbest yirminci yüzyılın başından itibaren, ısıya ve kimyasal maddelere dayanıklılığı nedeniyle inşaat, gemi, uçak, otomobil yapımında ve tekstil endüstrisinde yaygın olarak kullanılmıştır(72). Ülkemizde İç Anadolu Bölgesi ve Diyarbakır ilinde çevresel asbest maruziyeti saptanmıştır(74).

Diyetle alınan yağ ve kolesterol riski artırırken, beta-karotenin riski azalttığı gösterilmiştir(75). Diyet ve akciğer kanseri arasındaki ilişki, karotenoidler, vitamin A, vitamin C, selenyum gibi antioksidanların, sigara dumanı ile çevresel kirleticiler tarafından ortaya çıkarılan serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında ve böylece karsinogenezin önlenmesindeki önemli rollerinin bilinmesi nedeniyle araştırılan bir konu olmuştur(76).

Akciğer kanserinde tek nükleotid polimorfizmi (SNPs) veya mutasyonları saptamak amaçlı başlatılan moleküler biyoloji çalışmalarında 13q31.3 kromozomundaki SNP, artmış KHDAK riski ile ilişkili saptanmıştır(77). Başka bir çalışmada da, kistik fibrozis ile ilişkili en yaygın mutasyon olan delta F508 taşıyıcılarında kontrol grubuna göre azalmış akciğer kanseri insidansı saptanmıştır. Moleküler çalışmalarda henüz tek bir genetik faktör yeterli derecede ön görücü olmamakta ve moleküler seviyede kişisel risk değerlendirilmesi yapılamamaktadır(78).

Günümüzde yaygınlaşmaya devam eden akciğer hastalıklarından tüberkülozda akciğer kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada, 700.000 hasta değerlendirilmiş, sosyodemografik faktörlere ve KOAH'a göre düzeltme yapıldıktan sonra akciğer kanserinin 3,3 kat arttığı saptanmıştır(79). Tüberküloz dışında kronik bronşit veya silikozis gibi geçirilmiş akciğer hastalıklarının akciğer kanseri insidansını arttırdığı bildirilmiştir(80).

## **Tarama ve korunma**

Akciğer kanseri, %85 olgunun istemli içici ya da istem dışı pasif içici olarak hastalığa yakalandığı, etiyolojik olarak endüstri kökenli bir hastalıktır. Akciğer kanseri haricinde özefagus, ağız içi, larenks, farenks ve servikal kanserlerin de sigara içimiyle ilişkisi gösterilmiştir. Sigara içen bir kişiyle aynı ortamda yaşanması da akciğer kanseri riskini %20–30 oranında arttırmaktadır(69). Diğer bir problem ise sigaranın içerdiği yüksek oranda bağımlılık yapıcı nikotin maddesidir. Bu nedenle sigarayı bıraktırma konusunda davranışsal tedavi ve ilaç tedavisinin kombine edilmesi faydalı olmaktadır.

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni olmaya devam etmektedir. Sağkalım sonuçlarında düzelme olmaması, tümörün heterojen yapısına ve hastalığa tanı konmada geç kalınmasına bağlıdır. Diğer solid tümörlerde (meme, serviks, kolon, prostat)

tarama ve sonucunda erken teşhis sağkalım sürelerini uzatmaktadır. Akciğer kanserinde spiral bilgisayarlı tomografi (BT) ile tarama sonuçlarında ise, erken evrede (evre I) tanı oranında artma saptanmasına rağmen halen mortalitede bir azalma görülmemiştir. Günümüzde klinik pratikte ise rutin BT tarama olarak önerilmemektedir(81).

## **Prognostik faktörler ve prediktif biyobelirteçler**

Prognostik faktörler KHDAK hastalarında sağkalım üzerinde tahmin yürütmeyi sağlamaktadır. İyi prognostik faktörler: tanı anında erken evrede olma, iyi performans durumu (PS) 0-1, anlamlı kilo kaybı olmaması (%5'den fazla değil) ve kadın cinsiyettir(82). Yaş ve histolojik tipin etkisi ise düşüktür. Adenokarsinom, ABD'de en sık görülen KHDAK tipi olmakla birlikte sigara içmeyen toplumlarda da ağırlıktadır. Ülkemizde ise aşırı miktarda sigara tüketimi nedeniyle skuamöz hücreli tip daha sık izlenmektedir. Ülkemizde yapılan ve 1403 akciğer kanseri hastasını içeren bir çalışmada skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom oranları sırasıyla % 41.1, % 25.6, % 13.1 olarak bulunmuştur(83). Adenokarsinomda mediastinal lenf nodları ve sistemik metastaz daha sık saptanırken, skuamöz hücreli karsinomda ise lokal olarak yayılım görülmektedir. Bu nedenle de tüm TNM evrelerinde skuamöz hücreli karsinomun 5 yıllık sağkalımı, adenokarsinomdan yüksek bulunmuştur (84).

Hastalarda son altı aylık dönemde %10 ve üzerinde kilo kaybı bulunması da tanı anında değerlendirilebilecek kötü prognostik özelliklerdendir. Vigano ve ark. yaptığı çalışmada son 6 ayda 8.1 kg ve üzeri ağırlık kaybı ile kötü prognoz arası ilişki gösterilmiştir(85). Arrieta ve ark. çalışmasında hastaların %44'ünde kilo kaybı izlenmiştir. Bu çalışmada kötü prognoz ile %10 ve üzeri kilo kaybı arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir(86).

Akciğer kanserinde prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde, hastaya ait faktörlerin (evre, kilo kaybı, performans durumu gibi) yanında, biyokimyasal parametreler de incelenmiştir. Çalışmalarda malnutrisyon ve inflamasyonun özellikle hastalığın ileri evrelerinde albümin sentezini azalttığı gösterilmiştir(87). Albumin sentezinin azalmasında inflamasyonda artan ve karaciğerde albumin sentezini düzenleyen IL-6(88) ve albuminin transkapiller geçirgenliğini arttıran TNF-alfa gibi sitokinlerin artışının sorumlu olabileceği

öne sürülmektedir(89). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda albuminin bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirlenmiştir(90).

Kısalmiş eritrosit yaşam süresi, azalmış eritropoeitin üretimi, kemik iliğin eritropoeitine azalmış yanıtı ve azalmış demir metabolizması inflamasyona bağlı aneminin nedenleridir(91). İnflamasyona bağlı anemide sitokinlerin önemli etkileri bulunmaktadır. IL1 beta ve TNF-alfa inflamasyonda kemik iliğinde azalmış eritropoetin yanıtına neden olmaktadır(91). Ayrıca sitokinlerin renal hücrelerde eritropoetin sentezini de azalttığı saptanmıştır(92). Kronik inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artritte TNF alfa tedavisinin anemi profilini düzelttiği belirlenmiştir(93). Hepsidin inflamasyona bağlı anemide anahtar rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda hepsidinin incebarsaktan demir emilimini azalttığı, makrofajlardan demir salınımını engellediği görülmüştür(94). Hepsidin sentezi eritropoezde ve demir eksikliğinde baskılanırken, inflamasyonda artmaktadır(94). IL-6'in STAT3 sinyal yoluyla hepsidin sentezini arttırdığı belirlenmiştir(95). Albain ve ark. düzenlediği güneybatı onkoloji grup (SWOG) çalışmasında ileri evre 2531 KHDAK hastası değerlendirilmeye alınmış; sırasıyla iyi performans skoru, hemoglobin (Hb) düzeyinin 11 g/dl ve üzeri olması ile tanı anında 47 yaşın üzerinde bulunması prognozu olumlu yönde etkileyen faktörler olarak bildirilmiştir(96).

C-reaktif protein (CRP), esas olarak hepatositlerde üretilmektedir ve üretimi IL-6 tarafından düzenlenmektedir(97). Kansere CRP ilişkisinde çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Tümörün kendisi dokuda inflamasyona neden olup CRP seviyelerini yükseltebilmektedir(98). CRP yükselmesinin, tümör antijenlerine karşı gelişen kişinin immün yanıtının bir sonucu olabileceği düşünülmektedir(97). Kanser hücrelerinin inflamatuvar sitokinler ürettiği saptanmıştır ve bunların CRP yükselmesine neden olmaları mümkündür(99). Bu saydığımız mekanizmalardan ötürü CRP'in kanserde erken dönemde bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Forest ve arkadaşlarının, çoğunluğunu evre 4 hastaların oluşturduğu 161 KHDAK hastasında yaptıkları çalışmada CRP sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiştir(100).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### OLGULAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi 20.09.2010 tarih ve 05 sayılı Tıbbi Etik Kurul onayı ile çalışmamızda, hastanemiz Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na ilk defa başvuran daha önce kemoterapi almamış patolojik olarak KHDAK tanısı almış 80 hasta değerlendirmeye alındı. Dünya sağlık örgütü (WHO) sınıflamasına göre performansı 0, 1, 2 olan ileri evredeki (evre IIIB ve evre IV) hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılım için gönüllülük esas alındı. Başvuru anında performansı 3 ve daha kötü olanlar, beyin metastazı veya beyin metastazı şüphesi olanlar, 80 yaş ve üzeri yaşa sahip olanlar, erken evre (I, II ve IIIA) hastalığı olanlar, bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Herhangi bir ilaç kullanmayan ve bilinen bir hastalığı olmayan 50-71 yaşları arasında (ortalama  $59.5 \pm 5.6$ ) sağlıklı 40 kişiden kontrol grubu oluşturuldu. Sağlıklı kontrol grubunun 13'ü erkek (% 15.3) ve 27'i kadın (%77.1 ) idi.

Hastaların ve kontrol grubunun yaşı ve cinsiyeti, hastaların tümör tipi, tedavileri ve tedavi öncesi performansları hasta kayıt dosyalarından kaydedildi. Kontrol ve hasta grubunu oluşturan bireylere çalışmanın amacı ve kapsamını açıklayıcı bilgilendirme görüşmesi yapıldı ve bireylerden yazılı aydınlatılmış onam belgeleri alındı.

### BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden en az 8-12 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karnına 08:00-09:00 saatleri arasında kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden hemogram CELL-DYN 3700 Systems ve CELL-DYN Sapphire cihazı ile albümin, C-reaktif peptid(CRP), Laktat dehidrogenaz (LDH), ferritin, kreatinin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), kortizol ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) Roche/ Hitachi Cobas c Systems, e 601 Module cihazı ile çalışıldı.

Anemi varlığı; kadınlarda 10 gr/dl ve erkeklerde 12 gr/dl altı olarak belirlendi. Lökosit sayısı 9400 K/ $\mu$ L ve üzerindeyse lökositoz, trombosit sayısı 424000 K/ $\mu$ L ve üzerindeyse trombositoz olarak kabul edildi.



Ayrıca hasta ve kontrol grubundan daha sonra topluca çalışılacak olan TNF-alfa, IL-6 ve IL1Ra için 8 ml venöz kan örnekleri vakumlu düz tüplere alınarak, 10 dakika 15000 rpm'de santrifüj edilerek serum kısmı ayrılıp -70<sup>0</sup> C de derin dondurucuda saklandı. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi promega cihazı ile TNF-alfa, IL-6 ve IL1Ra düzeyleri ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubundan 2 ml venöz kan alınarak milipore DNA izolasyon kiti kullanılarak genomik DNA elde edildi. Elde edilen genomik DNA'lardan 500 ug alınarak exon1 polimorfizmi için forward pirmeri 5-GCTCTACTTCCTGAAGACCT-3, reverse pirmeri 5-AGTCTCACTCACCTTTGCAG-3 kullanıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu(PCR= Polymerase chain reaction)şartları 95°C'de 10 dakika denaturasyon,55°C de 45 saniye annealing, 72°C de uzama, 94°C de 45 saniye denaturasyon 30 siklus ve son uzama 7 dakika 72°C derece termal cycle cihazı kullanılarak elde edildi.

TNF-alfa, IL-6 ve IL1Ra cut-off değerleri, Statistical Package for Social Sciences version 16.0 (SPSS-16.0, for windows) paket programında yer alan otomatik program ile hesaplandı. Cut-off değerleri TNF-alfa için 6 ng/ml, IL-6 için 8 ng/ml ve IL1Ra için 10 ng/ml olarak bulundu. Bu değerlere eşit ve altındakiler düşük, üstündekiler yüksek olarak değerlendirildi.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 16.0(SPSS-16.0, for windows) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. P<0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kontrol grubu ve hastaların özelliklerinin karşılaştırmalarında ki-kare ve Mann Whitney-U testi uygulandı. Korelasyon analizleri için Spearman ve Pearson korelasyon testi uygulandı. Tüm sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri ve zaman-sağkalım eğrileri için Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Sağkalım ve progresyonu etkileyen faktörlerin analizi için cox regresyon analizi uygulandı.

## BULGULAR

### 1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza 72 erkek (% 90) ve 8 kadın (% 10) olmak üzere 80 ileri evre (IIIB ve IV) KHDAK tanılı hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması  $64.11 \pm 8.9$  yıl idi. Hastaların başlıca klinik ve demografik özellikleri Tablo -1 de gösterilmiştir.

**Tablo -1** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	N(%)
Yaş (yıl)	$64.11 \pm 8.9$
Cinsiyet (kadın/erkek)	8 (10) / 72 (90)
Histolojik alt tip	
Adenokarsinom	16 (20)
Skvamoz	54 (67.5)
Diğer*	10(12.5)
Tedavi	
Gemsitabin bazlı KT	49 (61.3)
Taksan bazlı KT	30(37.5)
Kemoterapi almadı	1 (1.3)
Performans durumu	
0-1(kadın/erkek)	4/62 (82.5)
2( kadın /erkek)	4/10 (17.5)
Ek hastalık (var)	29(36.3)
Tanı anında kilo kaybı (var)	44 (55)
Sigara kullanımı (var)	72( 90)

\*KHDAK alt tipi belirlenemeyen histolojik alt tip. KT: kemoterapi

Adenokarsinom histolojik tipinde 16 hasta (%20), skuamöz hücreli tipinde 54 hasta (%67.5) ve diğer tiplerde 10 hasta (%12.5) mevcuttu. Skuamöz hücreli histolojik tipte erkek oranı daha fazla idi (%70.8, p=0.105). Sigara kullanım öyküsünün adenokarsinom dışı gruptaki hastalarda daha fazla olduğu izlendi(%70.8, p=0,07). Skuamöz hücreli karsinom histolojik alt tipindeki hastalarda trombositoz daha fazla görüldü (p=0.041). Histolojik tipte yaş, anemi, lökositoz, albumin düzeyi, LDH düzeyi, CRP yüksekliği, ferritin ve kortizol düzeyi, TNF-alfa, IL-6, IL1Ra ve CTLA gen polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tedavi olarak 30 hastaya (% 37.5) taxan yada vinorelbine, 49 hastaya (% 61.3) gemsitabine tedavisi verildi. Yirmidokuz (% 36.3) hastanın performans skoru 0, 37 (% 46.3) hastanın performans skoru 1 ve 14(% 17.5) hastanın performans skoru 2'idi. Hastaların 29 (% 36.4)'unda ek hastalıklar mevcuttu. Yetmiş iki (%90) hasta sigara kullanırken, hastaların 46'sında (% 57.5) lökositoz, 71 (% 88.8)'inde CRP yüksekliği, 29 (% 36.3)'unda LDH yüksekliği, 31(% 38.8)'inde ferritin yüksekliği, 34 (% 42.5)'ünde kortizol yüksekliği ve 7 (% 8,8)'sinde albumin düşüklüğü bulundu. Hastaların 28(% 35)'inde anemi mevcuttu.

Hastaların 44 (% 55)'ünde tanı anında kilo kaybı mevcuttu. Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda kortizol düzeyi yüksekliği daha fazlaydı(OR:3.12, p=0.016). Tanı anında kilo kaybı ile histolojik tip, yaş, anemi, lökositoz, albumin, LDH, CRP yüksekliği, ferritin düzeyi, TNF-alfa, IL-6, IL1Ra ve CTLA gen polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

## **2.KONTROL GRUBU ÖZELLİKLERİ**

Sağlıklı kontrol grubuna 13 erkek(%32,5) ve 27 kadın(%67,5) dahil edildi. Yaş ortalamaları 59,5±5,6 idi .Ek hastalıkları olmayıp performansları iyiydi. Kontrol grubunda kaşeksi, anemi, lökositoz, trombositoz, CRP, LDH, ferritin, kortizol yüksekliği ve albumin düşüklüğü yoktu. Kontrol hastalarında AST,ALT ve kreatinin değerleri normaldi.

## **3.HASTA VE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

Hasta ve kontrol grubuna ait bulgular Tablo 2.de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla, p=0.000 ve p=0.000). Laboratuar değerlerinden hemogloblin ve albumin düzeyleri hasta grubunda düşük olup, istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla p=0.03, p=0.000 ve p=0.000). Ayrıca hasta grubunda lökosit (WBC), polimorf nüveli lökosit (PNL), trombosit (PLT), CRP,

LDH, ferritin ve kortizol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p > 0.001$ ,  $p = 0.008$ ,  $p > 0.001$ ,  $p > 0.001$ ).

