



**T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERLERİNİN PROGNOZU VE KEMOREZİSTANSIN
TAHMİNİNDE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PARAMETRELER VE
TC-99m MIBI TUTULUMUNUN DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÜMMÜHAN ABDÜLREZZAK

KAYSERİ-2006



**T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERLERİNİN PROGNOZU VE KEMOREZİSTANSIN
TAHMİNİNDE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PARAMETRELER VE
TC-99m MIBI TUTULUMUNUN DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÜMMÜHAN ABDÜLREZZAK

**Danışman
Doç. Dr. MUSTAFA KULA**

KAYSERİ 2006

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince gelişmemde büyük katkıları olan, Nükleer Tıp alanında değerli bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ahmet Tutuş ve Doç. Dr. Mustafa Kula'ya saygıyla ve minnetle teşekkür ederim.

Tez çalışmamda yönlendirme ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. İnci Gülmez, Doç. Dr. Özlem Er ve Doç. Dr. Özlem Canöz'e, Patoloji Anabilim Dalında görev yapan arkadaşlarıma,

Bölümde beraber çalışmaktan büyük zevk duyduğum, tüm mutluluk ve sıkıntılarımızı paylaştığımız asistan, hemşire, teknisyen ve diğer tüm arkadaşlarıma,

Desteğini esirgemeyen ailem, eşim ve biricik yavrum Şeyma'ya sonsuz teşekkürler ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
AKCİĞER KANSERLERİNDE TEŞHİS VE HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA	5
AKCİĞER KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	9
AKCİĞER KANSERİNDE BİYOLOJİK PARAMETRELER	15
MDR MODÜLATÖRLERİ, APOPTOZİSİN İNDÜKSİYONU	21
HASTALAR VE YÖNTEMLER	27
BULGULAR	32
TARTIŞMA	45
SONUÇLAR	65
KAYNAKLAR	56
EKLER	66
TEZ ONAY SAYFASI	67

KISALTMALAR

ATP	: Adenozin tri fosfat
Bcl-2	: Anti apopitotik protein (B hücreli lösemi lenfoma 2)
BT	: Bilgisayarlı tomografi
caspase	: Aspartat-spesifik sistein proteaz
CR	: Complete response
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EO	: Erken Oran
F¹⁸ FDG	: Flor 18 ile işaretli florodeoksiglukoz
Fas	: Ölüm reseptörü
FS	: Fosfatidil serin
Ga-67	: Galyum 67
GLUT1	: Glukoz tansport proteini-1
GO	: Geç Oran
IASCL	: "International Association of Lung Cancer"
keV	: Kiloelektron volt
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
Ki-67	: Proliferasyon marker
LEHR	: Düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu
MDR	: "Multi drug resistance"
P53	: Tümör süpresör gen
PBS	: Tamponlanmış fosfat buffer solüsyonu
PD	: Progressive disease
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografi – Bilgisayarlı tomografi
Pgp	: P glikoprotein
PR	: Partial response
RECİST	: "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors"
ROI	: Region of interest
SBKSD	: Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi
SD	: Stable disease
SPECT	: Single photon emission computed tomography
Tc-99m MIBI	: "Technetium 99 m metoksi izobutil izo nitril"
TH	: Temizlenme Hızı
TI-201	: Talyum 201
TNFR-1	: Tümör nekroz faktör-reseptör 1
TNM	: Tümör-nod-metastaz
T/N	: Tümör / Normal akciğer bölgesi
VALG	: "The Veterans Affairs Administration Lung Cancer Study Group"
WHO	: "World Health Organization"
$\Delta \Psi_c$: Sitoplazmik transmembran potansiyel gradiyenti
$\Delta \Psi_m$: Mitokondrial transmembran potansiyel gradiyenti

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Uluslararası Evreleme Sisteminde, akciğer kanserinde TNM sınıflaması	7
Tablo 2 : TNM Sisteminde evreler	7
Tablo 3 : Hastaların demografik verileri ve özellikleri	32
Tablo 4 : Tanıya göre tümör çapları, erken ve geç tümör MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları.....	33
Tablo 5 : 34 hastanın Bcl-2, Pgp, Ki-67 ve p53 boyanma oranları (%)	34
Tablo 6 : KHAK ve KHDAK'lerinde pozitif ve negatif boyanma oranları.....	35
Tablo 7: İmmünohistokimyasal inceleme yapılan 34 hastanın demografik verileri; boyanma yüzdeleri ile erken ve geç MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları	36
Tablo 8: Protein ekspresyonları pozitif ve negatif olan gruplar ile tümörlerdeki MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızlarının karşılaştırılması	37
Tablo 9: Hasta karakteristikleri, trifluoperazin verilmeden önce ve verildikten sonra ^{99m} Tc-MIBI tutulumları ve temizlenme hızları	38
Tablo 10 : Trifluoperazin tedavisi alan olgularda tedavi öncesi ve sonrası MIBI tutulum oranları.....	39
Tablo 11 : p53 pozitif ve negatif gruplarda trifluoperazinden önce ve sonra tümör MIBI tutulum oranları	40
Tablo 12 : Bcl-2 pozitif ve negatif gruplarda trifluoperazinden önce ve sonra tümör MIBI tutulum oranları	40
Tablo 13 : Ki-67 pozitif ve negatif gruplarda trifluoperazinden önce ve sonra tümör MIBI tutulum oranları	41
Tablo 14 : Protein ekspresyonları pozitif ve negatif olan gruplarda tümör çapı ve ortalama survey	41
Tablo 15 : Tedaviye cevap veren ve vermeyenler ile surveye göre Tc-99m MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Sitoplazmik transmembran potansiyel gradiyenti ($\Delta \Psi_c$) ile MIBI'nin tutulum mekanizması	13
Şekil 2 : Tümörlerdeki Bcl-2 ekspresyonu ile prognoz arasındaki ilişki	18
Şekil 3 : Apoptotik mekanizma	19
Şekil 4 : MIBI'nin dirençli hücrelerde MDR membran proteinleri tarafından dışarı atılması.....	24
Şekil 5 : MIBI'nin dirençli hücrelerde, anti-apoptotik Bcl-2 proteini tarafından dışarı atılması	25
Şekil 6 : İlaç direncinde iki model.....	26
Şekil 7 : Olgu örneği (1).....	43
Şekil 8 : Olgu örneği (2).....	44

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, akciğer kanserinde prognoz ve kemorezistans tahmininde, immünohistokimyasal (İHK) parametreler ve Tc-99m metoksi izobutil izonitril (MIBI) tutulumunun değerini araştırmak ve trifluoperazin tedavisinin Tc-99m MIBI tutulumu üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntemler: İleri evre akciğer kanseri olan toplam 51 hastaya kemoterapi ve radyoterapi öncesi bazal Tc-99m MIBI sintigrafisi yapıldı. Hasta grubu içerisinde rastgele seçilen 23 hastaya 5 gün süreyle (günde iki kez 5mg) trifluoperazin tedavisi verildi ve Tc-99m MIBI sintigrafisi tekrarlandı. Biyopsi materyalleri yeterli olan toplam otuz dört hastada Bcl-2, p-53, Ki-67 boyaması yapıldı. Hastalar aldıkları üç kür kemoterapi sonrasında, takipte çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) ile “Response Evaluation Criteria in Solid Tumors” (RECIST) kriterlerine göre kemoterapiye cevap açısından pozitif ve negatif olarak gruplandırıldı.

Bulgular: İmmünohistokimyasal boyama ile yapılan ölçümlerde 16 hastada Bcl-2, 18 hastada p53 ve 13 hastada Ki-67 ekspresyonlarının pozitif; diğerlerinin negatif olduğu görüldü. İHK boyama sonuçları ile kemoterapiye cevabı pozitif ve negatif olan gruplar arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Pozitif grupta Tc-99m MIBI tutulumu negatif gruba göre anlamlı şekilde yüksekti: erken oran (EO1) için 2.03 ± 0.55 , 1.80 ± 0.33 ($p=0.037$); geç oran (GO1) için 1.76 ± 0.38 , 1.56 ± 0.29 ($p=0.028$). Tedaviye cevap verenlerin temizlenme hızında (TH1), tedaviye cevap vermeyenlere göre anlamlı bir farklılık yoktu. Hem EO1 hem de GO1 ile p53 ekspresyonu arasında anlamlı bir ters korelasyon bulunmakla birlikte ($p<0.05$); TH1 ile p53 ekspresyonu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Yine EO1, GO1 ve TH1 ile Bcl-2 ve Ki-67 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Trifluoperazin tedavisi verilen hastalarda tedavi sonrasındaki geç oran (GOt2), tedavi öncesindeki geç orana (GOt1) göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0.039$). Tedavi öncesi ve sonrasındaki erken oranlar (EOt1 ve EOt2) arasında ve temizlenme hızları (THt1 ve THt2) arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışma ileri evre akciğer kanserli hastalarda, Tc-99m MIBI'nin kemoterapiye cevabı görüntülemek için rutin kullanılabilirliğini ve artmış p53 ekspresyonu gösteren tümör dokularının daha düşük Tc-99m MIBI tutulumu göstermeye eğilimli olduğunu desteklemektedir. Akciğer kanserli hastalarda trifluoperazinin kemoterapiye ilaveten kullanılması faydalı olabilir. Bununla birlikte, sonuçlarımızın daha geniş hasta serilerinde desteklenmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: akciğer kanseri, Bcl-2, Ki-67, p53, Tc-99m MIBI

THE VALUE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL PARAMETERS AND Tc-99m MIBI UPTAKE IN PREDICTING PROGNOSIS AND CHEMORESISTANCE OF LUNG CANCER

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study is to investigate the value of immunohistochemical parameters and Tc-99m MIBI uptake in predicting prognosis and chemoresistance of lung cancer and to evaluate the effect of trifluoperazine therapy on Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) uptake.

Materials and methods: A total of 51 patients with advanced lung cancer underwent baseline Tc-99m MIBI scintigraphy before chemotherapy or radiotherapy. After the treatment of trifluoperazine (5 mg, two times a day, for 5 days) in 23 patients, Tc-99m MIBI scintigraphy was repeated. The biopsy materials of 34 patients were stained for Bcl-2, p53 and Ki-67. All patients received 3 cycles chemotherapy protocol and the response to chemotherapy was evaluated according to "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST) criteria by computed tomography (CT), and grouped as positive and negative.

Results: The measurements with immunohistochemical (IHC) staining showed that in 16 patients Bcl-2, in 18 patients p53 and in 13 patients Ki-67 expressions are positive; the others are negative. We found no significant correlation between IHC staining results with the groups positive and negative for response to chemotherapy. Tc-99m MIBI uptake was significantly higher in responders than in non-responders: 2.03 ± 0.55 vs 1.80 ± 0.33 ($p=0.037$) and 1.76 ± 0.38 vs 1.56 ± 0.29 ($p=0.028$) for the early ratio (ER1) and the delayed ratio (DR1), respectively. The washout rate (WR1) of responders was not significantly different from that of non-responders. We found significant inverse correlation between both ER1 and DR1 with p53 expression ($p=0.02$, $p=0.04$ respectively), but no significant correlation between WR1 and p53 expression. There was no significant correlation between ER1, DR1 and WR1 with Bcl-2 and Ki-67 expressions. In patients applied trifluoperazine therapy, delayed ratio after the therapy (DRt2) was significantly higher ($p=0.039$) than delayed ratio before the therapy (DRt1). We found no significant differences among the groups of early ratio before the therapy (ERt1) and early ratio after the therapy (ERt2); washout rate before the therapy (WRt1) and washout rate after the therapy (WRt2).

Conclusion: This study suggests that Tc-99m MIBI might be used in routine practice to monitor the chemotherapeutic response in patients with advanced lung cancer and tumor tissues implied p53 overexpressing tend to show lower Tc-99m MIBI uptake. In patients with lung cancer, trifluoperazine treatment in addition to chemotherapy might be useful. However, our results need to be confirmed in larger series of patients.

Key words: lung cancer, Bcl-2, Ki-67, p53, Tc-99m MIBI

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanserli hastaların tedavisinde bir çok kemoterapotik ajanlar kullanılmaktadır. Hastaların hayat standartlarını düzeltmek ve yaşam sürelerini uzatmak için bu ilaçların en duyarlı ve en etkili olanların seçimi önemlidir. Kemoterapi başarısının önünü kesen en önemli problem, ilaç direncidir. Tümörlerin büyük bir kısmı verilen kemoterapi ya da radyoterapiye kısmi veya tam direnç göstermektedir. Bu tümörlerdeki sorumlu tutulan direnç mekanizmalarından bazıları, tümörün kanlanması ve oksijenizasyonundaki değişikliklerin yanısıra “multidrug rezistans” (MDR) ile ilişkili bir çok faktör suçlanmaktadır (1). Bu faktörlerden P glikoprotein’in (Pgp) yüksek seviyelerinin insan tümörlerinde MDR’ın ana mekanizmalarından biri olduğu kabul edilmektedir (1-2). Pgp hücre membranında ATP-bağımlı taşıyıcı ailesinin bir üyesi olup tedaviye dirençli tümörlerde yüksek seviyelerde bulunduğu ve bir grup anti-kanser ilacı da içeren çeşitli bileşiklerin hücreden aktif olarak çıkışını sağladığı gösterilmiştir (3). Akciğer kanserlerini de içeren bir çok kanser türünde, P53 tümör süpresör genindeki değişiklikler ise en sık rapor edilen moleküler değişikliktir (4). Tümör süpresör gen p53, hücre büyümesini, hücre siklusunun G1/S fazında kontrol eder ve bu gendeki mutasyon kontrolsüz hücre çoğalması ile sonuçlanır (5). Bazı çalışmalar p53 protein ekspresyonunun, akciğer kanserli hastalarda kötü prognoz göstergesi olduğunu savunurken bazıları da klinik gidiş üzerine bir etkisi olmadığını savunmaktadır (6-9). Ayrıca tümörlerde yapılan deneysel doku kültürü çalışmalarında, dış mitokondriyal membranda bulunan ve anti-apoptotik protein olan Bcl-2’nin yüksek seviyelerinin, sitokrom-C salınımını

azaltarak mitokondrial membran potansiyellerini bozduğu ve çeşitli kemoterapotik ajanların hücre içerisine girişini engellediği öne sürölmektedir (10). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ise Bcl-2 protein ekspresyonunun küçük hücre dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda iyi prognozla ilişkili olduğu rapor edilmektedir (11-12).

Tc-99m metoksi izobutil izonitril (MIBI) primer olarak myokardiyal görüntöleme ajanı olarak geliştirilmiş lipofilik bir katyon olup, negatif transmembran potansiyelle hücre membranını geçip mitokondride geri dönüşümlü olarak birikir (13). Tümörlerdeki tutulum mekanizması tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte, tümör hücrelerinin artmış metabolik hızı sayesinde, mitokondri sayısı ve membranın iç ve dış kısmı arasındaki potansiyel farklılığı arttığından dolayı Tc-99m MIBI tümör görüntölemesi için uygun bir ajan olarak önerilmektedir (14). Tc-99m MIBI sintigrafisi ayrıca, akciğer kanserli hastaların evrelendirmesi, mediastinal tutulumun değerlendirilmesi ve takipte rezidüel veya rekürren hastalığın belirlenmesi ve radyasyon nekrozundan ayırd edilmesinde de kullanılır (15).

Küçük hücre dışı akciğer kanserinde artmış MIBI tutulumunun kemoterapiye pozitif cevapla alakalı olduğu rapor edilmiştir (16). Ayrıca, lenfoma, yumuşak doku sarkomu ve meme kanseri gibi bir grup malign tümörde de Tc-99m MIBI tutulumundaki azlığın veya yokluğun verilecek kemoterapiye kötü cevapla alakalı olduğu bilinmektedir (17-20). Piwnica-Worms ve arkadaşları (21), Tc-99m MIBI'nin MDR ile ilişkili Pgp için bir substrat olduğunu ve bunun hücre dışına taşıma fonksiyonunun önlenmesiyle, MIBI'nin tümör hücrelerindeki akümülyasyonunun artırıldığını göstermişlerdir. Bununla birlikte, primer akciğer kanserinde Pgp varlığının Tc-99m MIBI tutulumunda önemli bir rolünün olmadığını gösteren bazı çalışmalar da vardır (22-23).

Yüksel M. ve arkadaşları (16) Tc-99m MIBI tutulumu yüksek olan KHDAK hastalarının kemoterapotik ajanlara daha iyi cevap vermeye eğilimli olduğunu ve Pgp düzeyinin Tc-99m MIBI tutulumu üzerinde belirgin bir rol oynamadığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, kemoterapiye cevap veren ve vermeyen hastalarda tümör dokusundan MIBI'nin temizlenme hızları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Aloj L ve arkadaşları (2) meme kanser doku kültürlerinde yaptıkları çalışmalarında, Tc-99m MIBI tutulumunun azlığının veya yokluğunun, tümör

dokusundaki Bcl-2'nin yüksek seviyelerinin in-vivo bir göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada yüksek Bcl-2 düzeyi ihtiva eden hücrelerin staurosporin tedavisinden sonra MIBI tutulumunda 10 kat artış gösterdiği rapor edilmiştir. Selektif olmayan bir protein kinaz inhibitörü staurosporin gibi, kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz inhibitörü olan trifluoperazinin de dopaminerjik nöronal hücre serilerinde Bcl-2'nin yüksek seviyelerini inhibe ederek hücre ölümünü tetiklediği gösterilmiştir (24).

Bu çalışmada kemoterapi ve/veya radyoterapi planlanan ileri evre akciğer kanserli hastaların tümör dokusundaki Tc-99m MIBI tutulumu ve tümör dokusundan temizlenme hızı ile biyopsi materyallerinde immünohistokimyasal yöntemle belirlenen tümör süpresör gen p53, membran taşıyıcı proteini Pgp, anti-apoptotik protein Bcl-2 ile tümör proliferasyon markeri Ki-67 arasındaki ilişki araştırılacaktır. Ayrıca, trifluoperazin tedavisinin Tc-99m MIBI tutulumu ve tümör dokusundan temizlenme hızı üzerindeki etkisi değerlendirilecektir.

GENEL BİLGİLER

Akciğer kanseri tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olup kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sırada ölüm sebebi iken kanser ölümleri arasında ise birinci sıradadır. Tüm dünyada akciğer kanserleri, erkeklerdeki kanserlerin %18'ini oluştururken gelişmiş ülkelerde bu oran % 21 olup insidansı giderek artış göstermektedir (25). Tüm dünyada her yıl yaklaşık bir milyon kişinin bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir (26).

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi (SBKSD)'nin 1997 yılında yayınlanan raporunda, akciğer kanserleri 1994 yılında tüm kanserler içinde % 17.6 oranıyla birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde % 26.3 oranı ile birinci, kadınlarda ise % 4.5 oranı ile sekizinci sıradadır (27). Oranların bu kadar yüksek olması semptomların geç ortaya çıkışı ile direk ilişkili olup hastalık tesbit edildiğinde zaten ilerlemiş ve muhtemelen hasta cerrahi şansını yitirmiş olmaktadır. KHDAK'li hastaların yalnızca % 30'u tanı anında cerrahi şansına sahiptir. Cerrahi tedaviyi izleyen 5 yıllık süre içerisinde de, bu hastaların % 50'sinde metastatik yayılım ortaya çıkmaktadır (28).

Özellikle kombine tedavi modalitelerinin kullanılması ile tedavi sonuçlarında bazı iyileşmeler olmasına rağmen ilk teşhisten sonra hastaların ancak % 15'inden daha azı 5 yıl yaşayabilmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK) ise hızlı klinik seyri ve yayılımı ile bronkojenik karsinomlar içinde özel bir yere sahip olmakla birlikte sitotoksik ajanlara karşı artmış sensitivesi ile de akciğer

kanserlerinin diğer tiplerinden farklıdır. Akciğer kanserlerinde tedavinin başarısı, öncelikli olarak teşhisin hastalığın erken döneminde konulabilmesine bağlıdır. Hastaların tedavi ve prognozuna ışık tutmak için hastalığın vücuttaki yaygınlığı belirlenerek, dikkatlice evrelendirildikten sonra etkili bir tedavi bulunana kadar yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gereklidir.

AKCİĞER KANSERLERİNDE TEŞHİS VE HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA

Akciğer kanserlerinde en yaygın semptomlar; öksürük, kilo kaybı, göğüs ağrısı ve hemoptizidir. Bu semptomlarla gelen hastaya ilk olarak göğüs radyografisi çekilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) tümörün daha detaylı görüntülenmesini sağlar. Teşhisi kesinleştirmenin en önemli yolu tümör sitoloji ve histolojisinin incelenmesidir. Balgam sitolojisi, özellikle tekrarlanabilen örneklerle, vakaların yaklaşık %40'ında teşhis koydurur (29). Biyopsi, fırçalama ve lokal evreleme için kullanılan fleksibl fiberoptik bronkoskopi, santral lezyonların %70'inde ve bronkoskopik olarak görünen lezyonların %90'ında tanısal önem taşır (30). Mediastinal lenf nodlarında transbronşiyal iğne aspirasyonu, evrelendirmeye yardımcı olabilir ve eğer pozitifse ileri bir cerrahi evrelemeye gerek kalmaz. Periferik nodülleri örneklemek için transtorasik iğne aspirasyonu yapılır. Yeni tanı konan akciğer kanserlerinin çoğu bölgesel veya uzak metastaz bulguları ile ortaya çıkmaktadır. İlerlemiş akciğer kanserlerinde teşhis, bazen büyümüş bir periferik lenf nodu veya uzak metastazdan alınan biyopsi ile basitçe konabilir. Metastatik hastalığın aranması, uygun laboratuvar testleri ile birlikte ayrıntılı bir hikaye ve fizik muayene gerektirir.

