

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Arif Bülent Aras

KÜRATİF RADYOTERAPİ VE KEMOTERAPİ ALAN KÜÇÜK HÜCRELİ
DIŞI AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA MOLEKÜLER
PROGNOSTİK FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gözde İşcan

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Serdar ÖZKÖK

İZMİR, 2010

***Bu alışma Türk Radyasyon Onkoloji Derneği Araştırma
Projelerini Destekleme Programı tarafından desteklenmiştir..***

ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında bilgisi ve desteğiyle yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Serdar Özkök'e,
patoloji preparatlarının incelemenmesini sağlayan Doç. Dr. Deniz Nart'a,
eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tüm hocalarıma,
tezimle ilgili her konuyu danışabildiğim Uz. Dr. Senem Demirci'ye,
birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma,
Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği'ne
Teşekkürlerimi sunarım..

Gözde İşcan

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	61
7. ÖZET	63
8. KAYNAKLAR	65

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Gelişmiş toplumlarda olduğu gibi gelişmekte olan toplumlarda da başlıca ölüm sebeplerinden olan kanserin tedavisinin yapılabilmesinin yanında önlenmesinin ve tedavi yanıtının önceden değerlendirilebilmesinin önemi her geçen gün daha da artmaktadır.

Tüm diğer alanlarda olduğu gibi tıp alanında da daha ileriye gitmek, elbette çağdaş toplumların başlıca hedefidir. Yeni, hastaya daha az zarar veren ve yanıtını önceden öngörebildiğimiz tedaviler yapabilmek için her geçen gün daha fazla çalışma yapılmaktadır.

Hem kadınlarda hem de erkeklerde prostat ve meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser, akciğer kanseridir. Yılda yaklaşık 1,35 milyon yeni vaka ve yaklaşık %30'luk ölüm oranı bulunmaktadır(1). Bununla birlikte, kansere bağlı ölümlerde hem kadınlarda hem de erkeklerde birinci sıradaki yerini korumaktadır.

Sebebinin önemli bir kısmını oluşturan sigara ile ciddi mücadeleler sonrasında akciğer kanserinin görülme sıklığı az da olsa düşürülebilmektedir. Özellikle batıda sıkı sigara yasakları ve sigara içiciliğinin azalması sonucu görülme sıklığı az da olsa düşmüştür. Kampanyalar sonucunda 1950'lerde %80'lerde olan sigara içiciliği oranı, 2000'li yıllarda %40'lara düşmüştür.

İki ana grubu olan akciğer kanserinin %80'ini oluşturan küçük hücreli dışı akciğer kanserini (KHDAK) önlemek ve tedavi etmek elbette çok önemlidir.

Erken evre KHDAK, bunların yaklaşık%20-30'unu oluşturur ve tedavisi cerrahidir. Lokal ileri hastalık, tüm KHDAK'lerin %40'ını oluşturur ve tedavisi radyokemoterapidir (RKT). Radyoterapi ile elde edilen beş yıllık sağkalım oranı %10'dan az iken RKT ile bu oran %20'lere ulaşmaktadır.

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız, KHDAK'nin tedavisinde prognostik önemi olan parametreleri tanımlamak, böylece tedaviyi planlama aşamasında bu bilgilerin

ışığında hastalığa değil, hastaya özel düşünerek daha net karar vermek için kanıtlar saptamaktır. Bu amaç için; yapılmış, yapılmakta olan çalışmaların ve araştırmaların ışığında güncel prognostik faktörler çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaları daha iyi gruplamak ve bazılarında daha agresif tedaviler uygulamak gerekmektedir. Akciğer kanserinde iyi bilinen ve ortaya konmuş prognostik faktörler olan histoloji, evre, hastanın performansı, tümörün boyutu, yaş gibi parametreler mevcuttur. Bunların ışığında ve bunlara ilave olarak bazı genetik ve moleküler parametrelerin de prognostik önemi olduğu ortaya konmaya başlanmıştır. DNA onarımı ve sentezinde görevli olan Eksizyon Onarımı Çapraz Tamamlama Proteini Grup 1 (ERCC1), Ribonükleoit Reduktaz M1 (RRM1) ve angiogenezde görevli olan Matrix Metallopoteinaz M7 (MMP7) ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) gibi proteinlerin seviyesi de sağkalım ve tedaviye yanıtta önem kazanmaktadır. Literatürde, kemoterapötik ilaçlara direnç ve sağkalım ile bu proteinlerin seviyesi arasındaki ilişki değerlendirilmekte birlikte radyoterapi ile ilişkilerini araştıran çok çalışma bulunmamaktadır. Araştırmamızda, lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısıyla kliniğimizde tedavi görmüş olan hastaların patoloji preparatları geriye dönük olarak yeniden incelenmiştir. Bu hastalardaki ERCC1, RRM1, MMP7 ve VEGF durumunun tedaviye yanıt ve sağkalımla olan ilişkisini değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. EPİDEMİYOLOJİ:

Akciğer kanseri, en sık görülen kanserlerin başında gelir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2006 yılında yapılan istatistikler, akciğer kanserinin kadınlarda %12 erkeklerde ise %13'lük oranlarla en sık görülen ikinci kanser olduğunu göstermiştir(2). Bununla birlikte, akciğer kanseri kansere bağlı ölümlerde erkeklerde %31, kadınlarda %26'lık ölüm oranıyla tüm kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır. Öyle ki; akciğer kanserine bağlı ölümlerin toplamı, akciğer kanserinden sonra sırasıyla en sık kansere bağlı ölüme sebebiyet veren kanserler olan prostat, meme ve kolorektal kanserlerin toplamından daha fazladır. Amerika Birleşik Devletleri SEER (Surveillance, Epidemiyoloji, end result) verilerine göre beş yıllık sağkalım oranı %15 olarak raporlanmıştır.

Akciğer kanseri görülme sıklığı, erkeklerde 1991 ile 2002 yılları arasında %19,8 oranında düşerken; kadınlarda 1991 ile 1998 yılları arasında %8 artmıştır. Akciğer kanseri görülme oranlarının erkeklerde düşerken kadınlarda artmasının sigara içme şeklinin değişmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.(3)

Türkiye'de istatistiksel veriler düzenli ve kesin olmamakla birlikte akciğer kanseri görülme sıklığı, Sağlık Bakanlığı'nın 2005 yılı kanser istatistik verilerine göre yüz binde 30,13 olarak rapor edilmiştir(4). Aynı verilere göre, erkeklerde yüz binde 52,73 ile en sık görülen kanser çeşidiyken kadınlarda yüz binde 7,20 ile dördüncü sıradadır.

2.2. ETYOLOJİ:

2.2.a.Sigara İçiciliği:

Akciğer kanseri görülme sebeplerinin başında gelen sigara içiciliği, erkeklerde %90, kadınlarda %70 oranında sebeptir (5). Sigara içenlerde akciğer kanseri görülme riski, içmeyenlere göre 24-36 kat daha fazladır.

Sigara dumanının içinde 4000'den fazla karsinojenik madde bulunmaktadır. Bunlardan yirmisi onkojenik etki göstermektedir (polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozamin, radon, kurşun, bizmut, polonyum vs.) Sigaranın miktarı ve içme süresi arttıkça kanser gelişme riski de artmaktadır.

Solunum yolları mukozası sigara dumanı gibi karsinojen etkenlerle uzun süre karşılaşır epitede değişiklikler oluşur. Karsinojenlerin penetrasyonu ve hücre içi yerleşimleri sonucu, bazal hücrelerde hiperplazi gelişir. Hücre sayısı aşırı artar. Karsinojenler hücre içinde protein, lipid gibi birçok moleküle ve DNA'ya bağlanır. Kronik karsinojen teması ile genetik materyalde hasar oluşur. Bu hasar hücre çoğalması yapan genlerin (dominant onkogenler) myc, ras gibi aktivasyonu ve hücre büyümesini baskılayan genlerin (tümör supresör) rb, p-53 gibi inaktivasyonu sonucu oluşmaktadır. Bazal tabakalarda yığılma, yapısal bütünlük kaybı görülür. Kolumnar hücreler ile mukus salgılayan goblet hücrelerin yerini yassı, keratinize skuamöz hücreleri alır (Skuamöz metaplazi). Tümör sadece epitel içinde sınırlı ise intraepitelyal karsinom (karsinoma insitu)'dan söz edilir. Normalde bazal membran ince ve iyi sınırlıdır. Epitel anormal ve bazal membran net değil veya parçalanmış ise invaziv kanserden söz edilir(6).

Uzun süreli sigara içenlerin bronş epitel hücrelerinde DNA onarım yeteneği sağlıklı kişilere göre beş kat azalmıştır. Sigarayı bırakmış olanların solunum epitelinde yapılan çalışmalar, karsinogenezin ve gen mutasyonlarının yıllar sonra bile devam ettiğini göstermektedir(6). Örneğin K-ras mutasyonu, sigarayı bırakmış olan adenokarsinomlularda görülür, dolayısıyla bu mutasyon geri dönüşümsüzdür.

Pasif sigara içiciliğinde, sigara dumanındaki tüm karsinojenik maddelere maruziyetin olması, üstelik de herhangi bir filtre olmadan doğrudan olması nedeniyle akciğer kanseri gelişme riskinin 2-3 kat arttığı görülmüştür(7). Sigara ile ilişkisi en belirgin olan histolojik tip skuamoz hücreli karsinomdur. Filtre sigaralar kullanılmaya başlanmasıyla adenokarsinom görülme sıklığı da artmaktadır.

2.2.b. Genetik:

Akciğer kanserinin, diğer kanserler gibi pek çok genetik anormalliklerle de ilişkisi belirlenmiştir. Bunlardan en sık görülenleri; p53 mutasyonu ve kromozom 3p, 5q, 9p, 11p, 17p'deki delesyonlardır. Bu kromozomal bozukluklar da sigara içenlerde içmeyenlere göre daha sık görülmektedir(6). Ayrıca, akciğer kanseri öyküsü varsa ikincil olarak akciğer kanseri gelişme olasılığı da her yıl %1-2 oranında artmaktadır ve bu risk, eğer sigara içmeye devam edilirse daha da artmaktadır(3). Yapılan çalışmalarda, birinci derecede akrabasında akciğer kanseri olan kişilerde akciğer kanseri gelişme riskinin 5 kat arttığı görülmüştür.

Tablo 1: Akciğer Kanserinde Görülen Genetik Anormallikler (8)

Onkogen	Anormallik	Sıklık(%)
K-RAS	Nokta Mutasyonu	30
Myc	Aşırı salınım	4-10
EGRF-2*	Aşırı salınım	27-36
P53	Aşırı salınım Nokta mutasyonu Delesyon	50-70
Rb**	Delesyon Nokta mutasyonu	10
3p	Delesyon	50
Bcl-2***	Salınım	
Diğerleri	H-ras Anöploid MDR1 Kan grubu antijen kaybı EGFR	

EGRF**: Epitelyal büyüme faktör reseptörü, *Rb**: Retinoblastom, *****Bcl-2**: B hücre lenfoma 2

RAS Ailesi: RAS onkogenleri, enzimler hücre yüzeyi reseptörlerinden uyarının geçmesini sağlayan ve ikinci mesajları üreten plazma membran proteinlerinden G-protein ailesi üyelerini kodlar(9). G- proteinleri aktive olduklarında, GTP'ye bağlanırlar ve kendi GTPaz aktiviteleri ile inaktive olurlar. RAS onkogenleri kendi GTPaz aktivitelerini engelleyen nokta mutasyonlarına sahiptir. Bu nedenle aktif formlarını normalden çok uzun süre korurlar. RAS mutasyonu sonucu GTPaz aktivitesi kaybolur, sinyal iletimi süreklilik kazanır ve hücre hiperproliferatif döneme geçer. RAS onkogen ailesi üç üyeden oluşur: HRAS, KRAS ve NRAS. Akciğer kanserinde özellikle adenokarsinom histolojisinde (%20-30) KRAS mutasyonu görülür. Akciğer adenokarsinomlarındaki RAS mutasyonlarının %90'ını KRAS mutasyonu oluşturur. Hiç sigara içmemiş adenokarsinomlarda bu mutasyona rastlanmamıştır. KRAS mutasyonu, tirozin kinaz inhibitörleri ve platin/vinorelbin grubu kemoterapötiklere dirençle ilişkilidir.

MYC: Nükleer transkripsiyon faktörleridir. Myc tarafından kodlanmış protein, DNA üzerindeki özel bölgelerine bağlanır ve hücre bölünmesi için gerekli olan genlerin transkripsiyonunu uyarır ve hiperproliferasyona sebep olur. C-myc, L-myc, N-myc şeklinde alt grupları vardır. Sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserlerinde görülür(9).

P53: P53 geni, kromozom 17 üzerinde lokalize olmuştur ve mutasyonları ve delesyonları bir çok malignite ile ilişkilidir. DNA hasarı olduğunda artar. P53 aktive olduğunda büyüme durur, apoptozis başlar. Mutasyonları küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde %50, küçük hücreli akciğer kanserlerinde %90 oranında rapor edilmektedir(9). P53 geni, genetik hasarda, özellikle hücrelerin büyümesinde durmaya veya apoptozise girip girmeyeceğini belirlemede anahtar rol oynar. Akciğer kanserinde P53 anormalliği, prognostik önem taşır. Örneğin, iyonizan radyasyon ve kemoterapotik ajanlardan bazıları için eğer hücrelerde P53'ün fonksiyonu normal değilse apoptotik hücre ölümüne direnç görülmektedir(9).

RB1: 13. kromozomda bulunur. Hücre döngüsü sırasında fosforilasyon ve defosforilasyonda görevli bir nükleer proteindir. Normal fonksiyonunun olmaması

küçük hücreli akciğer kanserinde daha siktir. Buna karşın, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yalnızca %10'dur(9).

P16: CDKN2A olarak da bilinir. Retinoblastom (Rb) proteinin fosforilasyonu ile transkripsiyonu düzenler. Sıklıkla delesyon, daha az sıklıkla nokta mutasyonu ve nadiren de hipermetilasyon ile inaktive olur. KHDAK'lerin %40'ında bu mutasyon görülür(10).

Epidermal Büyüme Faktör Reseptör Ailesi (EGFR): EGFR, normal epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve hücre büyümesi için iletim yollarının önemli araçlarından biridir. Tirozin kinaz sinyal yollarında 4 alt grubu bulunur (EGFR1: ERBB1, EGFR2: ERBB2 veya HER2/neu, EGFR3, EGFR4) (10). KHDAK'lerde ERBB1 aktivasyonuna daha sık rastlanır. Skuamoz hücreli kanserlerin %70'inde, adenokarsinomların %40'ında bulunur. Tümör evresi ve diferansiyasyonla ilgilidir. ERBB2, KHDAK'lerin %30'unda, özellikle de adenokarsinomda belirgin hale geçer. ERBB2'nin yüksek oranda salınımı, kısa sağkalım ve radyoterapi ve kemoterapiye dirençle ilişkilidir(9).

2.2.c. Endüstriyel ve Çevresel Faktörler: (Tablo 2)

Akciğer kanseri ile ilişkili çevresel faktörlerin bazılarının akciğer kanseri riskini ne kadar arttırdığı bilinmektedir. Akciğer kanseri gelişiminin erkeklerde %15, kadınlarda %5 oranında mesleki maruziyetle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu maddeler ve ilişkili olduğu meslekler Tablo 2'de gösterilmektedir. Asbest, havayla taşınan ve küçük partiküllere bölünen bir mineral bileşimidir. Serpantin ve amfibol gruplarından oluşur. Akciğere kanserlerinin %5 kadarından sorumlu olduğu bilinmektedir. Özellikle amfibol grubu ile maruziyet, sigara içiciliği ile de birleşirse akciğer kanseri gelişiminde önemli bir etken oluşturmaktadır(11). Radyoaktif bir gaz olan radon gazı radyum 226'ın bozunmasıyla elde edilir. Sigaradan sonra akciğer kanserinin ikinci sıradaki nedenidir. İzotopun bozunmasıyla alfa partikülleri yayan maddeler üretilir ve bu maddeler de hücrelerde hasar oluşturarak malignite oluşum potansiyelini artırır(12). Yine kronik obstruktif akciğer hastalığında, tekrarlayan akciğer inflamasyonu ve akciğer skar dokularında (tuberkülozdaki gibi) akciğer kanseri gelişme olasılığı

artmaktadır. Skar zemininde, özellikle adenokarsinom gelişimi daha fazla görülmektedir(13). Ayrıca, baş-boyun bölgesinde malignitesi bulunanlarda akciğer kanseri gelişme olasılığının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu, kanserojen faktörün tüm epitelyum yüzeyine etki yapmasına bağlıdır.

Tablo 2: (8) KHDAK'de Endüstriyel ve Çevresel Faktörler

Kanserojen madde	Risk oranı	İlgili meslek
Sigara içmeyen ve çevresel maruziyeti olmayanda risk	1	
Asbest Sigara içen Sigara içmeyen	5 92	Madenci, tekstil, izolasyon, terhane, fren balatası yapımı, yapı malzemeleri
Uranyum Sigara içmeyen Sigara içen	7 38	Uranyum madenleri
Kömür kurumu, katran	2-6	Hava gazı işçileri, madenciler, asfalt işçileri
Hardal gazı	2-36	Hardal gazı işçileri
Vinil klorür	4	Plastik sanayi işçileri
Arsenik	3-8	Maden, kaynak işçisi, böcek öldürücüleri, şarapçı, petro kimya işçileri
Krom	3-40	Çamaşır suyu üretimi, cam, seramik, muşamba, basın, batarya işçileri, itfaiyci
Nikel		Nikel rafinerisi, kaynak işçisi
Polisiklik hidrokarbonlar		Sigara, kömür fırını işçileri
Kadmiyum		Eritme işçileri
Berilyum		Berilyum madenleri
Formaldehit		Kimya, lastik imalatı, fotoğrafçılık, kozmetik sanayii
Bisklorometileter		Tekstil, boya, ev izolasyonu

2.2.d. Cinsiyet ve Yaş:

Akciğer kanseri erkeklerde, kadınlara göre daha sık görülmekle birlikte son yıllarda kadınlarda daha hızlı bir artış göstermektedir. Genellikle 50-70 yaşları arasında görülmektedir(13).

2.2.e. Irk ve Beslenme:

SEER verilerine göre akciğer kanseri zencilerde daha sık görülmektedir(14). Birçok çalışmada retinoidlerin antikarsinogenik etkileri gösterilmiştir. Karotenoidlerin, özellikle de beta karotenin sigara içenlerde ve bırakanlarda akciğer kanseri gelişme riskini azalttığı görülmektedir. Ayrıca vitamin A eksikliği solunum sistemi epitelinde skuamöz metaplaziye neden olmaktadır. Vitamin A'dan fakir diyetle beslenenlerde, vitamin A'dan zengin beslenenlere göre akciğer kanser riski 4,6 kat daha fazla bulunmuştur. Vitamin C ve selenyum eksikliği, siyah çay kullanımı, kolesterol yüksekliği de sorumlu tutulmuştur(15).