KHDAK hastalarında TNF-alfa düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek ( $p = 0.043$ ), IL-6 düzeyleri daha düşük saptandı ( $p = 0.002$ ). Serum ILRa düzeyleri ise hasta ve kontrol grubunda benzerdi ( $p = 0.542$ ). Hasta ve kontrol grubunun özellikleri tablo-2’de gösterildi.

**Tablo -2** Hasta ve kontrol grubunun özellikleri (ortalama $\pm$ SD).

	Hasta (n=80)	Kontrol (n=40)	p
Yaş (yıl)	64.11 $\pm$ 8.9	59.5 $\pm$ 5.6	0.000*
Cinsiyet (kadın/erkek)	8/80	27/40	0.000*
Hemoglobin (gr/dl)	12.61 $\pm$ 1.7	13.61 $\pm$ 1.34	0.03*
WBC (K/ $\mu$ L)	11342 $\pm$ 6634	7033 $\pm$ 1742	0.000*
PNL (K/ $\mu$ L)	8011 $\pm$ 6366	4008 $\pm$ 1322	0.000*
PLT (K/ $\mu$ L)	365742 $\pm$ 139623	247000 $\pm$ 52728	0.000*
Albümin (g/dl)	4.02 $\pm$ 0.49	4.45 $\pm$ 0.33	0.000*
CRP (mg/dl)	6.55 $\pm$ 7.03	0.36 $\pm$ 0.65	0.000*
LDH (U/L)	282 $\pm$ 29.02	188 $\pm$ 7.7	0.008*
Ferritin (ng/ml)	398.76 $\pm$ 78.7	63.4 $\pm$ 10.03	0.000*
Kortizol ( $\mu$ g/dl)	18.38 $\pm$ 7.9	13.21 $\pm$ 4.3	0.000*
TSH	1.11 $\pm$ 1.06	1.79 $\pm$ 1.55	0.000*
TNF-alfa	4.53 $\pm$ 2.64	3.93 $\pm$ 2.32	0.043*
IL-6	5.53 $\pm$ 3.94	7.52 $\pm$ 3.97	0.002*
IL-Ra	8.85 $\pm$ 4.99	8.07 $\pm$ 5.13	0.542

\*p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. SD:standart deviasyon

#### 4.HASTA VE KONTROL GRUBUNDA CTLA-4 GEN POLİMORFİZMİ

CTLA-4 gen polimorfizmi allel dağılımı açısından hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu( $p=0.699$ ). Heterozigot hastaların oranının belirlenmesi amaçlı Hardy-Weinberg denklemi uygulandı. Tablo 3’de CTLA-4 gen polimorfizminin allel dağılımı ve genotip yüzdeleri gösterilmektedir.

**Tablo -3** Hasta ve kontrol grubunda CTLA-4 polimorfizmi allel dağılımı ve genotip yüzdesi

CTLA-4 gen polimorfizmi		Hasta	Kontrol
Allel dağılımı	A alleli	39	21
	G alleli	41	19
*Genotip oranları	AA	%23	%22
	AG	%49	%51
	GG	%28	%27

\*Hardy-Wienberg denklemi uygulandı

#### 5.TNF-alfa, IL-6,IL1Ra DÜZEYLERİNİN HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

TNF-alfa düzeylerinin histolojik tip, yaş, cinsiyet, lökositoz, trombositoz, anemi, albumin, LDH, CRP, ferritin ve kortizol düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. TNF-alfa düşük olan hastaların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu görüldü (sırasıyla 39 hafta vs 49 hafta) ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.081$ ).

Hastaların IL-6 düzeyleri ile histolojik tip, yaş, cinsiyet, lökositoz, trombositoz, anemi, albümin, LDH, CRP, ferritin ve kortizol düzeyleri, progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalımla anlamlı ilişki saptanmadı.

IL1Ra düzeylerinin histolojik tip, yaş, cinsiyet, lökositoz, trombositoz, anemi, albumin, LDH, CRP, ferritin ve kortizol düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı. IL1Ra yüksek olan hastalarda düşük olan hastalara oranla yaşam süresi daha kısaydı, fark istatistiksel olarak anlamlı olma eğilimindeydi(sırasıyla 38 hafta vs 62 hafta)  $p=0.065$ ). IL1Ra düzeylerinin progresyon üzerine etkili olduğu görüldü. IL1Ra düzeyleri

yüksek olan hastalarda IL1Ra düzeyi düşük olan hastalara oranla progresyona kadar geçen sürenin daha kısa olduğu izlendi(sırasıyla 16 hafta vs 35 hafta p=0.027).

Hastaların CTLA-gen polimorfizmi allel dağılımı ile TNF-alfa, IL-6 ve IL1Ra düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı ilişki saptanmadı.

## **6.CTLA ALLEL DAĞILIMI İLE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda A allel oranı daha fazla idi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (OR:1.51, p:0.041).

A alleli taşıyanlarda tüm sağkalım süresi, G alleli taşıyanlara göre daha kısaydı(sırasıyla 32 vs 62 hafta) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olma eğilimindeydi (OR:1.31 p=0.079)

CTLA allel dağılımı ile histolojik tip, yaş, cinsiyet, lökositoz, trombositoz, anemi, albumin, LDH, CRP, ferritin ve kortizol düzeyleri, progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

## **7.PROGRESYON ve SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER**

Tanı anında kilo kaybı olan hastaların %86,4'ünde progresyon gelişti, tanı anında kilo kaybı olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı olma eğilimindeydi(p=0.058). Serum CRP değeri yüksek olan hastaların %81,7'inde progresyon saptanmıştı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.265)

Hastaların histolojik tip, yaş, cinsiyet, performans durumu, lökositoz, trombositoz, anemi, albumin, LDH, ferritin ve kortizol değerleri ile progresyon gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Çok değişkenli analizlerden Cox regresyon analizi uygulandığında; progresyon üzerine etkili faktörler albumin (p:0.042) ve ferritin (p:0.001) düzeyi olarak saptandı. Hastaların progresyonsuz sağkalım cox regresyon analizleri tablo-4 de gösterilmiştir.

Tablo-4.Cox regresyon analizi ile progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler

	Exp(B)	P değeri	%95CI
Albümin	0.557	0.042	0.317-0.978
Ferritin	1.001	0.001	1.000-1.001

Tanı anında kilo kaybı olan hastaların % 84,1'inin yaşamını yitirdiği görüldü. Tanı anında kilo kaybı olmayanlarla karşılaştırıldığında bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı (OR:6,6, p=0.000). Tanı anında serum albumin düzeyinin 3gr/dl'in altında olan tüm hastaların yaşamını yitirmiş olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0.89). CRP yüksekliği mevcut hastalarda yaşamın yitiren hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü (p=0.056).

LDH seviyesi yüksek olan hastalarda LDH seviyesi düşük olan hastalara oranla yaşamını yitiren hasta sayısı oranı daha fazlaydı (OR:3.64, p=0.026). Tanı anında kortizolü yüksek hastalarda yaşamını yitirenler sayısı daha fazlaydı (%79,4) ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (OR:2.96, p=0.032)

Hastaların histolojik tip, yaş, cinsiyet, performans durumu, lökositoz, trombositoz, anemi, ferritin değerleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Çok değişkenli analizde tüm sağkalım üzerine albumin düzeyleri, CRP yüksekliği ve IL1Ra etkisinin olduğu görüldü.(p:0.019, p:0.05 ve p:0.04 sırasıyla) Hastaların tüm sağkalım cox regresyon analizleri tablo-5 de gösterilmiştir.

Tablo-5.Tüm sağkalım cox regresyon analizi

	Exp(B)	p değeri	%95CI
Albümin	3.034	0.019	1.326-6.941
CRP	2.908	0.05	1.279-6.613
IL1Ra	2.284	0.04	1.279-4.079

Hastaların 3.ay IL-1Ra, TNF, IL-6, CRP ve ferritin değerleri ölçüldü. Bu parametrelerden CRP değerinde anlamlı derecede azalma vardı (p:0,01). Hastaların bazal ve 3.ay değerleri tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6.Serum TNF-alfa, IL-6, IL1Ra, CRP ve ferritin bazal ve 3.ay değerleri(ortalama±SD)

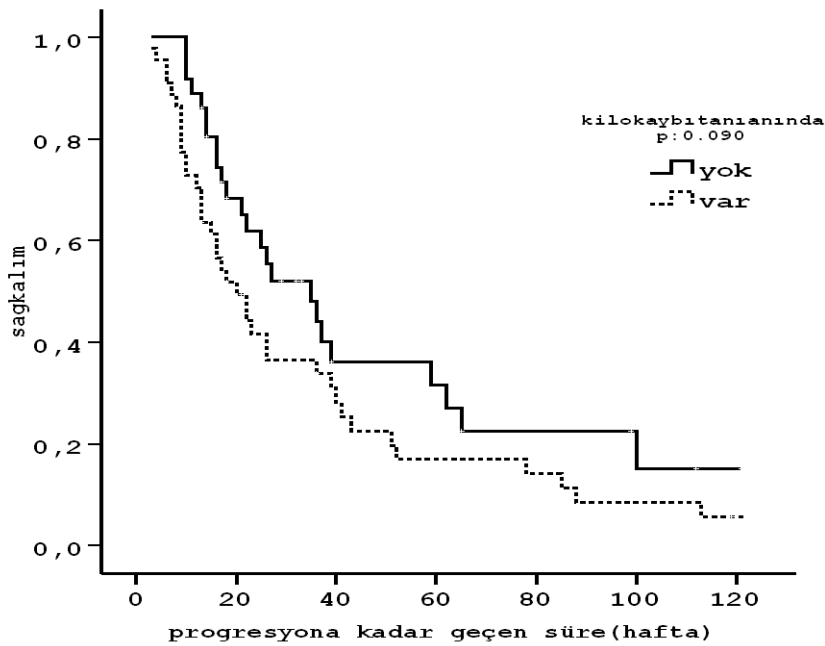
	Bazal serum düzeyi	3.ay serum düzeyi	
TNF-alfa	4.74±2.55 pg/ml	3.71±2.61 pg/ml	P:0.078
IL-6	5.61±3.93 pg/ml	5.41±4.38 pg/ml	P:0.817
IL1Ra	7.89±5.23 pg/ml	7.50±5.51 pg/ml	P:0.675
CRP	5.96±1.22 mg/dl	3.48±4.89 mg/dl	P:0.050*
Ferritin	277.05±191.91ng/ml	389.11±331.63 ng/ml	P:0.078

\* p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. SD:standart deviasyon

## 10. SAğKALIM ANALİZLERİ

Seksen hastanın 62'inde (%77,5) progresyon gelişti. Medyan progresyonsuz sağkalım (mPFS) süresi ise 25 hafta i.108-29.892). Olguların medyan tüm sağkalım (mOS) süresi 40 hafta bulundu(%95 CI:26.51di(%95 CI: 20-53.48).

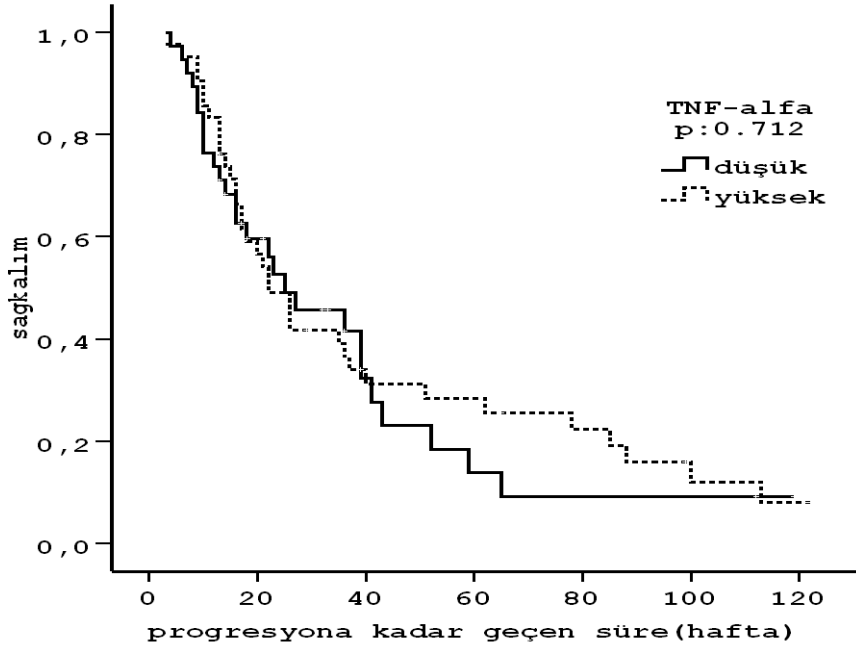
Tanı anında kilo kaybı olanlarda mPFS 20 hafta (%95 CI: 12-27 hafta) olup, kilo kaybı olmayanlarda 35 hafta(%95CI:19-50 hafta) saptandı fark istatistik olarak anlamlı olma eğilimindeydi(p:0.090). (şekil-1)



şekil-1.Tanı anında kilo kaybına göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

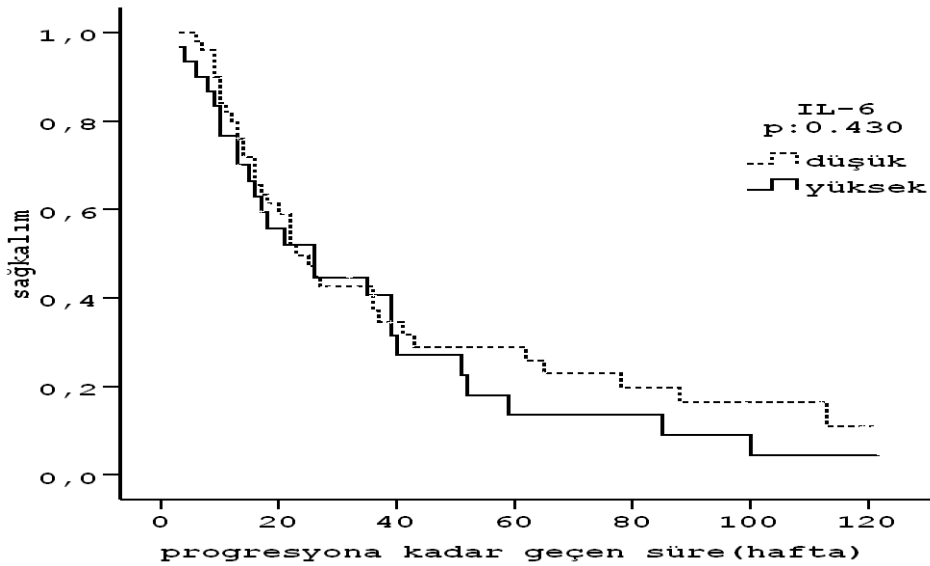


TNF-alfa serum düzeyi yüksek olan hastalarda mPFS süresi 22 hafta, TNF alfa düzeyi düşük olanlarda 25 hafta ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p:0.712). (şekil-2)



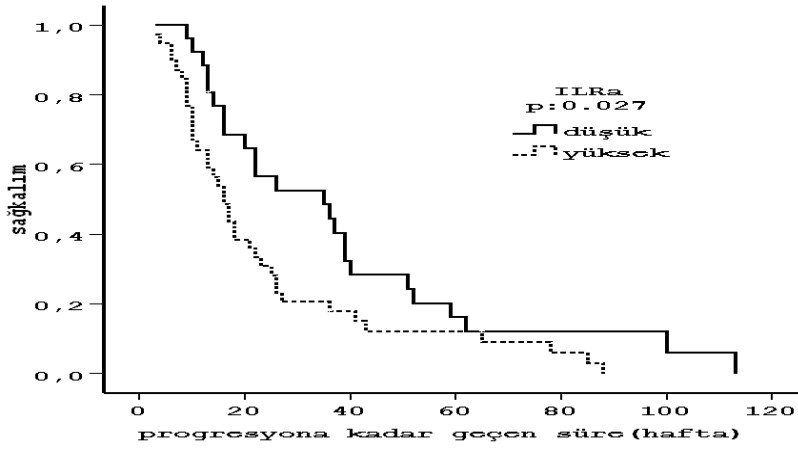
Şekil-2.TNF-alfa düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

IL-6 serum düzeyi yüksek olan hastalarda mPFS süresi 26 hafta, düşük olan hastalarda 23 hafta bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p:0,430).(şekil-3)