Akciğer kanserlerinde “World Health Organization” (WHO) tarafından en son 1999'da yayımlanan histolojik sınıflama yaygın olarak kullanılmaktadır (31). Skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli andiferansiye karsinom ve küçük hücreli karsinom, akciğer kanserlerinin yaklaşık %95'ini oluşturur.

Akciğer malign epitelyal tümörlerinin 1999 WHO/IASLC patolojik sınıflaması

1. Skuamöz hücreli karsinom
2. Küçük hücreli karsinom
3. Adenokarsinom
4. Büyük hücreli karsinom
5. Adenoskuamöz karsinom
6. Pleomorfik, sarkamatoid veya sarkamatöz elemanlar içeren karsinomlar
7. Karsinoid tümör
8. Tükruk bezi karsinomları
9. Klasifiye edilemeyen karsinom

Akciğer kanserinde TNM sınıflaması:

Uluslararası Evrelendirme Sistemi tarafından kabul edilen akciğer kanseri için TNM (tümör-nod-metastaz) evrelendirme sistemi, hastalığın anatomik yayılımının tanımlanmasını sağlar (Tablo 1-2) (32). Etkili bir tedavinin seçimi, prognoz belirleme ve klinik sonuçların karşılaştırılması için kesin ve doğru bir evreleme çok önemlidir.

Tablo 1: Uluslararası Evreleme Sisteminde, akciğer kanserinde TNM sınıflaması.

Primer tümör (T)	
Tx	Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tesbit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.
T0	Primer tümör belirtisi yok.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümörün en geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör (örneğin ana bronşda invazyon yok)
T2	Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması: En geniş çapı > 3 cm Ana bronş invaze, ancak karinaya uzaklık < 2 cm Visseral plevra invazyonu Hiler bölgeye ulaşan, ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
T3	Tümör herhangi bir büyüklükte olup, göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra, parietal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronşdaki tümör; veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.
T4	Tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikard sıvısı ile birlikte olan tümör; veya tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodül veya nodülleri.
Bölgesel Lenf Bezi (N)	
Nx	Bölgesel lenf bezinin değerlendirilememesi.
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok.
N1	Aynı taraf peribronşial ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direk yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklaviküler veya skalen lenf bezi metastazı.
Uzak Metastaz (M)	
Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var (tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır).

TABLO 2 : TNM Sisteminde evreler

Stage	TNM
0	Karsinoma in situ
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0, T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0, T (1-3) N2 M0
IIIB	T4, herhangi bir N, M0; herhangi bir T, N3, M0
IV	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

(32).

Farklı histolojik tiplerdeki akciğer karsinomlarının klinik seyri ve tedaviye yanıtları da farklı olduğu için doğru histolojik tanı klinik olarak önemlidir. Akciğer kanserleri histoloji ve klinik seyirlerindeki farklılığa bağlı olarak KHAK ve KHDAK olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

KHAK, nöroendokrin bir tümör olup malign akciğer kanserlerinin %15-25'ini oluşturur ve hızlı tümör çoğalma zamanı, yüksek büyüme fraksiyonu ve kısa zamanda yaygın metastazların gelişmesi ile diğer tüm akciğer kanser türlerinden daha agresif seyirli olmaya eğilimlidir (33). Teşhis sırasında hastaların büyük bir çoğunluğu lokal ilerlemiş veya metastatik hastalığa sahiptir ve tedavi edilmezlerse ortalama survey 4 aydan daha azdır (34). KHAK'li hastalar nadiren cerrahi şansına sahip olmaktadır. Bu hastaların %80'inde kemoterapi ile objektif bir tümör cevabı elde edilir. Bu oran KHDAK'de daha az ve tam cevap oranı da daha düşüktür. Radyoterapi ile de KHAK'li hastaların yaklaşık %90'ında cevap alınırken KHDAK'li hastalarda bu oran yarıya inmektedir (35).

Bu yüzden tedavi ve prognozlarındaki belirgin farklılık nedeniyle, KHAK için TNM sınıflamasının yanı sıra; opere edilemeyen vakalarda uygun tedavinin planlanması yönünden "The Veterans Affairs Administration Lung Cancer Study Group" (VALG) tarafından 1957'de basit bir evreleme sistemi tanımlanmıştır (36). Sınırlı hastalık ve yaygın hastalık olarak sınıflanan bu sistem tedavi kararının verilmesinde genellikle yeterli görülmüş olmakla birlikte aynı taraf plevral efüzyon ve karşı taraf mediastinal veya supraklavikular lenf nodu metastazlı hastalara yaklaşım konusunda, değişik araştırmacılar arasındaki farklılık nedeniyle "International Association of Lung Cancer (IASLC)" konsensus raporu ile ve TNM sistemi ile uyumlu olarak 1989'da VALG sınıflaması modifiye edilmiştir (37). Sadece uzak metastazlı hastalar (TxNxM1) yaygın hastalık olarak düşünülmüştür.

KHDAK'i malign akciğer kanserlerinin yaklaşık %75'ini oluşturur ve tüm dünyadaki kansere bağlı ölümlerin başlıca sebebidir. KHDAK'inde en iyi tedavi seçeneği cerrahidir (38). Ancak hastaların sadece %5'ine radikal cerrahi uygulanabilmekte olup bunlarda da 5 yıllık yaşam oranının %50 olduğu gösterilmiştir. Vakaların yaklaşık %70'i teşhis sırasında ileri evrede bulunmakta olup cerrahi uygulanan hastaların da yarısında tümör rekürrensi ortaya çıkmakta ve kemoterapi ve/veya radyoterapi kombinasyonu gerekmektedir (39).

Aynı evre hastalığa sahip akciğer kanserli hastalarda farklı sonuçların rapor edilmesi, prognoz tahmininin sadece geleneksel klinik ve patolojik faktörlere dayandırılmasını güçleştirmektedir. Bu sebeple farklı prognostik subgrupları belirlemek için bir kısım biyolojik parametreler araştırılmakta olup bunların bir kısmının kemoterapi ve/veya radyoterapiye cevabı tahmin etmede gösterge olduğu rapor edilmiştir (56).

AKCİĞER KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Akciğer kanserinin tanı, evreleme ve tedavi izlem aşamalarında her gün biraz daha gelişen teknolojik ilerlemeler sayesinde görüntüleme yöntemlerinin yeri vazgeçilmez olmuştur. Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde, BT en sık seçilen görüntüleme modalitesidir. Akciğer parankimini görüntülemedeki üstünlüğü, 5mm'den daha küçük pulmoner nodülleri bile saptayabilmesi, daha ucuz olması, mediastinal lenf nodlarını ve kalsifikasyonunu saptamadaki farklılığı sayesinde kullanımı rutinleşmiştir. BT çok iyi bir anatomik görüntüleme sağlayabilmesine rağmen nodal metastazları belirlemede yetersizdir (sensitivite %61-73, spesifite %62-86) (40).

MR görüntülemenin akciğer kanserinin esas tanısında yeri olmadığı söylenebilir. Ancak BT ile çözümlenemeyen olgularda kullanılabilir. İyotlu kontras maddeye intolerans durumunda, Pancoast tümörlerinin rezektabilitesinde, mediastinal yapılara, göğüs duvarı ve vertebralara tümör invazyonunda belirgin tanısal değere sahiptir (41).

Spiral (helikal) BT teknolojisinin gelişmesinden sonra teknik özelliklerin optimize edilmesinin yanı sıra akciğer kanserinin tanı ve değerlendirmesine katkı sağlayacak gelişmeler kaydedilmiştir. Bunlar tümörlü dokunun 3 boyutlu gösterilmesi, vasküler yapılar ile ilişkilerin 3 boyutlu değerlendirmesi gibi gelişmelerin yanı sıra ilgi çekici bir yönü de “sanal bronkoskopi” olanağıdır. Çeşitli çekim parametreleri geliştirilerek bilgisayarlı tomografide hastanın aldığı doz azaltılmaya çalışılmaktadır. Bu gelişmelerle birlikte BT'nin riskli popülasyonda tarama testi olarak kullanımı gündeme gelmektedir (41).

Akciğer kanserinde nükleer tıp yöntemleri

Akciğer kanserinde tedavinin başarısı, tanının hastalığın erken döneminde konulabilmesine bağlıdır. Tarama hala tartışmalı bir konu olmasına rağmen erken teşhis, sağkalım ile yakından ilişkilidir. KHDAK'li hastaların yaklaşık üçte biri opere edilebilir hastalığa sahiptir. Cerrahi bu hastalarda potansiyel küratif tedavi seçeneğidir. Ancak mediastinal lenf nodlarının tutulumu cerrahi rezeksiyon sonrasındaki sağkalımı sınırlandırır. Cerrahi öncesindeki doğru evreleme ilerlemiş hastalığı olanlardaki gereksiz cerrahiden kaçınmak için önemlidir. Radyografi ve BT akciğer kanserlerinin değerlendirilmesinde hala ilk seçilecek yöntemler olmasına rağmen bu metodlar, şüpheli nodüllerin biyolojik özelliklerini, mediastinal lenf nodu tutulumunu, tedavi sonrasında tümör canlılığı ve tümör rekürrensini değerlendirmede yetersizdir (47, 50, 54).

Akciğer kanserlerine yönelik önemli onkolojik gereksinimler; malign lezyonların en erken evrede yakalanması, lezyonun proliferasyon, agresiflik veya diferansiyasyon gibi biyolojik karakteristiklerinin belirlenmesi, tedaviye cevabın erken dönemde değerlendirilmesi, rekürrens ve metastatik yayılımın belirlenmesidir (49). Tümör metabolizmasına yönelik radyoaktif maddelerin kullanıldığı nükleer tıp yöntemleri bu parametreler hakkında faydalı bilgiler vermektedir.

Sintigrafik yöntemlerin göz ardı edilmemesi gereken bir avantajı ise aynı anda tüm vücudu tarayabilme olanağı sağlamasıdır. Vücut taraması sırasında metastatik bir odak izlenirse daha ileri tetkik ve girişim yapmaya gerek kalmayabilir.

Akciğer kanserlerinin tanı ve takibinde kullanılan nükleer tıp yöntemleri

Ga-67

Tl-201

Tc-99m MIBI

Tc-99m tetrofosmin

Tc-99m (V) DMSA

Reseptör görüntüleme çalışmaları

Monoklonal antikolar

Solunum fonksiyonlarının postoperatif değerlendirilmesi

PET / PET-BT uygulamaları

Galyum-67 (Ga-67):

Ga-67 siklotronda üretilen, 93 kiloelektron volt (keV) (% 40), 184 keV (% 24), 296 keV (% 22) ve 388 keV (% 7) olmak üzere dört gama pikine sahip, yarı ömrü, yani radyoaktivite değerinin yarıya düşmesi için geçen zaman yaklaşık 78 saat olan, nonspesifik bir inflamasyon ve tümör görüntüleme ajanıdır. Lenfoma ve diğer bazı tümörlerin Ga-67'yi konsantre ettiklerinin bildirilmesi, radyofarmasötüğün lokalizasyon mekanizmaları ile ilgili bir çok çalışmaya öncülük etmiştir (42). Galyum konsantrasyonu tümörlere özgü olmayıp, başka bir çok inflamatuvar patolojide de tutulmaktadır.

Galyum 67'nin tümörlerde tutulum mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte Ga-67 tutulumu metabolik aktivite, tümörün canlılığı ve özellikle lizozomal enzim aktivitesi ile ilişkilidir. Ga-67'nin normal dokularda başlıca lizozomlarda biriktiği, tümör dokusunda ise hücre içi organellerdeki makromoleküllere bağlandığı düşünülmektedir (43). Tümör dokusunda kanlanma artışı ve permeabilite değişiklikleri ile inflamatuvar hücreler aracılığı ile tümör dokusuna taşınması, tutulumda rol alan diğer mekanizmalar arasında sayılabilir. Ga-67 atomik kök ve yük olarak demir iyonuna benzerliğinden dolayı plazmada başlıca transferine bağlanır. Galyumun transferine affinitesi demire oranla daha az olduğundan demir saturasyonu Ga-67 kinetiğini önemli ölçüde etkiler.

Bronkojenik kanserlerin tüm histolojik tiplerinin Ga-67 tuttuğu bildirilmiştir (44). Primer bronkojenik kanserlerin görüntülenmesinde Ga-67 sintigrafisinin duyarlılığı %90'nın üzerindedir. İndiferansiye ve skuamöz hücreli kanserlerin, adenokanserlere oranla daha fazla Ga-67 tutulumu gösterdikleri bilinmektedir (44). Ga-67'nin bir diğer kullanım alanı ise prognoz belirlenmesidir. Primer odakta Ga-67 tutulumundaki artış ile metastaz olasılığının arttığı ve ortalama yaşam süresinin azaldığı bildirilmiştir (44).

Talyum-201 (Tl-201):

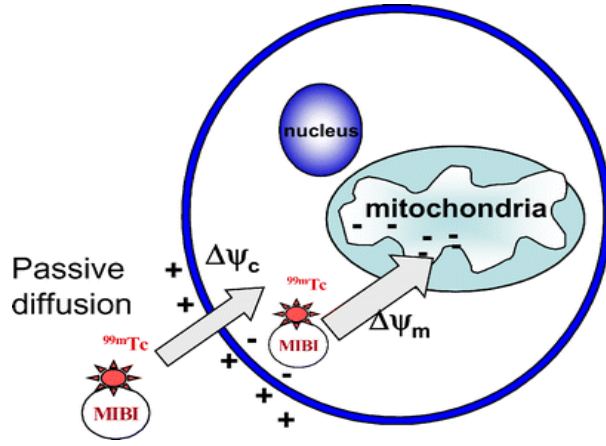
Tl-201 siklotronda üretilen, periyodik tabloda grup III-A'da yer alan, izotopik katyonik bir radyonüklid olup 68-80 keV (%94) X ışınları ve 135-167 keV (%10) gama ışınları olan, biyokinetik özellikleri potasyuma çok benzeyen metalik bir elementtir (45). Fiziksel yarı ömrü 73 saat, insan vücudundaki biyolojik yarı ömrü ise 10 gündür. Başlıca uygulama alanı miyokard perfüzyon sintigrafisi olmakla

birlikte beyin, kemik, baş-boyun ve meme kanserleri gibi bir çok tümör tipinde tanınal etkinliği araştırılmıştır (46).

Tümörlerde Tl-201 tutulumu kan akımı, tümör canlılığı, sodyum-potasyum ATP'az sistemi, enerji bağımlı olmayan ko-transport sistemi, kalsiyum iyon kanal sistemi, vasküler immatürite ve artmış hücre zarı permeabilitesi gibi bir çok faktöre bağlıdır. Akciğer kanserlerinde Tl-201, malign lezyonların benign lezyonlardan ayırd edilmesi, hiler ve mediastinal tutulumun değerlendirilmesi ve tedavi takibinde kullanılır. Erken ve geç görüntülerden hesaplanan lezyon/zemin aktivite oranları Tl-201'in benign lezyonların aksine malign lezyonlarda retansiyona uğradığını göstermektedir (47). Yüksek Tl-201 tutulumu olan akciğer adenokanserlerinde metastatik potansiyelin arttığı izlenmiştir. Ayrıca Tl-201 tutulumu ile tümör diferansiyasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda kötü diferansiye adenokanserlerde, iyi diferansiye olanlara nazaran Tl-201 tutulumunun belirgin arttığı gözlenmiştir (47).

Tc-99m Metoksi izobütıl izonitril (Sestamibi, MIBI):

Teknesyumla işaretlenebilen ajanların belirli avantajları vardır. 140 keV'lik gama enerjisi ile gama kamera görüntüleme de daha yüksek kaliteli görüntüler elde edilirken, 6 saatlik kısa yarı ömrü nedeniyle hastaya daha yüksek dozlarda verilerek daha kısa sürede çekimler tamamlanabilir. Sestamibi; sentetik, lipofilik ve katyonik bir ajandır. Hücre transmembran potansiyeli negatif olduğundan hücre içine pasif difüzyonla geçtiği ve transmembran potansiyeli daha da negatif olan mitokondriler içine doğru yönlendiği bilinmektedir (13). Ajan metabolize olmaz ve hücre membran bütünlüğü korundukça ve kan akımı olduğu sürece hücre içinde birikir. Tutulum düzeyi ile hücrenin mitokondri içeriği arasında ilişki olduğu, bu nedenle miyosit ve tümör hücresi gibi mitokondriden zengin hücrelerde tutulduğu kabul edilmektedir (şekil 1).



Şekil. 1 Sitoplazmik transmembran potansiyel gradiyenti ($\Delta\Psi_c$) ile MIBI'nin tutulum mekanizması. Mitokondrial transmembran potansiyel gradiyenti ($\Delta\Psi_m$) ile MIBI, tümör hücrelerindeki mitokondrilerde tutulur (48).

Şüpheli akciğer lezyonlarında artmış Tc-99m MIBI tutulumu, akciğer malignensinin teşhisinde yardımcı olabilir. Chiti A ve arkadaşları primer akciğer tümörünü belirlemede Tc-99m MIBI sintigrafisinin sensitivitesini %85, spesifitesini %100 bulmuşlardır (49). Akciğer kanserlerinin teşhisinden başka evrelemede, mediastinal tutulumun değerlendirilmesinde ve takipte rezidüel veya rekürren hastalığın radyoterapi nekrozundan ayırt edilmesinde de önemli bilgiler sağlar (96, 102, 115).

Piwnica-Worms hücre kültürlerinde yaptığı çalışmalarda çoğu lipofilik ve katyonik potent sitotoksik ilaçları (doxorubicin, etoposide, paklitaxel ve vinca alkaloidleri gibi) dışarıya pompalayan bir protein tesbit etmiştir. MDR (multidrug resistance) geni tarafından kodlandığı düşünülen bu plazma membran lipoproteinine P-glikoprotein (Pgp) adı verilmiştir (13). MIBI'nin de Pgp için uygun bir transport substratı olduğu, tümör hücrelerindeki akümülyasyonunun Pgp inhibisyonu ile arttığı ve Pgp düzeyi ile hücre içi MIBI düzeylerinin ters orantılı olduğu tespit edilmiştir. Bu noktadan hareketle MIBI'nin kemoterapiye yanıtı belirlemede rolü olabileceği düşünülmüş ve son zamanlarda bu konuyu araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır (19, 23, 50).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET):

Tümör görüntülemeye en çok kullanılan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ajanı F^{18} FDG'dir (florodeoksiglukoz). F-18 (FDG); Flor-18 (F-18) radyonüklidi ile işaretlenmiş glikoz molekülünden oluşan bir radyofarmasötik ilaçtır. F-18 radyoaktif bir üründür ve pozitron (β^+) yayınlamaya bozunur. Yarı ömrü yaklaşık 110 dakikadır. Yayınlanan pozitronun elektronlarla etkileşmesi sonucu oluşan, belli enerji düzeyindeki gama (γ) ışınları nükleer tıpta PET yöntemiyle çeşitli hastalıkların teşhisi ve tümörlerin görüntülenmesi amacıyla kullanılır. Kanser hücrelerinde metabolizmanın hızlı olması ve yüksek glikoliz hızına bağlı olarak glukoz tüketiminin artmış olması, FDG PET görüntülemenin onkolojide yaygın olarak kullanılmasının temelini oluşturur (53). Tümör hücrelerindeki artmış glikoliz, glukoz transport proteinlerinin sayısında (özellikle GLUT1) ve intraselüler heksokinaz enzim düzeylerinde artmaya neden olmaktadır. F-18 FDG ve glukoz intravenöz verildikten sonra glukoz metabolizmasının belli bir aşamasına kadar aynı yolu izlerler.

F-18 FDG, glukoz gibi insülin bağımlı olmayan GLUT1 ile tümör hücresi içine alındıktan sonra heksokinaz enzimi ile fosforile edilerek, F-18 FDG-6P formuna dönüştürülür. F-18 FDG-6P, glukoz-6-izomeraz enzimi için uygun bir substrat olmadığı için glikolizin diğer metabolik reaksiyonlarına giremez ve tümör hücresinde giderek artan bir biçimde birikmeye başlar. F-18 FDG-6P'nin tümör hücresinden çıkmasının tek yolu fosforilaz enzimleri ile F-18 FDG'ye dönüşüp hücre dışına taşınmasıdır. Ancak, F-18 FDG-6P'yi, F-18 FDG'ye dönüştürecek glukoz-6-fosfat enziminin hepatositler dışında, dokularda çok az miktarda bulunması nedeniyle geri dönüşüm çok az miktarda olur ve F-18 FDG-6P aktif glikoliz gösteren dokularda (özellikle beyin, kalp ve tümör dokusunda) glikoliz hızına bağlı olarak birikmeye devam eder. Bu olaya "metabolik kapan" da denmektedir (53).

FDG PET pulmoner lezyonların benign/malign ayırımında duyarlılığı % 83-100, özgüllüğü % 77-100 ve doğruluğu % 82-94 arasında bildirilen faydalı bir metoddur (54). Bu sonuçlarda 1.5 cm'den büyük nodüllerle 0.7-1.5 cm arasındaki nodüllerde bir farklılık gözlenmemekle birlikte, 0.7 cm'den daha küçük nodüller sınırlı rezolüsyon veya nodül hareketinin oluşturduğu parsiyel volüm etkisi nedeniyle belirlenmemektedir (55). PET bir takım inflamatuvar lezyonlarda (tüberküloz,

kriptokok, histoplazmoz, postoperatif değişiklikler, sarkoidoz, granuloma ve radyoterapiye bağlı enflamasyon) yanlış pozitif sonuçlar verebilirken, primer pulmoner karsinoid tümör ve bronkoalveolar karsinomlarda yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir (54-55).

