

**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı**

**Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK**

**Erken Evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde XRCC1,  
ERCC1, ERCC2 ve TP53 Gen Polimorfizminin Prognostik  
Değeri**

**Yan Dal UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Çağlayan GEREDELİ**

**Tez Danışmanı**

**Doç.Dr.Mehmet ARTAÇ**

**KONYA**

**2012**

**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı**

**Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK**

**Erken Evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde XRCC1,  
ERCC1, ERCC2 ve TP53 Gen Polimorfizminin Prognostik  
Değeri**

**Yan Dal UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Çağlayan GEREDELİ**

**Tez Danışmanı**

**Doç.Dr.Mehmet ARTAÇ**

**KONYA**

**2012**

# İÇİNDEKİLER

# SAYFA NO

<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1.EPIDEMİYOLOJİ.....	3
2.2.ETYOLOJİ.....	4
2.3.TARAMA VE ERKEN TANI.....	7
2.4.Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Tanı .....	7
2.5.EVRELEME.....	10
2.6.TEDAVİ.....	15
2.7.ADJUVAN TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR.....	22
2.8.GENETİK POLİMORFİZM.....	24
2.9. DNA TAMİR MEKANİZMALARI.....	24
<b>3.MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>29</b>
<b>4.HASTALAR VE SONUÇLAR.....</b>	<b>34</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>54</b>
<b>6.ÖZET.....</b>	<b>61</b>
<b>7.ABSTRACT.....</b>	<b>62</b>
<b>8.KAYNAKLAR.....</b>	<b>63</b>
<b>9.TEŞEKKÜR.....</b>	<b>74</b>

## KISALTMALAR

**KHDAK:**Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri

**BER:** Baz Excision Repair

**NER:** Nükleotid Excision Repair

**XRCC1:** X-ray repair cross- complementing group 1

**ERCC1:** Excision repair cross-complementing group 1

**ERCC2:** Excision repair cross-complementing group 2

**XPB:** Xeroderma pigmentosum group D

**TP53:** Tumor protein p53

**PET:** Pozitron Emisyon Tomografi

**SUV:** Standardize Uptake Value

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**FDG:** Floro Deoksi Glukoz

**VATS:** Video Eşliğinde Trokoscopi

**UICC:** Union International Cancer Against

**AJCC:** Amerikan Joint Committee for Cancer Staging

**PFS:** Progresyonsuz sağkalım

**FDA:** Amerikan ilaç ruhsatlandırma birimi

**KT:** Kemoterapi

**RT:** Radyoterapi

**R1:** Cerrahi sınır Pozitif

**VEGF:** Vasküler Endotelyal büyüme faktörü

**EGFR:**Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

**TABLO VE GRAFİK VE ŞEKİL DİZİNİ****SAYFA****NO**

Tablo 1: Akciğer kanserli hastaların tanı anındaki evrelerinin dağılımı.....	5
Tablo 2: Evrelendirme çeşitleri.....	11
Tablo 3: TNM Evrelemesi.....	13
Şekil 1: DNA Hasarı ve Tamir Mekanizmaları.....	27
Grafik 1: ERCC2 homozigot normal.....	31
Grafik 2: ERCC2 homozigot mutant.....	32
Grafik 3: ERCC2 heterozigot.....	32
Tablo 4: KHDAK hastaların karakteristik özellikleri.....	36
Tablo 5: KHDak hastaları tedavi karakteristikleri ve nüks durumu.....	37
Tablo 6: XRCC1 polimorfizmi sonuçları.....	38
Tablo 7: ERCC1 polimorfizmi sonuçları.....	38
Tablo 8: TP53 polimorfizmi sonuçları.....	38
Tablo 9: ERCC2 polimorfizmi sonuçları.....	38
Tablo 10: Evre ile XRCC1 polimorfizminin ilişkisi.....	39
Tablo 11 : Evre ile ERCC1 polimorfizminin ilişkisi.....	39
Tablo 12 : Evre ile TP53 polimorfizminin ilişkisi.....	40
Tablo 13 : Evre ile ERCC2 polimorfizminin ilişkisi.....	40
Tablo 14 : XRCC1 polimorfizminin hastalısız sağkalım ile ilişkisi.....	40
Tablo 15 : ERCC1 polimorfizminin hastalısız sağkalım ile ilişkisi.....	41
Tablo 16 : TP53 polimorfizminin hastalısız sağkalım ile ilişkisi.....	41
Tablo 17 : ERCC2 polimorfizminin hastalısız sağkalım ile ilişkisi.....	41
Tablo 18 : Evreye göre hastalısız sağkalım verileri.....	42
Tablo 19: Adjuvan kemoterapi ve adjuvan radyoterapide hastalısız sağkalım.....	42
Grafik 4: Evre ile hastalısız sağkalım ilişkisi.....	43
Grafik 5:Adjuvan kemoterapinin hastalısız sağkalıma etkisi.....	44
Grafik 6 : Adjuvan radyoterapinin hastalısız sağkalıma etkisi.....	45
Tablo 20: Neoadjuvan tedavi alanlarda hastalısız sağkalım .....	45
Grafik 7: Neoadjuvan tedavi alanlarda hastalısız sağkalım .....	46
Tablo 21: XRCC1 polimorfizminde adjuvan tedavi ile hastalısız sağ kalım.....	46
Tablo 22: ERCC1 polimorfizminde adjuvan tedavi ile hastalısız sağ kalım.....	47
Tablo 23 : TP53 polimorfizminde adjuvan tedavi ile hastalısız sağ kalım.....	47
Tablo 24: ERCC2 polimorfizminde adjuvan tedavi ile hastalısız sağ kalım.....	48

Grafik 8: ERCC2 polimorfizminin adjuvan tedavi almayanlarda hastaliksiz sağkalım...	49
Grafik 9: ERCC2 nin Adjuvan tedavi alanlarda hastaliksiz sağ kalım .....	50
Tablo 25 : PET SUV değeri ile hastaliksiz sağkalım verileri.....	51
Grafik 10: PET SUV ile hastaliksiz sağkalım verileri .....	52
Tablo 26: Cox regresyon analizine göre hastaliksiz sağkalım verileri.....	53

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada kansere bağlı ölümlerin en başta gelen nedenlerinden biri akciğer kanseridir. Akciğer kanserlerinin %80-85'i küçük hücre dışı akciğer kanserinden (KHDAK) oluşmaktadır. Hastaların 2/3'ünden fazlasına lokal ileri evrede veya metastatik hastalık aşamasında tanı konulabilmektedir. KHDAK'de 5 yıllık genel sağkalım süresi %15'den daha azdır. KHDAK'de en etkili tedavi hastalığın erken dönemde yakalanması durumunda cerrahi tedavidir. Cerrahi ile tedavi edilen hastaların adjuvan tedavisinde sisplatin bazlı kemoterapiler halen önemli rol oynamaktadır. KHDAK'de prognozu etkileyen çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, performans durumu, ek hastalık varlığı, tümör histolojisi, tümör evresi, tedavi yöntemi prognozu etkileyen başlıca faktörlerdir. KHDAK'li vakaların uygun şekilde evrelendirilmesi tedavi yönteminin seçimi ve prognoz açısından önemlidir. Erken evre KHDAK tam cerrahi rezeksiyon sonrası iyileşme potansiyeli olan bir hastalık olarak kabul edilir ve tümör evresi en önemli klinik prognostik faktördür. Bu hastalarda tam rezeksiyondan sonra bile hatırı sayılır sayıda hastada relaps görülmektedir. Cerrahi tedavi uygulanan hasta gruplarında 5 yıllık sağ kalım oranı Evre IA için %67, EvreIIA için %55 ve Evre IIIA için %23 bulunmuştur. Cerrahi rezeksiyondan sonra adjuvan sisplatin tabanlı kemoterapinin EvreII ve EvreIII KHDAK de etkili olduğu gösterilmiş ve bundan dolayı da 2004'den bu yana standart tedavi olmuştur. Bununla birlikte platin tabanlı bir rejime yanıt oranı ilerlemiş KHDAK de %20-25 civarında olduğu ve medyan sağkalımında 8-9 ay civarında olduğu bildirilmiştir. Bu tedavi sonuçlarının nasıl daha iyi hale getirilebileceği uzun süre araştırma konusu olmuştur. Son klinik çalışmalara göre DNA onarım genlerindeki polimorfizmin kemoterapi duyarlılığı ile ilişkili olabileceği, platin bazlı tedaviye klinik yanıtta değişiklik yapabileceği söylenmiştir.

Bu çalışmada öncelikle DNA tamir yolağında bulunan Baz Excision Repair (BER), Nükleotid Excision Repair (NER) ve DNA hasarına cevap yollarının üyesi olan X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) geni, Excision repair cross-complementing group 1 (ERCC1) geni, Excision repair cross-complementing group 2 (ERCC2) geni ve tumor protein p53 (TP53) geni'nin polimorfizmlerinin, opere olmuş KHDAK'li hastalarda ister platin bazlı adjuvan kemoterapi alsın, isterse platin bazlı adjuvan kemoterapi almamış olsun hastaliksız sağkalım ve genel sağ kalımına etkisine bakarak prognostik bir değer taşıyıp taşımadığını

araştırıldı. Ayrıca opere KHDAK' li hastalarda hastanın yaşı, hastanın cinsiyeti, hastanın sigara kullanma hikayesi, ek hastalığın varlığı, tümörün bulunduğu bölge, tümörün histolojik tipi, tümörün klinik evresi, ana kitlenin Pozitron Emisyon Tomografi ( PET)Standardize Uptake Value (SUV) değeri, almış olduğu adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin hastalıksız sağkalım ve genel sağ kalım üzerine etkisi ayrıntılı analiz edildi.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.EPIDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri 20. yüzyılın başlangıcında nadir görülen bir hastalık iken, 1950 yılından itibaren sıklığı belirgin olarak artarak günümüzde kadında ve erkekte en sık görülen kanserlerden biri olmuştur (1). Akciğer kanseri insidansı kadınlarda 1960 yılında 6/100000 iken, 1990 yılında bu oran > 40/100000 olarak bildirilmiştir (2). 2000 yılında, dünyada tanı koyulan akciğer kanserli olgu sayısının 1.2 milyon olduğu ve akciğer kanserli olguların tüm kanserli olguların % 12.3' ünü oluşturduğu rapor edilmiştir (3). 2009 yılı ABD istatistiklerine göre yeni kanser vakalarının %15'ini akciğer kanseri oluşturmaktadır. Kanserden ölümlerin ise %28'ini oluşturmaktadır(4). Avrupada ise yeni kanser vakalarının %12'sini akciğer kanseri oluştururken, kanserden ölümlerinde %19.9'unu oluşturmaktadır(5).

Akciğer kanseri Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) kadın ve erkekte en sık görülen ikinci kanserdir. Dünyada tanı koyulan akciğer kanserli olgu sayısının 2008 yılında 1600000 yeni vaka ve 1380000 ölüm vakası olacağı tahmin edilmektedir(6). ABD'de 2012 yılında 226000 yeni vaka ve 160000 ölüm olacağı tahmin edilmektedir(7).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000' dir(8). Sağlık Bakanlığının şimdiye kadar kuşkuyla bakılan verilerine karşılık, 2001 yılında İzmir ölçeğinde ilk defa topluma dayalı gerçek kanser insidans verileri yayınlanmıştır. İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi' nin 1993–1994 yılları verilerine göre akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde %38,6'lık oranla en büyük bölümü oluşturmaktadır. Kadınlarda ise %5,2'lik oranla 7. sıradadır (9). Sağlık bakanlığının 2008 yılı yıllık sağlık istatistikleri verilerine göre erkeklerde akciğer kanseri birinci sırada olup insidansı 69.8/100.000 dir. Kadınlarda ise insidansı 8.4/100.000 olup 6.sırada bulunmaktadır(10).

Akciğer kanseri gelişiminden % 94 oranında sigara sorumludur, sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlerden 24–36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk % 3,5' tur. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük tar ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (11,12).

Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda % 20–40, erkeklerde % 30–40 dır.Sigara içme prevalansı Türkiye’ de kadınlarda % 24, erkeklerde % 63 iken (13), son yıllarda Türkiyede sigara ile mücadeledeki başarı sayesinde erkeklerde sigara kullanım %40’ lara ve kadınlarda da sigara kullanımını %13.8’lere kadar düşmüştür(10). Dünya genelinde ise erkeklerde %47–52, kadınlarda %10–12 sıklıkta sigara kullanımını olduğu tahmin edilmektedir. Erkekler kadınlara göre sigara içmeye daha küçük yaşlarda başlamaktadırlar. Erkekler daha uzun süreli, yüksek katran içerikli ve derin inhalasyonlu sigara alışkanlığına sahiptirler. Son zamanlarda yapılan olgu-kontrol çalışmaları günlük sigara tüketimi ve yaş faktörü göz önünde bulundurulmadığında sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir(14).

Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü % 6 oranında etkilidir (12). Akciğer kanseri insidansı yaşla artmakta, 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında % 5–10 dolayında) sıklığı daha azdır (14,15). Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır ve adenokanser en sık izlenen kanser tipidir. Ancak ülkemizde gençlerde adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmekle birlikte en sık izlenen kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir(13). Kadınlarda sigara alışkanlığındaki artışa paralel olarak akciğer kanseri sıklığı da artış göstermektedir(14).Akciğer kanserinde erkeklerde neden %80 sigara iken kadınlarda bu oran %50 dir(16).

Akciğer kanserli olgular büyük oranda ileri (Evre IV) ya da lokal ileri evrede (Evre IIIA ve IIIB) saptanmaktadır. Olguların % 70’ i tanı anında radikal tedavi yöntemi olan cerrahi şansına sahip olamamaktadır (14). Ülkemizde bu oran daha yüksektir. Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu çalışmasında olguların % 86,7’ si ileri evrede yer almaktadır. Akciğer kanserli hastaların tanı anındaki evrelerinin dağılımı **Tablo I** de belirtilmiştir (17).

## **2.2. ETYOLOJİ**

Yaş ve Cinsiyet: Hastaların çoğu 50–70 yaş grubundadır. Erkeklerde daha sık görülmektedir, ancak son yıllarda insidansı kadınlarda erkeklere göre daha hızlı artış göstermektedir. Histolojik tipler ve sağkalım açısından da cinsler arasında

farklılıklar vardır. Kadınlarda adenokarsinomların daha sık görüldüğü, biraz daha geç evrede tanı aldıkları bildirilmiştir(17).

**Tablo 1: Akciğer kanserli hastaların tanı anındaki evrelerinin dağılımı**

<u>EVRE</u>	<u>%</u>
Evre 1	5,6
Evre 2	7.7
Evre 3A	14.2
Evre 3B	32.1
Evre 4	40.4

**Irk:** Zencilerde daha sık görülmektedir. Erkeklerde en sık %7.5 risk ile zencilerde görülürken, en düşük risk %2 ile İsveçlilerde görülmektedir. Kadınlarda ise %3.5 risk ile yineen yüksek zencilerde görülürken, en düşük ise %1 risk ile Fransız ve Korelilerde görülmektedir(5).

**Sigara:** Akciğer kanserinden ölümlerin %90'ı sigara ile ilişkilidir. Kanser gelişme riskini etkileyen faktörler sigara içme süresi, içilen sigara sayısı, içilen sigara tipi ve sigaraya başlama yaşıdır. Sigara ile en fazla ilişkili histolojik tipler skuamoz hücreli karsinom ve özellikle kadınlarda olmak üzere küçük hücreli karsinomdur (18). Batı ülkelerinde sigara içmeyenlerde çevresel maruziyete bağlı olgu oranı %20-30'dur (18). Pasif içicilerin aldığı yan duman (side stream), sigara içenler tarafından doğrudan inhale edilen dumanda tanımlanan tüm karsinojenleri içermekte ve sigara filtresinden de geçmediği için, ana dumandaki karsinojen ağırlığının 100 katı kadarını bulundurmaktadır. Akciğer kanseri gelişme riski sigarayı bırakmayı takiben 10–20 yıl içinde hiç içmeyenlerin düzeyine yaklaşmaktadır (19).

#### **Mesleki ve Çevresel Faktörler:**

**Asbest:** Asbestin iki ana grubu vardır; serpantin ve amfibol. Serpantin grubu lifler kıvrımlıdır ve en sık bilinen örneği beyaz asbesttir ( krizotil asbest), amfibol grubundaki lifler ise düzdür. Amfibol grubu liflerin fiziksel özelliklerinin ve dokularda uzun süre değişmeden kalabilmesinin toksisite artışında önemli olduğu kabul edilmektedir. Asbestin kanserojen etkisi, sigara ile birleştiğinde 91 kat artar(20).

**Radon:** Radon kimyasal inert bir gaz olup uranyum parçalanma ürünüdür. Toprakta doğal olarak bulunur. Solunum sistemine inhale edildikleri ve pulmoner

epitel veya diğere hücreler ile direkt etkileşimlerinde kansere neden olurlar. İyi havalandırılmayan ev ve iş yerlerinde radon miktarı yüksektir. Sigara ile radonun etkileşimi sinerjiktir ve kanser riski 1.3–1.8 oranındadır. Zemin kat eski binalarda yaşayanlarda sıktır (Metro ve Tünel işçileri) (21).

**Çevre Kirliliği:** Hava kirliliğinin kanser gelişme riskindeki önemi tartışmalıdır. Bununla birlikte yoğun çevre kirliliği akciğer kanseri mortalite istatistiklerine yansımaktadır. Nitekim kentlerde kırsal kesimde oturanlara göre akciğer kanseri gelişimi 1.26–2.33 kat daha fazladır (22).

**Sosyoekonomik durum:** Mesleki gelir ve eğitime göre belirlenen düşük ve yüksek sosyal sınıflar arasında mortalitede 2 kat fark görülmüştür. Eğitim düzeyi düşük olanlarda sigara içme prevalansı ve zararı artmaktadır. Sosyoekonomik düzey sağlık hizmetlerine ulaşımı, kaliteyi ve kullanımı etkilemektedir(23).

**Non-neoplastik akciğer hastalıkları:** Akciğer kanser riskinin tüberküloz, pulmoner fibrozis (örn. silikozis), kronik bronşit ve amfizemi olan hastalarda arttığı bildirilmektedir. Lokalize akciğer skar alanlarında ve diffüz akciğer fibrozisi olan hastalarda akciğer kanseri geliştiği bildirilmiştir. Skar yakınında mikroskopik olarak epitelyal hiperplazi saptanmıştır. Skar zemininde kanser gelişiminin patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Skar ve fibrozis sonucu gelişen avaskülarite ve doku anoksisinin epitel metaplazisine yol açtığı ve karsinogenezisi hazırladığı düşünülmektedir. Skar alanlarında yüksek adenokarsinom insidansı bildirilmiştir (13,24).

**Genetik Predispozisyon:** Yapılan bir çalışmada akciğer kanserinde otozomal dominant bir kalıtımla belirlenen gen lokusu delesyonundan söz edilmiştir ve buna göre bu gen lokusunda delesyon olan kişilerde 50 yaşına kadar %69'a varan kanser riskinden söz edilmektedir (25).

Akciğer kanserli kadın hastaların ailelerini kapsayan bir çalışmada; sigara içmemiş, pozitif aile öyküsü olanlarda akciğer kanseri saptanma oranı %5.7; sigara içmiş, negatif aile öyküsünde %15.1, sigara içmiş ve pozitif aile öyküsünde %30 bulunmuştur(26). Bazı çalışmalarda XRCC1 ve ERCC2 gibi DNA tamirini düzenleyen genlerin polimorfizimleri akciğer kanseri riskinde artışa neden olabilmektedirler.Örnek olarak XRCC3 polimorfizmi zenci ve Meksikalı Amerikalılarda akciğer kanseri riskinde anlamlı artışa neden olmuştur(27). Son zamanlarda yapılan çalışmalar SNP(sigle nükleotid polimorfizmi) gösteren 37 genin 23 ünde akciğer kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir(28). DNA

metil transferaz 3b'nin expressionu da akciğer kanseri riskinde artışa neden olmaktadır(29).

### **2.3. TARAMA VE ERKEN TANI**

Akciğer kanserli hastaların erken evrede saptanabilmesi amacı ile riskli gruplara tarama yapılması fikri ortaya atılmıştır. Bu amaçla balgam sitolojisi, akciğer grafisi ve düşük doz bilgisayarlı tomografi yöntemleri kullanılarak yakınmasız olgulara tarama uygulanmıştır(30). 50-75 yaş arası, 20 yıldan fazla süredir günde 15 adetten fazla sigara içen yüksek riskli gruplarda BT ile tarama yapılmasının erken evrede akciğer kanseri tespit ihtimalini artırmaktadır(31,32).

### **2.4. AKCİĞER KANSERİNDE TANI**

#### **Semptom ve Bulgular:**

Akciğer kanserli hastaların % 90' ından fazlası başvuru sırasında yakınma tanımlar. Bir çalışmada akciğer kanserli hastaların sadece % 6' ının yakınmasız olduğu, % 27' sinin primer tümör ile ilişkili yakınmalar, % 27' sinin iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik sistemik yakınmalar ve % 32' sinin ise metastaz düşündüren yakınmalar tanımladığı rapor edilmiştir(33). Akciğer kanserli hastalarda saptanan yakınmalar ve bulgular 4 grupta toplanmaktadır (34,35).

#### **1. Primer Tümör ile İlişkili Yakınma ve Bulgular:**

Öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi en sık saptanan primer tümörle ilişkili yakınmalardır. Tümör hastalarda hava yolu obstrüksiyonuna yol açarak stridor, lokalize ronküs, atelektazi, pnömoni, apse gibi bulgulara neden olabilir. Bu durumda, bu klinik tablolarla ilişkili yakınma ve bulgular ortaya çıkabilir (34,35).