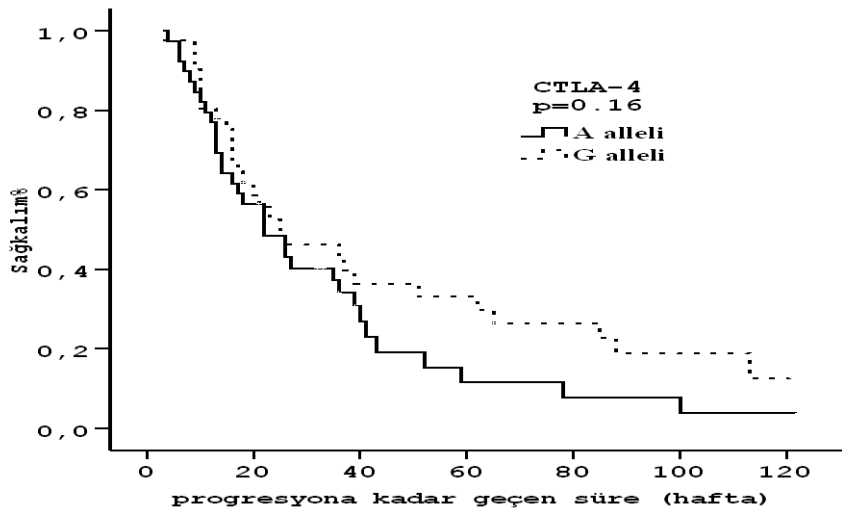
Şekil-3.IL-6 serum düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

ILRa serum düzeyleri yüksek olan hastaların mPFS süresi 16 hafta(%95CI:12-19 hafta),düşük olan hastaların 35 hafta(%95CI:12-57 hafta) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p:0.027).(şekil-4)



Şekil-4.ILRa serum düzeyine göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

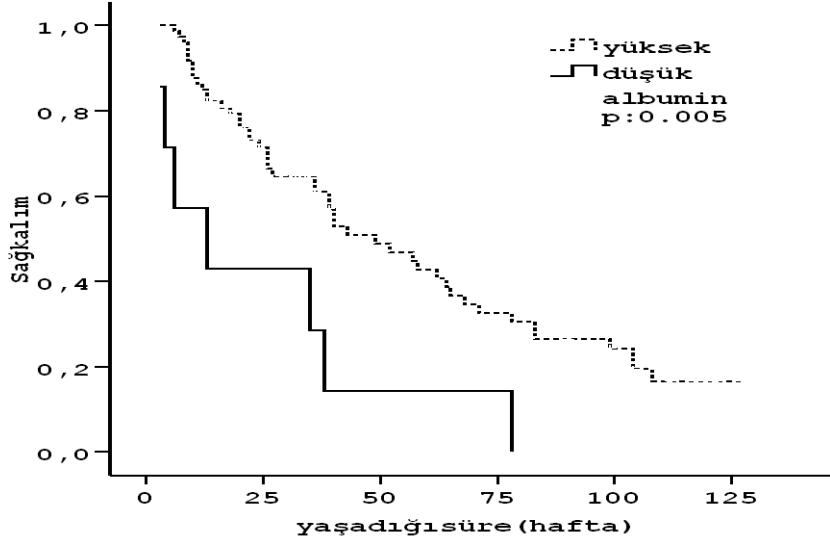
CTLA gen polimorfizmi ile mPFS süresi ilişkisi incelendiğinde A alleli taşıyanlarda mPFS süresi 22 hafta(%95CI:12-34 hafta),G alleli taşıyan grupta 25 hafta (%95CI:5-44 hafta) saptandı ancak aradaki fark anlamlı değildi(p:0.16).(şekil-5)



Şekil-5.CTLA gen polimorfizmi allel dağılımına göre progresyonsuz sağkalım eğrisi

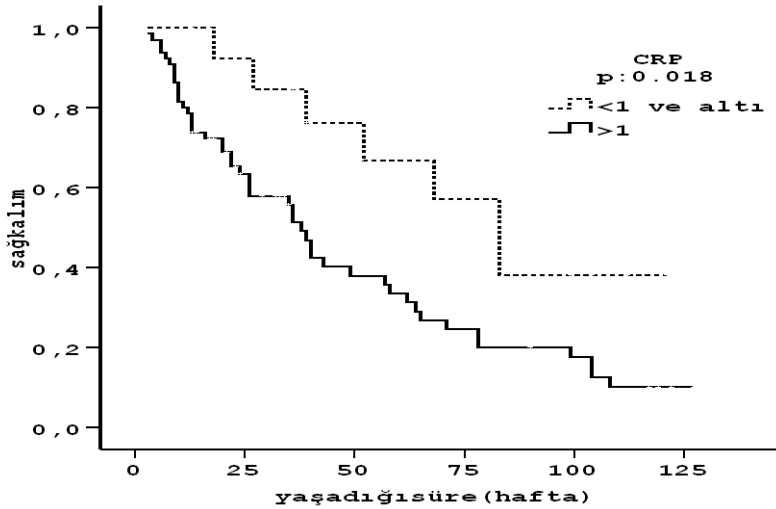
Alt grup analizlerine bakıldığında histolojik tip, performans durumu, LDH düzeyi, ek hastalık, anemi, lökositoz, trombositoz, CRP, kortizol, ferritin, sigara kullanımı açısından mPFS sürelerine bakıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların bir yıllık sağkalımları %51,2 yıllık sağkalımları %33,7 saptandı. Albumin 3 g/dl'in altında olanlarda mOS süresi 13 hafta, albumin 3g/dl'in üstünde olanlarda 49 hafta(%95 CI:29-68 hafta) saptandı(p:0.005).(şekil-6)



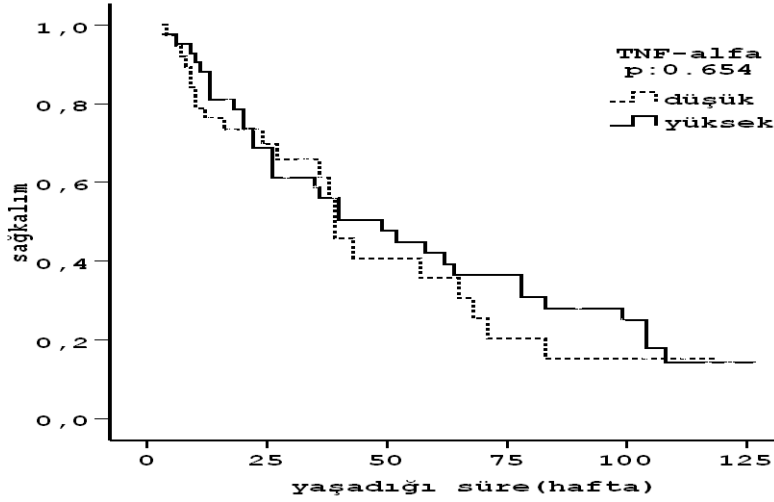
Şekil-6.Albumin düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi

CRP>1 üzerinde olanlarda mOS süresi 38 hafta(%95 CI:33 -42.957) saptanırken, CRP 1 ve altı olanlarda mOS 83 hafta(CI:60.219-105.781) saptandı.(p:0.018) (şekil-7)



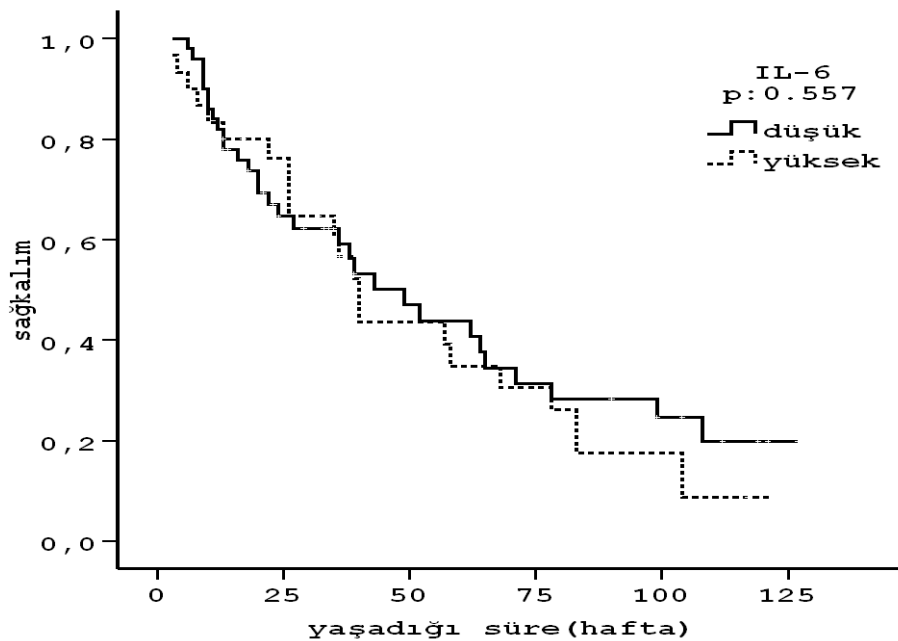
Şekil-7.CRP düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi

TNF-alfa düzeyi yüksek olanlarda mOS süresi 49 hafta(%95 CI:26-71) , düşük olanlarda 32 hafta (%95 CI:32-45 %95) saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p:0.654)(şekil-8)



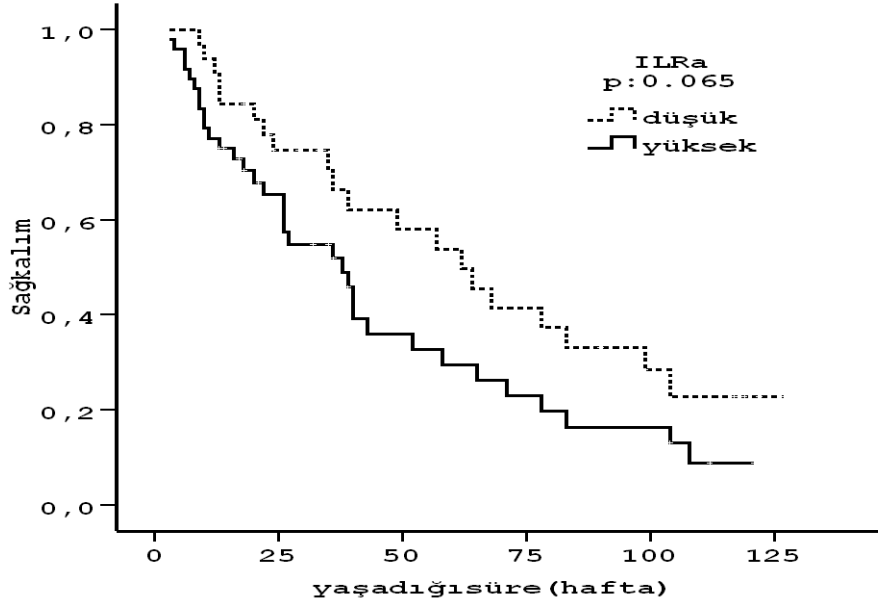
Şekil-8.TNF-alfa serum düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi

IL-6 seviyeleri yüksek olan hastalarda mOS süresi 40 hafta (%95 CI:34-45hafta), düşük olan hastalarda 49 hafta (%95 CI:31-66hafta %95) saptandı. Ancak iki grup arasında istatistiksel fark anlamlı değildi (p:0,557)(şekil-9)



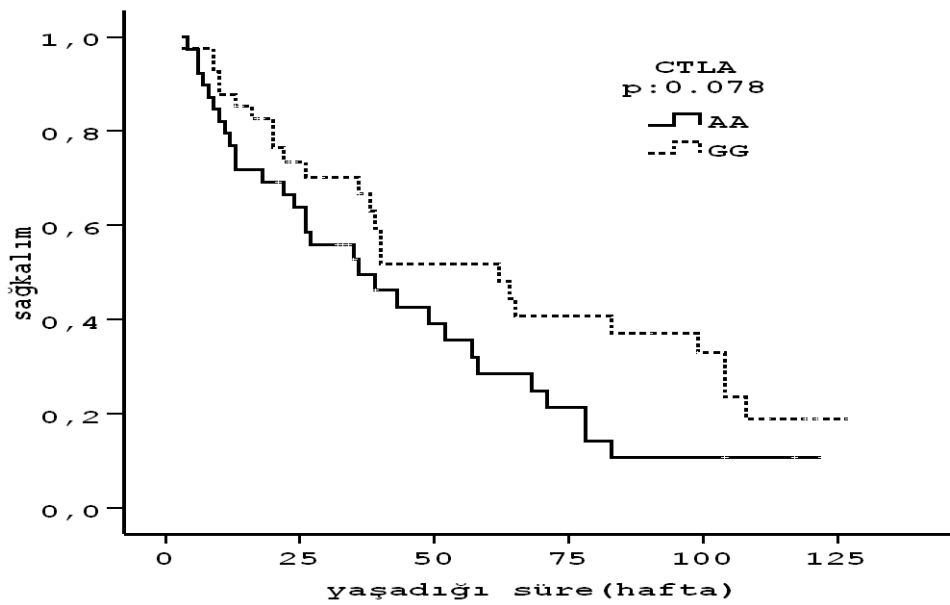
Şekil-9.IL-6 serum düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi

ILRa serum seviyesi yüksek olan hastalarda mOS süresi 38 hafta(%95 CI:26.05-49.94),düşük hastalarda 62 hafta saptandı(%95 CI:40.0-83.9).Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olma eğilimindeydi.(p:0.065) (şekil-10)



Şekil10.ILRa serum düzeyine göre tüm sağkalım eğrisi

CTLA gen poliformizmi değerlendirildiğinde A alleli taşıyanlarda mOS süresi 36 hafta (%95 CI:16.4 -55.5) ,G alleli taşıyanlarda mOS süresi 62 hafta (%95 CI:31-92) idi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(P:0.072).(şekil-11)



Şekil-11.CTLA allel dağılımına göre tüm sağkalım eğrisi

Alt grup analizlerine bakıldığında histolojik tip, performans durumu, LDH düzeyi, ek hastalık, anemi, lökositoz, trombositoz, kortizol, ferritin, sigara kullanımı açısından mOS sürelerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda ileri evre KHDAK hastalarda TNF-alfa, IL-6, IL1Ra serum düzeyleri ve CTLA-4 49G>A gen polimorfizminin, klinikopatolojik parametreler, progresyonsuz sağkalım, tüm sağkalım ve tedavi yanıtı üzerine etkilerini araştırdık. İnflamasyonda önemli bir role sahip sitokinler arasında TNF-alfa, IL-6, IL1Ra'yı ve inflamasyonda önemli olan diğer moleküllerden CRP, LDH ve albumin düzeylerini seçtik. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda serum TNF-alfa, IL1Ra, CRP, LDH, ferritin düzeylerini yüksek, albümin düzeylerini düşük bulduk. Hastalarımızda anemi, lökositoz ve trombositoz daha sıklıkla tespit edildi.

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen ve en çok kanser ilişkili ölüme neden olan kanser tipidir. Ülkemizde yapılan kanser prevalans çalışmalarında 52.7/100.000 sıklıkta ilk sırada izlenmektedir(101). KHDAK akciğer kanserlerinin %85'ini oluşturur ve hastaların üçte ikisi ileri evrede tanı almaktadır. KHDAK, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom ve az diferansiye karsinom alt histolojik tiplerine ayrılır. Kemoterapi ve radyoterapi olanaklarına rağmen ileri evre hastalarda prognoz kötüdür. KHDAK hastalarında 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %54 ve %13 saptanmıştır (102). Prognozu ve tedaviden en fazla yarar sağlayacak grubu ön görmede çok fazla sayıda çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Halen yaş, evre ve performans durumu prognozu belirleyen en önemli faktörlerdendir; buna rağmen ileri evre akciğer kanserinde halen yaşam süreleri yüz güldürücü düzeyde değildir(103).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri histopatolojik olarak heterojen bir yapıya sahiptir. Skuamöz hücreli karsinom lobular veya segmental bronşlardan köken almaktadır. Daha çok santralde yerleşim göstermesine rağmen %25 periferik lokalizasyonda izlenebilmektedir. Adenokarsinoma oranla daha az sıklıkta uzak metastaz yapmaktadır ve metastaz hastalığın genelde ileri evrelerinde gelişmektedir. Adenokarsinom tip papiller, alveolar ve bronkoalveolar tiplerde olabilmektedir(102). Çoğu hasta sigara içenlerden oluşsa da, sigara içmeyenlerde daha sık izlenen alt tiptir. Histolojik alt tiplere bakıldığında, dünyada en sık %38 oranı ile adenokarsinom tipi görülmektedir, bunu %20 oran ile skuamöz hücreli karsinom izlemektedir (104). Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde en sık skuamöz hücreli karsinom görülmektedir. Çalışmamızda, ülkemizdeki verilere benzer olarak skuamöz hücreli karsinom alt tipi daha sık bulunmuştur(%67,5).