AKCİĞER KANSERİNDE BİYOLOJİK PARAMETRELER

İnsan genom dizisinin belirlenmesinin, diğer birçok hastalıkta olduğu gibi akciğer kanserinde de yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine büyük katkı yapması beklenmektedir. Genetik yapının işlevselliğinin incelenmesinde ise moleküler görüntüleme yöntemlerinin önemli bir yeri olacaktır. İn vivo olarak gen ekspresyonunun incelenmesi moleküler görüntülemenin ilgi alanıdır. Artık bir çok araştırma laboratuvarlarında klinik çalışmalarla birlikte moleküler araştırmalar da yapılmaktadır. Bu araştırmalar, yaygın ve oldukça yüksek ölüm oranına sahip bu hastalıkta erken teşhis, risk değerlendirmesi, korunma ve tedavi alanlarında klinik uygulamalara yol gösterici olmaktadır. Akciğer kanserli hastaların survey tahmini ve tedavi yönteminin tayininde yardımcı olabilecek bir takım prognostik faktörler belirlenmiştir. Moleküler biyolojideki son gelişmelerle birlikte kanser gelişiminde sorumlu tutulan protein ve genlerin incelenmesine yönelik prognostik faktörler üzerine yoğun araştırmalar devam etmektedir (56). Akciğer kanserleri farklı histolojik tipler ve farklı agresiflik dereceleri gösterir. Bu güne kadar yaygın olarak kabul görmüş, prognostik bilgiler sağlayacak güvenilir parametreler ortaya çıkmasa da akciğer neoplazmlarının davranışlarını belirlemede tümör proliferasyonu ve apoptozis önemli bir rol oynar.

Kanserde, onkojenlerin aktivasyonu veya tümör süpresör genlerin inaktivasyonu yoluyla, proliferasyon ve programlı hücre ölümü arasındaki denge bozulmuştur ve apoptotik yolaktaki defektler genetik anormalliğe sahip hücrelerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Artmış proliferasyon ve azalmış hücre ölüm markırlarının kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmesine rağmen, apoptotik markırlarla ilgili çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir. Bu farklılıklar muhtemelen ölçüm yöntemleri ve sınır değerleri ile çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar nedeniyle olabilir. Çeşitli apoptozis inhibitörleri bulunmaktadır ve bu inhibitörlerin artmış ekspresyonu kötü prognozla alakalıdır.

Çoğu araştırmaların yoğunlaştığı noktalardan biri bir takım gen ve gen ürünlerinin karakteristiklerinin belirlenmesi ile hücre siklusunun kontrolü üzerinedir.

Akciğer kanserlerinde gen ekspresyonlarının immünohistokimyasal analizleri hastalığın biyolojik seyri içinde önemli bir yere sahiptir (56). Bu markırlar tümörün proliferatif aktivitesi, metastatik potansiyel, kemoterapiye cevap ve hastaların prognozu hakkında önemli bilgiler verir. Ayrıca bu tümör spesifik markırların belirlenmesi yeni diagnostik ve potansiyel terapötik stratejilerin gelişmesine yardımcı olabilir (28).

Apoptozis markırları: Bcl-2 ve p53

Programlı hücre ölümü (apoptozis) geri dönüşsüz DNA hasarını da içeren bir çok uyarana karşı normal fizyolojik bir cevaptır. Kanserlerde proliferasyon ve programlı hücre ölümü arasındaki denge bozulmuştur ve apoptotik yoldaki defektler hücrelerin genetik anormalliklerle daha uzun süre yaşamasına imkan sağlar. Apoptozis malign tümörlerin gelişiminde önemli bir rol oynar (57). Son yıllarda açıkça gösterilmiştir ki çoğu antikanser ajanlar esas olarak apoptozisi indükleyerek onarılamayan hücresel hasarlanmalar yoluyla kanser hücrelerinin ölümüne yol açarlar. Antikanser tedavinin etkinliği sadece DNA hasarı veya diğer hasarlanmalara bağlı değil aynı zamanda hücrelerin apoptotik yolağı indükleyerek bu hasarlanmalara cevap verebilme yeteneklerine de bağlıdır.

DeneySEL çalışmalarda; apoptozis aracılardaki mutasyonlar ile tedaviye dirençli tümörlerin ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (58). Klinik olarak apoptozis ile ilişkili protein ekspresyonlarının gösterilmesinin hastaların tedaviye nasıl cevap verecekleri hakkında ek bilgiler verip vermeyeceği hala tartışma konusudur.

Apoptozis kontrol ve düzenleme aşamasında, ölüm reseptörleri, adaptör moleküller, kaspaz kaskadı, mitokondri, p53 ve Bcl-2 ailesinin dahil olduğu ölüm sinyalleri ile bağlantıyı sağlayan çeşitli proteinler vardır (57-59). Aspartat-spesifik sistein proteaz (caspase) dizisi, programlı hücre ölümünün düzenlenmesinde fonksiyon gören başlıca yoldur. Kaspazlar proenzim (zimojen) olarak salınırlar ve biri mitokondri bağımlı, diğerisi ise TNF reseptör-1 (TNFR-1) ve Fas molekülü ile ilişkili ölüm reseptörlerini içeren iki önemli uyarı yolu ile tamamen fonksiyonel olan proteazlara aktive olurlar (57).

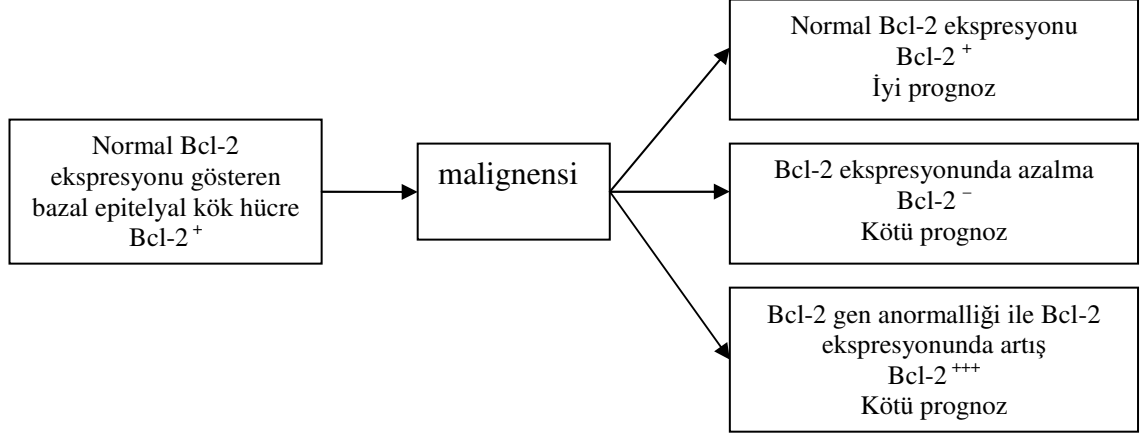
Mitokondri bağımlı yol ve Bcl-2 ailesi:

Memeli hücrelerinde 19 Bcl-2 aile üyesi tespit edilmiştir. Bcl-2 aile üyeleri fonksiyon ve yapılarına göre çeşitli alt gruplara ayrılırlar. Proapoptotik ve antiapoptotik üyelerden oluşan Bcl-2 aile proteinleri apoptozisin kontrolünde önemli bir rol oynar. Bax, Bak, Bad, Bid ve Bim/Bod apoptozisi başlatan proteinlerdir. Bax ve Bak dış mitokondrial membranda lokalize olup sitokrom c salınımını sağlayarak kaspaz 9 aktivasyonu yoluyla sonunda hücre ölümüne neden olurlar (60). Bcl-2 ve Bcl-XL yine mitokondrinin dış membranında bulunup sitokrom-c'nin sitoplazma içine salınımını önleyerek antiapoptotik fonksiyon görürler (61). Esas olarak Bcl-2 ailesinin proapoptotik ve anti-apoptotik üyelerinin oranı hücrelerin apoptozise gidebilme yeteneklerini belirler. Diğer bir ifade ile Bax/Bcl-2 oranındaki bir anormalliğin karsinogenezde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (60-61).

Bu ailenin antiapoptotik üyelerinden Bcl-2 geni apoptozisde en çok üzerinde çalışılan genlerden biridir. Bir protoonkogen olan Bcl-2 (B hücreli lösemi lenfoma 2) geni dış mitokondrial membranda yer alan 26 kD ağırlıkta, hidrofobik karboksit terminali içeren bir proteindir. Onsekizinci kromozomda lokalizedir. Kanserli hücrede t(14;18) kromozom translokasyonu sonucu Bcl-2, 14q kromozomundaki ağır zincir immünglobulin (IgH) ile birleşir. Bcl-2 proteininin aşırı yapımından sorumlu promotör gen ve sonuçta Bcl-2 onkogeni oluşur. Bcl-2 ekspresyonundaki artış radyasyon ve antikanser ilaçlar gibi DNA hasarı yapan çeşitli ajanlar tarafından tetiklenir (60).

Antiapoptotik proteinlerin aşırı ekspresyonu hücrelerin yaşam sürelerini uzatarak malign transformasyona veya tümör gelişimine yol açan kromozomal anomaliler ve viral ajanlara maruz kalma riskini artırır. Fazla miktarda Bcl-2 proteini hücrelerde mitokondriden sitokrom-c serbestleşmesini önleyerek kaspaz aktivasyonunun gerçekleşmesini baskılar ve sonuçta hücrenin yaşamını sürdürmesini sağlar (57-61). Epitelyal hücrelerden gelişen tümörlerde de Bcl-2'nin benzer bir rolü vardır. İmmünohistokimyasal olarak yapılan çalışmalarda Bcl-2'nin epitelyal

malignitelerin erken dönemlerinde eksprese edildiği ve prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Şekil 2) (62).

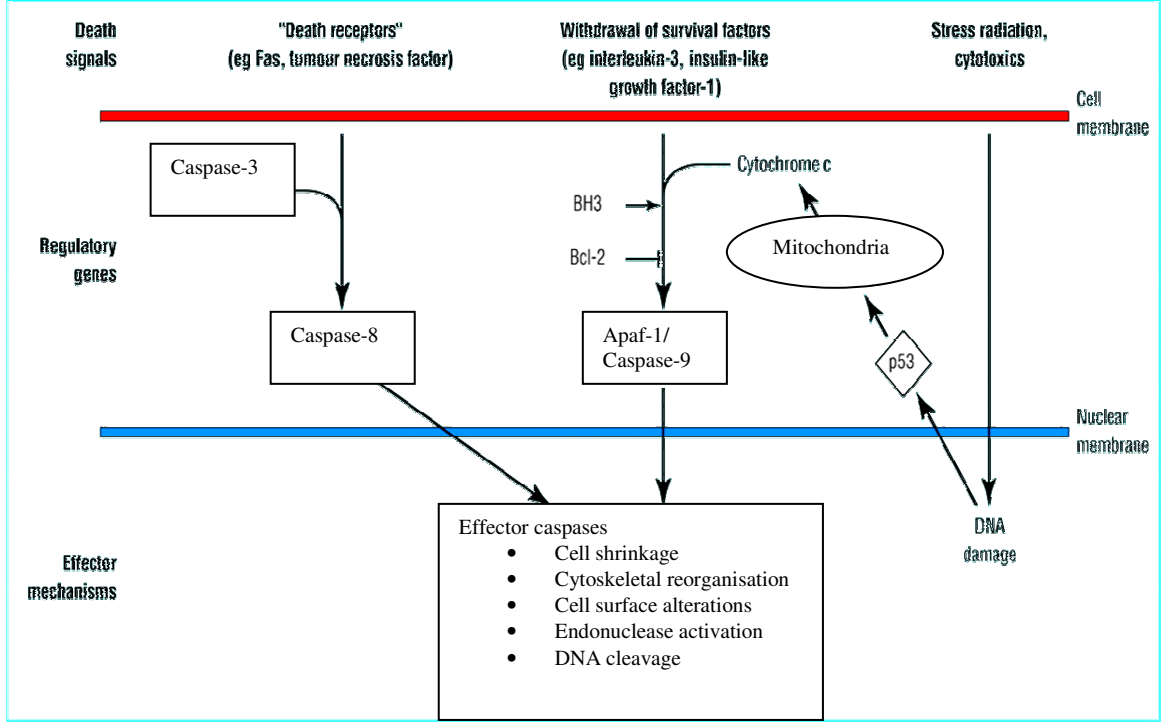


Şekil 2: Tümörlerdeki Bcl-2 ekspresyonu ile prognoz arasındaki ilişki. (63).

Hücre yaşamını uzatan antiapoptotik proteinlerin ekspresyonunda artış gösteren tümörler antikanser ilaçlara daha dirençli olmaya eğilimlidir (10). Buna karşın meme kanserleri ve KHDAK gibi bir kısım tümörlerde Bcl-2 ekspresyonunun iyi prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir (11, 12, 64). Örneğin Martin ve arkadaşlarının 21 yayından oluşan bir meta-analizinde KHDAK’de Bcl-2’nin aşırı ekspresyonunun iyi bir prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir (65). Bunun sebebi tam olarak anlaşılmasa da Bcl-2’nin vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) aracılı tümör anjiyogenezinin kontrolünde rol alarak hematojen metastatik basamakta, inhibitör etki gösterdiği teorisi bunu desteklemektedir (66).

KHDAK’lerinin rezeksiyon örneklerinde yapılan çalışmalarda Bcl-2 ekspresyon aralığı %16-56 olarak bildirilmiştir (68). Bcl-2 ekspresyonu ile survey arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. Bcl-2 ekspresyonu ile survey arasında pozitif korelasyon bildiren çalışmalar olduğu gibi (65, 69, 70) prognoza bir etkisi olmadığını veya negatif etkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (71-73).

Birkaç çalışmada non-Hodgkin lenfoma, meme kanseri ve KHDAK’inde Bcl-2 ile p53 ekspresyonu arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmektedir (12, 74, 75) .



BH3 ve Bcl-2 proapoptotik ve anti-apoptotik Bcl-2 aile üyeleri. Apaf-1=apoptozis proteaz aktive edici faktör.

Şekil 3: Apoptotik mekanizma. Ölüm sinyalleri, gen regülasyonu ve etki mekanizmalarını gösteren 3 temel yol (76).

Tümör süpresör gen p53

Hücrede iç ve dış nedenlerle DNA hasarı oluştuğunda aktif olan bazı genler, hücrenin apoptozuna neden olabilir. Bu genlerden en önemlisi p53 genidir. Tümör süpresör proteinleri arasında yer alan “wild-type” (vahşi tip) p53 proteini hem DNA tamiri yapan proteinlerin spesifik transkripsiyon faktörü, hem de DNA hasarlı belirli genlerin spesifik bir transkripsiyon inhibitörü olarak fonksiyon görür. Normalde inaktif durumda bulunan p53 geni, DNA hasarı oluştuğunda aktifleşerek p21 genini harekete geçirir. P21 geni hücrenin geç G1 fazında kalarak, S fazına geçmesini engeller. Sonuçta hücre siklusu durdurularak oluşmuş olan DNA hasarlı hücrenin çoğalması engellenir. P53 geni DNA tamiri yapan proteinlerin transkripsiyonunu sağlar. Bu proteinler DNA hasarını tamir edebilirse, hücre siklusundaki blok kalkar. Hücre hasarının tamiri başarılı olmazsa p53 geni Bax proteinini (Bcl-2 grubu proteinlerden, proapoptotik) aktive ederek mitokondri aracılığı ile hücrenin apoptoza giderek ölmesini sağlar ve sonuçta DNA hasarlı hücre ortadan kaldırılmış olur (Şekil 3) (76-77). Böylece bir hücredeki DNA hasarına cevap olarak hücre

büyüme siklusunun ilerlemesini bloke eden ve apoptozisi tetikleyen p53 geni, hücre proliferasyonunun regülasyonunda ve neoplastik transformasyonun inhibisyonunda önemli bir rol oynar. Akciğer kanserini de içeren bir çok kanser türünde p53 tümör süpresör geninde bir takım değişiklikler gösterilmiştir (7, 78). P53 geninin mutasyonu tümör süpresör fonksiyonların kaybına neden olarak hücre proliferasyonu başlatıp apoptozisi inhibe ederek hücre fonksiyonlarda kayıp ve hücrenin yaşam siklusunda uzamaya sebep olur (58). İmmünohistokimyasal boyama ile belirlenebilen mutant p53 proteinin akümüülasyonunun birçok insan kanserlerinde kötü prognozla alakalı olduğu bildirilmiştir (6). Akciğer kanserlerinde genetik ve epigenetik sebeplerle p53 yolunun fonksiyonel inaktivasyonu sıklıkla ortaya çıkar. P53 mutasyonu yaklaşık olarak KHDAK'lerinin %50'sinde ve KHAK'lerinin %90'ında bulunur (79). Bununla birlikte p53 proteinin biyolojik rolü hala tartışmalıdır. Quinlan ve Fujino yaptıkları çalışmalarında akciğer kanserlerinde p53 ekspresyonunun kötü prognozla alakalı olduğunu bildirmişlerdir (6-7). Bununla birlikte McLaren ve Brambilla ise p53 ekspresyonunun klinik seyirle bir alakası olmadığını savunmaktadır (8, 9).

Hücre proliferasyon markını Ki-67

Malign tümörlerin bir özelliği de kontrol edilemeyen hücre proliferasyonudur. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki tümör büyüme ve agresiflik derecesi, hücre ölüm ve apoptozis oranı kadar proliferasyon hızı ile de alakalıdır (80). Tümör hücrelerinin proliferatif potansiyelini ölçmenin farklı yöntemleri vardır. Örneğin mitotik indeks ölçümü ve flow sitometri ile belirlenen tümör hücre siklus fraksiyonları gibi. Bu fraksiyonlar arasında S-faz fraksiyonu, "proliferating cell nuclear antijen" (PCNA) ve Ki-67 bulunur. Tümörlerde kemoterapiye cevabı tahmin etmede bir belirteç olarak kullanılabileceği fikrinden sonra Ki-67'ye ilgi giderek artmıştır. Ki-67 hücre siklusu ile ilişkili bir nükleer matriks antijeni olup hücrenin G0 fazı hariç tüm büyüme fazlarında eksprese edilen bir proteindir (80). Yayınlanan birçok makalede akciğer kanserlerinde yüksek Ki-67 düzeylerinin kötü klinik gidişle alakalı olduğu bildirilmektedir (81-83). Bununla birlikte çoğu çalışmada ortaya çıkan önemli bir problem, farklı cut-off değerlerinin kullanılmasıdır (83).

Membran taşıyıcı protein Pgp

Tümör hücrelerinde “multidrug rezistans” (MDR), sitotoksik lipofilik ajanların enerji bağımlı bir taşıyıcısı olarak görev yapan plazma membran proteini P-glikoproteini (Pgp) kodlayan, MDR-1 geninin aşırı ekspresyonu ile ilgilidir. Pgp 170 kilodalton ağırlığında, 7. kromozomda lokalize bir membran glikoproteinidir. Antikanser ilaçlar, peptidler, steroidler, kalsiyum kanal blokerleri ve antihistaminleri içeren geniş bir grup ajanı aktif transportla hücre dışına taşıyarak, hücre içi konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (3). İlaç molekülü, hücre plazma membranının lipid tabakası içindeki Pgp'nin spesifik bölgesine bağlanarak, ATP hidrolizinden sağlanan enerji ile hücre dışına taşınmaktadır. Pgp aracılığı ile taşınan diğer bir substrat da sentetik organoteknesyum kompleksi Tc-99m MIBI'dir (13).

“Multidrug rezistans” hücre dizilerinde, plazma membranındaki Pgp ekspresyon seviyesindeki farklılıkların; genetik regülasyon değişiklikleri, Pgp'nin translokasyon sonrası modifikasyonları ve fosforilasyon değişiklikleri gibi sebeplerle oluştuğu düşünülmektedir. Örneğin MDR-1 genindeki nokta mutasyonlar, vinblastin gibi ajanlara karşı 4 kat farklılığa sahip Pgp üretimine sebep olabilir (84).

Tümörlerde yüksek Pgp ekspresyonu kemoterapiye direnç ile alakalıdır. Özellikle tekrarlanan kemoterapiler sırasında, tümörlerin klinik direncinde artış gözlenmesinden yola çıkarak, sitotoksik tedavi veya radyasyon tedavisinin Pgp ekspresyonunda artışa neden olabileceği düşünülmüştür (85).

MDR MODÜLATÖRLERİ, APOPTOZİSİN İNDÜKSİYONU

Apopitotik programın düzenlenmesi için farklı stratejiler geliştirilmektedir. Bunlar arasında bozulmuş olan hücre siklusu kontrol noktası proteinlerinin geriye düzenlenmesi için geliştirilen gen replasman tedavileri ve hücre içi sinyal iletim yollarının kritik komponentlerini inhibe etmek için geliştirilen, protein kinaz C inhibitörleri gibi çeşitli antisens bileşikler yer alır. Akciğer kanserlerinde, protein kinaz C inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalar hızla ilerlemekte olup orjinal faz 1 çalışmasında yüksek cevap oranları (%42) alınmış ve daha sonra bu bileşikler karboplatin ve paklitaksel ile kombine edilerek başarıyla uygulanmıştır (86). Non-Hodgkin Lenfomada Bcl-2 antisens oligonükleotid tedavisi ile iyi sonuçlar alınmıştır (87).

Kalsiyum kanal blokörleri, kalmodulin inhibitörleri, siklosporinler ve steroid hormonlar gibi multidrug rezistan hücreleri kemoterapiye karşı sensitize eden bir grup farklı ilaç tanımlanmıştır (88). Pgp substratı olan ve “Pgp modülatörü” olarak adlandırılan bu ilaçlar yapısal olarak benzer özelliklere sahip olmasa da çoğu moleküller büyük ve amfipatik yapıda olup en az bir aromatik halka içermektedir. Modülatörler direk olarak Pgp’ye bağlanır ve sitotoksinlerin transportunu yarışmalı olarak inhibe edebilirler.

Diğer bir muhtemel mekanizma ise MDR-1 gen ekspresyonu ile etkileşim sonucu Pgp fonksiyonunun inhibisyonudur. Bu mekanizmaya örnek olarak fosforilasyon yoluyla Pgp fonksiyonlarını düzenleyen protein kinazlar verilebilir (89).