#### **2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Yakınma ve Bulgular:**

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt uzanım ve lenfatik yayılıma bağlı olarak oluşur. Bu yayılım sonucu sinirler, göğüs duvarı ve plevra, vasküler yapılar ve toraks içi organlar tutulur. Sinir tutulumu sonucu ses kısıklığı, diyafragma paralizisi, Horner Sendromu, kolda güçsüzlük, el kaslarında atrofi, göğüs duvarı ve plevra tutulumu sonucu göğüs ağrısı, plörezi ve buna bağlı nefes darlığı, vasküler yapıların tutulumu sonucu Vena Kava Superior Sendromu, kalp tamponadı ve özafagus tutulumu sonucu disfaji gibi yakınmalar ve bulgular meydana gelebilir (34,35,36).

### **3. Toraks Dışı Metastazlara Bağlı Yakınma, Bulgu ve Laboratuvar Testleri :**

Akciğer kanserli hastaların yaklaşık 1/3' ü başvuru sırasında toraks dışı yayılıma bağlı yakınma ve bulgulara sahiptir. Uzak metastazların en sık olduğu bölgeler kemikler, karaciğer, beyin, böbreküstü bezleri, deri ve lenf bezleridir (35). Lokalize kemik ağrısı, serum kalsiyum ve alkalin fosfataz yüksekliği kemik metastazını düşündürülen bulgulardır. Böbreküstü bezine metastazı düşündürecek spesifik bir yakınma veya bulgu yoktur. Serum transaminaz düzeylerinde yükseklik, epigastrik bölgede hassasiyet ve ağrı, iştahsızlık varlığında karaciğer metastazı düşünülmelidir. Beyin metastazı, başvuru sırasında hastaların % 10' unda saptanır. Baş ağrısı, bulantı-kusma, kişilik değişiklikleri, fokal nörolojik bulgular, denge kusuru konfüzyon beyin metastazlı hastalarda saptanan bulgu ve yakınmalardır. Kilo kaybı ve anemi gibi bulgular uzak organ metastazı düşündürecek diğer bulgulardır (34,35).

### **4. Paraneoplastik Sendromlar:**

Bu bulgular akciğer kanserli hastaların % 10' undan fazlasında görülür. Paraneoplastik sendromlar, metastatik hastalık veya primer tümörle direkt ilişkisi olmayan bulgu ve yakınmaları kapsar. Akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik sendromlar, endokrin (hiperkalsemi, uygunsuz ADH salınımı, Cushing Sendromu vb.), nörolojik (Eaton-Lambert Sendromu, ensefalomyelit, nöropati vb.), metabolik (hipoürisemi, hiperamilazemi vb.), renal (glomerülonefrit, nefrotik sendrom), hematolojik (trombositoz, lökositoz, eozinofili vb.), iskelet ( hipertrofik osteoartropati, çomak parmak), kollajen-vasküler (dermatomyozit, vaskülit, SLE, polimiyozit), cild ( Sweet Sendromu, Bazex Sendromu, hipertrikoz, eritrodermi vb.), koagülopati (DIC, tromboflebit vb.), diğer (ateş, kaşeksi vb.) olarak gruplandırılabilir (34,35,36).

### **5-Takip ve Tanıda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri:**

**a-PA ve lateral akciğer grafileri:** Nodül-kitle, hiler-mediastinal genişleme, atelettazi, konsolidasyon, plevral sıvı, diyafragma yüksekliği gibi lezyonlar görülebilir.

**b-Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Tümör çapının ve mediasten tutulumunun belirlenmesi için BT birçok rehber tarafından önerilen yöntemdir. Toraks BT de tümörün mediasteni, kalbi, büyük damarları, trakeayı, özofagusu veya karinayı

tutup/tutmamasına bağlı olarak T3 ve T4'ü birbirinden ayırarak tümörün rezektabilitesinin değerlendirilmesini sağlar. Yine BT'de göğüs duvarı tutulumu T2 ile T3 arasında kesin ayırım yapılamayabilir (37). Toraks BT' de kısa eksen çapı 1.0 cm'den daha büyük olan mediastinal lenf nodları patolojik sayılmaktadır. Ayrıca tersine büyümüş bir mediastinal lenf nodu %30 oranında malign değildir (38,39). Karaciğer ve adrenal bezlere metastaz sık olduğundan Toraks BT çekilirken tetkike üst abdominal BT de dahil edilmelidir.

**c-Manyetik rezonans görüntüleme(MR):** Pancoast tümörü, mediastinal yağ dokusu ve vasküler yapılara invazyon, hiler vasküler yapılarla lenfadenomegali ayırımında MR, BT' ye göre biraz daha üstündür.

**d-Pozitron Emisyon Tomografi (PET):** Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), invivo biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invazif olmayan bir yöntemdir. PET taramasında en sık floro-deoksi glukoz (FDG) kullanılmaktadır.

#### **KHDAK'lerinde FDG-PET kullanımı:**

- Fokal pulmoner lezyonlar da benign/malign ayırımı
- Mediastinal lenf nodlarında benign/malign ayırımı
- Uzak metastazların belirlenmesi
- Nükslerin belirlenmesi
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- Prognostik bilgi sağlanması

Skvamöz hücreli ve büyük hücreli kanserler en fazla FDG biriktiren tiplerdir. Adenokanserler, özellikle iyi diferansiye iseler daha az glukoz kullanırlar. Bronkoloalveoler kanserler, karsinoidler ve müsinöz kanserler düşük glukoz afinitesi gösteren ve FDG-PET imajlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir (40). En sık yanlış pozitiflik nedenleri arasında tüberküloz, koksidiomikoz, aspergillus gibi granulatöz infeksiyonlar ve sarkoidoz gibi noninfeksiyöz granulatöz hastalıklarda 18-FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık % 96, özgüllük % 78–80, doğruluk % 91 olarak bildirilmektedir (41).

Hiler lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET'in BTden üstün olduğu ortaya konmuştur. BT ve FDG-PETin birlikte kullanılması durumunda lenf nodlarının evrelemede en yüksek doğruluk oranlarına ulaşılmaktadır.PET-CT'

nin mediastinal lenf nodlarının tutulumunda pozitif prediktif değeri %65 iken , negatif prediktif değeri %90 dır. KHDAK'lerinde özellikle adrenal ve kemik metastazların ortaya konmasında FDG-PET'in etkinliği gösterilmiştir. FDG-PET ile yapılan bir çalışmada hastaların %13'ünde kemik metastazı tespit edilmiştir ve bunların %75'i semptomsuz bulunmuştur. Karşılaştırmalı araştırmalarda FDG-PET'in kemik metastazları tespit etmedeki duyarlılığı kemik sintigrafisine yakın, özgülüğü ise daha yüksek bulunmuştur (42).

#### **KHDAK'nin histolojik sınıflaması:**

KHDAK'nin histolojik alt tiplerini kabaca sınıflandırdığımızda en çok adenokarsinomlar görülmektedir. Adenokarsinomun görülme sıklığı %50-60 civarındadır. İkinci sıklıkta görülen alt tip ise %20-25 oranında görülen squamöz cell karsinomdur. Geriye kalan %10-15 lik kısmını ise büyük hücreli karsinom ve diğer nadir alt tipler oluşturmaktadır(43).

#### **2.5. EVRELEME**

Akciğer kanserli olgular değerlendirilirken tanı ve tedavinin değişik dönemlerinde farklı evrelendirilmeler yapılmaktadır. Evrelendirme çeşitleri **Tablo-2'** de gösterilmektedir (44,45).

Malign tümörlerin sınıflandırılmasında kullanılan TNM evrelendirme sisteminin ilk prensipleri 1944 yılında Pierre Denoix tarafından ortaya konulmuştur. 1966 yılında International Union Against Cancer (UICC) adlı kuruluşun TNM Sınıflandırma Komitesi, akciğer kanserli olguların evrelendirilmesinde TNM sisteminin kullanılmasını önermişlerdir (46). 1973 yılında American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC) tarafından TNM evrelendirme sisteminin genel kuralları kullanılarak, akciğer kanseri yeni sistemle evrelendirilmiştir (46).

Bu evreleme sistemine göre, akciğer kanseri sınıflaması, Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 olmak üzere, 3 evreye ayrılmakta idi. Ayrıca T4 ve N3 bulunmamakta idi. 1986 yılında akciğer kanser evrelemesinde revizyon yapıldı ve evreleme sistemine T4 ile N3 eklendi ve evreleme sistemine "evre 4" ilave edildi. Evre 3 ise, 3A ve 3Bolarak iki alt gruba ayrıldı. Önceki evrelendirmeye göre, evre 1 olarak kabul edilenT1N1M0 ise evre 2 olarak kabul edildi (47). 1992 yılında yapılan düzenlemede,primer tümör ile aynı lobda bulunan satellit nodülün T kriterini bir derece arttırmasına, aynı akciğerde olan ancak başka bir lobda bulunan satellit



**Tablo 2: Evrelendirme çeşitleri**

<b>cTNM</b>	Klinik evrelendirme. Olgunun ilk görüldüğündeki değerlendirme sırasındaki yapılan evrelemedir.
<b>sTNM</b>	Cerrahi evreleme. Operasyon sırasında cerrah tarafından yapılan evrelemedir.
<b>pTNM</b>	Patolojik evreleme. Operasyon sırasında alınan dokuların histopatolojik değerlendirilmesi ile yapılan evrelemedir.
<b>rTNM</b>	Tedavi sonrası yeniden evreleme. primer tedavinin yetersiz kaldığı ilerleyici hastalığı bulunan bir olgunun yeniden evrelenmesi.
<b>aTNM</b>	Otopsi evrelemesi. akciğer kanserli bir olguya yapılan postmortem evrelemedir.

nodülün ise T4 olarak değerlendirilmesine karar verildi (48). Akciğer kanseri evrelendirilmesinde son olarak AJCC ve Union Internationale Contre le Cancer tarafından, 5319 olgunun veri tabanı esas alınarak yeniden düzenleme yapıldı ve bu değişiklikler Mountain tarafından 1997 yılında yayınlandı (49). 1997 deki sınıflamada evre 1 olgular 1A ve 1B olarak ikiye ayrıldı. Evre 2 olgular 2A ve 2B olarak 2 ye ayrıldı. T3N0M0 olgular evre 2B ye alındı. aynı lobdaki satelit nodül T4 olarak kabul edildi. Aynı akciğerin diğer lobundaki satelit nodül M1 olarak kabul edildi.

Son olarak IASLC Uluslararası Evreleme Komitesi çalışması sonrasında malign tümörlerin 7. TNM sınıflandırmasında önerilen değişiklikler Journal of Thoracic Oncology dergisinde 2007 yılında yayınlandı ve Eylül 2007'de Güney Korede gerçekleştirilen 12. Dünya Akciğer Kanseri Konferansında tartışıldı. Temmuz 2009'da San Francisco'da kabul edildi. Yeni TNM evrelendirmesinde T ve M

tanımlayıcılarda düzenlemeler yapılmış olup, N tanımlayıcıda değişiklik yapılmadı (50). Önerilen T, N ve M yeni sınıflaması aşağıda belirtilmiştir:

### **T (Primer tümör)**

**Tx:**Primer tm saptanamıyor, görüntülemelerde tm olmaksızın balgam örneği veya bronşiyal yıkamada malign hücre varlığı

**T0:**Primer tm bulgusu yok

**T1:** Tm 3 cm' den küçükve akciğer veya visseral plevra ile çevrili. Bronkoskopide lobar bronşa proksimal invazyon bulgusu yok

1a:Tm 2 cm' den küçük1b:Tm 2–3 cm

**T2:**Tm 3 cm' den büyük 7 cm' den küçük veya karinaya 2 cm uzakta lobar bronş içinde visseral plevrayı invaze etmiş aynı taraf akciğerin tamamını etkilemeyen atelektazi veya pnömoni .

2a: 3–5 cm

2b:5–7 cm

**T3:** Tm 7 cm' den büyük veya göğüs duvarı (süperior sulkus dâhil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, paryetal perikardı invaze etmiş veya bronkoskopide karinayı invaze etmeden 2 cm' den daha yakın veya aynı taraf akciğerin tamamını tutan atelektazi veya pnömoni .

Primer tm ile aynı lobda nodül veya nodüller.

**T4:**Tm herhangi bir boyutta; mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, recürren larengeal sinir, özefagus, vertebra ve karinadan birinin invazyonu

Aynı taraf akciğerde farklı lobda nodüller.

### **N (Bölgesel lenf bezleri)**

**Nx:** Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemiş

**No:** Bölgesel lenf nodu yok

**N1:**İpsilateral peribronşiyal veya hiler lenf nodu, direkt invazyonla olsun olmasın intra pulmoner lenf nodu

**N2:**İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu

**N3:**Kontralateral mediastinal hiler , ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf nodu

### **M (Uzak metastaz)**

**Mo:** Uzak metastaz yok

**M1:**Uzak metastaz

**M1A:**Kontrlatelateral akciğerde ayrı bir nodül, tm ile beraber plevral nodül veya malign plevral perikardiyal efüzyon

**M1B:**Uzak metastaz

**Bu yeni evreleme siteminde T ve M faktöründeki değişiklikler aşağıda belirtilmiştir:**

Aynı lobda satellit nodül T4' ten T3' e,

Aynı taraf farklı lobda nodüller M1' den T4' e,

Plevra veya perikard tutuluşu T4' ten M1a' ya alındı.

Karşı akciğerde nodül'ler M1A. Toraks dışı uzak organ metastazı M1B olarak değerlendirildi.

**Tablo 3: TNM Evrelemesi**

T/M	Subgrup	N0	N1	N2	N3
T1	T1A	1A	2A	3A	3B
	T1B	1A	2A	3A	3B
T2	T2A	1B	2A	3A	3B
	T2B	2A	2B	3A	3B
T3	T3	2B	3A	3A	3B
	T3 inv	2B	3A	3A	3B
	T3 satell	2B	3A	3A	3B
T4	T4 inv	3A	3A	3B	3B
	T4 ipsi nod	3A	3A	3B	3B
M1	M1A kont N	4	4	4	4
	M1A plev di	4	4	4	4
	M1B	4	4	4	4

Yapılan TNM evrelemesi son yıllara kadar KHDAK ile ilişkili idi.

Küçük hücreli akciğer kanserinin (KHAK) değerlendirilmesinde ise, sınırlı hastalık ve yaygın hastalık olmak üzere iki basamaklı bir evreleme sistemi kullanılmaktaydı. Ancak son yıllarda KHAK olgularının evrelemesi için de TNM sisteminin kullanılması önerilmektedir (51, 52)

### **Evrelemede Özel Durumlar:**

Multisentrik dağılım gösteren bronkoalveoler karsinomun evrelendirilmesinde lezyonlar bir lobla sınırlı ise T4, birden fazla loba dağılmış ise M1 olarak değerlendirilir. Rekürren laringeal sinir invazyonu T4 kabul edilirken, rekürren laringeal sinir ayrıldıktan sonra vagus invazyonu T3 olarak tanımlanır.

Pulmoner arter ve venin perikard içinde invazyonu T4 olarak değerlendirilirken, perikard dışında invazyonu T3 kapsamında ele alınır.

Süperior sulkus tümörleri (Horner sendromu dahil) T3 kapsamında değerlendirilirken, brakial pleksusun rezeke edilemeyecek kadar geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan gerçek "Pancoast" sendromu (Horner sendromu + C8-T1 düzeyinde ağrı + kol, el ve parmak kaslarında atrofi) T4 kapsamına girer.

Diyafragma veya toraks duvarının direkt olarak invazyonu T3 iken, tümörle komşuluk olmadan ortaya çıkan tutuluşlar M1 olarak değerlendirilir.

Visseral plevranın direkt invazyonu T2, pariyetal plevranın (malign sıvı olmadan) ise T3 olarak evrelendirilir. Eğer tümörle direkt komşuluk olmadan visseral veya pariyetal plevra tutuluşu varsa (malign sıvı olsun veya olmasın) T4 olarak değerlendirilir.

Tümörün diyafragmayı da geçerek batın organlarını direkt olarak invaze etmesi T4 kapsamında değerlendirilir.

Vertebraya komşu olan tümörlerde korteks ya da kostotransvers foramen invazyonu T4 olarak evrelendirilir. Radyolojik olarak vertebrada tümöre bağlı erozyon gösterilemediğinde, invazyon sadece çevre yumuşak dokuya (plevra, prevertebral fasiya veya periost) olabilir. Bu durumda tümör T3 kapsamında ele alınmalıdır. Ancak cerrahi ile periost invazyonu kanıtlanırsa lezyon patolojik T4 olarak evrelendirilir.

Senkron tümör olarak değerlendirilen lezyonlar birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı evrelendirilir.

Mediastene derin invazyon olmadan frenik sinir invazyonu T3 kapsamına girer.

Mediastinal organlar tutulmadan sınırlı düzeyde sadece mediastinal plevra ve yağ dokusu invazyonu T3 olarak tanımlanır.

Azigos veni invazyonu T3 olarak değerlendirilir.

## 2.6. TEDAVİ

### KHDAK' NDE TEDAVİ

#### Evre 0 (İn-sutu karsinom) :

Olanak varsa otofloresan bronkoskopi ile tüm bronş sistemi araştırılmalıdır. Noninvaziv ve metastaz yapma yeteneği olmaması nedeniyle parankim koruyucu bir rezeksiyon (segmentektomi / wedge rezeksiyon) düşünülebilir. Cerrahiye tolere edemeyecek erken yüzeysel tümörlerde Fotodinamik Tedavi (FDT) bir seçenektir.

#### Evre 1A-1B:

Genel olarak evre 1 ve evre 2 hastalığı olan hastalar için cerrahi; kür elde etmede en iyi şanstır. Anatomik olarak uygunsa ve negatif sınır elde edilebilecekse akciğer koruyucu anatomik rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir (sleeve lobektomi veya daha geniş rezeksiyon) ve birlikte sistematik örnekleme ya da tam disseksiyon şeklinde mediastinal lenf bezi disseksiyonu yapılmalıdır (53,54). Tam rezeksiyon yapıldıysa, postoperatif RT/KT önerilmez. Cerrahi sınır pozitif (R1) ise, tamamlayıcı cerrahi uygulanabilir. Cerrahi sınır pozitif ve tamamlayıcı cerrahi uygulanamayan olgularda, postoperatif RT uygulanır. Medikal inoperabl ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda RT önerilir (55).

#### Evre 2A-2B:

Tam rezeksiyon (N1 olgularda lobektomi ya da sleeve lobektomi pnömonektomiye tercih edilir) ve mediastinal lenf nodu disseksiyonu yapılmalıdır. Adjuvan kimyasal tedavi; yararı konusunda güçlü deliller var, ancak devam eden çalışmaların da sonuçlarını beklemekte yarar vardır (56).

Cerrahi sınır pozitif ise (R1) tamamlayıcı cerrahi uygulanmalıdır, tamamlayıcı cerrahi uygulanamayan olgularda post-op RT uygulanabilir.

Tam rezeksiyon yapılan N1pozitif hastalarda adjuvan RT lokal rekürrensi azaltır ancak yaşamı uzatmaz, rutin önerilmez (54). Erken evre akciğer kanserinde klinik araştırmalar dışında neoadjuvant KT uygulanması yönünde yeterli veri yoktur. Medikal inoperabl ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanabilir.

#### Evre 3A:

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, parietal perikard, diyafragma mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonu ve mediastinal lenf nodu disseksiyonu yapılmasıdır. Evre 3A ve histolojik olarak N2' si olan hastalar teknik açıdan

rezeke edilebilecekse preoperatif kemoterapiden sonra opere edilebilir (55,56). Yapılan çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi alan hastalar için bir sağkalım avantajı gösterilmiştir (56).

Cerrahi sınır negatif ise postop RT'ye gerek yoktur, cerrahi sınır pozitif ise post-op RT uygulanır.

### **Evre 3B:**

Bu grup hastalar her biri farklı yaklaşım gerektiren heterojen bir dizi tabloyla gelirler.

Nodal durumu N0-N1 olan T4 tümörler: Rezektabl tümörlerde (satellitler dışında ) cerrahi veya indüksiyon kemoterapisi veya eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası cerrahi yapılabilir (55).

Kontralateral mediastinal nodları bulunan grup (T1–3, N3): Cerrahi rezeksiyon önerilmemektedir, fakat şüpheli N3 hastalığı bulunanlarda ek tetkiklerle patolojik olarak doğrulama gerekir (57,58). Ek olarak PET ve beyin MR 'ı da tedavi öncesi değerlendirilmelidir. Eğer bu tetkiklerin sonuçları pozitif ise eş zamanlı kemoradyoterapi ve ardından konsolidasyon kemoterapisi önerilmektedir.

N2-N3 hastalığı bulunan ve nonrezektabl kabul edilen T4 tümör grubu: Bu grup hastalar için genel olarak cerrahi rezeksiyon düşünülmemektedir. Lenf nodu biyopsisi alınıp negatif ise T4 N0–1 grubundaki hastalar gibi tedavi edilmelidir. Sonuç pozitif ise eş zamanlı kemoradyoterapi ve ardından konsolidasyon kemoterapisi önerilmektedir.