Bennouna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adenokarsinom histolojik alt tipinin tedavi almayan KHDAK hastalarında kötü prognostik faktör olduğunu saptamıştır. Adenokarsinom ve adenokarsinom dışı tipte 5 yıllık sağkalımlar, sırasıyla %38.2 ve %45 olarak belirlenmiştir. Adjuvan kemoterapi verilmesi sonrasında ise her iki grup arasında 5 yıllık sağkalım açısından fark izlenmemiştir(105). Fry ve arkadaşlarının çalışmasında, adenokarsinom tipinin gençlerde, bayanlarda ve Asyalılarda daha sık izlendiği, prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir. Adenokarsinom histolojik tipin daha genç yaşta başlaması ve bayanlarda daha sık görülmesi prognozun daha iyi olmasına katkıda bulunduğu belirtilmektedir(106). Ancak Xia ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerde skuamöz hücreli tipi, bayanlarda adenokarsinom alt histolojik tipin daha iyi prognozlu olduğu saptanmıştır(107). Çalışmalardaki sonuçların çelişkili olmasından ötürü, kişinin performans durumu yaşı, tümörün diferansiyasyon derecesi, klinik evre gibi faktörler prognozu histolojik tipten daha çok etkiliyor gibi görünmektedir. Çalışmamızda histolojik tip açısından sağkalım avantajı izlenmedi. Çalışmamızda adenokarsinom alt tip ve skuamöz hücreli tip arasında progresyonsuz sağkalım süresi açısından fark yoktu. İlişki anlamlı olmasa da adenokarsinom tipte tüm sağkalım süresi skuamöz histolojik tipe göre daha iyiydi(sırasıyla 68 hafta vs 40 hafta).

Çalışmamıza 72 erkek ve 8 kadın hasta katıldı. Kadın hastaların hiçbirinde sigara öyküsü yoktu. Kadın hastaların 5'i (%62) adenokarsinom histolojik tipte, 3'ü (%37) skuamöz hücreli karsinom tipindeydi. Erkek hastaların hepsinde sigara kullanım öyküsü ve 51(%70)'inde skuamöz hücreli tip akciğer kanseri tanısı mevcuttu. Akciğer kanserinin



genelde erkekleri etkileyen bir hastalık olduğu bilinmektedir. Son dekatta kadınlarda akciğer kanseri insidansı dünyada artma eğilimindedir. İnsidans hala erkeklerde yüksek olsa da aradaki fark kapanmaya başlamıştır ve Amerika'da kadınlarda akciğer kanseri kanserden ölüm sebeplerinde en sık neden haline gelmiştir(130). Erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da akciğer kanserinde etiyojide en sık nedeni sigara kullanımı (%85-90) oluşturmaktadır(108).

Sigara içmeyen bayanlarda akciğer kanseri riskinin sigara içmeyen erkeklerden ılımlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Sigara içmeyen erkek ve kadınlarda adenokarsinom histolojik tipi kadınlarda daha sık izlenmektedir. Sigara öyküsü olan erkeklerde bu durum değişmektedir ve kanser riskinin sigara içen bayanlardan daha fazla olduğu izlenmiştir. Sigara içen erkeklerde skuamöz hücreli tipin daha sık izlendiği görülmüştür(109). Akciğer kanseri açısından kadın cinsiyetin sigara içmeyenlerde daha riskli olmasını çevresel veya pasif sigara maruziyeti açıklamamaktadır. Bronşial epitelin çoğalmasını kolaylaştıran gastrin salgılayan peptid reseptör geninin (GRPR=Gastrin releasin peptid receptor) kadınlarda daha sık bulunmasının ve östrojen hormonunun, kadınlardaki artmış akciğer kanseri riskiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir(110).

Anemi kanser hastalarında sık görülmektedir altta yatan nedenleri genellikle demir eksikliği anemisi(111), kemik iliğinde eritroid progenitor hücrelerin azalması, inflamatuvar sitokinlerin artması, ekstrakorpuskular hemoliz, eritropoetin eksikliği oluşturmaktadır(112). 2002 akciğer kanseri hastasının dahil edildiği Avrupa kanser anemi çalışmasında (European cancer Anaemia Survey=ECAS) anemi insidansı akciğer kanserli hastalarda %37.6 saptanmıştır(113). Çalışmamızda, ileri evre KHDAK'li hastalarda bu oran %35 olup, literatür ile uyumluydu.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerden biri anemidir. Aneminin sağkalımı kısaltması ve tedavi yanıtını olumsuz etkilemesi hipoksiye bağlı tümör saldırganlığının artmasına dayandırılmaktadır. Çalışmalarda düşük hemoglobinin (hb) seviyelerinin tümörde hipoksiye yol açabileceği gösterilmiştir(114). Kelleher ve ark. yaptığı deneysel tümör çalışmalarında hb seviyelerinin 14.5g/dl'den 9.5g/dl'e düşmesi tümör oksijenlenmesinde anlamlı azalmaya neden olmaktadır(112). Hipoksi gen ekspresyonunda değişikliklere neden olup hipoksi duyarlı faktör-1'in (Hypoxi-inducible factor-1=HIF-1) aktive olmasına neden olabilir. HIF-1 hipoksiye hücrel cevapta görevli anahtar bir moleküldür. Bu durum angiogenezi ve tümör büyümesini kontrol eden genlerde değişikliğe neden olup VEGF ve insulin büyüme faktörü-1'in (insulin growth factor-1=IGF-1) salınımını

arttırabilir. Tüm bu değişiklikler tümörün daha saldırgan bir fenotipe dönüşmesine yol açmaktadır(114). HIF-1'in fazla salınımına yol açan aneminin aynı zamanda çeşitli tümörlerde tedavi cevapsızlığı ve kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır(114). Çalışmamızda anemisi olan hastalarda progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalım süresi anemisi olmayan hastalara oranla daha kısaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonucun, hasta sayısının azlığından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Aneminin sağkalım ve tedavi yanıtı üzerine olumsuz etkisinin yanında, yaşam kalitesini de etkilediği bilinmektedir. Yaşam kalitesi, kanser hastalarında tedavi düzenlenmesinde düşünülmesi gereken bir faktördür. Hastalardaki yaşam kalitesinin hemoglobin seviyesi 11 - 12g/dl seviyelerine ulaştığında iyileştiği düşünülmektedir(111). Halsizlik ve yorgunluk gibi semptomlar kanser ilişkili aneminin semptomlarından ve hastaların günlük aktivitelerinin azalmasına, performans durumunun bozulmasına da yol açmaktadır.

Kanserde trombositöz paraneoplastik bir sendrom olarak düşünülmektedir. Tümör hücrelerinde üretilen trombin ve adenin diphosphate(ADP) gibi faktörlerin trombosit aktivasyonuna ve trombositöze neden olduğu ön görülmektedir(115). Akciğer kanserinde yapılan çalışmalarda trombositözün altta yatan mekanizması tam bilinmemektedir ancak erken evrelerde bile kemik iliğini uyarabilen IL-6 ve IL1 gibi sitokinlerin etkisi ile gerçekleştiği düşünülmektedir(116).

Trombositlerin embolik tümör hücrelerinde kümelenerek tümör hücrelerini immun sistemden koruduğu ve metastazı kolaylaştırdığı saptanmıştır(117). Ayrıca tümör hücreleri tarafından aktive edilen trombositlerin ürettikleri anjiogenik bir molekül olan VEGF de tümör invazyonunu kolaylaştırmaktadır(118). Bu nedenle paraneoplastik bir durum olduğu düşünülen trombositözün aynı zamanda tümör yayılımını kolaylaştırarak kanser progresyonunu ve prognozu kötü yönde etkilediği düşünülmektedir. Trombositözün akciğer kanseri hastalarında yaşam süresine etkisinin incelendiği bir çalışmada ortalama yaşam süresinin tanı anında trombositözü olanlarda, olmayanlara oranla daha kısa olduğu saptanmıştır(119). Renal hücreli karsinomda da trombositözün kötü prognoz ve hastalık nüksüyle ilişkili olduğu izlenmiştir(120). Bizim çalışmamızda, trombositözün progresyonsuz yaşam süresine ve tüm sağkalıma etkisi izlenmedi. Trombositöz ve sağkalım ilişkisinin daha net ortaya konması için reaktif trombositözün diğer nedenlerinin ekartasyonu daha doğru sonuçlar verebilir.

Akciğer kanseri hastalarındaki trombositoz oranı literatürde %17 civarındaydı(121), çalışmamızda %31,3 olarak saptandı. Bu yükseklik ileri evre kanserli hastalarda var olan sitokinlerin megakaryopoezi uyarmasına bağlı olabilir. Literatürde akciğer kanserinin histolojik alt tipler ile trombositoz arasında ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda trombositoz skuamoz tipte daha sık saptanmıştır, bu sonuç bu histolojik tipte hemoptizinin ve dolayısıyla trombositozun sık bir nedeni olan demir eksikliği anemisinin daha yaygın görülmesinden kaynaklanabilir. Trombositoz anemisi olan hastalarda daha sık izlendi bu sonuç inflamasyona ve neoplastik sürece bağlı anemi trombositoz birlikteliğini düşündürmektedir. Bunun araştırılması için hasta sayısı yüksek uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Serum albümin seviyesinin düşük olması KHDAK hastalarının prognozunu olumsuz yönde etkileyen hastayla ilişkili bir faktördür. Tümöre immun yanıt olarak çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır ve bunların kişinin metabolizmasında katabolik etkileri mevcuttur(122). IL-6 tümörden ve çevresindeki hücrelerden salgınır ve karaciğerde akut faz reaktanlarının üretimini arttırmaktadır(146). Bu durum diyetle kısıtlı bulunan esansiyel aminoasitlere talebi arttırmaktadır, bu ihtiyaç iskelet kasının yıkılmasına neden olabilir. Karaciğerde albümin sentezini düzenleyen IL-6 gibi sitokinlerin artışının, albümin düşüklüğüne katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmektedir(123).

Paralkar ve ark. çalışmasında metastatik KHDAK hastalarının sağkalım süresinin, serum albümin düzeyinin 3 g/dl ve altında olması ile istatistiksel olarak anlamlı azaldığı gösterilmiştir(124). Okoyama akciğer kanseri çalışma grubu tarafından KHDAK tanılı hastalarda yapılan çalışmada serum albümin seviyesi, performans durumu, klinik evre ve karaciğer metastazları bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır(102). Akciğer kanseri dışında en çok çalışılan kanser tipi kolorektal kanserdir. Kolorektal kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda düşük serum albümin seviyeleri kötü prognozla ilişkili bulunmuş ve sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiştir(125). Çalışmamızda albumin (<3gr/dl) düşük saptanan hastaların hepsinde progresyon vardı ve izlemde hepsi yaşamını yitirmişti ancak istatistik olarak anlamlı saptanmadı. Albumin düşük olan hasta sayısının az olması(7 hasta-%8.8) bu sonuca sebep olabilir. Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde albumin düzeyi düşük olan hasta grubunda yaşam süresi ve progresyona kadar geçen süre daha düşük saptandı. Çok değişkenli analiz sonucunda albumin bağımsız bir prognostik faktör olarak saptandı.

Çalışmamızda LDH hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. LDH yüksek hastalarda normal olanlara göre progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalım daha kısaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılmadı. Hasta sayımızın azlığına bağlı olabileceği düşünüldü. Diğer taraftan LDH düzeyi prognozta bir belirteç olarak kullanılırken karaciğer hastalıkları, hemoliz gibi LDH yüksekliği yapabilecek diğer nedenlerin dikkatli araştırılması ve ekarte edilmesi gerekmektedir.

LDH pirüvattan laktata indirgenme tepkimesini katalize etmektedir. LDH aktivitesinin sonucunda laktik asid üretimi gerçekleşmekte ve ortam PH'ı azalmaktadır. Asidik PH'ın kanser hücrelerinin invazyon kabiliyetini arttıran gelatinaz ve katepsin D üretimine yol açtığı belirlenmiştir. Düşük PH'ın aynı zamanda kanser hücresinde mitokondriyi oksidatif strese etkilenmesi engellemektedir, bu durumun tümörü hipoksi ilişkili apoptozdan koruduğu düşünülmektedir(126). Anjiyogenez ve metastazla ilişkili bir molekül olan HIF-1 üretimiyle LDH düzeyinin ilişki olduğu ve LDH seviyesinin HIF-1 düzeyinin dolaylı bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada yüksek HIF-1 ve LDH düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(126).

Küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada LDH seviyelerinde yüksekliğin karaciğere metastaz insidansı ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. LDH seviyesi yükseldikçe hastaların median sağkalım süresinin azaldığı görülmüştür(127).

Çeşitli solid ve hematolojik malignitelerde de LDH düzeyi prognostik faktör olarak sayılmaktadır. Malign melanom hastalarında yapılan araştırmalarda LDH düzeyinin ve metastaz sayısının prognozu ve sağkalımı etkileyen iki faktör olduğu belirlenmiştir(128). Wimazal ve arkadaşlarının 180 myelodisplastik sendrom tanılı hastanın alındığı çalışmalarında, artmış LDH seviyeleri azalmış sağkalım ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir(129).

CRP inflamasyonun hassas ancak özgün olmayan bir belirteçdir. Çalışmalarda CRP seviyelerinin kısa yaşam süresi, malnutrisyon ve kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bu nedenle KHDAK'de bir prognostik faktör olabileceği saptanmıştır(100). Masago ve arkadaşları, 70 ileri evre KHDAK hastasından tedavi cevabını değerlendirdikleri çalışmada CRP yüksekliğinin kötü tedavi cevabı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada CRP yüksekliği kısa sağkalımla ilişkili bulunmuştur(130). Forest ve ark yaptığı 161 ileri evre opere edilemeyen KHDAK hastalarında CRP bağımsız prognostik faktör olarak

belirlenmiştir. İnflamasyon ve kanser ilişkisinin incelendiği çalışmada, CRP değerinin yüksek saptandığı hastalarda progresyon oranının ve yaşamını yitiren hasta sayısının daha fazla olduğu ve yaşam süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli analizde de, CRP sağkalım ve progresyon açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır(100).

Lenfovaskuler invazyon kanserde metastaz gelişimini kolaylaştırmaktadır, KHKDAK tanı ve tümör rezeksiyonu yapılan hastalarda CRP yüksekliğinin tümör kitlesi ve lenfovaskuler invazyonla korele olduğu saptanmıştır(131). Ancak CRP ile sağkalım arasındaki ilişki tam anlaşılammamaktadır. Tümöre karşı yanıtta kişinin immun cevabı önemlidir. Artmış inflamasyonun göstergesi olan CRP artmış immun yanıtla da ilişkili olabilir. Ancak kanser hücrelerinde üretilen sitokinler tümör büyümesini ve yayılımını kolaylaştırırken, CRP gibi inflamatuvar öncüsü proteinlerin üretimini arttırmaktadır. Bu nedenle artmış CRP'in, tümörden artmış sitokin salınımı ve artmış tümör kitlesi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir(131).

İnflamasyonla yakın ilişkisi bilinen kolon kanserinde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur. 172 hastanın katıldığı çalışmada CRP seviyeleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek ve kanser riskiyle ilişkili bulunmuştur(132). Ancak kolon kanser tanı kadın hastalarda yapılan diğer bir çalışmada CRP yüksekliğinin kanser riskini artırmadığı görülmüştür(133). Prostat kanserinde yapılan çalışmada CRP yüksekliğinin benign ve malign prostat kitlesinin ayırımında anlamlı olmadığı ve kanser riski ilişkisiz olduğu görülmüştür(134).

CRP'in komplike inflamatuvar durumlardaki rolü çok açık değildir. Çalışmamızda tedavi ile CRP seviyelerinde anlamlı azalma sağlandı. Bunun nedeni olarak tedaviyle tümör kitlesinde ve yayılımındaki azalma CRP değerlerinde düşmeye neden olmuş olabilir. Ancak diğer taraftan kanser tedavisi düzenlenirken hastaların ek hastalıkları da değerlendirilip uygun tedaviler verilmektedir, CRP düşüşünü hastaların ek hastalıklarının tedavisi de etkilemiş olabilir. Özgün olmayan bir gösterge olan CRP bakteriyel enfeksiyonlarda da artabilmektedir. Klinik uygulamada kanser hastalarında CRP yüksekliğinin kaynağının enfeksiyon mu kanser mi olduğu her zaman saptanamayabilir. CRP yüksekliği mevcut kanser hastalarında sağkalım ve prognoz ilişkisini daha sağlıklı incelemek için klinik semptomların değerlendirilmesi veya ampirik tedavi başlanması ve sonrasında serum CRP değerlerinin ölçülmesi gerekebilir.