Apoptozisin görüntülenmesinde nükleer tıp

Apoptozis ilk olarak Kerr ve arkadaşlarının 1972’de tanımladığı hücre ölümünün yaygın ve ortak bir mekanizmasıdır (90). Apoptoz ve nekroz, sıklıkla tanımlanan hücre ölüm tipleridir. Nekroz veya rastlantısal hücre ölümü, en sık hücre ölüm tipi olup kimyasal veya fiziksel zararlı etkenler ile iskemik veya enflamatuar yaralanmaları içeren ani ve ciddi non-fizyolojik bir çok etken tarafından indüklenir. Bu olayda hücrede ilerleyici şişme, sitoplazmik proteinlerde denatürasyon ve koagülasyon, hücre içi organellerde bozulma ve plazma membran bütünlüğünde harabiyet sonucunda nekrotik bir alan etrafında enflamatuar bir cevabı indükleyen, sitotoksik hücre komponentlerinin salınması sözkonusudur. Genellikle nekroz bir hücre grubunda meydana gelir ve sıklıkla lokal doku yapısının bozulması ile fibrotik doku gelişimi ile sonuçlanır (91). Apoptoz enerji bağımlı, genetik olarak kontrol edilen ve internal olarak bir intihar programı tarafından aktive edilen hücre ölüm şeklidir. Nekrotik hücre ölümünün tersine apoptoz, daha az yoğunluktaki kronik doku zedelenmesine cevap olarak ortaya çıkar. Apoptoz bir kere başladığında, eğer daha önce anti-apoptotik ajanlar tarafından engellenmemişse, sonuçta hücre ölümüne neden olan bir dizi morfolojik ve biyokimyasal olaylar dizisi ile karakterizedir. Apoptozise giden hücrelerin en belirgin özellikleri fosfatidilserinin (FS) membranın dış tabakasına göçü, sitoplazmada büzülme, kromatin ve nükleus kondansasyonu, DNA bozulması ve hücrenin “apoptotik cisimcikler” halinde fragmentasyonudur. Sonuçta membranla çevrili bu cisimcikler makrofajlar ve yeni

oluşan hücreler tarafından, herhangi bir enflamatuar cevabı indüklemeyen yeni hücre fragmanları oluşturmak üzere fagosite edilirler (92).

Programlı hücre ölümünün erken fazında plazma membranındaki lipid dağılımı değişir. Plazma membranının iç tabakasında düzenli olarak sıralanan fosfatidil serin (FS), bir ATP bağımlı enzim sistemi olan “aminofosfolipid translokaz” tarafından hızla membranın dış tabakasına taşınır (92). Fosfatidil serin apoptotik hücrenin, çevre hücreler tarafından tanınmasını ve apoptoz ürünlerinin fagosite edilmesini sağlar.

Apoptoz, antikanser tedavinin ümit verici en son noktası olup şimdiye kadar bu tür tedavilerin etkinliği sadece biyopsi materyallerinde invaziv ve apoptozun görüntülenemeyen ölçümleri ile incelenebilmiştir. Günümüzde radyoaktif işaretli moleküllerin kullanıldığı moleküler görüntüleme teknikleri ile apoptoz görüntülenebilmekte ve herhangi bir tümör volümündeki ölü hücrelerin bir çeşit ölçümü ile anti kanser tedavinin etkinliği değerlendirilebilmektedir (93). Annexin V, membrandaki FS'e bağlanan endojen bir proteindir. Fosfatidil serinin dış membrana göçü, nükleer değişikliklerden önce gerçekleştiği için annexin V, DNA fragmentasyonuna dayalı ölçümlerle karşılaştırıldığında, apoptozun erken fazında hücreleri belirlemede kullanılabilir. Tümör hücrelerinin regresyonu, apoptozis yoluyla gerçekleştiğinden Annexin V görüntüleme, yeni antikanser tedavilere cevabı değerlendirmede oldukça faydalı olabilir. Tc99m ile işaretli annexin V hücre membranındaki FS'e bağlanarak gama kamera ile apoptozun görüntülenmesinde kullanılır (93). Farklı kanser tiplerinde (akciğer n=10, lenfoma n=3, meme n=2) kemoterapinin neden olduğu apoptozisi görüntülemek için Tc-99m Annexin V ile gerçekleştirilen bir çalışmada, kemoterapinin başlamasından 24-48 saat sonra 7 hastanın tümör bölgelerinde Annexin V tutulumu gözlemlendiği ve bu hastaların tedaviye tam (n=4) veya kısmi yanıt (n=3) verdikleri bildirilmiştir (94). Yine bu çalışmada akciğer kanserli hastaların progresyonsuz geçirdikleri sürelerin ve yaşam sürelerinin, tedavi edilen tümörde izlenen Annexin V tutulumu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

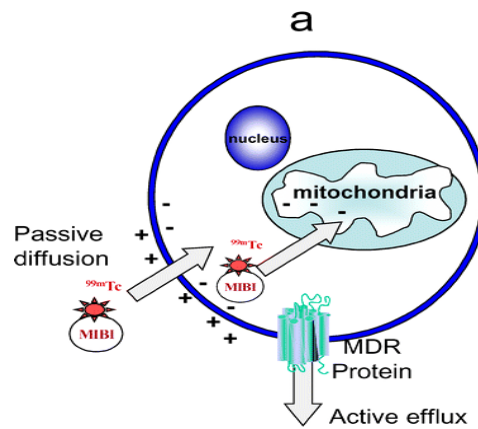
Pgp, Bcl-2 ve Tc-99m MIBI

Teknesyum-99m MIBI lipofilik bir katyon olup negatif transmembran potansiyeli nedeniyle hücre membranını geçer ve mitokondride birikir. Tümör dokusunda komşu dokulara göre kanlanmanın artışı, tümör hücrelerinin artmış

metabolik hızı sayesinde membranların iç ve dış kısmı arasındaki potansiyel farklılığın artması ve mitokondri sayısında artış ile tümör dokusunda Tc-99m MIBI'nin tutulumu artar. Biyodistribüsyon çalışmaları MIBI'nin çoğu organlarda erken dönemde yüksek tutulum ve hızlı kan klirensi gösterdiğini ortaya koymaktadır. Apoptozisde plazma membran ve mitokondrial membran potansiyelindeki değişiklikler erken dönemde ortaya çıkar ve apoptozise giden hücrelerde MIBI akümüasyonu azalır. Ayrıca fazla miktarda hücre nekrozunun olduğu tümör dokularında yetersiz kanlanma ve hipoksi, MIBI'nin kinetiğini etkiler ve tutulumunu belirgin derecede azaltır. Akciğer kanserlerinde daha fazla Tc-99m MIBI tutulumunun kemoterapiye pozitif cevap ile alakalı olduğu rapor edilmektedir (95-96).

İlaç direnci ile ilgili yapılan en yaygın çalışmalardan biri ATP bağımlı taşıyıcı ailesinin bir üyesi olan Pgp üzerine olup bunun dirençli tümörlerde yüksek oranda eksprese edildiği ve bir grup bileşiğin hücreden aktif olarak dışarı atılmasını sağladığı bilinmektedir (3, 13, 97).

Son zamanlarda Pgp için işaretli substratların elde edilebilmesi sayesinde, kanserli hastalarda Pgp fonksiyonlarının görüntülenme fırsatı yakalanarak verilecek kemoterapiye kimlerin dirençli olacağını belirlemek mümkün olabilmektedir (51). Tc-99m ile işaretli MIBI de yüksek MDR ekspresyonu gösteren hücrelerde Pgp pompası için substrat görevi görür (13, 50). Tümör dokusunda azalmış MIBI tutulumu, Pgp ve MRP (multidrug resistance-associated protein) gibi hücre yüzey moleküllerinin ekspresyonu ile ilişkilidir (Şekil 4). Sonuçta MIBI'yi konsantre edemeyen hücreler kemoterapik ajanları da konsantre edemeyecek ve tedaviye cevap yetersiz olacaktır (14, 21, 50, 51).

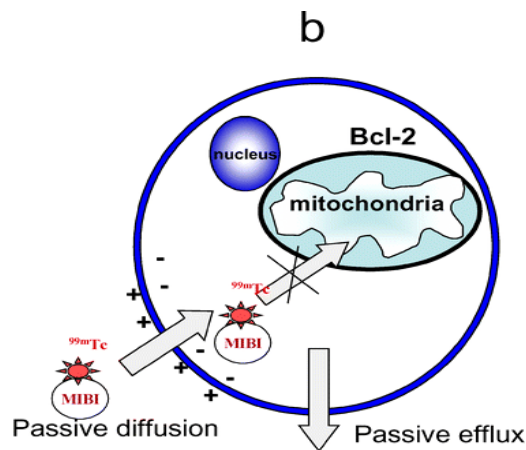


Şekil 4. MIBI'nin dirençli hücrelerde MDR membran proteinleri tarafından dışarı atılması (48).

Zhou ve arkadaşları, akciğer kanserinde Tc-99m MIBI tutulumu ile Pgp ekspresyonu arasında güçlü bir negatif korelasyon; Tc-99m MIBI'nin temizlenme hızı ile Pgp ekspresyonu arasında ise pozitif bir korelasyon bulmuşlardır (98).

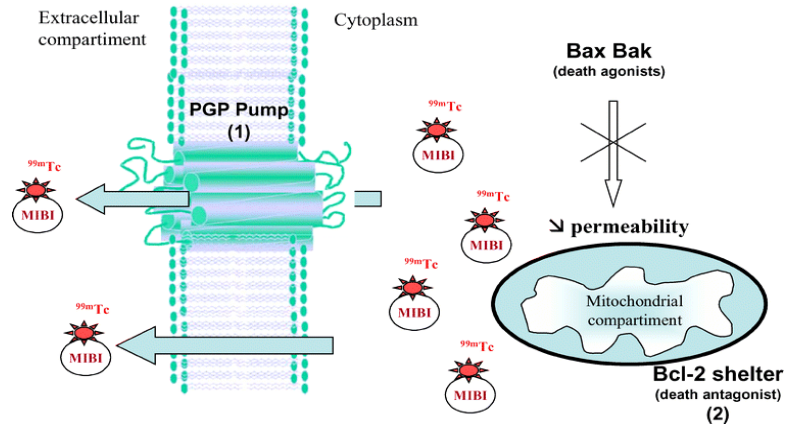
Bazı çalışmalarda ise primer akciğer kanserlerinde Pgp ekspresyonunun Tc-99m MIBI tutulumunda önemli bir rolü olmadığı savunulmaktadır (16, 22). Bu taşıyıcı proteinlerin ekspresyonu, tümör hücrelerinde MIBI tutulumundaki azlığı her zaman açıklamayabilir. Sonuçta MIBI tutulumunun azalmasında, Pgp'den başka faktörler de sorumlu olabilir.

Bir ölüm sinyaline cevap olarak apoptotik kaskatı aktive edemeyen tümörler, potansiyel olarak tedaviye dirençlidir. Apoptozis bir çok faktör tarafından düzenlenir ve mitokondriler, apoptotik kaskatın kontrolünde anahtar bir role sahiptir. Dış mitokondriyal membranda yerleşik, anti apoptotik protein Bcl-2'nin yüksek düzeyde ekspresyonu, bir çok hücre tipini bir takım antikanser ajanlara karşı apoptozisin indüklenmesinden korur. Bir çok kanser türünde Bcl-2 yüksek düzeylerde bulunmuş ve bu tümörlerin kemoterapi ve radyoterapiye rölâtif olarak daha dirençli oldukları tesbit edilmiştir (17). Apoptotik indekste azalma ve yüksek düzeyde Bcl-2 eksprese eden meme kanserlerinin MIBI'yi de yeterince akümüle edemediği görülmüştür (2). Erken "tracer" tutulumundaki azalma durumunda, ya zayıf tümör perfüzyonu ya da yüksek düzeyde Bcl-2 ekspresyonu akla gelmelidir (Şekil 5).



Şekil 5. Dirençli hücrelerde, dış mitokondriyal membranda bir siper görevi yapan anti-apoptotik Bcl-2 proteini tarafından, MIBI tutulumunun engellenmesi (48).

Tümör hücrelerinde Tc-99m MIBI'nin tutulumu ve dışarı atılmasına yönelik yapılan kinetik incelemelerde, tracerin Pgp aracılı hücre dışına çıkışı ve apoptotik yol aktivasyonu arasında dinamik bir bağlantı olduğu savunulmaktadır (1, 48). Artmış Pgp eksprese eden dirençli tümörlerde, MIBI'nin mitokondrilerde geri dönüşümlü akümülyasyonundan sonra, enerji bağımlı Pgp aktivasyonu ile hücreden aktif olarak dışarı atıldığı bildirilmektedir. Buna karşın artmış Bcl-2 ekspresyonu gösteren tümörlerde MIBI'nin mitokondrilere girememesi ve artmış sitoplazmik konsantrasyonu sonucunda, erken dönemde hücre dışına Pgp aracılı çıkışında artış olacaktır (Şekil 6).



Şekil 6. İlaç direncinde iki model: (1) MIBI'yi hücre dışına çıkararak mitokondride konsantre olmasını önleyen, pompa proteinlerini ihtiva eden dirençli bir tümör hücresi. (2) Mitokondride MIBI'nin difüzyonu ve birikimini önleyen Bcl-2'nin (dış mitokondrial membranda bulunan integral bir protein) artmış ekspresyonunu gösteren non-apoptotik tümör hücreleri (48).

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı bünyesinde Kasım 2004 – Haziran 2005 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 13.04.2004 tarih ve 04/113 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğu onaylandı. Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu kurallarına uygun olarak yapılacak işlemler konusunda bilgilendirilerek sözlü ve yazılı rızaları alındı.

Hastalar:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ve Medikal Onkoloji Bilim Dalına müracaat eden, yeni tanı konmuş ileri evre (2 hasta evre IIIb, 49 hasta evre IV) akciğer kanserli, 42'si erkek, 9'u kadın, toplam 51 hasta (yaş ortalaması: $58,59 \pm 11,05$) çalışmaya alındı. Hastaların hiç birine daha önce kemoterapi, radyoterapi ya da cerrahi uygulanmamıştı. Tümörlerin histolojik teşhis ve sınıflaması WHO kriterlerine göre yapıldı. Histopatolojik tümör tiplerine göre hastalar 12 küçük hücreli ve 39 küçük hücreli dışı akciğer kanserinden oluşuyordu. Evrelemede tümör-nod-metastaz (TNM) sistemi kullanıldı. Tümör büyüklükleri 1.5-10 cm (ortalama: 5.1 ± 2.1) arasında değişiyordu.

Çalışma protokolü:

Tüm hastalara, herhangi bir kemoterapi ve/veya radyoterapi almadan önce toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve Tc-99m MIBI sintigrafisi yapıldı. Bazal Tc-99m MIBI sintigrafisinden hemen sonra 23 hastaya 5 gün süreyle günde 2 kez 5 mg oral trifluoperazine (Stilizan®) verilmesini takiben Tc-99m MIBI sintigrafisi tekrarlandı.

İmmünohistokimyasal boyama ile 34 hastanın biyopsi örneklerinde Bcl-2, p53, Ki-67 ve Pgp düzeyleri incelendi. Doku örneklerinin yetersiz olması nedeniyle 17 hastanın biyopsi materyallerine immünohistokimyasal boyama yapılamadı. Küçük hücreli akciğer kanserli 12 hastaya sisplatin-etoposid; KHDAK'li 39 hastaya ise karboplatin-paklitaksel, gemsitabin-sisplatin, dosetaksel-sisplatin tedavi protokollerinden biri başlandı.

Hastalara 3 kür kemoterapi verildikten sonra, "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST) kriterlerine göre, BT'de tümör boyutlarındaki değişimler esas alınarak tedaviye cevap değerlendirilmesi yapıldı (99). Bu kriterlere göre "tam cevap" (TC) ve "kısmi cevap" (KC) pozitif cevap; "stabil hastalık" (SH) ve "ilerleyici hastalık" (İH) negatif cevap olarak değerlendirildi. Hastalar 18 ay süreyle takip edilerek sağkalım değerlendirmesi yapıldı.

Sintigrafik yöntemler:

Hastalara 740 MBq (20 mCi) Tc-99m MIBI tümör tarafına karşı koldan i.v. enjeksiyonla verildi. Enjeksiyondan 20. dakika (erken) ve 2 saat (geç) sonra, torakstan planar, SPECT (single photon emission computed tomography) ve tüm vücut tarama görüntüleri alındı. Görüntüler paralel delikli, düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu (LEHR) kolimatör takılı çift başlıklı gama kamera sistemi (Siemens E-Cam; Siemens Medical Systems. Hoffman Estates, IL USA, 1999) kullanılarak elde edildi. SPECT çekim parametreleri, Tc-99m için 140 keV fotopiki ve %20 pencere aralığında, 64x64 matrix, "step and shoot" modunda, 20'şer saniyelik toplam 64 adet tomografik görüntülerden oluşmaktaydı. Ham veriler "back projection" tekniği ile Butterworth filtresi (0,55/5) kullanılarak rekonstrükte edildi ve görüntülerden sagittal, koronal ve transaksiyel kesitler alınarak görsel ve semikantitatif olarak değerlendirildi.

Erken ve geç transaksiyel kesitlerde, BT ile uyumlu tümör bölgesi etrafından ve ayna görüntü tekniği kullanılarak karşı taraf normal akciğer bölgesinden ilgi alanları (ROI: region of interest) çizdirilerek elde edilen sayım oranlarından (count/pixel) tümör Tc-99m MIBI tutulum oranları (T/N; tümör / normal akciğer bölgesi) hesaplandı. Maddenin tümör dokusundan temizlenme hızları (TH), aşağıdaki formül kullanılarak, erken ve geç görüntülerden semi-kantitatif olarak hesaplandı:

“Temizlenme Hızı (TH)= (Erken Tutulum Oranı - Geç Tutulum Oranı / Erken Tutulum Oranı)X100”

İmmünohistokimyasal boyama:

Parafin bloklardan 3-5 µm kalınlığında kesitler alınarak her bir boyama için kesitler ayrı ayrı poly-L-lysine kaplı 4 ayrı lam üzerine yapıştırıldı ve 60 °C etüvde bir saat bekletildi. Tüm kesitler ksilol solüsyonu içerisinde 15 dakika bekletilip “deparafinize” edilmesini takiben bir seri azalan konsantrasyonlarda alkol solüsyonu içerisinde (%99, %96 ve %70’lik) beşer dakika “rehidrate” edildi ve distile su içerisinde yıkandı. Bütün immünoperoksidaz boyama işlemlerinde “streptavidin-biotin-immunoperoxidase” metodu (DAKO Corporation, CA, USA) kullanıldı. Bu yöntemde, tüm kesitler, antijeniteyi yeniden sağlamak için, mikrodalga fırında 10 mmol/L citrate buffer solüsyonu içinde (pH: 6) 20 dakika ısıtıldı ve tekrar oda ısısında 20 dakika soğumaya bırakıldı. Distile su ve tamponlanmış fosfat buffer solüsyonu (PBS) içinde hafifçe çalkalandı. Daha sonraki yıkamalar ve antikorların dilüsyon işlemi için de aynı buffer (PBS) kullanıldı. Endojen peroksidaz aktivitesini elimine ederek nonspesifik zemin boyanmasını azaltmak amacıyla %0.3’lük Hidrojen Peroksit Blok (10-15 dakika) ve Ultra V Blok (5 dakika) uygulandı. Daha sonra doku kesitleri aşağıda sayılan primer antikorlarla işleme tabi tutulup her biri spesifik inkübasyon süreleri boyunca bekletildi:

- Mouse monoclonal antibody bcl-2 (Ab-3, Clone 8C8, MS-597-R7) (Labvision Corp.) oda ısısında 30 dakika;
- Mouse monoclonal antibody p-Glycoprotein / p170 (MDR Ab-4, Clone 5B12, MS-1787-R7) (Labvision Corp.) oda ısısında 12 saat;
- Rabbit monoclonal antibody Ki67 (Clone SP6, RM-9106-R7) (Labvision Corp.) oda ısısında 10 dakika;

- Monoclonal mouse anti-human p53 protein (clone DO-7, N1581) (DakoCytomation EnVision) oda ısısında 10 dakika.

İnkübasyon süreleri sonunda boyamaya şu şekilde devam edildi.

- On dakika PBS ile yıkandı.
- On dakika biotinlenmiş sekonder antikor uygulandı.
- On dakika PBS ile yıkandı.
- On dakika streptavidin peroksidaz konjugatı uygulandı.
- On dakika PBS ile yıkandı.
- Pozitif reaksiyonları gözlemek için kesitler 40-100 µl “diaminobenzidin” solüsyonu (DAB Plus Substrate, Labvision Corp.) ile 5-15 dakika işleme tabi tutuldu.
- On dakika distile suda yıkanan örnekler “Hematoksilen Mayer” ile zıt boyama işleminden sonra iki dakika çeşme suyunda yıkandı.
- Bir seri artan konsantrasyondaki alkol solüsyonu (%70, %96, %99) ve “ksilol” solüsyonunda bekletildikten sonra üzerlerine kapatma solüsyonu (Entellan Neu, Merck) sürüldükten sonra kapatıldılar.

İşlemlerin tamamı oda ısısında ve kesitlerin kurumaması için nemli ortamda gerçekleştirildi. Hazırlanan kesitler ışık mikroskopunda uzman bir patolog tarafından değerlendirildi. Her bir örnek neoplastik hücrelerin içerdiği protein ekspresyonuna göre yüzde oranı ile belirtildi. Yapılan değerlendirmede; Bcl-2, Pgp ve Ki-67 için, mikroskopik incelemede hiç boyanma göstermeyen hücreler ile spesmenin %10’undan daha azında dağınık veya fokal boyanma gösterenler “negatif”; spesmenin %10’u ve daha fazlasında zayıf veya güçlü boyanma gösterenler “pozitif” olarak değerlendirildi. Mikroskopik incelemede p53 için %5 ve daha az boyanma gösterenler “negatif”; %5’den daha fazla boyanma gösterenler “pozitif” olarak kabul edildi (16, 100, 101).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS software (version 13,00, SPSS, Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı.