Plevral veya perikardiyal efüzyon nedeniyle evre 3B olarak kabul edilen hasta grubu: Malign efüzyonun torasentez veya perikardiyosentez ile patolojik olarak doğrulanması gerekir. Patoloji sonucu pozitif olan hastalarda tümör evre 4 hastalık evresine ek olarak plevral kateter drenajı, plörodez ve perikardiyal pencere gibi lokal tedaviyle M1 olarak tedavi edilir.

### **Evre 4:**

Performans durumu iyi olan evre 4 hastalığı bulunan hastalar kemoterapiden, özellikle platin bazlı rejimlerden yarar görürler (59).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserine karşı etkili olan birçok ilaç mevcuttur. Bu ilaçlar arasında taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), vinorelbin, kamptotesin analogları (irinotekan, topotekan) ve gemitabin bulunmaktadır. Tedavi platinli rejim ( tercihen sisplatin) veya yeni jenerasyon ikili kombine rejim olmalıdır. 2 kür

kemoterapi ile objektif yanıt alınan ya da yaşam kalitesi bozulmayan stabil hastalıkta toplam 4 kür uygulanır. Her kemoterapi sonrası tümör boyutu küçülen olgularda tedavi 6 küre tamamlanır. Kemoterapi sonrası progresyon gözlenen ve performans skoru iyi olan hastalarda 2. basamak kemoterapi önerilir.

Metastatik tümörün lokal semptomları eksternal radyoterapinin çeşitli doz ve fraksiyonasyonları ile kontrol altına alınabilir. Cerrahi uygulanmıyacak semptomatik beyin metastazlarında radyoterapi acilen yapılmalıdır.

Yaygın hastalık gözlenince hemen sistemik kemoterapi ve en iyi destek tedaviye başlanmalıdır. Eğer kemik metastazı hastalarında fraktür riski öngörülüyorsa ortopedik stabilizasyon uygulanmalı ve bifosfonat tedavisi düşünülmelidir.

Son yıllarda ilerlemiş akciğer kanseri tedavisi için hedefe yönelik spesifik tedaviler geliştirilmiştir (60,61). Bevasizumab (vasküler endoteliyal büyüme faktörünü (VEGF) bloke eden bir rekombinant monoklonal antikordur) ve Erlotinib (epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) inhibitörü olan küçük bir moleküldür) gibi. Standart tedaviye hedefe yönelik ajan eklenmesi (paklitaksel-karboplatin rejimine bevacizumab eklenmesi) progresyonsuz sağkalımda (PFS) anlamlı artış yapmasına rağmen genel sağkalımda anlamlı artış sağlayamamıştır. Amerika İlaç Ruhsatlandırma Birimi(FDA) ABD de KHDAK'li, beyin metastazı olmayan ve ciddi kanaması olmayan hasta tedavisinde bevacizumabın paklitaksel-karboplatin rejimine eklenmesine onay vermiştir(62). Bir diğer hedefe yönelik ajan olan cetuksimabın sisplatin-vinorelbine eklenmesiyle yapılan çalışmada (63) median sağkalımda 1 aylık bir iyileşme olmasına rağmen PFS de anlamlı iyileşme sağlanamamıştır. EGFR mutasyon sıklığı hiç sigara içmemiş, bayan, doğu asyalı ve adenokarsinom alt tipi olan KHDAK'lı hastalarda yüksek oranda görülmektedir. Bu hastalarda EGFR tirozin kinaz inhibitörü olan erlotinib ve gefitinibe cevap oranları yüksek olarak görülmüştür(64,65). Bu hastalarda cevap oranları bir hayli yüksek olup %70' lere kadar çıkmıştır. EGFR mutasyonu tespit edilen hastaların birinci seri tedavide erlotinib ve gefitinib kullanımı ile PFS ve genel sağkalım (OS) de anlamlı iyileşme olmuştur(66,67).

## ADJUVAN KEMOTERAPİ:

1995 yılında yayınlanan meta analizde KHDAC nedeniyle sadece opere edilenler, operasyon sonrası adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi alanlar karşılaştırıldığında adjuvan tedavi alan grupta sağkalımda %5 lik bir iyileşme olduğu görüldü.(68)

International adjuvant lung cancer (İALT) study çalışmasında ise rezeke edilen evre 1, evre 2 ve evre 3A rezeke edilmiş hastalar alınmış, bir gruba gözlem uygulanırken diğer bir grup 4 kür sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi uygulanmış. Median sağkalım gözlem kolunda 44 ay olurken adjuvan tedavi alan kolda 50 ay olmuştur. 5 yıllık genel sağkalımda adjuvan tedavi alan grupta %4 lük bir iyileşme görüldü(%40.4 e karşı %44.5)(69).

North American Intergrup çalışması olan BR.10 çalışması sonuçlarına görede opere evre 1B ve evre 2 KHDAK'li hastalar gözlem ve 4 kür sisplatin bazlı kemoterapiye ayrıldığında 5 yıllık sağkalım %56 ya karşı %67 ile adjuvan kemoterapi alan grup lehine iyileşme sağladığı görülmüştür(70).

Başka bir geniş uluslararası çalışma olan ANİTA çalışmasına göre ise (71) opere evre 1B ila evre 3A arası KHDAK'li hastalar gözlem ve adjuvan 4 kür sisplatin-vinorelbin (sisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup>) kollarına ayrılmıştır. Median 76 aylık takip sonrasında ortalama sağkalım kemoterapi alan kolda 65.7 ay olurken gözlem kolunda ortalama sağkalım 43.7 ay olmuştur. Adjuvan kemoterapi 5 yıllık genel sağkalımda da %8.6 lık bir iyileşme sağlamıştır.

5 büyük çalışmanın (ALPİ, ANİTA, BLT, İALT, JBR 10) meta analizinde (72) tamamen rezeke edilmiş ve sisplatin bazlı kemoterapi alan KHDAK'li hastaların genel sağkalımındaki iyileşme %5.4 olmuştur. Evre evre HR(hazard ratio) oranlarına bakıldığında evre1A da fayda sağlanmadığı(HR:1.40), evre1B (HR:0.93), evre 2 (HR:0.83) ve evre3 de (HR:0.83) ise fayda sağladığı görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmalar temelinde tam rezeke edilmiş KHDAK' li hastalarda sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin evre 2 ve evre 3 KHDAK'li hastalarda standart hale geldiği söylenebilir.



## **NEOADJUVAN KEMOTERAPİ:**

Neoadjuvan tedavi 3 randomize çalışmada (73,74,75) progresyona kadar geçen zamanda iyileşme sağladığı fakat genel sağkalımda iyileşme sağlanamadığı gösterilmiştir. Neo adjuvan tedavinin tümör volümünü küçülterek daha iyi lokal kontrol sağlama, başlangıçta mikrometastazları tedavi etmek ve postoperatif kemoterapiden daha iyi tolere edilme gibi avantajları da var olduğu düşünülmektedir.

## **NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ:**

Avantajları lokal kontrolde iyileşme sağlar, cerrahi sınır temiz rezeksiyon ihtimalini artırır, mediastinal minimal hastalıkların temizlenmesini sağlarken, cerrahi komplikasyonlarda artış ve bronkoplevral fistül oluşumunda artış gibi dezavantajları vardır. Evre 3A ve evre 3B si olan KHDAC' li hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi eğer R0 rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu negatifliğine sebep olmuş ise o zaman sağkalımda bariz iyileşme sağlamıştır(76). Toraks cerrahisi derneğinin son zamanlardaki verilerine dayanan datalara göre indüksiyon kemoterapisi veya kemoradyoterapisi sonrasında yapılan pnömonektomi ve bilobektomi mortaliteyi anlamlı olarak artırmıştır(77).

İntergrup 0139 çalışmasında T1-3 N2 olan KHDAC lı hastalarda indüksiyon kemoradyoterapisi sonrası cerrahi rezeksiyona karşı definitif kemoradyoterapiye randomize edilmiştir. PFS (progresyonsuz sağkalım) oranları cerrahi kolunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi olmuştur. Genel sağkalımda ise fark çıkmamıştır. Fakat sadece lobektomi yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sağkalımda iyileşme görülmüştür.

## **ADJUVAN RADYOTERAPİ:**

Lokal kontrolde yetersizliğe neden olan yüksek riskli T4 ve N2-3 hastalığı olan tam rezeksiyonlu KHDAC'li hastalarda uygulanması tavsiye edilmektedir.T4 N0 hastalığı olan KHDAC'li hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi yaklaşım daha doğru olur(78,79).

## **İNOP VAKALAR:**

Erken evre evre1 ve evre 2 olup medikal inop olan KHDAC lı hastalarda sadece radyoterapi ile tedavi edilebilir. Konformal radyoterapi ile bu tür hastalarda 5 yıllık sağkalım %10-22 oranın da değişmekteyken, son 10 yılda kullanılmaya başlanılan sterotaktik body radyoterapisi ile bu oran hayli yükselmiş ve 3 yıllık sağkalım %43-60 lere kadar çıkmıştır(80,81).

## **LOKAL İLERİ HASTALIKTA KOMBİNE TEDAVİ:**

Medikal inoperabl ve unrezektabl tümörlerde kombine kemoterapi ve radyoterapi kullanılmalıdır. Bu tür hastalarda yalnız radyoterapi ile 5 yıllık sağkalım oranında %5 lik bir iyileşme sağlanırken kombine kemoradyoterapi ile 5 yıllık sağkalım %10 lara kadar çıkmaktadır(82). Eşzamanlı kemoradyoterapi ile median sağkalım 17 ay olup, 5 yıllık sağkalım oranları %20 lere kadar çıkmıştır(83,84). Fakat bu hastaların %20-30 unda grade 3-4 özefajit meydana gelmektedir. 3 randomize çalışmanın meta analizinde(85), ardışık kemoterapi ve radyoterapi ile eşzamanlı kemoradyoterapi karşılaştırılmış, eşzamanlı kemoradyoterapinin genel sağkalımda anlamlı iyileşme sağladığı ve 5 yıllık absolu faydanın %5.7 olduğu görülmüştür. Kemoradyoterapi öncesi indüksiyon kemoterapi veya konsolidasyon kemoterapisinin faydası net olmamakla birlikte küçük randomize olmayan çalışmalarda konsolidasyon kemoterapisinin faydasının olabileceği söylenmiştir(86).

## **İLERİ EVRE HASTALIKTA TEDAVİ:**

KHDAC da evre 4 hastalarda ortalama sağkalım 10-12 aydır.1 yıl içinde hastaların 1/3 ü yaşıyor iken, 2 yılın sonunda yaşayanların oranı %10-21 e düşmektedir. İleri evre hastaların standart tedavisi kemoterapidir. Verilecek olan kemoterapilerde platin bazlı kemoterapilerdir. Platin in yanında verilecek ikinci ilaç ise vinorelbin, gemicitabin, paklitaksel, dosetaksel ve pemetreksat gibi ajanlardır. Standart tedaviye hedefe yönelik ajan eklenmesi paklitaksel-karboplatin rejimine bevacizumab eklenmesi PFS de anlamlı artış yapmasına rağmen genel sağkalımda anlamlı artış sağlayamamıştır. FDA ABD de KHDAC'lı, beyin metastazı olmayan ve ciddi kanaması olmayan hasta tedavisinde bevacizumabın

paklitaksel-karboplatin rejimine eklenmesine onay vermiştir.(62). Bir diğer hedefe yönelik ajan olan cetuksimabın sisplatin-vinorelbine eklenmesiyle yapılan çalışmada (63) median sağkalımda 1 aylık bir iyileşme olmasına rağmen PFS de anlamlı iyileşme sağlanamamıştır.

### **EGFR TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIMI:**

EGFR mutasyon sıklığı hiç sigara içmemiş, bayan, doğu asyalı ve adenokarsinom alt tipi olan KHDAK'lı hastalarda yüksek oranda görülmektedir. Bu hastalarda EGFR tirozin kinaz inhibitörü olan erlotinib ve gefitinibe cevap oranları yüksek olarak görülmüştür(64,65). Bu hastalarda cevap oranları bir hayli yüksek olup %70' lere kadar çıkmıştır. EGFR mutasyonu tespit edilen hastaların birinci seri tedavide erlotinib ve gefitinib kullanımı ile PFS ve OS de anlamlı iyileşme olmuştur(66,67).

### **YAŞLI HASTALARDA KEMOTERAPİ:**

Yaşlı hastalarda kemoterapi genç hastalara göre daha kötü sonuçlar doğurmaktadır. Yaşlı hastalarda yapılan randomize küçük çalışmaların önerisine göre düşük doz sisplatin ile kombine ajanların kullanımının uygun olduğu yönündedir.

### **İDAME TEDAVİ:**

Pemetreksatin 4 kür sisplatin bazlı kemoterapi sonrasında 500 mg/m<sup>2</sup> dozunda 3 haftada bir alması PFS de anlamlı iyileşme sağlaması nedeniyle 2009 yılında FDA tarafından onaylanmıştır(87). Dört kür karboplatin-gemsitabin sonrasında progresse olmayan hastalarda hemen veya geciktirilmiş dosetaksel kullanımı ile yapılan çalışmada (88) hemen dosetaksel verilen grup ile geç dosetaksel verilen grup karşılaştırıldığında median sağkalım 12.3 aya karşı 9.7 aya hemen verilen grup lehinde olmuştur. PFS de 5.7 aya karşı 2.7 ay olmuştur. İdame SATURN çalışmasında (89) 4 kür sisplatin bazlı kemoterapi sonrası erlotinib ile maintenance tedaviyle devam edilmiş median sağkalım 12.3 aya karşı plasebo kolunda 11.1 ay olmuştur. FDA da 4 kür kemoterapi sonrasında progresse olmayan KHDAK'lı hastalarda idame erlotinib kullanımına onay vermiştir.

## **İKİNCİ SERİ TEDAVİ:**

Birinci seri platin bazlı kemoterapi almış KHDAK'lı hastalarda ikinci seri tedavide dosetaksel kullanımı ile genel sağkalımda, median sağkalımda ve 1 yıllık sağkalımda iyileşme sağlandığı görülmüştür(90). Başka randomize çalışmalarda da vinorelbin veya ifosfamid ile iyileşme olduğu görüldü(91,92). Diğer geniş bir çalışmada ikinci seride pemetreksatin benzer şekilde sağkalımda fayda sağladığı görüldü(93). İkinci seride tek ajan kullanımı ile kombine rejim kullanımını karşılaştıran meta analiz sonuçlarına göre kombine rejim sağkalımda iyileşme yapmadan toksisitede artışa neden olmaktadır(94).

## **KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ:**

ERCC1 ekspresyonunun sisplatin rezistansı ile birlikteliği gösterilmiştir(95). ERCC1 mRNA ekspresyonu olanlar sisplatin bazlı kemoterapi ile cevap oranları yüksek olmaktadır(96). EGFR mutasyonu EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine cevap için en iyi prediktif markırdır(97). EML-4-ALK gen mutasyonu sıklığı %3-7 civarındadır. Adenokarsinomlularda, sigara içmeyenlerde ve genç yaşta daha sık görülmektedir. Aynı zamanda EGFR ve K-RAS mutasyonu ile birlikte olabilmektedir. MET/ALK inhibitörleri ile iyi cevap oranları elde edilmektedir(98).

## **2.7.ADJUVAN TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR**

### **SİSPLATİN:**

Platinyum molekülü ile ilgili bağlarla DNA da intra ve interstrand çapraz bağlar oluşturur ve DNA replikasyonu sırasında DNA zincirinin kırılmasına yol açar. Oral olarak biyoyararlanımı iyi olmadığından intravenöz (İV) yolla kullanılır. İV infüzyonla verildikten sonra dokulara hızlı dağılım gerçekleşir ve ilaç %90'ın üzerinde proteine bağlanır. Her ne kadar dağılım yarı ömrü 1 saatten az olsada doku muhafazasından dolayı yarı ömrü 60-90 saattir. Büyük ölçüde metabolize olmaz ve böbreklerle atılır. Kişisel dozlarda nefrotoksisite yapıcı etkisi vardır. Kişisel dozlarda nefrotoksisite doz kısıtlayıcıdır, oysa özellikle ağırlı periferik nöropatide nörotoksisite kümülatif dozlarda meydana gelmektedir. Miyelesupresyon yapıcı etkisi hafiftir. Mide bulantısı ve kusma yan etkisi çok yaygındır. Anoreksi ve ishal yan etkiside yaygındır. Kümülatif doza bağlı ototoksisite hiçte az değildir. Kronik renal magnezyum ve potasyum israfı

yaygındır. Hepatotoksisiteye bağlı yüksek karaciğer enzimleri görülebilir. Sağ dökülmesi ve kardiak ileti anormallikleri nadir görülen yan etkilerindendir. Neredeyse her solid tümör ve lenfoma sınıfında kullanılır. Kullanım dozu İV olarak her siklusta 80-160 mg/m<sup>2</sup> dozları arasında değişmektedir. Kreatinin klirensi 60 ml/dk nın altında olan vakalarda doz azaltılmalıdır. Renal toksisiteyi azaltmak için yeterli böbrek perfüzyonu ve idrar volümü kritiktir ve bu yüzden n hidrasyon ve elverişli tedavi sonrası hidrasyon kullanılır.(99)

### **KARBOPLATİN:**

Atipik alkilleyici, platinyum molekülleri bağlarıyla birlikte DNA da intra ve interstrand çapraz bağlar oluşturur ve DNA replikasyonu sırasında DNA zincirinin kopmasına yol açar. Oral olarak biyoyararlanımı iyi değildir. İV infüzyondan sonra kan dolaşımından hızla temizlenir. Serum yarı ömrü 2.5 saattir. Böbrekler tarafından büyük oranda değişmeden atılır. Genelde çok iyi tolere edilir miyelosuprsyon özellikle trombositopeni doz kısıtlayıcıdır. Mide bulantısı ve kusma ortaderecede olup renal ve nöronal toksisitesi daha nadir görülür. Over kanseri, akciğer kanseri, serviks kanseri, testis tümörleri ve baş boyun tümörlerinde yaygın olarak kullanılır. İlaç dozu böbrek fonksiyonlarına göre AUC kullanılarak hesaplanır. Normal böbrek fonksiyonundaki dozu genelde 300-500 mg/m<sup>2</sup> dir(99).

### **VİNORELBİN**

Semi sentetik bir vinka alkaloididir. Mitozu engelleyen tubulin polimerizasyon inhibitörü. G2 evresine özgüdür. Vasat oral biyoyararlanıma sahiptir. Karaciğerde metabolize olur ve terminal yarı ömrü yaklaşık 24 saattir. Boşaltımı büyük ölçüde safra yoluyladır. Vezikan olduğu için ekstravazasyon tedbiri gerektirir. Miyelosupresyon en büyük yan etkisi olup lökopeni doz kısıtlayıcıdır. Nöropati biçimindeki nörotoksisite daha az yaygın ve hafiftir. Nüks ve metastatik meme kanseri tedavisi için ve KHDAK de tek ajan olarak veya sisplatin ile kombine olarak kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Önerilen doz her hafta 20 dk boyunca İV olarak 30 mg/m<sup>2</sup> dozudur(99). Geniş uluslararası çalışma olan ANİTA çalışmasına göre ise (71) opere evre 1B ila evre 3A arası KHDAK'li hastalar gözlem ve adjuvan 4 kr sisplatin-vinorelbin(sisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup>) kollarına ayrılmıştır. Median 76 aylık takip sonrasında ortalama sağkalım kemoterapi alan

kolda 65.7 ay olurken gözlem kolunda ortalama sağkalım 43.7 ay olmuştur. Adjuvan kemoterapi 5 yıllık genel sağkalımda da %8.6 lık bir iyileşme sağlamıştır.

## **2.8.GENETİK POLİMORFİZM:**

İnsan genomu yaklaşık  $3 \times 10^9$  baz çiftinden oluşmaktadır ve genetik bilgiyi taşıyan yaklaşık 30000 gen 46 kromozom içerisinde bulunmaktadır. İnsan DNA'sının %99.9'u iki insan arasında aynıdır. İnsanlardaki genetik çeşitlilik DNA zincirindeki küçük farklılıklardan meydana gelmektedir. Bazı DNA sekanslarındaki farklılıklar insan fenotipini etkilememekte bazıları ise direk hastalığa neden olmaktadır. Bu iki uç arasında anatomik, fizyolojik, tedaviye cevap, ilaçlara karşı yan etki, infeksiyonlara yatkınlık, kansere yatkınlık ve kişilik özellikleri gibi genetik farklılıklar yer alır(100).

DNA nükleotid diziliminde veya dizinimindeki değişiklikler mutasyon olarak adlandırılır. Mutasyonlar başlıca 3 kategoriye ayrılır: 1.Genom mutasyonu: Hücrede kromozom sayısını etkileyen mutasyonlar. 2.Kromozom mutasyonu: Tek başına kromozom yapısını etkileyen mutasyonlar. 3.Gen mutasyonu: Genleri etkileyen mutasyonlar(100). DNA sekanslarındaki gen mutasyonları tek bir nükleik asidin değişiminden binlerce baz çiftini etkileyecek değişimlere kadar uzanır. Genlerdeki bu nükleotid değişimler gen ekspresyonunun tamamen kaybına, varyant protein ekspresyonuna veya tamamen normal fenotipik değişikliklere neden olabilir. DNA daki baz çiftlerinin yer değiştirmesi başlıca iki mekanizma ile olur. 1.DNA'nın normal replikasyonu esnasında oluşan hatalar. 2.DNA hasarının tamirinin yapılamamasından kaynaklanan hatalar. Bazı mutasyonlar spontan, bazı mutasyonlar ise fiziksel veya kimyasal mutajenler aracılığı ile olur. Bir lokusta birden fazla allel bulunması şeklindeki nükleotid değişimlerine polimorfizm adı verilir. Allellerin genel popülasyondaki kromozomların %1 inden fazlasında bulunması genetik polimorfizmi oluşturur(100).