Kilo kaybı malnutrisyonun en önemli göstergesidir. Kanser hastalarının %50'inde kilo kaybının mevcut olduğu bilinmektedir(135) ve akciğer kanseri kilo kaybının en yaygın görüldüğü kanserlerden birisi olduğu saptanmıştır(136). Akciğer kanserinde prognostik faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda, kilo kaybı prognostik olarak anlamlı saptanmıştır ve median sağkalım süresini kısalttığı görülmüştür(136). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde tanı anında kilo kaybı olanlarda progresyona kadar geçen süre ve yaşam süresi kilo kaybı olmayanlara göre daha kısa saptandı ve istatistik olarak anlamlı olma eğilimindeydi. Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda progresyona kadar geçen süre ve yaşam süresi kilo kaybı olmayanlara göre daha kısa saptandı ve istatistik olarak anlamlı olma eğilimindeydi. Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda progresyona kadar geçen süre ve yaşam süresi kilo kaybı olmayanlara göre daha kısa saptandı ve istatistik olarak anlamlı olma eğilimindeydi. Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda progresyona kadar geçen süre ve yaşam süresi kilo kaybı olmayanlara göre daha kısa saptandı ve istatistik olarak anlamlı olma eğilimindeydi.

Serum ferritin kronik böbrek yetmezliği, romatoid artrit, otoimmün hastalıklar(137), akut infeksiyonlar ve malignite gibi nonspesifik inflamasyon durumlarında artan bir akut faz reaktanı olarak bilinmektedir. Paradoksal olarak inflamasyona bağlı anemide ferritin düzeylerinin artmasına rağmen kullanımında yetersizlik mevcuttur. Bu durumun tümör hücrelerinin demir kullanımını engellemek için bir savunma mekanizması olduğu tahmin edilmektedir(137).

Ferritin inflamatuvar durumlarda angiogenezi engelleyen yüksek molekül ağırlıklı kininojene bağlanarak (High molecular weight kininogen=HKa) etkilerini antagonize etmekte ve angiogenezi azaltıp iyileşmeyi kolaylaştırmaktadır(138); ancak bradikinin ve diğer bazı anjiogenik maddelerin baskın hale gelmesine neden olup malignitelerde tümör gelişimini kötü yönde etkileyebilmektedir(138). Çalışmalarda ferritin yüksekliğinin akciğer kanserinde kötü prognostik faktör olduğu ve yaşam süresini kısalttığına dair yayınlar mevcuttur(139). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde ferritin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ve hastaların %38.8'inde (31/80)ferritin yüksekliği mevcuttu. Ayrıca ferritin yüksekliği bulunan hastalarda progresyonsuz yaşam süresi ve tüm sağkalım süresi daha kısa saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gropp ve arkadaşlarının KHDAK'de yaptığı çalışmada, metastatik hastalıkta ferritin düzeylerinin belirgin yüksek olduğu izlenmiştir ve tedavi etkisinin değerlendirilmesi için ferritin ölçümlerinin yararlı olduğu saptanmıştır(140). Akciğer kanserinde yapılan tedavi öncesi ve sonrası ferritin değerlerinin ölçüldüğü bir çalışmada, ferritin ile hastalığın evresi ve tedavi yanıtı arasında ilişki izlenmemiştir(141). Çalışmada ferritin çok değişkenli analizde sağkalımla ilişkili saptanmıştır(141). Çalışmamızda da tanı anında bakılan ve tedavi sonrası

3.ayda tekrar ölçülen ferritin değerlerinde anlamlı bir azalma izlenmedi. Ancak ferritinin literatüre benzer şekilde çok değişkenli analizde sağkalımı etkilediği saptandı.

TNF-alfa inflamasyonda, immunitede ve hücrenel düzenlemede anahtar moleküldür. Kanserdeki rolünün anlaşılması için TNF-alfa ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çeşitli kanser tiplerinde ve kanser öncüsü lezyonlarda artmış TNF-alfa seviyeleri izlenmiştir(46).

Taş ve arkadaşlarının ileri evre KHDAK hastalarında yaptığı çalışmada TNF düzeyleri hasta grubunda yüksek saptanmıştır. Yirmi sekiz hastanın alındığı bu çalışmada TNF alfa seviyelerinin kemoterapi cevabının göstermede yetersiz ve sağkalımla ilişkisiz olduğu bulunmuştur(142). Kumar ve arkadaşları apopitozu arttıran TNF-alfanın, KHDAK tedavi cevabında ve prognozda etkili olabileceğini düşünerek yaptıkları çalışmada TNF-alfanın tedavi cevabını göstermede yeterince hassas olmadığını belirlemişlerdir. Bu çalışmada TNF-alfanın sağkalımı etkilemediği görülmüştür(143). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde TNF-alfa seviyeleri hasta grubunda yüksekti ancak progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Ülkemizde Derin ve arkadaşlarının KHDAK yaptığı ve 57 hastanın alındığı bir çalışmada, TNF alfa seviyeleri hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada TNF-alfa seviyelerinin kemoterapi ile arttığı izlenmiştir. TNF-alfadaki artışın özellikle kemoterapiye yanıtı hastalarda gözlemlendiği belirtilmiştir (144). Endo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek kür cisplatin, docetaxel kemoterapisi ve cerrahi uygulanan KHDAK hastalarında kemoterapi sonrasında sitokin seviyelerinde artış olduğu izlenmiştir. Bu duruma neden olarak operasyonun veya kemoterapinin yaptığı doku hasarının sitokin seviyesinin arttırabileceği öne sürülmektedir(145).

TNF alfa ve sağkalımın araştırıldığı ve KHDAK kanserinde yapılan çalışmalarda daha baskın sonuç TNF alfanın sağkalımı etkilemediği şeklindedir(142,143). Enewold arkadaşları literatürün aksine TNF-alfanın akciğerde kötü prognozla ilişkili olduğunu saptamışlardır(146). Afrikalı Amerikalıların ve Kafkas ırkının ayrı olarak değerlendirildiği bu çalışmada TNF-alfa sadece Kafkas ırkında sağkalımla ilişkili bulunmuştur(146).

Kronik inflamasyon ve kanser ilişkisinin en çok üzerinde durulduğu kanser tiplerinden birisi de kolon kanseridir. Bunun en güzel örneğini, inflamatuvar barsak hastalıklarında uzun

sürelı takıpte kolon kanserının görölmesi vermektedir. TNF-alfanın bu ilişkıde önemli olduğu düşünölmektedir. Yapılan deneysel kolıt modellerinde, TNF-alfanın tümör gelişimine neden olduğu, TNF sinyalinin bloke edilmesinin kronik inflamatuvar barsak hastalığında tümör gelişimini ise engellediği görölmüştür(147). Nikolaos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolon kanserinde TNF-alfa tümör boyutuyla ilişkıli bulunmuştur ve tümöre karşı immün yanıtın derecesi ile TNF-alfa düzeyinin ilişkıli olabileceği düşünölmektedir(147).

Hodgkin lenfoma hastalarında yapılan çalışmalarda hasta grubunda TNF-alfa düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. TNF-alfa lenfoma hücreleri tarafından da üretılmektedir ve TNF seviyeleri ile tümör kitlesi arasında ilişkı olabileceği düşünölmektedir. TNF alfa ve B semptomları arasında ilişkı saptanan çalışmada özellikle B semptomlarından kilo kaybında TNF-alfanın katkısı olabileceği düşünölmüştür. Kilo kaybı hastanın performans durumunu etkileyerek prognozu kötü yönde etkilemektedir bu nedenle TNF alfa düzeylerinin Hodgkin lenfoma hastalarında prognostik bir faktör olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir(148). Ancak çalışmamızda kilo kaybı ve performans durumu ile TNF-alfa düzeyleri arasında bir ilişkı izlenmedi.

Kronik lenfositik lösemi(KLL) tanısı olan 150 hastada yapılan çalışmada TNF-alfanın KLL'de prognostik faktörlerle korelasyon gösterdiği ve TNF alfa seviyeleri yüksek hastaların yaşam süresinin daha kısa olduğu izlenmiştir(45). KLL hastalarında TNF ile KLL arasında arasında prognoz açısından anlamlı ilişkı bulunmamıştır(45). TNF alfanın transmembran olarak iki reseptörü mevcuttur ve hangi kanser tipinde hangi sinyal yolağının işlev gördüğu net bilinmemektedir. Bu nedenle TNF-alfanın hem tümör baskılayıcı hem de aktive edici özelliği olması şaşırtıcı değerildir(45).

TNF alfa antagonistleri olan infliximab ve etanercept değişik otoimmün ve inflamatuvar durumlarda tedavi amaçlı başarıyla kullanılmaktadır. Romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarla kanser arasındaki inflamatuvar yolaklardaki benzerlikler TNF-alfa inhibisyonuna yönelik ajanların kanser tedavisinde kullanılabileceğini düşöndürmüştür(7). Meme kanserinde yapılan çalışmalarda etanerceptin güvenli yan etki proline sahip olduğu ve iyi tolere edildiği görölmüştür. Ancak tedavi ile meme kanserinde önemli prognostik faktörler olan kemoatraktan protein-2(chemoattractant protein-2=CCL-2) ve IL-6 seviyelerinde başlangıçta düşüşler olsa da izlemde istenen etkiye ulaşılammıştır. Onaltı hastanın alındığı çalışmada,7 hasta 12 haftalık tedavi sürecinin tamamlayabilmiştir. Hastaların hiçbirinde parsiyel ve tam yanıt alınammıştır(149). Çalışmada daha yüksek dozların kullanımını veya yarı ömrü daha



uzun bir TNF antagonistinin kullanımının biyolojik etkiyi sağlayabileceği öne sürülmüştür(149).

İleri evre KHDAK hastalarında yapılan çalışmalarda tedavi yanıtını göstermede TNF-alfanın hassas olmadığı izlenmiştir(142,143). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde TNF-alfada tedaviyle beraber anlamlı azalma izlenmedi.

TNF alfanın tümör patogenezindeki iki yönlü etkisi ve olası polimorfizmler nedeniyle farklı sonuçlar oluşmaktadır. TNF alfa tek nukleotid polimorfizmlerinden -308A alleli kanser riskini arttırırken,-238AA allelinin azalttığı izlenmiştir(176). Ayrıca TNF-alfanın tümör karşıtı ve onkojenik özelliklerinin nasıl düzenlendiği bilinmemektedir. Ancak özelliklerinin farklı organlarda ve kanserlerde farklılık gösterebileceği düşünülmektedir. Örnek olarak yavaş rejenerasyon gösteren kolonda tümör karşıtı etkiler izlenebilirken, hızlı rejenerasyon gösteren karaciğerde onkojenik etkiler gösterebilmektedir. TNF alfanın tümör gelişimindeki bu ters etkileri kanser tedavisinde kullanımında da çelişki oluşturmaktadır(150).

IL-6'nın en önemli etkinlik yolu STAT3 aktivasyonudur ve meme, kolon ve hematolojik kanserler gibi çeşitli kanser tiplerinde kansere yatkınlığı arttırdığı ve prognozu kötü yönde etkilediği izlenmiştir. IL-6'nın STAT3 transkripsiyon faktörü aracılığıyla çoğalma genlerinin (cyclinD ve PCNA) ve apoptoz baskılama genlerinin (Bcl-1,Bcl-2 ve Mcl-1) ekspresyonunu arttırdığı düşünülmektedir(8).

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında IL-6 seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlendi ve IL-6 yüksekliğinin progresyonsuz sağkalıma ve tüm sağkalıma etkili olmadığı görüldü. Katsumata ve arkadaşları tarafından akciğer kanserinde yapılan çalışmada IL-6 düzeyinin kontrol hastalarına oranla yüksek olmadığı ve yükseklik olanlarda lökositozun belirgin olduğu izlenmiştir(151). IL-6 yüksekliğinden lökositozun sorumlu olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada sağkalım ve prognoz açısından IL-6 yüksekliğinin etkili olmadığı izlenmiştir(153).

Kaminska ve arkadaşlarının KHDAK hastalarında yaptıkları çalışmada IL-6'nın seviyelerinin tümör kitlesi ile korele olarak arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ilk 3 yıllık

izlemde IL-6'in prognostik olarak anlamlı bir faktör olduğu ancak 6 yıl sonrasında anlamlı olmadığı belirlenmiştir.(152). Bu durum IL-6 ile sağkalımın araştırıldığı çalışmalarda daha uzun izlem süresi gerektiğini düşündürmektedir(152).

Yanagawa ve ark. 79 akciğer kanseri hastasında yaptığı çalışmada IL-6 seviyelerinin kanser hastalarında daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada IL-6 seviyelerinin yüksek olduğu hastalarda albumin seviyesinin de düşük olduğu izlenmiştir(153). Çalışmamızda bu ilişki izlenmedi. IL-6'nın pozitif akut faz reaktanı olması, malnutrisyondaki etkisinin bilinmesi ve albuminin negatif akut faz reaktanı olması, inflamasyonla ilişkisi daha önce ortaya konulan akciğer kanserinde bu ilişkinin mantıklı olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda bu ilişkinin izlenmemesi albumin düşük hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir (7/80 hasta-%8,8). Yanagawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, IL-6 ile akciğer kanserinin prognozu arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır(153)

İn vitro ortamda akciğer hücrelerinde yapılan çalışmalarda IL-6'in hücre çoğalmasını inhibe etme potansiyelinin olduğu görülmüştür. KHDAK hücre serilerinde IL-6'in otokrin bir büyüme inhibitörü olabileceği ve akciğer kanserinde karsinogenezde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir(154). Multipl myelom ve lenfoma gibi hematolojik malignitelere, renal hücreli karsinom gibi solid tümörlerde yapılan in vitro çalışmalar IL-6 otokrin bir büyüme faktörü olduğunu belirlenmiştir(154). İn vitro ortamda mevcut olan bu heterojenite in vivo ortamda devam edebilmektedir(154). Çalışmamızda IL-6 ile anlamlı sonuca ulaşamamız tümör yapısının heterojenitesinden veya hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü(Epidermal growth factor receptor=EGFR) tirozin kinaz inhibitörleri(erlotinib, gefitinib) onkojenik EGFR mutasyonu taşıyan KHDAK tanı hastaların tedavisinde etkili ilaçlardır. Ancak hastalarında çoğundan bu tedaviye direnç gelişmektedir. Bu direncin çoğu zaman gelişen ikincil mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastaların geri kalan kısmından IL-6 yüksekliğinin bu dirençte önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Erlotinib direncine neden olan genlerin aynı zamanda IL-6 salınımını da arttırdıkları izlenmiştir, bu durum hasta prognozunu kötü yönde etkilemektedir(156).

İleri evre KHDAK hastalarında Tas ve arkadaşlarının çalışmasında hasta grubu ve kontrol grubu arasında IL-6 seviyeleri açısından fark saptanmamıştır. Bu çalışmada IL-6 seviyeleri kemoterapi ile azalmış ancak anlamlı olmadığı belirlenmiştir(142). Tedavi yanıtının

değerlendirildiği çalışmamızda, IL-6 düzeyinde tedavi sonrası anlamı azalma görülmedi. Bu durum akciğer kanserinde tedavi yanıtının düşük olmasından kaynaklanabilir.

İnflamatuvar barsak hastalıklarının en önemli komplikasyonu kolon kanseridir ve inflamatuvar yanıt kolon kanserinde önemli rol oynamaktadır. IL-6 ve STAT3'ün kolon kanserine dönüşümünde ve tümör çoğalmasında kritik öneme sahip oldukları saptanmıştır. Kolorektal kanserde serum IL-6 seviyelerinin yaşam süresi için negatif bir prognostik faktör olduğu görülmüştür. Bu çalışmada IL-6 düzeyinin artmasının CEA seviyelerini arttırdığı, sağkalımı kötü etkilediği ve metastaz gelişimini etkilediği izlenmiştir(156). Ancak Galizia ve arkadaşlarının kolon kanserinde yaptığı küçük bir çalışmada bu ilişki gösterilememiştir(157).

İnflamasyona neden olan her durum IL-6 üretiminin artışına neden olabilir. Kronik inflamasyon da hücreler apoptozdan korunmak için diferansiye olurlar. Apoptoz kronik inflamasyonu sınırlayan bir durumdur ancak kronik inflamasyonda bu mekanizma bozulmuştur. Bu mekanizmada anahtar moleküllerde birisi de nükleer faktör–kappaB(NF-kappaB)'dir. NF-kappaB apoptozu engelleyen ve inflamatuvar sürecin devamının sağlayan moleküldür. IL-6 NF-kappaB'i uyaran sitokinlerden birisidir. NF-kappaB'i uyarması, IL-6'ın inflamasyon kanser dönüşümünde etkinliği olduğunu düşündürmektedir. Özellikle multipl myelomda yapılan çalışmalarda IL-6'ın myelomdaki tümör büyüme etkisinin NF-kappaB ile ilişkili olduğu izlenmiştir(158).