Verilerin dağılımı Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında, gruplar arası karşılaştırmalarda (kemoterapiye cevabı pozitif ve negatif olanlar, boya tutan ve tutmayanlar, boyama sonuçları cut off değerinin altında ve üstünde olanlar) “bağımsız gruplar student t

testi” kullanıldı. Trifluoperazine verilen 23 hastanın ilaç öncesi ve sonrasında, grup içi tekrarlayan ölçümlerinin karşılaştırılmasında “bağımlı gruplar student t testi” kullanıldı.

Dağılımı normal olmayan ve örnek sayısı düşük olan değişkenlerin karşılaştırılmasında, nonparametrik testler kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda “Mann WitneU testi”, grup içi tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında “Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

Hastaların yaşı, tümör MIBI tutulum oranları, tümörün büyüklüğü, survey, Bcl-2, p53, Ki-67 ve Pgp boyanma oranları arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü belirleyebilmek için Pearson korelasyon testi yapıldı. Tümör histopatolojik tiplerine göre yukarıdaki analizler ayrı ayrı tekrar edildi.

P değeri 0.05’den küçük bulunduğu zaman sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri ve özellikleri Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3 : Hastaların demografik verileri ve özellikleri

	Değişken
Cinsiyet	
Erkek	42 (% 82)
Kadın	9 (% 18)
Yaş	
Ortanca	59
Aralık	29-83
Ortalama±SS	59±11.05
Histopatolojik tanı	
KHAK	12 (% 24)
KHDAK	39 (% 76)
Tümör çapı (cm)	
Aralık	1.5-10
Ortalama±SS	5.13±2.08
Tedavi cevabı	
Pozitif	17 (% 38)
Negatif	28 (% 62)
Survey (ay)	
Ortanca	4
Aralık	1-18
Ortalama±SS	6.29±5.09
≤ 3 ay	16 (% 36)
> 3 ay	29 (% 64)
Toplam	51

KHAK, küçük hücreli akciğer kanseri;

KHDAK, küçük hücreli dışı akciğer kanseri;

SS, standart sapma.

Görsel değerlendirmede, tüm hastaların BT ile uyumlu tümör bölgelerinde anormal Tc-99m MIBI akümüasyonu gözlemlendi ve pozitif olarak kabul edildi. Ayrıca 5 hastada BT ile rapor edilmeyen ek odak tesbit edildi.

Bazal çalışmadaki tümör bölgesinden alınan ilgi alanlarından hesaplanan erken MIBI tutulum oranı (EO1), geç MIBI tutulum oranı (GO1) ve temizlenme hızları (TH1) ortalamaları sırasıyla: 1.88 ± 0.42 (1.19-3.38 aralığında), 1.63 ± 0.34 (1.11-2.45 aralığında) ve 12.65 ± 9.86 (-28.03-36.51 aralığında) bulundu. Tümör bölgelerinden elde edilen erken Tc-99m MIBI tutulum oranlarının, geç tutulum oranlarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$).

Hastaların histopatolojik tanılarına göre tümör çapları, erken ve geç tümör MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızı ortalamaları Tablo 4'de sunulmuştur. Tümör çapı ile erken ve geç MIBI tutulum oranları arasında pozitif bir korelasyon vardı (sırasıyla $r=0.35$, $p=0.012$; $r=0.31$, $p=0.029$). Tümör histopatolojik tanısı ile erken ve geç MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; KHAK'lerinde MIBI tutulum oranlarının, KHDAK'lerine göre yüksek olduğu gözlemlenmekle birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4: Tanıya göre tümör çapları, erken ve geç tümör MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları

	Vaka Sayısı (n)	Tümör Çapı (cm)	EO1 Ort.±SS	GO1 Ort.±SS	TH1 Ort.±SS
KHAK	12 (% 23.5)	5.17 ± 1.86	1.94 ± 0.57	1.65 ± 0.39	13.49 ± 6.98
KHDAK	39 (% 76.5)	5.12 ± 2.16	1.86 ± 0.37	1.62 ± 0.32	12.39 ± 10.65
Toplam	51	$5.13 \pm 2.08^*$	$1.88 \pm 0.42^{**}$	$1.63 \pm 0.34^*$	12.65 ± 9.86

EO1, tümör dokularındaki bazal-erken Tc-99m MIBI tutulum oranı (Tümör/Normal doku; T/N);

GO1, tümör dokularındaki bazal-geç Tc-99m MIBI tutulum oranı (Tümör/Normal doku; T/N);

TH1, tümör dokularından bazal Tc-99m MIBI temizlenme hızı;

KHAK, küçük hücreli akciğer kanseri;

KHDAK, küçük hücreli dışı akciğer kanseri;

** $r=0.35$, $p=0.012$; tümör çapı ile erken MIBI tutulumu arasındaki korelasyon;

* $r=0.31$, $p=0.029$; tümör çapı ile geç MIBI tutulumu arasındaki korelasyon.

Biyopsi materyallerinde immünohistokimyasal inceleme yapılan 34 hastanın (10 KHAK, 24 KHDAK) Bcl-2, p53, Ki-67 ve Pgp boyanma düzeyleri Tablo 5’de verilmiştir. Olguların 17’sinde (% 50) Bcl-2 boyanması negatif olarak değerlendirildi. Hastaların büyük bir kısmında (% 91.2) Pgp boyanması izlenmezken sadece 3 vakanın 1’inde % 80 oranında, 2’sinde %10 oranında Pgp boyanması vardı. 19 vakada (% 55.9) Ki-67 boyanması gözlenmedi. Kalan 15 vakada ise değişen oranlarda (% 1- % 75 arasında) Ki-67 pozitifliği bulundu. Olguların 18’inde değişen oranlarda p53 boyanması gözlemlendi.

Tablo 5: İmmünohistokimyasal inceleme yapılan 34 hastanın Bcl-2, Pgp, Ki-67 ve p53 boyanma oranları.

Boyanma Oranı (%)	Bcl-2 n (%)	p53 n (%)	Ki-67 n (%)	Pgp n (%)
0	17 (50)	16 (47.1)	19 (55.9)	31 (91.2)
1-25	4 (11.8)	5 (14.7)	8 (23.6)	2 (5.8)
26-50	3 (8.8)	8 (23.6)	5 (14.7)	0 (0)
51-75	5 (14.7)	2 (5.8)	2 (5.9)	0 (0)
76-100	5 (14.7)	3 (8.8)	0 (0)	1 (2.9)
Toplam	34 (100)	34 (100)	34 (100)	34 (100)

Vakaların histopatolojik alt gruplarında (KHAK ve KHDAK) pozitif ve negatif değerlendirme için sınır değerler (Bcl-2, Ki-67 ve Pgp için %10 ve daha fazla boyanma; p53 için %5 ve daha fazla boyanma pozitif) göz önüne alındığında boyanma sonuçları Tablo 6’da görülmektedir. Boyanma oranları genel olarak KHDAK’de, KHAK’e göre daha fazla olmakla birlikte dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Pgp boyanması gösteren 3 vakanın tamamı KHDAK’iydi.

Tablo 6: KHAK ve KHDAK'lerinde pozitif ve negatif boyanma oranları.

	Bcl-2		p53		Ki-67		Pgp	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Vaka sayısı (%)	16 (% 47)	18	18 (%53)	16	13 (% 38)	21	3 (% 8.8)	31
KHDAK	12 (% 50)	12	13 (% 54)	11	11 (% 46)	13	3(% 13)	21
KHAK	4 (% 40)	6	5 (% 50)	5	2 (% 20)	8	0	10

KHAK, küçük hücreli akciğer kanseri;

KHDAK, küçük hücreli dışı akciğer kanseri.

İmmünohistokimyasal boyama yapılan hastalarda, boyanma yüzdeleri ile bazal çalışmada elde edilen erken ve geç MIBI tutulum oranları ile temizlenme hızları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: İmmünohistokimyasal inceleme yapılan 34 hastanın demografik verileri; boyanma yüzdeleri ile erken ve geç MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları.

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Tanı	EO1	GO1	TH1 (%)	Bcl-2 (%)	P53 (%)	Ki-67 (%)	Pgp (%)
1	E	58	KHDAK	2.00	1.95	2.50	10	25	42	0
2	K	47	KHDAK	1.97	1.88	4.57	0	0	0	0
4	E	71	KHDAK	1.50	1.26	16.00	0	0	0	0
5	E	61	KHDAK	2.19	1.89	13.70	75	0	5	0
8	E	61	KHDAK	2.21	1.71	22.62	80	0	18	0
11	E	73	KHDAK	2.32	2.05	11.64	80	0	0	0
15	E	53	KHDAK	1.52	1.48	2.63	10	50	0	0
16	E	59	KHDAK	1.48	1.15	22.30	0	0	0	0
17	E	66	KHAK	2.25	1.95	13.33	0	0	30	0
19	K	73	KHDAK	1.23	1.19	3.25	0	50	0	0
21	E	52	KHDAK	1.43	1.38	3.50	80	10	20	80
22	E	60	KHAK	1.19	1.11	6.72	10	75	0	0
23	E	58	KHDAK	2.25	2.12	5.78	30	0	0	0
24	E	46	KHDAK	1.53	1.51	1.31	80	40	18	0
25	K	58	KHDAK	2.21	2.18	1.36	0	0	10	0
26	E	59	KHDAK	2.53	2.21	12.65	0	0	45	0
27	E	48	KHAK	1.92	1.80	6.25	0	20	0	0
28	E	61	KHDAK	2.52	1.60	36.51	0	0	0	0
29	E	61	KHDAK	1.35	1.25	7.41	0	30	33	10
30	K	60	KHAK	1.52	1.20	21.05	50	40	0	0
31	K	44	KHAK	2.15	1.86	13.49	40	0	0	0
34	E	78	KHDAK	1.52	1.23	19.08	70	80	8	10
35	E	63	KHDAK	1.76	1.63	7.39	70	28	18	0
36	E	69	KHDAK	1.58	1.35	14.56	60	80	0	0
37	E	68	KHDAK	1.85	1.54	16.76	5	0	0	0
38	E	56	KHAK	1.62	1.50	7.41	0	20	0	0
41	K	38	KHAK	1.38	1.17	15.22	75	5	60	0
42	E	52	KHDAK	1.86	1.65	11.29	0	50	35	0
43	K	61	KHDAK	1.75	1.58	9.71	80	50	12	0
44	E	52	KHDAK	1.31	1.21	7.63	0	75	60	0
45	E	53	KHAK	1.73	1.56	9.83	0	0	0	0
46	E	49	KHDAK	1.71	1.58	7.60	0	0	0	0
47	E	65	KHDAK	2.42	1.95	19.42	0	80	0	0
48	E	61	KHAK	2.27	2.03	10.57	0	0	0	0

EO1, tümör dokularındaki bazal-erken Tc-99m MIBI tutulum oranı (Tümör/Normal doku; T/N);

GO1, tümör dokularındaki bazal-geç Tc-99m MIBI tutulum oranı (Tümör/Normal doku; T/N);

TH1, tümör dokularından bazal Tc-99m MIBI temizlenme hızı; KHAK, küçük hücreli akciğer kanseri;

KHDAK, küçük hücreli dışı akciğer kanseri.

İmmünohistokimyasal boyanma sonuçlarına göre pozitif ve negatif olan gruplarda, bazal çalışmadan elde edilen erken MIBI, geç MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları ortalaması Tablo 8’de görülmektedir. Bcl-2 ve Ki-67 ile MIBI tutulum oranları ile temizlenme hızları arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki gösterilememiştir ($p>0.05$). Erken ve geç MIBI tutulum oranları ile p53 ekspresyonu arasında güçlü bir ters ilişki gözlenmekte olup ($p=0.02$, $p=0.04$ sırasıyla) temizlenme hızı ile p53 ekspresyonu arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Pgp boyanması pozitif olan 3 vakada, Pgp ekspresyonu ile erken MIBI tutulum oranları (EO1) arasında ters bir korelasyon varken ($p<0.05$), geç tutulum oranı ve temizlenme hızı ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 8: Protein ekspresyonları pozitif ve negatif olan gruplar ile tümörlerdeki MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızlarının karşılaştırılması.

Protein	ekspresyon, (n)	EO1 ort±SS	GO 1 ort±SS	TH1 ort±SS
Bcl-2	(+), 16	1.77±0.36	1.58±0.33	10.68±6.82
	(-), 18	1.87±0.42	1.64±0.34	11.90±8.29
P53	(+), 18	1.61±0.31**	1.45±0.27**	9.24±6.22
	(-), 16	2.09±0.33	1.80±0.32	13.93±8.61
Ki-67	(+),13	1.82±0.39	1.63±0.35	9.91±6.38
	(-), 21	1.83±0.40	1.59±0.33	12.44±8.35
Pgp	(+), 3	1.43±0.09*	1.29±0.08	9.99±8.11
	(-), 31	1.86±0.39	1.64±0.33	11.45±7.62

EO1:erken oran (bazal), GO1: geç oran (bazal), TH1: temizlenme hızı (bazal), SS: standart sapma. * $p<0.05$, ** $p<0.03$

Trifluoperazin verilerek 5 gün sonra Tc-99m MIBI sintigrafileri tekrarlanan 23 hastanın tamamında tedavi iyi tolere edildi ve ekstra-piramidal sendrom ile ilişkili bir semptom gelişmedi. Bu olguların histopatolojik tanıları, tümör boyutları ve tedaviden önce ve sonraki tümör MIBI tutulum ve temizlenme hızı oranları Tablo 9’da sunulmaktadır.

Tablo 9: Trifluoperazin verilen olgularda, tedaviden önce ve sonraki tümör MIBI tutulum ve temizlenme hızı oranları

Hasta No.	Yaş	tanı	Tümör Boyutu(cm)	Trifluoperazinden Önce			Trifluoperazinden Sonra		
				EOt1	GOt1	THt1	EOt2	GOt2	THt2
3	56	KHDAK	10	1.48	1.23	16.89	1.32	1.30	1.52
4	71	KHDAK	5	1.50	1.26	16.00	1.58	1.42	10.13
6	75	KHDAK	7	2.10	1.88	10.48	2.57	2.10	18.29
8	61	KHDAK	5	2.21	1.71	22.62	2.44	1.65	32.38
9	47	KHDAK	5	2.14	1.89	11.68	1.87	2.02	-8.02
10	47	KHDAK	2.5	1.57	2.01	-28.03	1.76	1.76	0.00
11	73	KHDAK	6.5	2.32	2.05	11.64	2.62	2.54	3.05
14	70	KHDAK	4.5	1.56	1.38	11.54	2.30	1.85	19.57
15	53	KHDAK	7	1.52	1.48	2.63	1.59	1.38	13.21
18	76	KHDAK	6	1.70	1.23	27.65	1.54	1.44	6.49
19	73	KHDAK	2	1.23	1.19	3.25	1.45	1.12	22.76
21	52	KHDAK	5	1.43	1.38	3.50	1.52	1.40	7.89
24	46	KHDAK	7	1.53	1.51	1.31	1.38	1.29	6.52
26	59	KHDAK	8	2.53	2.21	12.65	2.49	2.25	9.64
30	60	KHAK	3	1.52	1.20	21.05	1.50	1.45	3.33
34	78	KHDAK	6	1.52	1.23	19.08	1.65	1.49	9.70
38	56	KHAK	6	1.62	1.50	7.41	1.64	1.58	3.66
40	37	KHDAK	2	2.62	2.11	19.47	2.17	1.98	8.76
42	52	KHDAK	5	1.86	1.65	11.29	1.93	1.82	5.70
43	61	KHDAK	6	1.75	1.58	9.71	1.78	1.62	8.99
45	53	KHAK	4	1.73	1.56	9.83	1.78	1.63	8.43
48	61	KHAK	6	2.27	2.03	10.57	2.15	1.95	9.30
49	56	KHDAK	7	1.85	1.43	22.70	1.87	1.69	9.63

Trifluoperazin verilmeden önce ve sonraki MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları ortalamaları Tablo 10’da verilmiştir. Trifluoperazin tedavisi alan hastalarda bazal çalışmadan hesaplanan erken tümör MIBI tutulum oranı (EOt1), geç MIBI tutulum oranı (GOt1) ve MIBI’nin tümörden temizlenme hızı (THt1) ortalamaları sırasıyla: 1.81 ± 0.38 , 1.60 ± 0.33 ve 11.08 ± 11.02 olarak bulundu. Trifluoperazin tedavisinden sonra elde edilen erken tümör MIBI tutulum oranı (EOt2), geç MIBI tutulum oranı (GOt2) ve MIBI’nin tümörden temizlenme hızı (THt2) ortalamaları ise sırasıyla: 1.87 ± 0.40 , 1.68 ± 0.34 ve 9.17 ± 8.26 olarak hesaplandı.

Tablo 10: Trifluoperazin tedavisi alan olgularda tedavi öncesi ve sonrası MIBI tutulum oranları.

	MIBI Tutulum Oranları		Temizlenme Hızı (Ort±SS)
	Erken (Ort±SS)	Geç (Ort±SS)	
Trifluoperazin Öncesi	1.81 ± 0.38	$1.60\pm0.33^*$	11.08 ± 11.02
Trifluoperazin Sonrası	1.87 ± 0.40	$1.68\pm0.34^*$	9.17 ± 8.26

* p = 0.039; tedaviden önce ve sonraki geç MIBI tutulumları arasındaki farklılık.

Trifluoperazin tedavisi alan hastalarda bazal çalışma ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında erken ve geç MIBI tutulum oranlarında artış ve temizlenme hızlarında azalma izlenmekle birlikte, erken MIBI tutulum oranları (EOt1 ve EOt2) ile temizlenme hızları (THt1 ve THt2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$); geç MIBI tutulum oranları (GOt1 ve GOt2) arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p<0.04$).

Protein ekspresyonları (Bcl-2, p53 ve Ki-67) pozitif ve negatif olan olgularda, trifluoperazin öncesi ve sonrasındaki erken ve geç MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızlarının ortalamaları değerlendirildiğinde, p53 negatif olan vakalarda MIBI tutulum oranlarında artış izlenmekle birlikte, her iki grupta trifluoperazin verilmeden önce ve verildikten sonraki, erken ve geç MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: p53 pozitif ve negatif gruplarda trifluoperazinden önce ve sonra tümör MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları ortalaması.

	p53, (n)	MIBI Tutulum Oranları		Temizlenme Hızı (Ort±SS)
		Erken (Ort±SS)	Geç (Ort±SS)	
Trifluoperazin Öncesi	(+), 9	1.61±0.31	1.45±0.27	8.80±7.23
	(-), 6	2.09±0.39	1.80±0.36	13.89±4.79
Trifluoperazin Sonrası	(+), 9	1.60±0.17	1.46±0.20	9.08±5.98
	(-), 6	2.18±0.42	1.91±0.42	12.15±10.24

$p>0.05$

Trifluoperazin verilmeden önce ve sonra, Bcl-2 ve Ki-67 pozitif ve negatif olan gruplar arasında da, erken ve geç MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 11 ve Tablo 12).

Tablo 11: Bcl-2 pozitif ve negatif gruplarda trifluoperazinden önce ve sonra tümör MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları ortalaması.

	Bcl-2, (n)	MIBI Tutulum Oranları		Temizlenme Hızı (Ort±SS)
		Erken (Ort±SS)	Geç (Ort±SS)	
Trifluoperazin Öncesi	(+), 7	1.75±0.36	1.52±0.30	12.70±8.50
	(-), 8	1.78±0.43	1.61±0.35	9.20±4.58
Trifluoperazin Sonrası	(+), 7	1.84±0.49	1.63±0.42	10.27±10.09
	(-), 8	1.83±0.35	1.64±0.36	10.35±5.78

$p>0.05$

Tablo 11: Ki-67 pozitif ve negatif gruplarda trifluoperazinden önce ve sonra tümör MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları ortalaması.

	Ki-67, (n)	MIBI Tutulum Oranları		Temizlenme Hızı (Ort±SS)
		Erken (Ort±SS)	Geç (Ort±SS)	
Trifluoperazin Öncesi	(+), 6	1.89±0.42	1.67±0.29	10.18±7.56
	(-), 9	1.69±0.37	1.50±0.34	11.27±6.48
Trifluoperazin Sonrası	(+), 6	1.92±0.46	1.67±0.34	11.85±10.16
	(-), 9	1.77±0.38	1.62±0.41	9.29±6.17

p>0.05

Protein ekspresyonları pozitif ve negatif olan hastaların tümör çapı ve ortalama yaşam süreleri Tablo 12’de verilmektedir. Protein ekspresyonları ile tümör boyutu ve survey arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0.05).

Tablo 11: Protein ekspresyonları pozitif ve negatif olan gruplarda tümör çapı ve ortalama survey.

	Bcl-2		P53		Ki-67		Pgp	
	+	+	+	-	+	-	+	-
Vaka Sayısı	16	16	18	16	13	21	3	31
(%)	(% 47)	(% 47)	(%53)		(% 38)		(% 8.8)	
Tümör Çapı (cm)	5.69±1.83	5.69±1.83	4.71±1.80	5.47±2.20	4.50±2.29	5.19±1.92	5.00±1.00	5.05±2.07
Survey (ay)	5.33±3.65	5.33±3.65	7.31±4.94	5.79±4.08	8.67±5.65	6.08±4.12	8.67±8.08	6.36±4.10

p>0.05

Çalışmada 1-18 aylık takip süresi içerisinde 6 hastaya ulaşılamamış olup, kalan 45 hastadan (ortalama yaşam süresi 6.29±5.09 ay, ortanca 4 ay) 16’sı (%36) 3 ay ve 3 aydan daha az süre, 29’u (%64) 3 aydan daha fazla süre yaşadı. Ortalama tümör boyutu; 3 ay ve daha az yaşayanlarda 5.94±1.74 cm iken, 3 aydan fazla yaşayanlarda 4.64±1.89 cm olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ters ilişki vardı (p=0.026).