2.3. HİSTOLOJİ

Akciğer kanseri, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılmaktadır. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) klinik seyri, tedavi yaklaşımı ve prognoz açısından farklı olduğundan ayrı bir grup olarak incelenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı sınıflmaya göre akciğer malignitelerinin histolojik alt grupları Tablo 3'deki gibidir.(3)

Tablo 3: Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması(3)

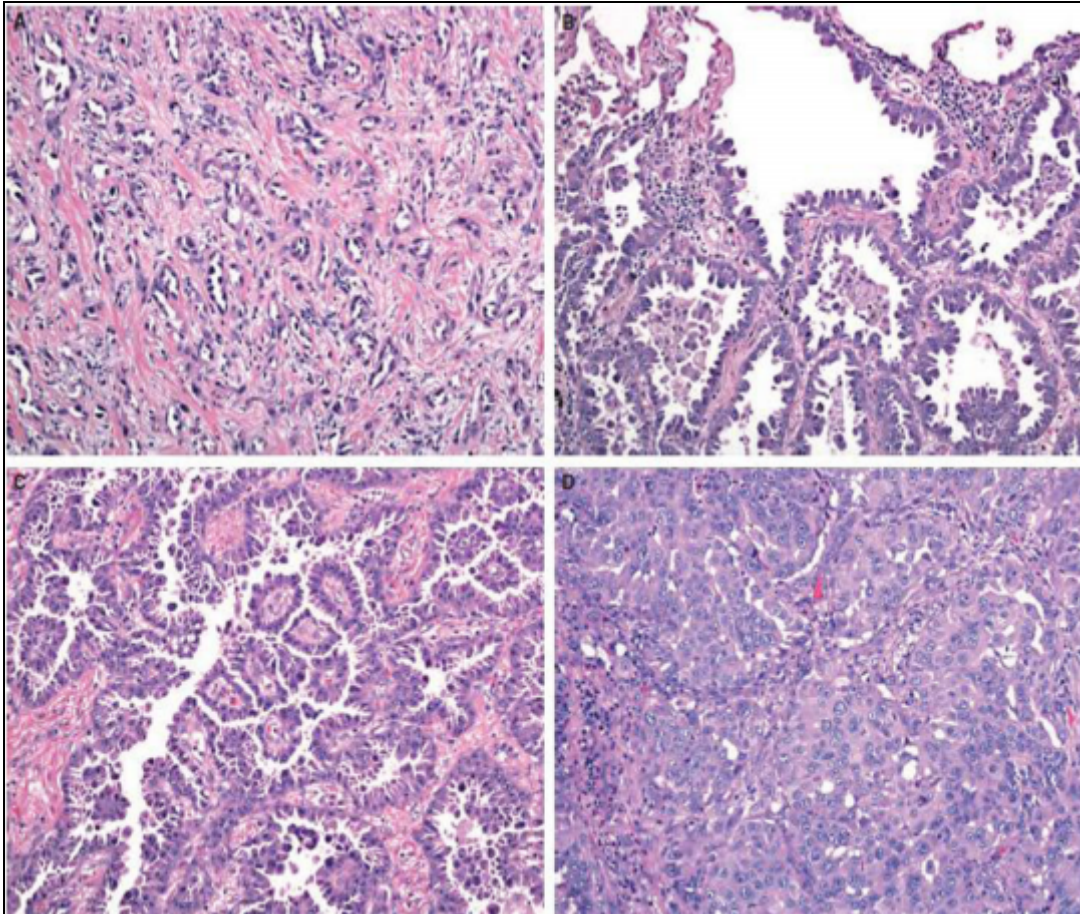
<p>I. Epitelyal Tümörler</p> <p>A. Benign</p> <p>1. Papillom</p> <p>2. Adenom</p> <p>B. Displazi/Karsinoma insitu</p> <p>C. Malign</p> <p>1. Skuamoz Hücreli Karsinom</p> <p>a. İğ hücreli varyant</p> <p>2. Küçük Hücreli Karsinom</p> <p>a. Yulaf hücreli karsinom</p> <p>b. Ara Tip</p> <p>c. Birleşik yulaf hücreli tip</p> <p>3. Adenokarsinom</p> <p>a. Asiner</p> <p>b. Papiller</p> <p>c. Bronşioalveoler</p> <p>d. Müsin formasyonu olan solid</p> <p>tip</p>	<p>4. Büyük Hücreli Karsinom</p> <p>a. Dev hücreli karsinom</p> <p>b. Berrak hücreli karsinom</p> <p>5. Adenoskuamoz Karsinom</p> <p>6. Karsinoid Tümör</p> <p>7. Bronşial Bez Karsinomu</p> <p>8. Diğerleri</p> <p>II. Yumuşak Doku Tümörleri</p> <p>III. Mezotelial Tümörler</p> <p>A. Benign</p> <p>B. Malign</p> <p>IV. Çeşitli Tümörler</p> <p>A. Benign</p> <p>B. Malign</p> <p>V. İkincil Tümörler</p> <p>VI. Sınıflandırılmayan Tümörler</p> <p>VII. Tümör Benzeri Lezyonlar</p>
--	---

2.3.a. Adenokarsinom:

Olguların %25-40'ını oluşturur. Genellikle periferal yerleşir ve metastaz riski yüksektir. Sigara ile ilişkisi, skuamoz hücreli akciğer kanserindeki kadar belirgin değildir. Hatta, bronkoalveoler alt tipinin sigara ile ilişkisiz olduğu bilinmektedir. 40 yaşının altındaki kadınlarda daha sık görülür. Genellikle periferik yerleşir ve yavaş büyüdüğü için daha geç dönemde belirti verir. Neoplastik hücreler kuboidal ve kolumnar olup sıklıkla müsin salgılar. Asiner, bronkoalveoler, papiller ve müsinöz olmak üzere 4 tipi vardır (Şekil 1). Ayrıca adenokarsinom, önceden geçirilmiş hastalıklara bağlı oluşan skar zemininde de gelişebilmektedir.

Bronkoalveoler alt tipinde pulmoner konsolidasyonu taklit eden birbiriyle birleşen küçük küçük kitleler oluşur. Tümörler, bronş ve alveoller boyunca ilerler. Çok iyi diferansiye tümörlerdir ve anaplazi çok azdır(16).

Adenokarsinom, 1980'li yılların ortalarında hem kadınlarda hem de erkeklerde skuamoz hücreli karsinomu geçerek en sık görülen alt grup haline gelmiştir.

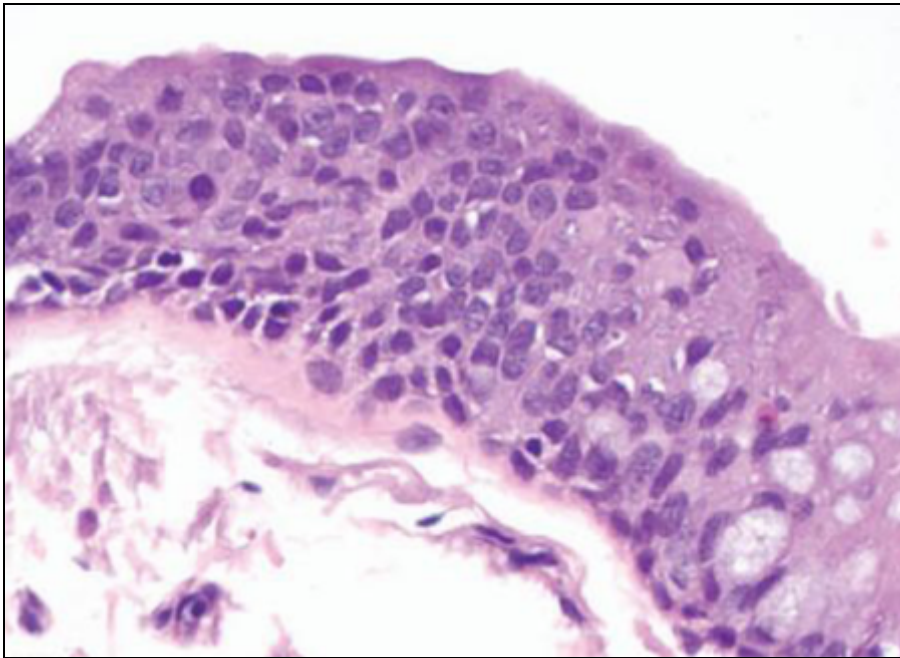


Şekil 1: Adenokarsinom: A: Asiner tip, B: Bronkoalveoler C: Papiller D: Solid

Adenokarsinom, 1950'lerden bu yana kadınlarda en sık görülen alt tip iken 1990'larda erkeklerde en sık görülen alt tip olmaya başlamıştır(3). Skuamoz hücreli ve küçük hücreli karsinomun sıklığının azalırken adenokarsinom sıklığının yükselmesini açıklamak için pek çok teori öne sürülmüştür. 1950'lerden sonra filtre sigara kullanımının yaygınlaşmasıyla akciğerin periferinde küçük karsinogenezler oluşmasına katkıda bulunmuştur. Düşük nikotini tamamlamak için içe çekilen duman daha derin çekilmiş ve sigara daha uzun süre içilmiştir. Ayrıca, bu sigaralarda daha yüksek nitrat içeriği mevcuttur ki, laboratuvar hayvanlarında nitratın adenokarsinomla ilişkisi gösterilmiştir(3).

2.3.b. Skuamoz Hücreli Karsinom:

KHDAK'lerin %25-30'unu oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Bronş ağacının merkezinden çıkma eğilimindedir. Bu nedenle bronşu tıkayarak daha erken dönemde belirti vererek tanının daha erken aşamada olmasına olanak verir. Bölgesel lenf nodlarına kolay yayılır, fakat uzak metastaz yapma eğilimi diğer histolojik tiplere göre daha geç olur. Dolayısıyla prognozu daha iyidir. Bronş epitelinde yıllar önce başlayan karsinogenezi takiben oluşan insitudan birkaç yıl sonra ortaya çıkar.



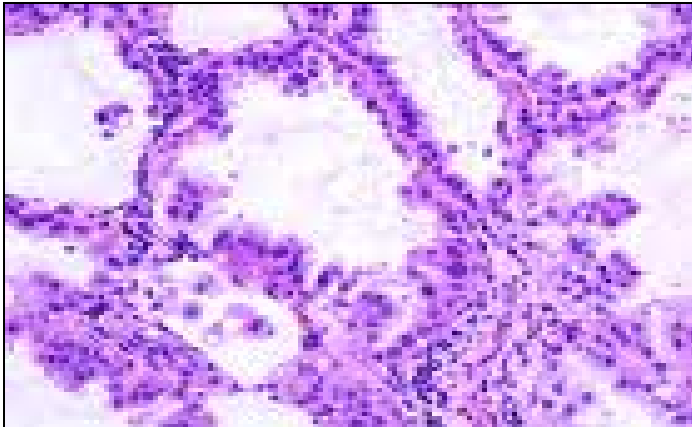
Şekil 2: Skuamoz Hücreli Karsinom:

Bu nedenle daha klinik ve radyolojik belirti vermeden balgamda ve bronş yıkama materyalinde tümör hücrelerine rastlanabilir. Histolojik olarak bu tümörler, iyi diferansiye tip (keratin incilerinden oluşur) ve indiferansiye tip (minimal skuamoz özelliği vardır) arasında çeşitlilik gösterir. (Şekil 2) Orta ve iyi diferansiye tipte doğrudan yayılım ve lenfatik metastaz sık görülmekteyken az diferansiye tipin uzak metastaz yapma eğilimi daha fazladır(16).

2.3.c. Büyük Hücreli Karsinom: KHDAK'lerin %10-15'ini oluşturur. Farklılaşma göstermeyen, herhangi bir sınıflamaya giremeyecek kadar indiferansiye hücrelerden oluşur. Bu hücreler çoğunlukla anaplastiktir ve nükleusları veziküler olup oldukça büyüktür. Kötü prognozlu olup erken dönemde uzak metastaz yapma eğilimindedirler(16).

2.3.d. Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu:

Tüm akciğer kanserlerinin %20'sini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Santral yerleşim gösteren bu tümörlerin histolojik görüntüsünde küçük, yuvarlak lenfosit benzeri, dar stoplazmalı, hiperkromatik çekirdekli çok mitoz gösteren hücrelerden oluşur (Şekil 3). Mediastinal lenf nodlarını erken fazda tutar. Submukozal damarlara penetrasyon sık görülür. Akciğerin nöroendokrin hücrelerinden köken alan bu tümörler çeşitli hormonlar salgılar (nöron spesifik enolaz, adrenokortikotropik hormon, kalsitonin) ve çeşitli paraneoplastik sendromlarla sıkça birlikte görülür(16).



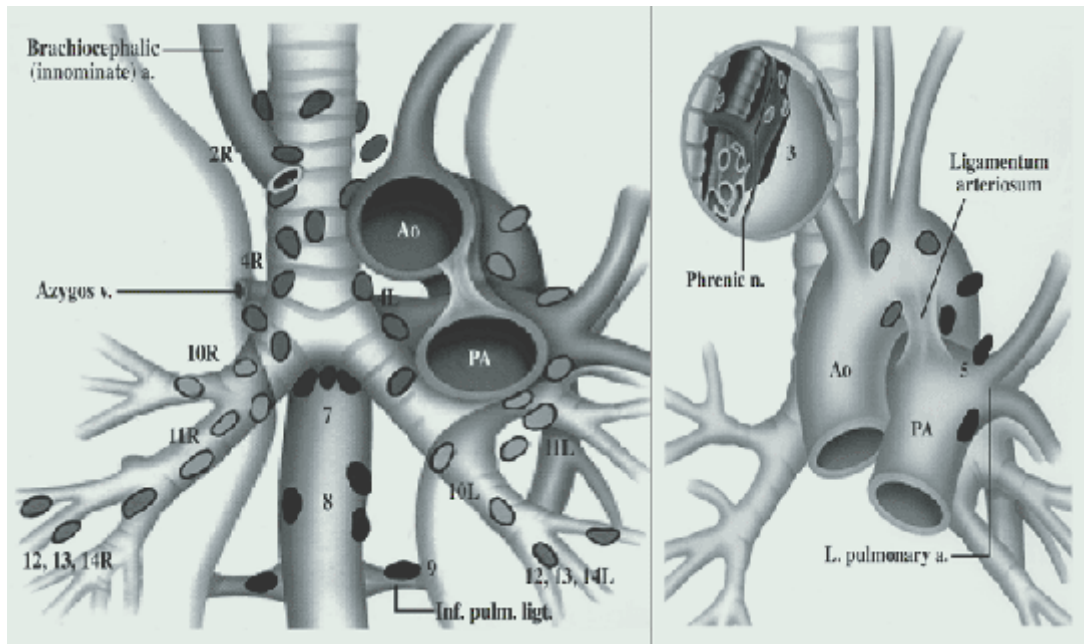
Şekil 3: Küçük hücreli akciğer karsinomu

2.4. YAYILIM ŞEKLİ VE SEYRİ:

Akciğer kanseri, üç yolla yayılır; lokal (toraks içi), bölgesel (lenfatik), uzak (hematojen). Prognozun belirlenmesinde bu üç yayılım şeklinden ziyade histolojik tipin önemi büyüktür. Örneğin, indiferansiye KHAK'de uzak metastaz eğilimi, KHAK'ye göre daha yüksektir. Bununla birlikte KHDAK alt tiplerinden adenokarsinomda diğer alt tiplere göre uzak metastaz yapma eğilimi daha yüksektir. Mediastinal yayılım, operasyon materyallerinde yaklaşık %40-50 oranında görülür(3).

Akciğerin lenf nodu bölgeleri; yüksek mediastinal (1), üst paratrakeal (2), prevasküler ve retrotakeal (3), alt paratrakeal (4), subaortik (5), paraaortik (6), subkarinal (7), paraözefagial (8), pulmoner ligament (9), hiler (10), interlobar (11), lobar (12), segmental (13) ve subsegmental (14) olarak sınıflandırılmıştır.(Şekil 4)

Sağ lob yerleşimli tümörlerde en sık tutulan lenf nodu alt paratrakeal ve ikinci sıklıkla subkarinal alandır. Sol üst lob lezyonları, subaortik ve ardından da subkarinal bölgeye yayılır (3). Skip metastazlar, adenokarsinomlarda sıktır. Supraklavikuler nodal yayılım görülme sıklığı %2 - 37 arasında değişir. Bu nodlara metastaz, özellikle aynı taraf üst lobtan vey superior mediastinal metastazlardan olur.



Şekil 4: Akciğerde Lenf Nodu İstasyonları (3)

Akciğer kanserinde hematojen yayılım da sıklıkla rapor edilmektedir. Histolojik alt tipe göre metastaz bölgeleri ve sıklıkları Tablo 4’de gösterilmiştir

Tablo 4: Histolojik Tipe Göre Metastaz Yerleri (otopside) (3)

Metastaz Yeri	Skvamöz Hücreli Karsinom(%)	Adenokarsinom (%)	Büyük Hücreli Karsinom(%)	KHAK (%)
Lenf nodu	52	42	74	83
Karaciğer	21	45	36	62
Adrenal bezler	27,4	42,9	40	35
Kemik	21	39	28	37
Beyin	15	37	22	40
Böbrek	13	18	13,5	14,5
Pankreas	3,5	1,65	12	22
Akciğer	10	12	6	5
Plevra	5	1,65	12,5	9

2.5. EVRELEME

TNM sınıflaması, günümüzde malign tümörlerin sınıflandırılmasında en sık kullanılan sistemdir. İlk defa 1944 yılında Pierre Denoix tarafından ortaya atılmıştır. 1966’da International Union Against Cancer (IUCC) tarafından akciğer kanserinde TNM sınıflaması önerilmiştir(17).

1973’te The American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yeniden düzenlenmiştir. 1986, 1997 ve son olarak 2010’da yeniden düzenlenerek son halini almıştır.

1997 yılındaki(6. baskı) haline göre TNM evrelemesi: (17)

Primer Tümör (T)

TX: Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin saptanamaması, radyolojik veya bronkoskopik olarak tümörün gösterilememesi

T0: Primer tümör belirtisi yok

Tis: Karsinoma in situ

T1: Tümörün en geniş çapı 3 cm ve 3 cm'den küçük, akciğer ve visceral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör.

T2: Aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip tümör:

-En geniş çapı 3cm'den büyük

-Ana bronşa inaze, ancak karınaya 2cm ve 2cm'den daha uzak.

-Visseral plevra invazyonu

-Atelektazi ya da obstruktif pnömoni hiler bölgeye ulaşmış, ancak tüm akciğeri kaplamamış

T3: Herhangi büyüklükteki bir tümörün göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil) , diyafragma, mediastinal plevra, parietal perikard gibi yapılardan herhangi birine doğrudan invazyonu veya karınaya 2cm'den daha yakın, ancak karınayı tutmayan ana bronştaki tümör ve tüm akciğeri kaplayan atelektezi/ obstruktif pnömoni ile birlikte olan tümör.

T4: Herhangi bir büyüklükteki tümörün mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebral kolon, karına gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi veya malign plevral veya perikardial sıvı ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda satellit tümör noül veya nodülleri

Bölgesel Lenf Nodu (N):

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

N1: Aynı taraf peribronşial ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün doğrudan yayılması ile intrapulmoner lenf bezlerinin tutulması.

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

N3: Karşı taraf medistinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı

Uzak Metastaz (M):

Mx: Uzak mnetastaz varlığının değerlendirilememesi

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var veya farklı lobda nodül var.

TNM durumuna göre hastaların progozları da göz önüne alınarak tedaviyi planlamasında bir ortak dil oluşturabilmek adına akciğer kanseri de diğer kanser türleri gibi evrelere ayrılmıştır. Aşağıdaki Tablo 5'te, AJCC'nin 6. baskısına göre tanımlanan TNM'ye göre evreler gösterilmiştir.