IL-1 çok yönlü bir sitokindir, fizyolojik süreçlerde yer aldığı gibi otoimmün hastalıklar, sepsis ve malignitelerde dahil olmak üzere patolojik durumlarda da artmaktadır. IL1Ra, IL-1'in inflamatuvar ve tümör aktive edici özelliklerini inhibe etmektedir. Fare deneylerinde IL-1 Ra'in angiogenezi, tümör büyümesini ve metastaz gelişimini azalttığı görülmüştür. IL1Ra düzeylerinin, IL-1 düzeyinde artma görülen otoimmün hastalıklar, metabolik hastalıklar, sepsis ve kanser gibi durumlarda arttığı saptanmıştır. Bu nedenle IL1Ra düzeyleri aslında IL1 aktivitesini gösteren bir parametredir(11). IL-1 ile yapılan çalışmalarda IL-1'in tümör büyüme faktörü gibi davrandığı, tümör hücre proliferasyonu arttırdığı izlenmiştir(11). IL-1'in matrix metalloproteinazlar(55) gibi metastaza yol açan ve vasküler endotelial faktör gibi angiogenezi hızlandıran moleküllerleri de uyardığı bilinmektedir(54). Anjiogenezin tümör ilişkili inflamasyonun ilerlemesinde, tümör büyümesinde ve metastaz gelişiminde önemli rolü vardır.

Hasta grubunda kontrol grubuna oranla IL1Ra seviyesi daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tiroid kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada benzer şekilde IL1Ra düzeyleri hasta grubunda yüksek saptanmıştır(160). Normal hücrelerde IL-1 salınımı inflamatuvar stimülasyon veya sitokinler aracılığıyla olurken, tümör hücrelerinin kendilerinde IL-1 oluşturup sekrete ettikleri izlenmiştir. Tümör hücrelerinde normal hücrelerin aksine seçici olmayan bir IL-1 sekresyonu mevcuttur, normal hücrelerden nadir olarak salınan IL-1 çeşitli kanser hücrelerinde devamlı üretilmektedir(53). Tiroid kanseri de etiyojide inflamasyonun sık olarak araştırıldığı bir kanser tipidir. Çalışmalarda özellikle immün sistemin aşırı aktive olduğu otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi ile tiroid kanseri arasında ilişki saptanmıştır(160).

IL1Ra ile inflamasyon şiddeti arasındaki ilişki kompleksdir. Pankreas kanseri, meme kanseri gibi çeşitli kanser tiplerinde yapılan çalışmalarda IL1Ra seviyeleri hastalığın şiddetli ile korele olarak yüksek saptanmıştır(88,161). Ancak akut myeloid lösemi(161) gibi bazı kanserler tiplerinde de negatif korelasyon görülmüş ve IL1Ra seviyeleri hastalık şiddetli olsa da yüksek saptanmıştır. Bu durum şöyle yorumlanmaktadır: IL1Ra serum seviyesinin yükselmesi IL-1 tümör oluşumu artırıcı etkilerini azaltabilir bu durumda hastalık şiddeti de azaltabilir. Ancak bazı kanser tiplerinde IL1Ra bu etkileri azaltmada yetersiz kalabilir ve serum düzeyi yüksek olsa da tümör prognozunda kötüleşme izlenebilir(161).

Danis ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmalarda IL1RA genin intron 2 deki polimorfizminin artmış IL1Ra ve azalmış IL1-alfa üretimine neden olduğunu saptamışlardır(162). Artmış IL1Ra seviyesinin ve inflamasyonun sigara maruziyeti sonrası vücuda alınan ve kanserojen olan polisiklik hidrokarbonların uzaklaştırılmasında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir(162). KHDAK hastaların yapılan çalışmada IL1Ra gen polimorfizminin tek başına kanser riskini arttırmadığı, IL1beta gen polimorfizmi ile beraber olduğunda kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir(163). KHDAK hastalarında serum IL1Ra seviyeleri ile tedavi cevabı, prognoz ve sağkalımın değerlendirildiği, literatürde benzeri olmayan ve literatüre katkı sağlayacak bir çalışma olmasını amaçladık.

IL1Ra ile yapılan çalışmalarda kolorektal kanserli hastalarda IL-1 Ra /IL-1beta doku düzeyinin VEGF molekülü ile negatif korele olduğu ve IL1Ra'nın VEGF'i inhibe edip invazyonu azalttığı görülmüştür(53). VEGF'in angiogenezi ve tümör prognozunu

kötüleştirmesinden ötürü VEGF yönelik antikorlar günümüzde akciğer kanserinde tedavisinde kullanılmaktadır(anti-VEGF-bevacizumab).IL1Ra(insan rekombinanIL-1Ra-anakinra) infüzyon tedavisi de şu anda romatoid artrit hastalarında yapılmaktadır ve güvenli bir yan etki profiline sahiptir. Anakinra gibi IL-1'in etkilerini inhibe eden ve VEGF sekresyonunu azaltan ajanların bevacizumab ile birlikte kullanımının etkinliği arttırabileceği ve ilaç dozlarını düşürüp toksisiteyi azaltabileceği düşünülmektedir(53).

Östrojen reseptör negatif meme kanseri hastalarında yapılan çalışmalarda IL1Ra negatifliliği prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Meme kanserinde tümör büyümesinde angiogenезin önemli olduğu vurgulanmış ve VEGF molekulunun angiogenезi arttırarak tümör büyümesi hızlandırabileceği ve prognozu kötüleştirebileceği saptanmıştır. IL-1 VEGF'i uyararak angiogenезi arttırmaktadır(161). IL-1 seviyelerinin yüksek olduğu durumlarda IL-1Ra artmakta ancak meme kanserinde görüldüğü gibi IL-1'in bu etkilerini inhibe edememiş gibi görünmektedir. Çalışmamızda IL-1Ra yüksek olan hastalarda progresyonsuz sağkalımın ve tüm sağkalımın daha kısa olması bu hastalarda inflamasyon şiddetinin fazla olduğunu ancak IL-1Ra koruyucu özelliğinin olmadığını düşündürmektedir.

Aynı çevresel faktörlere maruz kalan bireylerin bazılarında kanser gelişimi izlenirken diğerlerinde izlenmemektedir. Bireyin genetik faktörleri ve özellikle tümör gelişiminde rol alan genlerdeki varyasyonlar, bu yatkınlığı etkileyebilir. Bu nedenle tümör oluşumuyla ilişkili genlerin incelenmesinde bir artış olmuştur. CTLA-4 tümöre karşı immun yanıtta önemli görevi olan T hücrelerin negatif düzenleyicisidir. CTLA ve ligandı olan B7.1 bağlanmasını engellemeye yönelik monoklonal antikorlar T hücre proliferasyonunu sağlayarak tümöre karşı immun cevabı arttırmaktadır(57). CTLA gen 49G>A gen polimorfizmi tam tersine T hücre yanıtını azaltıp, tümöre karşı cevabı engelleyebilmektedir ve bu nedenle kanser oluşum riskini etkileyebileceği düşünülmektedir. Yapılan metanalizde CTLA-4 49G>A polimorfizminin solid tümörlerde artmış kanser riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. AA+GA allelinin beyaz ırkta 1,3 kat, Çin toplumunda 1.2 kat, Asya ırkında 1.2 kat artmış kanser riskine neden olduğu izlenmiştir.(14). Bu verilerden ötürü CTLA molekulune yönelik antikorlar geliştirilmeye başlanmıştır. CTLA antikoru olan ipilimumab ile ilacın etkinliği ve toksisitesini inceleyen faz 2 ve faz 3 çalışmalar devam etmektedir(164).

CTLA-4 49 G>A gen polimorfizmi ile akciğer kanseri riski arasındaki ilişki değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında CTLA-4 allel dağılımı açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Daha önce yapılan çalışmalarda CTLA 49G>A polimorfizmi meme

kanseri ve lenfoma hastalarında artmış kanser riski ile ilişkili bulunmuştur(165). Ancak KHDAK hastalarının alındığı iki çalışmada allel dağılımı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı ilişki yokken(166,167), küçük çaplı diğer bir çalışmada sadece kadın hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık izlenmiştir(62).

Kolon kanseri hastalarında Çin toplumunda yapılan çalışmada CTLA 49G>A gen polimorfizminin kanser riskini arttırdığı gözlenirken, aynı kanser türünde Türk ve İran toplumunda yapılan çalışmalarda anlamlı ilişki saptanmamıştır(168-170). Çalışmalarda da A alleli Asya ırkında(%32) beyaz ırka(%62) göre daha düşük bulunmuştur(14). Bu sonuçlar genetik defektlerin farklı etnik gruplarda farklı kanser tiplerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda kanser etiyolojisinde tek bir genetik faktörün etkili olmadığını, diğer çevresel faktörlerle de etkileşimini düşünmek gerekmektedir.

Çalışmamızda CTLA-4 49G>A gen polimorfizmi saptanan ve A alleli taşıyan hastalarda progresyon süresi ve tüm sağkalım süresi, G alleli taşıyan hastalara oranla daha kısaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. CTLA-4 gen polimorfizmi ile prognoz ilişkisinin araştırıldığı, 338 ileri evre KHDAK hastalarının alındığı çalışmada da benzer olarak A alleli taşıyan bireylerde yaşam süresinin G alleli taşıyanlara oranla daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada CTLA-gen polimorfizmi ve hastalığın evresinin ileri evre KHDAK'de bağımsız prognostik faktörler olduğu belirlenmiştir(167).

Kolorektal kanserde yapılan bir çalışmada ise CTLA-4 49G>A gen polimorfizminin kolon kanseri riskini arttırdığı ancak progresyona etkisinin olmadığı izlenmiştir(168). Malign hastalıkların gelişiminde immün sistemin yetersizliğinin rolü mevcuttur. İmmün sistemin tümöre yanıtında T lenfositler, humoral antikorlar, natural killer hücreleri(NK) ve makrofajlar yer alır. CTLA-4 T hücre aktivasyonunun negatif düzenleyicisidir. CTLA-4 49G>A gen polimorfizmi, CTLA-4 molekülünün T hücreler üzerindeki inhibitör etkisinin artmasına neden olmakta ve anti-tümör yanıtın azalmasına yol açabilmektedir(61). CTLA-4 49AA genotipinin ileri evre KHDAK'de prognozu ön görmede yararlı olabileceği düşünülmektedir(166)

Daha önce Song ve arkadaşlarının KHDAK tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde histolojik tip ve cinsiyetle CTLA -4 gen polimorfizmi allel dağılımı arasında ilişki izlenmemiştir(167). Bu çalışmada allel dağılımının klinik evre ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Song ve arkadaşları AA genotipine sahip olan hastaların

hem GG hemde heterozigot GA genotipine sahip olanlarda göre yaşam süresinin kısa olduğunu belirlemişlerdir(167).

CTLA-4 allel dağılımı incelendiğinde A alleli taşıyan hasta grubunda tanı anında kilo kaybı daha fazla saptandı. Tanı anında kilo kaybının malnutrisyonun bir göstergesi olduğu ve kanser hastalarında prognozu kötü etkilediği bilinmektedir. CTLA-4 49 G>A gen polimorfizminin kanserde prognozu kötü etkilediğini destekler nitelikte bir sonuç olarak değerlendirildi. Bizim bilgimize göre daha önce yapılan çalışmalarda CTLA-4 ve kilo kaybı ilişkisi incelenmemiştir.

Çalışmamızda ileri evre KHDAK hastalarında serum TNF-alfa, IL-6, IL1Ra ve CTLA-4 49G>A gen polimorfizmi ile sağkalım ve tedavi yanıtı arasındaki ilişki incelendi. TNF ve IL-6 düzeyleri ile sağkalım ve tedavi yanıtı arasında ilişki yoktu. Literatürde çelişkili sonuçların olması, her iki sitokininde çift yönlü etkilerinin olması ve bunların tahmin edilememesi nedeniyle, bu konuda daha geniş ve kapsamlı fizyopatolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. IL-1 Ra seviyelerinin inflamasyonu göstermede iyi bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür. IL-1 Ra ile progresyon ve sağkalım arasında ilişki mevcuttu ancak tedavi yanıtı değerlendirmesinde yeterli değildi. IL1Ra ile ilişkili geliştirilen ilaçların güvenli yan etki profili ve IL-1'in kanserdeki önemli rolü nedeniyle kanser tedavisinde kullanımı mantıklı görünmektedir. Ancak bu konuda da iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bir diğer sonucumuz, CTLA 49G>A gen polimorfizmi ile özellikle A alleli taşıyanlarda olumsuz özelliklerin ve kısa sağkalımla beraber olması, CTLA-4 molekülünün akciğer kanserinde yeni bir hedef olma olasılığını düşündürmektedir.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda 80 ileri evre KHDAK tanılı hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu değerlendirildi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre TNF-alfa, lökosit, trombosit, LDH, CRP, ferritin, kortizol düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Hasta grubunda Hb, albumin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu. IL-6 düzeyleri ise kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. IL-1Ra düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

TNF-alfa düzeyleri ile histolojik tip, yaş, cinsiyet, lökositoz, trombositoz, anemi, albumin, LDH, CRP, ferritin ve kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastaların IL-6 düzeyleri ile histolojik tip, yaş, cinsiyet, lökositoz, trombositoz, anemi, albumin, LDH, CRP, ferritin ve kortizol düzeyleri arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

IL1Ra düzeyleri ile histolojik tip, yaş, cinsiyet, lökositoz, trombositoz, anemi, albumin, LDH, CRP, ferritin ve kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı.

Hastaların CTLA gen polimorfizmi allel dağılımı ile tanı anında kilo kaybı arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Tanı anında kilo kaybı olan hastalarda A allel oranı daha fazla idi.

Seksen hastanın 62'inde (%77,5) progresyon gelişti. Medyan progresyonsuz sağkalım (mPFS) süresi ise 25 hafta idi. Olguların medyan tüm sağkalım (mOS) süresi 40 hafta bulundu. Hastaların bir yıllık sağkalım oranı %51, 2 yıllık sağkalım oranı %33,7 idi.

TNF-alfa serum düzeyi yüksek olan hastalarda mPFS süresi 22 hafta, TNF-alfa düzeyi düşük olanlarda 25 hafta saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

IL-6 serum düzeyi yüksek olan hastalarda mPFS süresi 26 hafta, düşük olan hastalarda 23 hafta bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.



IL1Ra serum düzeyleri artışı ile mPFS süresi kısalıyordu. IL1Ra serum düzeyi yüksek olan hastalarda mPFS süresi 16 hafta, düşük olan hastaların 35 hafta saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

CTLA gen polimorfizmi ile mPFS süresi ilişkisi incelendiğinde A alleli taşımanın mPFS süresini kısalttığı izlendi. A alleli taşıyanlarda mPFS süresi 22 hafta, G alleli taşıyan grupta 25 hafta saptandı ancak aradaki fark anlamlı değildi.

Tanı anında kilo kaybının mPFS üzerinde olumsuz etkisi olduğu izlendi. Tanı anında kilo kaybı olanlarda mPFS 20 hafta, kilo kaybı olmayanlarda 35 hafta saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı olma eğilimindeydi.

Histolojik tipin, performans durumunun, LDH düzeyinin, ek hastalık varlığının, aneminin, lökositözün, trombositözün, CRP yüksekliğinin, kortizol yüksekliğinin, ferritin yüksekliğinin, sigara kullanımının mPFS sürelerine etkisi izlenmedi.

Medyan tüm sağkalım süresi değerlendirildiğinde TNF-alfa düzeyi yüksek olanlarda mOS süresi 49 hafta, düşük olanlarda 32 hafta saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

IL-6 seviyeleri yüksek olan hastalarda mOS süresi kısalıyordu ancak istatistiksel anlamlı sonuca ulaşılmadı. IL-6 seviyesi yüksek olan hastalarda mOS süresi 40 hafta, düşük olan hastalarda 49 hafta saptandı.

IL1Ra düzeyinin serumda artışının mOS süresini kısalttığı izlendi. Serum seviyesi yüksek olan hastalarda mOS süresi 38 hafta, düşük hastalarda 62 hafta saptandı, istatistiksel olarak anlamlı olma eğilimindeydi.

CTLA gen polimorfizmi değerlendirildiğinde A alleli taşıyanlarda mOS süresi 36 hafta, G alleli taşıyanlarda mOS süresi 62 hafta saptandı ancak aradaki fark anlamlı olma eğilimindeydi.

CRP seviyelerinin tüm sağkalımı etkilediği görüldü. Serum CRP düzeyi >1gr/dl üzerinde olanlarda mOS süresi 38 hafta saptanırken, CRP <1gr/dl olanlarda mOS 83 hafta saptandı.

Çok değişkenli analizde progresyon üzerine etkili faktörler albumin ve ferritin düzeyi olarak saptandı. Albuminin progresyonu iki kat etkilediği görüldü. Yaşın, cinsiyetin, histolojik tipin, performans durumunun, aneminin, kortizol düzeyinin, lökositözün, trombositözün, CRP yüksekliğinin, serum TNF-alfa, IL-6, IL1Ra düzeyinin ve CTLA-6 gen polimorfizmi allel dağılımının progresyonu etkilemediği saptandı.

Tüm sağkalım üzerine albumin düzeyleri, CRP yüksekliği ve IL1Ra etkisinin olduğu görüldü. Tüm sağkalımda albumin düşüklüğünün 3 kat, CRP yüksekliğinin 2,9 kat etkilediği belirlendi. Serum IL1Ra yüksekliğinin tüm sağkalımda 2,2 kat azalmaya yol açtığı izlendi.