Tanı konulduktan sonra 1-2 ay içinde ölen olguların 4’üne kemoterapi hiç başlanmadı, ikisinde ise tedavi cevabı değerlendirilemedi. Kalan 45 hastada, 3 kür kemoterapi verildikten sonra “RECIST” kriterlerine göre BT’deki tümör boyutundaki

değişiklikler baz alınarak yapılan cevap değerlendirilmesinde, 17 hastada (% 38) cevap pozitif iken, 28 hastada (% 62) cevap negatif bulundu (Tablo 12).

Erken ve geç MIBI tutulum oranları, tedaviye cevabı pozitif olan hastalarda, negatif olan hastalara göre yüksek bulundu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.037, p=0.028 sırasıyla). Tedaviye cevabı pozitif olan hastalarda, negatif olan hastalara göre temizlenme hızları düşük bulunmasına rağmen; bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

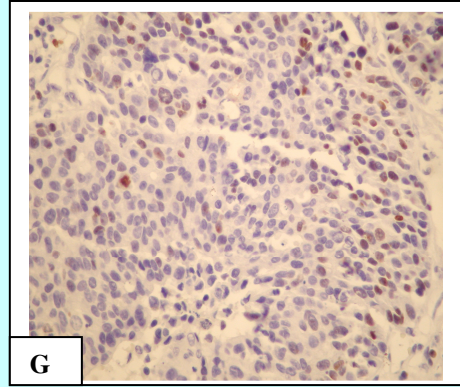
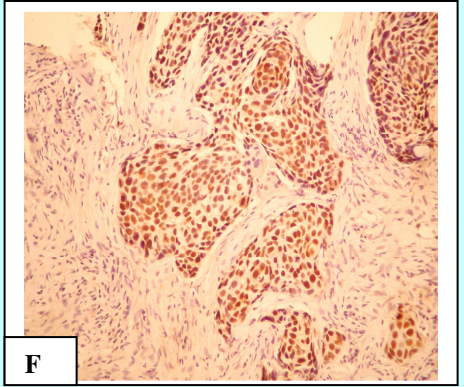
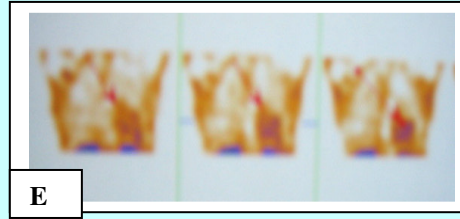
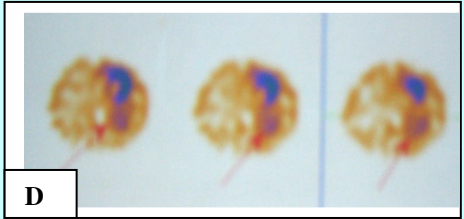
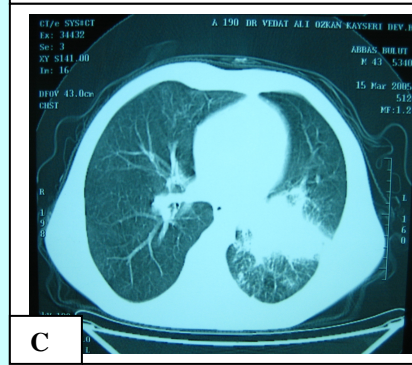
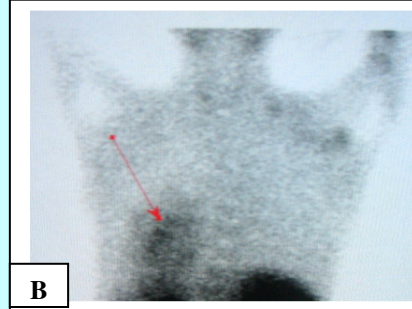
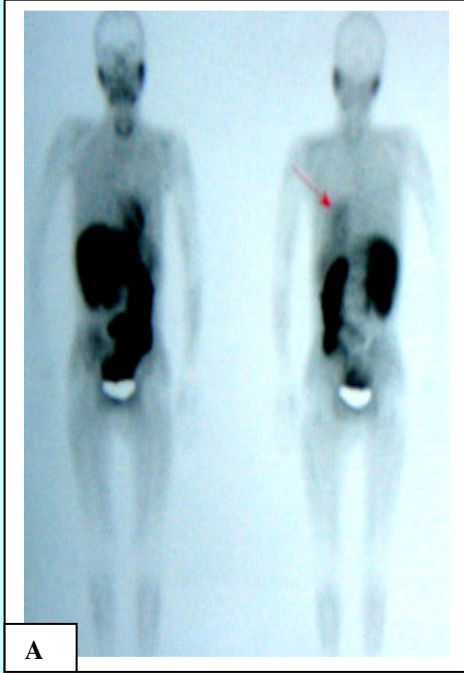
Tablo 12: Tedaviye cevap veren ve vermeyenler arasında Tc-99m MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları.

	EO1 (Ort±SS)	GO1 (Ort±SS)	TH1 (Ort±SS)
Cevap (+), n=17(%38)	2.03±0.55*	1.76±0.38**	9.26±16.20
Cevap (-), n=28 (%62)	1.80±0.33*	1.56±0.29**	12.26±6.34

*p=0.037
**p=0.028

Şekil 7’de KHDAK tanısı almış, 52 yaşında erkek olgunun (n:44) tüm vücut Tc-99m MIBI tarama çalışması ve toraks posterior planar görüntüsü ile toraks BT ve SPECT görüntüleri yer almaktadır. Aynı hastanın tümör dokusundan yapılan immünohistokimyasal incelemede p53 (% 75 boyanma oranı) ve Ki-67 (% 60 boyanma oranı) pozitifliği bulunmuştur.

Şekil 8’de ise yine KHDAK tanısı almış 52 yaşında erkek olgunun (n:21) tüm vücut Tc-99m MIBI tarama, anterior ve posterior planar görüntüsü, akciğer grafisi ve toraks BT görüntüsü ile SPECT görüntüleri yer almaktadır. Aynı olgunun tümör dokusundan yapılan immünohistokimyasal incelemede Pgp (% 80 boyanma oranı) ve Bcl-2 (% 80 boyanma oranı) pozitifliği bulunmuştur.



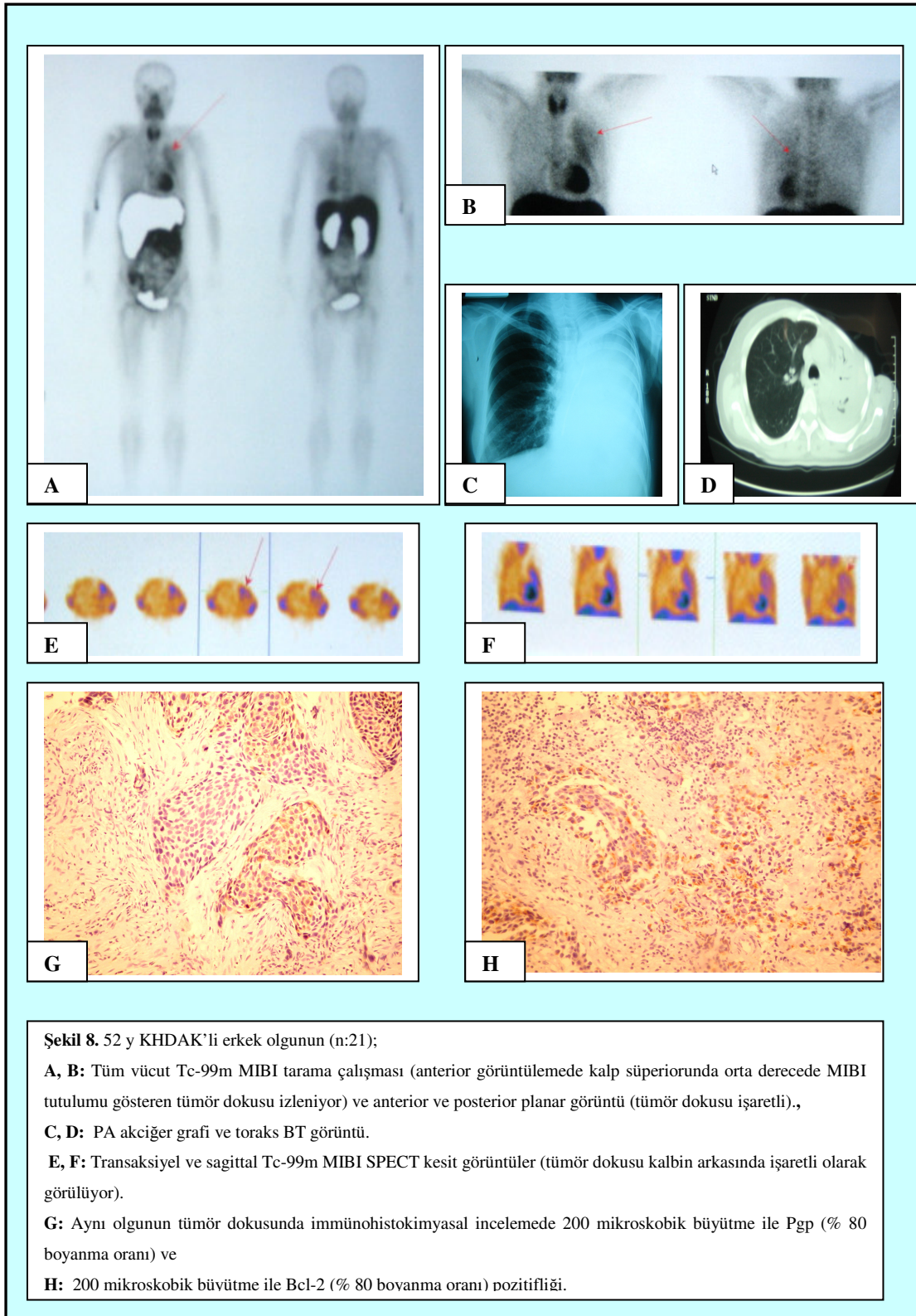
Şekil 7. KHDAK tanısı almış, 52 yaşında erkek olgunun (n:44);

A, B: Tüm vücut Tc-99m MIBI tarama çalışması ve posterior toraks planar görüntüsü. Kalp ile süperpoze olmuş, zayıf MIBI tutulumu gösteren tümör dokusu izleniyor.

C: Toraks BT görüntü.

D, E: Transaksiyel ve sagittal Tc-99m MIBI SPECT kesit görüntüleri (tümör dokusu kalbin arkasında işaretli olarak görülüyor).

F, G: Aynı hastanın tümör dokusunda immünohistokimyasal incelemede 200 mikroskobik büyütme ile p53 (% 75 boyanma oranı) ve 400 mikroskobik büyütme ile Ki-67 (% 60 boyanma oranı) pozitifliği.



Şekil 8. 52 y KHDAK'li erkek olgunun (n:21);

A, B: Tüm vücut Tc-99m MIBI tarama çalışması (anterior görüntülemelerde kalp superiorunda orta derecede MIBI tutulumu gösteren tümör dokusu izleniyor) ve anterior ve posterior planar görüntü (tümör dokusu işaretli).,

C, D: PA akciğer grafi ve toraks BT görüntü.

E, F: Transaksiyel ve sagittal Tc-99m MIBI SPECT kesit görüntüleri (tümör dokusu kalbin arkasında işaretli olarak görülüyor).

G: Aynı olgunun tümör dokusunda immünohistokimyasal incelemede 200 mikroskopik büyütme ile Pgp (% 80 boyanma oranı) ve

H: 200 mikroskopik büyütme ile Bcl-2 (% 80 boyanma oranı) pozitifliği.

TARTIŞMA

Son yüz yıl içerisinde gelişmiş ülkelerde, akciğer kanseri erkek ve kadınlarda insidansı giderek artan ve kansere bağlı ölüm sebeplerinin başında yer alan bir hastalıktır. Moleküler biyolojideki gelişmelerle birlikte, akciğer kanserlerinin oluşumu, ilerlemesi ve klinik davranışlarından bir çok moleküler genetik değişikliklerin sorumlu olduğu gösterilmiştir (56). Bu hastalarda klinik biyomarkırlar kadar, hücre siklusu düzenleyicilerindeki değişiklikleri de içeren moleküler biyolojik değişikliklerden yararlanarak, iyi ve kötü prognozlu hastaları belirlemek mümkün olabilir. Akciğer kanserlerinde gen ekspresyonlarının immünohistokimyasal analizleri, hastalığın biyolojik seyri içinde önemli bir yere sahiptir (56, 58). Bu markırlar tümörün proliferatif aktivitesi, metastatik potansiyeli, kemoterapiye cevap ve hastaların prognozu hakkında önemli bilgiler verir. Ayrıca bu tümör spesifik markırların belirlenmesi yeni diagnostik ve potansiyel terapötik stratejilerin gelişmesine yardımcı olabilir.

Kemoterapi ve / veya radyoterapi ile tedavi edilecek primer akciğer kanserli hastalarda, kemoterapiye bağlı morbidite de göz önüne alındığında tedaviye cevabın tahmini ve değerlendirilmesi, ileride uygulanacak uygun ve en etkili tedavi stratejisini belirlemede önemlidir. Rutin klinik uygulamada, tedavi cevabını değerlendirmek için göğüs radyografisi, BT ve bronkoskopi kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu morfolojik değerlendirme metodları, metabolik değişiklikleri yansıtmadığı gibi kemoterapi verilmeden önceki cevap tahmininde de kullanılamaz.

Akciğer kanserinde tanı, evreleme, yeniden evreleme, tedaviye yanıt ve nükslerinin saptanması amacıyla nükleer tıp metodları gittikçe daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları Ga-67, Tl-201, Tc-99m MIBI gibi radyofarmasötikler, monoklonal antikorlar, somatostatin analogları, pozitron emisyon tomografi (PET) gibi tekniklerdir. Nükleer tıp metodlarının dikkatli kullanımının radyolojiye ek bilgiler vermekle kalmayıp bazı durumlarda klinik karar için şart olduğu da artık bilinmektedir. Buna örnek F-18 FDG ile yapılan PET'tir. FDG PET'in akciğer kanseri yönetiminde çok yararlı ve maliyet-etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir (54-55). Ancak, PET tekniği pahalı bir teknoloji gerektirir ve halihazırda sınırlı sayıda merkezde bulunmaktadır.

Tc-99m MIBI yaygın olarak miyokard perfüzyon görüntüleme için kullanılmaktadır. Katyonik ve lipofilik bir madde olan Tc-99m MIBI'nin, hücre membranlarında bulunan negatif elektrik potansiyel farkı vasıtasıyla hücre içine girdiği ve mitokondri ile sitoplazmada biriktiği gösterilmiştir (1, 13-14). Tümör hücrelerinde artan metabolik ihtiyaç nedeniyle hücre membranında negatif elektrik potansiyel farkı artmıştır. Bu nedenle de tümör hücrelerinde Tc-99m MIBI birikimi daha fazladır. Artmış tümör kan akımı ve kapiller permeabilite MIBI'nin tutulumunu etkileyen diğer faktörlerdir (48).

Akciğer kanserlerinde artmış MIBI tutulumunun kemoterapiye pozitif cevapla ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (96, 102). Birçok klinik çalışma göstermektedir ki, malign tümörlerde görüntüleme ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde Tc-99m MIBI tutulumunun prognostik değeri vardır (15, 49).

Bu çalışmada ileri evre akciğer kanseri olan 51 hastanın tamamında görsel değerlendirmede BT ile uyumlu tümör bölgelerinde Tc-99m MIBI tutulumu gözlenmiş olup, yapılan semikantitatif değerlendirmede erken çalışmadan elde edilen MIBI tutulum oranlarının, geç çalışma ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$). İmmünohistokimyasal boyama sonuçları ile MIBI tutulumlarının karşılaştırılmasında p53 ekspresyonu ile erken ve geç MIBI tutulum oranları arasında anlamlı ters korelasyon bulundu ($p < 0.05$). Bcl-2 ve Ki-67 ekspresyonları ile MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p > 0.05$). Üç kür kemoterapi sonrası yapılan tedaviye cevabın değerlendirilmesinde; erken ve geç MIBI tutulum oranları, tedaviye cevabın

pozitif olduğu olgularda, negatif olan olgulara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$). Trifluoperazin verilen hasta grubunda, geç MIBI tutulum oranlarının bazal çalışmaya göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmekle birlikte ($p<0.05$); Bcl-2, p53 ve Ki-67 ekspresyonları ile erken ve geç MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Bulgularımız Tc-99m MIBI sintigrafisinde sadece erken görüntülemenin yeterli olup olmadığı sorusunu akla getirebilir. Ancak yapılan bir çok çalışmadan elde edilen sonuçlar, MIBI'nin tümör hücrelerindeki tutulum ve temizlenme mekanizmalarının tek bir açıklayıcı sebebi olmayıp, bunun bir çok faktör tarafından etkilendiğini ortaya koymaktadır. Örneğin tümörlerdeki komşu dokulara göre artmış kan akımının olması MIBI'nin tutulumunda en önemli faktörlerden biridir. Ayrıca büyük miktarlarda hücre nekrozunun eşlik ettiği tümörlerdeki yetersiz kanlanma ve hipoksi de MIBI'nin kinetiğini önemli oranda değiştirebilir ve azalmış tümör tutulumuna sebep olabilir (103). Silvana Del Vecchio ve arkadaşlarının MIBI'nin kinetiğine yönelik yaptıkları çalışmaları, apoptozis kontrolündeki değişikliklerin MIBI'nin tümördeki erken tutulumunu etkileyeceğini ancak, ilaçların Pgp aracılı hücre dışına çıkış mekanizmasındaki değişikliklerin ise 2-4 saatlik süredeki net hücrel MIBI tutulumunu ve klirensini etkileyeceğini belirtmektedir (1, 17). Buna karşın Sasaki M ve arkadaşları MIBI'nin tümör hücrelerinden temizlenmesinin sadece Pgp ekspresyonu ile alakalı olmayabileceğini savunmaktadır. Canlı tümör hücrelerindeki yüksek metabolik hız sayesinde, negatif mitokondrial transmembran potansiyelinin arttığını ve bu nedenle tümör hücrelerindeki mitokondrilerin fonksiyonel durumunun MIBI'nin hücre içi akümülyasyonunda önemli bir faktör olduğunu rapor etmişlerdir (23).

Bu nedenlerle tümöre yönelik Tc-99m MIBI sintigrafisinde erken görüntüleme yanında 2-4 saatlik geç görüntüleme ve klirens hesaplaması da tümör karakteristikleri ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi hakkında daha spesifik bilgiler verebilir. Ancak bu konuda göz önünde bulundurulması gereken diğer bir konu da, Tc-99m MIBI sintigrafisi ile yapılan çalışmalar arasında, radyoaktif madde uygulandıktan sonra erken görüntülemenin 10-60 dakika, geç görüntülemenin ise 2-4 saat gibi oldukça geniş bir zaman aralığında alınmasıdır (15, 23, 100, 102, 117). Tümörler arasında MIBI'nin temizlenme hızlarında da farklılıklar olduğu için, çalışmaya benzer vakalar alınsa bile, görüntüleme zamanındaki değişiklikler, farklı sonuçların elde edilmesine yol açabilir.

Tedaviye cevabın optimal değerlendirilebilmesi için, hem erken hem de geç görüntüleme zamanının belirlenmesi üzerine daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda KHAK ile KHDAK'lerindeki SPECT görüntülerden elde edilen T/N Tc-99m MIBI tutulum oranları arasında (ortalama 1.94 ± 0.57 , 1.86 ± 0.37 , $p > 0.05$, sırasıyla) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Aktolun ve ark da yaptıkları çalışmada bu iki grup akciğer kanserlerindeki MIBI tutulumları arasında belirgin farklılık bulamamışlardır (103). Ceriani ve Karlıkaya ise yaptıkları çalışmalarda KHAK'de Tc-99m MIBI tutulumunun, KHDAK'lerinden anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (95, 96). Ancak bizim çalışmamız da dahil bu çalışmaların hiç birinde tümörün histolojik tipi asıl araştırma konusu değil ve vaka sayıları da oldukça azdır.

Semikantitatif olarak MIBI tutulumunun değerlendirilmesi, akciğer kanserlerinde kemoterapiye cevabın tahminine, radyoterapi ya da kombine tedavi verilecek hasta subgruplarını belirlenmesine yardımcı olarak, tedavi planlanmasında önemli bir rol oynar. Literatürde bu konuya yönelik bir çok yayın bulunmakla birlikte sonuçlar karışıktır. Koukourakis ve ark KHDAK'li 25 hastada yaptıkları çalışmada MIBI'nin artmış tümör klirensinin kemoterapiye dirençle anlamlı şekilde korele olduğunu rapor etmişlerdir (117). Ceriani ve Karlıkaya yaptıkları çalışmalar sonucunda, KHAK ve KHDAK'lerinde tedavi öncesinde sintigrafik değerlendirme ile tedaviye cevabın tahmin edilebildiğini; tedaviye kötü cevap verenlerde, iyi cevap verenlere göre MIBI tutulumunda azalma olduğunu bildirmişlerdir (95, 96).

Nishiyama ve ark KHDAK'li 31 hastayı dahil ettikleri çalışmada, radyoterapiye cevabı değerlendirmek amacıyla, eş zamanlı dual izotop tekniği ile Tc-99m MIBI ve Tl-201 tutulumlarını karşılaştırmışlardır. Radyoizotopların tümörlerde erken ve geç tutulumları ile retansiyon indeksleri hesaplanmış ve sonuçta tedaviye cevap veren grupta geç MIBI tutulumu ve retansiyon indeksinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (116).