Tablo 5: AJCC'ye Göre Evreleme (2002) (17)

EVRE	TNM		
0	Karsinoma in situ		
IA	T1N0M0		
IB	T2N0M0		
IIA	T1N1M0		
IIB	T2N1M0	T3N0M0	
IIIA	T3N1M0 T2N2M0	T1N2M0 T3N2M0	
IIIB	T4N0M0 T1N3M0 T4N3M0	T4N1M0 T2N3M0	T4N2M0 T3N3M0
IV	Herhangi T ve N, M1		

2010'da yeniden düzenlenen TNM evrelemesinin 7. baskısında 6. baskıya göre bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu değişiklikler, aşağıdaki Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: AJCC 7. baskıya göre evrelemede yapılan değişiklikler (18)

Değişen Özellik	Yapılan Değişiklik
T1 iki alt gruba ayrılmış	T1a: 2 ve 2cm'den küçük tümör T1b: Tümör 2-3cm arasında (3cm dahil)
T2 iki alt gruba ayrılmış	T2a: Tümör 3-5 cm arasında (5cm dahil) T2b: Tümör 5-7 cm arasında
T2 tümör 7cm'den büyük ise	T3'e dahil edilmiş.
Aynı lobda tümör nodülü olması	T4'ken T3'e dahil edilmiş.
Farklı lobda tümör nodülleri olması	M1'ken T4'e dahil edilmiş.
Plevral, perikardiyal effüzyon olması	T4'ken M1a'ya dahil edilmiş.
M1 iki alt gruba ayrılmış	M1a: Plevral perikardiyal effüzyon Karşı akciğerde nodüller M1b: Uzak metastaz varlığı

2.6. KHDAK'DE PROGNOSTİK FAKTÖRLER:

Prognostik faktörler, hastanın tedaviye yanıtı ve sağkalımını etkileyen faktörler olarak tanımlanabilir. Akciğer kanserinde, hastaya, tümöre ve tedaviye özgü değişiklikler olarak üçe ayrılır. Stanley (17), inopere akciğer kanserli yaklaşık 5000 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 77 adet prognostik faktör belirlemiştir.

Sağkalım üzerine etkili olan hastaya özgü değişikliklerden en önemli üçü; performans durumu (Karnofsky Performans Status), evre ve kilo kaybıdır. Serum laktat dehidrogenaz seviyesindeki yükseklik, beyaz kan hücrelerinin ve nötrofillerin sayısının azalması da prognozu etkileyen biyokimyasal parametrelerdendir(19).

Genellikle, skuamoz hücreli karsinomun prognozunun iyi olduğuna inanılır. Skuamoz hücreli karsinomu, adenokarsinom ve indiferansiye büyük hücreli karsinom izler. Son yıllarda, moleküler prognostik faktörler de önemini arttırmaktadır.

KHDAK İçin Negatif (Olumsuz) Prognostik Faktörler;(9)

1. K-ras onkojenindeki mutasyon,
2. p53 gibi tümör baskılayıcı genlerdeki delesyonlar,
3. NCAM(nöral hücre adezyon molekülü) salınımı,
4. Nöron spesifik enolazın serum değerlerinin yükselmesi, ErbB ailesindeki genlerin aşırı salınımı (ErbB1: epidermal büyüme faktörü reseptörü, ErbB2: Her2/neu),
5. Proliferasyon belirteçlerin artışı (Ki-67, siklin D1, P16 kaybı, siklin E, siklin B1)
6. Angiogenez belirteçlerinin artışı (mikrodamar yoğunluğu, vasküler endotelial büyüme faktör reseptörleri, matriks metalloproteinleri)
7. Apoptotik belirteçlerin azalması (apoptotik index, fass hücre yüzey reseptörleri, kaspas 3)
8. Tümör hacmi
9. Lenf nodu bölgesinin sayısı
10. Lenf nodu dışına yayılım
11. Histoloji
12. Derece

2.7. YENİ GELİŞTİRİLEN PROGNOSTİK VE TANIMLAYICI FAKTÖRLER

Son yıllarda yapılan çalışmalarla tüm kanserlerde olduğu gibi akciğer kanserinde de daha etkin bir tedavi yapabilmek ve uygulanacak tedaviye alınacak yanıtı öngörerek hastaya özel tedaviler düzenleyebilmek için çeşitli tanımlayıcı ve prognostik faktörler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Burada bunlardan birkaç tanesine değinilecektir.

2.7.a.ERCC1:Eksizyon Onarımı Çapraz Tamamlama 1 Proteini

ERCC1, DNA onarım mekanizmalarında biri olan nükleotit eksizyon onarımında görevli bir proteindir. DNA'nın moleküler bütünlüğünde çeşitli faktörlerin etkisiyle oluşan değişiklikler; "DNA Hasarı " olarak tanımlanmaktadır(20). DNA hasarı sonrasında hücre, onarım yollarına girer veya bununla başa çıkamayarak programlanmış hücre ölümüne (apoptozis) girer.

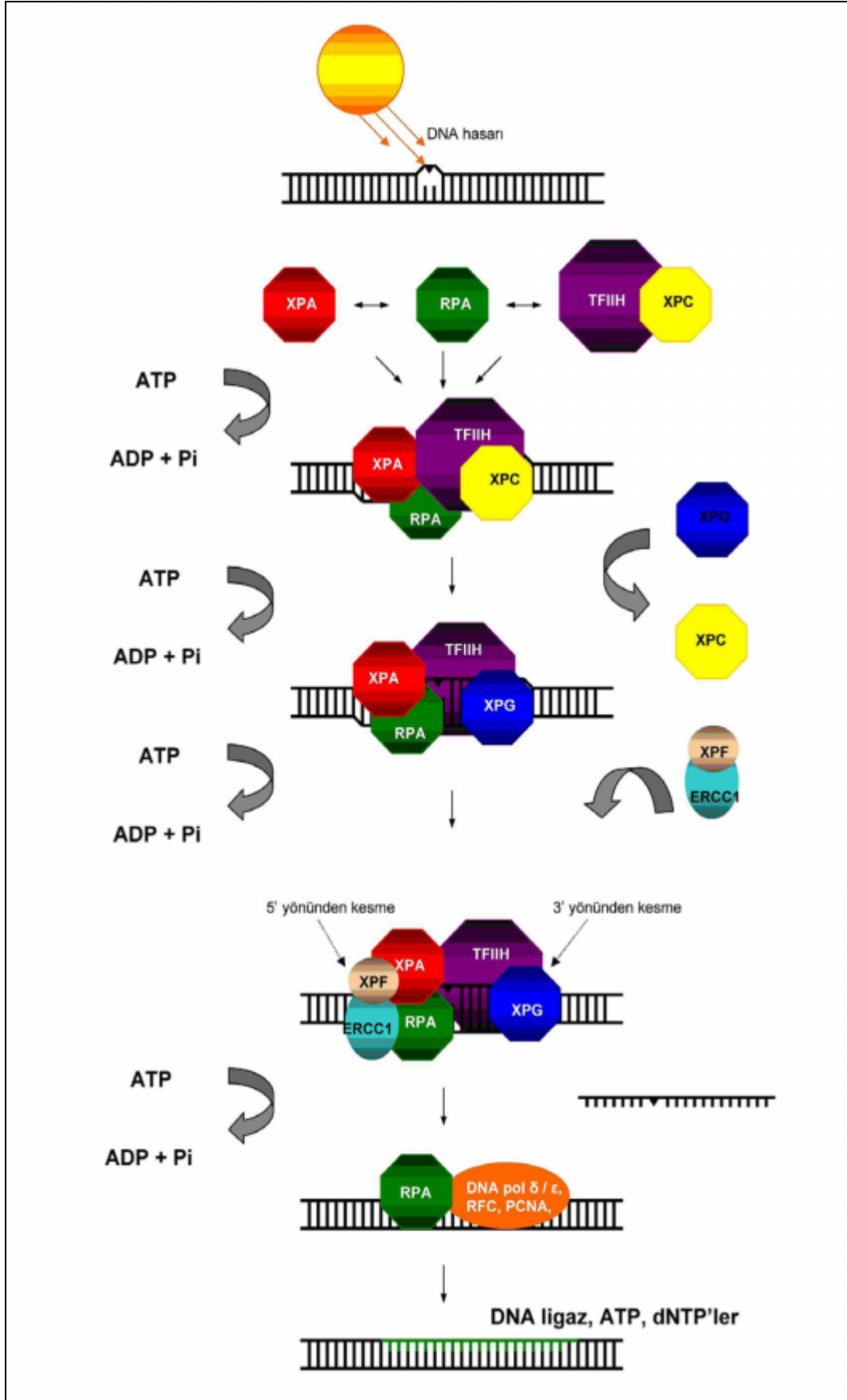
DNA'nın kendini onarabilmesi için çeşitli onarı mekanizmaları vardır (21)

- 1) Doğrudan DNA onarımı:
- 2) NER(nükleotit eksizyon onarımı) ve BER(baz eksizyon onarımı)
- 3) Rekombinasyonel onarım ve çift zincir kırığı onarımı
- 4) Çapraz bağlarım onarımı
- 5) Yanlış eşleşim onarımı

Nükleotit eksizyon onarımı, DNA'daki hasarlı bazın nükleotit parçaları olarak çıkarılması ve boşalan bölgenin uygun bazlarla doldurulmasının ardından oluşan çentiğin ligasyonla kapatılması olarak tanımlanabilir. Bu onarım sırasında çeşitli proteinler işlev görmektedir(22). Bunlar, kseroderma pigmentozum grup A proteini (XPA), Replikasyon proteini A (RPA), kseroderma pigmentozum grup C proteini (XPC), transkripsiyon faktörü IIH (TPIIH), kseroderma pigmentozum grup D proteini (XPD), kseroderma pidmantozum grup F proteini (Excision Repair Cross-Complementing Rodent Repair Deficiency, complemantation group 1 [ERCC1] proteini ile kompleks halde XPF.ERCC1) olarak tanımlanmıştır. Hasarlı DNA, XPA, RPA ve TPIIH ile kompleks halde bulunan XPC proteinleri ile tanınır. Bunlar, hasarlı olduğu düşünülen bölgede dörtlü kapalı kompleks oluşturur. Eğer tahmin edilen hasar

gerçekte yoksa helikaz özelliğine sahip olan XPB ve XPD proteinleri yardımıyla TFIIH, bu bölgeden ayrılır. Fakat DNA hasarlıysa XPB ve XPD, ATP hidrolizi ile DNA'daki hasarlı bölgedeki 20-25 nükleotitlik kısmı çözerek burada onarım kabarcığı oluşturur. XPC'nin buradan ayrılmasıyla onarım kompleksine XPG proteini katılır. XPF.ERCC1 proteini de eklenir ve bu protein yardımıyla öncelikle 3' yönündeki 6.(+/- 3) fosfodiester bağından XPG, sonra da 5' yönündeki 12. (+/- 5) fosfodiester bağından kesme işlemi gerçekleşir. Oluşan 24-32 nükleotidlik oligomer iki yönlü olarak kesilerek bölgeden ayrılır. Oluşan boşluk, replikasyon proteini olan Replikasyon Protein C (RPC), Prolifere Hücre Nükleer Antijen (PCNA) ve DNA polimeraz ile doldurulur. Ardından, ligaz 1 ile ligasyon gerçekleşir. (Şekil 5)

Bilindiği gibi, platin grubu ilaçların yaptığı hasarlar NER ile onarılmaktadır. NER ile bu ilaç grubuna direnç gelişimi arasında bir ilişki olduğu düşünülmekte ve buna yönelik çalışmalar yapılmaktadır. XPA, XPD, ERCC1 ve mRNA salınımı ile platin duyarlılığı arasında ilişki olduğu görülmektedir. KHDAK'lerde cisplatine dirençli olan gruplarda ERCC1 mRNA'sının daha fazla miktarda üretildiği, sağkalımın daha düşük olduğu görülmüştür(23,24). Ayrıca, yapılan çalışmalarda, tek başına ERCC1 yüksekliğinin tek başına iyi prognostik değer olduğu gösterilmektedir.



Şekil 5: Nükleotid Eksizyon Onarımı Aşamaları(22)

2.7.b. RRM1: Ribonükleotit Redüktaz M1

Ribonükleotit redüktaz, DNA sentezi ile ilgili anahtar enzimlerden biridir. Ribonükleotitlere karşılık gelen deoksiribonükleotitlerin sentezini katalizler. DNA sentezi ve onarımı için Ribonükleotit 5' difosfotazdan deoksiribonükleotit 5' difosfotaza indirgenmede görevlidir. M1 ve M2 alt gruplarından oluşur, S fazında sentezlenir ve tümör proliferasyonu, invazyonu ve metastazında önemli rol oynar(25). Ribonükleotit redüktaz, yalnızca hasarlı bölgenin çıkarılmasıyla oluşan boşluğu dolduran deoksiribonükleotitlerin sentezini değil aynı zamanda artan RRM1/p53R2 DNA hasarı onarım kompleksi aktivasyonu boyunca DNA onarım etkinliğini de sağlar. Enzim, kromozom 11p15.5 bölgesinde yerleşmiştir. Bu bölge, LOH11A olarak da adlandırılır ve akciğer kanserlerinin %75'inde kayıptır. M1 alt grubu, reaksiyona giren maddeye özgüllüğünü ve ana enzim aktivitesini düzenler. M2 alt grubu ise reaksiyona giren maddenin dönüşümü için katalitik bölge yanıtını taşır.

Yapılan çalışmalarda, fare fibroblastlarında RRM1 transgen ekspresyonundaki artış ile metastaz olasılığında artış olduğu görülmüştür. RRM1'in seviyesinin yüksek olması, gemcitabin bazlı kemoterapilere dirençle ilişkili bulunmuştur. Artan RRM1 düzeyi ile ilişki, gemcitabine dirençli hücre serilerinde, kolon adenokarsinomlarında ve son zamanlarda da KHDAK'de araştırılmaktadır(26). Yapılan çalışmalarda, RRM1 gen ekspresyonunun artması, KHDAK'de kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur(27). Yapılan çalışmalarda, ERCC1 ve RRM1 durumu çeşitli yöntemlerle saptanmaktadır. Bu muleküllerin seviyesinin tedaviye yanıt ve sağkalımla ilişkisi pek çok kanserde araştırılmaktadır. Tablo 7,8 ve 9'da kısaca bu çalışmalar gösterilmektedir.

Tablo 7: Opere ve Cisplatin Temelli Kemoterapi alan KHDAK'li olgularda ERCC1 durumunun Sağkalım ve Yanıtla ilişkisi

Çalışma	ERCC1	Sayı	Yanıt oranı	Genel sağkalım (ortanca)
Olaussen ve ark. (28)	ERCC1+(KT+) ERCC1- (KT+) ERCC1+(KT-) ERCC1- (KT-)	761	İlişkisiz	50 ay 56 ay (p: 0,009) 55 ay 42 ay (p: 0,009)
Azuma ve ark. (29)	ERCC1+ ERCC1-	67	%28 %29	11 ay 18,3 ay (p: 0,0006)
Hwang ve ark. (30)	ERCC1+ ERCC1-	71	İlişkisiz	20,5 ay 65,1 ay (p:0,001)
Fuji ve ark (31)	ERCC1+ ERCC1-	15	%42,9 KY, %100 KY (p: 0,013)	17,4 ay 19,9 ay (p: 0,52)
Kondo ve ark.(32)	ERCC1yüksek ERCC1 düşük	86	İlişkisiz	%66,2 %42,7 (p:0,53)
Li ve ark. (33)	ERCC1yüksek ERCC1 düşük	46	İlişkisiz	24,5 ay 41,5 ay (p: 0,007)
Kang ve ark. (34)	ERCC1yüksek ERCC1 düşük	82	İlişkisiz	%64,4* %44,1 (p: 0,015)

Tablo 8: İleri evre KHDAK'li olgularda ERCC1 durumunun Sağkalım ve Yanıtla ilişkisi

Çalışma	ERCC1	Sayı	Yanıt oranı	Genel sağkalım (ortanca)
Booton ve ark. (35)	ERCC1 yüksek ERCC1 düşük	66	%36 %28 (p: 0,79)	18,8 ay 10,9 ay (p: 0,801)
Lord ve ark. (24)	ERCC1yüksek ERCC1 düşük	56	%36,4 %52 (p: 0,38)	5,1 ay 15,4 ay (p: 0,005)
Ceppi ve ark. (36)	ERCC1yüksek ERCC1 düşük	61	İlişkisiz	10,9 ay 17,3 ay (p: 0,0032)
Azuma ve ark. (37)	ERCC1+ ERCC1-	34	%37,5 %83 (p:0,012)	50,5 hafta 171 hafta (p: 0,208)
Simon ve ark. (38)	ERCC1 yüksek ERCC1 düşük	85	İlişkisiz	İlişkisiz
Hyun Woo Lee ve ark. (39)	ERCC1 yüksek ERCC1 düşük	50	%36 %32 p: 0,78	8 ay 11 ay (p: 0,002)
Reynolds ve ark. (40)	ERCC1 yüksek: ERCC1 düşük:	180	1>2 P: 0,005	İlişkisiz

Tablo 9: KHDAK Dışındaki Kanserlerde ERCC1 ile ilgili çalışmalar

Çalışma	Hastalık	Sayı	ERCC1	Yanıt oranı	Genel sağkalım (ortanca)
Smith ve ark. (41)	Over kanseri	178	ERCC1yüksek ERCC1 düşük	%37,5 %32	40 ay 60 ay (p: 0,049)
Darcy ve ark.(42)	Over kanseri	170	ERCC1+ ERCC1-	Fark yok	Fark yok
Kvon ve ark.(43)	Mide kanseri	64	ERCC1+ ERCC1-	%31,1 %57,9 (P:0,0211)	14,3 ay 30 ay (p: 0,039)
Shirota ve ark.(44)	Kolorektal karsinom	50	ERCC1yüksek ERCC1 düşük	Fark yok	1,9 ay 10,2 ay (p<0,001)
Lee ve ark. (45)	Nazofarinks karsinomu	41	ERCC1yüksek ERCC1 düşük	%19 %15 p: 0,215	%39 %73* (p: 0,029)
Shao ve ark.(46)	Meme karsinomu	54	ERCC1+ ERCC1-	İlişkısiz	İlişkısiz

*:5 yıllık sağkalım oranı

2.7.c. VEGF: Vaskuler Endotelial Büyüme Faktörü:

Bir tümör hücresinin metastaz yapabilmesi için; damar sistemine girmesi, dolaşımda canlı kalabilmesi, hedef organın mikrodamarlarında duraklayabilmesi ve anjiogenezi uyarması gerekmektedir. Tümör hücresi damarlanmışken metastaz yaparsa, saptanabilir tümör oluşturma ihtimali daha fazladır. Klinik veriler, metastaz eğiliminin anjiogenezin şiddetine bağlı olduğunu göstermektedir. Tümör hücrelerinden salınan VEGF gibi anjiogenik maddelerin endotel hücrelerinden ekstrasellüler matriksi eritebilme yeteneği olan proteaz, plazminojen aktivatörleri ve kollajenazların yapımını arttırarak invazyon ve metastazı kolaylaştırdığı gösterilmiştir(47).

VEGF, endotelial hücre büyümesinde rol oynayan anjiogenik bir faktördür. Damar geçirgenliğini arttırır ve endotele özgü mitojenik faktör olarak etki gösterir. Endotel hücresinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiasyonuna yol açar (48). Ayrıca, endotelial öncü hücrelerin periferik dolaşıma geçmesinde de önemli rol oynar.

Solid tümörlerin büyümesinin anjiogeneze bağımlı oldukları, bu nedenle VEGF salgıladıkları bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, hem tümör hücrelerinde VEGF'ye

ait mRNA'ların arttığı, hem de tümöre komşu endotel hücrelerinde VEGF reseptörlerine ait mRNA'larının arttığı gösterilmiştir. Böylece tümör anjiyogenezi, tümör büyümesi ve kan yoluyla yayılmasında VEGF'nin önemli rolü olduğu belirlenmiştir(49). VEGF ekspresyonu KHDAK hastalarının %50-95'inde bildirilmiştir(50).

Yapılan çalışmalarda, VEGF yüksekliği, KHDAK'de kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.(51).

2.7.d: MMP7: Matriks Metalloproteinaz 7:

Normal koşullarda hasarlanmış matriksi parçalayarak normal doku onarım dengesini sağlayan MMP'ler, patolojik süreçlerde artan üretim ve aktiviteleri uygun olmayan onarım mekanizmaları ile doku hasarı ve yeniden yapılanmaya neden olur. Makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar ve yapısal hücreler tarafından sentezlenen MMP'ler protein zincirlerinin peptid bağlarını kırarak etki gösterir. Bunlardan MMP-2 (jelatinaz A), MMP-7 (matrilysin), MMP-9 (jelatinaz B) ve MMP-12 (makrofaj metalloelastaz) ekstraselüler matriksin önemli bir bileşeni olan kollajen tip 4'ü parçalama yeteneğine sahiptir(52).

MMP7 inhibisyonunun akciğer kanserinde invazyonu azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır(52). Ayrıca, KHDAK'de MMP7 negatif tümörlerin pozitif tümörlere göre sağkalımının daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(53).

2.8. KHDAK'DE TANI VE TEDAVİ

KHDAK tanısında öksürük, nefes darlığı, ağrı gibi belirtilerle doktora başvuran hastada radyolojik olarak ilk istenecek tetkik direkt akciğer grafisidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme, evreleme ve tanıda en etkin yöntemlerden biridir. Son yıllarda pozitron emüsyon tomografi BT (PET BT) KHDAK tanısında ve evrelemede standart haline gelmiştir.

Radyolojik olarak tanı koyulan hastalardan bronkoskopik biyopsi veya trans torasik ince iğne aspirasyon biyopsisi ile histopatolojik tanı koyulur.

Evrelemesi ve histopatolojisi tanımlanan olgular evrelerine göre tedavi edilir.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (54) verilerinde, evreye göre tedavi seçenekleri aşağıdaki gibidir:

Evre 1A: Öncelikli tedavi, yaşı ve genel durumu uygunsa operasyondur. Operasyon sonrasında cerrahi sınır negatif ise izleme alınır, pozitif ise yeniden opere edilir veya risk durumuna göre radyoterapi/kemoradyoterapi uygulanır.

Evre 1B: Öncelikli tedavi, yaşı ve genel durumu uygunsa operasyondur. Operasyon sonrasında cerrahi sınır negatif ise izleme alınır veya riskleri yüksekse (tümör 4cm'den büyük vb.) kemoradyoterapi uygulanır. Eğer cerrahi sınır pozitifse yeniden opere edilir ve kemoterapi uygulanır veya kemoradyoterapi ve ardından kemoterapi verilir.

Evre 2: Öncelikli tedavi, yaşı ve genel durumu uygunsa operasyondur. Operasyondan sonra cerrahi sınır negatifse ve ilave risk faktörleri yoksa (yetersiz mediastinal lenf nodu diseksiyonu, ektrakapsüler yayılım, çok sayıda pozitif hiler lenf nodu, yakın cerrahi sınır) kemoterapi verilir. Cerrahi sınır negatif; ama ilave risk faktörleri mevcutsa kemoterapi veya kemoradyoterapi, ardından kemoterapi uygulanır. Eğer cerrahi sınır pozitifse yeniden opere edilir ve kemoterapi uygulanır veya kemoradyoterapi ve ardından kemoterapi verilir.

Evre 3A: Opere edilebiliyorsa ve operasyondan sonra cerrahi sınır negatif ise adjuvan kemoterapi ve ardından radyoterapi uygulanır. Eğer cerrahi sınır pozitifse kemoradyoterapi ve ardından kemoterapi ilave edilir.

Başlangıçta mediastinal büyük lenf bezleri varsa ve operasyona uygun değilse küratif kemoradyoterapi ve adjuvan kemoterapi uygulanır.

Bazı tümörlerde (superior sulcus tümörleri gibi) operasyon öncesi neoadjuvan kemoterapi/kemoradyoterapi uygulanabilir, ardından operasyona alınabilir.

Evre 3B: Risk durumuna göre kemoradyoterapi ve adjuvan kemoterapi veya indüksiyon kemoterapisi sonrasında kemoradyoterapi uygulanabilir.

2.9. KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR

Platin: Ağır metal alkilleyicisidir. DNA, RNA ve proteinlere kovalent bağlanır. DNA'ya bağlanıp DNA zincirinde veya zincirler arasında çift bağ oluşturarak etki eden bu grup ilaçlar, cisplatin, carboplatin ve oksaloplatin'den oluşur.

Gemsitabin: (2 deoksi 2'2'-diflurositidin monohidroklorid) Antimetabolit ilaçlardandır. Primidin nükleozit antimetabolitidir. Bu grup ilaçlar, hücre büyümesi ve sentezi için gerekli enzimlerin yapısal analogudur veya bu moleküllerin sentezi için gerekli enzimlerin sentezini engellerler, iflurodeoksitidin yapısındadır. Yalancı metabolit olarak DNA yapısına girerek sentezi bozar. Aynı zamanda ribonükleotit redüktaz ve timidin kinaz enzimlerini inhibe ederek DNA onarımını da engeller. Hücre döngüsünün S fazına özgül bir ilaçtır.

Taksanlar: Paklitaksel ve yarı sentetik türevi olan dosetakselde oluşur. Hücrede mikrotübüllerin toplanmasını arttırarak ve depolarizasyonu önleyerek stabil mikrotübül toplulukları oluşturarak etki eder. Sonuçta tübülün-mikrotübül dengesi bozulur ve sitotoksik etki ortaya çıkar.

Vinka Alkaloidleri: Vinkristin, vinblastin, nindesin ve vinorelbin'den oluşur. Metafazda mikrotübüllerden oluşan mitoz içciklerinin oluşumunu önleyerek hücre bölünmesini metafazda durdururlar. DNA sentezi ve yapısını bozmazlar.

Etoposid: DNA ve topoizomeraz enzimi ile tersiyer kompleks oluşturup DNA zincir kırıklarına yol açar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA ÖZELLİKLERİ

Bu çalışmada, Ocak 2000 ile Aralık 2008 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Hastanesi'nde küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile eş zamanlı kemoradyoterapi alan veya ardışık olarak kemoterapi ve radyoterapi alan olgular değerlendirilmiştir. Olguların EÜTF Radyasyon Onkolojisi AD'deki arşiv kayıtları geriye dönük olarak incelenmiş ve bu tedavileri alan 261 olgunun içinden, patoloji preparatları yeniden değerlendirilmeye uygun 104 olgu seçilmiş ve bu olgulardan İHK yapılabilen 76 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Olgular, sistemik fizik muayene, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), batin BT, kemik sintigrafisi ve kranyal MR çekilerek TNM sistemiyle evrelendirilmiştir. 2006 yılından sonra başvuran olguların evrelemesinde ise PET BT (pozitron emulsiyon tomografi+bilgisayarlı tomografi) kullanıldı. Hastaların genel durumu, Karnofsky Performans Statusu (KPS) 'na göre değerlendirilmiştir.

Tablo 10: Hasta özellikleri

HASTA ÖZELLİĞİ	N (Sayı)	%
Ortanca yaş	58 (40-78)	
Cinsiyet (kadın/erkek)	3 / 73	3,9 / 96,1
KPS	90 (70-100)	
70	3	3,9
80	7	9,2
90	40	52,6
100	26	34,2
Histoloji		
Skvamoz hücreli karsinom	40	52,6
KHDAK ve diğerleri	26	34,2
Adenokarsinom	9	11,8
Büyük Hücreli Karsinom	1	1,3
Sigara içiciliği	76	100
Paket yılı	40 (15-80)	

Çalışmaya dahil edilen olgular, 2-4 kür indüksiyon kemoterapisinin ardından kemoradyoterapi alanlar ile haftalık veya 21 günde bir kemoterapi ile eş zamanlı radyoterapi alanlar şeklinde gruplandırılmıştır. Tevdavi protokollerinde uygulanan şemalar ve özellikleri bölüm 3.3'te gösterilmektedir.

Tablo 11: Hasta Özellikleri

Özellik	N (sayı)	% (yüzde)
T Evresi		
T2	6	7,9
T3	7	9,2
T4	63	82,9
N Evresi		
N0	16	21,1
N1	8	10,5
N2	42	55,3
N3	10	13,2
Evre		
EVRE 3A	11	14,5
EVRE 3B	65	85,5
Tümör çapı (ortanca)	1-10cm(5cm)	
≤5cm	29	36,8
>5cm	26	34,2
Tedavi protokolü		
İndüksiyon KT+RT	46	60,5
Kemoradyoterapi	43	56,6
Histoloji		
Skuamoz hücreli	40	52,6
Adenokarsinom	9	11,8
Diğer	27	35,5

3.2. RADYOTERAPİ TEKNİĞİ VE DOZU

Radyoterapi planlaması, 2000-2004 yılları arasında konvansiyonel simulatör, 2004 yılından sonra BT simulatör kullanılarak yapılmıştır. Tüm olguların prrimer tümör ve lenfatiklere 2Gy fraksiyon dozuyla 44Gy uygulandıktan sonra medulla spinalis korunmuş, boost dozu, tolerans dozları göz önüne alınarak 66-74Gy arasında uygulanmıştır

3.3. KEMOTERAPİ ŞEMALARI (Tablo 12)

Tablo 12:

	KT ŞEMALARI
İndüksiyon KT	Platin grubu+dosetaksel Platin grubu+gemsitabin Platin grubu+vinorelbin
Eş Zamanlı KT	Platin grubu+dosetaksel Platin grubu+gemsitabin Platin grubu+vinorelbin Carboplatin+paklitaksel

İndüksiyon Kemoterapisinde Kullanılan Şemalar:

1-Platin Grubu Ve Dosetaksel

75 mg/m² Sisplatin veya 6 AUC Karboplatin ile 75 mg/m² Dosetaksel D₁₋₂₂

2- Platin Grubu Ve Gemcitabin

80 mg/m² Sisplatin veya 6AUC Karboplatin D1, 1000 mg/m² Gemcitabin D1-8

28 günde bir 2-4 kür

3-Platin Grubu Ve Vinorelbin / Navelbine

80 mg/m² Sisplatin veya 6AUC Karboplatin D1, 30 mg/m² Vinorelbine D1-8 21

günde bir 2 kür

Eş Zamanlı Kemoterapide Kullanılan Şemalar:

1-Platin Grubu Ve Dosetaksel

20 mg/m² Sisplatin veya 2AUC Karboplatin ve 20 mg/m² Dosetaksel haftada bir

2- Platin Grubu Ve Gemcitabin

80 mg/m² Sisplatin veya 6AUC Karboplatin D1, 600 mg/m² Gemcitabin D1-8 28 günde

3-Platin Grubu Ve Vinorelbin / Navelbine

80 mg/m² Sisplatin veya 2AUC Karboplatin D1, 15 mg/m² Vinoralbine D1-8 28 günde

4-Karboplatin Ve Paclitaxel 2AUC Carboplatin ve 50 mg/m² Paklitaksel 21 günde bir

3.4. TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde WHO(World Health Organization) kriterleri kullanılmıştır. Buna göre yapılan radyolojik değerlendirmede:

Tam Yanıt: Değerlendirilebilen lezyonların, tedaviyi takiben 4 hafta içinde, yeni bir lezyon ortaya çıkmadan tamamen kaybolması

Kısmi Yanıt: Tedaviyi takiben dört hafta içinde lezyon boyutunun %50 veya daha çok küçülmesi

Stabil Yanıt: Tedaviyi takiben lezyonlarda %50'den az küçülme veya %25 büyüme

Progresyon: Tedaviyi takiben lezyonlarda %25'ten çok büyüme veya yeni bir lezyonun ortaya çıkması.

3.5. SAĞKALIM SÜRESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Olguların sağkalım süreleri, tanı tarihinden itibaren son izleme kadar veya ölüm tarihine kadar geçen süre ay olarak hesaplanarak tanımlanmıştır.

Lokal bölgesel nükse ve uzak metastaza kadar geçen süre de tanı tarihinden itibaren ay olarak hesaplanarak tanımlanmıştır. Hastalısız sağkalım, radyoterapi başlangıç tarihinden itibaren lokal bölgesel nükse veya uzak metastaza kadar geçen süre (hangisi önce geliştirse) ay olarak tanımlanarak hesaplanmıştır

3.6. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışmada 76 olguya ait yeterli tümör dokusu içeren parafin bloklardan elde edilen beş mikron kalınlıkta kesitler elektrostatik yüklü lamlara (X-tra™, Surgipath Medical Industries, Richmond, Illinois, USA) alınmış ve 60°C'de en az iki saat kurutulmuştur. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immünohistokimyasal (IHK) boyama süreci BenchMark XT tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında gerçekleştirilmiştir. İHK boyama sistemi olarak biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3, 3' – diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren (*ultraView™* Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760–500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) ile tam otomatik immünohistokimya boyama cihazı (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanılmıştır. Yalnızca primer antikor Anti-ERCC1 (klon SPM243, Spring Bioscience, 1:50 dilüsyon, katalog no: E5674) ve Anti-RRM-1 (klon N/A, Spring Bioscience, 1:100 dilüsyon, katalog no: E18040) (klon A-20, Santa Cruz Biotechnology, 1/100 dilüsyon, katalog no: sc-152) ve MMP-7 (klon JL07, Santa Cruz Biotechnology, 1/50 dilüsyon, katalog no:sc-80205) manuel olarak damlatılmış ve 37°C'de 32 dakika inkübe edilmiştir. Cihazda zıt boyaması hematoksilin ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel kapatılması aşamaları elde yapılarak işlem sonlandırılmıştır.

Pozitif kontrol olarak ERCC-1 için olarak tonsil epitel, RRM-1 ve MMP-7 için plasenta, VEGF için normal böbrek dokusu kullanılmıştır. Pozitif kontrol için hazırlanan ancak primer antikorun damlatılmadığı kesitler ise negatif kontrol olarak kabul edilmiştir.

ERCC1 immunreaktivitesinin değerlendirilmesi; nükleer boyanma gösteren hücre oranı ve boyanma şiddetine göre yapılmıştır;

RRM-1, VEGF ve MMP-7 immunreaktivitesinde de aynı skorlama sistemi kullanılmış, ancak sitoplazmik boyanmalar kabul edilmiştir.

ERCC-1 ve MMP-7 immunreaktivitesinde nontümöral parankimdeki yangı hücreleri ve yüzey epiteli de 1 veya 2 şiddetinde nükleer pozitiflik göstermekte idi. RRM-1 boyamalarda ise nontümöral parankimde boyanma saptanmamıştır.

Boyanma yaygınlığı derecelendirilmesi:

Boyanma olmaması 0 olarak kabul edilmiş olup yüzdelerine göre 1'den 3'e kadar derecelendirildi. Bu derecelendirmelerin mikroskopik görüntüleri şekil 6-13'te gösterilmektedir.

Boyanma olmaması: 0

%1-9 boyanma: 1

%10-49 boyanma: 2

%50 den fazla boyanma: 3

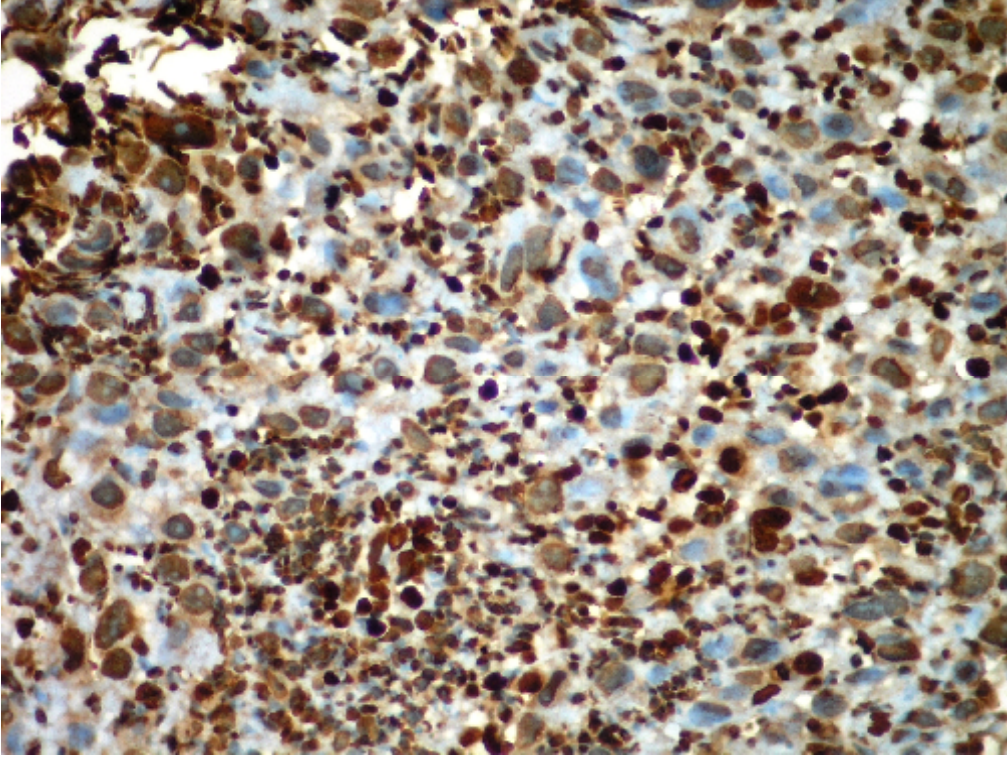
Boyanma şiddeti derecelendirilmesi:

Boyanma olmaması: 0

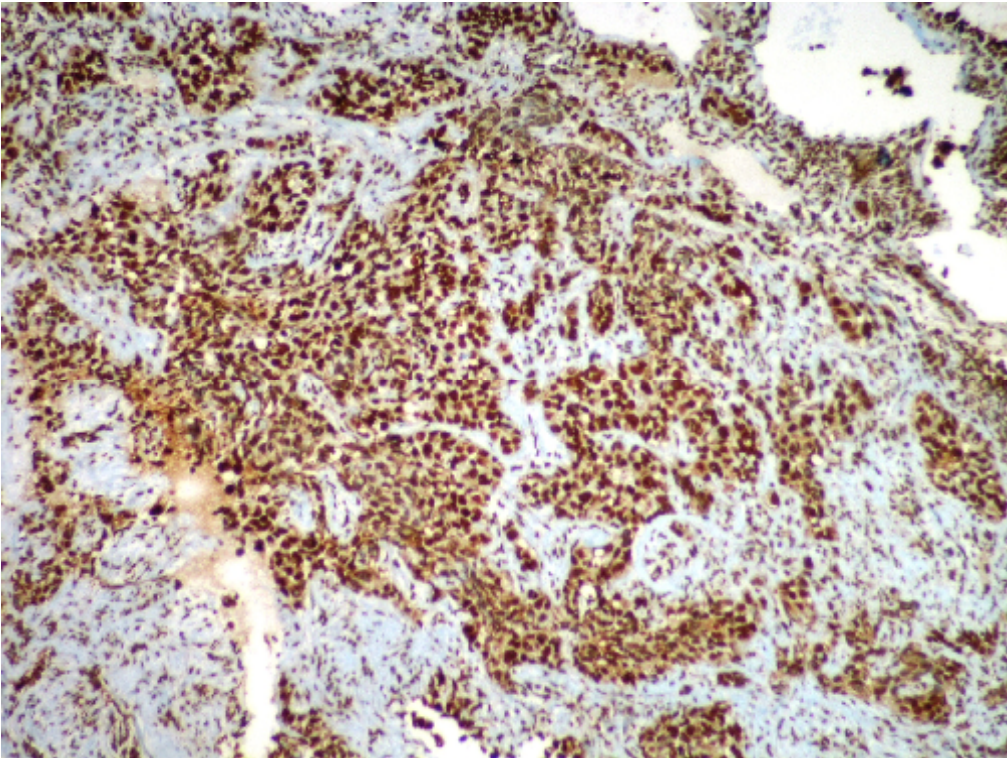
Zayıf boyanma: 1

Orta derecede boyanma: 2

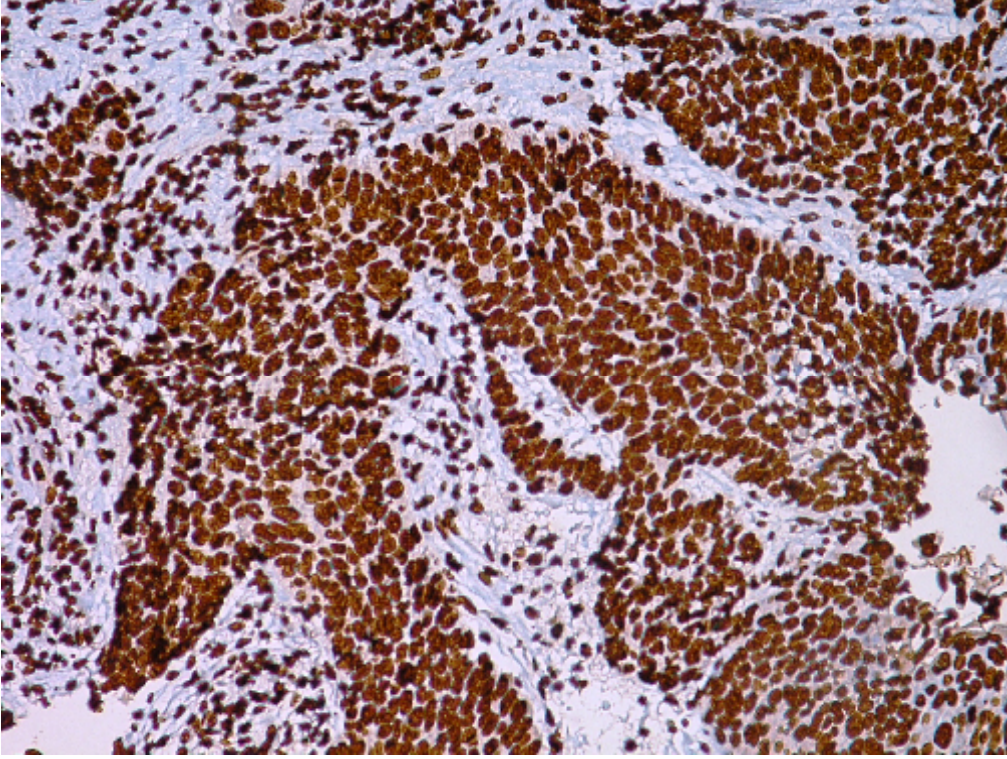
Şiddetli boyanma: 3



Şekil 6: ERCC1 boyanma şiddeti 1, yaygınlığı 1

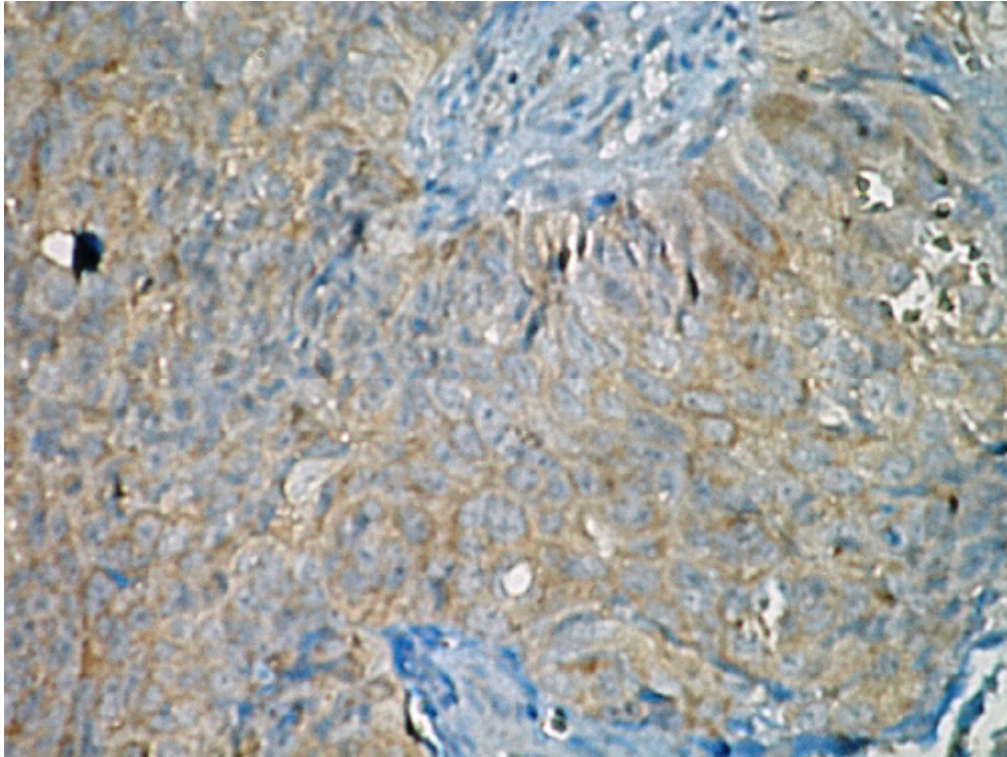


Şekil 7: ERCC1 boyanma şiddeti 2, yaygınlığı 3

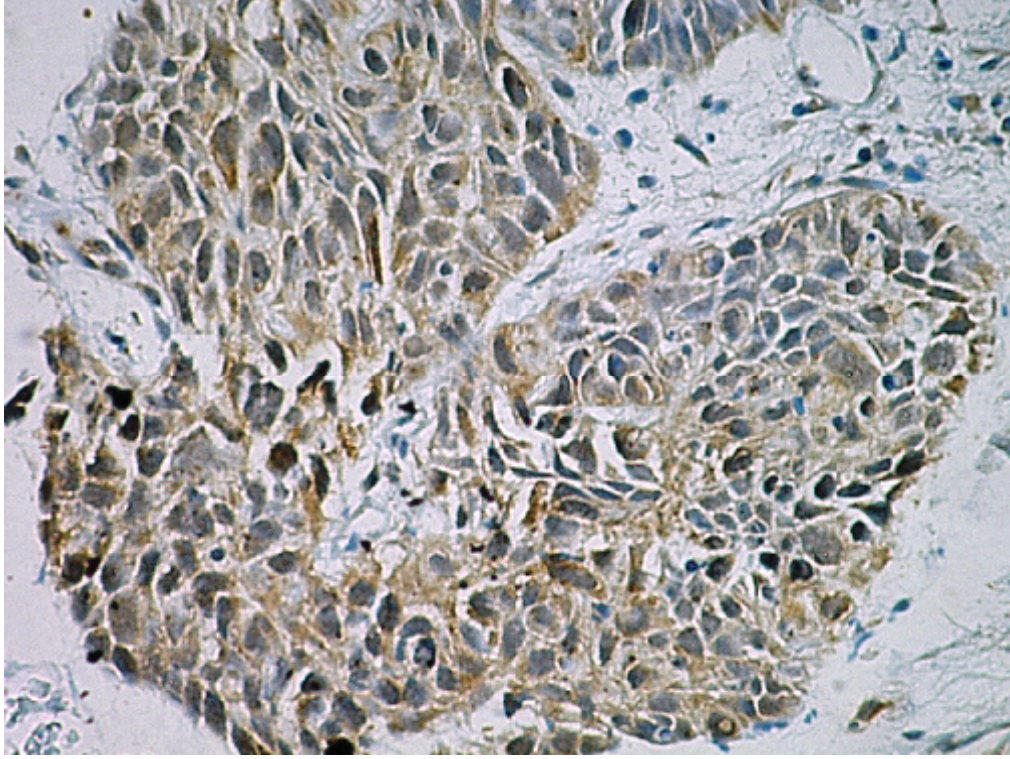


Şekil 8: ERCC boyanma şiddeti 3, yaygınlığı 3

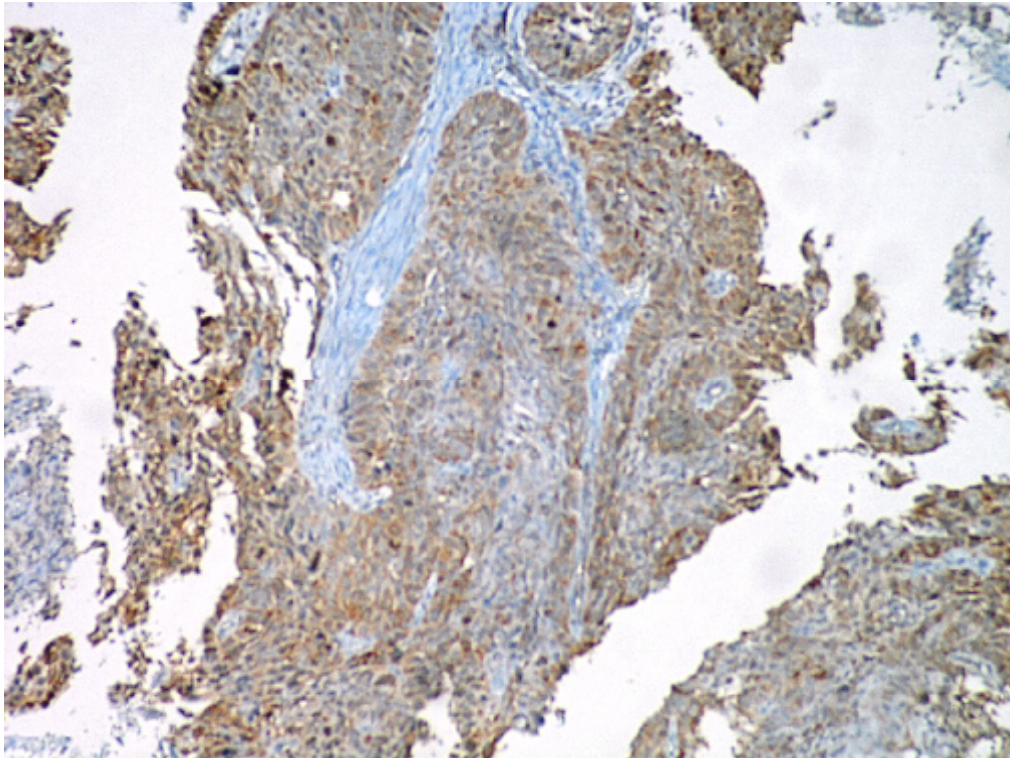
RRM-1 immunreaktivitesinde ise aynı derecelendirme sistemi kullanılmı ancak sitoplazmik boyanmalar kabul edilmiştir.



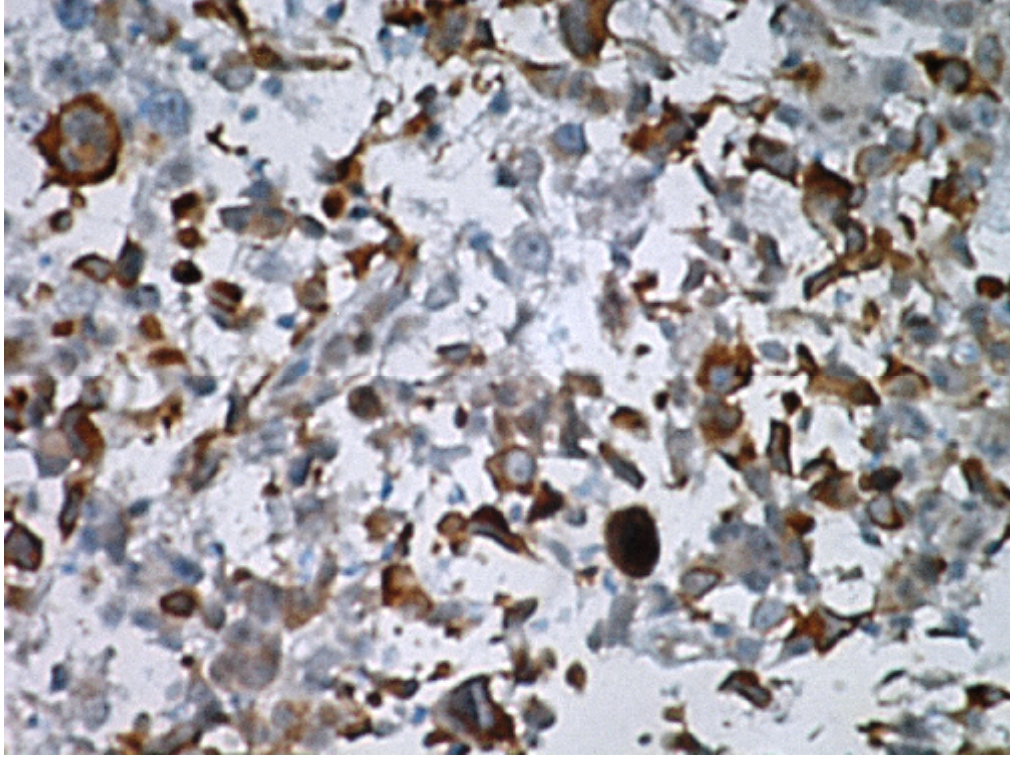
Şekil 9: RRM1 boyanma şiddeti 1, yaygınlığı 1



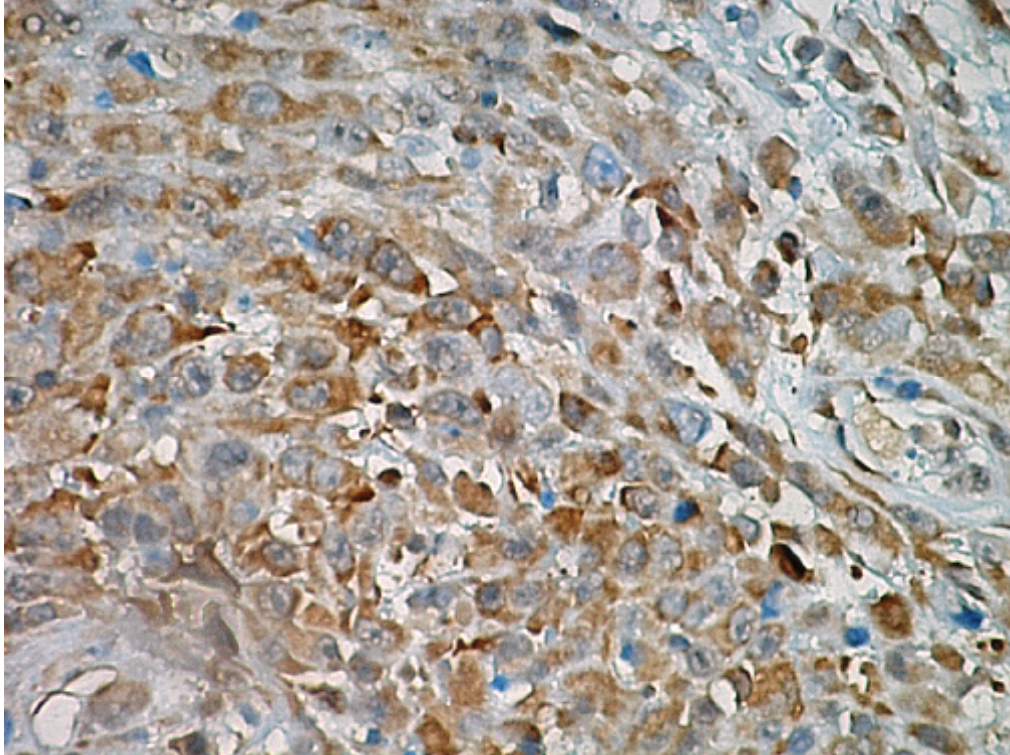
Şekil 10: RRM1 boyanma şiddeti 2, yaygınlığı 2



Şekil 11: RRM1 boyanma şiddeti 2, yaygınlığı 3

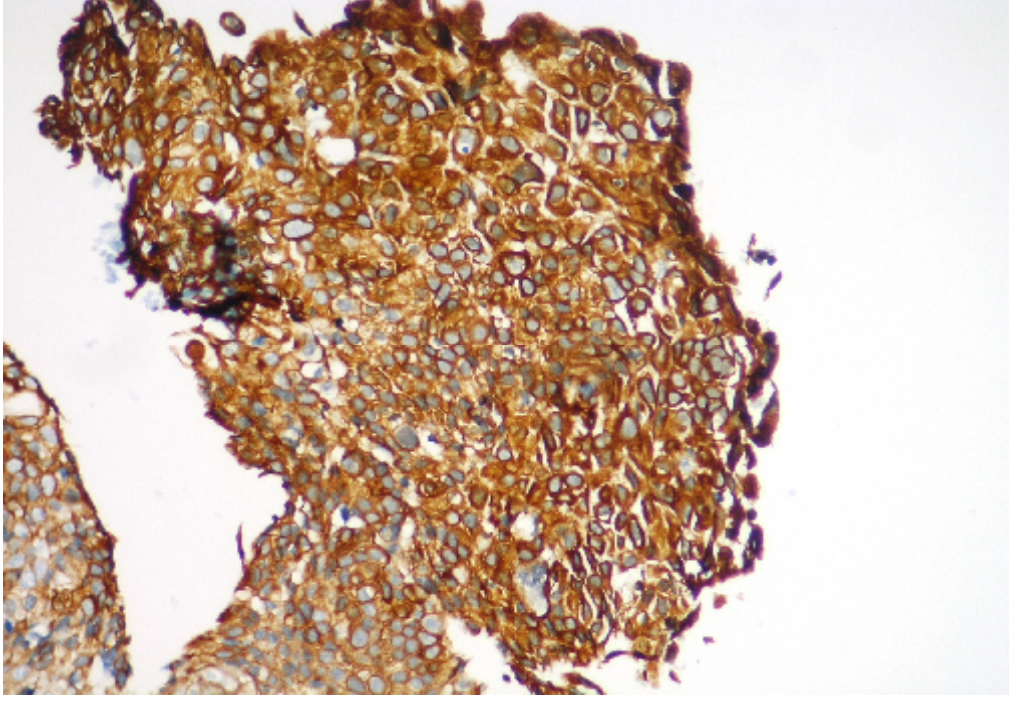


Şekil 12: RRM1 boyanma şiddeti 3, yaygınlığı 2

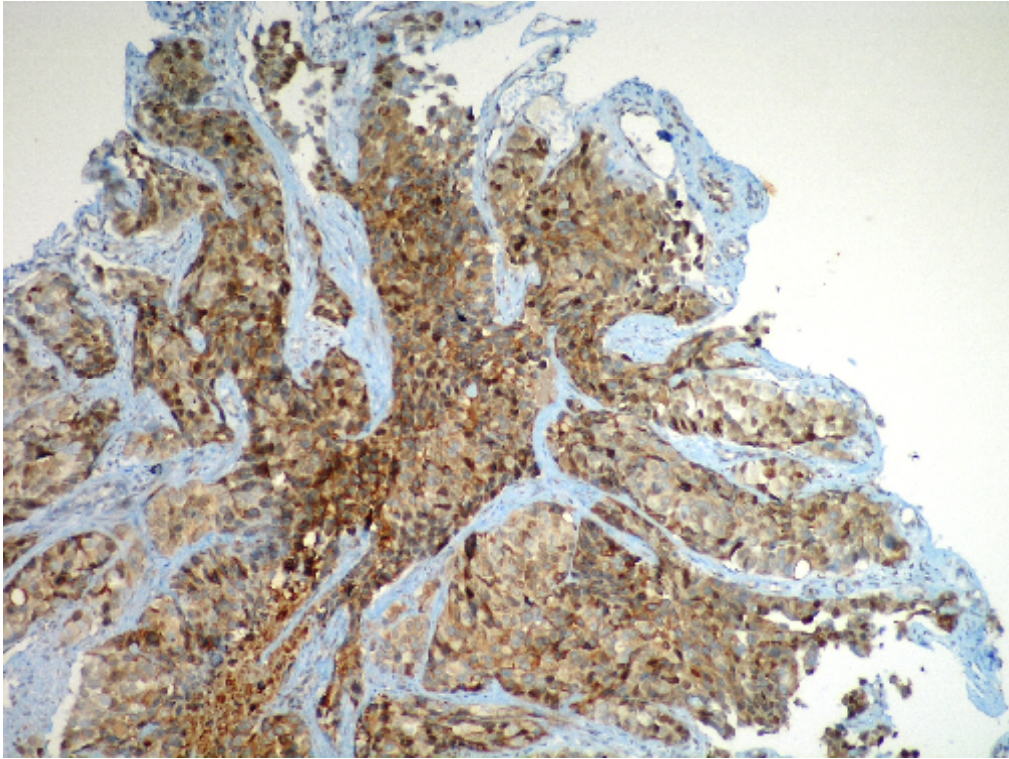


Şekil 13: RRM1 boyanma şiddeti 3, yaygınlığı 3

ERCC-1 immunreaktivitesinde nontümöral parankimdeki yangı hücreleri ve yüzey epiteli de + veya ++ şiddetinde nükleer pozitiflik göstermekte idi. RRM-1 boyamalarda ise nontümöral parankimde boyanma saptanmadı.



Şekil 14: MRP-7 boyanma şiddeti 2, yoğunluğu 3



Şekil 15: VEGF boyanma şiddeti 2, yoğunluğu 3

3.7. İSTATİSTİK

Veriler SPSS 13 (Statistical Package for Social Sciences, Chigago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sağkalım analizleri, Kaplan Meier yöntemiyle prognostik faktör analizleri tek değişkenli analizde log rang regresyon testi, çok değişkenli analizlerde, cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. “p” değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Karşılaştırmada chi square testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Özellikleri

Olguların yaşı 40 ile 78 (ortanca 58) arasında olup 3'ü (%3,9) kadın, 73'ü (% 96,1) erkek ve ortanca KPS %90 (aralık: 70-100) olarak saptanmıştır.

Olguların % 85,5'i evre IIIB, %14,5'i evre IIIA'ydı. Olguların %85'inde T4 tümör, %55,3'ünde N2 hastalık saptanmıştır. Ortanca tümör çapı 5cm (aralık: 1-10cm)'dir.

Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, olguların 40'ı (%52,6) skuamoz hücreli karsinom iken 26'sının (%34,2) alt tip tayini yapılamamış ve KHDAK olarak rapor edilmiştir. Olguların biri büyük hücreli karsinom histolojisindeyken 9 olgu da (%10,5) adenokarsinom histolojisinde ve olguların tamamı sigara içicisidir.

4.2. Tedavi İle İlgili Bulgular

Radyoterapi, haftada 5 gün olmak üzere 37-69 günde(ortanca 48gün) tamamlanmıştır.

Olguların 46'sı (%60,5) indüksiyon kemoterapisi almış olup yedisi platin ve dosetaksel, on beşi platin ve gemitabin, yirmi beşi platin ve vinorelbin almıştır.

Eş zamanlı kemoterapiyi hastaların 43'ü (%56,6) almıştır. Platin ve dosetaksel alan 29, platin ve gemitabin alan 4, platin ve vinorelbin alan 5, carboplatin ve paklitaksel alan 4 olgu vardır.

Adjuvan kemoterapi alan olgu sayısı 36 olup, tüm hastaların %47,3'ünü oluşturuyordu.

Tedaviye yanıt değerlendirildiğinde, 23 (%30,3) olguda tam yanıt, 27 (%35,5) olguda kısmi yanıt görülürken, stabil yanıt 17 (%22,4), progresif hastalık ise 9 (%11,8) olguda görülmüştür.

Olgular, ortanca 53 ay (22-125 ay) izlenmiştir. İzlem sürecinde 46 olguda (%60,5) uzak metastaz gelişmiş olup uzak metastaza kadar geçen süre ortanca 11 ay (3-34 ay) dir.

Lokal bölgesel nüks 29 olguda (%38,2) gelişmiş ve lokal bölgesel nükse kadar geçen süre ortanca 11 aydır (6-47 ay).

ERCC1 şiddeti değerlendirildiğinde 76 olgunun yalnızca birinde (-) olduğu, geriye kalan 75 olguda pozitif olduğu saptanmıştır. İki olguda (+) , 30 olguda (++) , 43 olguda (+++) bulunmuştur. ERCC1 yaygınlığı incelendiğinde 1 olguda (+) , 4 olguda (++) , 71 olguda (+++) olduğu görülmüştür.

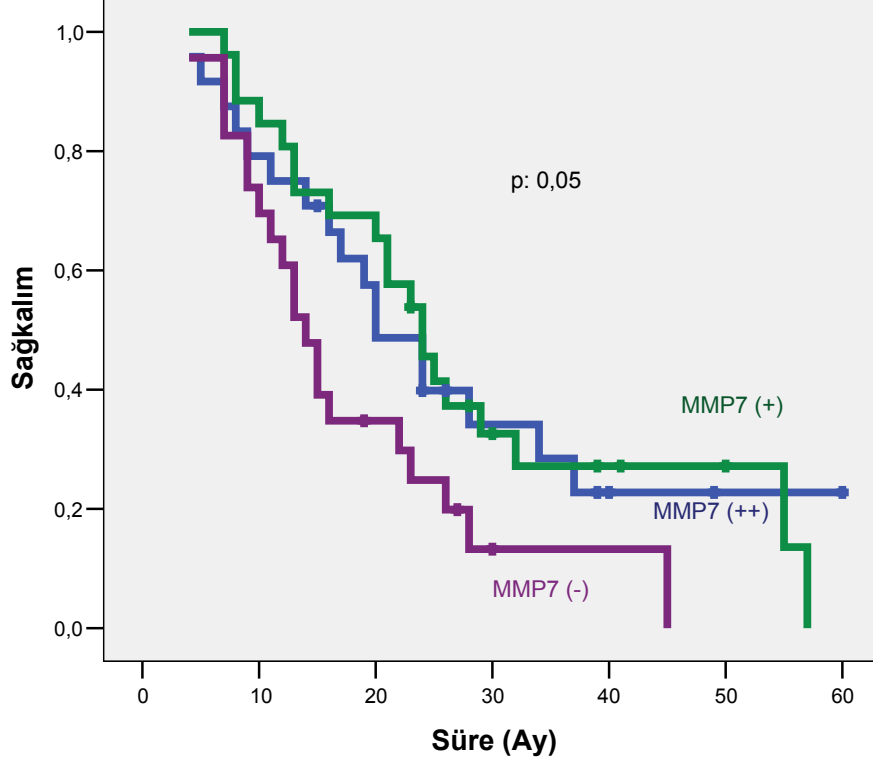
RRM1'in şiddeti 18 olguda (-) bulunurken, 35 olguda (+) , 21 olguda (++) , 2 olguda (+++) bulunmuştur. RRM yaygınlığı 19 olguda (-) , 7 olguda (+) , 20 hastada (++) ve 30 olguda (+++) olarak saptanmıştır.

MMP7, 73 olguda değerlendirilmiş olup şiddeti; 23 olguda (-) , 24 olguda (+) ve 26 olguda (++) olarak bulunmuştur. MMP7'nin yaygınlığı incelendiğinde, 24 olguda (-) , 27 olguda (++) , 22 olguda (+++) olarak saptanmıştır.

VEGF, 68 olguda incelenmiştir. Şiddeti değerlendirildiğinde, 19 olguda (-) , 18 olguda (+) , 31 olguda (++) bulunmuştur. VEGF yaygınlığı incelendiğinde, 19 olguda (-) , 11 olguda (++) , 38 olguda (+++) olarak saptanmıştır.

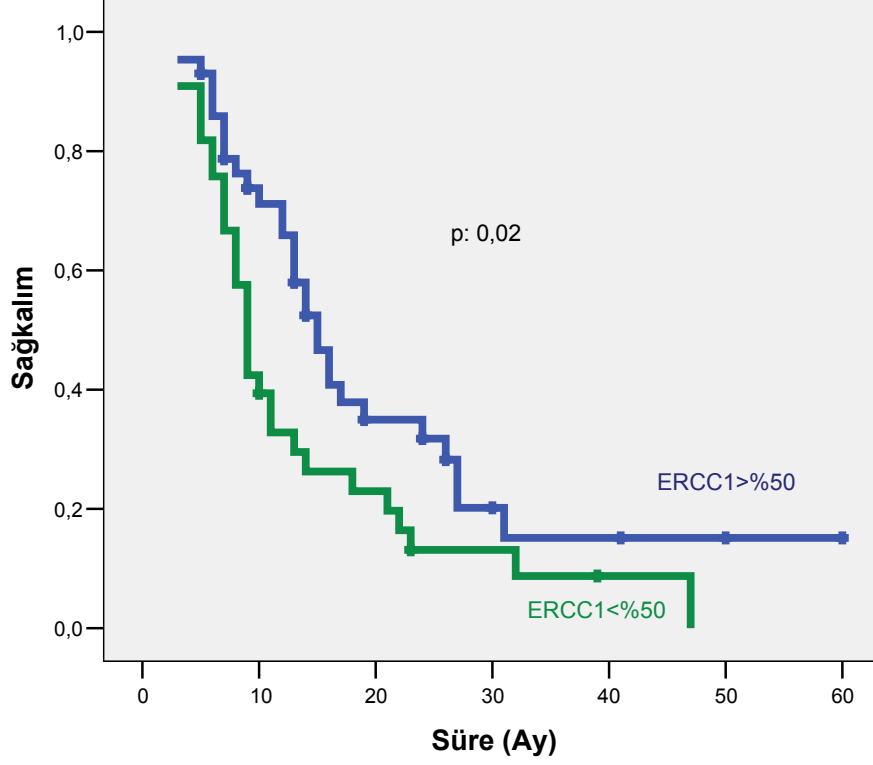
Kaplan Meier yöntemi ile hesaplanan genel, hastalısız ve lokal bölgesel nüksüz sağkalım süreleri sırası ile ortanca 20 ay, 13 ay ve 27 ay, 4 yıllık sağkalım oranları ise sırası ile %15, %8, %34' tür.

Log rank testi ile yapılan tek değişkenli analizlerde genel sağkalımı etkileyen iyi prognostik faktörlerin; son 3 ayda %5 ve altı kilo kaybı olması (p: 0,04), skuamoz hücreli karsinom histolojisi olması (p: 0,04), N evresinin düşük olması (p<0,01) ve tedaviye yanıt alınması (p<0,01) olduğu saptanmıştır. Cox regresyon analizi ile yapılan çok değişkenli analizlerde ise yüksek KPS değeri (p: 0,05), skuamoz hücreli karsinom histolojisi (p: 0,02), eş zamanlı KT alınması (p: 0,02) ve tedaviye yanıt alınmasının (p<0,01) genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 14) (Şekil 15)

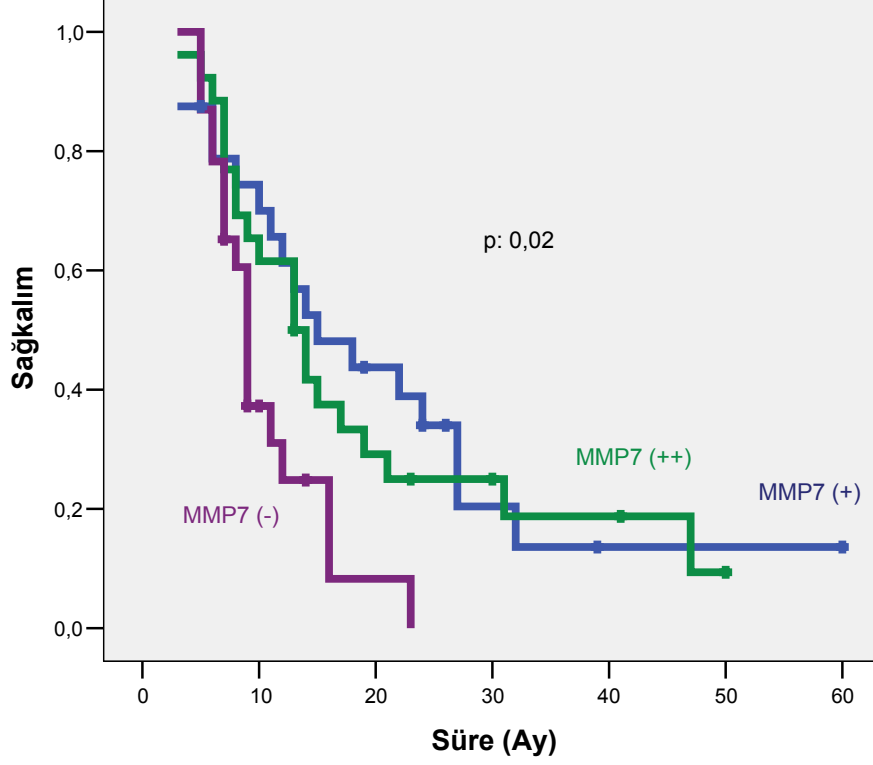


Şekil 15: MMP7 (+)'liğine Göre Genel Sağkalım

Log rank testi ile yapılan tek değişkenli analizlerde hastalıksız sağkalımı etkileyen iyi prognostik faktörlerin; skuamoz hücreli karsinom histolojisi olması ($p < 0,01$), tedaviye iyi yanıt vermesi ($p: 0,01$), ERCC1 ile MMP7 düzeyi %50 ve üzerinde (+) olması ($p: 0,02; 0,02$) olduğu görülmüştür. Cox regresyon analizi ile yapılan çok değişkenli analizlerde ise skuamoz hücreli karsinom histolojisinin ($p < 0,01$), düşük N evresinin ($p < 0,01$) tedaviye iyi yanıtın ($p: 0,01$) prognostik fatörler olduğu saptanmıştır (Tablo 15), (Şekil 16, 17)

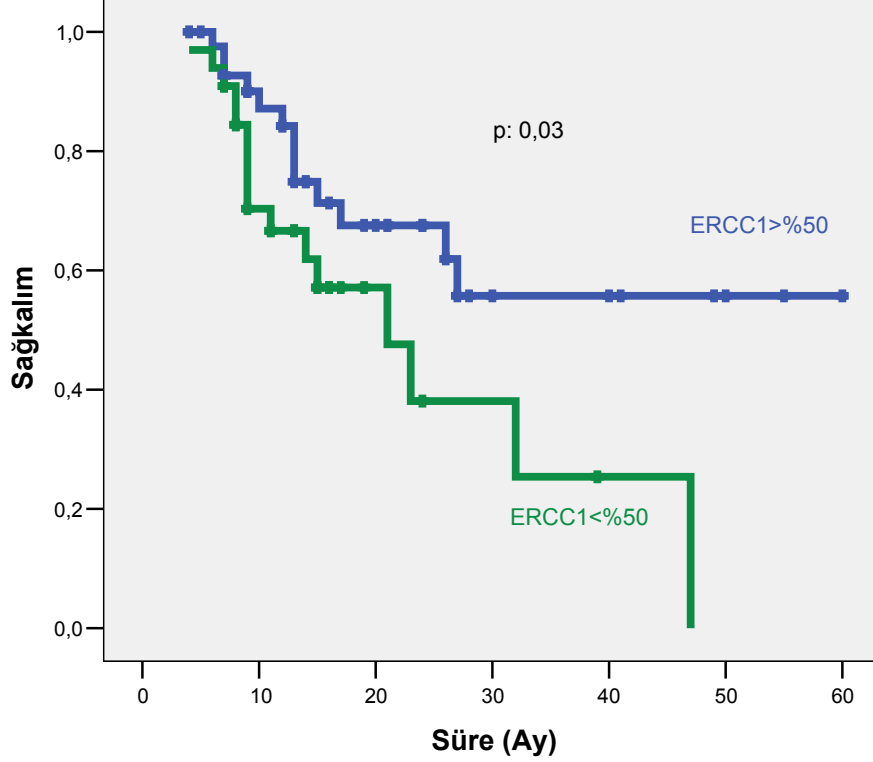


Şekil 16: ERCC1 Yüksekliğine Göre Hastalısız Sağkalım



Şekil 17: MMP7 (+)'liğine Göre Hastalısız Sağkalım

Log rank testi ile yapılan tek değişkenli analizlerde lokal bölgesel nüksüz sağkalımı etkileyen iyi prognostik faktörlerin; yüksek ERCC1 ve MMP7 düzeyi (p: 0,03; 0,03), eş zamanlı KT uygulanması (p: 0,03) ve tedaviye yanıtın iyi olması (p: 0,05) olduğu görülmüştür (Tablo 16) (Şekil 18)



Şekil 18: ERCC1 Yüksekliğine Göre Lokal Bölgesel Nüksüz Sağkalım

Tedavi yanıtına göre olgular iki gruba ayrıldığında; kısmi ve tam yanıtli olgular duyarli, stabil yanıtli ve progrese hastalığı olanlar dirençli olarak sınıflandırılmıştır. Tedavi yanıtını etkileyen prognostik faktörler araştırıldığında hemoglobın düzeyi 10mg/L'den düşük olan 13 olgunun 5'i (%38) tedaviye duyarlıyken hemoglobın düzeyi 10mg/L'den yüksek olan 63 olgunun 45'inin (%71,4) tedaviye duyarlı olduğu görülmüş ve aralarındaki farkın istatıksel düzeyde anlamlı olduğu saptanmıştır (p: 0,02).

ERCC1 düzeyi ile tedavi sonrası yanıt (KT+KRT+KTvb.) arasındaki ilişki chi-square testi ile değerlendirildiğinde, ERCC1 düzeyi %50'nin altında olan olguların 18 (%54)'sinin tedaviye duyarlı olduğu görülrken ERCC1 düzeyi %50'nin üzerinde olan olguların 33 (%74)'ünün tedaviye duyarlı olduğu saptanmıştır (p:0.05). RRM1, MMP7

ve VEGF ile tedavi yanıtı değerlendirildiğinde ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanamamıştır (p:0,30; 0,57; 0,76) (Tablo 13).

ERCC1 nükleer durumu ile takip süresi içinde hastalık (lokal nüks ve/veya uzak metastaz gelişimi) arasındaki ilişki chi-square testi ile değerlendirildiğinde; hastalık gelişimi, ERCC1 düzeyi %50'nin altında olan 33 olgunun 30 (%90)'unda görülürken ERCC1 düzeyi %50'nin üzerinde olan 43 olgunun 30 (%70) 'unda görülmüştür. Sonuç olarak, ERCC1 düzeyi düşük olan olgulardaki hastalık gelişim riski istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur. (p:0,02). Aynı durum, RRM1, MMP7, VEGF ile ilişkilendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p:0,50; 0,83; 0,86) (Tablo 13)

Tablo 13: Tedavi Yanıtı ve Hastalık Gelişme Riski ile ERCC1, RRM1, mmp7, VEGF-A Arasındaki İlişki

	Hastalık Var	Hastalık Yok	P Değeri	Tedaviye duyarlı	Tedaviye dirençli	P değeri
ERCC1 %50 altı	30(%90)	3 (%10)	0,02	18(%54)	15(%46)	0,05
ERCC1%50 üstü	30(%70)	13(%30)		32(%74)	11(%26)	
RRM1 %50 altı	43(%81)	32(%74)	0,50	16(%61)	10(%39)	0,30
RRM1 %50 üstü	17(%73)	11(%26)		34(%68)	16(%32)	
MMP7 %50 altı	37(%79)	10(21)	0,83	32(%68)	15(%32)	0,57
MMP7 üstü	21(%58)	5(%42)		16(%61)	10(%39)	
VEGF %50 altı	28(%75)	9(%25)	0,86	24(%65)	13(%35)	0,76
VEGF %50 üstü	24(%77)	7(%23)		19(61)	12(%39)	

ERCC1 durumunun lokal bölgesel nüks ve uzak metastaz ile arasındaki ilişki chi-square testi ile değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. (p: 0,1 ve 0,4). RRM1, MMP7 ve VEGF ile ilişkisinde de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülememiştir. (p: 0,40 ; 0,08; 0,89)

Tablo 14: Prognostik faktörlere göre olguların Genel Sağkalım Süre ve Oranları

Özellik	Prognostik Faktör	Olgu Sayısı	Ortanca Sağkalım	4 yıllık sağkalım	p değeri (Log-rang)	p değeri (Cox)
KPS	%70/80	10	9 ay	%0	0,81	0,05
	%90/100	66	21 ay	%11,1		
Yaş	60 altı	45	20 ay	%15,0	0,941	0,57
	60 ve üstü	31	21 ay	%15,1		
Kg Kaybı	0-5kg	61	23 ay	%16,4	0,04	0,57
	5kg ve üzeri	15	16 ay	%7,4		
Tümör çapı	5cm ve altı	26	20 ay	%13,3	0,29	0,18
	5cm >	29	16 ay	%0		
Histoloji	SCC	41	24 ay	%19,1	0,04	0,02
	Diğer	35	14 ay	%10,2		
N Evresi	N0-1	23	28 ay	%34,5	<0,01	0,07
	N2	43	20 ay	%12,2		
	N3	10	12 ay	%0		
T Evresi	T2-3	13	16 ay	%0	0,37	0,27
	T4	63	22 ay	%18,1		
ERCC1	%50 altı	33	19 ay	%7,3	0,32	0,18
	%50üstü	43	21 ay	%21,4		
RRM1	-/+	53	20 ay	%14,2	0,50	0,14
	++/+++	23	23 ay	%0		
MMP7	-	23	14 ay	%0	0,05	0,33
	+	24	20 ay	%22,8		
	++	26	24 ay	%27,2		
VEGF	-	19	20 ay	%14,0	0,50	0,07
	+	18	26 ay	%20,3		
	++	31	20 ay	%25,4		
Eş zamanlı KT	Yok	28	13 ay	%3,8	0,07	0,02
	Var	48	23 ay	%19,6		
Tedavi Yanıt	Var	50	23 ay	%23,5	<0,01	<0,01
	Yok	26	13 ay	%0		

Tablo 15: Prognostik Faktörlere Göre olguların Hastaliksız Sağkalım Süre ve Oranları

Özellik	Prognostik Faktör	Olgu Sayısı	Ortanca Sağkalım	4 yıllık sağkalım	p değeri (Log-rang)	p değeri (Cox)
KPS	%70/80 %90/100	10	7 ay	%0	0,65	0,21
		66	13 ay	%4,7		
Yaş	60 altı 60 ve üstü	45	13 ay	%10,7	0,61	0,33
		31	13 ay	%0		
Kg Kaybı	0-5 5 ve üzeri	61	13 ay	%10	0,06	0,23
		15	10 ay	%0		
Tümör çapı	5cm altı 5cm >	26	13 ay	%16,1	0,26	0,17
		29	11 ay	%0		
Histoloji	SCC Diğer	41	15 ay	%9,8	<0,01	<0,01
		35	9 ay	%0		
N Evresi	N0-1 N2 N3	23	19 ay	%23,2	0,07	<0,01
		43	10 ay	%7,5		
		10	9 ay	%0		
T Evresi	T2-3 T4	13	13 ay	%0	0,73	0,31
		63	13 ay	%7,9		
ERCC1	%50 altı %50üstü	33	9 ay	%0	0,02	0,93
		43	15 ay	%15,1		
RRM1	-/+ ++/+++	53	12 ay	%7,0	0,63	0,97
		23	13 ay	%0		
MMP7	- + ++	23	9 ay	%0	0,02	0,55
		24	15 ay	%13,6		
		26	13 ay	%9,4		
VEGR	- + ++	19	13 ay	%0	0,51	0,40
		18	16 ay	%10,2		
		31	9 ay	%12,1		
Eş zamanlı KT	Yok Var	28	9 ay	%4,4	0,16	0,67
		48	14 ay	%9,6		
Tedavi Yanıt	Var Yok	50 26	14 ay 8 ay	%11,0 %0	0,01	0,01

Tablo 16: Prognostik Faktörlere Göre Olguların Lokal Bölgesel Nüksüz Sağkalım Süre ve Oranları

Özellik	Prognostik Faktör	Olgu Sayısı	Ortanca Sağkalım	4 yıllık sağkalım	p değeri (Log-rang)	p değeri (Cox)
KPS	%70-80	10	26 ay	%0	0,24	0,42
	%90-100	66	27 ay	%24,1		
Yaş	60 altı	45	27 ay	%27,2	0,68	0,66
	60 ve üstü	31		%46,9		
Kg Kaybı	0-5	61	27 ay	%31,1	0,78	0,55
	5 ve üzeri	15	27 ay	%0		
Tümör çapı	5cm altı	26	26 ay	%28,1	0,80	0,82
	5cm >	29	23 ay	%0		
Histoloji	SCC	41	27 ay	%30,6	0,86	0,85
	Diğer	35	27 ay	%50,5		
N Evresi	N0-1	23	47 ay	%30,2	0,15	0,22
	N2	43	27 ay	%32,0		
	N3	10	15 ay	%0		
T Evresi	T2-3	13	26 ay	%0	0,29	0,52
	T4	63	27 ay	%33,4		
ERCC1	%50 altı	33	21 ay	%0	0,03	0,42
	%50üstü	43	27 ay	%55,7		
RRM1	-/+	53	12 ay	%29,2	0,63	0,34
	++/+++	23	13 ay	%0		
MMP7	-	23	23 ay	%0	0,03	0,50
	+	24	30 ay	%57,5		
	++	26	21 ay	%30,3		
VEGF	-	19	27 ay	%42,3	0,91	0,91
	+	18	32 ay	%37,8		
	++	31	47 ay	%29,0		
Eş zamanlı KT	Yok	28	17 ay	%23,5	0,03	0,20
	Var	48	47 ay	%38,3		
Tedavi Yanıt	Var	50	47 ay	%45,1	0,05	0,11
	Yok	26	23 ay	%0		

5. TARTIŞMA

KHDAK, kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır ve 5 yıllık sağkalım oranları da oldukça düşüktür. Yeni kemoterapi ilaçları ve modern radyoterapi teknikleriyle sağkalım oranları arttırılmaya çalışılmaktadır.

KHDAK ile ilgili yapılan çalışmalarda; erken evre hastalık, genç yaş, hemoglobin düzeyinin normal oluşu, düşük kilo kaybı, skuamoz hücreli histoloji ve yüksek KPS, prognozu olumlu etkileyen değerler olarak gösterilmektedir. Bizim çalışmamızda yapılan tek değişkenli analizde; N evresinin düşük olmasının ($p < 0.01$), kilo kaybının %5'in altında olmasının ($p: 0,04$), skuamoz hücreli histoloji olmasının ($p: 0,04$), tedaviye yanıtın iyi olmasının ($p < 0,01$) genel sağkalım oranlarını arttıran faktörler olduğu saptanmıştır. Ayrıca, yapılan çok değişkenli analizlerde KPS'nin %90'ın üzerinde olması ($p: 0,05$), skuamoz hücreli histoloji ($p: 0,02$), tedaviye yanıtın iyi olması ($p < 0,01$) da iyi prognozla ilişkili bulunmuştur.

ERCC1'in moleküler bir prognostik faktör olarak araştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında tedaviye yanıt ve sağkalım ile ERCC1 arasında ilişki saptanmışken bazılarında ise herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Literatürdeki çalışmalardan bir kısmı, neoadjuvan kemoterapi sonrası opere olan ve adjuvan kemoterapi alan olguları içerirken bir kısmı operasyon sonrası kemoterapi alan olgu grubunu içermektedir. Diğer grup çalışmaları ise lokal ileri ve ileri evre KHDAK'de kemoterapi verilen olgulardan oluşmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında grupların içerisinde radyoterapi alan olgular olsa da asıl değerlendirilen, sağkalım ve tedaviye yanıtta verilen kemoterapiyle ERCC1 durumunun ilişkisidir.

Operasyon sonrası kemoterapi alan, yalnız opere olan ve kemoterapi almaksızın radyoterapi alan olguların değerlendirildiği Olausen ve arkadaşlarının(28) çalışmasında, ERCC1 durumu operasyon materyallerinde immünohistokimyasal (İHK) yöntemle belirlenmiş, 761 olgunun 335'inde (%44) ERCC1 (+), 426'sında (%56) ERCC1 (-) bulunmuştur. Olgulardan 389'una adjuvan cisplatin temelli kemoterapi verilmiş. 199 olguya da radyoterapi verilmiştir. ERCC1 (-) olan olguların postoperatif olarak verilen kemoterapiden daha fazla yarar gördüğü belirlenmiş ($p:0,002$) ancak kemoterapi verilmeyen ve ERCC1 pozitif olan olgularda da sağkalım sürelerinin daha

uzun olduğu görülmüştür (p: 0,009). ERCC1 (+) olgularda cisplatin temelli KT'den yarar görülmemesinin bu olgularda cisplatine direnç olduğunun göstergesi olduğu bildirilmiştir.

Tedavi olarak sadece operasyon uygulanan olgularda ERCC1'in değerlendirildiği Simon ve arkadaşlarının 51 olguluk çalışmasında(55), kemoterapi verilen olgularla yapılan çoğu çalışmanın aksine ERCC1 %50'den yüksek olan olgularda ortanca sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı şekilde (p:0,01) daha uzun olduğu görülmüştür.

Kondo ve arkadaşlarının çalışmasında(32) ERCC1 durumu PCR yöntemiyle belirlenmiş. Adjuvan cisplatin bazlı kemoterapi verilen 86 opere KHDAK'li olgunun ERCC1 düzeyi yüksek olanlarında sağkalım anlamlı ölçüde yüksek çıkmış. Bu sonucun, Olaussen ve arkadaşlarının sonucunda olduğu gibi diğer pek çok çalışmanın da sonucuna ters olduğu görülmektedir. Fakat, bu çalışmada, hasta özellikleri ve verilen tedavilerle ilgili ayrıntılı bilgi edinilememektedir.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(34) neoadjuvan platin ve taksanlı kemoterapi sonrası opere olan 82 KHDAK'li olguda ERCC1 durumu İHK ile değerlendirilmiştir. Klinik yanıt ile ERCC1 durumu arasında herhangi bir ilişki saptanamamış, çok değişkenli analizlerde, yüksek ERCC1 düzeyinin genel sağkalım için iyi prognostik değer olduğu görülmüştür(p<0,05).

Neoadjuvan KT sonrası opere olan olgulardan oluşun başka bir çalışmada Hwang ve arkadaşları (30), eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygulanan 71 evre IIIA olguyu değerlendirilmiş, ERCC1 durumu İHK yöntemle saptanmıştır. Olguların %45,1'inde ERCC1 pozitifken %54,9'unda negatif saptanmış. ERCC1 (-) hastalarda hastalıksız sağkalımın istatistiksel olarak daha iyi olduğu görülmüş (34 ay, 15,8 ay p:0,014). ERCC1 negatifliği, 55 yaşıun altında olmak ve kemoradyoterapi sonrası hastalığın evresinin düşmesi, iyi prognostik değerler olarak tanımlanmıştır.

Li ve arkadaşlarının çalışmasında(33) N2 hastalığı olan 46 evre 3A KHDAK'li olguda RT-PCR yöntemiyle ERCC1 mRNA durumu değerlendirilmiştir. Bu olgulara neoadjuvan olarak cisplatin bazlı kemoterapi verilmiş ve ardından operasyon uygulanmıştır. ERCC1 düşük olan olgularda toplam sağkalım anlamlı ölçüde daha uzun bulunmuştur (p:0,007).

Hastaliksız sağkalım ve tedaviye yanıtta ERCC1'in etkisinin gösterilebildiği çalışmaların yanı sıra sağkalıma yararı istatistiksel olarak saptanamayan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bir tanesi, Simon ve arkadaşlarının(38) prospektif, faz 2 çalışmasıdır. İleri evre KHDAK'li olgularda ERCC1 ve RRM1 düzeyleri RT-PCR yöntemiyle değerlendirilmiştir. Çalışmadaki 85 olgu, karboplatin, gemitabin, dosetaksel veya vinorelbin içeren kemoterapi ajanlarından uygun ikisi ile tedavi edilmişlerdir. Kemoterapi ilacının seçimi için çeşitli bulgular göz önüne alınmış. RRM1 düşük olan olguların tedavilerine gemitabin eklenmiştir. Yine bu olgularda ERCC1 düşük ise tedaviye karboplatin de eklenmiş, eğer yüksekse gemitabine karboplatin değil dosetaksel ilave edilmiş. RRM1 yüksekse tedavide gemitabin kullanılmamış, bu olgularda ERCC1 düşükse carboplatin ve dosetaksel, yüksekse dosetaksel ve vinorelbin verilmiş. Bu genlerin mevcudiyeti ile sağkalım ve tedaviye yanıt arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Hyun Woo Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya(39) malign plevral effüzyonlu evre IIIB veya evre IV veya nüks hastalığı olan KHDAK'li 50 olgu dahil edilmiş. Tüm olgular, platin bazlı üçüncü kuşak ikili kemoterapi almıştır (en sık cisplatin ve gemitabine kullanılmış). Yüksek ERCC1 düzeyinin kötü sağkalımla ilişkili olduğu görülmüş (8 ay vs 11 ay, p: 0,002), ERCC1 yksekliliğinin, kötü prognostik değer olduğu rapor edilmiştir(p:0,001).

Lord ve arkadaşlarının çalışmasında(24) RT-PCR ile değerlendirilen ERCC1 mRNA düzeylerinin cisplatin ve gemitabinle tedavi edilen ileri evre KHDAK'li 56 olgudaki sonuçlar incelenmiş. ERCC1'in düşük olması daha uzun ortanca genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (p:0,005). Fakat, ERCC1 durumu ile tedaviye yanıt arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Booton ve arkadaşları(35) platin temelli kemoterapi verilen 66 ileri evre KHDAK'li olguyla yaptıkları çalışmalarında, RT-PCR yöntemiyle saptanan ERCC1 durumu ile kemoterapiye yanıt ve sağkalım arasındaki ilişki değerlendirmiş, herhangi bir ilişki saptamamışlardır..

Sağkalım yararının gösterilemediği diğer alışma, Reynold ve arkadaşlarının çalışmasıdır(40). Bu çalışmada, ileri evre 107 KHDAK'li olguda ERCC1 ve RRM1 durumu İHK ile değerlendirilmiştir. Karboplatin ve gemitabin veya gemitabinle tedavi edilen olgularda ERCC1 VE RRM1 durumu ile sağkalım arasında herhangi bir

ilişki saptanamamıştır. Tedaviye yanıtın ise, ERCC1 ve RRM1 düşük olgularda istatistiksel olarak daha iyi olduğu görülmüştür(p:0,005).

Azuma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(37) lokal ileri evre 34 KHDAK'li olgu 40Gy radyoterapi ile eş zamanlı cisplatin ve dosetaksel kemoterapisi uygulanmıştır. Bu olgularda ERCC1 ve beta tübinin durumunun tedaviye yanıt ve sağkalımla ilişkisi değerlendirilmiş, kemoterapi yanıtının ve hastalısız sağkalım süresinin ERCC1 negatif olan grupta anlamlı derecede daha iyi olduğu (p: 0,012, p:0,009) görülmüştür. Ceppi ve arkadaşlarının çalışmasında(36) ileri evre KHDAK'li 70 olguda PCR yöntemiyle ERCC1 ve RRM1 durumu değerlendirilmiştir. Olgular, cisplatin ve gempitabinle veya yalnız gempitabinle tedavi edilmişler, ERCC1 ve RRM1 seviyeleri düşük olan olgularda sağkalımın anlamlı ölçüde uzun olduğu görülmüştür (p: 0,03). Aynı şekilde tedaviye yanıtın da düşük ERCC1 ve RRM1 olan olgularda daha iyi olduğu rapor edilmiş (p:0,03).

Li Q ve arkadaşlarının(56) labrotuar çalışmasında in vitro over kanser hücrelerinde ERCC1 ekspresyonu ile cisplatinle etkilenmiş DNA kalıntılarının onarımı arasındaki ilişki incelenmiştir. ERCC1 mRNA ve ERCC1 proteini düşük ve yüksek olan iki hücre serisi bir saat boyunca cisplatinle maruz bırakılmış. ERCC1 mRNA ve ERCC1 proteinin yaklaşık 2 kat yüksek olduğu hücre serilerinde DNA onarımının daha fazla olduğu görülmüş.

ERCC1 pozitifliğinin iyi prognostik faktör olduğu, ancak cisplatinle karşı direnç gelişimine neden olduğu konusunda literatürde görüş birliğine varılmıştır. Cisplatin tedavisi yapılan olgularda ERCC1 yüksekliği varsa KT etkisini gösterememekte, ERCC1 negatif ise intrensek olarak kötü prognostik faktör olsa da KT etkisi ile daha iyi sağkalım oran ve süreleri elde edilebilmektedir. Tek başına radyoterapi veya radyokemoterapi ile ERCC1 ilişkisinin tedaviye yanıt ve sağkalıma etkisi konusunda literatürde yeterli sayıda çalışma olmayıp bu konuda farklı görüşler mevcuttur.

Bizim çalışmamızda yüksek ERCC1 varlığı tedavi yanıtı ve sağkalım oranlarını olumlu yönde etkilemekte olduğu gözlenmiştir. Tüm olgularımız RT ile birlikte cisplatin temelli KT almıştır. Çalışmamızda Li Q ve arkadaşlarının labrotuar çalışmasında elde edildiği şekilde ERCC1 yüksek olgularda hızlı DNA onarımının RT

ile engelenmiş olabileceği, cisplatine bağlı direncin RT ile yok edilmiş olabileceği, bunun da sağkalıma klinik olarak yansıtıldığı düşünülmüştür.

Jae Jin Lee ve arkadaşlarının çalışmasında(57) geriye dönük olarak KHDAK tanısı almış 40 olguda İHK yöntemle RRM1 durumu değerlendirilmiş, %35'inde pozitif, %65'inde negatif saptanmıştır. Olgular evre IIIA ve IV olarak evrenmiş, genel sağkalım süreleri, RRM1 pozitif olan grupta daha düşük bulunmuştur (5,1 ay, 12,9 ay p:0,022). Hastalık kontrol oranları RRM1 pozitif olan grupta anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur (%26, % 56 p:0,05). İleri evre KHDAK'li olgular gemcitabin ile tedavi almış ve bu grupta RRM1 pozitif olan olgularda genel sağkalım süre ve oranlarının ve hastalık kontrol oranlarının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha kötü olduğu görülmüştür.

Boucovinas ve arkadaşlarının çalışmasında(58) gemcitabin ve dosetakselle tedavi edilen 102 KHDAK'li olguda RRM1 durumu PCR ile değerlendirilmiş, RRM1 yüksek olan grupta tedaviye yanıtın daha kötü olduğu görülmüştür(p<0,0001).

Bizim çalışmamızda ise, RRM1 düzeyi ile tedaviye yanıt ve genel, hastaliksız ve lokal bölgesel nüksüz sağkalım süre ve oranları arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Dade Lu ve arkadaşlarının(59) çalışması literatürde cerrahi uygulanan 147 KHDAK'de MMP7 düzeyi İHK yöntemle değerlendirildiği tek çalışmadır. Genel sağkalım oran ve sürelerinin MMP7 pozitif olan olgularda daha düşük olduğu gösterilmiştir (p:0,0018). Ayrıca MMP7'nin skuamoz hücreli karsinomda, adenokarsinoma göre daha yüksek oranda (+) olduğu saptanmıştır (p<0,0001). Bizim çalışmamızda ise yapılan tek değişkenli analizlerde MMP7'nin yüksek olmasının genel, hastaliksız ve lokal nüksüz sağkalımı olumlu yönde etkilediği (p: 0,05; 0,02; 0,03) tespit edilmiştir.

Bonnesen ve arkadaşlarının(60) yaptığı çalışmada opere KHDAK'li 102 olguda VEGF-A düzeyi İHK yöntemle incelenmiştir, VEGF-A durumu ile sağkalım arasında herhangi bir ilişki saptanamamış, KHDAK'de prognoza etkisi gösterilememiştir. Fakat,

VEGF-A düzeyinin adenokarsinom histolojili olgularda skuamoz hücreli olgulara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Donem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(61) evre I-IIIa opere KHDak'li 335 hastada VEGF-A durumu İHK ile incelenmiştir. Yüksek VEGF-A'nın KHDak'de bağımsız negatif prognostik faktör olduğu (p:0,003) görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise, VEGF-A durumu ile sağkalım ve tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

6. SONUÇ:

Bu çalışmada Lokal İleri Küçük Hücreli Dışı Akciğer kanseri tanısı ile RT ile kemoterapi uygulanan olgularda klinik ve moleküler histolojik prognostik faktörler araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1- Genel sağkalımı etkileyen klinik ve histolojik prognostik faktörlerin tek değişkenli analizde; N evresinin düşük olması ($p < 0,01$), kilo kaybının %5'in altında olması ($p: 0,04$), skuamoz hücreli histoloji olması ($p: 0,04$), tedaviye yanıtın iyi olması ($p < 0,01$); çok değişkenli analizde ise KPS'nin %90'ın üzerinde olması ($p: 0,05$), skuamoz hücreli histoloji olması ($p: 0,02$), tedaviye yanıtı olması ($p < 0,01$) olduğu saptanmış ve iyi prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur.

2- Hastalısız sağkalımı etkileyen klinik ve histolojik iyi prognostik faktörlerin tek değişkenli analizde; skuamoz hücreli karsinom histolojili olması ($p < 0,01$), tedaviye iyi yanıt vermesi ($p: 0,01$), çok değişkenli analizlerde ise skuamoz hücreli karsinom histolojili olması ($p < 0,01$), düşük N evresi ($p < 0,01$) tedaviye iyi yanıt vermesi ($p: 0,01$) olduğu saptanmıştır

3-Lokal bölgesel nüksüz sağkalımı etkileyen klinik ve histolojik iyi prognostik faktörlerin tek değişkenli analizlerde; eş zamanlı KT uygulanması ($p: 0,03$) ve tedaviye yanıtın iyi olması ($p: 0,05$) olduğu görülmüştür.

4- Yüksek ERCC1 düzeylerinin tedavi yanıtını olumlu yönde etkilediği ($p: 0,05$), hastalık yinleme riskini azalttığı ($p: 0,02$), genel sağkalım sürelerini uzattığı ancak bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı ($p: 0,32$), hastalısız sağkalım ($p: 0,02$) ve lokal bölgesel nüksüz sağkalım ($p: 0,03$) oran ve sürelerini tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.

5- RRM1 düzeylerinin tedavi yanıtı ve hastalık yinleme oranlarına, genel, hastalısız ve lokal bölgesel nüksüz sağkalım oran ve sürelerine etkisinin bulunmadığı saptanmıştır.

6- MMP7 düzeylerinin tedavi yanıtı ve hastalık yinleme oranlarına etkisi olmadığı ancak tek değişkenli analizlerde genel (p: 0,05), hastalısız (p: 0,02), ve lokal bölgesel nüksüz sağkalım (p: 0,03) oran ve sürelerine olumlu katkı sağladığı tespit edilmiştir.

7- VEGF düzeylerinin tedavi yanıtı ve hastalık yinleme oranlarına, genel, hastalısız ve lokal bölgesel nüksüz sağkalım oran ve sürelerine etkisinin bulunmadığı saptanmıştır.

Bu çalışmada ERCC1 ve MMP7'nin kemoradyoterapi uygulanan Lokal İleri KHDAK'de sağkalımı ve tümör yanıtını etkileyen prognostik faktörler olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, hasta sayısı daha yüksek prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

7. ÖZET

Bu çalışmada Ocak 2000 ve Aralık 2008 tarihleri arasında lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı ile radyoterapi ve kemoterapi uygulanan ve histopatolojik materyali immunhistokimyasal inceleme için uygun olan 76 olguda tedaviyi etkileyebilecek prognostik faktörler araştırılmıştır.

Olguların 73'ü erkek, yaşları 40-78 arasında (ortanca: 58) olup %52.6' sını skuamoz hücreli karsinom histolojisine sahiptir. Radyoterapi 3 Boyutlu konformal olarak primere tümöre 66-74Gy uygulanmış, tüm olgulara platin temelli kemoterapi verilmiştir. İndüksiyon KT ve sonrası RT 46 olguya, eşzamanlı kemoradyoterapi 43 olguya uygulanmıştır.

Olguların histolojik materyallerinde ERCC1, RRM1, MMP7, VEGF-A immünhistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. ERCC1, RRM1, MMP7 ve VEGF durumu (-), (+), (++) , (+++) olarak sınıflanmış, ardından da (+++) olanlar %50 üzeri, diğerleri %50 altı olarak tanımlanmıştır.

Tüm olguların takip süresi ortanca 53 ay olup genel sağkalım süresi ortanca 20 ay, 5 yıllık sağkalım oranı %10.3'tür.

Olgularda yaş, KPS durumu, tümör çapı, T evresi, N evresi, kilo kaybı olup olmaması, histolojik tip, eşzamanlı KT alıp almaması, tedaviye yanıt durumu, ERCC1, RRM1, MMP7 ve VEGF düzeylerinin genel, hastalısız ve lokal bölgesel nüksüz sağkalım süre ve oranlarına etkisi değerlendirilmiştir.

Genel sağkalımı etkileyen klinik ve histolojik prognostik faktörlerin tek değişkenli analizde; N evresinin düşük olması ($p<0,01$), kilo kaybının %5'in altında olması ($p: 0,04$), skuamoz hücreli histoloji olması ($p: 0,04$), tedaviye yanıtın iyi olması ($p<0,01$); çok değişkenli analizde ise KPS'nin %90'ın üzerinde olması ($p: 0,05$), skuamoz hücreli histoloji olması ($p: 0,02$), tedaviye yanıtı olması ($p<0,01$) olduğu saptanmış ve iyi prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Hastalısız sağkalımı etkileyen klinik ve histolojik iyi prognostik faktörlerin tek değişkenli analizde; skuamoz hücreli karsinom

histolojili olması ($p < 0,01$), tedaviye iyi yanıt vermesi ($p: 0,01$), çok değişkenli analizlerde ise skuamoz hücreli karsinom histolojili olması ($p < 0,01$), düşük N evresi ($p < 0,01$) tedaviye iyi yanıt vermesi ($p: 0,01$) olduğu saptanmıştır. Lokal bölgesel nüksüz sağkalımı etkileyen klinik ve histolojik iyi prognostik faktörlerin tek değişkenli analizlerde; eş zamanlı KT uygulanması ($p: 0,03$) ve tedaviye yanıtın iyi olması ($p: 0,05$) olduğu görülmüştür.

Yüksek ERCC1 düzeylerinin tedavi yanıtını olumlu yönde etkilediği ($p: 0.05$), hastalık yinleme riskini azalttığı ($p: 0.02$), genel sağkalım sürelerini uzattığı ancak bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı ($p: 0,32$), hastalısız sağkalım ($p: 0,02$) ve lokal bölgesel nüksüz sağkalım ($p: 0,03$) oran ve sürelerini tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. MMP7 düzeylerinin tedavi yanıtı ve hastalık yinleme oranlarına etkisi olmadığı ancak tek değişkenli analizlerde genel ($p: 0,05$), hastalısız ($p: 0,02$), ve lokal bölgesel nüksüz sağkalım ($p: 0,03$) oran ve sürelerine olumlu katkı sağladığı tespit edilmiştir. RRM1 ve VEGF düzeylerinin tedavi yanıtı ve hastalık yinleme oranlarına, genel, hastalısız ve lokal bölgesel nüksüz sağkalım oran ve sürelerine etkisinin bulunmadığı saptanmıştır.

Bu çalışmada ERCC1 ve MMP7'nin kemoradyoterapi uygulanan Lokal İleri KHDAK'de sağkalımı ve tümör yanıtını etkileyen prognostik faktörler olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, hasta sayısı daha yüksek prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

8. KAYNAKLAR:

1. Parkin D, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106–130
3. Edward C. Halperin, Carlos A. Perez, Luther W. Brady; Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology 5. edition 2008; 1076-1077-1082
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Daire Başkanlığı Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü 2005 yılı Türkiye Kansere İstatistikleri
5. Shopland D. Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking. *Environ Health Perspect* 1995;103:131–142
6. Zienolddiny S, Ryberg D, Arab M, et al. Loss of heterozygosity is related to p53 mutations and smoking in lung cancer. *Br J Cancer* 2001;84:226–231
7. Rostmus PE: Epidemiology of Lung Cancer. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders
8. Haydaroğlu A (ed). Akciğer Kanserele Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. Akciğer Kanserele Tanı ve Tedavisi. Ege Üniversitesi Basımevi Bornova 2000,104
9. Leonard L. Gunderson, Joel E. Teper; Gunderson&Teper, Clinical Radiation Oncology, second edition, 2006; 913-914-916
10. Minna JD, Sekido Y, Fong KM, Gazdar AF: Molecular biology of Lung Cancer: Principles and practice of Oncology, 5. edition, 1997, 849-57
11. Barış İ: Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara 1987, 63-7
12. Burns DM: Cigarette smoking. *Thoracic Oncology* 1997;51-65
13. Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. *Clin in Chest Med* 2000; 21: 95-106
14. SEER Cancer Statistics Review, 1995-2007
15. Ünsal M. Akciğer Kanserele Klinik Bulgular ve Tanı. Akkoçlu A(ed) Akciğer Tümörleri Özel Sayısı, Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları. 2004;2: 192-202.
16. Kumar Cotran Robbins, Basic Pathology, 6. edition, 433-434
17. Pass HI. International staging system for lung cancer. *Lung Cancer*. Lippincott Williams and Wilkins, second edition. 2000; 591-601
18. Summary of Changes: Understanding the changes from the sixth to the seventh Edition of the AJCC Cancer Staging Manual
19. Kanters SD, Lammers JW, Voest EE. Molecular and biological factors in the prognosis of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1995;8:1389—97.
20. Friedberg EC. DNA Repair, s:1-2. Freeman WH and Company, New York.
21. Cooper GM; The Cell, A Molecular Approach, :192-199, ASM press, Washington D.C.
22. Sancar A, Reardon JT. Nucleotide excision repair in E.Coli and Man. *Advances in Protein Chemistry*. 69: 43-71.
23. Cappi P, Volante M, Novello S, Rapa I, Danenberg KD, Danenberg PV, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;17:1818–25.
24. Lord RVN, 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;8:2286–91.

- 25.** G. Bepler, A. Gautam, L.M. McIntyre, A.F. Beck, D.S. Chervinsky and Y.C. Kim *et al.*, Prognostic significance of molecular genetic aberrations on chromosome segment 11p15.5 in non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol* 20, 2002, . 1353–1360
- 26.** Goan YG, Zhou B, Hu E, Mi S *et al.* Overexpression of ribonucleotide reductase as a mechanism of resistance to 2,2-difluorodeoxycytidine in the human KB cancer cell line *Cancer Res* 1999;59: 4204-4207
- 27.** Bepler G, Sharma S, Cantor A, *et al.* RRM1 and PTEN as prognostic parameters for overall and disease-free survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1878-1885
- 28.** Olausson K, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, *et al.* DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;335:983–91.
- 29.** Azuma K, Komohara Y, Sasada T, Terazaki Y, Ikeda J, Hoshino T, *et al.* Excision repair cross complementation group 1 predicts progression free survival and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with platinum based chemotherapy. *Cancer Sci* 2007;98(9):1336–4
- 30.** Hwang IG, Ahn MJ, Park BB, Park S, Lee SC, Ahn YC, *et al.* ERCC1 expression as a predictive marker in stage IIIA, N2 positive non-small lung cancer patients treated with neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *J Thorac Oncol* 2007;2:S367.
- 31.** Fujii T, Toyooka S, Ichimura K, Fujiwara Y, Hotta K, Soh J. ERCC1 predicts the response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;08:025.
- 32.** Kondo K, Fujino H, Takizawa H, Miyoshi T, Hirose Y, Nagao T, *et al.* ERCC1 expression is one of prognostic factors in completely resected non-small cell lung cancer patients with an adjuvant-platinum based chemotherapy. 12th World Conference on Lung Cancer, Seoul, Korea, September 2–6, 2007. *J Thorac Oncol* 2(8) Suppl. 4:S646;2007.
- 33.** Li J, Li ZN, Yu LC, Bao QL, Wu JR, Shi SB, Li XQ. Association of expression of MRP1, BCRP, LRP and ERCC1 with outcome of patients with locally advanced NSCLC who received neoadjuvant chemotherapy. *Lung cancer* 2009 sep 3452
- 34.** Kang CH, Jang BG, Kim DW, Chung DH *et al.* The prognostic significance of ERCC1, BRCA1, XRCC1 and β III tubulin expression in patients with NSCLC treated by platinum and taxane based neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. *Lung cancer* 2009 feb 3404
- 35.** Booton R, Ward T, Ashcroft L, Morris J, Heighway J, Thatcher N. Ercc1 Mrna Expression Is Not Associated With Response And Survival After Platinum-Based Chemotherapy Regimens In Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2007 Oct;2(10):902-6.
- 36.** Ceppi P, Volante M, Novello S, Rapa I, Danenberg KD, Danenberg PV, *et al.* ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;17:1818–25.
- 37.** Azuma K, Sasada T, Kawahara A, Takamori S, Hattori S, Ikeda J, *et al.* Expression of ERCC1 and class III (beta)-tubulin in non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. *Lung Cancer* 2009;64:326–33.

- 38.** Simon G, Sharma A, Li X, Hazelton T, Walsh F, Williams C, et al. Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2741–6.
- 39.** Lee HW, Choi YW, Han JH, Kim JH, Jung JH et al. Expression of excision repair cross-complementation group 1 protein predicts poor outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum based doublet chemotherapy. *Lung cancer* 2009 (65) 377-382
- 40.** Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, Li X, Zheng Z, Boulware D, Caton JR et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non small cell lung cancer. *J Clin ONCOL* 2009 Dec; 27(34): 5808-15
- 41.** Smith S, Su D, Rigault de la Longrais I, Schwartz P, Puopolo M, Rutherford TJ, et al. ERCC1 genotype and phenotype in epithelial ovarian cancer identify patients likely to benefit from paclitaxel treatment in addition to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:5172–9
- 42.** Darcy K, Tian C, Reed E. A gynecologic oncology group study of platinum–DNA adducts and excision repair cross complementation group 1 expression in optimal, stage III ovarian cancer treated with platinum-taxane chemotherapy. *Cancer Res* 2007;67(9):4474–81
- 43.** Kwon H, Roh M, Oh S, Oh Y, Kim SH, Kim MC, et al. Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-flourouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2007;18:504–9.
- 44.** Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, Xiong YP, Uetake H, Danenberg KD, et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19(23):4298–304.
- 45.** Hyun Woo Lee , Yoon Ho Hwang , Jae Ho Han , Jin-Hyuk Choi, Seok Yun Kang , Seong Hyun Jeong , Mi Sun Ann , Young Taek Oh, Jang Hee Kim , Chul Ho Kim, Seung Soo Sheen. High expression of excision repair cross-complementation group1 protein predicts poor outcome in patients with nasopharyngeal cancer. *Oral Oncology* 46 (2010) 209–213
- 46.** Yu-Yun Shao, Kuan-Ting Kuo, Fu-Chang Hu, Yen-Shen Lu, Chiun-Sheng Huang, Jau-Yu Liau, Wei-Chung Lee, Chiun Hsu, Wun-Hon Kuo, King-Jeng Chang, Ching-Hung Lin, and Ann-Lii Cheng. Predictive and Prognostic Values of Tau and ERCC1 in Advanced Breast Cancer Patients Treated with Paclitaxel and Cisplatin. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(4)286–293 doi:10.1093/jjco/hyp184 Advance Access Publication 19 January 2010.
- 47.** Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000;407:242-8.
- 48.** Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2004;87:95-104.
- 49.** Prewett M, Huber J, Santiago A, Overholser J, Hooper A, Pytowski B et al. Anti-VEGF receptor (Flk-1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors. *Cancer Res* 1999;59:5209-18.
- 50.** Linder C, Linder S, Munck-Wikland E, Strander H. Independent expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in patients with carcinoma and sarcoma. *Anticancer Res* 1998;18:2063-8.

- 51.** Herbst RS, Sandler AB. Non-small cell lung cancer and antiangiogenic therapy: what can be expected of bevacizumab? *Oncologist* 2004;9(Suppl. 1):19–26
- 52.** Yue W, Sun Q, Landreneau R, Wu C, Siegfried JM, Yu J, Zhang L. Fibulin-5 suppresses lung cancer invasion by inhibiting matrix metalloproteinase-7 expression. *Cancer Res.* 2009 Aug 1;69(15):6339-46. Epub 2009 Jul 7.
- 53.** Liu D, Nakano J, Ishikawa S, Yokomise H, Ueno M, Kadota K, Urushihara M, Huang CL. Overexpression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) correlates with tumor proliferation, and a poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007 Dec;58(3):384-91. Epub 2007 Aug 28.
- 54.** http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 55.** Simon, G. R., Sharma, S., Cantor, A., Smith, P., & Bepler, G. (2005). ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest*, 127(3), 978–983
- 56.** Li Q, Yu JJ, Yunmban MK, Slavsky D, Cross CL, Bostick-Bruton F, Reed E. Association between the level of ERCC-1 expression and repair of cisplatin-induced DNA damage in human ovarian cancer cells. *Anticancer Res.* 2000 Mar-Apr; 20 (2A): 645-52
- 57.** Lee JJ, Maeng CH, Baek SK, Kim GY et al. The immunohistochemical overexpression of RRM1 protein is a predictor of shorter survival to gemcitabine-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer.* 2010 feb 3536
- 58.** Boucovinas I, Papadaki C, Mendez P et al. Tumor BRCA1, RRM1 and RRM2 mRNA Expression levels and clinical response to first-line gemcitabine plus docetaxel in NSCLC patients. *PLOS ONE* 3(11):e3695.
- 59.** Liu D, Nakano J, Ishikawa S, Yokomise H, Ueno M, Kadota K, Urushihara M, Huang CL. Overexpression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) correlates with tumor proliferation, and a poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007 Dec;58(3):384-91. Epub 2007 Aug 28.
- 60.** Bonnesen B, Pappot H, Holmstav J, Skov BG. Vascular endothelial growth factor A and vascular endothelial growth factor receptor 2 expression in non-small cell lung cancer patients: relation to prognosis. *Lung Cancer.* 2009 Dec;66(3):314-8. Epub 2009 Mar 25.
- 61.** Donnem T, Al-Shibli K, Andersen S, Al-Saad S, Busund LT, Bremnes RM. Combination of low vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)/VEGF receptor 2 expression and high lymphocyte infiltration is a strong and independent favorable prognostic factor in patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2010 Sep 15;116(18):4318-25.