## ÖZET

### **Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda serum TNF-alfa İnterlökin-6, interlökin-1 reseptör antagonisti düzeyleri ve CTLA-4 49A>G gen polimorfizmi**

**Dr.Murat YİĞİT**

Akciğer kanserinde hastalarda 5 yıllık tüm sağkalım %15'den azdır ve son üç dekatta bu durum genel anlamda değişiklik göstermemiştir. Akciğer kanseri patogenezindeki moleküler mekanizmaların anlaşılması küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yeni tedavilerin gelişmesine olanak sağlayabilir. İnflamasyon akciğer karsinogenezinde anahtar bir rol oynamaktadır. Akciğer kanseri progresyonunun izlemi açısından inflamatuvar biyomarkerler kullanılabilir. TNF-alfa ve IL-6 inflamasyonun düzenlenmesinde önemli sitokinlerdir ve çift taraflı etkileri mevcuttur. IL1Ra'in inflamasyonun düzenlenmesinde antagonist etkileri mevcuttur. IL-1 anjiogenezi, tümör büyümesini ve metastazı gelişimini arttırmaktadır ve IL1Ra bir antagonist olarak bu etkileri engellemektedir. CTLA-4 T hücre aktivasyonunun düzenlenmesinde yer almaktadır ve CTLA-4 49G>A gen polimorfizmi azalmış tümör karşıtı immuniteye yol açmaktadır. Çalışmamızın amaçları ileri evre KHDAK'de TNF-alfa, IL-6, IL1Ra seviyelerinin ve CTLA-4 gen polimorfizminin prognoza ve sağkalıma etkilerini değerlendirmektir.

Çalışmamıza 80 hasta(72 erkek,8 kadın) ve 40 sağlıklı gönüllü(13 erkek,27 kadın) dahil edildi. Demografik veriler, laboratuvar verileri ve TNF-alfa, IL-6, IL1RA iki grup arasında karşılaştırıldı. İki grup arasında CTLA-4 49G>A gen polimorfizmi allel dağılımı değerlendirildi.

Hastalarda kontrol grubuna göre serum TNF- alfa seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Progresyonsuz sağkalım süresi, yüksek serum IL-1Ra seviyeleri olan hastalarda anlamlı derece kısaydı. CTLA gen polimorfizmi tanı anında kilo kaybıyla ilişkili bulundu. Yüksek CRP seviyeleri ve düşük albumin düzeyleri sağkalımla ilişkiliydi.

Sonuç olarak çalışmamızda TNF-alfa, IL-6, IL1Ra seviyelerinin ve CTLA gen polimorfizminin akciğer kanseri ve inflamasyon ilişkisindeki rolünü inceledik. Ancak kompleks etkileri olan bu sitokinlerin ve gen polimorfizminin potansiyel etkilerini araştırmak için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## **ABSTRACT**

### **Serum levels of TNF-alpha, Interleukin-6, Interleukin-1 receptor antagonist and CTLA-4 gene polymorphism in advanced non-small cell lung cancer patients**

**Dr.Murat YIĞİT**

The overall 5-year survival rate is less than 15% for patients with lung cancer, which has remained largely unchanged for the last three decades. Understanding the molecular mechanisms involved in the pathogenesis of lung cancer can provide opportunities to develop innovative therapies for non-small cell lung cancer. Inflammation has been postulated to play a key role in lung carcinogenesis. Thus inflammatory biomarkers can be used to monitor the progression of the disease. TNF-alpha and IL-6 are important cytokines in the regulation of the inflammation and they have bi-directional effects in carcinogenesis, IL1Ra has antagonist effects in the regulation of inflammation. IL-1 promotes angiogenesis, tumor growth, and metastases and IL-1Ra blocks such effects as an antagonist. CTLA-4 involved in the regulation of T-cell activation and CTLA4 49G>A gen polymorphism leads to decreased anti-tumor immunity. The aims of the study were to evaluate the effect of TNF-alfa, IL-6, IL1Ra serum levels and CTLA-4 polymorphism in prognosis and survival in advanced NSCLC patients.

Eighty patients (72 male,8 female) and forty healthy(13 male,27 female) volunteers were included in this study. Demographical data, laboratory data and serum levels of TNF-alpha, IL-6 and IL1Ra were compared for two groups. CTLA-4 49 G>A gene polymorphism allele distribution was assessed between two groups.

Patients presented significantly higher serum TNF-alfa levels than controls. Progression free survival was significantly low in patients with high serum IL1Ra levels.CTLA-4 gene polymorphism was associated with weight loss at the time of diagnosis. High serum levels of CRP and low serum levels of albumin were associated with poor overall survival.

In conclusion, we investigated the role of TNF-alpha, IL-6, IL1Ra levels and CTLA gene polymorphisms at the relationship on lung cancer and inflammation. But further studies

are needed to investigate the potential effects of these cytokines and gene polymorphisms because of their complex effects.

## KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:212.
2. Schrupp DS, Giaccone G, Kelsey CR, Marks LB. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS and Rosenberg SA. eds. DeVita, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Eighth Edition. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 896-946.
3. Mantovani A, Romero P, Palucka AK, Marincola FM. Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment. *Lancet* 2008;371:771–83
4. Mantovani A, Pierotti MA. Cancer and inflammation: a complex relationship. *Cancer Lett* 2008;267:180–1
5. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4:1- 22.
6. Kollias G, Douni E, Kassiotis G, Kontoyiannis D. On the role of tumor necrosis factor and receptors in models of multiorgan failure, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Immunol Rev* 1999; 169: 175-94
7. Szlosarek P, Charles KA, Balkwill FR. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promoter. *Eur J Cancer* 2006;42:745–50.
8. W.W.Lin, M.Karin, A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer, *J. Clin. Invest.* 117 (2007) 1175–1183
9. E.Voronov, Y. Carmi, R.N. Apte, Role of IL-1-mediated inflammation in tumor angiogenesis, *Adv. Exp. Med. Biol.* 601 (2007) 265–270.
10. Apte RN, Voronov E: Interleukin-1 – A major pleiotropic cytokine in tumor-host interactions. *Semin Cancer Biol* 2002;12:277–290.
11. Anne M Lewis, Sheelu Varghese<sup>1</sup>, Hui Xu<sup>1</sup> ve H Richard Alexander, Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a

- novel therapeutic agent in cancer treatment, *Journal of Translational Medicine* 2006, 4:48.
12. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994;1: 405–13.
  13. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995;3:541–7.
  14. Sun T, Hu Z, Shen H, Lin D. Genetic polymorphisms in cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and cancer: The dialectical nature of subtle human immune dysregulation.
  15. Philip M, Rowley DA, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol* 2004;14: 433 – 9.
  16. Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18:3–10.
  17. Aggarwal, B.B., Vijayalekshmi, R.V., and Sung, B. (2009). Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, longterm foe. *Clin. Cancer Res.* 15, 425–430.
  18. Peek RM Jr. *Helicobacter pylori* strain-specific modulation of gastric mucosal cellular turnover: implications for carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2002; 37(suppl 13):10-16.
  19. Hayashi PH, Zeldis JB. Molecular biology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Compr Ther* 1993; 19:188-196.
  20. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994; 35: 950-954.
  21. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 609-622.
  22. Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nature Rev Cancer* 2001; 1:11-21.

23. Khuder SA, Mutgi AB. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001; 84:1188-1192
24. Sato M, Shames DS, Gazdar AF, Minna JD. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2: 327–343.
25. Reiman JM, Kmiecik M, Manjili MH, Knutson KL: Tumor immunoediting and immunosculpting pathways to cancer progression. *Semin Cancer Biol* 2007.17:275-287
26. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH: Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007,175:712-719.
27. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis Darren R. Brenner ve ark, March 2011 , Volume 6,Issue 3-17479
28. Akira S, Hirano T, Taga T, et al. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *FASEB J* 1990;4: 2860-2867.
29. Bluhm AL, Weinstein J, Sousa JA (1971).Free radicals in tobacco smoke. *Nature* 229:500.
30. Witschi H (2005).Carcinogenic activity of cigarette smoke gas phase and its modulation by beta-carotene and N-acetylcysteine. *Toxicol Sci* 84: 81-87.
31. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007;131:1557.
32. Craighead JE, Abraham JL, Churg A, Green FHY, Kleinerman J, Pratt PC, et al. Asbestos-associated diseases. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106:541– 96.
33. Christopher B. Manning, Val Vallyathan, Brooke T. Mossma, Diseases caused by asbestos: mechanisms of injury and disease development. *International Immunopharmacology* 2 (2002) 191– 200.
34. Simeonova PP, Luster MI. Iron and reactive oxygen species in the asbestos-induced tumor necrosis factor-alpha response from alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12: 676– 83.
35. Lemaire I,Ouellet S.Distinctive profile of alveolar macrophage-derived cytokine release induced by fibrogenic and nonfibrogenic mineral dusts. *J Toxicol Environ Health* 1996;47: 465-78.
36. Piguet PF, Vesin GE. Treatment by human recombinant soluble TNF receptor of pulmonary fibrosis induced by bleomycin or silica in mice.*Eur Respir J* 1994;7:515-8.



37. Piguet PF, Vesin GE, Grau GF, Thompson RC. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra) prevents or cures pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica. *Cytokine* 1993;5:57-61.
38. Keertan Dheda, Helen Booth, Jim F. Huggett, Margaret A. Johnson, Alimuddin Zumla, and Graham A. W. Rook, Lung Remodeling in Pulmonary Tuberculosis, *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 192:1201-10.
39. W. Zheng, W.J. Blot, M.L., Liao, Z.X. Wang, L.I. Levin, J.J. Zhao, J.F. Fraumeni, Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai, *Br. J. Cancer* (1987), 56, 501-504.
40. Kaneko, H., Yamada, H., Mizuno, S., Udagawa, T., Kazumi, Y., Sekikawa, K., and Sugawara, I. (1999). Role of tumor necrosis factor-alpha in Mycobacterium-induced granuloma formation in tumor necrosis factor alpha-deficient mice. *Lab. Invest.* 79, 379-386.
41. Takashima T, Ueta C, Tsuyuguchi I, Kishimoto S. Production of tumor necrosis factor alpha by monocytes from patients with pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 1990; 58: 3286
42. Flynn, J.L. Chan, J. (2001). Immunology of tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.* 19, 93–129.
43. Matthews N, Watkins JF. Tumour-necrosis factor from the rabbit. Mode of action, specificity and physicochemical properties. *Br J Cancer* 1978;38(2):302–9.
44. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science* 2002;296:1634-5.
45. Ferrajoli A, Keating MJ, Manshuri T, Giles FJ, Dey A, Estrov Z, et al. The clinical significance of tumor necrosis factor-alpha plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100(4):1215-9.
46. Ahmed MI, Salaby EE, Fayed ST, El-Hefnawy NG, Khalifa A. Human papillomavirus infection among Egyptian females with cervical carcinoma: relationship to spontaneous apoptosis and TNF alpha. *Clin Biochem* 2001;34(6):491-8
47. Fran Balkwill, Alberto Mantovani. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539–45.

48. Dendorfer, U. et al.(1994) Multiple regulatory elements in the interleukin-6 gene mediate induction by prostaglandins, cyclic AMP, and lipopolysaccharide. *Mol. Cell. Biol.* 14, 4443-4454.
49. Vanden Berghe, W. et al. (2000) Signal transduction by tumor necrosis factor and gene regulation of the inflammatory cytokine interleukin-6. *Biochem. Pharmacol.* 60, 1185–1195.
50. Heinrich, P.C. et al. (2003) Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem. J.* 374, 1–20.
51. Rose-John, S. et al. (2006) Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J. Leukoc. Biol.* 80, 227–236.
52. Dinarello CA: Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991, 77:1627-1652.
53. Dinarello CA: Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996, 87: 2095-2147
54. Konishi N, Miki C, Yoshida T, Tanaka K, Toiyama Y, Kusunoki M: Interleukin-1 receptor antagonist inhibits the expression of vascular endothelial growth factor in colorectal carcinoma. *Oncology* 2005, 68:138-145.
55. Barille S, Akhoundi C, Collette M, Mellerin MP, Rapp MJ, Harousseau JL, Bataille R, Amiot M. Metalloproteinases in multiple myeloma: production of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), activation of proMMP-2, and induction of MMP-1 by myeloma cells. *Blood* 1997, 90: 1649-1655.
56. Nistico L, Buzzetti R, Pritchard LE, Van der Auwera B, Giovannini C, Bosi E, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Belgian Diabetes Registry. Hum Mol Genet* 1996;5: 1075–8
57. Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: New insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat Immunol* 2002;3: 611–8.
58. Ling V, Wu PW, Finnerty HF, Sharpe AH, Gray GS, Collins M. Complete sequence determination of the mouse and human CTLA4 gene loci: Cross-species DNA sequence similarity beyond exon borders. *Genomics* 1999;60: 341–55.

59. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases—a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun* 2000;1: 170–84.
60. Sun T, Hu Z, Shen H, Lin D. Genetic polymorphisms in cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and cancer: The dialectical nature of subtle human immune dysregulation. *Cancer Res* 2009;69:6011–4
61. Sun T, Zhou Y, Yang M, Hu Z, Tan W, Han X, et al. Functional genetic variations in cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and susceptibility to multiple types of cancer. *Cancer Res* 2008;68: 7025–34.
62. Karabon L, Pawlak E, Tomkiewicz A, Jedynak A, Passowicz-Muszynska E, Zajda K, Jonkisz A, et al. CTLA-4, CD28, and ICOS gene polymorphism associations with non-small-cell lung cancer, *Hum Immunol*. 2011 Oct;72(10):947-54.
63. Ferlay, P. Autier. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 *Annals of Oncology*. *Ann Oncol*. 2007 Mar;18(3):581-92.
64. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer*. 1985;56(8):2107.
65. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo(a)pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996; 274:430.
66. 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.
67. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1110.
68. Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking. *Cancer. Med Clin North Am* 1992; 76: 305.
69. Alberg A J, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* 2003;123: 21-49.
70. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, et al. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer* 2006; 95: 1280.

71. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies, *BMJ* 2005; 330:22344.
72. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR. Epidemiology of Lung Cancer. In: Senior RM, Postmus PE. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders, 3rd Ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 1707-1711
73. Rom WN. Asbestos related lung disease. In: Fishman AP, Elisa JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd Ed. New York: Mc Graw Hill, 1998: 877-891.
74. İtil O. Akciğer Kanserlerinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi. Haydaroğlu A. Akciğer Kanserleri Tanı ve Tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000: 15-34
75. Ernster VL, Mustachhi P, Osann KE. Epidemiology of lung cancer. In: Murray JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. 2nd Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1994: 1504-1527
76. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology, 6th ed. Philadelphia : Lippicott Williams and Wilkins, 2001: 925-983
77. Li Y, Sheu CC, Ye Y, et al. Genetic variants and risk of lung cancer in never smokers: a genome-wide association study. *Lancet Oncol* 2010; 11:321
78. Shields PG, Harris CC. Molecular epidemiology and the genetics of environmental cancer. *JAMA* 1991; 266:681.
79. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 32
80. Ursavaş A. Akciğer Kanserleri. Özyardımcı N.Akciğer Hastalıkları El Kitabı. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 2001: 456-492
81. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force

.Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M, U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2004;140(9):740

82. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non small cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986; 4: 702-709
83. Sulu E, Damadoğlu E, Nergiz S. Does tumor type and sex distribution of primary lung cancer change? The comparison of the results of 2004 and previous years. *Tuberk Toraks* 2007;55(1): 59-63.
84. Laye SB, Regnier A, Beauchet A. Expression of endothelin receptor subtypes in bronchial tumors. *Oncology reports* 2010;23: 457-463
85. Vigano A, Binera E, Jhangri GS. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000;160: 861–868
86. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer* 2010;10: 50.
87. Simons JP, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF: Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci (Lond)* 1999, 97: 215-223.
88. Barber MD, Ross JA, Fearon KC: Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 1999, 35: 106-110.
89. Neal CP, Mann CD, Sutton CD, Garcea G, Ong SL, Steward WP, Dennison AR, Berry DP: Evaluation of the prognostic value of systemic inflammation and socioeconomic deprivation in patients with resectable colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2009, 45: 56-64.
90. Maeda T, Ueoka H, Tabata M, Kiura K, Shibayama T, Gemba K, Takigawa N, Hiraki A, Katayama H, Harada M: Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer:

elevated serum levels of neuron specific enolase indicate poor prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 2000, 30: 534-541

91. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011.
92. Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA. Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cell Physiol* 1995; 162:134.
93. Doyle MK, Rahman MU, Han C, et al. Treatment with infliximab plus methotrexate improves anemia in patients with rheumatoid arthritis independent of improvement in other clinical outcome measures—a pooled analysis from three large, multicenter, double-blind, randomized clinical trials. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39: 123.
94. Ganz T. Heparin and iron regulation, ten years later. *Blood*. 2011 Apr 28;117(17)
95. D. M. Wrighting and N. C. Andrews, “Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3,” *Blood*, vol. 108, no. 9, pp. 3204–3209, 2006
96. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc M. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9: 1618-1626.
97. O’Riordain MG, Falconer JS, Maingay J, et al. Peripheral blood cells from weight-losing cancer patients control the hepatic acute phase response by a primarily interleukin-6 dependent mechanism. *Int J Oncol* 1999;15: 823–7
98. O’Hanlon DM, Lynch J, Cormican M, Given HF. The acute phase response in breast carcinoma. *Anticancer Res* 2002;22: 1289-93
99. Jabs WJ, Busse M, Kruger S, et al. Expression of C-reactive protein by renal cell carcinomas and unaffected surrounding renal tissue. *Kidney Int* 2005;68: 2103–10.
100. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dagg K, Scott HR: A prospective longitudinal study of performance status, an inflammation-based score

- (GPS) and survival in patients with inoperable non-smallcell lung cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1834– 1836.
101. Hakki Hakan Yılmaz, Nuray Yazıhan, Dilara Tunca, Arzu Sevinc, Emire Ozen Olcayto, Nejat Ozgul, Murat Tuncer. Cancer Trends and Incidence and Mortality Patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(1)10–16
102. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR: Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B(CALGB) 8433 Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210–1215
103. Li CT, Marek M, Guclu SZ, Kim Y, Meshref M, Qin S, Kadziola Z, Krejcy K, Altug S: Smoking and prognostic factors in an observational setting in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *J Cancer* 2011; 2: 52–61.
104. Zheng TZ, Holford TR, Boyle P, Chen YT, Ward BA, Flannery J, et al. Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960–1989. *Cancer* 1994; 74: 1556
105. Jaafar Bennouna, Hélène Senellarta, Sandrine Hireta, Nathalie Vaissiere, Jean-Yves Douillard. Impact of histology on survival of resected non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving adjuvant chemotherapy: Subgroup analysis of the adjuvant vinorelbine (NVB) cisplatin (CDDP) versus observation in the ANITA trial. *Lung Cancer* 74 (2011) 30–34
106. Fry WA, Phillips JL, Menck HR. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospitals in the United States. *Cancer* 1999; 86: 1867-76.
107. Lin Xia, Anne-Marie Ugnata, Judy Morrissb, Robert Semenciwa, Yang Mao. Histology-related variation in the treatment and survival of patients with lung carcinoma in Canada. *Lung Cancer* (2003) 42, 127-/139
108. Matthew J. Hayat, Nadia Howlader, Marsha E. Reichman, Brenda K. Edwards. Cancer Statistics, Trends, and Multiple Primary Cancer Analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *The Oncologist* 2007; 12: 20–37

109. Neal D. Freedman, PhD, Michael F. Leitzmann, MD, Albert R. Hollenbeck, PhD, Arthur Schatzkin, MD, Christian C. Abnet, PhD, Cigarette smoking and the subsequent risk of lung carcinoma in the men and women of a large prospective cohort study, *Lancet Oncol.* 2008 July ; 9(7): 649–656
110. Taoli E, Wynder. Re: endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86: 869–70.
111. Peter Harper, Timothy Littlewood, Anaemia of Cancer: Impact on Patient Fatigue and Long-Term Outcome, *Oncology* 2005;69(suppl 2):2–7
112. Kelleher DK, Mattheisen U, Thews O, Vaupel P. Blood flow, oxygenation and bioenergetic status of tumors after erythropoietin treatment in normal and anemic rats. *Cancer Res* 1996;56: 4278-334
113. Paris Kosmidis, Maciej Krzakowski. Anemia profiles in patients with lung cancer: What have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS). *Lung Cancer* (2005) 50, 401-412
114. Semenza GL. HIF-1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol Med* 2002;8:S62-7.
115. Falanga A, Ofori FA, Delaini F, et al. The hypercoagulable state in cancer patients: evidence for impaired thrombin inhibition. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5: s19-23.
116. Keisuke Aoe et al, Thrombocytosis as a Useful Prognostic Indicator in Patients with Lung Cancer, *Respiration* 2004;71: 170–173
117. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Mannel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res* 1999; 59: 1295–300
118. Poggi A, Stella M, Donati MB. The importance of blood cell-vessel wall interactions in tumour metastasis. *Bailliere's Clin Haematol* 1993; 6: 731–52
119. Keisuke Aoe et al, Thrombocytosis as a Useful Prognostic Indicator in Patients with Lung Cancer, *Respiration* 2004;71:170–173



120. Keiichi Ito, Tomohiko Asano, Hidehiko Yoshii, Akinori Sato, Makoto Sumitomo, Masamichi Hayakawa, Impact of thrombocytosis and C-reactive protein elevation on the prognosis for patients with renal cell carcinoma, *International Journal of Urology* (2006) 13, 1365–1370
121. Ferrigno D, Buccheri G. Hematologic counts and clinical correlates in 1201 newly diagnosed lung cancer patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59(3):193-198.
122. Simons JP, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF: Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci (Lond)* 1999, 97:215-223.
123. Barber MD, Ross JA, Fearon KC: Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 1999, 35: 106-110
124. Paralkar VR, Li T, Langer CJ. Population characteristics and prognostic factors in metastatic non-small-cell lung cancer: a Fox Chase Cancer Center retrospective. *Clin Lung Cancer* 2008;9: 116-121
125. Sun LC, Chu KS, Cheng SC, Lu CY, Kuo CH, Hsieh JS, Shih YL, Chang SJ, Wang JY: Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer* 2009, 9: 288
126. MI Koukourakis, A Giatromanolaki, E Sivridi<sup>2</sup>, G Bougioukas, V Didilis<sup>3</sup>, KC Gatter<sup>4</sup> and AL Harris. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) overexpression in non-small-cell lung cancer tissues is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis. *British Journal of Cancer* (2003) 89, 877 – 885
127. Andreas Hermes, Ulrich Gatzemeier, Benjamin Waschki, Martin Reck, Lactate dehydrogenase as prognostic factor in limited and extensive disease stage small cell lung cancer: A retrospective single institution analysis. *Respiratory Medicine* (2010) 104, 1937e1942
128. Thomas K. Eigentler, Adina Figl, Dietmar Krex, Peter Mohr, Cornelia Mauch, PhD<sup>5</sup> Knut Rass, Azize Bostroem, Oliver Heese et al. Number of Metastases, Serum Lactate

Dehydrogenase Level, and Type of Treatment Are Prognostic Factors in Patients With Brain Metastases of Malignant Melanoma. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 1560-4, 1687-96, and 1711-20, 2010

129. Friedrich Wimazal, Wolfgang R. Sperr, Michael Kundi, Petra Meidlinger, Christa Fonatsch, John-Hendrik Jordan, Renate Thalhammer-Scherrer et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase activity in myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research* 25 (2001) 287–294
130. Katsuhiko Masago, Shiro Fujita, Yosuke Togashi, Young Hak Kim, Yukimasa Hatachi, Akiko Fukuhara, Hiroki Nagai, Kaoru Irida, Yuichi Sakamori, Chiyuki Okuda, Tadashi Mio, Michiaki Mishima. Clinical Significance of Pretreatment C-Reactive Protein in Patients with Advanced Nonsquamous, Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Gefitinib. *Oncology* 2010;79: 355–362
131. Jin Gu Lee, Byoung Chul Cho, Mi Kyung Bae, Chang Young Lee, In Kyu Park, Dae Joon Kim, Song Vogue Ahn, Kyung Young Chung. Preoperative C-reactive protein levels are associated with tumor size and lymphovascular invasion in resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 63 (2009) 106–110
132. Konstantinos K. Tsilidis, Casey Branchini, Eliseo Guallar, Kathy J. Helzlsouer, Thomas P. Erlinger and Elizabeth A. Platz. C-reactive protein and colorectal cancer risk: A systematic review of prospective studies. *Int. J. Cancer*: 123, 1133–1140 (2008)
133. Shumin M. Zhang, MD, ScD; Julie E. Buring, ScD; I-Min Lee, MBBS, ScD; Nancy R. Cook, ScD; and Paul M. Ridker, MD, MPH. C-Reactive Protein Levels Are Not Associated with Increased Risk for Colorectal Cancer in Women. *Ann Intern Med.* 2005;142:425-432.
134. McArdle PA, McMillan DC, Sattar N, et al. The relationship between interleukin-6 and C-reactive protein in patients with benign and malignant prostate disease. *Br J Cancer* 2004;91:1755–7.
135. Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, et al. Pathophysiology of cancer cachexia: Much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr* 2007;26: 667.

136. Tan BH, Fearon KC. Cachexia: Prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11: 400
137. T. Ganz, E. Nemeth, Iron sequestration and anemia of inflammation, *Semin. Hematol.* 46 (2009) 387–393
138. L.G. Coffman, D. Parsonage, R. D'Agostino Jr., F.M. Torti, S.V. Torti, Regulatory effects of ferritin on angiogenesis, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106 (2009) 570–5751
139. Milman Mils ve ark, The serum ferritin concentration is a significant prognostic indicator of survival in primary lung cancer, 2002, vol. 9, pp. 193-198 (21 ref.)
140. Gropp C, Havemann K, Lehmann FG. – Carcinoembryonic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during therapy. *Cancer* 1978; 42: 2802–2808
141. Milman Mils ve ark, The serum ferritin concentration is a significant prognostic indicator of survival in primary lung cancer, 2002, vol. 9, pp. 193-198 (21 ref.)
142. Faruk Tas, Derya Duranyildiz, Andac Argon, Hilal Oguz, Hakan Camlica, Vildan Yasasever, and Erkan Topuz. Serum Levels of Leptin and Proinflammatory Cytokines in Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer, *Medical Oncology*, vol. 22, no. 4, 353–358, 2005
143. Sachin Kumar, Randeep Guleria, Vikas Singh, Anant Mohan, Alok C. Bharti, Bhudev C. Das. Lack of utility of plasma TNF- $\alpha$  level in predicting therapeutic efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer, *Cytokine* 51 (2010) 245–248
144. Duygu Derin, Hilal Oguz Soydinç, Nese Guney, Faruk Tas, Hakan Camlica, Derya Duranyildiz, Vildan Yasasever, Erkan Topuz. Serum levels of apoptosis biomarkers, survivin and TNF- $\alpha$  in nonsmall cell lung cancer, *Lung Cancer* (2008) 59, 240-245
145. Endo Shunsuke Endo, Yukio Sato, Tsuyoshi Hasegawa, Kenji Tetsuka, Shinichi Otani, Noriko Saito, Yasuhiro Tezuka, Yasunori Sohara. Preoperative chemotherapy increases cytokine production after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(4):787–791.

146. Lindsey Enewold, Leah E. Mechanic, Elise D. Bowman, Yun-Ling Zheng Zhipeng Yu, Glenwood Trivers, Anthony J. Alberg, Curtis C. Harris. Serum Concentrations of Cytokines and Lung Cancer Survival in African Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 January ; 18(1): 215–222
147. Nikolaos I. Nikiteas ve ark, Serum IL-6, TNF $\alpha$  and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: Prognostic implications, *World J Gastroenterol* 2005;11(11):1639-1643
148. K. Warzocha ve ark, Plasma levels of tumour necrosis factor and its soluble receptors correlate with clinical features and outcome of Hodgkin's disease patients, *British Journal of Cancer* (1998) 77(12).2357-2362
149. Srinivasan Madhusudan, Martin Foster, Sethupathi R. Muthuramalingam. A Phase II Study of Etanercept (Enbrel), a Tumor Necrosis Factor a Inhibitor in Patients with Metastatic Breast Cancer *Clin Cancer Res* 2004;10:6528-6534.
150. Xia WANG ve Yong LIN, Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol Sin.* 2008 November ; 29(11): 1275–1288
151. Katsumata N, Eguchi K, Fukuda M, Yamamoto N, Ohe Y, Oshita F, Tamura T, Shinkai T, Saijo N: Serum levels of cytokines in patients with untreated primary lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2: 553-559, 1996.
152. Kaminska J, Kowalska M, Kotowicz B, et al. Pretreatment serum levels of cytokines and cytokine receptors in patients with non-small cell lung cancer, and correlations with clinicopathological features and prognosis. M-CSF - an independent prognostic factor. *Oncology* 2006;70: 115 -25.
153. Yamagawa H, Sone S, Takahashi H, Haku T, Yano S, Shinohara T, Ogura T: Serum levels of interleukin 6 in patients with lung cancer. *Br J Cancer*, 71: 1095-1098, 1995.
154. Hajime Takizawa, Takayuki Ohtoshi, Ken Ohta. Growth Inhibition of Human Lung Cancer Cell Lines by Autocrine Mechanism Interleukin 6 in Vitro: A Possible Role in Tumor Growth via an Autocrine Mechanism. *Cancer Res* 1993;53: 4175-4181.

155. Galizia G, Orditura M, Romano C, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, Catalano G, Pignatelli C, De Vita F. Prognostic significance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery. *Clin Immunol* 102:169–178
156. Zhan Yaoa, Silvia Fenoglioa, Ding Cheng Gaob, Matthew Camioloa, Brendon Stilesb, Trine Lindsteda, Michaela Schledererd ve ark. TGF- $\beta$  IL-6 axis mediates selective and adaptive mechanisms of resistance to molecular targeted therapy in lung cancer. *PNAS* | August 31, 2010, vol.107 no. 35 15535–15540
157. Heike Knüpfer, Rainer Preiss, Serum interleukin-6 levels in colorectal cancer patients: a summary of published results, *Int J Colorectal Dis* (2010) 25:135–140
158. D.Chauhan, H.Uchiyama, Y Akbarali, M Urashima, K Yamamoto, T ALibermann, KC Anderson. Multiple myeloma cell adhesion-induced interleukin-6 expression in bone marrow stromal cells involves activation of NF-kappa B. *Blood* 1996 87: 1104-1112
159. Sebastian Niedźwiecki. Serum levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) in thyroid cancer patients, *Langenbecks Arch Surg* (2008) 393:275–280
160. Fuksiewicz, M. Kaminska, J. Kotowicz, B. Kowalska, M., Rubach, M., & Pienkowski, T. (2006). Serum cytokine levels and the expression of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44, 1092–1097.
161. Bruserud, O., Aasen, I., Akselsen, P. E., Bergheim, J., Rasmussen, G. & Nesthus, I. (1996). Interleukin 1 receptor antagonist (IL1RA) in acute leukaemia: IL1RA is both secreted spontaneously by myelogenous leukaemia blasts and is a part of the acute phase reaction in patients with chemotherapy-induced leucopenia. *European Journal of Haematology*, 57, 87–95.
162. V A Danis, M Millington, V J Hyland, and D Grennan. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clin Exp Immunol*. 1995 February; 99(2): 303–310

163. Mikko Hurme, Sari Santtila. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 $\beta$  genes. *European Journal of Immunology* Volume 28, Issue 8, pages 2598–2602, August 1998
164. Takeda K, Kojima Y, Uno T, Hayakawa Y, Teng MW, Yoshizawa H, Yagita H, Gejyo F, Okumura K, Smyth MJ: Combination therapy of established tumors by antibodies targeting immune activating and suppressing molecules. *J Immunol* 2010; 184: 5493–5501.
165. Jian Zheng, Xiao Yu, Lan Jiang, Mang Xiao, Bing Bai, Jiachun Lu, Yifeng Zhou, Association between the Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 +49G > A polymorphism and cancer risk: a meta-analysis Zheng et al. *BMC Cancer* 2010, 10: 522,
166. Narges Khaghanzadeh, Nasrollah Erfani, Mohammad Ali Ghayumi, Abbas Ghaderi CTLA4 gene variations and haplotypes in patients with lung cancer. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 196 (2010) 171e174
167. Song B, Liu Y, Liu J, Song X, Wang Z, Wang M, Zhu Y, Han J. CTLA-4 +49A> G Polymorphism Is Associated with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Prognosis. *Respiration* 2011; 82: 439-444
168. Peng Qi, Can-ping Ruan, Hao Wang, Fei-guo Zhou, Xin-yun Xu, Xing Gu, Yun-peng Zhao, Tong-hai Dou, Chun-fang Gao. CTLA-4 +49A>G polymorphism is associated with the risk but not with the progression of colorectal cancer in Chinese. *International Journal of Colorectal Disease* Volume 25, Number 1, 39-45,
169. Dilmeç F, Ozgonul A, Uzunkoy A, Akkafa F (2008) Investigation of CTLA-4 and CD28 gene polymorphisms in a group of Turkish patients with colorectal cancer. *Int J Immunogenet* 35: 317–321
170. Hadinia, A., Hossieni, S.V., Erfani, N., Saberi-Firozi, M., Fattahi, M.J. & Ghaderi, A. (2007) CTLA-4 gene promoter and exon 1 polymorphisms in Iranian patients with gastric and colorectal cancers. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22, 2283.