Diğer taraftan kemoterapiye pozitif bir cevap daima iyi prognoz göstergesi olmayabilir. Dirlik A ve ark 14 KHDAK, 9 KHAK olan toplam 23 hastanın dahil olduğu ve kemoterapiye cevabı tahmin etmede MIBI sintigrafisinin rolünü değerlendirdikleri çalışmada, tümörlerde MIBI tutulum parametreleri ile klinik gidiş arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (118).

Bu çalışmada, tümörlerdeki erken ve geç Tc-99m MIBI T/N tutulum oranları ile tedaviye cevap arasında pozitif bir korelasyon bulundu ($p=0.037$, $p=0.028$ sırasıyla). Yüksel M ve ark, KHDAK'li hastalarda yaptıkları çalışmada, tedaviye cevap veren hastalarda erken ve geç tümör MIBI tutulum oranlarını yüksek bulmuşlardır (3.09 ± 1.14 , 3.09 ± 1.08) (16). Yine Kao CH ve ark KHDAK'li hastalarda paklitaksele dayalı kemoterapi cevabını değerlendirdikleri çalışmada; erken MIBI tutulum oranını 3.30 ± 0.82 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda tümör MIBI tutulum oranları (erken: 1.88 ± 0.42 , geç: 1.63 ± 0.34 , sırasıyla) yukarıda bildirilen değerlere göre daha düşük bulundu. Bunun sebeplerinden biri çalışmamızdaki hastaların hemen hepsinin yaygın metastatik hastalığa sahip (evre 3b olan ikisi hariç) ileri evre (evre 4) akciğer kanserinden oluşması olabilir. Bu hastalardaki tümöral dokularda, yaygın tümör nekrozunun eşlik etmesi ve tümör etrafından çizilen ilgi alanları içinde bulunan hipoksik alanların kantitatif hesaplamaya dahil edilmesi, tümör MIBI tutulum oranlarını normalden daha düşük gösterebilir. Sonuç olarak, tedavi öncesinde Tc-99m MIBI tutulumunda azalma gösteren akciğer kanserli hastalara daha farklı tedavi modalitelerinin seçilme gerekliliği aşıkardır.

MIBI sadece lezyonları belirleme konusunda değil, tümörle ilgili karakteristikler hakkında da bilgi verir (50, 51). MIBI'nin mitokondride konsantre olduğu bilinmektedir. Mitokondri, kanser patofizyoloji ve tedavisinde önemli bir organel olup hücre yaşamı ve ölümünde santral bir role sahiptir (61). Ayrıca karsinogenezle ilişkili genetik mutasyonların olduğu bölgedir. Genetik mutasyonlar ve apoptozis, mitokondrial membran potansiyellerindeki değişiklikler ile ilişkilidir (104). Bu nedenlerle tümörlerde MIBI tutulumundaki azalma farklı mesajlar verebilir.

Tümörlerde Tc-99m MIBI tutulumunun Pgp ve “multidrug resistance association protein” (MRP) ekspresyonu ile ters ilişkili olduğu rapor edilmiştir (13, 22, 98). Bir plazma lipoproteini olan Pgp, çoğu lipofilik ve katyonik olan pek çok sitotoksik ajan için (antrasiklinler, vinka alkaloidleri, kolşisin ve aktinomisin D) hücrenel geri akım pompası görevini görür. Yine lipofilik ve katyonik bir madde olan MIBI'nin, Pgp tarafından tanınan bir transport substratı olduğu ve tümör hücrelerindeki birikiminin, düşük Pgp düzeyleri ile arttığı bulunmuştur. Böylece MIBI'nin Pgp'nin invivo tanısı için yararlı olduğu ve azalan Tc-99m MIBI tutulumunun kemoterapiye düşük yanıtla ve dolayısıyla kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir (105). Yapılan çalışmada 34

tümöral dokunun sadece 3'ünde (%8,8) Pgp boyanması gösterilmiştir. Boyanma oranının düşük olması bir takım teknik problemleri düşündürmekle beraber, immünohistokimyasal boyama sırasında karaciğer dokusunda kontrolün yapılmış olması; iki hastada %10, diğer bir hastada da %80 Pgp ekspresyonunun gösterilmiş olması, sonuçların tamamen hatalı olduğu yorumundan uzaklaştırıcı bulgulardır. Üstelik bu üç hastada, literatürdeki bir çok çalışma ile uyumlu olarak, Pgp ekspresyonu ile Tc-99m MIBI tutulumu arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu ($p<0.05$) (21, 98, 100, 106). Ancak Pgp pozitif hastalarda, Tc-99m MIBI'nin temizlenme hızı ile Pgp ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Kostakoğlu L ve ark da akciğer kanserli 46 hastanın dahil olduğu çalışmalarında, tümörlerde Tc-99m MIBI tutulumu ile Pgp ekspresyonu arasında ters bir ilişki olduğunu, ancak Tc-99m MIBI'nin temizlenme hızı ile Pgp ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir (100).

Yüksel M ve ark KHDAK'li 37 hastada Pgp ekspresyonu ile MIBI tutulumu arasındaki ilişkiyi karşılaştırdıkları çalışmada; Pgp pozitif ve negatif gruplar arasında, erken ve geç tümör MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızlarının anlamlı bir farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Bu yüzden akciğer kanserlerinde Pgp ekspresyonunun, MIBI tutulumu üzerine büyük bir rolü olmadığını savunmaktadırlar (16).

Bir ölüm sinyaline cevap olarak apoptotik yolağı aktive edemeyen tümörler, potansiyel olarak tedaviye dirençlidir. Apoptozis, oldukça düzenli, çok basamaklı bir işlemdir ve apoptotik kaskatın kontrolünde mitokondri anahtar rol oynar. Apoptozisde en belirgin olay, erken dönemde mitokondrial membran permeabilitesindeki artış ve ardından apoptozisin yıkım fazında görev yapacak sitokrom c ve diğer çözümlü proteinlerin salınmasıdır. Mitokondrial membran permeabilitesindeki değişiklikler Bcl-2 ailesinin kontrolü altındadır (60). Apoptozis regülasyonunda görevli gen ailesinin antiapoptotik bir üyesi olan Bcl-2, dış mitokondrial membranda yerleşmiştir ve bir ölüm sinyali tarafından tetiklenen mitokondrial membran permeabilizasyonunu ve sitokrom-c salınımını önlemektedir (61). Çeşitli hücrel streslere karşı bir reaksiyon olarak Bcl-2'nin normalin üzerinde eksprese edildiği rapor edilmiştir (57, 62). Bu hücrel stresler arasında; sitotoksik kimyasallar, büyüme faktörünün azalması, ısı şoku, iyonize radyasyon, aşırı kalsiyum girişi ve çeşitli kemoterapotik ilaçlar yer alır Bir çok tümöral dokuda hücreler çeşitli nedenlerle genetik stabilitesini sürdüremediği zaman, artmış Bcl-2 ekspresyonu ortaya çıkar.

Bazı yayınlarda Bcl-2 proteininin artmış ekspresyonunun, verilecek kemoterapi rejimlerine rölatif direnç ile alakalı olduğu bildirilmektedir (2, 11). Del Vecchio ve ark meme kanserli hastalarda, erken Tc-99m MIBI tutulumu ile cerrahi olarak çıkarılan tümör dokularındaki apopitotik yol aktivasyonu arasındaki ilişkiyi incelemişler; apopitotik indekste belirgin azalma ve aşırı Bcl-2 ekspresyonu ihtiva eden karsinomların, Tc-99m MIBI'yi in vivo olarak yeterince akümüle edemediklerini göstermişlerdir (17). Böylece tümöral dokulardaki azalmış Tc-99m MIBI tutulumunun, apopitotik yoldaki değişiklikleri ve Bcl-2'nin aşırı ekspresyonunu gösterebileceği ileri sürülmektedir (48).

Aloj L ve ark Bcl-2 overekspresyonu ile azalmış MIBI tutulumu arasında direkt bir sebep-etki ilişkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, MCF-7 ve T47D meme kanseri hücre dizilerine, hücre içi protein seviyelerini artırmak için sabit oranda Bcl-2 geni aktarmışlar ve sonuçta artmış Bcl-2 ekspresyonu gösteren tüm klonların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MIBI tutulumunda dramatik bir azalma (sırasıyla % 97 ve % 83) gösterdiğini bildirmişlerdir (2). Apoptozisin erken fazında, MIBI tutulumunda değişiklik yapabilen ilaçların, Bcl-2 eksprese eden tümörlerde kullanılması fayda sağlayabilir. Sonuç olarak MIBI sintigrafisi hangi hastaların Pgp inhibitörü veya Bcl-2 antagonistlerinden fayda göreceğini belirlemede önemli bir prognostik role sahip olabilir.

Bizim çalışmamızda fazla Bcl-2 eksprese eden 16 akciğer tümör dokusunda (%47) erken ve geç Tc-99m MIBI tutulumları ile MIBI'nin tümör dokusundan temizlenme hızları, Bcl-2 eksprese etmeyen 18 akciğer tümör dokusundaki değerlerden daha düşük olmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bcl-2 ekspresyonu pozitif ve negatif hastaların surveyi arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu çalışma ile uyumlu olarak Anton ve ark da 427 vakadan oluşan KHDAK'li hastada yaptıkları çalışmada Bcl-2 pozitifliğinin KHDAK'lerinde bağımsız bir prognostik gösterge olamayacağını belirtmişlerdir (119).

Ohmura ve ark da cerrahi olarak çıkarılmış 64 KHDAK dokusunda yaptıkları immünohistokimyasal inceleme sonucunda, Bcl-2 ekspresyonunun negatif lenf nodu tutulumu ve evre 1-2 tümörlerle anlamlı şekilde korele olduğunu; p53 ekspresyonunun ise ileri evre, yüksek proliferatif aktivite ve büyük tümör boyutu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (120). Bu nedenle Bcl-2 onkoproteininin artmış ekspresyonunun,

normal apoptotik hücre ölüm mekanizmasından kaçmak için gen mutasyonları ile genetik stabilitenin bozulduğu ve DNA hasarlı hücrelerin ortaya çıktığı karsinogenezin erken döneminde ortaya çıktığını ve iyi bir prognostik gösterge olduğunu savunmaktadırlar. Diğer taraftan yüksek evreli tümörlerde genetik stabilitede şiddetli bozukluk olduğu için Bcl-2 ekspresyonunun tamamen azalmadığı ve sekonder aktivasyon göstererek fizyolojik hücre ölümünde negatif bir düzenleyici olarak fonksiyon aldığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da ileri evre akciğer kanserlerinde Bcl-2 ekspresyonu ile tümör MIBI tutulum oranları arasında bir ilişki gösterilememiş olmakla birlikte p53 ekspresyonu ile tümör MIBI tutulum oranları arasında anlamlı bir ters ilişkinin gösterilmesi bu sonuçlarla dolaylı yönden uyumludur.

Bir tümör süpresör gen olan p53, hücre siklusunda düzenleyici faktör olarak görev yapar ve hasarlı DNA içeren hücrelerin büyümesini bloke eder. Hücre siklusunun G1 fazında geri dönüşümlü bir blokaj yaparak, DNA onarımına imkan sağlar. Uygun onarım sağlanamazsa, p53 apoptozisi tetikler ve geri dönüşümlü işlem, hücre ölümüyle sonuçlanır. Eğer normal p53 fonksiyonunda kayıp olursa, p53-bağımlı apoptozisin eksikliği nedeniyle tedaviye rölatif olarak direnç gelişecektir (6,7). Kanserlerde gösterilen en yaygın genetik mutasyon, p53 mutasyonudur. Mutat gen, normal tümör süpresör fonksiyonunu kaybederek, hasarlı hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına ve sonuçta malign hücrelerin gelişimine imkan verir.

Akciğer kanserli hastalarda, p53 ile prognoz ve survey arasındaki ilişkiye yönelik çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (6,8,108). Bazı çalışmalarda p53 mutasyonunun akciğer kanserlerinde kötü prognoz ve kısa survey ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir (6). Steels ve ark 2001 yılında yayınladığı bir meta analiz sonucunda, KHDAK'li hastalarda p53 ekspresyonunun kötü prognostik değeri olduğunu bildirmişlerdir (108). Buna karşılık bazı çalışmalar ise p53 ekspresyonunun prognozla bir ilişkisi olmadığını savunmaktadır (8). Zalcman ve ark'nın sınırlı evre KHAK'li hastalarda yaptığı çalışmada, p53 pozitifliğinin kötü prognostik gösterge olduğu, fakat surveye herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (109). Bizim çalışmamız sonucunda da p53 ekspresyonu ile survey arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (p=0.77).

Literatürde akciğer kanserlerinde p53 ekspresyonu ile Tc-99m MIBI tutulumu arasındaki ilişkinin değerlendirildiği tek bir çalışmaya rastladık. Yüksel ve ark'nın

yaptığı bu çalışmada KHDAK'de p53 pozitif ve negatif gruplar arasında, erken ve geç tümör MIBI tutulum oranları, temizlenme hızı ve survey açısından anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (16). Bizim çalışmamızda p53 ekspresyonu ile MIBI'nin tümörden temizlenme hızı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, erken ve geç tümör MIBI tutulum oranları ile p53 ekspresyonu arasında anlamlı bir negatif korelasyon mevcuttu ($p=0.02$, $p0.04$, sırasıyla). Ayrıca tedaviye cevabı pozitif olan grupta p53 ekspresyon oranı, negatif olan gruba göre düşük olmakla birlikte (sırasıyla % 18 ve % 31) bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Ruay-Sheng Lai ve ark cerrahi olarak çıkarılan (evre 1-3a) 114 KHDAK tümör dokusunda yaptıkları çalışmada, p53 pozitifliğinin kötü prognoz için bir belirleyici olmadığını savunmaktadır (71). Ancak bizim çalışmamızda hastalar ileri evre akciğer kanseri olup hemen hepsinde yaygın metastatik hastalık mevcut idi. Sonuç olarak bizim çalışmamız göstermiştir ki; p53'ün ileri evre akciğer kanserli hastalarda direkt bir prognostik değeri olmasa da Tc-99m MIBI tutulumuna etkisi yönünden, dolaylı olarak kötü prognoz belirleyicilik açısından bir değeri olabilir.

Hem Bcl-2 hem de p53 apoptozis regülasyonunda fonksiyon gören biyolojik göstergelerden ikisidir. KHDAK'lerinde Bcl-2 ve p53 arasında ters bir ilişki olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (12,111). Bununla birlikte biz çalışmamızda Bcl-2 ve p53 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki tesbit edemedik. Lai ve ark'nın sonuçları da bu ilişkiyi desteklemekte olup Bcl-2 ve p53'ün, kompleks apoptotik sürecin düzenlenmesinde görev alan bir çok genden sadece ikisi olduğu düşünülmektedir (71).

Ki-67 diğer bir hücre siklusu düzenleyici proteinlerden biri olup G_0 fazı hariç hücre siklusunun tüm fazlarında eksprese edilir (81). Ki-67'nin hücresel ekspresyonu, tümör proliferasyonunun bir ölçümünü sağlar. Çeşitli tümörlerde artmış Ki-67 ekspresyonunun, tümörün yüksek agresiflik ve yüksek invazivlik derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (81, 82). Yang J ve ark ise KHDAK'lerinde Ki-67 ekspresyonunun prognostik bir değeri olmadığını vurgulamaktadır (112). Bu çalışma sonucunda da Ki-67'nin ileri evre akciğer kanserlerinde bağımsız bir prognostik faktör olmadığı belirlendi. Literatür taramasında, akciğer kanserlerinde Ki-67'nin Tc-99m MIBI ile ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda KHAK ve KHDAK'li olguların tümör dokusundaki Ki-67 ekspresyonu ile tümörün erken ve geç Tc-99m MIBI tutulumu ve temizlenme hızı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan hastalardaki tümör histopatolojik tiplerinin karışık olması sonuçlarımızı olumsuz yönde etkilemiş olabilir. Bu güne kadar yapılan bir çok çalışmada, akciğer kanserinin alt gruplarında immünohistokimyasal boyama çalışmaları yapılmış ve protein ekspresyonları için, farklı tümörlerde farklı sınır değerler baz alınmıştır.

Malign tümörlerin kematerapotik ajanlara direnci, tedavi başarısızlığının başlıca nedenidir. İlaç direnci gösteren kanserler sıklıkla ilerlemeye ve tekrarlamaya meyilli olup kemoterapinin küratif etkinliğini ciddi oranda sınırlamaktadır. Bu yüzden bu dirençli tümörlerde etkili kematerapotik rejimlerin geliştirilmesi, kanser kemoterapisindeki en acil problemlerden biridir. Çoğu sitotoksik ve hormonal tedaviler, kanser hücrelerini, apoptozisi indüklemek suretiyle onarılamayan hücresel hasarlanmalara yol açarak öldürürler. Sonuç olarak kanser tedavisinin etkinliği sadece sebep olduğu hücresel hasara bağlı değil, aynı zamanda hücrelerin apoptotik yolu indükleyerek hasarlara cevap verebilme yeteneklerine de bağlıdır. Apoptotik yolda meydana gelen mutasyonlar, ilaç direnci ile sonuçlanabilir. Bu güne kadar apoptotik programı indükleyebilecek çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bunlar arasında bozulmuş olan hücre siklusu kontrol noktası proteinlerinin geriye düzenlenmesi için geliştirilen gen replasman tedavileri ve hücre içi sinyal iletim yollarının kritik komponentlerini inhibe etmek için geliştirilen, protein kinaz C inhibitörleri, MDR modülatörleri, Bcl-2 antisens bileşikler gibi çeşitli ajanlar yer alır. Bu yeni ve farklı ajanlar kanser kemoterapisinde tek başına kullanılabildiği gibi çeşitli kematerapotik ajanlar ile birlikte de kullanılabilir.

Psikotropik ilaçlardan, kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz inhibitörü olan fenotiazinlerin, bazı kanser hücrelerinde ilaç direncini azalttığı bildirilmektedir (113, 114). Bu ilaçlar, nöral sistemle etkileşimi nedeniyle anksiyete, depresyon ve psikoz gibi mental bozuklukla giden hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu ilaçlardan bazıları nöral sistem dışında da hücresel proliferasyon ve diferansiyasyon üzerinde aktivite gösterirler. Malign tümörlerde psikotropik ilaçların tedavi edici etkisini in vivo olarak gösteren çok fazla veri bulunmasa da, bunların normal ve kanser hücrelerinin mitotik aktivitesi üzerine direkt etkileri in vitro olarak açıkça gösterilmiştir (121). Zhelev ve ark lösemik hücre dizisi ve normal lenfositler üzerine fenotiazinlerin etkisini araştırdıkları çalışmada, trifluoperazinleri de içeren bazı fenotiazinlerin, klinik olarak kabul edilebilir dozlarda, normal lenfositlerin canlılığı üzerine herhangi bir etki göstermeksizin, lösemik

hücrelerde sitotoksik ve antiproliferatif aktivite ile apoptozisi indüklediğini göstermişlerdir. Fenotiazinlerle tedavi edilen lösemik hücrelerde, apoptozisin indüklenme mekanizmasının mitokondrial DNA polimeraz inhibisyonu ve kanser hücrelerinin canlılığında kritik nokta olan ATP üretiminde azalma ile gerçekleştiğini savunmaktadırlar (122).

Bizim çalışmamızın amaçlarından biri de fenotiazin türevlerinden biri olan trifluoperazinin akciğer kanserli hastalarda, Tc-99m MIBI tutulumunu değiştirip değiştirmediğini incelemek suretiyle, in vivo olarak ilaç direnci üzerine olan etkisini değerlendirmektir. Ayrıca immünohistokimyasal yöntem ile değerlendirilen Bcl-2, p53, Ki-67 ve Pgp düzeyleri ile trifluoperazin verilen bu hastalardaki MIBI tutulum oranları ve temizlenme hızları arasındaki ilişki incelendi. Trifluoperazin verilen 23 hastada, tedavi sonrası tümör dokularındaki geç Tc-99m MIBI tutulumunun, bazal değerlere oranla arttığı ($p=0.04$) gözlenmiştir. Ayrıca bazal değerlere oranla, trifluoperazin sonrası erken MIBI tutulumunun arttığı ve temizlenme hızının da azaldığı gözlenmekle birlikte bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunda tedavi süresinin oldukça kısa olması (5 gün) etkili olabilir. Buna rağmen sonuçlarımız bu konudaki ön çalışmalarını destekler niteliktedir. Sonuç olarak, trifluoperazinin akciğer kanserli hastalarda kemoterapiye ek olarak kullanılabilirliği ümit vericidir. Bu konuda daha ileri klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

- 1- Tümöre yönelik Tc-99m MIBI sintigrafisinde erken görüntüleme yanında 2-4 saatlik geç görüntüleme ve klirens hesaplaması da tümör karakteristikleri ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi hakkında daha spesifik bilgiler verebilir.
- 2- Tedavi öncesinde Tc-99m MIBI tutulumunda azalma gösteren akciğer kanserli hastalara daha agresif tedavi protokolleri seçilmelidir.
- 3- Yaygın tümör nekrozunun eşlik ettiği tümöral dokularda, tümör etrafından çizilen ilgi alanları içinde bulunan hipoksik alanların kantitatif hesaplamaya dahil edilmesi, tümör MIBI tutulum oranlarını normalden daha düşük gösterebilir.
- 4- P53'ün ileri evre akciğer kanserli hastalarda direkt bir prognostik değeri olmasa da Tc-99m MIBI tutulumuna etkisi yönünden, dolaylı olarak kötü prognoz belirleyicilik açısından bir değeri olabilir.
- 5- Çalışmaya alınan hastalardaki tümör histopatolojik tiplerinin karışık olması sonuçları olumsuz yönde etkileyebilir.
- 6- Trifluoperazinin akciğer kanserli hastalarda kemoterapiye ek olarak kullanılması ilaç direncini azaltabilir.
- 7- Bu konuda daha ileri klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Vecchio SD, Zannetti A, Ciarmiello A, et al. Dynamic coupling of ^{99m}Tc-MIBI efflux and apoptotic pathway activation in untreated breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:809-814.
- 2- Aloj L, Zannetti A, Caraco C, Del Vecchio S, Salvatore M. Bcl-2 overexpression prevents Tc-^{99m} MIBI uptake in breast cancer cell lines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31:521-527.
- 3- Bradshaw DM, Arceci RJ. Clinical relevance of transmembrane drug efflux as a mechanism of multidrug resistance. *J Clin Oncol* 1998; 16:3674-3690.
- 4- Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. P53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253:49-53.
- 5- Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991; 351:453-456. Review.
- 6- Quinlan DC, Davidson AG, Summers CL, Warden HE, Doshi HM. Accumulation of p53 protein correlates with a poor prognosis in human lung cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 4828-4831.
- 7- Fujino M, Dosaka-Akita H, Harada M, et al. Prognostic significance of p53 and ras p-21 expression in nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 1995; 76:2457-2463.
- 8- McLaren R, Kuzu I, Dunnill M, Haris A, Lane D, Gatter KC. The relationship of p53 immunostaining to survival in carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 1992; 66:735-738.
- 9- Brambilla E, Gazzeri S, Moro D, et al. Immunohistochemical study of p53 in human lung carcinomas. *Am J Pathol* 1993; 143:199-210.
- 10- Reed JC. Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery. *Trends Mol Med* 2001; 7:314-319.
- 11- Pezzella F, Turley H, Kuzu I, et al. Bcl-2 protein in non-small-cell lung carcinoma. *N Engl J Med* 1993; 329:690-694.
- 12- Fontanini G, Vignati S, Bigini D, et al. Bcl-2 protein: a prognostic factor inversely correlated to p53 in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:1003-1007.
- 13- Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990; 82(5):1826-1838.