## **2.9.DNA TAMİR MEKANİZMALARI:**

DNA tamiri kansere, dejeneratif hastalıklara ve yaşlanmaya neden olan ajanlara karşı önemli bir defans sistemidir. Bu tamir sistemi direk reversal, baz eksizyon, nükleotid eksizyon, mismatch repair, double strand break repair, DNA hasarına cevap gibi çeşitli yollardan oluşmaktadır.(bakınız şekil 1) Ek olarak genotoksik

sistemin indüklendiği P53 tümör supresör ve RAS onkogenleri aracılığı ile hücrel reaksiyon düzenlenir. Bu genotoksik cevap reaksiyonları hücre yaşam mücadelesine veya apoptozun başlamasına yardımcı olabilir(101).

Yapılan bir çalışmada(102), küçük hücre dışı kanserli hastaların analizinde DNA tamir gen polimorfizmi şu şekilde gruplanmıştır.

#### **Base excision repair :**

PARP1/ADPRT ( ADP- riboziltransferaz)

APEX/APE1 (apurinic endonükleaz 1 )

LIG3 (ligaz III )

MBD4 ( metil-CpG binding domain protein 4 )

OGG1 (8-oksiguanin DNA glycosylase)

XRCC1 ( X-ray repair cross- complementing group 1 )

#### **Direct reversal:**

MGMT/AGT (O-6-metilguanin-DNA-metiltransferaz)

#### **Mismatch repair:**

MLH1 ( MutL(E.coli) homolog 1 )

MSH 2 (MutS (E. Coli) homolog 2 )

#### **Nucleotide excision repair:**

XPA ( Xeroderma pigmentosum group A )

XPC ( Xeroderma pigmentosum group C )

ERCC1 ( Excision repair cross-complementing group 1 )

ERCC2/XPD ( Excision repair cross-complementing group 2 / Xeroderma pigmentosum group D )

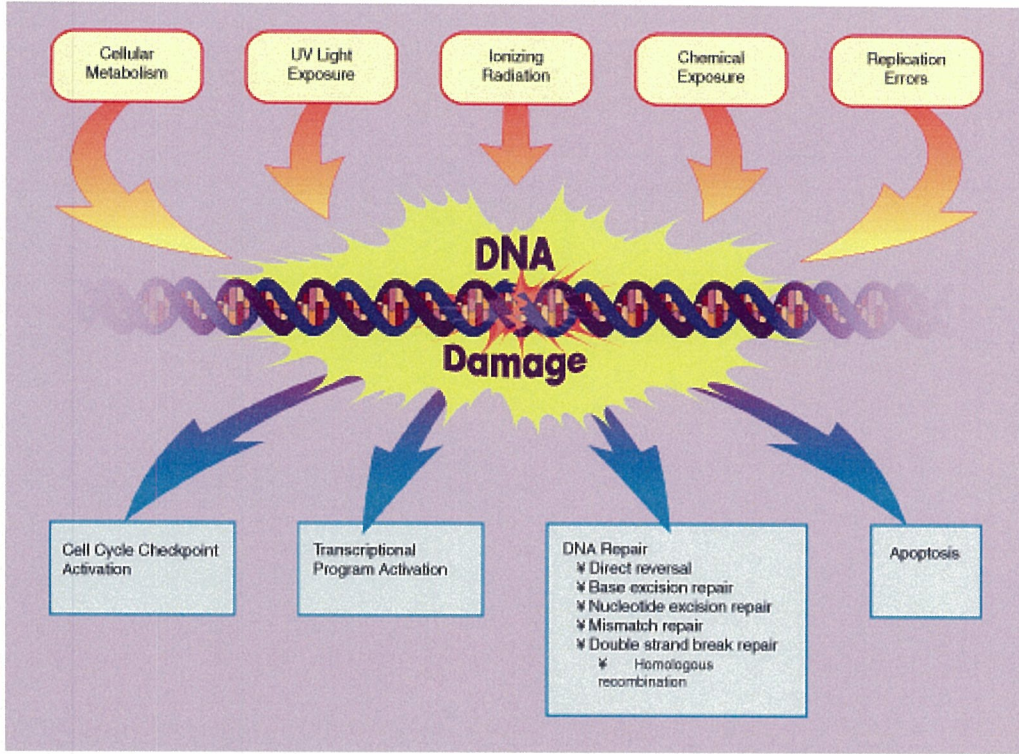
### **Double strand break repair:**

BRCA1	( Breast cancer 1 )
BRCA2	( Breast cancer 2 )
LIG 4	( Ligaz 4 )
NBS 1	( Nijmegen breakage syndrome )
RAD 51	( Rad 51 (S.cereviciae ) homolog )
XRCC3	( X-ray cross- complementing group 3 )

### **DNA demagr response:**

ATM	( Ataxia-telengiectasia mutated )
ATR	( Ataxia-telengiectasia and Rad3-related )
CHEK1/CHK1	( Check point kinase 1 )
CHEK2/CHK 2	( Check point kinase 2 )
TP53	( Tumor protein p53 )





**Şekil 1:** DNA Hasarı ve Tamir Mekanizmaları

Sub optimal DNA onarım kapasitesi potansiyel bir prognostik faktör olarak ilgi çekmektedir. Bazı çalışmalarda yetersiz DNA onarımı ile kanser riski arasında ilişkiler saptanmıştır(103). Ayrıca kanser gelişimini destekleyen faktörlerin aynılarının kanser geliştikten sonra advers prognostik faktörler olarak rol oynamasıda olasıdır. Yetersiz DNA onarımı ek genomik instabiliteye ve daha agresif tümörlere yol açabilir.

DNA hasarının onarımı karmaşık bir süreçtir. Genelde bu onarım nükleotid eksizyon ve baz eksizyon yolları aracılığı ile tamir gerçekleşir. ERCC2 olarak bilinen XPD geni nükleotid eksizyon onarım yolağının bir üyesi olarak DNA helikazı kodlar. Çift sarmallı DNA'yı açan bir helikazdır. Platin-DNA adductlarının onarımının büyük kısmından sorumludur. Bir DNA segmentinin kendisi ile ilişkili büyük adduct ile birlikte giderilmesinden ve bunun ardından bu DNA segmentinin restorasyonundan sorumludur.

ERCC1 ise hasarlı DNA'yı ikiye ayırıp lezyonlu fragmanı uzaklaştıran endonükleazdır. DNA adductlarını ortadan kaldırmada etkili bu genlerdeki SNP'ler

( tekli nükleotid polimorfizmi) DNA onarım kapasitesinde bireyler arası farklılıklara neden olabilir(104).

XRCC1 geni baz eksizyon onarım yolağının bir üyesidir. Bu yolak her biri belirli bir baz hasarı tipi için spesifik olan birden fazla enzim sisteminden oluşur. Çok daha spesifik bir yolaktır. XRCC1 geninin genom stabilitesini sağlamada önem taşıyan tek sarmal kırılmalarını onaran ligaz3 ve ADP riboziltransferaz ile fiziksel etkileşime geçerek baz eksizyon tamirinde doğrudan rol oynamaktadır(105).

TP53 geni apoptozu uyararak etkili olan hücrenin yaşam mücadelesinden sorumlu tümör baskılayıcı bir gendir. Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastaların %40ila %70 inde somatik olarak mutasyona uğradığı tespit edilmiştir(106).

### 3.MATERYAL VE METOD

Çalışma çok merkezli olarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümünün katılımıyla gerçekleşti. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan Etik kurul onayı alındı. Çalışmanın yaklaşık 2 yıl sürmesi planlandı.

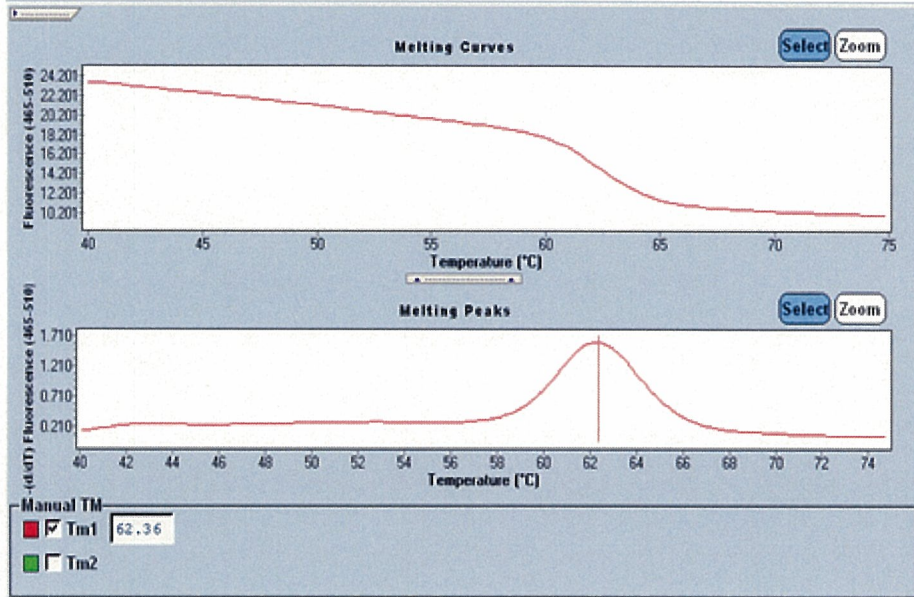
**a.HASTALAR:** Çalışmaya nisan 2011 ile temmuz 2012 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümlerine gelen opere KHDAK'li hastalar alındı. Çalışmaya 18 ile 80 yaş arasındaki opere olmuş tüm erkek ve kadın hastalar alındı. Tanı anında metastatik ve çalışmaya katılmak istemeyerek bilgilendirilmiş hasta onay formu imzalamayan hastalar alınmadı. Öncelikle çalışma hakkında çalışmaya katılacak hastalara bilgi verilip, bilgilendirilmiş hasta olur formu imzalatıldıktan sonra DNA analizi için hastalardan 10 cc kan alındı. Bilgilendirilmiş hasta olur formunu imzalayarak onay veren toplam 122 hastadan kan alındı. Hastalarla ilgili bilgiler çalışmaya katılan merkezlerin Tıbbi Onkoloji Arşivlerindeki hasta dosyaları taranarak elde edildi. Hasta dosyalarından hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalık durumu, sigara kullanım hikayesi, opere olduğu tarih, operasyon sonrası patolojik tanı, operasyon sonrası patolojik evresi, almış olduğu adjuvan tedavi ve tedavi başlama tarihleri, hastaların nüks durumu ve nüks tarihleri, kemoterapi ve radyoterapi durumu, hastaların son görülme tarihleri ve ex tarihleri verileri alındı.

**b.DNA İZOLASYONU:** Alınan kanlar Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genetik Laboratuvarında manuel DNA izolasyonuna tabi tutularak DNA izolasyonu yapıldı. DNA izolasyonu için vorteks, kuru ısı blok, santrifüj, piper ve Roche High Pure PCR Template Preparation kiti ne ihtiyaç oldu. Gerekli ekipmanlar hazırlandıktan sonra kuru ısı bloğu 70 C ye getirildi. Proteinaz K 4.5 ml distile su proteinaz K şişesine konularak çözüldü. Böylece solüsyon hazır hale geldi. İnhibitör removal buffer, 20 ml saf etanol, inhibitör removal buffer şişesine konularak hafifçe karıştırıldı. Böylece solüsyon hazır hale geldi. Numune sayısı kadar 1.5 ml lik ependorf tüpler numaralandırılarak hazırlandı. Numaralı tüplere ilk olarak 200 ul tam kan ilave edildi. Tam kanın üzerine 200 ul binding buffer ve

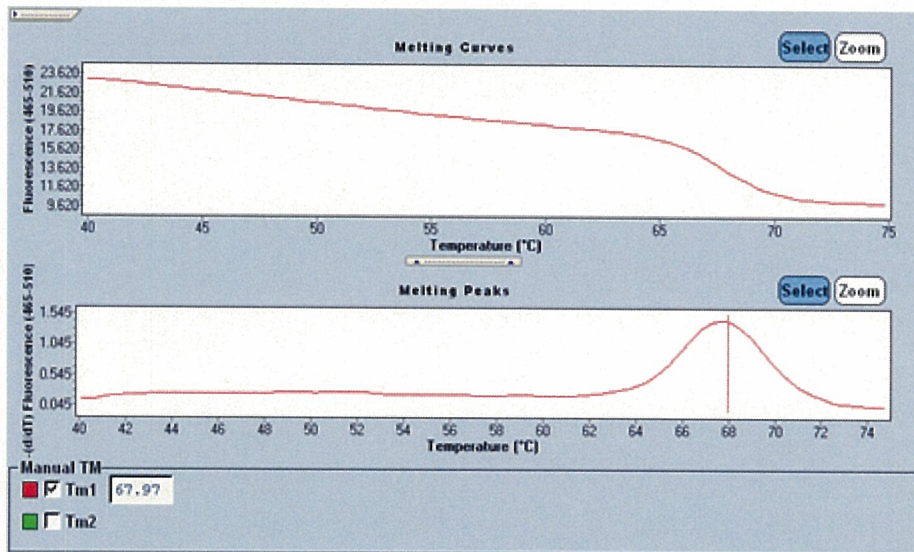
proteinaz K ilave edildi. Karışım iyice vortekslendi. 70 C ye ayarlı kuru ısı bloğunda 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası tüm tüplere 100 ul saf isopropanol eklendi. İyice vortekslendi. Tüm karışım High püre filte içeren tüplere aktarıldı. 8000 rcf de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası collection tüpler atıldı ve filtreler temiz collection tüplere konuldu. Filtrelere 500 ul Wash buffer ilave edildi. Tekrar 8000 rcf 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası filtreler temiz kolleksion tüplerine kondu ve kolleksion tüpleri atıldı. Hiçbir ilave yapılmadan 13000 rcf 10 saniye santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ilk başta hazırlanan isimli ve numaralı ependorf tüplere filtreler aktarıldı ve kolleksion tüpleri atıldı. Filtrelere 200 ul elution buffer ilave edildi. Tekrar 8000 rcf de 1 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası filtreler atıldıktan sonra ependorf içinde kalan süpernatant artık DNA içermektedir.

**c.PCR ANALİZİ:** Polimeraz zincir reaksiyonlarının (PCR) ürünlerini sayısal değerlerle ölçmek real time PCR yöntemiyle mümkün olmaktadır. Real time PCR'de temel özellik nükleik asit amplifikasyonu ile aynı anda artış gösteren floresan sinyalinin ölçülmesiyle kısa sürede ölçülebilir sonuçların elde edilmesidir. Bu çalışmada Roche Light Cycler 480 II PCR cihazı kullanılmıştır. Light Cycler tekniğinde Real-Time PCR ürünlerinin kalitatif ve kantitatif analizlerinde diziye özgü olmayan floresan boyalarda yada diziye özgün hibridizasyon problemlerinden faydalanılmaktadır. "Probe master" boyasının kullanıldığı teknikte floresan boya 3' ve 5' birleşme anında floresan yaymaktadır. Light Cycler hibridizasyon prob sisteminde iki ayrı prob primerler arasındaki aynı ipliğin hibridizasyonu için dizayn edilmiştir. 3' ucundan floresin boya ile işaretli verici prob, 5' ucunda Light Cycler Red 640 fluorophor boya ile işaretlenmiş alıcı prob bulunmaktadır. Problar hedef ampikon üzerinde birbirine yakın olarak bağlanır ve işaretli uçlar yanyana gelir. İki boyanın karşılaşması ile bir enerji açığa çıkar. Bu enerji ikinci prob üzerindeki alıcı boyayı etkileyerek floresans oluşumuna neden olur. Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) adı verilen bu transfer neticesinde oluşan floresans miktarı PCR siklusu boyunca oluşan amplifikasyonların miktarına bağlı olarak artmaktadır. Floresans miktarının her döngü boyunca kaydedilmesi ile DNA kuantifikasyonu yapılır. PCR amplifikasyonu sonrasında "melting curve" analizi yapılarak sonuçlar değerlendirilir. Bu değerlendirmede her bir DNA'nın çift sarmal yapısının %50'sinin tek sarmal hale geçmesi için gerekli olan sıcaklık değerinden yararlanılır. Bu değer erime noktası (melting curve-T<sub>m</sub>) olarak adlandırılır. Melting

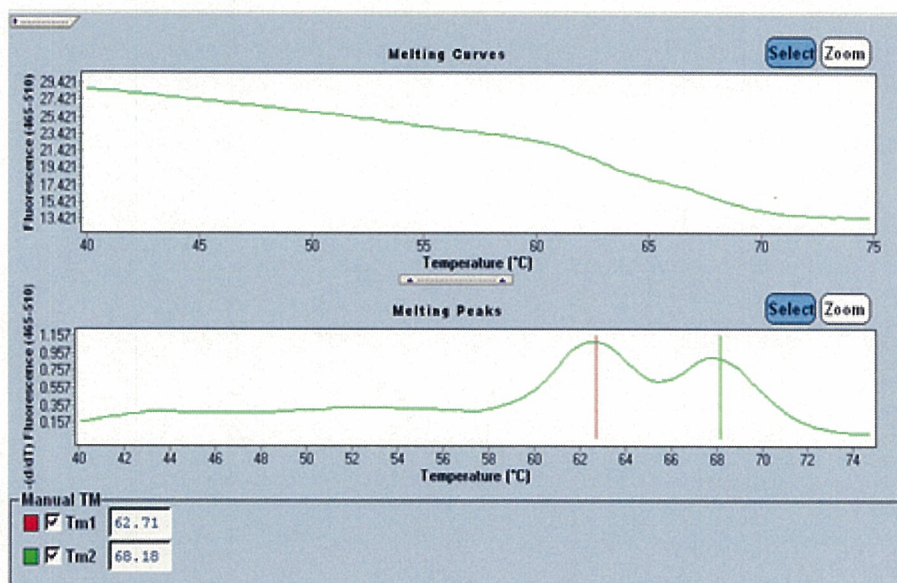
curve analizi için amplifikasyonun sonlanması ile sıcaklık yavaş yavaş yükseltilerek floresans miktarı ölçülür. Zincirler birbirinden ayrılmaya başlayınca sinyal aniden düşer bu noktada ampikonun Tm değeri saptanır. Hedef ürün kontrol DNA ile karşılaştırılarak sonuçlar değerlendirilir. Bu çalışmada hazır kit olarak temin edilen LightSNiP rs 11615 ERCC1, LightSNiP rs13181 ERCC2, LightSNiP rs25487 XRCC1 R399Q ve LightSNiP rs 1042522 TP53 kitleri kullanılarak yukarıda belirttiğimiz melting curve analizi ile değerlendirilerek normal, heterozigot ve mutant sonuçlar tespit edildi. Sonuçlarımızın örnek grafikleri **Grafik 1,2,3'de** gösterilmiştir.



**Grafik 1: ERCC2 homozygot normal**



Grafik 2: ERCC2 homozigot mutant



Grafik 3: ERCC2 heterozigot

**d.İSTATİSTİK:** Çalışmaya alınan tüm hastaların hasta bilgileri SPSS 16.0 versiyonu kullanılarak bilgisayara kaydedildi. İstatistiksel analizler için Kaplan-Maier, Cox regresyon ve Chi-square istatistiksel analiz programları kullanılarak analizler yapıldı.

Bu Çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi (BAP) finansal desteği kullanılarak (BAP Proje No:11102028) gerçekleştirildi.

## 4.HASTALAR VE SONUÇLAR

### a.Hastaların Demografik özellikleri:

Çalışmaya alınan toplam 122 hastanın 106'sı (%86.9) erkek, 16'sı (%13.1) kadındı. Yaşları 37 ile 78 arasında olup median yaş 60'dı.

Toplam 122 hastadan 94'ünde (%77) sigara içme hikayesi var iken, 27 (%22.1) hasta hiç sigara kullanmamıştı. Sigara kullanan 94 hastada sigara tüketimine paket/yıl olarak bakıldığında ortalama sigara tüketiminin 40 (6-100) paket/yıl olduğu görüldü.

Hastaların ilave olarak 16'sında (%13.1) diabetes mellitus, 15'inde (%12.3) hipertansiyon, 6'sında (%4.9) KOAH ve 5 (%4.1) hastada koroner arter hastalığı vardı.

Tümör lokalizasyonuna bakıldığında zaman 41'inin (%33.6) sol üst lobda, 33'ünün (%27) sağ üst lobda, 21'i (%17.2) sol alt lobda, 15'i (%12.3) sağ alt lobda ve 8'inin de (%6.6) sağ orta lobda yerleştiği saptandı.

122 hastanın yapılan operasyon şekline bakıldığında 86'sına (%70.5) lobektomi, 31'ine (%25.4) pnömonektomi ve 5(%4.1) hastayada wedge rezeksiyon yapıldığı görüldü.

Hastaların histopatolojik alt tiplerine göre 63'ünün (%51.6) yassı hücreli karsinom, 36'sının (%29.5) adenokarsinom, 8'inin (%6.6) adenosquamöz karsinom, 6'sının (%4.9) büyük hücreli karsinom, 1'inin (%0.8) nöroendokrin karsinom ve 8(%6.6) de alt tipi belli olmayan küçük hücre dışı karsinomlu hasta mevcut idi.

Hastaların evresine göre dağılımına bakıldığında 8 (%6.6) hasta evre1A, 22 (%18) hasta evre1B, 33 (%27) hasta evre2A, 34 (%27.9) hasta evre2B, 21 (%17.2) hasta evre3A ve 4(%3.3) hastasında evre3B olduğu tespit edildi. Hastaların karakteristik özellikleri için **Tablo 4**'e bakınız.

Hastaların almış oldukları tedavilere bakıldığında zaman 8 hastanın neo adjuvan tedavi aldığı görülmektedir. Neoadjuvan tedavi alan bu 8 hastadan evrelerine göre



dağılımına bakıldığı zaman ise 2 hastanın evre2A, 1 hastanın evre2B, 2 hastanın evre3A ve 3 hastanında evre3B olduğu görüldü.

Hastaların operasyon sonrası adjuvan tedavi alıp almadıkları incelendiğinde 93 (%76.2) hastanın adjuvan tedavi aldığı ve 29(%23.8) hastanın adjuvan tedavi almadığı görüldü. Adjuvan tedavi alan hastaların ne tür adjuvan tedavi aldığına bakıldığında 75 (%61.5) hastanın sisplatin- vinorelbin, 10 (%8.2) hastanın paklitaksel-karboplatin, 4 (%3.3) hastanın sisplatin-gemsitabin ve 3 (%2.5) hastanın sisplatin-etoposid aldığı görüldü. Ayrıca hastaların adjuvan radyoterapi durumuna bakıldığında 17 (%13.9) hastanın adjuvan radyoterapi aldığı saptandı. Hastaların tedavi ve nüks durumu **Tablo 5** de özetlenmiştir.

Hastaların nüks durumlarına bakıldığında 122 hastadan 81'inde (%66.4) nüks yok iken 41 (%33.4) hastada nüks gelişti. Yine nüks eden bu 41 hastanın nüks paternine bakıldığında 21 hastada lokal nüks gelişmiş iken 20 hastada uzak metastaz şeklinde nüks olduğu görüldü.

Çalışmaya alınan 122 hastanın son durumu incelendiğinde 13 (%10.7) hastanın öldüğü, 31 (%25.4) hastanın nüks sonrası hastalıkla yaşadığı ve 78 (63.9) hastanın hastaliksız yaşadığı görüldü.

<b>Tablo 4: KHDAC hastaların karakteristik özellikleri</b>		
Özellik	Hasta sayısı	Yüzde %
Hasta sayısı	122	
Median yaş	60 (37-78)	
Erkek median yaş	60 (42-78)	
Kadın median yaş	60 (37-77)	
Cinsiyet		
Erkek	106	%86.9
Kadın	16	%13.1
Sigara öyküsü		
Sigara içen	94	%77
Hiç sigara içmemiş	27	%22.1
Komorbidite		
Komorbidite yok	80	%65.6
Diabet	16	%13.1
Hipertansiyon	15	%12.3
KOAH	6	%4.9
KAH	5	%4.1
Operasyon		
Lobektomi	86	%70.5
pnömonektomi	31	%25.4
Wedge rezeksiyon	5	%4.1
Klinik evre		
Evre1A	8	%6.6
Evre1B	22	%18
Evre2A	33	%27
Evre2B	34	%27.9
Evre3A	21	%17.2
Evre3B	4	%3.3
Histoloji		
Squamöz cell ca	63	%51.6
Adenocarsinom	36	%29.5
Adenosquamöz	8	%6.6
Large cell	6	%4.9
Nöroendokrin	1	%0.8
Alt tipi belli değil	8	%6.6
Tümör lokalizasyonu		
Sol üst lob	41	%33.6
Sağ üst lob	33	%27
Sol alt lob	21	%17.2
Sağ alt lob	15	%6.6
Sağ orta lob	8	%6.6
Bilinmeyen	4	%3.3

<b>Tablo 5: KHDAC hastaları tedavi karakteristikleri ve nüks durumu</b>		
Tedavi	Hasta sayısı	Yüzde %
Neoadjuvan tedavi		
Tedavi alan	8	%6.6
Tedavi almayan	114	%93.4
Adjuvan tedavi		
Tedavi alan	93	%76.2
Tedavi almayan	29	%23.8
Adjuvan tedavi tipi		
Sisplatin-Vinorelbin	75	%61.5
Paklitaksel-Karboplat	10	%8.2
Sisplatin-Gemsitabin	4	%3.3
Sisplatin-Etoposit	3	%2.5
Adjuvan radyoterapi		
Alan	17	%13.9
Almayan	105	%84.7
Nüks		
Var	41	%33.4
Yok	81	%66.4
Nüks paterni		
Lokal Nüks	21	
Uzak Nüks	20	
Son Durum		
Ölen	13	%10.7
Nüks sonrası yaşıyor	31	%25.4

#### **b.Gen polimorfizmi sonuçları:**

Hastalarda çalışılan gen polimorfizmi sonuçlarına bakıldığında XRCC1 polimorfizmi AA normal gene sahip 10 (%8.2), AG Heterozigot gene sahip 56 (%45.9) ve GG mutant gene sahip 56 (%45.9) hasta tespit edildi. **Tablo 6**'ya bakınız. ERCC1 polimorfizmi sonuçlarına bakıldığında CC normal gene sahip 27 (%22.1), CT heterozigot gene sahip 58(%47.5) ve TT mutant gene sahip 37 (%30.3) hasta tespit edildi. **Tablo 7**'ye bakınız. TP 53 polimorfizmi sonuçlarına bakıldığında CC normal gene sahip 9 (%7.4), CG heterozigot gene sahip 58 (47.5) ve GG mutant gene sahip 54 (%44.3) hasta tespit edildi. **Tablo 8**'e bakınız. ERCC2 polimorfizmine bakıldığında GG normal gene sahip 24 (%19.7), GT heterozigot gene sahip 56 (%45.9) ve TT mutant gene sahip 42 (%34.4) hasta tespit edildi. **Tablo 9**'a bakınız.

**Tablo 6: XRCC1 polimorfizmi sonuçları**

AA normal	10	%8.2
AG heterozigot	56	%45.9
GG mutant	56	%45.9

**Tablo 7: ERCC1 polimorfizmi sonuçları**

CC normal	27	%22.1
CT heterozigot	58	%47.5
TT mutant	37	%30.3

**Tablo 8: TP53 polimorfizmi sonuçları**

CC normal	9	%7.4
CG heterozigot	58	%47.5
GG mutant	54	%44.3

**Tablo 9: ERCC2 polimorfizmi sonuçları**

GG normal	24	%19.7
GT heterozigot	56	%45.9
TT mutant	42	%34.4

Gen polimorfizmine baktığımız XRCC1, ERCC1, ERCC2 ve TP53 gen polimorfizmlerinin hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Gen polimorfizmleri ile KHDAK' nin alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Gen polimorfizmleri ile hastaların sigara kullanım hikayesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Evre I, Evre II, Evre III ile gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiye bakıldığında gen polimorfizmleri ile hastalığın evresi arasında istatistiksel herhangi bir ilişki tespit edilmedi.

Gen polimorfizmi ile hastaların lokal nüks veya uzak metastaz şeklinde gösterdiği nüks paternleri arasındada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Erken evre hastalar ile lokal ileri evre hastalarda XRCC1 polimorfizmine bakıldığında erken evrede AA normal 4, AG heterozigot 45, GG mutant 48 hastada görülür iken lokal ileri evre grubunda AA normal 6, AG heterozigot 11 ve GG mutant 8 hastada tespit edildi. Erken evre hastalarda XRCC1 GG mutant gen sıklığının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi.(p=0.004) Bakınız **Tablo 10**.

**Tablo 10: Evre ile XRCC1 polimorfizminin ilişkisi**

	XRCC1			Total	P değeri
	AA normal	AG hetero	GG mutant		
<b>Erken evre</b>	4 (%4.1)	45 (%46.4)	48 (%49.5)	97 (%100)	<b>p=0.004</b>
<b>Lokal ileri evre</b>	6 (%24)	11 (%44)	8 (%32)	25 (%100)	
Total	10 (%8.2)	56 (%45.9)	56 (%45.9)	122 (%100)	

Yine erken evre hastalar ile lokal ileri evre hastalarda çalışmış olduğumuz diğer gen polimorfizmleri olan ERCC1, ERCC2 ve TP53 genleri ile evre arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bakınız **Tablo 11,12,13**.

**Tablo 11 :Evre ile ERCC1 polimorfizminin ilişkisi**

	ERCC1			Total	P değeri
	CC normal	CT hetero	TT mutant		
<b>Erken evre</b>	24 (%24.7)	45 (%46.4)	28 (%28.9)	97 (%100)	<b>P=0.386</b>
<b>Lokal ileri evre</b>	3 (%12)	13 (%52)	9 (%36)	25 (%100)	
Total	10 (%8.2)	56 (%45.9)	56 (%45.9)	122 (%100)	

**Tablo 12 :Evre ile TP53 polimorfizminin ilişkisi**

	TP53			Total	P değeri
	CC normal	CG hetero	GG mutant		
<b>Erken evre</b>	9 (%9.3)	43 (%44.3)	45 (%46.4)	97 (%100)	<b>P=0.149</b>
<b>Lokal ileri evre</b>	0	15 (%62.5)	9 (%37.5)	25 (%100)	
<b>Total</b>	10 (%8.2)	56 (%45.9)	56 (%45.9)	122 (%100)	

**Tablo13 :Evre ile ERCC2 polimorfizminin ilişkisi**

	ERCC2			Total	P değeri
	CC normal	CT hetero	TT mutant		
<b>Erken evre</b>	19 (%19.6)	42 (%43.3)	36 (%37.1)	97 (%100)	<b>P=0.432</b>
<b>Lokal ileri evre</b>	5 (%20)	14 (%56)	6 (%24)	25 (%100)	
<b>Total</b>	10 (%8.2)	56 (%45.9)	56 (%45.9)	122 (%100)	

**c.Sağ kalım sonuçları:**

Çalışmada median takip süremiz 24 ay olup hastalardaki hastalısız sağkalıma bakıldığında ortalama hastalısız sağkalım 18.8 ay (1 ay-142 ay) bulunmuştur. Genel sağ kalıma bakıldığı zaman ortalama genel sağkalımın 24.2 ay (1ay-142 ay) olduğu görüldü.

Kaplan-Meier istatistiksel analiz yöntemi kullanılarak yapılan hastalısız sağkalım analizlerine bakıldığında, XRCC1 polimorfizmi hastalısız sağkalım analizi ile ilişkili olmadığı saptandı. P=0.360 (**Bakınız Tablo 14**)

**Tablo 14 : XRCC1 polimorfizminin hastalısız sağkalıma ile ilişkisi**

XRCC1	Ortanca(ay)	Std. Hata(ay)	Düşük(ay)	Yüksek(ay)	P değeri
<b>AA normal</b>	ulaşılmadı				<b>p=0.360</b>
<b>AG hetero</b>	55.7	6.6	42.7	68.7	
<b>GG mutant</b>	35.6	3.9	27.9	43.3	
<b>Total</b>	44.9	7.4	30.3	59.5	

<b>Tablo 15 : ERCC1 polimorfizminin hastaliksız sağkalım ile ilişkisi</b>					
ERCC1	Ortanca(ay)	Std. Hata(ay)	Düşük(ay)	Yüksek(ay)	P değeri
<b>CC normal</b>	32.3	9.9	12.9	51.8	<b>p=0.265</b>
<b>CT hetero</b>	37.0	7.2	22.7	51.3	
<b>TT mutant</b>	79.0	28.4	23.2	134.8	
Total	44.9	7.4	30.3	59.5	

ERCC1 polimorfizminin hastaliksız sağ kalımla ilişkili olmadığı saptanmıştır.  $p=0.265$  (Bakınız Tablo 15)

<b>Tablo 16 : TP53 polimorfizminin hastaliksız sağkalım ile ilişkisi</b>					
TP53	Ortanca(ay)	Std. Hata(ay)	Düşük(ay)	Yüksek(ay)	P değeri
<b>CC normal</b>	46.2	9.2	28.1	64.4	<b>p=0.653</b>
<b>CG hetero</b>	48.8	12.0	25.1	72.4	
<b>GG mutant</b>	42.0	13.2	16.1	68.0	
Total	46.2	7.4	31.5	60.9	

TP53 polimorfizminin hastaliksız sağ kalımla ilişkili olmadığı saptanmıştır.  $p=0.653$  (Bakınız Tablo 16)

<b>Tablo 17 : ERCC2 polimorfizminin hastaliksız sağkalım ile ilişkisi</b>					
ERCC2	Ortanca(ay)	Std. Hata(ay)	Düşük(ay)	Yüksek(ay)	P değeri
<b>GGnormal</b>	29.2	2.6	24.0	34.4	<b>p=0.05</b>
<b>GT hetero</b>	46.2	8.0	30.6	61.9	
<b>TT mutant</b>	79.0	26.4	27.1	130.8	
Total	44.9	7.4	30.3	59.5	

ERCC2 polimorfizminin hastaliksız sağ kalıma etkisine bakıldığında  $p=0.05$  olup istatistiksel anlamlılık mevcuttur. Yani ERCC2 polimorfizmi mutant olan KHDAK' li hastalarda hastaliksız sağ kalım diğer genotiplere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir.(Bakınız Tablo 17)

KHDAK'li hastaların alt tiplerinin sağ kalıma etkisi açısından değerlendirildiğinde alt tipi squamöz cell ca olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında hastaliksız sağ kalımda istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi( $p=0.538$ ).

Yine KHDAK'lı hastaların alt tipi adenokarsinom olanlara bakıldığında, adenokarsinom olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında sağ kalımda yine istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmedi( $p=0.902$ ).

<b>Tablo 18 : Evreye göre hastaliksız sağkalım verileri</b>					
EVRE	Ortanca(ay)	Std. Hata(ay)	Düşük(ay)	Yüksek(ay)	P değeri
I	131.0	0.000			<b>p=0.0001</b>
II	51.7	6.0	39.9	63.5	
III	18.3	3.6	11.1	25.5	
Tümü	44.9	7.4	30.3	59.5	

Opere KHDAK 122 hastanın sağ kalımına Evre I, Evre II, Evre III açısından incelendiğinde evre I de median sağ kalım 131 ay, evre II de median sağ kalım 51 ay ve evre III de median sağkalım 18 ay olduğu görüldü. Evrelere göre sağkalım bariz anlamlılık oluşturmaktadır( $P=0.0001$ ).(Bakınız Tablo 18) (Bakınız Grafik 4)

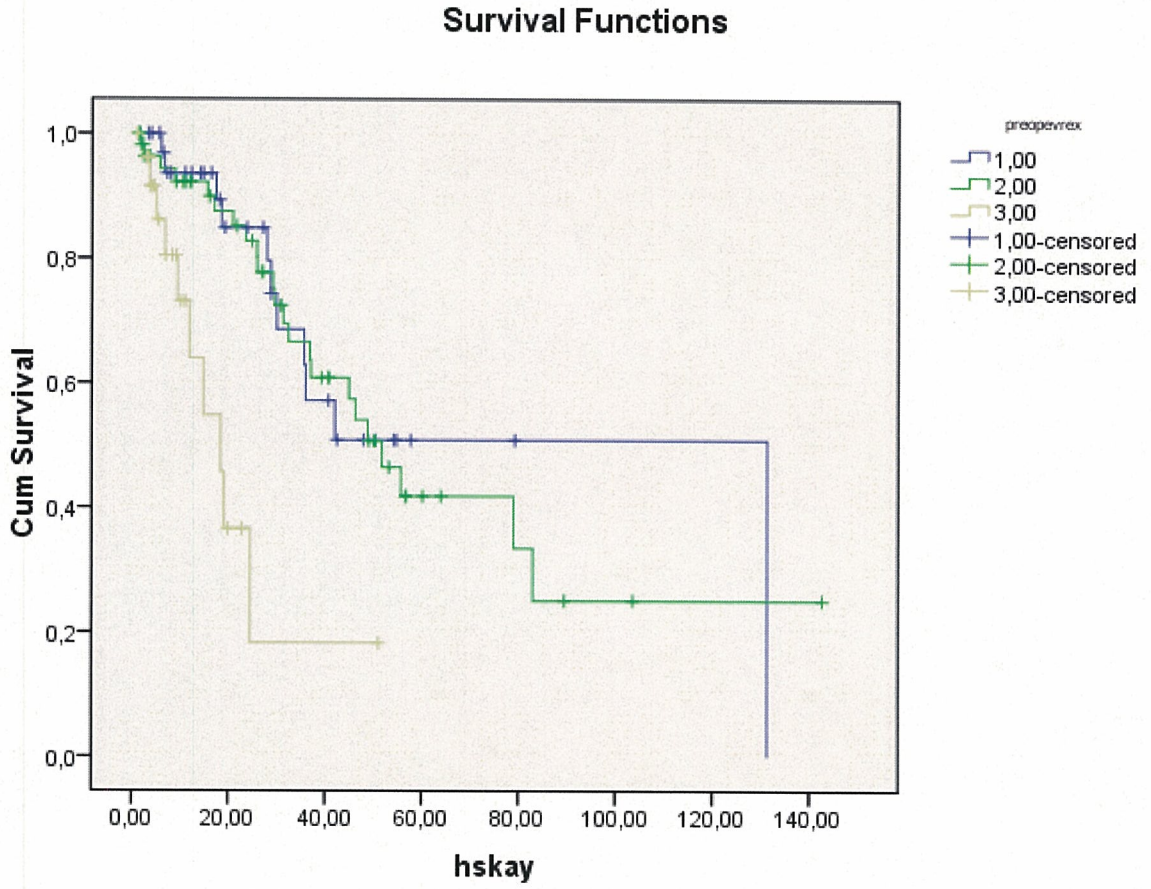
<b>Tablo 19: Adjuvan kemoterapi ve adjuvan radyoterapide hastaliksız sağkalım</b>					
Adjuvan	Ortanca(ay)	Std. Hata(ay)	Düşük(ay)	Yüksek(ay)	P değeri
<b>KT</b>					<b>P=0.258</b>
Yok	42.0	12.3	17.8	66.3	
Var	46.2	7.8	30.9	61.6	
<b>Adjuvan RT</b>					<b>P=0.01</b>
Yok	48.8	8.8	31.4	66.1	
var	18.5	0.5	17.3	19.7	

Opere KHDAK'lı 122 hastanın operasyon sonrası adjuvan kemoterapi alanlar ile adjuvan kemoterapi almayan hastalar karşılaştırıldığında trend adjuvan kemoterapi alan hastalarda daha uzun olmasına (46 aya karşı 42 ay) rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi( $p=0.258$ ). Lakin operasyon sonrası adjuvan radyoterapi alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında ilginç olarak adjuvan radyoterapi almayan grubun sağkalımının daha uzun olduğu( 48 ay a karşı 18 ay) görüldü ( $p=0.01$ ) (Bakınız tablo 19). Adjuvan kemoterapinin

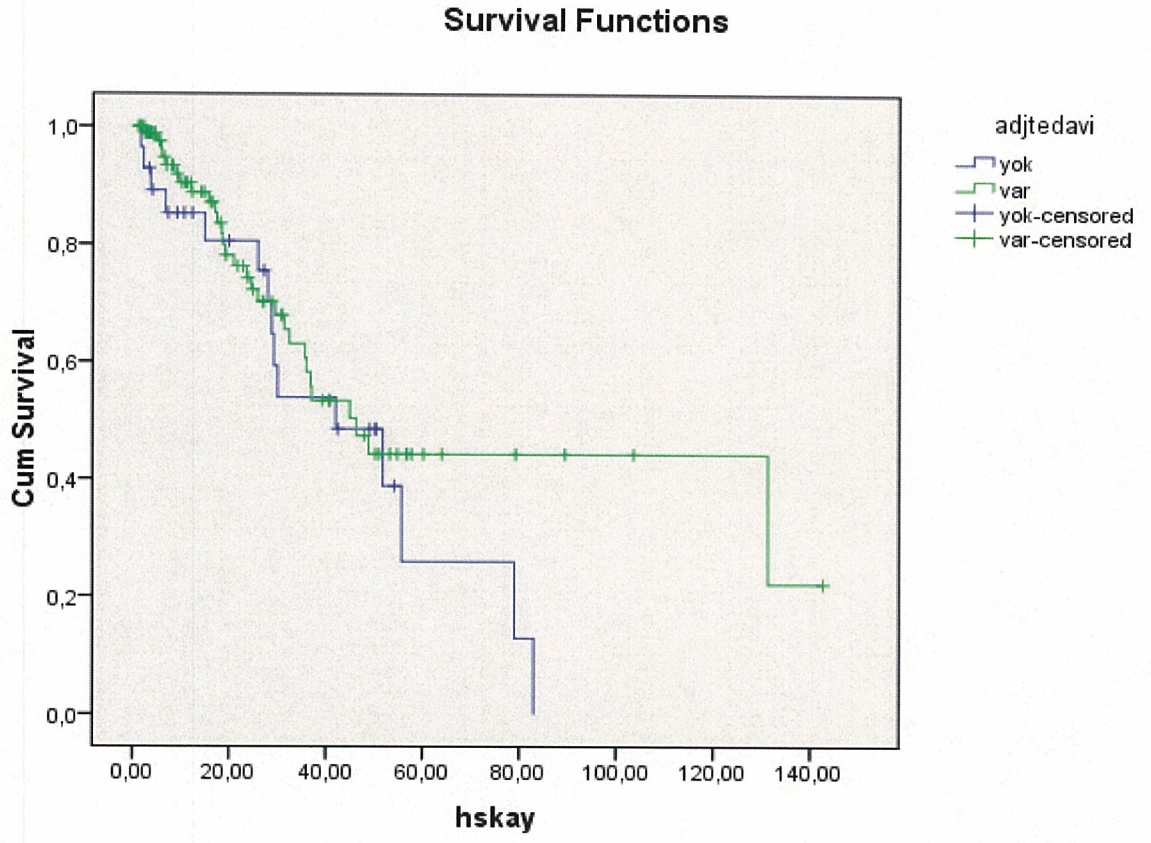


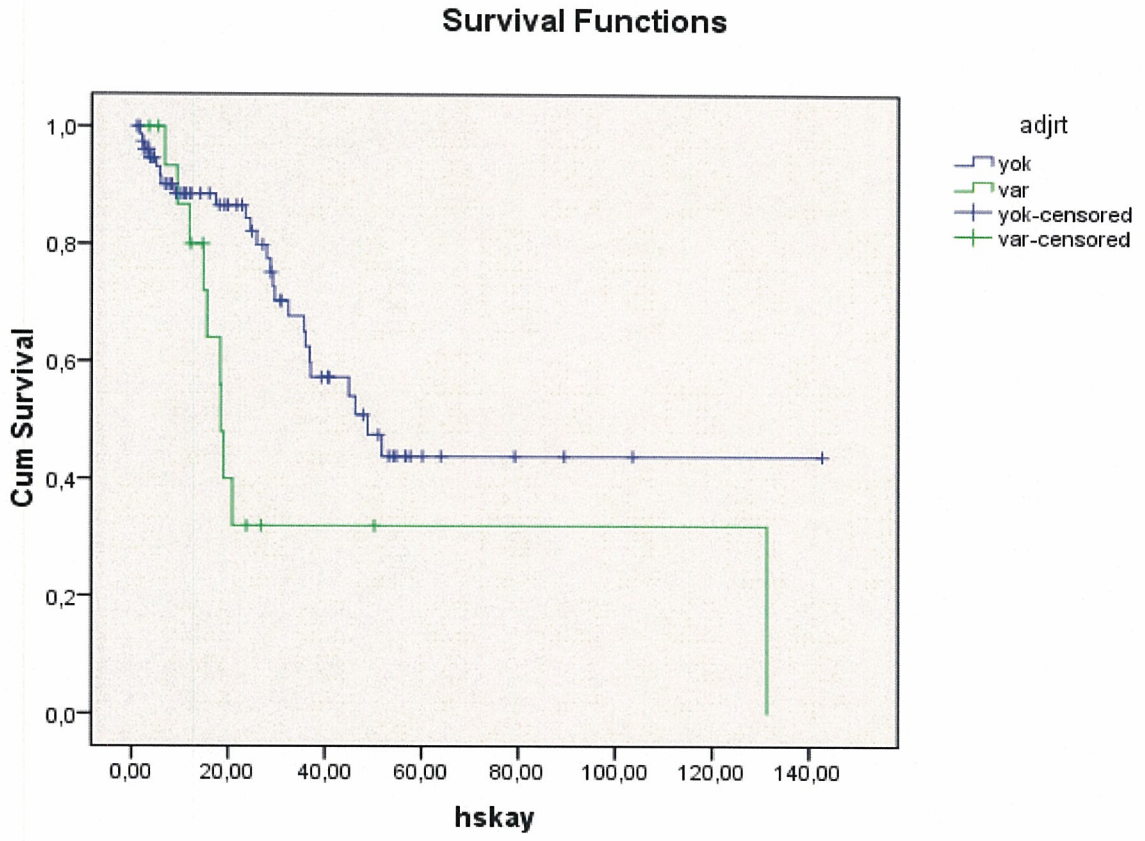
sağkalım grafikleri **Grafik 5**'de, adjuvan radyoterapinin grafikleri **Grafik 6**'de gösterilmiştir.

**Grafik 4: Evre ile hastalıksız sağkalım ilişkisi**



**Grafik 5 :Adjuvan kemoterapinin hastaliksız sağkalım etkisi**





**Grafik 6: Adjuvan radyoterapinin hastaliksız sağkalıma etkisi**

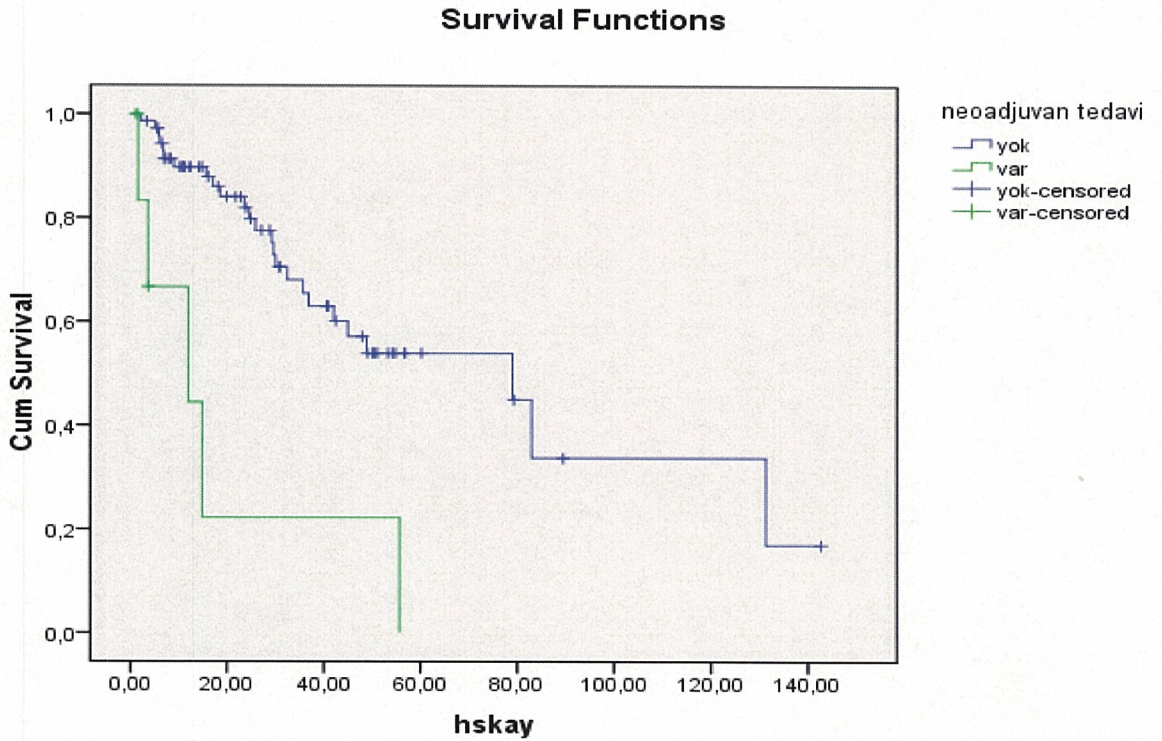
Opere KHDAK'li 122 hastanın tümörün yerleşim yerine göre sağkalımına bakıldığında tümörün yerleşim yerleri arasında ( sağ alt, sağ orta, sağ üst, sol alt, sol üst lob) istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi( $p=0.788$ ).

Opere KHDAK'li 122 hastanın kadın ve erkek grup arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi( $p=0.712$ ).

<b>Tablo 20: Neoadjuvan tedavi alanlarda hastaliksız sağkalım</b>					
Neoadj Tdv	Ortanca(ay)	Std. Hata(ay)	Düşük(ay)	Yüksek(ay)	P değeri
Yok	79.0	29.2	21.6	136.3	<b>P=0.001</b>
Var	11.9	8.3	.000	28.2	
Total	55.7	16.3	23.5	87.8	

Opere KHDAK'li hastaların neoadjuvan tedavi alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında ilginç bir şekilde neo adjuvan tedavi alan grupta sağ kalımın daha kötü olduğu ( 79 aya karşı 11 ay) istatistiksel olarak anlamlı (p=0.001) bulundu.(bakınız Tablo 20)(bakınız Grafik 4)

**Grafik 7: Neoadjuvan tedavi alanlarda hastaliksız sağ kalım**



<b>Tablo 21 : XRCC1 polimorfizminde adjuvan tedavi ile hastaliksız sağ kalım</b>							
<b>Adj Tdv</b>	<b>XRCC1</b>	<b>Ortanca(ay)</b>	<b>Std. Hata(ay)</b>	<b>Düşük(ay)</b>	<b>Yüksek(ay)</b>	<b>P değeri</b>	
Yok	<b>AA</b>	ulaşılması				<b>p=0.336</b>	
	<b>AG</b>	55.7	13.3	29.5	81.9		
	<b>GG</b>	42.0	10.9	20.6	63.5		
	<b>Tümü</b>	42.0	12.3	17.8	66.3		
Var	<b>AA</b>	ulaşılması					
	<b>AG</b>	48.8	21.4	6.7	90.8		
	<b>GG</b>	35.6	4.1	27.4	43.8		
	<b>Tümü</b>	46.2	7.8	30.9	61.6		
<b>Tümü</b>	<b>Tümü</b>	44.9	7.4	30.3	59.5		

Opere KHDAC'li adjuvan tedavi alan ve almayan hastaların XRCC1 polimorfizmleri karşılaştırıldığında, adjuvan tedavi alan ile almayan XRCC1 polimorfizminin normal, heterozigot ve mutant durumuna göre herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi( $p=0.336$ )(**Bakınız Tablo 21**)

Adj Tdv	ERCC1	Ortanca(ay)	Std. Hata(ay)	Düşük(ay)	Yüksek(ay)	P değeri	
Yok	CC	42.0	17.4	7.8	76.3	<b>p=0.147</b>	
	CT	27.9	2.1	23.8	32.1		
	TT	55.7	22.8	10.8	100.5		
	Tümü	42.0	12.3	17.8	66.3		
Var	CC	32.3	13.0	6.7	58.0		
	CT	45.8	0.	0.	0.		
	TT	ulaşmadı	0.	0.	0.		
	Tümü	46.2	7.8	30.9	61.6		
Tümü	Tümü	44.9	7.4	30.3	59.5		

Opere KHDAC'li adjuvan tedavi alan ve almayan hastaların ERCC1 polimorfizmi sonuçları karşılaştırıldığında , adjuvan tedavi alan ve almayan gruplar ile ERCC1 polimorfizmi durumunun normal, heterozigot ve mutant durumuna bakıldığında , adjuvan tedavi alan TT mutant grupta hala ortanca sağkalıma ulaşamamıştır ve ister adjuvan tedavi alsın ister ise adjuvan tedavi almasın TT mutant grubunda sağkalım daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi( $p=0.147$ ).(Bakınız Tablo 22)

Adj Tdv	TP53	ortanca	Std. hata	düşük	yüksek	P değeri	
Yok	CC	29.9	0.	0.	0.	<b>p=0.784</b>	
	CG	55.7	20.1	16.2	95.1		
	GG	28.7	9.5	10.0	47.4		
	Tümü	42.0	12.3	17.8	66.3		
Var	CC	46.2	7.2	32.1	60.4		
	CG	44.9	7.5	30.2	59.6		
	GG	ulaşmadı	0.	0.	0.		
	Tümü	46.2	20.9	5.2	87.3		
Tümü	Tümü	46.2	7.4	31.5	60.9		

Opere KHDAC'li adjuvan tedavi alan ve almayan hastaların TP53 polimorfizmleri karşılaştırıldığında, adjuvan tedavi alan ile almayan TP53

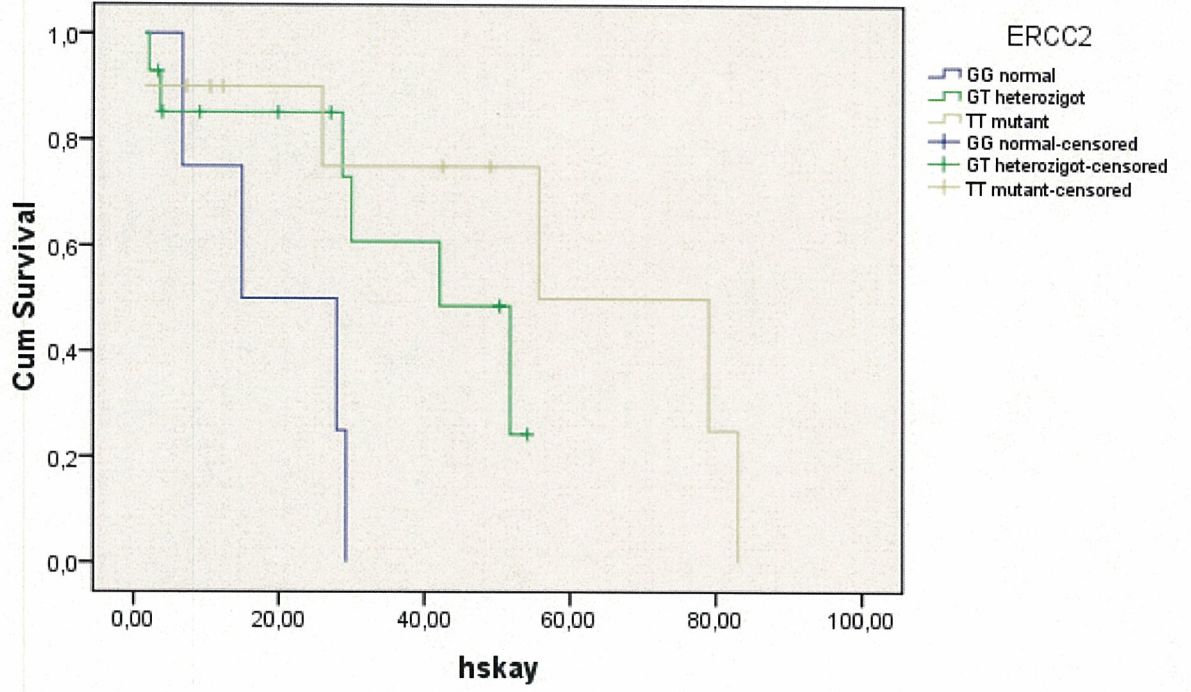
polimorfizminin normal, heterozigot ve mutant durumuna göre herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi( $p=0.784$ ).**(Bakınız Tablo 23)**

<b>Tablo 24 : ERCC2 polimorfizminde adjuvan tedavi ile hastalısız sağ kalım</b>						
Adj Tdv	ERCC2	Ortanca(ay)	Std. Hata(ay)	Düşük(ay)	Yüksek(ay)	P değeri
Yok	<b>GG</b>	14.8	10.6	0.000	35.7	<b>P=0.03</b>
	<b>GT</b>	42.0	10.0	22.3	61.8	
	<b>TT</b>	55.7	24.3	7.9	103.5	
	Tümü	42.0	12.3	17.8	66.3	
Var	<b>GG</b>	35.6	7.2	21.4	49.8	
	<b>GT</b>	46.2	18.7	9.4	83.1	
	<b>TT</b>	ulaşılmadı				
	Tümü	46.2	7.8	30.9	61.6	
Tümü	Tümü	44.9	7.4	30.3	59.5	

Opere KHDAK'li adjuvan tedavi alan ve almayan hastaların ERCC2 polimorfizmi sonuçları karşılaştırıldığında, adjuvan tedavi alan ve almayan gruplar ile ERCC2 polimorfizmi durumunun normal, heterozigot ve mutant durumuna bakıldığında, adjuvan tedavi alan TT mutant grupta hala ortanca sağkalıma ulaşamamıştır ve ister adjuvan tedavi alsın ister ise adjuvan tedavi almasın GG normal gruba göre GT heterozigot ve TT mutant grubunda sağkalım daha uzun olmuş (tedavi almayanlarda sırasıyla 14 ay, 42 ay, 55 ay ve tedavi alanlarda 35ay, 46 ay , ulaşılmadı ) istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir( $p=0.03$ ).**(Bakınız Tablo 24)(Bakınız Grafik 8 ve Grafik 9)**

## Survival Functions

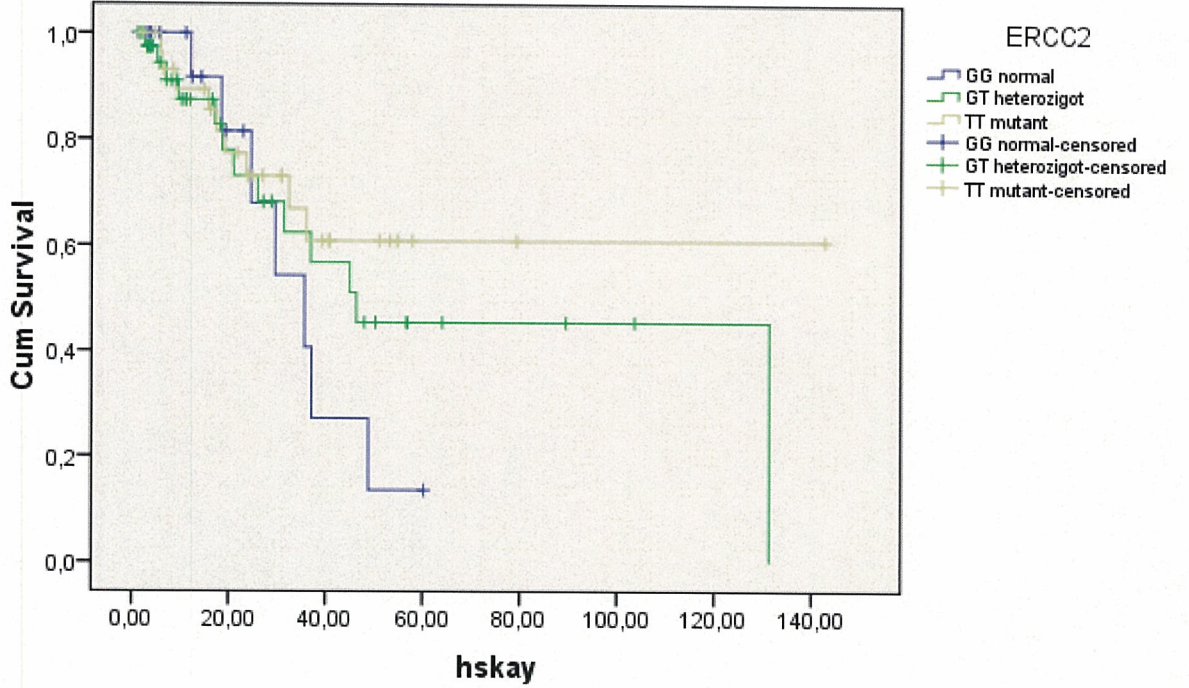
adjtedavi = yok



Grafik 8: ERCC2 polimorfizminin adjuvan tedavi almayanlarda hastaliksız sağkalım

## Survival Functions

adjtedavi = var



**Grafik 9: ERCC2 nin Adjuvan tedavi alanlarda hastalısız sağ kalım**

Erken evre ve lokal ileri evre hastalık ile PET CT de ana kitlenin SUV MAX değeri arasındaki ilişkiye bakıldığında ikisi arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Çalışmaya alınan hastalardan PET CT verileri olan ve ana kitlenin SUV MAX dđgerine sahip 71 hasta değerlendirildiğinde ortalama SUV MAX değerinin 13.65 (min SUV:4, max SUV:35) olduğu tespit edildi. Ortalama SUV MAX değerinin altındaki SUV değerine sahip hastalar ile üstündeki SUV değerine sahip hastalar incelendiğinde ana kitlenin SUV değerine düşük olan hastaların hastalısız sağ kalımlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi olduğu tespit edilmiştir( $p=0.005$ ) Tablo 25 de veriler gösterildi. (**Bakınız Grafik 10**)



**Tablo25 : PET SUV değeri ile hastalısız sağkalım verileri**

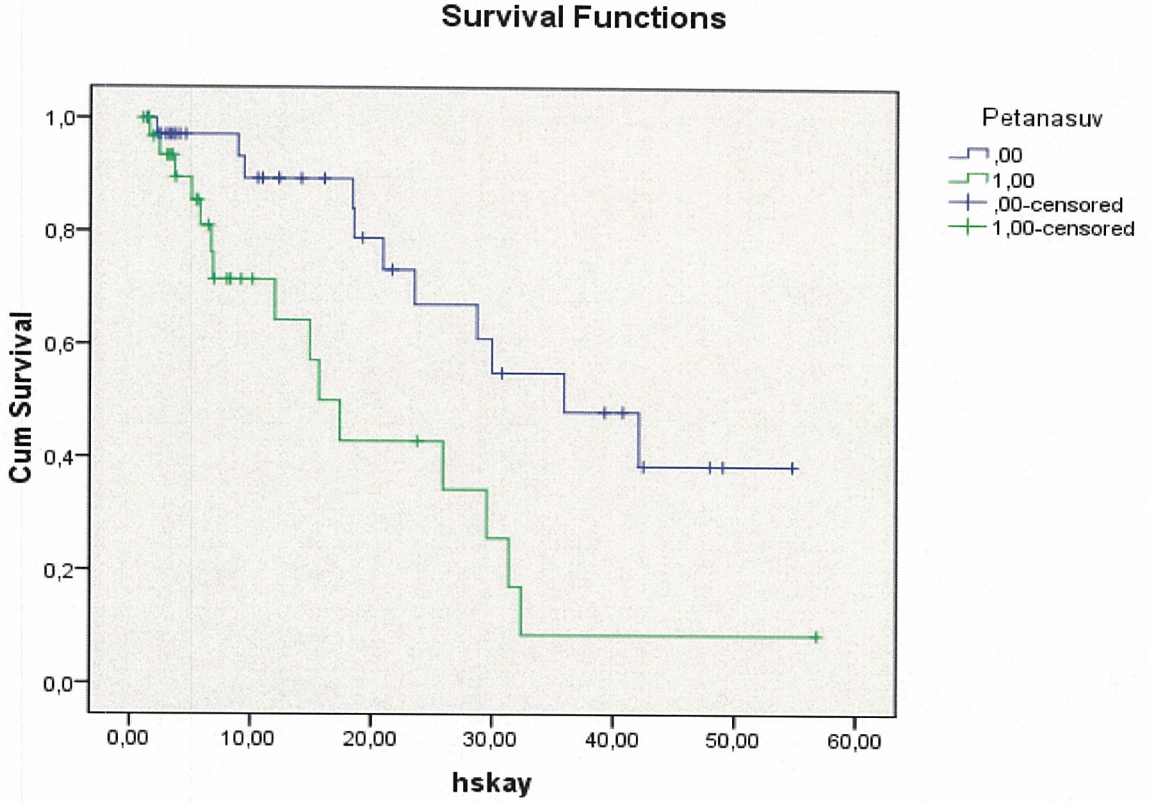
PET SUV	Ortanca(ay)	Std hata(ay)	Düşük(ay)	Yüksek(ay)	P değeri
<b>SUV düşük</b>	35.9	7.1	21.9	49.9	<b>p=0.005</b>
<b>SUV yüksek</b>	17.4	2.1	13.1	21.7	
Tümü	28.7	3.8	21.1	36.3	

Mediastinal lenf nodlarının SUV değeri ve mediastinal lenf nodlarının tutulum sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Gen polimorfizmine baktığımız XRCC1, ERCC1, ERCC2 ve TP53 gen polimorfizmlerinin PET CT ana kitlenin SUV değeri ilede herhangi bir istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

Anlamlı bulunan PET SUV değeri ile hastalığın evresi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Yine PET SUV değeri ile KHDAK nin alt tipleri olan squamöz hücreli karsinom arasındada istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

**Grafik 10: PET SUV ile hastaliksız sağkalım verileri**



Cox regresyon analiz yöntemiyle bakılan analiz sonuçlarına göre (**Bakınız Tablo 26**) hastaların yaş, cinsiyet, primer kitlenin SUV değeri, mediastinal LAP' ların SUV max değeri, tümörün lokalizasyonu, tümörün evresi, hastaların kilo kaybı, adjuvan tedavi durumu, adjuvan radyoterapi durumu, mediastinal tutulu lenf nodlarının oranı, tümör alt tipi adenokarsinom olanlar, tümör alt tipi yassı hücreli ca olanlar, XRCC1 polimorfizmi, ERCC1 polimorfizmi, TP53 polimorfizmi ve ERCC2 polimorfizmlerine univariate analiz olarak bakıldığında hastalığın evresi ( $p=0.01$ ), primer kitlenin SUV max değeri ( $p=0.03$ ), adjuvan radyoterapi durumu ( $p=0.01$ ) ve ERCC2 polimorfizmi durumu ( $p=0.03$ ) istatistiksel olarak anlamlılık oluşturdu. Fakat univariate analizde anlamlılık oluşturan bu parametreler multivariate analiz ile karşılaştırıldığında hastalığın evresi istatistiksel anlamlı idi ( $p=0.003$ ). Univariate analizde anlamlılık gösteren ERCC2 polimorfizmi (HR:0.63, %95 Cİ: 0.41-0.96,  $p=0.03$ ) ve Primer kitlenin SUV değeri (HR:1.06, %95 Cİ :1.00-1.12,  $p=0.03$ ) multivariate analizde anlamlılık oluşturmamıştır. Sağkalımla ilgili bağımsız bir faktör olarak bulunmadı.

**Tablo 26: Cox regresyon analizine göre hastaliksız sağkalım verileri**

Faktör	Univariate Analiz			Multivariate Analiz		
	HR(Risk Oranı)	%95 Ci	P Değeri	HR(Risk Oranı)	%95 Ci	P Değeri
Yaş	1.029	0.99-1.06	0.09			
Cinsiyet	0.82	0.29-2.30	0.71			
Primer Kitilde SUV	1.06	1.00-1.12	0.03			
Mediasten LN SUV	0.94	0.74-1.19	0.63			
Tümör Lokalizasyon	1.05	0.84-1.31	0.65			
Evre	1.97	1.16-3.36	0.001	4.21	1.61-10.95	0.003
Kilo Kaybı	0.92	0.12-6.82	0.93			
Adjuvan Tedavi	0.69	0.37-1.30	0.26			
Mediasten LN Oranı	1.19	0.99-1.43	0.05			
Adjuvan RT	2.59	1.21-5.56	0.01			
XRCC1	1.39	0.85-2.28	0.18			
ERCC1	0.74	0.49-1.10	0.14			
TP53	1.24	0.77-1.97	0.36			
ERCC2	0.63	0.41-0.96	0.03			
Yassı Hücreli	0.83	0.45-1.50	0.53			

## 5.TARTIŞMA

Biz bu çalışmada opere KHDAK'li hastalarda DNA tamir genleri olan XRCC1,ERCC1, ERCC2 ve TP53 gen polimorfizminin hastalısız sağkalımla ilişkisini değerlendirdik. Opere KHDAK'li hastaları evrelerine göre hastalısız sağkalımları evre I de 131 ay, evre II de 51 ay ve evre III de ise 18 ay idi. Sağ kalım ile evrenin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu görüldü( $p=0.001$ ). ERCC2 polimorfizminde minör TT alleleline sahip grupta hastalısız sağkalımın diğer alleler ile (GG ve GT) karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde daha uzun olduğu görüldü. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların operasyon öncesi çekilen PET CT' lerindeki ana kitlenin SUV MAX değerlerine bakıldığında, SUV MAX değeri ortalama değer olan 13.65'in altında SUV MAX değeri olanların hastalısız sağ kalımlarını SUV MAX değeri ortalama değer olan 13.65'in üstündeki hastalardan daha uzun olduğu görüldü. KHDAK'de hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım aylarla ifade edilecek kadar kısa olması ve kemoterapiye olan yanıtların %25-30 düzeyinde olması araştırmacıları bu hastalıkta farklı prediktif ve prognostik kriterler arama çabası içine sokmuştur. Bizim çalışmamızda evrenin hastalısız sağkalımı belirleyen bağımsız bir faktör olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca tespit ettiğimiz ERCC2 gen polimorfizminin minör TT alleline sahip hastaların hastalısız sağkalımlarının daha uzun olması önemli bir sonuç olup multivariate analizde anlamlılık oluşturmaması takip süremizin ve hasta sayımızın azlığından kaynaklanabilir. Tespit edilen PET ana kitlenin SUV MAX değerinin düşük olması durumunda hastalısız sağkalımın daha uzun bulunması da değerli bir sonuç olup literatürde farklı sonuçlar elde edilmiştir(105,106,107,108).

KHDAK'nin prognozunu kabaca hastalığın evresi ve hastanın performans durumu belirlemektedir(109). KHDAK'li hastalarda sitotoksik kemoterapi kullanılırken tedavinin hastaya göre özelleştirilebilmesi için tümörün prognostik sınıflamasının daha iyi yapılması ve tedavinin etkinliği hakkında öngöründe bulunulması gereklidir. Bu cerrahi uygulanan erken evre hastalarda rezeke edilen tümöral dokunun kapsamlı bir moleküler analizi ile yapılması mümkün görünmektedir. Tümör dokusuna ulaşmak her zaman mümkün olmadığından ve bu dokuları incelemek için uzman laboratuvarlara ihtiyaç olması nedeniyle kandan elde edilebilen genetik polimorfizmlerin prognostik yada prediktif markır olarak değerlendirilmesi çalışmaları yaygınlaşmaktadır.

Suboptimal DNA onarım kapasitesi potansiyel bir prognostik faktör olarak ilgi çekmektedir. Ancak DNA onarımı iki ucu keskin bir kılıca benzemektedir. Çünkü DNA onarımındaki azalma kanser gelişme riskini artırabilir ancak aynı zamanda zaten kanser teşhisi konmuş hastalarda platin tedavisi uygulandığında sağ kalım süresini uzatabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda yetersiz DNA onarımı ile kanser riski arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca kanserin gelişimini destekleyen faktörlerin kanser geliştikten sonra advers prognostik faktörler olarak rol alması olasıdır. Yetersiz DNA onarımı ek genomik instabiliteye ve daha agresif tümörlere yol açabilir. Sisplatin gibi platin bileşiklikleri hem sarmal içi hemde sarmallar arası DNA ekleri oluşturarak DNA'nın büyük oranda distorsiyonuna, çift sarmalın destabilizasyonuna ve DNA replikasyonunun inhibisyonuna neden olurlar(108). XPD geni DNA onarım yolağındaki nükleotid eksizyon onarım yolağıının bir üyesidir. Nükleotid eksizyon onarımı, platin –DNA eklerinin onarımının büyük kısmından sorumludur ve bir DNA segmentinin kendisi ile ilişkili büyük adduct ile birlikte giderilmesinden ve bunun ardından bu DNA segmentinin restorasyonundan sorumludur. SNP'ler kan hücreleri kullanılarak incelenebildiğinden KHDAK'li hastalarda klinik kararın verilmesi sürecinde umut vaat eden biyolojik belirteçler olacaktır.

ERCC2 polimorfizmindeki minör allel sıklığına ırklar arasında çok fazla değişiklik göstermektedir (110,112). Shiraishi ve arkadaşları minör allel sıklığını Japonlarda %5, çinlilerde %6, Avrupalılarda %33 ve Afrikalılarda %18 bulmuşlardır. Bizde çalışmamızda ERCC2 minör allel sıklığını %34.4 bulduk. Bizim bulgularımız Avrupalılarda görülme sıklığı ile benzerdi. Gandara ve arkadaşları ERCC2 minör allele sahip ileri evre KHDAK'li hastalarda majör allel grubu ile karşılaştırıldığında artmış objektif yanıt oranları ile ilişkili bulmuşlardır(112). Grubhagavatula ve arkadaşları ERCC2 ve XRCC1'in varian alellerin kısa sürvi ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Homozigot variant allel saptananlarda sağ kalım anlamlı olarak daha kısa olmuştur(103). De Las Penas ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gemsitabin sisplatin alan ileri evre KHDAK'li hastalarda ERCC2 polimorfizmi ve XRCC1 polimorfizminin sağkalım açısından prognostik olduğu tespit edilmiştir(115). İsla ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ileri evre sisplatin-dosetaksel tedavisi alan KHDAK'li hastalarda ERCC2 polimorfizmine bakıldığında sağ kalımda anlamlı değişiklik tespit edilmiştir(114). Diğer bir çalışmada platin bazlı kemoterapi alan KHDAK'li hastalarda XRCC1

varian allel Gln/Gln olanlarda sağ kalım diğer allellere göre anlamlı şekilde daha uzun olmuştur. ERCC2 de ise herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir(116). Yao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada platin bazlı kemoterapi almış ileri evre KHDAK da XRCC1 ve ERCC2 plimorfizmine bakılmış XRCC1 Arg/Arg kolunda sağkalım 29 aya karşı Gln/Gln kolunda 15 ay olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. ERCC2 kodon 751 polimorfizmindede herhangi bir istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir(110).

Wei SZ ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta analizde(113) ileri evre KHDAK'li hastalarda platin bazlı tedavi alanlarda ERCC1 ve ERCC2'nin prediktif değerine bakılmış ERCC1 kodon 118 CC genotipe karşı CT ve TT genotipe bakıldığında tüm cevap oranlarının daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Fakat ERCC2 polimorfizminin prediktif olmadığı tespit edilmiştir(113). Yeni bir meta analizde ERCC1 ve ERCC2 polimorfizminin KHDAK de yanıt oranı PFS ve OS açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki tespit edilmemiş, dolayısıyla platin bazlı kemoterapinin prognostik belirteci olarak kullanımını destekleyen bir kanıt bulunamamıştır(117). Bu çalışmalar ışığında bizde XPD diye bilinen ERCC2 polimorfizmine sisplatin bazlı kemoterapi almış yada almamış opere KHDAK'li hastalarda incelediğimizde polimorfizm sıklığı ırklara göre değişiklik gösterdiğinden bizim bulgularımız Avrupalılarla benzer çıkmıştır. Çalışmaya aldığımız 122 hastanın progresyonsuz sağkalımlarına baktığımızda ERCC2 polimorfizminin hastaların yaşı, cinsiyeti, histolojik alt tipi, sigara kullanım hikayesi, yapılan operasyonun tipi, almış oldukları adjuvan tedavi ve ister adjuvan tedavi alsın ister adjuvan tedavi almasın arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edilmedi. Fakat ilginç bir şekilde hastaların almış oldukları adjuvan tedaviden tamamen bağımsız bir şekilde ERCC2 GG alleleline sahip grupta hastalısız sağkalım 29.2 ay, GT grupta hastalısız sağkalım 46.2 ay ve TT minör allel grubunda hastalısız sağkalım 79 ay olması dolayısıyla minör TTalleleline sahip hastalarda hastalısız sağkalım diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzun bulunmuştur( $p=0.05$ ). Fakat multivariant analizde istatistiksel olarak anlamlı bu değişikliğe ulaşamamıştır hastalığın evresi istatistiksel olarak sağkalım için daha anlamlı bulunmuştur. Bizim bulmuş olduğumuz bu sonuçlar literatür ve meta analizlerle benzer bir şekildedir. TT minör allele sahip opere KHDAK'li hastaların hastalısız sağkalımının univariate analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen multivariate analizde anlamlılığa ulaşmaması takip süremizin

kısa olması nedeniyle olabilir. Bu sonucu yorumlamak gerekirse baştada belirttiğimiz gibi SNP'ler ırklara göre Japonlarda, Çinlilerde, Avrupalılarda, Afrikanlarda sıklığı farklılık göstermektedir. Bizim çalışmayı yaptığımız bölge Türkiyenin ortaanadolu bölgesi olup bizim SNP sıklığımız avrupadaki verilerle benzerlik göstermektedir. Dolayısıyla opere KHDAK'li hastalarda ERCC2 TT alleleline sahip kişilerin hastaliksız sağkalım açısından prognostik değere sahip olup olmadığının tespiti yeni yapılacak ve takip süresi uzun olacak benzer çalışmalarda desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda ayrıca nükleotid eksizyon tamir yolağının diğer bir üyesi olan ERCC1, Base eksizyon yolağının üyesi olan XRCC1 ve DNA hasarına cevap yolağının üyesi olan TP53 polimorfizmlerine bakıldı.ERCC1 sonuçlarımıza literatür eşliğinde bakıldığında gerçektende platin tarafından oluşturulmuş DNA eklentilerinin onarımına katılan ERCC1 ekspresyonu rezeke tümörlerde operasyon sonrası adjuvan kemoterapinin etkinliği için olası bir belirleyici faktör olduğunu Olausen ve arkadaşları rezeke tümör spesmeninden ERCC1 ekspresyonuna bakarak söylemişlerdir(101). Adjuvan tedavi alanlarda ERCC1 negatif hastalarda ERCC1 pozitif hastalardan daha uzun yaşadığı görülmüştür. Diğer bir çalışmada Lord ve arkadaşları gemsitabin-sisplatin alan ileri evre KHDAK'li hastalarada düşük ERCC1 ekspresyonu gösterenlerde, yüksek ERCC1 ekspresyonu gösterenlerden median genel sağkalım daha uzun olmuştur(61.4 haftaya karşı 20.4 hafta)(118). Vilmar ve arkadaşlarının meta analize göre düşük ERCC1 ekspresyonu gösteren ve adjuvan tedavi alan KHDAK' li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yarar tespit edilmiştir(119). Wei ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta analizde ileri evre KHDAK'li hastalarda platin bazlı tedavi alanlarda ERCC1 ve XPD'nin prediktif değerine bakılmış ERCC1 kodan 118 CC genotipe karşı CT ve TT genotipe bakıldığında tüm cevap oranlarının daha iyi olduğu tespit edilmiştir(113). Yeni bir meta analizde ise ERCC1 ve ERCC2 polimorfizminin KHDAC de yanıt oranı PFS ve OS açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki tespit edilmemiş dolayısıyla platin bazlı kemoterapinin prognostik belirteci olarak kullanımını destekleyen bir kanıt bulunamamıştır(117). Bizde 122 opere KHDAK'li hastalarda ERCC1 polimorfizmine baktığımızda yukarda belirttiğimiz birçok çalışmada ERCC1 ekspresyonu ile platin bazlı tedavi alanlarda yanıt ve sağ kalım üstünlüğünden bahsedilsede bizim sonuçlarımıza göre ERCC1 polimorfizmi ile hastaliksız sağ kalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit

etmedik( $p=0.265$ ). Dolayısıyla ERCC1 polimorfizminin platin bazlı adjuvan tedavi alan opere KHDAK'li hastalarda prognostik bir gösterge olmadığını tespit ettik. Bizim bu sonucumuz platin bazlı tedavi alan KHDAK'li hastalarda ERCC1'ini prognostik bir özellik olmadığını tespit eden Ming Yin ve arkadaşlarının yayınladığı meta analizle uyumluluk göstermektedir(117).

DNA onarım yollarından base eksizyon onarım yolağının bir üyesi olan XRCC1' e bakıldığında, bu yolak herbiri bir baz hasarı tipi için spesifik olan birden fazla enzim sisteminden oluşur. Tümörde suboptimal DNA onarımına neden olan bu polimorfizmler biyolojik olarak daha agresif olan tümörlere yol açabilir. Grubhagavatula ve arkadaşları XPD ve XRCC1 in varian alellerin kısa sürvi ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Variant homozigot alellerin varlığı arttıkça genel sağkalımda azalma tespit edilmiştir. Evre, performans durumu ve kemoterapi rejimine göre düzeltme yapıldığında variant çift allel varlığında sağ kalımda azalmanın anlamlı olduğu tespit edilmiştir(103). de las Peñas ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gemsitabin sisplatin alan ileri evre KHDAK'li hastalarda XRCC1 polimorfizminin sağkalım açısından prognostik olduğu tespit edilmiştir(115). Giachino ve arkadaşlarının çalışmada platin bazlı kemoterapi alan KHDAK'li hastalarda XRCC1 varian allel Gln/Gln olanlarda sağ kalım diğer allellere göre anlamlı şekilde daha uzun olmuştur(116). Yao ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada platin bazlı kemoterapi almış ileri evre KHDAK da XRCC1 ve XPD polimorfizmine bakılmış XRCC1 Arg/Arg kolunda sağkalım 29 aya karşı Gln/Gln kolunda 15 ay olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır(110). Rezeke KHDAK'li hastalarda yapılan bir japon çalışmasında XPD polimorfizmi (751) ve XRCC polimorfizmi(399) variant allel sıklığı ve 5 yıllık genel sağkalım arasında anlamlılık tespit edilmemiştir(102). Bizde yapmış olduğumuz çalışmada 122 opere KHDAK' li hastalarda XRCC1 polimorfizmine bakarak hastaliksız sağkalımın için prognostik olup olmadığını incelediğimizde XRCC1 polimorfizmi ile hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit etmedik. Bu bulgularımız yukarıda belirtilen ileri evre KHDAK'li hastalarda yapılmış XRCC1 polimorfizmi sonuçları ile benzerlik göstermesede 2010 yılında yayınlanmış(107) opere KHDAK'li hastalardaki XRCC1 polimorfizminin 5 yıllık genel sağkalım ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını gösteren Kim ve arkadaşlarının çalışması ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca hastaların evrelerine göre polimorfizm sıklığı değerlendirildiğinde Erken Evre (Evrel +Evrell) hastalar ile



Lokal İleri Evre (Evre III) hastalardaki XRCC1 GG mutant allel sıklığının Erken evre hastalarda istatistiksel olarak anlamlı( $p=0.004$ ) sıklıkta görüldüğü (%49.5 e karşı %32) tespit edilmiştir. Fakat çalışmış olduğumuz diğer genler olan ERCC1, ERCC2 ve TP53 polimorfizmleri ile erken evre ve lokal ileri evre olması arasında istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmemiştir.

Yine çalışmamızda bakmış olduğumuz diğer bir gen polimorfizmi olan TP53 polimorfizmine literatür eşliğinde değerlendirildiğinde; Gen polimorfizmleri ırklar arasında çok farklı sıklıkta bulunmaktadır. Shiraishi ve arkadaşları( 111) TP 53 polimorfizm sıklığını Japonlarda %33, çinlilerde %49, Avrupalılarda %41 ve afrikalılarda %67 bulmuştur. Bizde çalışmamızda TP53 minör allel sıklığını %44.3 bulduk, buda Avrupalılarda görülen sıklık ile benzerlik göstermektedir. Bergamaschi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sisplatin alan baş boyun tümörlü TP53 minör allel mutasyonu olanlarda daha iyi yanıt elde edilmiştir(122). Shiraishi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada KHDAK' li platin bazlı ikili kemoterapiye yanıtta TP53 minör allelli homozigotlar, terapötik rejim ne olursa olsun majör allel homozigotlardan daha iyi bir yanıt oranı göstermiştir. Ve minör allel homozigotlar majör allel homozigotlardan anlamlı oranda daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma sahiptir(111). Carmelo Tibaldi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gemitabin-sisplatin alan KHDAK'li hastalarda TP53 minör allel taşıyanlarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasada daha iyi bir genel sağkalım gözlemlenmiştir(121). Bir çalışmada TP53 polimorfizmi ile KHDAK 'nin alt tipi olan squamöz cell ca arasında anlamlı sıkı ilişki tespit edilmiştir(120). Bizim çalışmamızda 122 opere olmuş KHDAK'li hastalardaki TP53 polimorfizmine bakıldığında hastalısız sağkalım ile polimorfizm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir( $p=0.653$ ). Dolayısıyla TP53 gen polimorfizminin opere KHDAK'li hastalarda ister platin bazlı tedavi ister alsın isterse almasın prognostik bir değeri yoktur. Yapılan bazı çalışmalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasada minör allel taşıyanlarda sağkalımın daha iyi olduğu gözlemlenmesine rağmen biz böyle bir durum gözlemedik.

Çalışmaya alınan 122 hastada 71'inde tedavi öncesi çekilmiş olan PET sonuçları incelendiğinde ana kitlenin ortalama SUV MAX değeri 13.65 (min SUV4 ile Max SUV 35) olduğu tespit edildi. Bu değer in altındaki ve üstündeki hastalar karşılaştırıldığında ve hastalısız sağkalıma bakıldığında SUV değeri düşük hastalarda hastalısız sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı şekilde ( $p=0.005$ )

uzun olduğu tespit edildi.Buda bize opere KHDAK'li hastalarda ana kitlenin PET SUV değerinin önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.Fakat univariant analizde anlamlılık gösteren primer kitlenin SUV değeri multivariant analizde anlamlılığa ulaşmamıştır ve multivariant analizde evrenin daha değerli bir prognostik veri olduğu görülmüştür. Yine aynı bağlamda mediastinal lenf nodlarının sayısı ve PET SUV değerlerine bakıldığında ise istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Çalışmaya alınan 122 hastada 17 sinde adjuvan radyoterapi aldığı tespit edildi. Bu hastaların hastalısız sağkalımına bakıldığında ve radyoterapi almayan hastalarla karşılaştırıldığında radyoterapi alanlarda hastalısız sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa olduğu tespit edildi( $p=0.001$ ). Fakat bu sonuçların olumsuz çıkması nedeni adjuvan radyoterapi alan hastaların genelde ileri evre (17 hastadan 11 i evre 3 hasta) ve nod pozitif (17 hastanın 11 nod pozitif) hastalar olmasında kaynaklanıyor olabileceği düşünölmektedir.

Sonuç olarak opere KHDAK'li hastalarda ERCC1, ERCC2, XRCC1 ve TP53 gen polimorfizmine bakıldığında hastalık evresinin tüm parametrelerden bağımsız bir prognostik faktör olduğu görüldü. ERCC2 TT mutant allele sahip hastaların hastalısız sağkalımlarının uzun olmasına rağmen multivariate analizde anlamlılığa ulaşmadığı dolayısıyla opere KHDAK'li hastalarda ERCC2 polimorfizmi ile hastalısız sağkalım arasında diğer faktörlerden bağımsız bir ilişki tespit edilmedi. Çalışmada bakılan diğer gen polimorfizmleri olan ERCC1, XRCC1 ve TP53 gen polimorfizmleri ile hastalısız sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunamadı. Çalışma sonuçlarımız daha uzun takip süresiyle güncellenerek yayınlanması literatüre bu konuda ek bir katlı sağlayacaktır.

## 6.ÖZET

**AMAÇ:** Opere Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) hastalarda XRCC1, ERCC1, ERCC2 ve TP53 gen polimorfizminin prognostik rolünü değerlendirmek.

**MATERYAL VE METOD:** Çalışmaya 122 opere KHDAK'li hasta alındı. Hastaların DNA'sı periferik kandan izole edildi. XRCC1, ERCC1, ERCC2 ve TP53 gen polimorfizmleri PCR yöntemiyle çalışıldı. Hastalara ait klinik ve tedavi bilgileri hasta dosyalarından elde edildi.

**BULGULAR:** Hastaların median yaşı 60 idi. Median takip süresi 24.2 ay idi. Hastaliksız sağkalım için univariate analizde ERCC2 gen polimorfizmi (HR: 0.63, %95 Ci :0.41-0.96, p=0.03), primer tümörün PET SUV max değeri(HR: 1.06, %95 Ci :1.00-1.12, p=0.03) ve evre (HR: 1.97, %95 Ci :1.16-3.36, p=0.001) anlamlılık oluşturan faktörlerdi. Ancak multivariate analize göre ise tek anlamlı faktör evre (HR: 4.21, %95 Ci :1.61-10.95, p=0.003) oldu. Diğer gen polimorfizmlerinin hastaliksız sağkalım üzerine etkisi yoktu.

**SONUÇ:** Opere KHDAK'li hastalarda ERCC2 gen polimorfizmi ve sağkalım arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla hasta ve daha uzun takip süresine ihtiyaç vardır.

**ANAHTAR KELİMELER:** Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri, XRCC1, ERCC1, ERCC2, TP53, gen polimorfizmi

## 7.ABSTRACT

**BACKGROUND:** Our aim is to evaluate the prognostic role of XRCC1, ERCC1, ERCC2, TP53 genes polymorphisms in resected Non-Small-Cell Lung Cancer(NSCLC) patients.

**MATERIALS AND METHODS:** 122 resected NSCLC patients were included in the study. Patient's DNA were extracted from peripheral blood. XRCC1, ERCC1, ERCC2 and TP53 gene polymorphisms were studied with PCR method. Clinical and treatment data were obtained from the medical records of the patients.

**RESULTS:** The median age of the patients was 60 (37-78) years. Median follow-up time was 24.2 months. In the univariate analysis for disease-free survival ERCC2 gene polymorphism(HR: 0.63, %95 Ci :0.41-0.96, p=0.03), PET SUV max of the primary tumor(HR: 1.06, %95 Ci :1.00-1.12, p=0.03) and stage(HR: 1.97, %95 Ci :1.16-3.36, p=0.001) were significant factors. However, in the multivariate analysis, stage (HR: 4.21, %95 Ci :1.61-10.95, p=0.003) was the only significant factor. Other gene polymorphisms were not effect the disease-free survival.

**CONCLUSION:** We need longer follow-up time and more patients to understand the relationship between ERCC2 gene polymorphism and survival in resected NSCLC.

**KEYWORDS:** Non-Small Cell Lung Cancer, XRCC1, ERCC1, ERCC2, TP53, Gene Polymorphism

## 8.KAYNAKLAR

- 1- Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszio J. Smoking and lung cancer: An overview. *Cancer Research* 1984; 44: 5940–58.
- 2- Rivera MP, Stover DE. Gender and lung cancer. *Clin Chest Med* 2004; 25: 391–400.
- 3- Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 21–43.
- 4-Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225.
- 5-Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46(4):765.
- 6-Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
- 7-Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:10.
- 8-Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993–1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
- 9-Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993–1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001;37: 83- 92.
- 10-Sağlık Bakanlığı Sağlık istatistikleri 2010.
- 11-Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23–47.
- 12-Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999: 17–22.
- 13-İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 15–34
- 14-Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166–96.
- 15-Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer* 2001;33: 203-11. 14) Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR.

Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. *Lung Cancer* 2000;27: 107–18.

16-Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010;31(1):100.

17-Pavlakou G, Tsarouha A, Koza T, et al.: Lung Cancer: 10 years after. *Eur Res Journal ERS Annual Congress Abstracts Berlin, Germany, Sep 20–24 1997*, 113

18-Rostmus PE: *Epidemiology of Lung Cancer. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. USA The McGraw-Hill Companies 1998*, 1706–25.

19-Capewell S, Sudlow MF. Performance and prognosis in patients with lung cancer. *Thorax* 1990; 45: 951–956

20-Bariş İ: *Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara 1987*, 63–7

21-Samet JM, Nero AV. Indoor radon and lung cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 591– 594

22-Carr DT, Holoye PT. Bronchogenic Carcinoma. Murray JF, Nadel JA, (eds.) *Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1988*, 5: 1174–1250.

23-Novotny TE, Warner KE, Kendrick JS, et al. Smoking by blacks and whites: Socioeconomic and demographic differences. *Am J Public Health* 1989; 78:1187

24-Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. *Clin in Chest Med* 2000; 21: 95- 106.

25-Sellers TA, Bailey Wilson JE, Elston RC, et al. Evidence for Mendelian Inheritance in the pathogenesis of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1272.

26-Horwitz RI, Smaldone LF, Viscoli CM, et al. An ecogenetic hypothesis for lung cancer in women. *Arch Intern Med* 1988: 148:2609.

27-Wang Y, Liang D, Spitz MR, et al. XRCC3 genetic polymorphism, smoking, and lung carcinoma risk in minority populations. *Cancer* 2003;98(8):1701.

28-Tanaka Y, Maniwa Y, Bermudez VP, et al. Nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in DNA damage repair pathways and lung cancer risk. *Cancer* 2010;116(4):896.

29-Shen H, Wang L, Spitz MR, Hong WK, Mao L, Wei Q. A novel polymorphism in human cytosine DNA-methyltransferase-3B promoter is associated with an increased risk of lung cancer. *Cancer Res* 2002;62(17):4992.

30-Bach PB, Niewoehner DE, Black WC. Screening for lung cancer. *The guidelines. Chest* 2003; 123: 83s-8s.

- 31-Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E, Angeli E et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer*. 2008 Mar;59(3):355-63.
- 32-International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006 Oct 26;355(17):1763-71.
- 33-Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123: 97s-104s.
- 34- Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7 (Ek 2): 1–37.
- 35-Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123: 97s-104s.
- 36-Collins GL, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007; 75: 56–63.
- 37-Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, et al: Computed tomography for preoperative assessment of T3 and T4 bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothoracic Surgery* 1992; 6:238-241.
- 38-Bolleu E, Goei R, Hof Grootenboer BE, et al: Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status. *Ann Thorac Surg* 1994, 58: 158- 162.
- 39-Gdeedo A, Van Schil P, Corthout B, et al : Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respr. J* 1997, 10: 1547-1551.
- 40-Higashi K: FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma *Nucl Med Commun* 2000; 21:707-714.
- 41-Kumanlıoğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. In: Haydaroğlu A; ed. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139–46.

- 42-Marom EM: Staging non small cell lung cancer with whole body PET. *Radiology* 1994; 212:803–809.
- 43-Lippincott Williams&Wilkins manual of clinical oncology. Page170.
- 44-Işıtmangil T, Balkanlı K: Akciğer kanserinde yeni evrelendirme sistemi, *Akciğer Kanseri*, ed. S. Hastürk-M.Yüksel 2000;6: 79–99
- 45-Nesbitt JC, Moores DWO. Staging of lung cancer. *Thoracic oncology*, Philadelphia: WB Saunders Co, 1995: 84–103
- 46-Pass HI. International staging system for lung cancer. *Lung Cancer*. Lippincott Williams and Wilkins, second edition. 2000; 591–601
- 47-Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89: 225
- 48-American Joint Committee on Cancer (AJCC). Lung. In:Beahrs OH, Hensen E, Hutter RVP, et al. Eds. *Manual for staging cancer*. Ed 4. Philadelphia: JB Lippincott, 1992
- 49-Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710–1717
- 50-Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. *Chest*. 2009 Jul;136(1): 260–71. The new lung cancer staging system.
- 51-Naruke T. Implications of staging in lung cancer. *Chest* 1997 (103): 242- 248
- 52-Patel AM, Dunn WF, Trastek VF: Staging system of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68: 475–482
- 53-Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4): 351–360.
- 54-Postoperative radiotherapy in non small-cell lung cancer:systematic review and metaanalysis of individual patient data from nine randomized controlled trials.PORT Metaanalysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124): 257–63.
- 55-Rush VW, Albain KS, Crowley J et al. Surgical resection of stage 3A andstage 3B non-small cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(1):97–104, discussion 104– 106



- 56-Bonomi P, Faber L, Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer* 1993;9:383-390.
- 57-Rice TW. Thoracoscopy in the staging of thoracic malignancies. In Kaiser LR, Daniel TM eds. *Thoroscopic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1993:153, 162.
- 58-Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1982;83(1):31–36
- 59-Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta analysis. *Lancet* 1993;342(8862):19–21
- 60-Giaccone G. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(14):3235–3242.
- 61-Sanler AB, Johnson DH, Herbst RS. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonals in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(12):4258S–4262
- 62-Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355(24):2542.
- 63-Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9674):1525.
- 64-Lee DH, Han JY, Lee HG, et al. Gefitinib as a first-line therapy of advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung in never-smokers. *Clin Cancer Res* 2005;11(8):3032
- 65-Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2442
- 66-Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121.
- 67-Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947

- 68-Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311(7010):899.
- 69-Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351
- 70-Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352(25):2589.
- 71-Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719.
- 72-Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552.
- 73-Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(1):247.
- 74-Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ, et al. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach. Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(3):429
- 75-Pisters K, Vallieres E, Bunn P, et al. S9900: a phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results. *J Clin Oncol* 2005;23(16S), abstract 7012.
- 76-Eberhardt W, Wilke H, Stamatidis G, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998;16(2):622.
- 77-Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2010;90(3):875.

- 78-Choi N, Carey R, Myojin J, et al. Preoperative chemo-radiotherapy (CT-RT) using concurrent boost radiation (RT) and resection for good responders in stage IIIb (T4 or N3) nonsmall cell lung cancer (NSCLC): a feasibility study. *Lung Cancer* 1997;18(Suppl 1):76
- 79-Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al. Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(2):225
- 80-Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3290
- 81-Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):677
- 82-Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(6):417
- 83-Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2692.
- 84-Curran W, Scott C, Langer C, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nonsmall cell lung cancer: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22.
- 85-Auperin A, Le PC, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181
- 86-Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006;8(2):116

87-Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374(9699):1432.

88-Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(4):591.

89-Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11(6):521

90-Shepherd FA, Ramlau R, Mattson K, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2095

91-Camps C, Massuti B, Jimenez A, et al. Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol* 2006;17(3):467

92-Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8389

93-Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1589

94-Di MM, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1836

95-Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(10):983.

96-Cobo M, Isla D, Massuti B, et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2747

97-Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol* 2008;26(6):983.

- 98-Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4232
- 99- A Lippincott Williams-Wilkins Handbook.
- 100-Abdullah Ekmekçi, Ece Konaç, H. İlke Önen. GEN POLİMORFİZMİ VE KANSERE YATKINLIK. *Marmara Medical Journal* 2008;21(3);282-295
- 101-Sancar A. DNA repair in humans. *Annu Rev Genet.* 1995;29:69-105
- 102-Kim M, Kang HG, Lee SY, Lee HC, Lee EB, Choi YY et al. Comprehensive analysis of DNA repair gene polymorphisms and survival in patients with early stage non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2010 Nov;101(11):2436-42. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01699
- 103-Gurubhagavatula S, Liu G, Park S, Zhou W, Su L, Wain JC et al. XPD and XRCC1 genetic polymorphisms are prognostic factors in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 1;22(13):2594-601. Epub 2004 Jun 1
- 104- Campayo M, Viñolas N, Navarro A, Carcereny E, Casas F, Gel B, Diaz Tet al. Single nucleotide polymorphisms in tobacco metabolism and DNA repair genes and prognosis in resected non-small-cell lung cancer. *J Surg Res.* 2011 May 1;167(1):e5-12. Epub 2011 Feb 2.
- 105-Evangelia Skoura,1 Ioannis E. Datseris,1 Ioannis Platis et al.Role of Positron Emission Tomography in the Early Prediction of Response to Chemotherapy in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer.*Clinical Lung Cancer*2012 , Vol. 13, No. 3, 181-7
- 106-Seung Hyup Hyun, MD,\* Joon Young Choi, MD, PhD,\* Kwhanmien Kim, MD, PhD et al.Volume-Based Parameters of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Improve Outcome Prediction in Early-Stage Non–Small Cell Lung Cancer After Surgical Resection.*Annals of Surgery* 2012.
- 107-Deborah L. Gregory , Rodney J. Hicks , Annette Hogg , David S et al.Effect of PET/CT on Management of Patients with Non–Small Cell Lung Cancer: Results of a Prospective Study with 5-Year Survival Data.*J Nucl Med* 2012; 53:1007–1015
- 108-Keunyoung Kim , Seong-Jang Kim , In-Joo Kim , Yun Seong Kim ,Kyoungjune Paka and Heeyoung Kima.Prognostic value of volumetric parameters measured by F-18 FDG PET/CT in surgically resected non-small-cell lung cancer.*Nuclear Medicine Communications* 2012, 33:613–620.

- 109-Relling MV, Dervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2001;1:99 ^ 108
- 110- Yao CY, Huang XE, Li C, Shen HB, Shi MQ, Feng JF, Pan LX, Tang JH. Lack of influence of XRCC1 and XPD gene polymorphisms on outcome of platinum-based chemotherapy for advanced non small cell lung cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(5):859-64
- 111-Shiraishi K, Kohno T, Tanai C, Goto Y, Kuchiba A, Yamamoto S et al. Association of DNA repair gene polymorphisms with response to platinum-based doublet chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4945-52. Epub 2010 Oct 12
- 112- Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M et al. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a model for assessing population-related pharmacogenomics. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 20;27(21):3540-6.
- 113- Wei SZ, Zhan P, Shi MQ, Shi Y, Qian Q, Yu LK et al. Predictive value of ERCC1 and XPD polymorphism in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol*. 2011 Mar;28(1):315-21.
- 114- Isla D, Sarries C, Rosell R, Alonso G, Domine M, Taron M et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2004 Aug;15(8):1194-203.
- 115- de las Peñas R, Sanchez-Ronco M, Alberola V, Taron M, Camps C, Garcia-Carbonero R et al. Polymorphisms in DNA repair genes modulate survival in cisplatin/gemcitabine-treated non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2006 Apr;17(4):668-75.
- 116- Giachino DF, Ghio P, Regazzoni S, Mandrile G, Novello S, Selvaggi G et al. Prospective assessment of XPD Lys751Gln and XRCC1 Arg399Gln single nucleotide polymorphisms in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 May 15;13(10):2876-81.
- 117- Yin M, Yan J, Voutsina A, Tibaldi C, Christiani DC, Heist RS et al. No evidence of an association of ERCC1 and ERCC2 polymorphisms with clinical outcomes of platinum-based chemotherapies in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2011 Jun;72(3):370-7.

- 118- Lord RV, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2002 Jul;8(7):2286-91.
- 119- Vilmar A, Sørensen JB. Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) in platinum-based treatment of non-small cell lung cancer with special emphasis on carboplatin: a review of current literature. *Lung Cancer*. 2009 May;64(2):131-9.
- 120- Sakiyama T, Kohno T, Mimaki S, Ohta T, Yanagitani N, Sobue T et al. Association of amino acid substitution polymorphisms in DNA repair genes TP53, POLI, REV1 and LIG4 with lung cancer risk. *Int J Cancer*. 2005 May 1;114(5):730-7.
- 121-Carmelo Tibaldi, Elisa Giovannetti, Enrico Vasile, et al. Correlation of CDA, ERCC1, and XPD Polymorphisms with Response and Survival in Gemcitabine/Cisplatin -Treated Advanced Non -Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2008;14:1797-1803.
- 122- Bergamaschi D, Gasco M, Hiller L, Sullivan A, Syed N, Trigiante G et al. p53 polymorphism influences response in cancer chemotherapy via modulation of p73-dependent apoptosis. *Cancer Cell*. 2003 Apr;3(4):387-402.

## 9.TEŞEKKÜR

Öncelik 3 yıllık yan dal eğitimim boyunca vakit ayıramadığım ve ilgilenemediğim, yan dal eğitimimi bitirmemi sabırla bekleyen sıkıldığım ve yorulduğum dönemlerde bana çok fazla destek olan eşim Selda, oğullarım Ahmet, Mahmut Esat ve Abdullah'a sonsuz teşekkür ediyorum.

3 yıllık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, disiplinine hayran kaldığım bize abiliğini esirgemeyen bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım çok saygıdeğer hocam bölüm başkanım Doç. Dr. Cem Börüban'a teşekkür ediyorum. Eğitimim boyunca yine desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez çalışmalarım boyunca sürekli yardım eden değerli tez hocam Doç. Dr. Mehmet Artaç'a teşekkür ediyorum. Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ama en çokta arkadaşlığını özleyeceğim hem hocam hem arkadaşım altın kalpli Yard. Doç. Dr. Tunç Güler'e teşekkür ediyorum.

Sürekli beraber çalıştığım beraber çalışmaktan çok mutlu olduğum çok dürüst, çok çalışkan hem abim hem arkadaşım Uz. Dr. Lokman Koral'a teşekkür ediyorum. Son 1 yıldır birlikte çalıştığım bize karşı saygıda kusur etmeyen, çok çalışkan ve zeki hem arkadaşım hem kardeşim Uz. Dr. Mustafa Karaağaç'a teşekkür ediyorum. Beraber 2 yıl çalıştığım hem ablam hem arkadaşım Uz. Dr. Didem Taştekin'e teşekkür ediyorum.

Genetik çalışmalarımızı yapan ve yoğun çalışma temposu içerisinde her türlü fedakarlığı gösteren Tıbbi Genetik bölümünden Prof.Dr. Mahmut Salman Yıldırım hocaya ve Biolog Tuğba Akküloğluna teşekkür ediyorum.

Beraber çalıştığımız seminerlerde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sayın İç Hastalıkları Öğretim Görevlisi hocalarıma teşekkür ediyorum. Sık sık konsültasyonlarda danıştığım Radyasyon Onkolojisi bölümü hocalarına ve onkoloji konseylerine katılan bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm öğretim görevlisi hocalarıma teşekkür ediyorum.

Beraber çalıştığım dahiliye asistanı doktor kardeşlerime teşekkür ediyorum. Beraber çalıştığım onkoloji hemşirelerine, onkoloji sekreterlerine ve onkoloji personeline teşekkür ediyorum.

Son olarak da onkolojide tedavi gören tüm hastalarımın vefat edenlere Allah'tan rahmet diliyor, hala tedavi görenlerede Allah'tan şifa ve sabır diliyorum.

**Dr. Çağlayan GEREDELİ**

**EKİM 2012**