- 14- Delmon-Moingeon LI, Piwnica-Worms D, Van den Abbeele AD, Holman BL, Davison A, Jones AG. Uptake of the cation hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile)-technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res.* 1990; 50:2198-2202.
- 15- Aktolun C, Bayhan H, Kır M. Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patients with malignant tumors. Preliminary results and comparison with Tl-201. *Clin Nucl Med* 1992; 17:171-176.
- 16- Yüksel M, Çermik TF, Doğanay L, et al. Tc-99m MIBI SPET in non-small cell lung cancer in relationship with Pgp and prognosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:876-881.
- 17- Del Vecchio S, Zannetti A, Aloj L, Caraco C, Ciarmiello A, Salvatore M. Inhibition of early 99mTc-MIBI uptake by Bcl-2 anti-apoptotic protein overexpression in untreated breast carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:879-887.
- 18- Kapucu LO, Akyüz C, Vural G, et al. Evaluation of therapy response in children with untreated malignant lymphomas using technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1997; 38:243-247.
- 19- Burak Z, Ersoy O, Moretti JL et al. The role of 99mTc- MIBI scintigraphy in the assesment of MDR1 overexpression in patients with musculoskeletal sarcomas: comparison with therapy response. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1341-1350.
- 20- Takamura Y, Miyoshi Y, Taguchi T, Noguchi S. Prediction of chemotherapeutic response by technetium-99m-MIBI scintigraphy in breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 92:232-239.
- 21- Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronouge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organo-technetium complex. *Cancer Res* 1993; 53:977-984.
- 22- Moretti JL, Cordobes MD, Starzec A et al. Involvement of glutathione in loss of technetium-99m-MIBI accumulation related to membrane MDR protein expression in tumor cells. *J Nucl Med* 1998; 39:1214-1218.
- 23- Sasaki M, Kuwabara Y, Ichiya Y et al. Prediction of the chemosensitivity of lung cancer by Tc-99m-hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile SPET. *J Nucl Med* 1999; 40:1778-1783.
- 24- Oh YJ, Uhland-Smith A, Kim JE, O'Malley KL. Regions outside of the Bcl-2 homology domains, BH1 and BH2 protect a dopaminergic neuronal cell line from staurosporine-induced cell death. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 51:133-142.

- 25- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J,. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80:827-41.
- 26- Carney DN. Lung Cancer: time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002; 346:126-127.
- 27- Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi. 1993-1994. TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, Yayın No: 582, Ankara 1997:54-66. 10. Fırat D, Çelik I. Cancer statistics in Turkey and in the world (1993-1995) Turkish Association for cancer research and control. Ankara. 1998:25-41.
- 28- Dy GK, Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: part I. *J Clin Oncol* 2002; 20:2881-2894.
- 29- Oswald NC, Hinson KFW, Canti G, Miller AB. The diagnosis of primary lung cancer with special reference to sputum cytology. *Thorax* 1971; 26:623-631.
- 30- Arroliga AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14:87-98.
- 31- Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of tumours of lung and pleura. In: Sobin LH, ed. World Health Organization international classification of tumours. 3rd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1999.
- 32- Mountain CF. The International System for Staging Lung Cancer. *Semin Surg Oncol*. 2000; 18:106-115.
- 33- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:28-9.
- 34- Psick E, Jagadeesh S, Salgia R. Small cell lung cancer: from molecular biology to novel therapeutics. *J Exp Ther Oncol* 2003; 3:305-18.
- 35- Ihde D, Souhami B, Cornis R, et al. Small cell lung cancer. *Lung cancer*. 1997; 17:19-21.
- 36- Yip D, Harper PG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer* 2000; 28:173-185
- 37- Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer; a consensus report. *Lung Cancer* 1989; 5:119-126.
- 38- El-Torky M, El-Zeky F, and Hall J. Significant changes in the distribution of histology types of lung cancer: a review of 4928 cases. *Cancer (Phila.)*, 1990; 65:2361-2367.
- 39- Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J Clin* 1994; 44:7-26.

- 40- Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, et al. Value of computer tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8:37-42.
- 41- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999, 354 (9173):99.
- 42- Edwards CL, Hayes RL. Tumor scanning with ⁶⁷Ga citrate. *J Nucl Med* 1969; 10:103
- 43- McLaughlin AF, Southee AE. Gallium scintigraphy in tumour diagnosis and management. In: Murray IPC, Ell PJ, eds. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, New York: Churchill Livingstone, 1994: 711.
- 44- Higashi T, Nakamura K, Suzuki S, et al. Ga-67 scan as a prognostic indicator in primary lung carcinoma. *Clin Nucl Med* 1982; 7: 553.
- 45- Crawford ES, Husain SS. Nuclear cardiac imaging, terminology and technical aspects. Society of Nuclear Medicine Technologist Section Publications. 2003: 70-74.
- 46- El-Gazzar AH, Sehweil A, Rageb A, et al. Experience with thallium-201 imaging in head or neck cancer. *Clin Nucl Med* 1988; 15:286.
- 47- Tonami N, Yokoyama K, Shuke NJ, et al. Evaluation of suspected malignant pulmonary lesions with ²⁰¹Tl single photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 1993; 14: 602.
- 48- Moretti JL, Hauet N, Caglar M, et al. To use MIBI or not to use MIBI? That is the question when assessing tumour cells. 2005; 32:836-842.
- 49- Chiti A, Maffioli LS, Infante M, et al. Assessment of mediastinal involvement in lung cancer with Technetium-99m-sestemi SPECT. *J Nucl Med* 1996;37:938-942.
- 50- Del Vecchio S, Ciarmiello A, Salvatore M. Scintigraphic detection of multidrug resistance in cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2000; 15:327-337.
- 51- Ballinger JR. Imaging multidrug resistance with radiolabeled substrates for P-glycoprotein and multidrug resistance protein. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16:1-7.
- 52- Berger F, Gambhir SS. Recent advances in imaging endogenous or transferred gene expression utilizing radionuclide technologies in living subjects: applications to breast cancer. *Breast Cancer Res* 2001; 3:28-35.

- 53- Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the biodistribution of F-18-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 1989; 19:1154-61.
- 54- Bunyaviroch T, Coleman RE. PET evaluation of lung cancer. *J Nucl Med* 2006; 47:451-477.
- 55- Coleman RE, Laymon CE and Turkington TG. FDG imaging of lung nodules: a phantom study comparing SPECT, camera-based PET and dedicated PET. *Radiology* 1999; 210:823–828.
- 56- Zochbauer-Muller S, Gazdar AF, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *Annu Rev Physiol* 2002; 64:681-708.
- 57- Zimmermann KC, Bonzon C, Gren DR. The machinery of programmed cell death. *Pharmacol Ther* 2001; 92:57-70.
- 58- Robles AI, Linke SP, Harris CC. The p53 network in lung carcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21:6898-6907
- 59- Geske FJ, Gerschenson LE. The biology of Apoptosis. *Hum Pathol* 2000; 32:1029-1038.
- 60- Cory S, Adams JM. The Bcl-2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Natl Rev Cancer*. 2002; 2:647-656.
- 61- Van Loo G, Saelens X, Van Gurp M, MacFarlane M, Martin SJ, Vandenabeele P. The role of mitochondrial factors in apoptosis: a Russian roulette with more than one bullet. *Cell Death Differ* 2002; 9:1031-1042.
- 62- Nakagawa K, Yamamura K, Maeda S, Ichihashi M. Bcl-2 expression in epidermal keratinocytic diseases. *Cancer* 1994; 74:1720-1724.
- 63- Cox G, Walker RA, Muller S, Abrams KR, Steward WP, O'Byrne KJ. Does immunointensity account for the differences in prognostic significance of Bcl-2 expression in non-small cell lung cancer? *Pathol Oncol Res*. 2000; 6:87-92.
- 64- Sjöström J, Blomqvist C, Boguslawski Von K, et al. The predictive value of bcl-2, bax, bcl-xL, bag-1, fas and fasL for chemotherapy response in advanced breast cancer. 2002; 8:811-816.
- 65- Martin B, Paesmans M, Berghmans T, et al. Role of Bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; 89:55-64.

- 66- Fontanini G, Boldrini L, Vignati S, et al. Bcl-2 and p53 regulate vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 718-723.
- 67- Brambilla E, Negoescu A, Gazzeri S, et al. Apoptosis-related factors p53, Bcl-2 and Bax in neuroendocrine tumors. *Am J Pathol* 1996; 149:1941-1452.
- 68- Fleming MV, Guinee DG, Chu WS, et al. Bcl-2 immunohistochemistry in a surgical series of non-small cell lung cancer patients. *Hum Pathol* 1998; 29: 60-64.
- 69- Kren L, Brazdil J, Hemanova M, et al. Prognostic significance of anti-apoptosis proteins survivin and bcl-2 in non-small cell lung carcinomas: a clinicopathologic study of 102 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morph* 2004; 12:44-49.
- 70- Shibata Y, Hidaka S, Tagawa Y, et al. Bcl-2 protein expression correlates with better prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2004; 24:1925-1928.
- 71- Lai RS, Wang JS, Hsu HK, et al. Prognostic evaluation of the expression of p53 and bcl-2 oncoproteins in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 10:393-397
- 72- Groeger AM, Esposito V, Luca AD, et al. Prognostic value of immunohistochemical expression of p53, bax, bcl-2 and bcl-XL in resected non-small cell lung cancers. *Histopathology* 2004; 44:54-63.
- 73- Mehdi SA, Tatum AH, Newman NB, et al. Prognostic markers in resected stage I and II non-small cell lung cancer and analysis of 260 patients with 5-year follow-up. *Clin Lung Cancer* 1999; 1:59-67.
- 74- Pezzella F, Morrison H, Jones M, et al. Immunohistochemical detection of p53 and bcl-2 proteins in non-Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 1993; 22:39-44.
- 75- Hurlimann J, Larrinaga B, Vala DL. Bcl-2 protein in invasive ductal breast carcinomas. *Virchows Arch* 1995; 426:163-168.
- 76- Andrew G Renehan, Catherine Booth and Christopher S Potten. What is apoptosis, and why is it important? *BMJ* 2001; 322:1536-1538
- 77- Feri KF, Kroemer G. Mitochondria-the suicide organelles. *Bioassays* 2001; 23: 111-115.
- 78- Takahashi T, Nau MM, Chiba I, et al. p53: a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science* 1989; 246:491-494.
- 79- Robles AI, Linke SP, Haris CC. The p53 network in lung carcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21:6898-6907.

- 80- Bonetti A, Zaninelli M, Rodella S, et al. Tumor-proliferative activity and response to first-line chemotherapy in advanced breast carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat.* 1996; 38:289-297.
- 81- Soomro IN, Holmes J, Whimster WF. Predicting prognosis in lung cancer: use of proliferation marker, Ki-67 monoklonal antibody. *J Pak Med Assoc.* 1998; 48:66-69.
- 82- Scagliotti GV, Micela M, Gubetta L, et al. Prognostic significance of Ki67 labelling in resected non small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29:363-365.
- 83- Molino A, Micciolo R, Turazza M, et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: Associations with clinical and pathological variables and prognosis. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1997; 74:433-437.
- 84- Choi K., Chen C. J., Kriegler M, et al. An altered pattern of cross-resistance in multidrug-resistant human cells results from the spontaneous mutations in the *mdr1* (P-glycoprotein) gene. *Cell*, 1988; 53:519-529.
- 85- Ng I, Lam K, Ng M, et al. Expression of P-glycoprotein, a multidrug-resistance gene product, is induced by radiotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 1998; 83:851-857.
- 86- Yuen A, Halsey J, Fischer G, et al. Phase I/II trial of ISIS 3521, an antisense inhibitor of PKC- alpha, with carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:309.
- 87- Waters JS, Webb A, Cunningham D, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of bcl-2 antisense oligonucleotide therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:1812-1823.
- 88- Ford J, Hait W. Pharmacology of drugs that alter multiresistance in cancer. *Pharmacol Rev* 1990, 42:155-199.
- 89- Ahmad S., Safa A. R., Glazer R. I. Modulation of P-glycoprotein by protein kinase C and in a baculovirus expression system. *Biochemistry.* 1994; 33:10313-10318.
- 90- Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239-257.
- 91- McConkey DJ. Biochemical determinants of apoptosis and necrosis. *Toxicol Lett* 1998; 99:157-168.
- 92- Verhoven B, Schlegel RA, Williamson P. Mechanisms of phosphatidylserine exposure, a phagocyte recognition signal, on apoptotic T lymphocytes. *J Exp Med* 1995; 182:1597-1601.

- 93- Blankenberg FG, Katsikis PD, Tait JF, et al. In vivo detection and imaging of phosphatidylserine expression during programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:6349-6354.
- 94- Belhocine T, Steinmetz N, Hustinx R et al. Increased uptake of the apoptosis-imaging agent (99m)Tc recombinant human Annexin V in human tumors after one course of chemotherapy as a predictor of tumor response and patient prognosis. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2766-2774.
- 95- Ceriani L, Giovanella L, Bandera M, et al. Semi-quantitative assessment of Tc-99m-sestamibi uptake in lung cancer: relationship with clinical response to chemotherapy. *Nucl Med Commun* 1997; 18:1087-1097.
- 96- Karlikaya C, Yüksel M, Gülşen N, et al. The value of Tc-99m MIBI uptake in prediction and evaluation of chemotherapeutic response in primary lung cancer; preliminary report. *Tuberculosis Thorax* 2001; 49:456-463
- 97- Tan B, Piwnica-Worms D, Ratner L. Multidrug resistance transporters and modulation. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:450-458.
- 98- Zhou J, Higashi K, Ueda Y, et al. Expression of multidrug resistance protein and messenger RNA correlate with ^{99m}Tc-MIBI imaging in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2001; 42:1476-1483.
- 99- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92:205-216.
- 100- Kostakoglu L, Kiratli P, Ruacan S, et al Association of tumor washout rates and accumulation of technetium-99m-MIBI with expression of P-glycoprotein in lung cancer, *J. Nucl. Med.* 1998; 39:228-234.
- 101- Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T. Prognostic significance of bcl-2 expression in resected pN2 non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29:654-657.
- 102- Yüksel M, Cermik TF, Karlikaya C, et al. Monitoring the chemotherapeutic response in primary lung cancer using ^{99m}Tc-MIBI SPET. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:799-806.
- 103- Aktolun C, Bayhan H, Papuccu Y, Bilgic H, Acar H. Assessment of tumour necrosis and detection of mediastinal lymph node metastasis in bronchial carcinoma with technetium-99m sestamibi imaging: comparison with CT scan. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:973-979.

- 104- Kroemer G, Dallaporta B, Resche-Rigon M. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Ann Rev Physiol* 1998; 60:619-642.
- 105- Moretti JL, Azaloux H, Boisseron D et al. Primary breast cancer imaging with technetium-99m sestamibi and its relation with P-glycoprotein overexpression. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:980-986.
- 106- Hendrikse NH, Franssen EJ, van der Graaf WT, et al. 99mTc-sestamibi is a substrate for P-glycoprotein and the multidrug resistance associated protein. *Br J Cancer*. 1998; 77:353-358.
- 107- Kostakoğlu L, Elahi N, Kiratli P, et al. Clinical validation of the influence of p-glycoprotein on technetium-99m-sestamibi uptake in malign tumors. *J Nucl Med*. 1997; 38:1003-1008.
- 108- Steels E, Paesmans M, Berghmans T, et al. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2001; 18:705-719.
- 109- Zalcman G, Tredaniel J, Schlichtholz B, et al. Prognostic significance of serum p53 antibodies in patients with limited stage small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2000; 89:81-86.
- 110- Lai RS, Wang JS, Hsu HK, Chang HC, Lin CH, Lin MH. Prognostic evaluation of the expression of p53 and bcl-2 oncoproteins in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2002; 32:393-397.
- 111- Ishida H, Irie K, Itoh T, Furukawa T, Tokunaga O. The prognostic significance of p53 and bcl-2 expression in lung adenocarcinoma and its correlation with Ki-67 growth fraction. *Cancer*. 1997; 15:80:1034-1045.
- 112- Yang J, Ramnath N, Moysich KB, et al. Prognostic significance of MCM2, Ki-67 and gelsolin in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2006; 6:203
- 113- Nordenberg J, Fenig E, Landau M, Weizman R, Weizman A. Effects of psychotropic drugs on cell proliferation and differentiation. *Biochem Pharmacol*. 1999; 58:1229-1236.
- 114- Motohashi N, Kurihara T, Satoh K, et al. Antitumor activity of benzo[a]phenothiazines. *Anticancer Res*. 1999; 19:1837-1842. Review.
- 115- Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Lee JK. Quickly predicting chemotherapy response to paclitaxel-based therapy in non-small cell lung cancer by early technetium-99m methoxyisobutylisonitrile chest single-photon-emission computed tomography. *Clin Cancer Res*. 2000; 6:820-824.

- 116- Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, et al. Evaluation of radiotherapeutic response in non-small cell lung cancer patients by technetium-99m MIBI and thallium-201 chlorid SPET. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27:536-541.
- 117- Koukourakis MI, Koukouraki S, Giatromanolaki A, et al. Non-small cell lung cancer functional imaging: increased hexakis (2-methoxyisobutyl-isonitrile tumor clearance correlates with resistance to citotoxic treatment. *Clin Cancer Res* 1997; 3:749-754.
- 118- Dirlik A, Burak Z, Goksel T, et al. The role of Tc-99m sestamibi imaging in predicting clinical response to chemotherapy in lung cancer. *Annals of Nuclear Medicine* 2002; 16:103-108.
- 119- Anton RC, Brown RW, Younes M, Gondo MM, Stephenson MA, Cagle PT. Absence of prognostic significance of bcl-2 immunopositivity in non-small cell lung cancer: analysis of 427 cases. *Hum Pathol.* 1997; 28:1079-1082.
- 120- Ohmura Y, Aoe M, Andou A, Shimizu N. Telomerase activity and Bcl-2 expression in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2980-2987.
- 121- Gorman AM, O'Beirne GN, Regan CM and Williams DC. Antiproliferative action of benzodiazepines in cultured brain cells is not mediated through the peripheral type benzodiazepine acceptor. *J Neurochem* 1989; 53:849-855.
- 122- Zhelev Z, Ohba H, Bakalova R, et al. Phenothiazines suppress proliferation and induce apoptosis in cultured leukemic cells without any influence on the viability of normal lymphocytes. *Phenothiazines and leukemia. Cancer Chemother Pharmacol.* 2004; 53:267-275.

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)

Primer lezyonların değerlendirilmesi

Tam Cevap (TC):	Primer lezyonların hiç görülmemesi
Kısmi Cevap (KC):	Bazal boyutlar göz önüne alındığında primer lezyonların en uzun boyutunda en az % 30 küçülme görülmesi
İlerleyici Hastalık (İH):	Primer lezyonların en uzun boyutunda % 20'den daha fazla büyüme olması veya bir ya da daha fazla sayıda yeni lezyonların görülmesi.
Stabil Hastalık (SH):	Primer lezyonların boyutunda ne KC'ı destekler bir küçülme, ne de İH'ı destekler bir büyüme olmaması

Primer dışı lezyonların değerlendirilmesi

Tam Cevap (TC):	Tüm primer dışı lezyonların görülmemesi ve tümör markır seviyelerinin normale dönmesi
Tam Olmayan Cevap/ Stabil Hastalık (SH):	Bir veya daha fazla sayıda primer dışı lezyonların sebat etmesi ve/veya tümör markır seviyelerinin normal düzeyin üzerinde seyretmesi
İlerleyici Hastalık (İH):	Bir veya daha fazla sayıda yeni lezyonun görülmesi ve/veya ortaya çıkan primer dışı lezyonların büyümesisting non-target lesions (1)

1.Primer dışı lezyonların fark edilir düzeyde ilerlemesine rağmen, bu gibi durumlarda tedavi eden doktorun görüşü dikkate alınmalı ve ilerleme düzeyi daha sonra tekrar değerlendirme aşamasında doğrulanmalıdır.

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

..... ait
..... adlı çalışma, jürimiz
tarafından.....
Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :
İmza

Başkan İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza