

**T.C.**  
**İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**  
**TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE**  
**TEDAVİYİ YÖNLENDİRİCİ BİYOLOJİK BELİRTEÇLER:**  
**RRM-1, SINIF III  $\beta$  TUBULİN VE ERCC-1**

**Dr. Esat Namal**

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Osman Gökhan Demir**

**İstanbul 2012**

## TEŞEKKÜR

2009 yılında başladığım yan dal eğitimim süresince büyük desteğini gördüğüm, engin bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim sevgili hocam Prof. Dr. Gökhan Demir başta olmak üzere, eğitimime büyük katkı sağlayan değerli hocalarım; Prof.Dr.Zafer Akçalı'ya, Doç. Dr. Sezer Sağlam'a, Prof. Dr. Reyhan Diz Küçükkaya'ya, Prof. Dr. Levent Erdem'e, Prof. Dr. Mutlu Arat'a, Prof. Dr. Sait Okkan'a, Prof. Dr. Gülen Bülbül Doğusoy'a, Doç. Dr. Şefik İğdem'e, Doç. Dr. Murat Akyıldız'a, Rektörümüz Prof. Dr. Hakan Berkkan'a ve Dekanımız Prof. Dr. Çavlan Çiftçi'ye teşekkür ederim.

Tezimin bütün aşamalarında yanımda olan ve büyük desteğini gördüğüm, Yrd. Doç. Dr. Nuray Başsüllü'ye teşekkür ederim.

Bu zor süreci birlikte yaşadığım arkadaşlarım Dr. Kerem Okutur'a, Dr. Kübra Aydın'a, Dr. Mustafa Bozkurt'a, Dr. Akın Öztürk'e, Dr. Kezban Nur Plancı'ya, İç hastalıkları Ana Bilim Dalı uzmanlık öğrencileri Dr. Nuri Barış Hasbal'a, Dr. Burcu Kurt'a ve Dr. Can Turan'a teşekkür ederim.

Tezimin yazım aşamasındaki yardımları ve daha da önemlisi dostlukları nedeniyle Dr. Ayhan Çıblak'a, Dr. Burak Kadioğlu'na, Dr. Özgül Pamukçu'ya , Dr. Işıl Çekin'e teşekkür ederim.

Berber çalışmaktan büyük keyif aldığım başta Tijen Hatırnaz olmak üzere tüm Onkoloji Bilim dalı hemşirelerine ve Onkoloji sekreteri Nurşah Kayzüm'e teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemdeki en büyük katkıya sahip olan sevgili babama Allah'tan rahmet diliyorum. Nur içinde yat. Mekânın Cennet olsun.

Her koşulda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili annem ve ablalarım'a teşekkür ederim.

Böyle bir teşekkür yazısı senle biter sevgili Figi. İyi ki varsın. Sonsuz teşekkürler.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR LİSTESİ .....	IV
ÖZET .....	V
ABSTRACT .....	VII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
SEMPTOM VE BULGULAR.....	4
Akciğer Kanserinin İntratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular .....	5
Akciğer Kanserinin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular .....	6
Akciğer Kanserlerinde Radyolojik Görünüm ve Klinik Evreleme .....	7
LABORATUVAR TESTLERİ.....	11
EVRELEME.....	11
İnvaziv Evreleme:.....	15
PATOLOJİ .....	15
İmmünohistokimyasal ve morfolojik değerlendirme .....	18
Prognostik ve Prediktif Belirleyiciler .....	21
ERCC-1 (Excision repair cross-complementation group 1 protein) .....	25
β tubulin III.....	27
Ribonükleotid redüktaz M1 (RRM1) .....	30
FARMAKOLOJİ .....	31
Platin Analogları (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin) .....	31
Gemsitabin (2' Difluorodeoksisitidin).....	32
Taksanlar ve türevleri (paklitaksel, dosetaksel, albumin-bound-paklitaksel, cabazitaksel) .....	32
EVRELERE GÖRE TEDAVİ.....	33
EVRE I .....	36
EVRE II.....	38
Evre IIIA.....	41
Evre IIIB .....	46
Lokal Nüks veya Uzak Metastatik Hastalık .....	51
GEREÇ VE YÖNTEM.....	59
TARTIŞMA .....	89
KAYNAKLAR .....	96

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akciğer kanserinde başlangıç ve bulguların sıklığı .....	4
Tablo 2. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve bunların sıklığı.....	6
Tablo 3. TNM Sınıflaması.....	14
Tablo 4. Malign akciğer tümörlerinde histolojik sınıflama (DSÖ, 2007) .....	16
Tablo 5. ECOG Performans Durumu .....	51
Tablo 6. Hasta özellikleri .....	62
Tablo 7. ERCC-1 skorlarının dağılımı .....	63
Tablo 8. RRM-1 skorlarının dağılımı.....	64
Tablo 9. $\beta$ -tubulin skorlarının dağılımı .....	65
Tablo 10. Birinci basamakta kullanılan kemoterapi protokolleri.....	66
Tablo 11. İkinci basamakta kullanılan kemoterapi protokolleri.....	66
Tablo 12. Kemoterapi yanıtları .....	67
Tablo 13. Kemoterapi yanıtları .....	68
Tablo 14. Taksan Yanıt .....	69
Tablo 15. Platin Yanıt .....	69
Tablo 16. Gemsitabin Yanıt.....	70
Tablo 17. ERCC-1 ile ilgili sağkalım ve yanıt analizleri .....	70
Tablo 18. Beta Tubulin ile ilgili yanıt ve sağkalım analizleri .....	75
Tablo 19. RRM-1 ile ilgili yanıt ve sağkalım analizleri.....	79
Tablo 20. $\beta$ Tubulin - Yaş .....	84
Tablo 21. RRM1 - Yaş.....	84
Tablo 22. ERCC1 - Yaş .....	85
Tablo 23. $\beta$ Tubulin - Sigara.....	85
Tablo 24. RRM1 - Sigara .....	86
Tablo 25. ERCC1 - Sigara.....	86
Tablo 26. ERCC1 – Kemik Metastazı.....	87
Tablo 27. $\beta$ Tubulin - Kemik Metastazı .....	87
Tablo 28. RRM1 - Kemik Metastazı .....	88

## KISALTMALAR LİSTESİ

KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer kanseri
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
ERCC1	: Excision Repair Cross-Complementing
RRM1	: Ribonücleotide Reductase M1
İHK	: İmmünohistokimya
PDGFR	: Platelet-Derived Growth Factor Receptor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
FDG	: Fluoro Deoksi Glukoz
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
UICC	: Union for International Cancer Control
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
İASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
FİSH	: Fluorescence İnsitu hybridization
NER	: Nucleotide Excision Repair
FDA	: Food and Drug Administration
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
RT	: Radyoterapi
CR	: Tam yanıt
PR	: Kısmi yanıt
PD	: İlerleyici hastalık
SD	: Stabil hastalık
PS	: Performans durumu

## ÖZET

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser ölümlerinin en sık nedenidir. Tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen KHDAK'de mortalite yüksekliği hala önemli bir sorundur. Metastatik KHDAK'li hastalar için bugünkü hedefe yönelik olmayan standart tedavi platin içeren ikili kemoterapi rejimleridir. Birinci basamakta kullanılan tedavilerin tüm sistemler üzerinde belirgin yan etkileri olabilmektedir. Bu ilaçların etkili olup olmayacaklarını önceden bilmek hastaları gereksiz toksisiteden koruyacak, daha etkili olabilecek ilaçları daha erken kullanmamızı sağlayacaktır.

KHDAK biyolojisinin daha iyi anlaşılması yaşam kalitesi, sağkalım ve nüksler açısından etkili ve uygun tedavi seçimine olanak sağlayabilir. ERCC1, RRM1 ve B tubulin'in KHDAK'li hastalarda prognostik ve prediktif değerleri üzerine tüm dünyada çalışmalar yapılmaktadır.

Biz de bu çalışmada B tubulin, ERCC1, RRM1 ekspresyonlarının prediktif biyomarker olarak rolünü araştırmayı amaçladık.

### GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza İstanbul Bilim üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında takip ve tedavileri yapılmış 47 hasta alındı. Patoloji Ana Bilim Dalı tarafından Bu hastaların biyopsi materyallerinde B tubulin, ERCC1, RRM1 aşırı ekspresyonlarının olup olmadığına bakıldı. Geriye dönük olarak hastaların antineoplastik tedavilere olan cevapları ve sağkalımlarıyla bu biyolojik belirteçler arasında bağlantı olup olmadığı değerlendirildi.

### BULGULAR

Çalışmaya 47 hasta alındı. Ortanca takip süresi 52 haftadır (8-156). Ortanca sağkalım süresi 53 haftadır (8-156, %95 güven aralığı 43,2-62,8). Ortanca yaş 64 (30-82) olup 39'ü erkek (%83), 8'si kadındı (%17). Onbeş hasta (%32) 65 yaş ve altındaydı, genç hasta grubu olarak kabul edildi. Otuz iki hasta (%68) 65 yaşın üzerindeydi, yaşlı hasta grubu olarak kabul edildi. Otuzbeş hastanın histopatolojik tanısı adenokarsinom (%74,5), 12 hastanın skuamoz hücreli karsinomdu (%25,5). 29 hastanın performans durumu 0 (%62), 15 hastanın 1 (%32) 3 hastanın 2 (%6) idi. 32 hasta takipler sırasında ex oldu (%68). 4 hastaya (%8,5) küratif cerrahi yapılmıştı. 14 hasta sigara içmiyor, 1 hasta 6 paket-yıl sigara

içmiş, 32 kişi 20 paket-yıl veya daha fazla sigara içmişti. Bu 32 hasta (%68) sigara içmiş grubu oluşturdu.

Çalışmamızda B tubulin skoru düşük olan 15 hastanın 11'inde Taksana yanıt varken skoru yüksek olan 25 hastanın sadece 6'sında Taksan yanıtı vardı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $p=0,002$ ) Benzer şekilde B tubulin skoru ile platin yanıtı arasında da anlamlı ilişki vardı. ( $p=0,021$ )

Literatürde düşük B tubulin skorunun taksan tedavisine iyi yanıtı gösteren prediktif bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca taksanların B tubulin ekspresyonlarını azaltarak platin duyarlılığını da artırdığı çalışmalarla gösterilmiştir. Bizim çalışmamız da literatürdeki bu çalışmalarla uyumluydu. Ayrıca B tubulin skoru ile yaş arasında da bağıntı vardı. Onbeş hasta (%32) 65 yaşın altındaydı ve genç hasta grubu olarak kabul edildi. Otuziki hasta (%68) 65 yaşın üzerindeydi ve yaşlı hasta grubu olarak kabul edildi. B tubulin skoru yüksek olanların ( $n=29$ ) çoğu genç ( $n=19$ ), düşük olanların ( $n=18$ ) çoğu yaşlı ( $n=12$ )  $p=0.032$  Bu sonuçlar genç hastalarda hastalığın daha agresif gidişini ve kemoterapiye yanıt azlığını desteklemektedir.

Çalışmamızda ERCC1 düşüklüğü ile kemik metastazları arasında istatistiki olarak anlamlı bağıntı saptandı. Kemik metastazı olmayanların ( $n=24$ ) çoğunda ERCC1 yüksek ( $n=21$ ), ERCC1 düşük olanların ( $n=13$ ) çoğunda kemik metastazı vardı ( $n=10$ )  $p=0,092$

Çalışmamızda ERCC1 ve RRM1 ekspresyonları ile prognoz ve tedavi öngörüsü açısından anlamlı ilişki saptanmadı.

## **SONUÇ**

KHDAK tanısı konmuş hastalarda tedavi planlaması öncesinde B tubulin, ERCC1, RRM1 düzeylerinin bilinmesi tedavi planlanmasında yol gösterici olabilecektir. Hiç şüphe yok ki hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalarla desteklenmelidir.

## ABSTRACT

Lung cancer is the most common cause of cancer deaths in all over the world. Despite the developments in diagnosis and treatment, the high mortality rate in metastatic non small cell lung cancer (NSCLC) is still an important problem. Recent non targeted standard therapy for NSCLC is the dual therapy regimens which involve platins. The first line therapy regimens can cause significant side effects upon all the organ systems. Our former knowledge whether these therapies can be effective or not would save the patient from the redundant toxicity and provide us to use more effective drugs formerly.

Understanding the biology of NSCLC can allow choosing the effective and appropriate therapy in terms of life quality, survival rate and relapses. There are ongoing studies upon prognostic and predictive values of ERCC1, RRM1 and  $\beta$  tubulin in NSCLC patients.

In this study we aimed to investigate the role of  $\beta$  tubulin, ERCC1 and RRM1 expressions as predictive biomarkers.

Material and Methods: 47 patients who are on follow up by Bilim University, Medical Oncology Department, were taken to the study. B tubulin, ERCC1 and RRM1 over expressions were investigated in the biopsy materials of these patients by the Pathology Department. Retrospectively, it was evaluated whether there is correlation between these biological markers and patients' survival rates and responses to antineoplastic therapies.

### FINDINGS

47 patients were taken to the study. The median follow up interval was 52 weeks (8-156 w); median survival time 53 weeks (8-156 weeks; confidence interval %95: 43.2-62.8). While the median age was 64 (30-82); 39 of them was male and 8 of them was female (%17).

Fifteen patients (%32) were 65 or under 65 and these were accepted as 'young patient population'. Thirty two patients were over 65 and were accepted as 'old patient population'. Histopathologic diagnosis of 35 patients was adenocarcinoma (%74.5); 12 patients was squamous cell carcinoma (%25.5). Performance status of 29 patients was 0 (%62); 15 patients was 1 (32) and 3 patients was 2(%6). 32 patients were died in course of



follow up (%68). Curative surgery was performed in 4 patients (%8.5). 14 patients were non-smoker; 1 patient had a 6 pack-year smoking history and 32 patients had a 20 pack year or over history of smoking. These 32 patients comprised the group of smokers.

In our study, while 11 of the 15 patients whose  $\beta$  tubulin scores were low, gave response to taxans; just 6 of 25 patients whose scores were high, gave response to taxans. The difference between these two groups was statistically significant ( $p=0.002$ ). Likewise, there was a significant correlation between  $\beta$  tubulin score and response to platins (0.021).

In the literature, there are some studies which show that  $\beta$  tubulin score is a predictive marker for the good response to taxan therapy. On the other hand, it was shown that taxans enhance the platin sensitivity decreasing the  $\beta$  tubulin expressions. Our study was also correlated with these studies in the literature. Furthermore, there was relationship between the  $\beta$  tubulin score and age. 15 patients (%32) were 65 or under 65 and these were accepted as 'young patient population'; 32 patients were over 65 and were accepted as 'old patient population'. Most of the patients whose  $\beta$  tubulin score was high ( $n=29$ ), were young ( $n=19$ ); and most of the patients whose  $\beta$  tubulin score was low ( $n=18$ ) were old patients ( $n=12$ ) ( $p=0.032$ ). These findings support the aggressive course and poor response to therapy in the young patients.

There was found a significant relation between lowness of ERCC1 and bone metastasis in our study. Most of the patients who do not have bone metastasis ( $n=24$ ) have high ERCC1 ( $n=21$ ); and the patients whose ERCC1 levels are low ( $n=13$ ) have bone metastasis ( $n=10$ ) ( $p=0.092$ ). In our study ERCC1 and RRM1 expressions were not seen significantly related with the prediction of treatment and prognosis.

## **RESULT**

Detecting the levels of  $\beta$  tubulin, ERCC1 and RRM1 before treatment in NSCLC patients, can be predictive to organize the treatment. Unquestionably, it must be supported by the studies involve more patients.

## GİRİŞ VE AMAÇ

İleri Evre Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK), birinci basamak tedavisinde önerilen, platin grubu bir ilacın yanına, 3. kuşak sitotoksik ilaçlardan birisinin eklenmesidir. (Sisplatin + gemsitabin, sisplatin + vinorelbin, sisplatin + dosetaksel, karboplatin + paklitaksel vb.) Bu ilaçların tedavi yanıtı ve sağ kalım açısından etkileri birbirlerine yakındır. Günümüzde pek çok kanser türünde, tümör hücresinin biyolojik özelliklerine bakılarak değişik antineoplastik ilaçlar kullanılmaktadır. Artık, KHDAK’de, histopatolojik tipin skuamoz hücreli olup olmaması, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) etkinleştirici mutasyonu olup olmaması, k-ras geninde mutasyon olup olmasına göre kişiye özel tedavi planları yapılabilmektedir.

İleri evre KHDAK için birinci basamakta kullanılan tedavilerin, böbrek, kalp, bağışıklık sistemi, nörolojik sistemler üzerine belirgin yan etkileri olabilmektedir. Bu ilaçların etkili olup olmayacağını önceden bilmek, hastaları gereksiz toksisiteden koruyacak, ikinci veya üçüncü basamakta kullanılacak ilaçları daha erken kullanmamızı sağlayacaktır. Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar var olmasına rağmen, klinik kullanıma girme olasılığı yüksek, yanıtı önceden öngörebilecek (prediktif) belirteçler araştırılmaktadır. Bunlara örnek vermek gerekirse, ERCC1 sisplatin direnci, RRM-1 ve caveolin gemsitabin direnci, sınıf III beta tubulin ise taksan ve vinka alkaloid direnci ile ilişkilendirilmektedir.

ERCC1, DNA tamiri ile ilgili bir proteindir, artmış ekspresyonu KHDAK’li hastaların yaklaşık %50’sinde saptanmaktadır, patoloji bloklarından immün histokimyasal (İHK) incelemesi yapılabilmektedir.

Sınıf III beta tubulin, hücre mitozu sırasında kutuplaşmayı sağlayan bir çeşit mikrotübüldür. Vinka alkaloidlerinin parçalayıcı, taksanların ise sabitleyici etkilerine karşı dayanıklıdır. Aşırı ekspresyonu KHDAK’li hastaların yaklaşık %50’sinde saptanmaktadır, patoloji bloklarından immün histokimyasal incelemesi yapılabilmektedir.

RRM1, DNA sentez ve tamirinde kullanılan bir proteindir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, hücre içi düzeyine bakmak için PCR yöntemiyle mRNA ölçümü yapılmış, ortanca değerlerine göre bir eşik değeri belirlenmiştir.

Çalışmamıza, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılmış, patoloji bloklarına ulaşılabilen 47 hasta alınmıştır. Patoloji Anabilim Dalı tarafından bu hastaların biyopsi materyallerinde sınıf III beta tubulin, ERCC1 ve İHK yöntemle RRM1 aşırı ekspresyonlarının olup olmadığına bakılmıştır. Geriye dönük olarak hastaların, antineoplastik tedavilere olan cevapları ve sağ kalımlarıyla bu biyolojik belirteçler arasında bağıntı olup olmadığı değerlendirilmiştir.

## GENEL BİLGİLER

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı mortalitenin önde gelen nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılında 222.520 yeni vaka ve 157.300'ün üzerinde ölüm görülmüştür(1). Türkiyedeki insidans 11,5/100.000'dir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'i küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), kalan kısmı adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom gibi küçük hücreli dışı akciğer kanserleridir(2)(KHDAK). Tarihsel olarak skuamöz hücreli karsinom en sık görülen KHDAK tipi olmakla beraber son 35 yıldır adenokarsinom iki kat fazla görülmektedir. Bronşioalveolar karsinom adenokarsinomun bir formu olup sağ kalım daha iyidir. KHAK olarak teşhis edilen yeni vakaların sıklığında son birkaç dekattır azalma saptanmıştır. Bunun nedeni kısmen sigaraların içindeki kimyasal maddelerin ve inhalasyon şekillerinin değişimi, büyük oranda da sigara karşıtı kampanyaların hayata geçirilmesi olmuştur.

Akciğer kanseri hem erkekler hem de kadınlar arasında en yaygın kanser mortalite nedeni olmakla birlikte erkeklerde daha sık görülmektedir (1,6/1). Vakaların %90'ından sigara içimi ve sigara dumanına maruziyet sorumludur. Sigara içenler akciğer kanserine bağlı ölüm açısından içmeyenlere göre 20 kat daha fazla risk altındadır. Diğer risk faktörleri arasında asbest, iyonize radyasyon, karsinojen kimyasal madde ve minerallere maruziyet yer almaktadır. Aşağıda akciğer kanseri gelişiminde rol oynayan faktörler özetlenmiştir:

1. Akciğer kanseri ve sigara arasındaki ilişki tüm kanserler arasında en net belirlenmiş olanıdır. Sigaraya başlama yaşı, içilen sigaranın tipi, içme süresi, tüketilen günlük sigara miktarı bu riski etkilemektedir. Sigara öyküsü paket/yıl olarak belirlenir ve 20 paket/yıldan sonra risk belirgin olarak artar.

2. Genetik yatkınlık: Akciğer kanserinin sigara içenlerin %10-20 sinde gelişmesi genetik yatkınlığa işaret etmektedir. Akciğer kanserli hastaların hem sigara içmeyen hem de sigara içen akrabalarında akciğer kanseri riski 2,5 kat artmıştır.(4)

3. Çevresel faktörler: Hava kirliliği, radon gazı, asbest, böcek ilaçları, formaldehid maruziyetinin akciğer kanseri nedeni olduğu gösterilmiştir.

4. Mesleki karsinojenler: Asbest, radyasyon, kadmiyum, krom, nikel.

5. Diyet: A vitamini ve beta karotenden fakir diyet, yüksek yağ içeren diyet.

6. Tüberküloz, pnömoni, akciğer absesi, bronşiektazi, interstisyel akciğer hastalıkları.

Yukarıdaki nedenlerden dolayı, akciğer kanseri, hücre döngü biyolojisi ve apoptozunu etkileyen çeşitli moleküler ve genetik değişikliklerle ilişkilidir. Bunlar arasında mutasyonlar, ras, c-erb B2, bcl-2 ve myc onkogenlerinin aşırı ekspresyonu ve tümör supresor genler p53, retinoblastom ve p16 kaybı bulunmaktadır. Telomeraz aktivitesi, EGFR, PDGFR, VEGF gibi faktörlerin ekspresyonu tümörün transformasyonu ve proliferasyonu açısından önemlidir.(5,6)

### **SEMPTOM VE BULGULAR**

Akciğer kanseri çoğunlukla aniden ortaya çıkar ya da önceden var olup karakter değiştiren bulgularla karşımıza gelir. Akciğer kanserlerinin %90'ından fazlası tümörün lokal veya sistemik etkilerinden dolayı semptomatiktir.

**Tablo 1. Akciğer kanserinde başlangıç ve bulguların sıklığı**

<b>Semptom ve bulgular</b>	<b>Yaklaşık görülme sıklığı %</b>
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs ağrısı	45-90
Hemoptizi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ates	15-20
Kuvvetsizlik	10
Süperior vena kava sendromu	4
Disfaji	2
“Wheezing” , stridor	2

Primer tümörün büyümesine bağlı semptomlar:

Akciğer kanserlerinde özellikle de santral yerleşimli olanlarda öksürük çok sık görülen bir semptomdur. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu sigara içicisi olan kronik obstruktif akciğer hastalarında var olan öksürüğün karakter değiştirmesi şeklinde de ortaya çıkabilir. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi, kanlı balgamla birlikteliği akciğer kanserinin işareti olabilir. Göğüs radyografisi normal olan bir olguda hemoptizi tek ipucu olabilir.

Bronş içindeki tümörün atelettaziye neden olması, yer kaplayıcı kitlenin büyüyerek basıya neden olması, artan plevral/perikardial sıvı nefes darlığına neden olabilir veya var olan nefes darlığını artırabilir. Bu bası ve tıkanıklıklar sonucunda inspiratuar zorluk ve stridor, lokalize ronküs, segmental amfizem, tekrarlayan veya rezolüsyonu gecikmiş pnömoniler meydana gelebilir. Pnömoni döneminde tabloya ateş eklenebilir. Neoplastik kitlenin nekrozu sonucu gelişen abse de ateşten sorumlu olabilir.

### **Akciğer Kanserinin İntratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular**

Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı direkt invazyona ya da lenfatikler yoluyla sinir, organ, diafragma ve göğüs duvarı tutulumuna, bu da çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır. Superior sulkus tümörü, üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakial pleksusa yakın yerleşir. Omuz ağrısı, ulnar sinirin koldaki dağılımı boyunca ağrı ve kas atrofisi, radyolojik olarak birinci ve ikinci kosta dekstrüksiyonu görülmektedir. ağrı nedeniyle uzun süre ortopedi, fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniklerinde takip ve tedavi edilen olgular vardır. Fizik muayenede kolun abdüksiyonu ile ağrının ortaya çıkması, kas güçsüzlüğü, el kaslarında atrofi ve triseps refleksinin kaybı uyarıcı olmalıdır. Tek taraflı enoftalmi, ptozis, myozis ve aynı taraf yüz ve ekstremitede anhidrozis ‘‘Horner Sendromu’’ olarak bilinmektedir. Superior vena cava obstrüksiyonu, primer tümör sağ tarafta ise daha sıktır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (özellikle skuamöz hücreli) obstrüksiyon yavaş geliştiği için fizik muayenede saptanabilen kollateral venöz genişlemeler oluşur. Yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremitte ve göğsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenmektedir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik eder. Rekürren larengeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı, genellikle sol üst lob tümörlerinde daha sık görülür. Frenik sinir felcinde, tutulan hemidiyafragmada yükseklik

ve paradoksal hareket gözlenebilir. Bu sınırların tutulumu nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunabilir. Göğüs duvarı tutulumunda, genellikle künt, gelip geçici, sızlayıcı tarzda, dakikalardan saatlere kadar sürebilen, tümör ile aynı tarafta ya da orta hatta lokalize ağrı ortaya çıkar. Plevral sıvı birikimi, göğüs ağrısı ve nefes darlığı yakınmalarına neden olabilir. Oluş mekanizması ne olursa olsun sitolojik incelemede malign hücreler saptanmasa bile plevral sıvı birikimi kötü prognoza işaretler. Plevral sıvı genellikle hemorajiktir. Primer akciğer kanserlerinde perikardın ve miyokardın tutulumu nedeniyle ani başlangıçlı aritmi, kalp yetmezliği, kalp tamponadı veya akciğer radyografisinde kalp boyutlarında artış ortaya çıkabilir. Posterior mediastendeki büyümüş lenf bezlerinin özofagusu etkilemesi ya da özofagus duvarının tümörle invazyonu sonucu disfaji görülebilir (7,8)

### **Akciğer Kanserinin Ekstratorasik Yayılımına Bağlı Semptom ve Bulgular**

Otopsi serilerinde ekstratorasik metastaz sıklığı, skuamöz hücreli karsinomda % 54, adenokarsinomda % 82, büyük hücreli karsinomda % 86'dır. Hasta hekime başvurduğunda olguların çoğunda elimizdeki evreleme yöntemleri henüz saptayamasa bile toraks dışına yayılım vardır. Bazı durumlarda ise ekstratorasik metastazlara ait semptomlar klinik görünümüne hakim olabilir(9). Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve bunların sıklığı tablo 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Akciğer kanserinin neden olduğu uzak metastazlar ve bunların sıklığı**

<b>Tutulan Bölge</b>	<b>Sıklık %</b>
Santral sinir sistemi	0-20
Kemik	25
Kalp, perikard	20
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Plevra	18-15
Adrenal	2-22
Karaciğer	1-35

**Paraneoplastik Sendromlar:** Çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde olmak üzere diğer akciğer kanseri tiplerinde de görülebilir. Sıklıkla tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen, kansere bağlı gelişen bir grup semptom ve bulgulardan oluşmaktadır. Polipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikolarlar, immun kompleksler, prostaglandinler ya da sitokinler gibi tümörün oluşturduğu sistemik faktörlerin ürünleriyle oluşurlar. Paraneoplastik sendromların tanınması altta yatan akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir (10).

### **Akciğer Kanserlerinde Radyolojik Görünüm ve Klinik Evreleme**

Tümör tanısının konulması, evreleme ve operabilitenin değerlendirilmesi, radyolojik görüntülemenin ana amaçlarındandır. İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü AC grafisidir. Burada çekilen yan grafi, PA akciğer grafisine üçüncü boyutu, yani derinliği eklemektedir. Akciğer kanserinin radyografik bulguları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt bulgular; kitle, nodül veya infiltratif lezyonlardır. Buzlu cam görünümündeki lezyonlar sıklıkla erken evre bronkoalveolar karsinomda görülmektedir. İndirekt bulgular ise tedaviye cevap vermeyen pnömoni veya atelektazi, tek taraflı hava hapsi, plevral efüzyon, diyafragma felci gibi bulgulardır. Akciğerde çapı 3 cm'ye kadar olan yuvarlak veya oval şeklindeki dansitelere nodül, 3 cm den büyük olanlara ise kitle adı verilir (11). Soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısına oldukça geniş grupta lezyonlar girmesine rağmen, özellikle 2 cm den büyük nodüllerin çoğu malign karakterde olma eğilimindedir. Spiral BT, 1 cm den küçük nodüllerin tespit edilmesinde konvansiyonel BT den daha üstündür. Bir nodülün kanser yönünden kesin tanısı sitolojik ya da histolojik konulabilmekle birlikte şekil, kenar, iç yapısı, kalsifikasyon içerip içermemesi ve büyüme hızı gibi radyolojik özellikleri malign ve benign lezyon ayrımında yardımcı olabilir. Pulmoner nodüllerin BT ile değerlendirilmesinde nodülün lokalizasyonu (parenkimal, fissüral veya plevral), dansitesi, kontrastla boyanma paterni ve morfolojisi mutlaka tanımlanmalıdır (11-13). Saptanan nodülün kanser olma olasılığı çap ile orantılı olarak artmaktadır. 1 cm ve altındaki nodüllerin yaklaşık % 15-20 si, 2 cm veya altındaki nodüllerin yaklaşık % 40-45 i kansere bağlı iken, 3 cm ve üstündeki nodüllerin ise % 80-95 i kansere bağlıdır (13). Büyüme hızı nodülün değerlendirilmesinde önemli kriterlerden biridir. Periferik karsinomların % 10-20'sinde kaviteasyon gözlenir. Skuamoz hücreli



karsinomlar en fazla kavitasyon gösteren tümör tipini oluşturur. Kavitasyon, en iyi şekilde bilgisayarlı tomografi ile gösterilebilir. Klasik olarak tümör kavitasyonları eksantrik yerleşimli, kalın ve düzensiz kenarlıdır(11). Santral yerleşimli akciğer tümörleri sıklıkla segmental veya subsegmental bronşlardan köken alır ve bunların çoğu skuamoz veya küçük hücreli karsinomlardır. En belirgin radyolojik bulguları; lezyonun periferinde kollaps ve obstrüktif pnömoni ile tek başına ya da bu bulgularla birlikte olabilen hiler büyümedir. Hava hapsi olması, santral yerleşimli tümöre bağlı olarak meydana gelen değişikliklerin daha nadir görülen bir formudur. Evrelemede en sık kullanılan görüntüleme yöntemi spiral BT'dir. Daha nadir olarak magnetik rezonans görüntüleme (MRG) de kullanılmaktadır. Radyolojik olarak tümör saptanan olguların evrelemede primer tümör, hiler ve mediastinal lenf bezleri, mediastinal invazyon, göğüs duvarı invazyonu, plevral tutulum ve uzak metastazlar göz önünde bulundurulur (18).

### ***Primer Kitle***

Periferik veya santral kitlenin radyolojik olarak saptanması ve özelliklerinin belirlenmesi en iyi şekilde spiral BT ile mümkündür (18).

### ***Hiler ve Mediastinal Lenf Bezleri***

Lenfadenopati değerlendirilmesinde, BT'de lenf bezi çapının 1 cm'nin üzerinde olması genelde patolojik olarak kabul edilmektedir. Ancak küçük çaplı lenf bezleri metastatik olabileceği gibi, oldukça büyük lenf bezleri benign olabilmektedir. Özellikle obstrüktif pnömoni ile birlikte olan primer tümörlerde patolojik boyutta olan lenf bezlerinin reaktif olabileceği göz ardı edilmemelidir. Lenf bezi için BT ile kalsifik lenf bezleri dışında benign-malign ayırımı yapılamamaktadır. Kalsifik lenf bezleri (osteosarkom metastazı dışında) benign natürdedir (18).

### ***Mediastinal invazyon***

Konvansiyonel radyolojik yöntemlerle mediasten invazyon bulgularının ortaya çıkması için frenik sinir felci ya da özofagusta obstrüksiyon gibi ileri bulguların oluşması gereklidir. Oysa mediastene direkt uzanım, BT ve MRG ile daha kolay saptanmaktadır. Mediasten invazyonu, BT ile % 60 ile 90 arasında değişen oranlarda doğru sonuçla gösterilebilmektedir (18).

### ***Göğüs Duvarı İnvazyonu***

Kemik destrüksiyonu olmadan BT ile göğüs duvarı invazyonunun varlığını doğru olarak söyleyebilmek güçtür. Göğüs duvarının kavis yaptığı apeks ve diyafragma bölgelerinde MRG, konvansiyonel BT' den üstündür(18-19). Sagittal ve koronal düzlemlerde kesitler alabilme özelliği olan MRG ile Pancoast tümörlerinin yumuşak dokuya uzanımını değerlendirmek daha kolay ve doğru olmaktadır. Ultrasonografi, uygulanabildiği lokalizasyonlarda plevral devamlılığın kaybı, yumuşak doku invazyonu ve solunum sırasında tümörün göğüs duvarına fiksasyonu gibi duvar invazyonu bulgularını daha iyi ortaya koyabilmektedir (18-19).

### ***Plevral Tutulum***

Hem periferel hem de santral yerleşimli tümörler plevraya yayılım gösterebilirler. Plevral kalınlaşma ve sıvı birikimi plevral tutulum açısından en önemli bulgulardır. Sadece plevral kalınlaşmanın mevcut olduğu durumlarda, birçok benign olayda da plevral kalınlaşma görüldüğü için, olayı invazyon olarak değerlendirmek zordur. Pariyetal plevra invazyonu; ultrasonografiyle solunuma eşlik etmeyen ve hareketsiz lezyonun görülmesi ile tanınabileceği gibi yine spiral BT ile inspiryum ve ekspiryumda alınan kesitlerde, lezyonun hareketine bağlı hacim ve şekil değişiklikleri incelenerek de değerlendirilebilir. Plevral sıvı birikimi en fazla adenokarsinomlarda görülmektedir (19).

### ***Uzak Metastazlar***

Uzak metastazlar, evrelemede en önemli kriterlerden biri olup tümör varlığında belki de önce metastazların olup olmadığı saptanmalıdır. Primer tümör büyüklüğü ile metastaz arasında bir ilişki yoktur. Yani büyük kitlelerde metastaz görülmezken küçük kitlelerde yaygın metastazlar görülebilir. Hematojen metastazlar sık olup beyin, karaciğer, sürrenal bezler, kemikler, karşı akciğer (hematojen ve/veya lenfatik yolla) ve böbrekler akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organ ve bölgelerdir ancak vücudun her yerine metastaz olabilir (19).

### ***Diğer Görüntüleme Yöntemleri***

Günümüzde hızla gelişen teknoloji ile spiral BT' den daha hızlı çekim yapabilen, daha kaliteli ve çeşitli kesitlerden görüntülemeye izin veren "multislice BT" yaygınlaşmaya başlamıştır. Çok kesitli BT' nin geliştirilmesi hastalıkların teşhisi ve

uygulanacak olan tedavi yaklaşımlarında büyük avantaj sağlamıştır. Bu teknoloji ile inceleme süresi çok kısalmaktadır. Ayrıca daha geniş anatomik hacimleri araştırmak kolaylaşmaktadır. Diğer avantajlı yönleri ise, rutin olarak incelenen kesit kalınlıklarının 0.5 ve 1 mm'ye kadar azalması, kontrast maddenin intravasküler konsantrasyonunu daha iyi göstererek arteriyel ya da venöz fazların daha iyi saptanmasıdır (19-21).

### **Pozitron Emisyon Tomografisi**

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), in vivo biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçlerin görüntülenmesine dayanan invaziv olmayan bir yöntemdir. Bu yöntemle pozitron yayan "Cyclotron" ürünü Flor-18 (F-18), Karbon-11 (C-11), Oksijen-15 (O-15) ve Azot-13 (N-13) gibi radyonüklidler kullanılarak görüntüler elde edilmektedir. PET'in onkoloji, nöropskiyatri ve kardiyoloji gibi alanlarda kullanılma endikasyonu bulunmaktadır. Onkolojide yaygın olarak çalışılan alanlardan biri de akciğer kanserleridir. akciğer kanserlerinde gerek toraksın ve gerekse tüm vücudun tomografik görüntülemesi yapılabilmektedir (22).

Akciğer kanserlerinde çalışmalar daha çok KHDAK'da yoğunlaşmaktadır. En sık kullanılan radyofarmasötik, F-18 işaretli florodeoksiglukozdur (FDG). Ancak C-11 Methionin ile de yapılan çalışmalar bulunmaktadır. F-18 FDG, tümör hücrelerinde glukoz kullanımının görüntülenmesini sağlayan bir radyofarmasötiktir (22-23). F-18 FDG ile yapılan çalışmalarda, PET'in KHDAK' da kullanım endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır:

- \*Soliter pulmoner nodülün benign-malign olarak ayırıcı tanısı,
- \*Evreleme,
- \*Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi,
- \*Tekrarlayan kanser odağının gösterilmesi,
- \*Prognostik bilgi edilmesi,

F-18 FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık % 96, özgüllük % 70-80, doğruluk % 91 olarak bildirilmektedir. Mediastinal ve hiler lenf nodlarının invazyonunun gösterilmesinde genel olarak duyarlılık % 98, özgüllük % 92 ve % 91 olarak bildirilirken; BT'de normal büyüklükte lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 73 ve 97, BT'de

normalden büyük lenf nodu olanlarda bu değerler % 95 ve %76 olarak rapor edilmektedir (23). Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük % 93 ve % 98 gibi yüksek oranlardadır. Sürrenal bez metastazlarının saptanmasında ise % 96 ve % 99 değerleri bu yöntemin duyarlılık ve özgüllük değerleri olarak sunulmaktadır (22-23).

### **LABORATUVAR TESTLERİ**

Tüm hastalara tam kan sayımı ile birlikte alkale fosfataz, albumin, ALT, AST, GGT, Toplam bilirubin, üre, kreatinin, LDH, Na, K, Ca içeren biyokimyasal testler ile elektrokardiyografi yapılmalıdır. Diğer testlerin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur (8). Çok çeşitli moleküler ve biyolojik ürünler (CEA, sialik asit, Beta-HCG, nöron spesifik enolaz, pro-GRP gibi) akciğer kanserinin varlığı, evrelemesi ya da progresyonunu gösterebilmek amacıyla klinik çalışmalarla araştırılmıştır. Günümüzde akciğer kanserlerini erken evrede saptayabilecek ya da hastalığın takibini etkileyebilecek özgül ve duyarlı bir tümör belirleyicisi ortaya konamamıştır ve rutin kullanımda önerilmemektedir. (23-24)

### **EVRELEME**

Kanserli hastaları prognoz özelliklerine göre gruplayıp tedavilerini planlama ihtiyacı bir evreleme sisteminin gelişmesine yol açmıştır. İlk kez 1946'da Denoix tarafından önerilen TNM sistemi 1966'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve 1973'de "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine uyarlanmıştır. Bu iki farklı yaklaşım 1986'da AJCC ve UICC'nin yıllık toplantılarında yeniden gözden geçirilip "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir (25).

#### **Evreleme:**

IASLC Uluslararası Evreleme Komitesi Çalışması sonrasında, Yedinci Malign Tümör TNM Sınıflandırması'nda önerilen değişiklikler Journal of Thoracic Oncology Dergisi'nde 2007 yılında yayınlanmış ve Eylül 2007'de Güney Kore'de gerçekleştirilen 12. Dünya Akciğer Kanseri Konferansı'nda tartışılmıştır. IASLC tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde T ve M tanımlayıcılarında düzenlemeler yapılmış olup N tanımlayıcısında bir değişiklik yapılmamıştır. Önerilen yeni T, N ve M sınıflaması aşağıda belirtilmiştir:

## 1. T (Primer tümör):

- ✓ Tx: primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.
- ✓ T0: primer tümör kanıtı yok.
- ✓ Tis: karsinoma in situ.
- ✓ T1: en büyük çapı  $\leq 3$  cm. olan, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşunun proksimalinde invazyon kanıtı olmayan tümör (örn. ana bronşta invazyon yok)\*.
- ✓ T1a: tümörün en büyük çapı  $\leq 2$  cm.
- ✓ T1b: tümörün en büyük çapı  $> 2$  cm. ancak  $\leq 3$  cm.
- ✓ T2: tümörün en büyük çapı  $> 3$  cm. ancak  $\leq 7$  cm. olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:
  - ✓ Ana bronş tutulmuş ancak karinaya uzaklık  $\geq 2$  cm.
  - ✓ Viseral plevra invazyonu.
  - ✓ Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması.
- ✓ T2a: tümörün en büyük çapı  $> 3$  cm. ancak  $\leq 5$  cm.
- ✓ T2b: tümörün en büyük çapı  $> 5$  cm. ancak  $\leq 7$  cm.
- ✓ T3: tümörün en büyük çapı  $> 7$  cm. veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı tümöral nodul(ler).
- ✓ T4: tümörün büyüklüğüne bakılmaksızın mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekurren larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan

herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodul(ler) bulunması

## **2. N (Bölgesel lenf bezleri):**

- ✓ Nx: bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi
- ✓ N0: bölgesel lenf bezi metastazı yok.
- ✓ N1: aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.
- ✓ N2 aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.
- ✓ N3 karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

## **3. M (Uzak metastaz):**

- ✓ Mx: uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
- ✓ M0: uzak metastaz yok.
- ✓ M1: uzak metastaz var.
- ✓ M1a: karşı akciğerde farklı tümöral nodul(ler); plevral noduller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör.\*\*
- ✓ M1b: uzak metastaz.

\* Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren, herhangi bir büyüklükte nadir görülüp yüzeysel yayılan tümör de T1 olarak sınıflandırılır.

\*\* Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı değildir ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir. N, T ve M dağılımları aşağıda gösterilmiştir.

**Tablo 3. TNM Sınıflamas**

Gizli karsinom: Tx N0 M0	Tx N0 M0
Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1a N0 M0
	T1b N0 M0
Evre IB	T2a N0 M0
Evre IIA	T1a N1 M0
	T1b N1 M0
	T2a N1 M0
	T2b N0 M0
Evre IIB	T2b N1 M0
	T3N0 M0
Evre IIIA	T1 N2 M0
	T2N2 M0
	T3N1 M0
	T3N2 M0
	T4N0 M0
	T4N1 M0
Evre IIIB	T4 N2 M0
	Herhangi bir T N3 M0
Evre IV	Herhangi T Herhangi N M1a
	Herhangi T Herhangi N M1b

### **İnvaziv Evreleme:**

Klinik olarak uygun durumda olup uzak metastazı olmayan KHDAK hastalarında sağ kalımı etkileyen en önemli faktör mediastinal lenf nodu tutulumudur. Bu durumlarda cerrahi sonrası sağ kalım oranları düşüktür; bu nedenle bu hastalarda küratif cerrahi planlanmadan önce mediastinal evreleme yapılmalıdır.

Mediastinal evrelemede BT'nin sensitivitesi %60; spesifitesi ise %80'in altındadır. BT dışında non-invaziv bir inceleme yapma imkanı yoksa T1N0 skuamöz hücreli karsinom hastaları hariç tüm hastalar invaziv olarak evrelenmelidir.

PET'in mediastinal evrelemede sensitivitesi %70-80, spesifitesi ise %80-90 arasındadır.

Yapılan çalışmalarda BT' de büyümüş mediastinal lenf nodu varlığında PET'in sensitivitesinin %100'e yaklaştığı görülmektedir. Ancak spesifite belirgin düşmektedir. Bu da yanlış pozitifliğin yüksek olduğu anlamına gelmektedir (en az %22). Bu nedenle pozitif sonuçlanan her PET, invaziv yöntemlerle doğrulanmalıdır. PET'in negatif olması durumunda ise yanlış negatiflik %25'e ulaşabilmektedir. Bu nedenle BT' de büyümüş mediastinal lenf nodu varlığında PET ile evrelemeye gerek olmaksızın invaziv evreleme yapılmalıdır.

### **PATOLOJİ**

Sigara içme alışkanlığındaki değişiklikler akciğer kanseri insidansını ve mortalitesini değiştirmektedir. Bu değişiklikler akciğer kanserinin histolojik tiplerinin de görülme oranlarını değiştirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü akciğer tümörlerinin sınıflamasını aşağıdaki şekilde yapmıştır.



**Tablo 4. Malign akciğer tümörlerinde histolojik sınıflama (DSÖ, 2007)**

<b>Malign epitelyal Tümörler</b>	<b>Mezenkimal tümörler</b>
Skuamöz hücreli karsinom	-epiteloid hemanjiyom
-papiller	-anjiosarkom
-berrak hücreli	-plöropulmoner blastom
-küçük hücreli	-kondrom
-bazaloid	-konjenital peribronşiyal
Küçük hücreli karsinom	myofibroblastik tümör
-kombine küçük hücreli karsinom	-diffüz pulmoner lenfanjiomatöz
Adenokarsinom	-inflatuar myofibroblastik tümör
-adenokarsinom, mikst subtip	-lenfanjioleiomyomatosis
-asiner adenokarsinom	-snovyal sarkom
-papiller adenokarsinom	monofazik/bifazik
-bronkioloalveolar adenokarsinom	-pulmoner arteriyal sarkom
Nonmüsinöz	-pulmoner ven sarkomu
Müsinöz	
Müsinöz ve nonmüsinöz karışık, ara	
-müsin üreten solid adenokarsinom	<b>Benign Epitelyal Tümörler</b>
Fetal adenokarsinom	Papillomlar
Müsinöz (kolloid) adenokarsinom	-skuamöz hücreli papillom
Müsinöz kistadenokarsinom	ekzofitik/düz
Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom	-glandüler papillom
Berrak hücreli adenokarsinom	-skuamöz hücreli ve glandüler
Büyük hücreli karsinom	mikst karsinom
-büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Adenomlar
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	-alveolar adenom
-bazaloid karsinom	-papiller adenom
-lenfoepitelyoma benzeri karsinom	-salgı bezi adenom tipleri
-berrak hücreli karsinom	mukoz bez adenomu
-rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom	pleomorfik adenom
Adenoskuamöz karsinom	diğerleri
Sarkomatoid karsinom	-müsinöz kistadenom
-pleomorfik karsinom	<b>Lenfoproliferatif Tümörler</b>
-iğsi hücreli karsinom	MALT tip mantle zon B hücreli
-dev hücreli karsinom	lenfoma
-karsinosarkom	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
-pulmoner blastom	Lenfomatoid granülomatöz
Karsinoid tümör	Langerhans hücreli histiositoz
-tipik karsinoid	<b>Diğer Tümörler</b>
-atipik karsinoid	Hamartom
Salgı bezi tümörleri	Sklerozan hemanjiom
-mukoepidermoid karsinom	Berrak hücreli tümör
-adenoid kistik karsinom	Germ hücreli tümörler
-epitelyal-myoepitelyal karsinom	-teratom, matür
Preinvaziv lezyonlar	-immatür
-skuamöz karsinom in situ	-diğer germ hücreli tümörler
-atipik adenomatöz hiperplazi	Intrapulmoner timoma
-diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin	Melanom
hücre hiperplazisi	<b>Metastatik Tümörler</b>

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK), tüm akciğer kanseri olgularının %80- 85 kadarından sorumludur ve başlıca üç tipi vardır: Skuamoz hücreli (epidermoid) kanser, adenokanser ve büyük hücreli kanser. Skuamoz hücreli kanser tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20-30'unu oluşturur. Eskiden bu hücre tipindeki tümörlerin akciğer santralinde ve adenokanserlerin periferde oluşma eğilimi olduğu düşünülürken yeni çalışmalarda her iki tip tümörün de benzer lokalizasyonlar gösterdiği yayınlanmıştır. Diğer tiplere göre skuamoz hücreli kanserler lokal kalma eğilimi gösterirler. Tedavilerden sonra da lokal tekrarlamalar bu tipte veya grupta daha fazladır.

Adenokarsinom, Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Sigara içmeyen kişilerde de en sık görülen akciğer kanseri tipi adenokarsinomdur. Gen ekspresyon profili (DNA mikroarraylar kullanılarak) evre-spesifik sağkalım ve metastatik özellik ile korelasyon gösteren akciğer adenokarsinomlarının alt tiplerini belirlemektedir. Bronşoid tümörler, erken evre hastalıkta uzun sağkalıma sahipken skuamoid tümörler ileri evre hastalıkta uzun sağkalıma sahiptirler (25). KHDAK'li hastalarda bazı prognostik faktörler sağkalım için prediktiftir. İyi prognostik faktörler: tanı sırasında erken evre hastalık, iyi performans durumu ([PS] Eastern Cooperative Oncology Group 0, 1, 2), önemli kilo kaybının olmaması (% 5'ten daha fazla olmayacak) ve kadın cinsiyet. Sigara içmeyenlerde ve kadınlarda en sık görülen akciğer kanseri tipi adenokanserdir. Ancak, hastaların çoğunda sigara içme hikayesi bulunur. Akciğer periferinde yerleşen tümörlerin yarıdan fazlasında lenf nodu metastazı bulunur. Bu tümörlerin metastaz yapma eğilimleri daha fazladır. Bronkioloalveoler karsinom (BAK), pulmoner adenokarsinomun önemli bir alt tipidir. Saf BAK'ta stroma, plevra veya lenfatik boşluk invazyonu olmaması gerekir (26). BAK üç alt tipe ayrılır: Musinöz olmayan (non musinöz), musinöz ve mikst (bir musinöz ve musinöz olmayan veya belirlenemeyen form). Musinöz olmayan BAK, tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1) ve sitokeratin-7 (CK7) pozitifliği gösterir. Musinöz BAK, sıklıkla CK7+/CK20+, TTF-1 negatif olarak bildirilmiştir. (9) CDX-2 intestinal kökenli adenokarsinomlar için oldukça duyarlı ve özgül bir belirteçtir ve musinöz BAK'ı metastatik primer gastrointestinal kanserlerden ayırt etmek için kullanılabilir. Buna karşılık BAK'lar çoğunlukla CK7+ ve CK 20-'dir ve bu nedenle CK7- ve CK20+ olan metastatik kolorektal adenokarsinomdan ayırt edilebilirler.

## **İmmünohistokimyasal ve morfolojik değerlendirme**

Patolojik değerlendirme; akciğer kanserinin sınıflanması, invazyonun derecesinin belirlenmesi, kanser tutulumunun belirlenmesi, cerrahi sınırların durumu ve epidermal büyüme faktörü reseptör tirozin kinaz inhibitörlerine (EGFR-TKI) duyarlılık ve direncin tahmin edilmesine yönelik moleküler anormalliklerin belirlenmesi için yapılmaktadır(27). Operasyon ile çıkarılan piyeste cerrahi sınırlar, tümörün alt tip tayini, ayrıntılı morfolojik özellikler ve prognostik faktörler araştırılmalıdır. Patolojik incelemede, akciğer karsinomu Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre sınıflandırılmalı; kanserin cerrahi sınırları tutma durumu, çap ve invazyon derecesi belirlenmeli; aynı zamanda lenf düğümü metastazı araştırılarak “N” faktörü ortaya çıkartılmalıdır (28-29). Lenf nodu sayısı, boyutu ve bütünlüğü, pozitif lenf nodu sayısı ile birlikte varsa kapsül ve perinodal yumuşak doku invazyonu da raporda belirtilmelidir.

Akciğer karsinomlarının % 85’inden fazlasını 2 major tip küçük hücreli dışı akciğer karsinomu oluşturmaktadır:

- 1- Skuamoz olmayan karsinomlar (Adenokarsinom, Büyük hücreli karsinom ve diğer subtipler)
- 2- Skuamoz hücreli karsinomlar.

Akciğer kanserlerinin geri kalanı (yaklaşık %15) ise küçük hücreli karsinomlardır. Akciğerde, primer karsinomlar yanı sıra sık olarak metastatik karsinomlar da olabileceği akılda tutulmalıdır. Dolayısıyla adenokarsinom ya da skuamoz hücreli karsinom ve hatta KHDAK tanısı bile metastatik karsinoma ait olabilir. Bu durumda hastanın klinik bilgileri ile birlikte değerlendirilmesi uygun olacaktır. Bu gibi durumda materyali değerlendirecek olan patoloğa hastaya ait bilgilerin eksiksiz olarak önceden bildirilmesi hatalı yorumların oluşmasını engelleyecektir.

- Skuamoz hücreli karsinom, küçük hücreli dışı kanser grubunun sık görülen tümörlerindedir. Tanımlanmasında keratohyalen değişikliğinin ve/veya intersellüler köprülerin saptanması gerekir.
- Skuamoz hücreli karsinom alt tipleri olarak; papiller, şeffaf hücreli, küçük hücreli, bazaloid morfoloji tanımlanmıştır.(29) Şeffaf hücre diferansiyasyonunun sadece skuamöz hücreli karsinomda değil, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve

ayrıca bazı metastatik tümörlerde özellikle böbrek hücreli karsinomda da görülebileceği akılda tutulmalıdır.

- Akciğer kanserleri içinde gelişmiş ülkelerde ilk sırada izlenen tümör tipi adenokarsinomlardır. Genç kadın hastalarda ve sigara içmeyenlerde en sık görülen tümör tipi de adenokarsinomdur. DSÖ adenokarsinomları 4 ana gruba ayırmakta; ayrıca nadir görülen varyantlarını tanımlamaktadır. Dört ana grup asiner, papiller, bronkoalveoler ve solid tip olup genellikle değişen oranlarda bir arada görülmekte ve adenokarsinomların büyük bir kısmını mikst tip adenokarsinomlar oluşturmaktadır.

Bronkioloalveoler karsinom stromal, lenfatik ya da plevral invazyon olmaksızın, alveoler yapılar boyunca neoplastik hücrelerin proliferasyonu ile karakterize yayılım gösterebilen (lepidik yayılım) akciğer adenokarsinomunun önemli bir sub tipidir. Üç alt grubu mevcuttur:

- 1- Musinöz
- 2- Musinöz olmayan
- 3- Mikst musinöz ve musinöz olmayan veya ara form.

Bronkioloalveoler karsinom son yıllarda tedavi biçimi nedeni ile özellikle önem kazanmıştır. Akciğer kanserinde EGFR mutasyonun bronkioloalveolar differansiyasyon ile bağlantısına dair kanıtlar nedeni ile giderek daha çok dikkat çekmektedir. Veriler gefitinib ve erlotinibin BAK'lı hastalarda yararlı olduğunu ileri sürmektedir (30-31).

- Akciğer karsinomları; kombine küçük hücreli ve küçük hücreli dışı karsinom şeklinde görülebilir. Ayrıca %10 vakada küçük hücreli dışı karsinomda immunhistokimyasal yöntemlerle saptanan nöroendokrin diferansiyasyon görülebilir.

İmmunhistokimyasal değerlendirme:

- İmmunhistokimyasal yöntemler tanısal değil; tanıya yardımcı yöntemlerdir. Klinik ve morfolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi önerilir.
- Küçük hücre dışı akciğer kanserleri sınıflanırken TTF-1, Sitokeratin 7, Sitokeratin 20, Sitokeratin 5-6, p 63 vb. immunhistokimyasal belirleyiciler kullanılmaktadır.

- Skuamoz karsinomlar TTF-1, Sitokeratin 7 ve 20 negatif iken; adenokarsinomlar genel olarak TTF-1 ve Sitokeratin 7 pozitif, Sitokeratin 20 negatif immunreaktivite göstermektedir. Skuamoz hücreli karsinomlarda p63 ve Sitokeratin 5-6 poziftir ve özellikle az diferansiye olduklarında bu incelemenin yapılması tanının kesinleştirilmesinde yardımcı olabilir (32-33).
- Skuamoz karsinomlar TTF-1, Sitokeratin 7 ve 20 negatif iken; adenokarsinomlar genel olarak TTF-1 ve Sitokeratin 7 pozitif; Sitokeratin 20 negatif immunreaktivite göstermektedir. Skuamoz hücreli karsinomlarda p63 ve Sitokeratin 5-6 poziftir ve özellikle az diferansiye olduklarında bu incelemenin yapılması tanının kesinleştirilmesinde yardımcı olabilir (45,46).
- Skuamoz hücreli karsinomun küçük hücreli ve bazaloid tipinin özellikle küçük biyopsilerdeki ayırıcı tanısı için; Kromogranin-A, Sinaptofizin, NCAM, CD57, TTF-1, p63, HMWK gibi immunhistokimyasal çalışmalardan yardım alınabilir. Az diferansiye skuamoz hücreli kanserlerde TTF-1 (-), P63 (+), HMWK (+) olarak saptanır (27).
- TTF-1, primer ve metastatik adenokarsinomların ayırımında çok önemlidir. Çoğu akciğer adenokarsinomu TTF-1 (+)' tir. Diğer bir TTF-1 (+) tümör olan tiroid karsinomlarında TTF-1 yanı sıra tiroglobulin pozitifliği, akciğer adenokarsinomundan ayırıda yardımcı olabilir.
- Akciğer adenokarsinomu genellikle Sitokeratin 7 pozitif, Sitokeratin 20 negatiftir. Kolorektal adenokarsinomlar, Sitokeratin 7 (-) / Sitokeratin 20 (+) boyanmaları ile kolaylıkla ayırt edilebilir.
- Musinöz olmayan tip BAK, TTF-1 ve CK7 pozitif, CK 20 negatif iken; musinöz tip BAK, sıklıkla TTF-1 negatif olup CK 7 ve CK 20 pozitifdir (34-35).

Metastatik adenokarsinomların ayırımında kullanılan CDX-2, gastrointestinal adenokarsinomlar için oldukça sensitif ve spesifik bir belirteçtir. Prostat kökeni için PSA, PSAP; meme kökeni için GCDFP-15 kullanılabilir (27)

- Akciğerin nöroendokrin tümörlerinin tanısında belirteç olarak en sık kromogranin ve sinaptofizin kullanılır. Bütün tipik ve atipik karsinoidler kromogranin ve/veya

sinaptofizin pozitifdir; ancak küçük hücreli akciğer kanserinin %25 oranında negatiflik gösterebileceği unutulmamalıdır.

- Nöroendokrin diferansiyasyonun saptanabilmesi için gerektiğinde nöron spesifik enolaz (NSE), nöronal hücre adezyon molekülü - NCAM (CD 56), Leu-7 gibi diğer nöroendokrin belirleyiciler de kullanılabilir. Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı karsinom ayrımı salt nöroendokrin belirleyicilerle olmamalı mutlak morfoloji ile birleştirilmelidir. Küçük hücreli dışı karsinomların %10 oranında en az bir belirteç için immunoreaktif olduğu da unutulmamalıdır (36).

Adenokarsinom ile epitelioid mezotelyoma ayrımı için, mezotelyomada iki adet pozitif ve iki adet de negatif boyanması beklenen olmak üzere (ancak adenokarsinom için pozitif olan) en az 4 belirleyiciden oluşan bir panel uygulanmalıdır.

- Adenokarsinom için pozitif belirteçler: CEA, B72.3, Ber-EP4, MOC31, CD15, TTF-1' dir. Mezotelyoma için ise kalretinin, mezotelin, sitokeratin 5/6, WT-1, trombomodulin ve D2-40 kullanılabilir (37-38).

### **Prognostik ve Prediktif Belirleyiciler**

KHDAK için birçok biyokimyasal gösterge (biyomarker) prognostik ve prediktif marker olarak ortaya çıkmıştır. Bu biyomarkereklardan en güçlü kanıtlar, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), nükleotid eksizyon tamir kompleksinin 5'endonükleaz enzimi (ERCC1), bir proto-onkogen olan Kirsten-Rous sarkom virusu (K-ras) ve ribonükleotid redüktazın regülatör subunitine (RRM1) aittir. İdeal bir prognostik biyomarker; kişinin alacağı tedaviden bağımsız olarak hastanın sağ kalımı hakkında bilgi veren biyomoleküldür; ki bu biyomolekül tümörün agresifliğinin belirteçidir. Prediktif biyomarker ise teröpatik etkinliğe işaret eden bir biyomoleküldür; ki bu biyomolekül ile tedavi arasında hastanın gidişatı ile ilişkili bir etkileşim mevcuttur. EGFR ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 L858R mutasyonunun varlığı, tedaviden bağımsız olarak KHDAK'li hastaların sağkalımı için prognostik görünmemektedir. Ancak, EGFR ekzon 19 delesyonu ve ekzon 21 L858R mutasyonunun varlığı, hastanın EGFR-TKİ tedavisinden fayda göreceğine dair prediktif bir göstergedir (30-39). Yüksek ERCC1 düzeyleri düşük ERCC1 düzeyleri ile karşılaştırıldığında KHDAK'li hastalarda daha iyi sağkalım açısından tedaviden bağımsız olarak prognostiktir (40). ERCC1'in yüksek düzeyleri platin bazlı kemoterapiye kötü yanıt alınacağıının habercisidir ve prediktif bir göstergedir (40-41). K-

ras mutasyonu varlığının tedaviden bağımsız olarak KHDAK'li hastalarda sağ kalım açısından kötü bir prognostik anlamı vardır. K-ras mutasyonlarının varlığı platin/vinorelbin kemoterapisinden ve EGFR TKİ tedavisinden fayda görülmeyeceğini de göstermektedir (42). KHDAK'li hastalarda yüksek RRM1 düzeyleri, düşük RRM1 ekspresyon düzeylerine göre tedaviden bağımsız olarak sağ kalım için daha iyi bir prognozu gösterir. Yüksek RRM1 ekspresyon düzeyleri, gemsitabin bazlı kemoterapiden kötü yanıt alınacağını da göstergesidir (41-43).

- Histopatolojik tip doğrudan prognoz ile bağlantılı değildir.
- EGFR normalde epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunur ve malignitelerde değişen derecelerde aşırı ekspresyonu saptanır. EGFR mutasyonu, özellikle bronkioloalveoler diferansiasyon ile ilişkilidir. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde EGFR mutasyonu prognoz ile ilişkili olmamakla birlikte tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavide prediktif bir değeri vardır (44).
- EGFR mutasyonuna bakılması immunhistokimyasal incelemeden daha duyarlıdır. Özellikle ekzon 19 delesyonu tirozin kinaz inhibitörlerine duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca FISH yöntemi ile amplifikasyon ve polizomi değerlendirilebilir (45).

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), transmembran bir reseptörüdür. Epidermal büyüme faktörü (EGF) ekstraselüler etki alanına bağlandığında reseptör dimerleri oluşarak intraselüler tirozin kinaz yapısını aktive eder. Bu da otoposforilasyon ve etki yönündeki moleküllerinin zincirleme bir şekilde fosforilasyonu ile sonuçlanır. Böylece proliferasyon ve sağ kalımı da içeren birçok hücre fonksiyon aktive olur. EGFR, KHDAK'li hastaların yaklaşık % 80-85' inde tespit edilebilir ve belirli bir ölçek üzerindeki ekspresyon düzeyleri oldukça değişkenlik gösterir. Günümüzde tümör hücrelerinde EGFR durumunun belirlenmesinde üç ayrı metod kullanılmaktadır: mutasyon analizi, gen kopya sayısının belirlenmesi ve EGFR ekspresyon düzeyi. En sık bulunan EGFR mutasyonları ekzon 19 (E19del) delesyonları ve ekzon 21' deki (L858R) bir mutasyondur. Her iki mutasyon da tirozin kinaz yapısının aktivasyonu ile sonuçlanır ve her ikisi de erlotinib ve gefitinib gibi küçük moleküllü TKİ' lerine duyarlılık ile ilişkilidir. Bu mutasyonlar, batı toplumlarından gelen KHDAK'li hastaların yaklaşık % 10-15'inde ve Asya kökenli KHDAK hastalarının ise % 30-40'ında bulunmaktadır. EGFR mutasyonlarından E19del ve

L858R'nin prognostik etkisi net değildir; çünkü çoğu çalışma aktif tedavi alan hastalardan oluşmaktadır. Tsao ve arkadaşları tedavide ikinci seçim olan gefitinib ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada yer alan 177 hastadaki mutasyonları belirlemiştir. Kırk hastada mutasyon saptanmış olup bunların 20' sinde ise mutasyon olarak E19del veya L858R bulunmuştur. Mutasyon durumu ile gen kopya sayısı veya standart immunohistokimya ile saptanan ekspresyon arasında bir ilişki bulunamamıştır. Plasebo ile tedavi edilen grupta, 19 hastada EGFR mutasyonu saptanmış ve toplam sağ kalım mutasyonu olmayan diğer 44 hastaya göre belirgin bir farklılık göstermemiştir. Erlotinibli veya erlotinibsiz kemoterapi ile birinci seçim tedavi alan hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada, mutasyonu olan tüm hastaların (N=11) ortanca toplam sağ kalımı, mutasyonu olmayan hastaların (N=45, 10 ay) toplam sağ kalımından belirgin olarak daha uzun (>20 ay, P<0.001) bulunmuştur.

EGFR mutasyonlarından E19del ve L858R' ın prediktif etkileri iyi tanımlanmıştır. Bu mutasyonlara sahip hastalar erlotinib ve gefitinibe belirgin olarak daha iyi yanıt vermektedir. İlk retrospektif çalışmalar, bu ilaçlara yanıt veren hastaların yaklaşık %90' ında mutasyon olduğunu, cevap vermeyen hastaların ise bu mutasyonlara sahip olmadığını göstermiştir. Sonraki retrospektif çalışmalar, adenokarsinomun bronşioalveolar varyantı ve bir EGFR mutasyonu olan hastalarda tek-ajanlı terapi ile ortanca progresyonsuz sağkalımın 13 ay olarak bulunduğu objektif olarak yaklaşık % 80' lik bir yanıt oranı göstermiştir (43). Yeni bir prospektif çalışma, skuamoz olmayan hücre histolojisine sahip ve EGFR mutasyonları (%53 E19del, %26 L858R, %21 diğer mutasyonlar) olan Kuzey Amerika' lı hastalarda 9.2 aylık ortanca progresyonsuz sağkalım ile objektif cevap oranının % 55 olduğunu göstermiştir (53). Birinci seçim tedavisinde erlotinib olan veya olmayan hastalarda, EGFR mutasyonları, erlotinib tedavisi alan hastalarda daha iyi bir yanıt alınacağını göstermektedir (Mutasyonu olan hastalarda % 53 iken, mutasyonu olmayanlarda %18). Sadece kemoterapi alan hasta grubunda cevap oranları mutasyonu olanlarda %21 ve mutasyonu olmayanlarda % 27'dir.

- K-ras EGFR yolağında kritik bir öneme sahiptir. Akciğer adenokarsinomlarının % 15–30' unda mutasyon saptanmakta ve özellikle sigara ile ilişkili olduğu söylenmektedir. K-ras mutasyonu, tirozin kinaz inhibitörleri ve platin/vinorelbin kemoterapisine karşı direnç ile ilişkilidir (46). K-ras mutasyon durumu, EGFR-TKİ' lerinin teröpatik etkinliği için de prediktiftir; ancak kemoteröpatik etkinliği



etkilemediği görülmektedir. Adenokarsinomun bronkioloalvelolar varyantına sahip 101 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada, hastaların % 23'ünde (18/80) K-ras kodon 12 ve 13 mutasyonları bulunmuştur (43). Tüm hastalar birinci seçim olarak tek ajan erlotinib ile tedavi edilmiştir. K-ras mutasyonlu hastaların hiç birinden yanıt alınamamıştır (0/18); diğer taraftan K-ras mutasyonu olmayan hastaların 20'si tedaviye yanıt vermiştir (20/62, %32). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Birinci seçim kemoterapi artı erlotinib veya kemoterapi artı plasebo ile tedavi edilen hastalarda (TRIBUTE çalışması), K-ras kodon 12 ve 13 mutasyonları sırasıyla 51/264 ve 4/264 hastada bulunmuştur. K-ras mutasyonlu hastalar, kemoterapi artı erlotinib kolunda % 8'lik (2/25) yanıt oranına ve sadece kemoterapi kolunda (7/30) % 23'lük yanıt oranına sahiptir. K-ras mutasyonu olmayan hastalar, kemoterapi artı erlotinib kolunda % 26'luk yanıt oranına ve sadece kemoterapi kolunda da % 26'luk (27/103) yanıt oranına sahiptir. Bu çalışmada, kemoterapi artı erlotinib alan K-ras mutasyonlu hasta grubunda progresyona kadar geçen zaman ve toplam sağ kalım en kısa olarak bulunmuştur. Bu da K-ras mutasyonlu hastalarda kemoterapiye erlotinib eklemenin kemoterapötik etkinliği tam tersine engellemekte olduğunu gösterir. Tsao ve arkadaşları Kanada'da yapılan adjuvan kemoterapi çalışmasında (JBR10) herhangi bir ras mutasyonu olan (K-ras'ın kodon 12, 13, ve 61, N-ras, H-ras) 88 hasta ve olmayan 333 hasta belirlemiştir (56). Ras mutasyonu olan hastaların adjuvan sisplatin/vinorelbinden fayda görmediklerini (kemoterapi nedeni ölüm ile gözlem altındaki hastalar karşılaştırıldığında, hazard ratio 0.95, CI, 0.53-1.71;  $P=.87$ ) göstermişlerdir; ras mutasyonu olmayanlar (N=333) adjuvan tedaviden belirgin fayda görmüşlerdir (Kemoterapi kaynaklı ölüm ile gözlem altındaki hastalar karşılaştırıldığında hazard ratio 0.69, CI, 0.49-0.97;  $P=.03$ ). Ancak, hem tedavi kolu hem de ras mutasyon durumu dikkate alındığında – ki bu durum etkileşim açısından test edilmektedir – P-değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ( $P=.29$ ).

- Yüksek ERCC1 ve RRM1 düzeyleri, tedaviden bağımsız olarak küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde iyi prognozu göstermektedir. Aynı zamanda ERCC1 yüksek ekspresyon düzeyi platin bazlı kemoterapi için, yüksek RRM1 ekspresyon düzeyi

ise gemsitabin bazlı kemoterapi için yetersiz cevap açısından bir göstergedir (47-48).

### **ERCC-1 (Excision repair cross-complementation group 1 protein)**

ERCC-1' in temel fonksiyonu hasarlı DNA' da nükleotid eksizyon tamiridir. NER (nükleotid eksizyon tamiri), beş farklı DNA tamir mekanizmasından biri olup diğerleri rekombinasyon tamiri, baz eksizyon tamiri, mismatch tamiri ve translasyon sentezidir.

Ökaryotlarda NER belirli protein komplekslerini içeren ve her biri hasarlı DNA' yı tanıyan global-genom NER (GG-NER) veya transkripsiyonla birleştirilmiş NER (TC-NER)' den biri ile başlatılmaktadır. Sonrasında GG-NER ve TC-NER'in ilerleyen basamakları ortak bir son eksizyon ve tamir yolağını başlatmaktadır. Transkripsiyon faktörü II H (TFIIH) anormal zinciri normal zincirden ayırmaktadır. Xeroderma pigmentosum grup G (XPG) hasarlı DNA'nın 3' ucunu keser. Replikasyon proteini A (RPA) normal zinciri korur. XPA zincirdeki kesilecek olan hasarlı segmenti zincirden ayırır. ERCC-1 ve XPF hasarlı DNA'nın 5' ucunu keser. ERCC-1'in XPF endonükleazının işlevselliğinde ve stabilizasyonunda kritik bir rolü vardır. Yaklaşık 30 nükleotidden oluşmuş eksize edilen tek zincirli DNA ve buna takılı olan NER proteinleri uzaklaştırılır. DNA polimeraz ve ligazları normal zinciri kalıp olarak kullanarak boşluğu tamamlar.

ERCC-1 knock-out fareler doğduklarında küçüktürler ve progresif hepatik yetmezlik nedeniyle ölürlür. Karaciğer yetmezliği XPF knock-out farelerde de görülür; ancak diğer NER protein eksikliklerinde görülmez. İnsanda ERCC-1 mutasyonları serebro-okülfasyoskeletal sendrom ile sonuçlanır ve bu gendeki ekspresyon farklılıkları karsinogenezde rol oynar.

#### **Kemoterapi ile ilişki:**

ERCC-1 aktivitesinin ölçümü klinikte tedavi planlanması açısından fayda sağlayabilir; çünkü platin türevlerine direnç gelişiminin mekanizmalarından biri yüksek ERCC-1 aktivitesi ile yakından ilişkilidir. NER, terapötik platin-DNA kompleksini tümör DNA' sından uzaklaştıran primer DNA tamir mekanizmasıdır. NER'in son ortak yolağında önemli rolü olan ERCC-1 aktivite düzeyleri, genel NER verimliliğinin belirteci olarak işlev görebilir.

Güncel bir çalışmada da üzerinde durulduğu gibi (49), ERCC1 sisplatinin oluşturduğu DNA hasarının tamirinde majör bir rol oynamaktadır. Rezekte edilen KHDAK tümörlerinin kemosenitivite açısından değerlendirilmesi (50) ve KHDAK hücre dizilerinden oluşan bir seride (51), yüksek NER aktivitesi (51) ve ERCC1 ekspresyonu (50), sisplatin direnci ile ilişki göstermiştir; ancak KHDAK için ERCC1 ekspresyonu in vitro olarak paklitaksel, vinorelbin, etopozid, irinotekan, 5FU veya gemitabin (50) duyarlılığı ile bağlantılı bulunmamıştır. 15 KHDAK ve 5 KHAK hücre dizilerinden oluşan bir diğer seride ise, ERCC1 veya ERCC2 için mRNA ekspresyonu ile sisplatin, karboplatin veya gemitabin duyarlılığında bir korelasyon gözlenmemiştir(52). Erken evre (59) veya ileri evre (53-54) KHDAK'li hastaların yaklaşık %40 ila 55'inde immünohistokimyasal olarak ERCC1 proteini belirlenmiştir. Platin türevlerinin, taksanlar (55,56,57,58), etopozid (55,56,59), herhangi bir vinka alkaloidi (53,56,57,59), gemitabin (53,60,61, 54,56,62), irinotekan (58), mitomisin C artı ifosfamid, radyasyondan (55,58) herhangi biri veya bunlardan çeşitli ajanlarla beraber (63) kombine edildiği terapötik (53,60,61,62,63,64), neoadjuvan (55,58) veya post operatif adjuvan (59) rejimlerle tedavi edilen ileri evre (53,60,61,62,63,64) ya da rezekte edilmiş (55,58,59) KHDAK hastalarından elde edilen tümörlerde ERCC1'in mRNA (57,60,61,64) ekspresyonu veya immünohistokimyasal (53,58,62,63)olarak ekspresyonu değerlendirilmiştir. Ayrıca epirubisin artı gemitabin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar da değerlendirilmiştir (62). Bazı çalışmalarda ERCC1 ekspresyonu, tedaviye cevap (58,63,64), hastalısız sağ kalım (63) veya genel sağ kalım (58,62) ile korelasyon göstermemiştir. Ancak, diğer çalışmalarda ERCC1 negatif tümörler belirgin şekilde yüksek cevap oranına sahip bulunmuş (58) veya daha iyi cevap verme eğilimi göstermiştir (53,60). Bunun dışında bazı çalışmalarda, tümörlerinde düşük (veya negatif) ERCC1 ekspresyonu olan hastaların yüksek olanlara göre (veya pozitif) daha uzun hastalısız sağ kalım (56) ve/veya genel sağ kalıma (55,56,59,61,63) sahip oldukları ya da daha uzun hastalısız (55) veya genel sağ kalıma (53,57) yatkın oldukları belirtilmiştir. Rezekte edilmiş tümörü ERCC1 negatif olan hastalar platin bazlı adjuvant kemoterapiden ERCC1 pozitif tümörü olanlara göre daha iyi bir sağ kalım yararlanımı sağlamaktadır (59). Yüksek ERCC1 mRNA ekspresyonu olan ileri evre KHDAK hastalarına dosetaksel artı sisplatin yerine dosetaksel artı gemitabin tedavisi verilmesi değerlendirildiğinde tedavi cevaplarında belirgin bir artış olduğu görülmüştür. (104). Platin bazlı rejimlerle tedavi edilen ileri evre KHDAK hastalarında yapılan bazı analizlerde

konak ERCC1 C8092A (65,66) ve ERCC1 C118T (67,68) genetik polimorfizmi, tedavi sonuçları ile bağımsız bir ilişki içinde bulunmazken, diğer çalışmalarda ERCC1 C118T genotipinin cevap (69) veya sağ kalım (66,70,71) ile belirgin bir ilişki gösterdiği ortaya konmuştur ve yine diğer KHDAK çalışmalarında da ERCC1 C8092A genotipi sağ kalım ile belirli bir bağlantı içerisinde (67,72).

Platin türevleri (genel olarak etopozid (73), etopozid artı ifosfamid (74) veya irinotekan (74) ile kombine edilerek) ile tedavi edilen erken evre KHAK hastalarında, ERCC1'in yüksek ekspresyonu kötü genel sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. İlerlemiş KHAK'de ise tedavi etkinliği ile çok az bir bağlantı bulunmuş (74) ya da herhangi bir ilişki olmadığı (73) belirtilmiştir.

Özetle, tüm çalışmalar bu görüşe katılmamakla birlikte, veriler KHDAK'nin platin bazlı kemoterapiye direncinde ERCC1'in muhtemel bir rolü olduğunu desteklemekte iken, KHAK'deki sonuçların belirlenmesi için klinik veriler yeterli değildir. ERCC 1 negatif KHDAK tedavisiz kaldığında prognostik açıdan daha kötü olmakla birlikte platin bazlı kemoterapiye daha iyi yanıt alınacağını gösterir. Hastaların platin veya diğer ajanları alması konusunda seçilebilmesi açısından bir belirleyici olarak ERCC1'in rolünü değerlendirmek üzere ileri çalışmalar devam etmektedir.

### **β tubulin III**

Tubulin globular protein ailesinin bir üyesidir. En sık olarak, mikrotübülleri oluşturan alfa ve beta tubulin görülür. Her birinin ortalama 55 kilo dalton ağırlığı vardır. Mikrotubuller alfa ve beta tubulin dimerlerinden oluşurlar. Bu subünitler izoelektrik noktası 5,2-5,8 olmakla birlikte hafif asidik özelliktedir.

Mikrotubullerin oluşabilmesi için alfa ve beta tubulin dimerleri GTP'ye bağlanırlar ve mikrotubullerin pozitif uçları bir araya toplanır. Dimerler mikrotubulleri oluşturduktan sonra 1 GTP molekülü beta tubulin subünitine bağlanarak dimerler arası bağlantılar üzerinden GDP'ye hidrolize olurlar. Tubulin dimerinin beta tubulin kısmının GTP veya GDP'ye bağlanmış olması mikrotubuldeki dimer stabilitesini etkiler. Beta tubulin pozitif ucla karşı karşıya gelirken alfa tubulin negatif ucla karşı karşıya gelir. Dimerler GTP'ye bağlandığında mikrotubul için toplanmaya eğilim gösterirken GDP'ye bağlanan dimerler birbirinden ayrılmaya eğilimlidirler.

Class III beta tubulin büyük ölçüde nöronlarda eksprese edilen bir mikrotubul elemanıdır.

Tubulinler taksan ve vinka grubu ilaçlar için hedef teşkil etmektedirler. Taksanlar primer olarak tubulini hedef alan, mikrotubülü dağıtarak işlev gören ajanlardır. Ortamda GTP yokken polimerizasyonu indükleyerek hücre siklusunu M fazında bloke eder.

Taksanlara direnç kazanmış olan KHDAK hücre serilerinde H $\beta$ 4 geni tarafından kodlanan (75) class III tubulin ekspresyonu belirgin şekilde artmış bulunmaktadır (75,76) ve aynı zamanda artmış  $\alpha$  tubulin ekspresyonu da olabilir. (77). Vinka alkaloidlerine dirençli KHDAK hücre serilerinin bazılarında  $\beta$  tubulinde belirgin artış olup diğerlerinde ise aksine class III  $\beta$  tubulin düzeylerinde anlamlı bir azalma (76) olduğu için, vinka alkaloidlerine dirençli serilerde bulguların birbiri ile uyumsuzluğu söz konusudur. Taksan kullanımı sonrasında  $\beta$  tubulinin artmış ekspresyonu wild tip p53 varlığında inhibe olmaktadır. (79).

İki KHDAK hücre serisinde, taksanlar siRNA'ya karşı  $\beta$  tubulin ekspresyonunu azaltmış ve sadece paklitaksel, vinkristin ve vinorelbin gibi tubülün bağlayan ajanlara değil aynı zamanda sisplatin etopozid ve doksorubisine karşı da duyarlılık artmıştır (80). Paklitaksele normoksik koşullarda hipoksik koşullarda olduğundan daha dirençli olan bazı KHDAK hücre serilerinde, normoksik ve hipoksik koşullar altındaki  $\beta$  tubulin ekspresyon seviyeleri benzerdir ancak HIF1 $\alpha$  ekspresyon seviyelerine bağlı olarak  $\beta$  tubulin dağılımı ve hücre morfolojisinde farklılık gözlenmiştir ve bu da HIF-1'in mikrotubullerin dinamiklerini ve konformasyonunu etkilediğini göstermektedir(81). "Polo-like kinazlar" (polo benzeri kinaz) (PLKs) mitozaya giriş, kutupsal eksen uçlarının fonksiyonları ve sitokinezde rol oynamaktadır(82). PLK 1 KHDAK'de artmıştır ve bunun inhibe edilmesi, mikrotubul polimerizasyonunu bozarak kutupların oluşumunda ve  $\beta$  tubulin boyamalarında anormalliklere, G2/M fazında duraklamış hücrelerin oluşumuna, apoptozun indüklenmesine yol açar ve sonuç olarak vinorelbine etkinliğini potansiyelize eder (83). Taksanlara dirençli KHDAK (84) ve KHAK'nde (küçük hücreli akciğer kanseri) (85) mikrotubullerin dinamik instabilitesinde(84) ve  $\beta$  tubulin asetilasyonunda (85) artış olup büyümek için taksanlara kısmi bir bağımlılık (84,85) bulunmaktadır. Ayrıca, histon deasetilaz 6 (HDAC6) mikrotübül stabilitesini azaltıp KHDAK hücrelerinde paklitakselin etkisini antagonize ederken farnezil transferaz inhibitörü Lonafarnib tubulindeki HDAC6

etkisini bloklayarak paklitaksel ile sinerjistik etki göstermektedir (86). İleri KHDAK'nin immünohistokimyasal değerlendirilmesinde, tüm tümörler pan  $\beta$  tubulin antikoru ve klas I tubulin izotipi ile boyanmıştır (87). Tümör örneklerinin büyük kısmı klas II ve klas III tubulin ekspresyonuna rağmen, tümörler arasında pozitif hücre oranları oldukça değişkendir (87). Avrupalı hastaları içeren başka bir çalışmada KHDAK hastalarının %33'ünde ekzon 1 veya 4'te  $\beta$  tubulin mutasyonları gösterilmiştir ve ayrıca 131 KHDAK hastasının %42'sinin (kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamıştır) ise serum DNA'sında yine  $\beta$  tubulin mutasyonuna rastlanmıştır (88). Buna rağmen, bu mutasyonlara KHDAK veya KHAK olan Japon hastaların tümörlerinde sık rastlanmamıştır (89). Yüksek derecede klas III  $\beta$  tubulin ekspresyonu olup sadece cerrahi ile tedavi edilmiş olan KHDAK hastalarında daha kötü hastalıklı sağ kalım ve genel sağ kalım sonuçlarına ulaşılmıştır. (90). Taksan içeren rejimlerle tedavi edilip  $\beta$  tubulin ekspresyonu yüksek lokal ileri veya metastatik KHDAK hastalarında oldukça düşük (88) veya doğal tip  $\beta$  tubuline sahip olanlara göre daha düşük cevap oranları gözlenmiştir (87). Aynı zamanda tümör yüksek  $\beta$  tubulin III ekspresyonuna sahip olduğu takdirde düşük oranda  $\beta$  tubulin III ekspresyonu gösteren tümörlere göre cevap oranları daha düşüktür (91,92). Taksan içeren rejimle tedavi alan hastalardan düşük  $\beta$  tubulin ekspresyonu bulunanlarda aynı zamanda tümörün, progresyon göstermesine kadar geçen süre (87,91,92) ve sağ kalım (92) daha uzundur; ancak bu durum tubulin bağlayıcı rejimlerin tedavide kullanılmadığı hastalar için geçerli değildir (92). Düşük seviyelerde  $\beta$  tubulin III mRNA ekspresyonu gösterip vinorelbin/sisplatin ile tedavi edilmiş ileri evre KHDAK hastalarında da progresyona kadar geçen süre belirgin oranda daha uzun, (91,93); tedavi süresince tümör progresyon ihtimali daha düşük ve yüksek oranda ekspresyon gösteren hastalara göre genel sağ kalım daha uzundur. Sisplatin/vinorelbin ile tedavi edilen hastalarda düşük  $\beta$  tubulin ekspresyonu belirgin şekilde daha uzun bir genel sağ kalım ile ilişkili (104) iken tubulin II seviyelerinin hastalar üzerinde bir etkisi gösterilmemiştir (104). Aksine, KHDAK tümörlerine cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalara adjuvan sisplatin/vinorelbin tedavisi verildiğinde, sınıf III  $\beta$  tubulin değerleri düşük olanlara kıyasla yüksek olanlarda daha fazla yarar sağlanmıştır ve adjuvan tedavinin yüksek  $\beta$  tubulinin negatif prognostik etkisinin üstesinden geldiği görülmüştür (90). Tubulinin vinorelbinden yarar sağlama üzerine etkisinin adjuvan tedavide ileri evre hastalıktan farklı olmasının nedeni net olarak bilinmemektedir.

Özetle, elimizdeki veriler klas III  $\beta$  tubulinin (muhtemelen  $\alpha$  tubulin) artmış ekspresyonu veya mutasyonu taksanlara karşı direnç gelişimini arttırmaktadır; ancak vinka alkaloidlerine karşı direnç üzerine bunun etkisine yönelik elimizdeki veriler biraz şüpheli görülmektedir.

### **Ribonükleotid redüktaz M1 (RRM1)**

RRM1 ribonükleotid redüktazın düzenleyici bir alt ünitesini kodlar (60). Deoksiribonükleotid sentezindeki rolü dolayısıyla ribonükleotid redüktaz hücre büyümesi ve DNA tamirinde önemli bir yere sahiptir. RRM1 ribonükleotid redüktazın düzenleyici alt ünitesini kodlamakta olup gempitabinin moleküler hedeflerinden birini oluşturur (60). Tüm akciğer kanseri hücre serileri ile olan çalışmalar arasında herhangi bir ilişki bulunmamakla birlikte (52), diğer çalışmalarda RRM1 gen polimorfizmleri (94), gen amplifikasyonu (95) ve mRNA aşırı ekspresyonu (60,96) ile gempitabine dirençli küçük hücre dışı akciğer kanserli hücre serileri korelasyon göstermektedir. RRM1 aşırı ekspresyonu aynı zamanda küçük hücreli dışı akciğer kanser hücre serilerinde platin türevlerine karşı az sayıdaki dirençle de ilişkili bulunmuştur (60). Bekсарoten (RRM1 gen amplifikasyonunu önler veya tersine çevirir (95) ) ve RRM1 siRNA'nın (97) her ikisi de gempitabine karşı direnci azaltmaktadır. 15 KHDAK ve 5 KHAK hücre serilerinden oluşan bir seride, KHDAK'ye göre KHAK'de RRM1 mRNA gen ekspresyonu belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (52).

İleri evre KHDAK (98,99) ve KHAK hastalarının tümörlerinde RRM1 ve nükleotid eksizyon tamir yolu faktörü olan ERCC1 ekspresyon seviyeleri arasında güçlü bir ilişki bulunmakta olup bazı çalışmalar ise bu ilişkinin aynı zamanda DNA tamir faktörü XPD için de geçerli olduğunu belirtmişlerdir. (100). Bir çalışmada gempitabine ilave olarak vinorelbin ve ifosfamid ile tedavi edilen hastaların sağ kalımları ile RRM1 mRNA ekspresyonu arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı belirtilmekte iken (98), diğer bir dizi çalışma ise tümördeki RRM1 ekspresyonu ile gempitabin etkinliği arasında bir bağlantı olduğunu ileri sürmüştür. Örneğin, tek başına gempitabin (61) veya platin (60,91,98,100), dosetaksel (101) ya da pemetreksed (102) ajanlarından biri ile kombine edilerek tedavi edilen KHDAK hastalarında, RRM1 mRNA ekspresyon seviyelerinin sağ kalım (91,98,100,102), hastalısız sağ kalım (91,101) veya ilaca cevap (60,100,102) açısından ters orantılı bir ilişki içerisinde olduğu görülmüştür ve gerek RRM1 gerekse ERCC1

mRNA ekspresyonu düşük olan hastaların yüksek olanlara nazaran belirgin şekilde daha iyi bir sağ kalıma sahip oldukları gösterilmiştir (61,98).

İlgili faktör RRM2'nin de aynı zamanda ilaca verilen cevap ile ters orantılı bir ilişki içerisinde olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (101). Hem RRM1 hem de RRM2 açısından yüksek ekspresyon gösteren tümöre sahip hastalarda bunların düşük olarak bulunduğu hastalara göre belirgin ölçüde daha düşük cevap oranları saptanmış ve hastaliksız sağ kalım ile genel sağ kalım belirgin şekilde düşük bulunmuştur. (101).

KHDAK farmakogenetik çalışmalarında, RRM1 konak gen polimorfizmi ile sisplatin ve dosetaksel tedavisi alan hastaların sonuçları korelasyon göstermez iken (71) gemsitabin +/- bir platin türevi ile tedavi edilen hastalarda, RRM1 promoter konak allotipi ilaca olan cevap ile ilişkili bulunmuştur (ancak aynı ilişki tüm sağ kalım veya hastaliksız sağ kalım için geçerli değildir) (103).

Platin artı etopozid ile tedavi edilen sınırlı ve ilerlemiş KHAK hastalarında, tümörün RRM1 mRNA ekspresyonu ilaca cevap veya sağ kalım ile ilişkili bulunmamıştır (73).

Özetle, elimizdeki prelinik ve klinik veriler göstermektedir ki, tümör RRM1 ekspresyonu muhtemelen KHDAK'deki gemsitabin bazlı tedavilere direnç ile ilişkilidir ve ilerlemiş KHDAK hastaları için tedavi seçiminde tümör RRM1 ekspresyonunun bir araç olarak kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koymak için yapılan çalışmalar halen devam etmektedir. KHAK için herhangi bir sonuca varmak üzere elimizdeki veriler şu an için yetersizdir.

## **FARMAKOLOJİ**

### **Platin Analogları (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin)**

Platin analoglarının sitotoksik etkileri DNA içindeki pürin bazlarıyla birleşme sonucunda ortaya çıkar. Sarmal içi ve çapraz sarmal karşılıklı bağlanma platin kompleksin diklorit kollarının 2-OH grubu ile yer değiştirmesi ile oluşur. Bunu takiben adenin ya da guanin N-7 pozisyonundaki gibi nükleofilik bölgelerinde OH gruplarını terk eder. d(GpG) veya d(ApG) sekanslarındaki komşu bazlar arasında oluşan sarmallar arası birleştirici DNA ve RNA polimeraz aktivitesini bloke etmekte ve apoptozu artırmakta önemlidir. Birleşme, DNA sarmalının bükülmesine yol açar ve bu durum DNA tamir kompleksleri tarafından tanınan bir distorsiyondur. Mis-match tamir genleri bu birleştiricileri tanır, birleştirici



içeren sekansın çıkarılması için tetik olur ve hasarlı sarmalın NER kompleksi tarafından yeniden yapılmasını sağlar. DNA birleştiricilerinin sayısı onarım kapasitesini aştığında p53 apoptoz sürecini başlatır.

### **Gemsitabin (2' Difluorodeoksisitidin)**

Gemsitabin kimyasal olarak deoksisitidinin ikinci karbonundaki hidrojen atomlarının flor atomları ile yer değiştirmesi ile oluşan bir nükleozid analogudur.

Florurasil ve diğer primidin analogları ile olduğu gibi, gemsitabinin trifosfat analogları DNA replikasyonu sırasında sitidinin yerini alarak nükleik asitlerin yerlerini almalarını engeller. Bu şekilde yerini aldığı nükleozide tek bir nükleozid eklendiği takdirde apoptozun gerçekleşmesine yol açarak tümör büyümesini engeller.

Gemsitabinin diğer bir hedefi de ribonükleotid redüktaz enzimidir (RNR). Difosfat analog RNR'nin aktif bölgesine bağlanarak enzimi geri dönüşümsüz şekilde inhibe eder. RNR bir kez inhibe olduğu takdirde, hücre DNA replikasyonu ve tamiri için gerekli olan deoksiribonükleotidler üretmez ve hücre apoptozu indüklenir.

RNR'nin düzenleyici alt ünitesi olan ve büyük subunitini oluşturan RRM1'in gemsitabin yanıtını öngörmek için kullanılması günümüzde yaygın olarak araştırılmaktadır.

### **Taksanlar ve türevleri (paklitaksel, dosetaksel, albumin-bound-paklitaksel, cabazitaksel)**

Geçtiğimiz 10 yıl içerisinde taksanlar malign tümörlere karşı çok etkili bir grup olarak kullanıma girmiştir. Benzer yapılarına ve ortak etki mekanizmalarına karşın farmakolojik profilleri ve klinik aktivite şekilleri ile farklılık göstermektedirler. Paklitaksel Pasifik porsuk ağacı "taxus brevifolia" yapraklarından izole edilirken dosetaksel Avrupa porsuk ağacı "axus baccata" yapraklarından sentez edilmiştir. Taksanlar mikrotübül stabilizatörleridir. B- mikrotübül zincirinin iç yüzüne bağlanır ve polimerizasyon reaksiyonunun nükleasyon ve elongasyon fazlarını güçlendirerek mikrotübül toplanmasını artırır. Vinka alkaloidlerinin aksine taksanlar tubülün dimerleri ile mikrotübül polimerleri arasındaki dengeyi polimerizasyona doğru kaydırırlar. Mikrotübüllerin bu düzenli dizilimlerinin bozulması mitoz üzerinden progresyonu durdurmakla kalmaz ayrıca sinyal

yolakları değiştirerek apoptozu destekler. Ayrıca paklitaksel ve dosetakselin anjiogenez inhibitörü etkileri de gösterilmiştir.

## **EVRELERE GÖRE TEDAVİ**

Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi, KHDAK hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan üç modalitedir. Hastalığın durumuna bağlı olarak tek başlarına ya da kombine olarak kullanılabilirler. Cerrahi olarak evrelenen hastaların %20'si evre II; %15'i evre IIIA; %15'i evre IIIB ve %40'ı evre IV'tür. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları T1, N0 hastalıkta %67, T2, N0 hastalıkta %57; evre IIA'da %55, evre IIB'de %38-39; evre IIIA'da %23-25, evre IIIB'de %37 ve evre IV hastalıkta %1'dir (106).

### **Cerrahi**

Genel olarak evre I ve evre II hastalığı olan hastalar için cerrahi, kür elde etmede en iyi şanstır. Cerrahi prosedür, hastalığın yaygınlığı ve hastanın kardiyopulmoner rezervine göre belirlenir. Anatomik olarak uygunsuz ve negatif sınır elde edilebilecek rezeksiyon uygulanabilecekte akciğer koruyucu anatomik rezeksiyon (sleeve lobektomi) pnömonektomiye tercih edilmektedir. Aksi takdirde fizyolojik olarak mümkünse lobektomi veya pnömonektomi yapılabilir (107,108). Segmentektomi veya "wedge" rezeksiyon gibi akciğer koruyucu cerrahilerin ciddi ölçüde azalmış pulmoner fonksiyonu olan ve başka tür bir cerrahi adayı olmayan hastalarda yararlı olup olmadığı tartışmalıdır (108). Eğer bir torasik cerrah tarafından evre I ve II hastalar medikal açıdan inoperabl kabul edilirse, bu hastalar potansiyel olarak kalitatif tedavi almak durumundadır (108).

### **Radyoterapi**

BT veya BT/pozitron emisyon tomografisi (PET) ile modern 3-boyutlu konformal RT tekniklerine dayanan tedavi planlaması tüm hastalarda kullanılabilirdir. Akciğerler, özofagus, kalp, karaciğer, böbrek ve spinal kord doz volüm histogramları (DVH), normal dokuya toksisiteyi en aza indirmek için kullanılmalıdır. Uygun olduğu sürece, solunum tutma teknikleri (4-boyutlu BT veya solunum tutma gibi) radyoterapi planlaması ve uygulamasında kullanılmalıdır. Tedavi planlaması tedavi pozisyonunda alınan BT görüntüleri ile yapılmalıdır. Tedavi planlamasında PET/BT, atelektazisi olan olgularda gross tümör volüm (GTV) çiziminde tek başına BT'e göre daha fazla tercih edilir. Daha önce belirtildiği gibi, cerrahi evre I veya evre II hastalığı olan hastalarda kemoterapi en iyi

şansı oluşturmaktadır. Komplet olarak rezeke KHDAK olan hastalarda adjuvan kemoterapinin erken evre hastalığı olan hastalarda sağkalımı düzelttiği gösterilmiştir (111).

### **Kemoterapi Sonrası Cerrahi**

Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması (IALT), tam rezeke edilmiş evre I, II veya III KHDAK'li hastalarda sisplatin-bazlı adjuvan tedavi ile belirgin sağkalım avantajı sağlandığını göstermiştir. Çalışmaya cerrahi olarak rezeke edilmiş akciğer kanseri olan 1.867 hasta alınmış, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi veya ortanca takip süresi 56 ay olan izleme randomize edilmiştir. İzlem ile karşılaştırıldığında adjuvan kemoterapi koluna alınan hastalarda belirgin olarak yüksek sağkalım oranı (5. yılda 44.5% vs 40.4%; %95 güven aralığı 0.76 vs 0.98;  $P<.03$ ) ve hastalısız sağkalım oranı (5. yılda 39.4% vs 34.3 e 0.94;  $P<.003$ ) gözlenmiştir. IALT verileri tamamiyle rezeke KHDAK'li hastalarda tedaviden 5 yıl sonra sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin sağ kalımda düzelmeye neden olduğunu göstermektedir.

NCIC CTG JBR. 10 çalışması ve ANITA (Adjuvan Navelbin) Çalışması'nda, evre IB (T2, N0), II veya IIIA KHDAK'li 840 hasta (ortanca yaş 59 ) adjuvan vinorelbin artı sisplatin veya izlem kollarına randomize edilmiştir. Yetmiş altı aylık takip sonrası ortanca sağkalım kemoterapi grubunda 65.7 ay, izlem grubunda 43.7 ay bulunmuştur. Kemoterapi, evre I hastalıkta bir fayda sağlamasa da, tamamiyle rezeke evre II ve IIIA hastalığı olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalımda belirgin düzelme sağlamıştır. Bazı klinisyenler, çalışmaların sayısı ve kullanım miktarına dayanılarak tamamiyle rezeke erken evre KHDAK için vinorelbin/sisplatin tercih edilen rejim olarak kabul etmektedir.

4.584 hastada yapılan yeni bir meta-analiz (akciğer Adjuvan Sisplatin Değerlendirmesi) post-operatif sisplatin bazlı kemoterapinin sağkalımı 5 yılın üzerine çıkardığını göstermiştir (% 5.4'lük net fayda); ancak kemoterapi rejimleri (vinorelbin, etoposid, diğerleri) arasında bir farklılık gösterilememiştir. Fayda en çok evre II, III hastalığı olan ve iyi performans durumuna sahip hastalarda görülmüştür (113).

CALGB 9633 çalışması T2, N0, M0 evre IB akciğer kanseri olan hastalarda paklitaksel ve karboplatin değerlendirmiştir (114). Bu çalışmada 344 hasta (34-81 yaş) ortanca takip süresi 54 ay olan izlem koluna veya paklitaksel ve karboplatin koluna randomize edilmiştir. Adjuvan kemoterapi iyi tolere edilmiş ve kemoterapiye bağlı ölüm gerçekleşmemiştir. CALGB'den gelen orijinal sonuçlar evre I hastalığı olan hastalarda

paklitaksel karboplatin rejiminin sağkalımı düzelttiğini göstermiş ise de güncellenmiş sonuçlar sağ kalımda iyileşmeyi göstermemiştir (Her ne kadar alt grup analizi 4 cm. üzerindeki tümörler için fayda gösterse de). Bu nedenle karboplatin/paklitaksel rejimi sadece sisplatinini tolere edemeyen hastalar için önerilmektedir (115).

### **Kemoradyoterapi**

İnoperabl evre III hastalığı olan hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi ardışık tedaviye üstün gözükmetedir. SWOG (9504)'dan faz II bir çalışma, inoperabl evre IIIB KHDAK'ı olan 83 hastada dosetaksel ile konsolidasyonun yapıldığı eş zamanlı kemoradyoterapiyi (sisplatin/etoposid kullanılarak) değerlendirmiştir. SWOG 9504'ten gelen sonuçlar ortanca değer olarak 26 aylık sağ kalım ve % 29'luk 5-yıllık sağ kalım oranı göstermiştir (116). Ancak, sisplatin/etoposid ile eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası dosetaksel ile konsolidasyonu değerlendiren faz III bir çalışmanın sonuçları dosetaksel ile düzelmiş sağ kalım göstermemiş ve hatta artmış toksisite göstermiştir (117,118). Evre IIIA veya IIIB KHDAK'lı 203 inoperabl hastada yapılan randomize kontrollü bir çalışma indüksiyon kemoterapisini takiben sadece radyoterapi veya paklitakselin kullanıldığı kemoradyasyonu değerlendirmiştir; sağ kalım ortanca değerleri sırasıyla 14.1 ay ve 18.7 ay bulunmuştur (p=0,091) (119).

Platinli rejimler; toksisite, uygulanabilirlik, maliyet açısından farklılık göstermektedir; bu nedenle klinisyenler hastalarına göre tedaviyi kişiselleştirebilmektedir. Yeni kemoterapi rejimleri gelişmesine rağmen, ileri evre inoperabl akciğer kanserinde prognoz halen kötüdür. Diğer karboplatin bazlı tedaviler gemitabin/karboplatin, dosetaksel/karboplatindir (120); gemitabin/dosetaksel de başka bir seçenektir. Albumin bağlı paklitaksel şu hastalarda paklitaksel veya dosetaksel yerine kullanılabilir:

1) Premedikasyona rağmen, dosetaksel veya paklitaksel alırken hipersensitivite reaksiyonu geçiren hastalar

2) Standart premedikasyonun (deksametazon, H2 blokerleri, H1 blokerlerinden oluşan) kontraendike olduğu hastalar (121,122)

İleri evre akciğer kanseri tedavisinde spesifik hedefe yönelik tedaviler geliştirilmektedir. Bevasizumab vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)'nü bloke eden rekombinant bir monoklonal antikordur. Erlotinib EGFR'nin küçük bir molekül inhibitörüdür. Setuksimab EGFR'ı hedefleyen monoklonal bir antikordur.

2006 yılında, FDA rezektabl olmayan, lokal ileri, rekürren veya metastatik yassı epitel hücreli haricindeki KHDAK'li hastalarda bevasizumabı onaylamıştır. Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG), faz II-III klinik çalışmaların (ECOG 4599) sonuçlarına dayanılarak ileri evre yassı epitel hücreli haricindeki KHDAK'li seçilmiş hastalarda bevasizumabı paklitaksel karboplatin ile kombine olarak içermektedir. (123) Hastalar kemoterapi ile bevasizumabı kombine alabilmesi için şu kriterleri karşılamalıdır: Yassı epitel hücreli haricindeki KHDAK olması, hemoptizi olmaması ve tedavi edilmemiş merkezi sinir sistemi metastazının olmaması. Trombositopeni dolayısıyla da kanama riski yüksek olan herhangi bir rejim bevasizumab ile birlikte son derece dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Öncesinde en azından bir kemoterapi rejimi başarısız kaldıktan sonra lokal ileri veya metastatik KHDAK'li hastaların tedavisinde 2004 yılında FDA erlotinibe onay vermiştir. Ancak, erlotinib (kemoterapi ile birlikte veya tek başına) hiç sigara içmemiş ve bilinen aktif EGFR mutasyonu veya gen amplifikasyonu olan ileri evre veya metastatik KHDAK'i olan hastaların birinci seçim tedavisi olarak da verilebilmektedir (124). Faz III randomize bir çalışma (FLEX) ileri evre KHDAK (hastaların çoğu evre IV hastalığa sahip idi) hastalarında setuksimab ile veya setuksimabsız sisplatin/vinorelbini değerlendirmiştir (125). Setuksimab eklemek genel sağ kalımı çok az arttırmıştır (11.3' e 10.1 ay, P=0.04). Setuksimab ile tedavi kriterleri şunları içermektedir: Evre IIIB (plevral eff üzyon) / IV KHDAK olması, immünohistokimya ile EGFR ekspresyonu olması, 18 yaşından büyük olmak ve ECOG PS 0-2. Ayrıca, hastalar daha önce kemoterapi, anti-EGFR tedavisi almamalı veya beyin metastazı olmamalıdır.

## **EVRE I**

Evre I, Evre IIA ve Evre IIB (T1-2, N1) hastaların yönetiminin önemli kısmında, tümör rezektabilitesinin değerlendirilmesi kuvvetle önerilmektedir. Komorbite varlığında çapı ve tipine dayanılarak, evre I veya evre II tümörlerin bir kısmına sahip hastalar (T1-2, N1), cerrahi rezeksiyon veya mediastinal nod örnekleme için genellikle adaydırlar. Bazı durumlarda, pozitif mediastinal lenf nodları (N2) cerrahi sırasında tespit edilir; bu durumda, evreleme ve tümör rezektabilitesi için ek değerlendirme yapılmalıdır ve tedavi buna göre yeniden modifiye edilmelidir. Bu nedenle, tedavi T1-2, N2 hastalık için iki farklı yolu içermektedir: 1) Cerrahi eksplorasyon sırasında beklenmedik bir şekilde saptanan T1-2, N2 hastalık ve 2) Torakotomi öncesi doğrulanan T1-2, N2 hastalık. İkinci durumda,

başlangıç aşamasında beyin MRI ve PET/CT çekilmesi metastatik hastalığı dışlamak için önerilmektedir.

Bu durumlarda uygulanacak algoritma aşağıda tanımlanmıştır. Evre I veya II hastalarda cerrahi en iyi tedavi şansını sağlamaktadır. Kullanılan cerrahi girişim, hastanın kardiyopulmoner rezervinin yanı sıra hastalığın yaygınlık derecesine de bağlıdır. Cerrahi evreleme sırasında tam mediastinal lenfadenektomi yapılması mı yoksa lenf nodu örneği alınması mı gerektiği tartışmalıdır (126). Amerikan Cerrahi Derneği Onkoloji Grubu (American College of Surgeons Oncology Group), bu konuya yönelik olarak N0 (bölgesel lenf nodlarında gösterilebilen bir metastaz yok) veya N1 (ipsilateral peribronşiyal ve/veya hiler bölge lenf nodlarına metastaz, direkt yayılım dahil) KHDAK hastalarında pulmoner rezeksiyon sırasında mediastinal lenf nodu örneği alınmasıyla tam lenfadenektomiye karşılaştıran randomize bir çalışma (ACOSOG Z0030) yürütmektedir. Bu çalışmanın primer amacı, rezeksiyon yapılan N0 veya hiler N1 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında tam mediastinal lenf nodu disseksiyonunun mediastinal lenf nodu örneği alınmasından daha iyi genel sağ kalım sağlayıp sağlamayacağını incelemektir (127). Bugünkü bilgilerimize göre sistematik mediastinal ve hiler lenf nodu disseksiyonu veya sistematik lenf nodu örnekleme yapılmalıdır. T1, N0 hastalığı ve pozitif cerrahi sınırı (R1, R2) olan hastalarda tedavi opsiyonları şunları içermektedir 1) Rerezeksiyon; 2) kemoradyasyon veya 3) radyoterapi. Her ne kadar kemoterapi 1 veya 2. seçeneğe eklenebilirse de bu öneriyi destekleyecek veri eksikliği nedeni ile görüş ayrılıkları çoktur (128).

- T1, N0 tümörleri ve negatif cerrahi sınırları bulunan hastalarda kemoterapi önerilmez. Kötü diferansiye tümör, vasküler invazyon, ‘wedge’ rezeksiyon ve minimum sınırlar gibi yüksek riskli olanlarda adjuvan tedavi olarak kemoterapi uygulanması hastanın performansı; yaşı ve komorbid durumları gözönüne alınarak önerilebilir.
- T1, N0 hastalığı ve pozitif cerrahi sınırları bulunan hastalarda mümkünse yeniden rezeksiyon; olamıyorsa radyoterapi +/- KT yapılmalıdır.
- T2, N0 tümörleri olan hastalarda cerrahi sınırlar negatifse, tümör 4 cm’den büyük ise ve olumsuz faktörler varsa adjuvan kemoterapi yapılabilir. Sınır pozitifse

yeniden rezeksiyonla kemoterapi veya rezeksiyon yapılmadığı takdirde radyoterapi ile kemoterapi almalıdır.

## **EVRE II**

Evre II hastalıkta önerilen tedavi biçimi cerrahidir (lobektomi, "sleeve" lobektomi veya pnömonektomi). Sistemik mediastinal örnekleme veya komplet mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Pnömonektomi; primer tümör veya lenf nodlarının ana bronşu veya ana pulmoner arteri invaze ettiği veya major fissür geliştiği durumlarda yapılır.

1. Operatif girişim açısından medikal kontrendikasyon bulunmayan klinik evre II KHDAK olgularına cerrahi rezeksiyon önerilir. KHDAK olgularında mediastinal evrelemede mediastinoskopi altın standart olup standart tedavi yöntemi ise lobektomidir. Medikal olarak inoperabl olgulara eksternal RT (IMRT, konformal) +/- KT önerilmelidir.

2. Medikal olarak uygun olan hastalarda sublobar rezeksiyonlar (segmentektomi veya "WEDGE" rezeksiyon) yerine lobektomi veya daha büyük rezeksiyon önerilir.

3. Evre II KHDAK nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalara doğru patolojik evreleme için intraoperatif sistemik mediastinal lenf nodu örnekleme veya diseksiyonu önerilir.

4. Santral veya lokal ileri KHDAK olgularında komplet rezeksiyon sağlanabiliyorsa, pnömonektomi yerine "sleeve" lobektomi tercih edilmelidir.

5. N1 lenf nodu metastazı olan hastalar için komplet rezeksiyon sağlanabiliyorsa, pnömonektomi yerine lobektomi veya "sleeve" lobektomi tercih edilmelidir. Lenf nodu bronşa invaze ise ve komplet rezeksiyon sağlanabiliyorsa pnömonektomi yerine yine "sleeve" lobektomi tercih edilmelidir. 10 numara pozitifliğinde kapsül invaze ve fikse değil ise komplet rezeksiyonu sağlayacak, minimal organ kaybına yol açacak rezeksiyon yapılabilir.

Evre II'nin bir alt grubuna dahil (T1-2, N1) tümörü bulunan hastalar genellikle cerrahi rezeksiyon ve mediastinal nod haritalaması adayı olarak kabul edilirler. Bazı olgularda, cerrahide pozitif mediastinal nodlar (N2) bulunacaktır. Bu noktada evreleme ve tümör rezektabilitesi yeniden değerlendirilmeli ve tedavi uygun şekilde değiştirilmelidir. Algoritmalar T1-2, N2 hastalık için iki farklı yol izlemektedir. Bunlardan ilki cerrahi eksplorasyonda beklenmediği halde keşfedilen T1-2, N2 hastalığa yaklaşım, ikincisi ise

torakotomiden önce doğrulanan T1-2, N2 hastalıkta izlenen yol. İkincisinde metastatik hastalığı dışlamak için başlangıçta kranyal MR ve PET önerilmektedir.

Evre IIB (T3, N0) tümör alt grupları için, tedavi seçenekleri tümör yerleşimine (superior sulkus, göğüs duvarı ve proksimal hava yolu veya mediasten) göre organize edilmektedir. Her bir yerleşim için, cerrahi rezektabiliteyle ilgili bir karar verilmektedir. Superior sulkus tümörlerinde; neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi uygulanması önerilir. Ancak, mediastinal tutulumun olmadığı mediastinoskopi ile kanıtlanmalıdır. Hastalığı evre II olan hastalar için, bir faz II çalışması olan Bimodalite Akciğer Onkolojisi çalışması (Bimodality Lung Oncology Trial; BLOT), neoadjuvan kemoterapinin (paklitaksel ve karboplatin) erken evre hastalıktaki uygulanabilirliğini göstermiştir (129). Bu çalışmaya dayanarak evre IB, evre II ve evre IIIA (sadece T3, N1, M0) hastaların sadece cerrahiye veya indüksiyon kemoterapisinden sonra cerrahiye randomize edildiği gruplararası bir faz III çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma adjuvan kemoterapi çalışmalarının sonuçlarından ötürü erken sonlandırılmıştır.

ANITA çalışmasında, 840 evre I (T2, N0), II veya IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası (medyan yaş 59) adjuvan vinorelbin artı sisplatine (NP) veya gözlem grubuna (OBS) randomize edilmiştir (130). Medyan izlem dönemi 70 ayı geçmiştir. Tedaviyle NP grubundaki grade 3/4 toksisitelerin üstesinden gelinmiştir. 2/5/7 yıllık sağkalım oranları NP grubunda %68/%51/%45 ve OBS grubunda %63/%43/%37 bulunmuştur. Evre I/II/IIIA'da 5 yıllık sağ kalım adjuvan kemoterapi (NP) grubunda %62/%52/%42 ve gözlem grubunda %63/%39/%26. Adjuvan kemoterapi tamamen rezeke edilen evre II ve IIIA hastalarda 5 yıllık genel sağ kalımı anlamlı derecede uzatmış, fakat evre I'de bir yararı gözlenmemiştir.

Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması'nda (International Adjuvant Lung Cancer Trial; IALT), tamamen rezeke edilen evre I, II, III KHDAK hastalarında sisplatin bazlı adjuvan tedaviyle istatistiksel olarak anlamlı bir sağ kalım yararı sağlandığı bildirilmiştir (131). Bu çalışmaya cerrahi olarak rezeke edilen veya sisplatin bazlı adjuvan kemoterapiye ya da gözlem koluna randomize edilen ve medyan 56 ay süreyle izlenen 1.867 akciğer kanseri hastası alınmıştır. Kemoterapi alan hasta grubunda gözlem grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sağ kalım oranı (5 yılda %44.5'e karşılık %40.4; ölüm için tehlike oranı, 0.86; %95 %95 güven aralığı, 0.76 - 0.98; p<0.03) ve hastalısız



sağ kalım oranı (5 yılda %39.4'e karşılık %34.3; tehlike oranı, 0.83; %95 %95 güven aralığı, 0.74-0.94;  $p < 0.003$ ) gözlenmiştir. IALT verileri, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin tamamen rezeke edilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sağ kalımı artırdığını göstermektedir. NCIC CTG JBR.10 ve ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association, Uluslararası Adjuvan Navelbin Araştırmacıları Birliği) çalışmaları, erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde adjuvan vinorelbin artı sisplatin ile gözlemin etkinliğini karşılaştırmıştır. NCIC CTG JBR.10 çalışmasında, tamamen rezeke edilen 482 evre IB (T2, N0) veya evre II (T1, N1, or T2, N1) KHDAK hastası (ECOG PS 0 veya 1), vinorelbin artı sisplatin (242 hasta) veya gözlem (240) gruplarına randomize edilmiştir (132). Medyan yaş her iki grupta da 61 olup kemoterapi aşırı derecede toksik değildir. Adjuvan kemoterapi, genel sağ kalımı (94'e karşılık 73 ay, ölüm riski oranı 0.69,  $p = 0.04$ ) ve relapsız sağ kalımı (bir grupta ulaşılamamışken diğerinde 46.7 ay, rekürrens risk oranı 0.60;  $p < 0.001$ ) sadece gözleme kıyasla anlamlı derecede uzatmıştır. Beş yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %69 ve %54 idi ( $p = 0.03$ ).

Yukarıdaki bilgilerin ışığında, adjuvan kemoterapinin evre II hastalıkta hastalara önerilmesi gerekmektedir. Hastalar ile tedavinin yararları ve olası komplikasyonlar ayrıntılı şekilde görüşülmelidir. Tedavi kararı alınırken hastanın diğer sistemik hastalıklarının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi olası komplikasyonlar açısından önemlidir. KHDAK'nin adjuvan kemoterapisi ile ilgili klinik çalışmalara dayanarak (133), adjuvan kemoterapi için vinorelbin, vinblastin veya etoposid ile birlikte sisplatin önerilmektedir. Diğer seçenekler gemsitabin veya dosetaksel ile birlikte sisplatinini içermektedir (134). Komorbiditesi olan veya sisplatinini tolere edemeyecek hastalara paklitaksel ile birlikte karboplatin uygulanabilir (134).

T1-2, N1 tümörlerde adjuvan tedavi olarak tek başına radyoterapi uygulanması konusunda, 1998'de yayınlanan bir raporla birlikte büyük ölçüde fikir ayrılığı yaşanmaktadır (PORT Metaanalysis Trialists Group, 1998) (135). Bu çalışmada postoperatif radyoterapinin tamamen rezeke edilmiş erken evre KHDAK hastalarında zararlı olduğu ve bu hastalara rutin olarak verilmemesi gerektiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu meta-analizde çeşitli kusurlar bulunmuştur:

- Bu metaanaliz yayınlanmamış verileri içermektedir.
- Nod negatif KHDAK hastaları dahil edilmiştir (bu hastalara rutin olarak postoperatif radyoterapi uygulanmamaktadır).
- Birçok hasta homojen olmayan bir doz dağılımı veren kobalt 60 donanımıyla tedavi edilmiştir.
- Meta analize evrelemenin henüz yeterli olmadığı 1960'lı yıllarda yapılan çalışmalar alınmıştır.
- Veri analizinde postoperatif radyoterapinin zamanlamasının ayrıntıları bulunmamaktadır.

#### Adjuvan Tedavide Sonuç:

- Negatif cerrahi sınırları bulunan N1 hastalıkta kemoterapi yapılmalıdır. Olumsuz faktörler varsa (orta ve alt lob tümörlerde inkomplet rezeksiyon yapılmışsa ve 10 numara pozitif ise, yetersiz mediastinal lenf nodu diseksiyonu, ekstrakapsüler yayılım, multipl pozitif hiler nodlar ve yakın sınırlar mevcutsa) kemoterapi + RT veya eşzamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir.

- Pozitif cerrahi sınırları bulunan N1 hastalıkta, kemoterapi yeniden rezeksiyon sonrasında veya radyoterapi ile birlikte adjuvan tedavi olarak uygulanmalıdır.

- Göğüs duvarı lezyonları bulunan T3, N0 hastalarda başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi sınırlar negatifse sadece kemoterapi almalıdır; cerrahi sınırlar pozitifse kemoterapi ile yeniden rezeksiyon veya radyoterapi ile kemoterapi almalıdır.

- Proksimal hava yolundaki veya mediastendeki T3, N0 tümörlü hastalardan başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi sınırlar negatifse sadece kemoterapi almalıdır; cerrahi marjinler pozitifse yeniden rezeksiyon ve kemoterapi yönünden değerlendirilmeli veya radyoterapi ile kemoterapi almalıdır.

#### **Evre IIIA**

En önemli tartışma alanı, evre IIIA hastaların tedavisidir. Bu evreyi tedavi etmek için her üç tedavi modalitesi de (cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi) kullanılabilir. (136,137,138,39) Hasta seçiminde tedavi yanıtından çok hastanın tedaviyi ne kadar iyi

tolere edeceği önemlidir. Evre III tümörleri olduğu düşünülen ve çoğunlukla birden fazla tedavi modalitesinin (cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi) göz önüne alındığı hastalar için, multidisipliner bir değerlendirme yapılmalıdır. Evre IIIA (T3, N1) tümör alt grubu için, tedavi seçenekleri tümör yerleşimine (superior sulkus, göğüs duvarı ve proksimal hava yolu veya mediasten) göre organize edilmektedir. Her bir yerleşim için, cerrahi rezektabiliteyle ilgili karar verilmektedir. Nonrezektabl evre IIIA veya evre IIIB hastalığı bulunan hastalarda, kombine modalite tedavisi (radyoterapi artı kemoterapi) tek başına radyoterapiye üstündür. Bununla birlikte, eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi, sıralı tedaviye üstün gözükmektedir (140,141). Evre IIIA hastalığı (T3N1) ve pozitif mediastinal nodları bulunan hastalarda (T1-3, N2) tedavi, mediastinoskopi, bronkoskopi, beyin MR, kemik sintigrafisi veya PET bulgularına dayanmaktadır. Daha önce yapılmamışsa solunum fonksiyon testleri (SFT) istenmelidir. Preoperatif teşhis edilen N2 (IIIA3) tümörü olan hastanın, tanımlayıcı tedavi öncesi toraks cerrahının da içinde olduğu, multidisipliner değerlendirmeden geçmesi önerilir. Mediastinal biyopsi bulguları negatif olan hastalar cerrahi adaydır ve torakotomi sırasında ek bir rezektabilite değerlendirmesi yapılır. Rezektabl lezyonları bulunan hastalarda cerrahi sırasında mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. İnsidental saptanan (son patolojik incelemede lenf nodu pozitifliği) N2'lerde cerrahi yapılmış olması uygun bir tedavidir. İntraoperatif olarak beklenmedik bir şekilde tek istasyonda N2 saptanan hastalarda akciğerdeki tümör rezeke edilebilir ve N2 "bulky" değil ise planlanan cerrahi tedavi tamamlanmalıdır. Lezyonları rezektabl olmayan hastalar, patolojik evresine göre tedavi edilmelidir. T1-2, T3 ve nod pozitif hastalığı olan hastalarda, uzak metastazları aramak için ek olarak beyin MR ve PET önerilmektedir. N2 metastazı olanlarda uzak metastaz olmadığı zaman, hastanın primer eş zamanlı kemoradyoterapiyle tedavi edilmesi önerilmektedir. Neoadjuvan indüksiyon kemoterapisi RT ile birlikte (veya değil) T1-3, N2 hastalığı olan hastalar için diğer bir seçenektir(142) . N2 hastalığı olup küratif KT/RT sonrası cerrahi düşünülen hastalarda 4 hafta sonra SUV değerinde %75 azalma ve BT'de %50 den fazla küçülme varsa mediastinal değerlendirme yapılmadan rezeksiyon yapılabilir. Bunların dışında mediasteninin patolojik değerlendirmesi yapılmalıdır. Evre IIIA T3N1 olgularında önerilen tedavi cerrahidir. Evre IIIA ve N2 olan hastalar cerrah tarafından potansiyel olarak rezektabl şekilde değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif KT'den sonra opere edilebilir. "Bulky N2" veya rezektabl olmayan N2'nin tanımlanması zor olmakla birlikte

BT’de 2-3 cm. üzerinde lenf nodu varlığı – özellikle ektranodal ve birden fazla lenf nodu tutulumu ve/veya çok sayıda küçük pozitif lenf nodu varsa – durumunda rezektabilitenin uygun olmadığından söz edilebilir.

Neoadjuvan tedavi sonrasında cerrahi yapılmadan önce tekrar lenf nodlarının durumunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Bir kaç adet Faz II çalışmada evre III KHDAK için neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi ve ardından cerrahi uygulanması değerlendirilmiştir.(143,144) Üç Faz III çalışmada, evre III KHDAK tedavisinde neoadjuvan kemoterapiden sonra cerrahi ile tek başına cerrahi tedavi yaklaşımları karşılaştırılmıştır (145,146,147). S990 çalışması olan SWOG çalışması, erken evre KHDAK’nde preoperatif kemoterapiyi inceleyen en büyük randomize çalışmalardan biridir ve evre IB/IIA ile evre IIB/IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında (superior sulkus tümörleri hariç) tek başına cerrahiye cerrahi artı preoperatif paklitaksel ve karboplatinle (PC) karşılaştırmıştır. Progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım preoperatif kemoterapi lehinedir. Her üç çalışmada da neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda sağ kalım açısından avantaj gösterilmiştir. Daha önceki iki faz III çalışmasında az sayıda hasta varken SWOG çalışması ise, IALT çalışmasının pozitif sonuçlarından ötürü erken sonlandırılmıştır. İndüksiyon kemoterapisi-cerrahi yaklaşımının daha geniş randomize klinik çalışmalarla indüksiyon kemoterapisi-radyoterapi yaklaşımı ile karşılaştırılması gerekmektedir.

Evre IIIA ve N2 olan hastalar, cerrah tarafından potansiyel rezektabl şeklinde değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif eş zamanlı KT/RT’den sonra opere edilebilir. Bu olgularda post-operatif morbidite ve mortalite yüksektir. “North America Intergroup Trial 0139”un erken sonuçlarında kemoradyoterapi sonrası cerrahinin tek başına kemoradyoterapiden progresyonsuz sağ kalım açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık birinci kolda tedaviye bağlı ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur. Eş zamanlı KT/RT sonrası cerrahide sağ pnömonektomi yapıldığı takdirde mortalite oranı yüksektir. Bu nedenle bu tedavi seçimi lobektomi yapılabilecek hastalarda tercih edilmemelidir. Sol pnömonektomide mortalite sağdakine göre daha düşüktür. Tek istasyon N2’li hastalarda, kilo kaybı %5’in altında olanlarda ve kadınlarda sonuçlar daha iyi bulunmuştur. Buna karşılık diğer bir çalışmada (EORTC 08941) evre IIIA “bulky” N2 hastalarda tek başına kemoradyoterapi “preoperatif kemoterapi ve cerrahi” ile karşılaştırılmış ve erken sonuçlarına göre iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İndüksiyon tedavisi,

potansiyel olarak rezektabl olan evre IIIA3 N2 durumundaki hastalar için klinik araştırma dışında önerilmez.

### **Adjuvan Tedavi**

ANITA çalışmasında, 840 evre I (T2, N0), II veya IIIA küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası (medyan yaş 59) adjuvan vinorelbin artı sisplatine (NP) veya gözlem grubuna randomize edilmiştir (148). Medyan izlem süresi şu anda 70 ayı geçmiştir. Tedavi ile NP grubundaki grade 3/4 toksisitelerin üstesinden gelinmiştir. 2/5/7 yıllık sağkalım oranları sırasıyla NP grubunda %68/%51/%45 ve gözlem grubunda %63/%43/%37 bulunmuştur. Evre I/II/IIIA'da 5 yıllık sağ kalım adjuvan kemoterapi (NP) grubunda sırasıyla %62/%52/%42 ve gözlem grubunda ise %63/%39/%26 bulunmuştur. Adjuvan kemoterapi, tamamen rezeke edilmiş olan evre II ve IIIA hastalarda 5 yıllık genel sağ kalımı anlamlı derecede uzatmış fakat evre I hastalarda bu tedaviyle bir yarar gösterilememiştir.

Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması'nda (International Adjuvant Lung Cancer Trial; IALT), tamamen rezeke edilen evre I, II, III KHDAK hastalarında sisplatin bazlı adjuvan tedavinin istatistiksel olarak anlamlı bir sağ kalım yararı sağladığı bildirilmiştir(149) . Bu çalışmaya cerrahi olarak rezeke edilen, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapiye ya da gözlem koluna randomize edilen ve medyan izlem süresi 56 ay olan 1.867 akciğer kanseri hastası alınmıştır. Kemoterapi alan hasta grubunda gözlem grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sağ kalım oranı (5 yılda %44.5'e karşılık %40.4; ölüm için HR: 0.86; %95 %95 güven aralığı, 0.76 - 0.98; p<0.03) ve hastaliksız sağ kalım oranı (5 yılda %39.4'e karşılık %34.3; HR, 0.83; %95, %95 güven aralığı, 0.74 - 0.94; p<0.003) gözlenmiştir. IALT verileri, sisplatin bazlı adjuvan kemoterapinin tamamen rezeke edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sağ kalımı artırdığını göstermektedir.

Yukarıdaki bilgilerin ışığında adjuvan kemoterapinin evre III hastalara önerilmesi gerekmektedir. Hastalara tedavinin yararları ve olası komplikasyonlar ayrıntılı şekilde anlatılmalıdır. Tedavi kararı alınırken hastanın diğer sistemik hastalıklarının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi olası komplikasyonlar açısından önemlidir.

Günümüzdeki panel, KHDAK'nin adjuvan kemoterapisi ile ilgili klinik çalışmalara dayanarak, adjuvan kemoterapi olarak vinorelbin, vinblastin veya etoposid ile birlikte

sisplatini önermektedir; diğer seçenekler gemsitabin veya dosetaksel ile birlikte sisplatin kullanımını içermektedir. Komorbiditesi olan veya sisplatin tolerans edemeyecek hastalara paklitaksel ile birlikte karboplatin uygulanabilir. Rezeke evre II ve III KHKDAK'li 7.465 hastada postoperatif radyoterapi etkinliği değerlendirildiğinde, postoperatif radyoterapinin sağ kalımı N1 veya N0 hastalarda arttırmadığı ancak N2 hastalığı olanlarda arttırdığı gözlenmiştir . Buna karşılık postoperatif tümör kalıntısı bulunan olgularda RT yapılmalıdır. Mediastinal örnekleme yetersiz yapıldığında (4 lenf nodu istasyonundan az) RT önerilebilir. N1 hastalıkta 10 numaralı lenf nodunun kapsül dışı tutulumunda, 2 mm. altında temiz cerrahi sınır bulunuyorsa postoperatif RT yapılması henüz araştırma konusudur. Gruplar arası E3590 çalışmasının sonuçlarına dayanarak kombine radyoterapi ve kemoterapi kullanılması açısından ulaşılmış bir konsensus bulunmamaktadır (150). Bu çalışmada, cerrahi rezeksiyon yapılan ve sadece adjuvan radyoterapi alan ya da eş zamanlı kemoterapi ile birlikte radyoterapi uygulanan evre II ve III hastaların sağ kalım oranları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. 5 yıllık sağ kalım oranı %90'ın altında olduğu için, daha yeni kemoterapötik ajanlarla ve daha yüksek dozda radyoterapi ile sağ kalım oranlarının artabileceği düşünülmektedir.

### **Adjuvan Tedavide Sonuç**

Evre III hastalıkta teorik olarak hem lokal hem de uzak alanlarda başarısızlık olabilir. Bu nedenle, kemoterapi kullanılması, varlığı bilinen fakat tanı sırasında saptanamayan mikrometastatik hastalığı eradike edebilir. Bu kemoterapinin zamanlaması değişmektedir ve kesin bir tercih yoktur. Böyle bir kemoterapi tek başına, sıralı olarak veya radyoterapi ile eş zamanlı olarak verilebilir. Ayrıca, uygun hastalara preoperatif ya da postoperatif olarak da verilebilir.

- Göğüs duvarı lezyonları bulunan T3, N1 hastalarda, başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi sınırlar negatifse sadece kemoterapi almalıdır; cerrahi sınırlar pozitifse kemoterapi yeniden rezeksiyon sonrası verilebilir veya radyoterapi ile kemoterapi uygulanabilir.
- Proksimal hava yolunda veya mediastende T3, N1 tümörü olan hastalarda, başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler cerrahi sınırlar negatifse sadece kemoterapi almalıdır; cerrahi sınırlar pozitifse kemoterapi ile yeniden rezeksiyon veya radyoterapi ile kemoterapi almalıdır.

- Pozitif mediastinal nodları bulunan evre 3A hastalarda (T1- 3, N2), eğer neoadjuvan tedaviden sonra progresyon yoksa hastalar cerrahi ± kemoterapi ile tedavi edilmelidir (öneri 2b). Ek olarak, eğer preoperatif dönemde verilmemişse postoperatif radyoterapi verilmelidir. Alternatif olarak, eğer hastalık progrrese olmuşsa ve N2 nodların büyüklüğü rezeksiyonu engelliyorsa, hastalar radyoterapi (eğer daha önce verilmemişse) ± kemoterapi ile tedavi edilebilir.
- Pozitif sınırlı N2 hastalık (sadece cerrahi eksplorasyonda keşfedilen) kombine radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilebilir .
  - • Adjuvan eş zamanlı KT-RT uygulaması sınır negatif olan hastalarda uygulanmaz
  - Sınırları negatif olan hastalara ADJUVAN radyoterapi ve kemoterapi uygulanır (önce kemoterapi uygulanır).
- Cerrahi olarak rezekte edilmiş evre II hastalarında olduğu gibi, cerrahi yapılan evre III KHDAK hastalarında da platin bazlı (sisplatin tercih edilir) tekrarlayan adjuvan kemoterapiler uygulanabilir.

### **Evre IIIB**

Evre IIIB tümörler, her biri farklı bir yaklaşım gerektiren heterojen bir dizi tabloyla karşımıza gelirler. Bu gruplar şunlardır:

1. Nodal durumu N0-N1 olan T4 tümörler: Rezektabl tümörlerde (satellitler dışında) önerilen tedavi seçenekleri evre IIIA hastalığına benzer: Cerrahi veya indüksiyon kemoterapisi ya da eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası cerrahi yapılabilir. Plevral effüzyonu bulunmayan ve rezektabl olmayan T4, N0-1 tümörlerde eşzamanlı kemoradyoterapinin ardından konsolidasyon kemoterapisi önerilebilir. Klinik evresi IIIB (T4, N0-1) olan hastalarda, eğer ilk tedavi indüksiyon kemoterapisi veya eş zamanlı KT/RT den oluşuyorsa adjuvan tedavi seçeneği cerrahidir. Eğer sınırlar negatifse, adjuvan kemoterapi verilir. Eğer rezeksiyon sınırı pozitifse, postoperatif radyoterapi-kemoterapi (eğer RT daha önce verilmemişse) veya ardından adjuvan kemoterapi tedavi seçeneğidir.
2. Cerrahiyle iyileşme potansiyeli bulunan grup: Satellit lezyonları veya aynı taraf başka lobda tümör bulunan rezektabl T3-4, N0-1 tümörlerde, başlangıçta cerrahi

rezeksiyon ve ardından kemoterapi önerilmektedir. Hasta radyoterapi yönünden değerlendirilmelidir.

3. Kontralateral mediastinal nodlarında yayılım bulunan grup (T1-3, N3): T1-3, N3 hastalıkta (yani kontralateral nodlarda metastaz varsa) cerrahi rezeksiyon önerilmemektedir; fakat şüpheli N3 hastalığı bulunanlarda, kılavuz nodal durumun mediastinoskopi, supraklavikular lenf nodu biyopsisi, torakoskopi, iğne biyopsisi veya mediastenostomi gibi ek testlerle patolojik olarak doğrulanması gerekir. Ek olarak, solunum fonksiyon testleri, PET ve beyin MR da tedavi öncesi değerlendirmeye dahil edilmelidir. Eğer bu testlerin sonuçları negatifse, tedavi seçenekleri algoritması, uygun nodal duruma göre belirlenmelidir. Eğer bu testlerin sonuçları pozitifse eş zamanlı kemoradyoterapi ve ardından konsolidasyon kemoterapisi önerilmektedir.
4. N2-3 hastalığı bulunan ve dolayısıyla rezektabl olmadığı kabul edilen T4 tümör grubu: T4, N2-3 hastalıkta genel olarak cerrahi rezeksiyon düşünülmemektedir. İlk işlem, N3 ve N2 nodlardan biyopsi alınmasıdır. Eğer bu biyopsiler negatifse, hasta için evre IIIB (T4, N0-1) hastalıkla aynı tedavi seçenekleri düşünülebilir. Eğer kontralateral veya ipsilateral mediastinal nod pozitifse, hastanın eş zamanlı kemoradyoterapi ve ardından konsolidasyon kemoterapisi ile tedavi edilmesi gereklidir.
4. Plevral veya perikardiyal effüzyon nedeniyle evre IIIB olarak kabul edilen grup: Plevral veya perikardiyal effüzyon, T4 hastalık için bir kriterdir. Plevral effüzyonlar olguların %90-95'inde malign olmakla birlikte obstrüktif pnömoniyle, atelektaziyle, lenfatik veya venöz obstrüksiyonla ya da pulmoner emboliyle ilişkili de olabilirler. Dolayısıyla, malign bir effüzyonun torasentezle veya perikardiyosentezle patolojik olarak doğrulanması önerilmektedir. Torasentezin sonuç vermediği bazı olgularda, torakoskopi yapılabilir. Malign olmayan nedenlerin yokluğunda bir eksuda veya kanlı effüzyon varsa, sitolojik inceleme sonucu nasıl gelirse gelsin effüzyon malign kabul edilir. Eğer plevral effüzyonda malignite açısından negatif kabul edilirse, T ve N evresine göre tedavi belirlenir.



## Adjuvan Tedavide Sonuç

Rezektabl superior sulkus tümörlerinde (T3-4, N0-1) eğer lezyon ilk tedaviden sonra rezektabl duruma gelirse, rezeksiyon yapılır. Eğer ilk tedaviden sonra, lezyon rezeke edilebilir hale gelmezse, primer radyoterapi küratif doza tamamlanır ve adjuvan tedavi olarak kemoterapi uygulanır. Göğüs duvarı lezyonları bulunan T3, N0-1 hastalarda, başlangıçta cerrahiyle tedavi edilenler, cerrahi sınırlar negatifse sadece kemoterapi almalıdır; cerrahi sınırlar pozitifse kemoterapi ile yeniden rezeksiyon veya radyoterapi + kemoterapi almalıdır.

### Lokal İleri Hastalıkta Standart Tedavi Yaklaşımı:

Teknik olarak rezektabl olan T3N0-N1 ve T3N2 hastalıkta tedavide temel prensipler şu şekilde özetlenebilir:

1. T3N0-N1 tümörlü hastalar (göğüs duvarı tutulumu olanlar) cerrahi ile tedavi edilmelidirler.
2. Tam olarak rezeke edilmiş N0-N1 hastalıkta postoperatif RT önerilmez.
3. Evre IIIA ve histolojik olarak N2 tümörü olan hastalar cerrah tarafından teknik olarak rezeke edilebilir olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif KT'den sonra opere edilebilir (rezeke edilemeyecek olan N2'nin tanımı zor olmakla birlikte şu kriterlerin olması durumunda rezeke edilemeyeceğinden söz edilebilir: BT'de 2-3 cm. üzerinde lenf nodu olması – özellikle ektranodal ve birden fazla lenf nodu tutulumunda – ve/veya çok sayıda küçük histopatolojik pozitif lenf nodu varlığı).
4. Evre IIIA ve histolojik olarak N2 tümörü olan hastalar cerrah tarafından teknik olarak rezeke edilebilir olarak kabul edilir, lobektomi adayı olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa, preoperatif eş zamanlı KT/RT'den sonra opere edilebilir. Bu olgularda özellikle sağ pnömonektomi yapmak zorunda kalınırsa postoperatif morbidite ve mortalite yüksektir.
5. “Bulky N2” rezekte edilemez olarak kabul edilmelidir. Evre IIIA, “bulky” N2’li hastalarda sadece kemoradyoterapi, preoperatif kemoterapi + cerrahi ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu hastalarda standart tedavi küratif kemoradyoterapidir.

Rezeke evre II ve III KHDAK'li 7.465 hastada postoperatif radyoterapinin etkisi değerlendirilmiş, postoperatif radyoterapinin N1 veya N0 hastalarda sağ kalımı arttırmadığı; N2 hastalığı olanlarda ise sağ kalımı arttırdığı gözlenmiştir .

Tedavi için ilaç seçiminde en etkili olan, platinli rejimler seçilmelidir (tercihen sisplatin). Tedavi için hasta seçiminde ise ECOG PS 2 olan veya son 3 ayda kilo kaybı > %10 olan hastalarda kombine modalite tedavi yönünden hastanın çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Burada kanser dışında kontrol altında olmayan başka bir hastalığın varlığı da araştırılmalıdır (diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi, iskemik kalp hastalığı, akut/ kronik karaciğer hastalığı, renal fonksiyon bozukluğu gibi). KHDAK'nin adjuvan kemoterapisi ile ilgili klinik çalışmaların ışığında adjuvan kemoterapi olarak vinorelbin, vinblastin veya etoposid ile birlikte sisplatin önerilmektedir; diğer seçenekler gemitabin veya dosetaksel ile birlikte sisplatini içermektedir. Komorbiditesi olan veya sisplatini tolere edemeyecek hastalara paklitaksel ile karboplatin uygulanabilir. Kemoterapi uygulanamayacak hastalarda radikal RT yapılması açısından hasta değerlendirilmelidir. Rezeke edilemeyen tümörü olan evre III seçilmiş olgularda KT ve toraks bölgesine RT, performans durumu iyi olan hastalarda [performans durumu ECOG 0-1 ve performans durumu ECOG II olan seçilmiş hastada] uygun bir tedavidir. Eş zamanlı KT/RT uygulanabilmesi için bulunması gereken kriterler şu şekilde özetlenebilir:

1. Performans durumu ECOG 0-1 olmalı (plevral effüzyon olmamalıdır).
2. Son 3 ayda kilo kaybı < %5 olmalı.
3. Solunum fonksiyonları yeterli olmalı (örn.: PaO<sub>2</sub> > 70 mmHg).

4. Hematolojik, renal ve karaciğer fonksiyon testleri, kardiyak fonksiyonları kemoterapi alması için uygun olmalı. Rezeke edilemeyen evre III KHDAK olgularında standart tedavi eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmasıdır ve tedaviye tanıdan hemen sonra başlanmalıdır. Bu hastalarda kombine KT ve RT uygulanacaksa KT sayısı en az 2 kür olmalı, indüksiyon KT'si 2-4 kür arasında yapılmalıdır. KT'ye iyi yanıt veren olgularda toplam KT sayısı en fazla 6 kür olmalıdır. İleri evre ve rezeke edilemeyecek hastalığa sahip kişilerde histoloji önemli bir prognostik faktör değildir. P53 ve ras mutasyonları araştırma aşamasındadır. Kemoterapi, seçilmiş hasta grubunda (iyi performans skoru- ECOG 0 ve 1, belirgin kilo kaybı olmaması (<%5), uygun akciğer fonksiyonu) eş zamanlı olarak uygulanmalıdır. Eş zamanlı kemoterapi olarak tam doz sisplatin kombinasyonları tercih

edilmelidir; standart uygulama sisplatin + etopozid (1. tercih, SWOG), sisplatin+vinblastin (CALGB ve RTOG) olmalıdır. Eş zamanlı kemoradyoterapi ile toksisite daha fazla olur (myelosupresyon, özofajit, nefrotoksisite). Tam doz kemoterapi uygulanamayan hastalarda haftalık karboplatin + paklitaksel alternatif uygulama olabilir.

Eş zamanlı kemoradyoterapi sonrasında konsolidasyon kemoterapisi uygulanmasının avantajı yoktur. Ancak, N3 veya T4N2-3 hastalıkta konsolidasyon kemoterapisi yapılabilir. Genel durumu eş zamanlı tedavi için uygun olmayan hastalarda ardışık tedavi veya tek başına RT yapılır.

Rezeke edilemez hastalarda önerilen tedavi seçenekleri:

1. Rezeke edilemez evre IIIA “bulky” N2’li hastalarda standart tedavi kemoradyoterapidir.

1a. Eş zamanlı KT/RT: Birinci seçenek tedavi yöntemi olmalıdır. RT’nin tedavinin erken döneminde başlanması tercih edilmelidir. Tedavinin başlangıcında KT/RT’ye başlanamayacak hastalarda indüksiyon kemoterapisi verilerek daha sonra KT/RT şeklinde devam edilebilir. Eş zamanlı tedavi modalitesi için mutlaka üç koşul bulunmalıdır: 1) Performans durumu ECOG 0-1 olmalı; 2) Son 3 ayda %5 üstünde kilo kaybı olmamalı; 3) Solunum fonksiyonu uygun olmalı (PaO > 70 mmHg ) ve 4) organ fonksiyonları yeterli olmalı.

1b. Ardışık KT/RT: Eş zamanlı tedaviyi tolere edemeyecek olan hastalarda uygulanmalıdır. 2-3 siklus KT daha sonra torakal RT uygulanır. KT’ye yanıt veren hastalara RT sonrası KT devam edilebilir. RT öncesi ve sonrasında toplam en fazla 6 kür KT verilir.

1c. Radikal RT, KT yapılamayacak hastalarda konvansiyonel veya hızlandırılmış olarak tek başına uygulanabilir.

2. Aynı lobda satellit nodülü olan ve N0-N1 olan; karinal invazyonu olan ve N0-N1 hastalar; damar invazyonu olan ve N0-N1 hastalar öncelikle cerrahi açıdan değerlendirilmelidir.

3. Neoadjuvan KT/RT (T4N0M0, T4N1M0, rezeke edilemez evre IIIA T1-T3N2’li hastalar): Neoadjuvan tedavi sonrası operasyon için değerlendirilmesi düşünülen seçilmiş

olgularda indüksiyon tedavisi olarak KT/RT veya KT uygulanabilir. Bu olgular opere edilemezse RT dozu (küratif doz) ve KT tamamlanmalıdır.

Radyoterapinin küratif etkinliğini azaltmamak için cerrahi değerlendirmenin gecikmeden yapılması gerekir. Tercih edilen yaklaşım, başlangıçta operasyon yapılmasına karar verilen hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası progresyon olmadığı takdirde operasyonun yapılmasıdır (çünkü opere edilemediği takdirde RT'ye ara vermeden küratif RT'nin tamamlanması gerekmektedir). Mediasteni pozitif hastaların neoadjuvan tedavi sonrası mediasteninin negatif hale gelmesi başarı şansını artırır.

**Tablo 5. ECOG Performans Durumu**

<b>ECOG 0</b>	Normal
<b>ECOG 1</b>	Aktivitede önemli azalma olmadan yorgunluk/halsizlik olması
<b>ECOG 2</b>	Yorgunluk/halsizlik nedeniyle günlük aktivitelerde belirgin azalma veya uyanık günün % 50'den azında yatak istirahatinde
<b>ECOG 3</b>	Uyanık, günün % 50'den fazlasında yatak istirahatinde
<b>ECOG 4</b>	Yatağa bağımlı veya kendisine bakamayacak durumda

### **Lokal Nüks veya Uzak Metastatik Hastalık**

Nüks oranları bölgesel nüks ve uzak metastazlar olarak ayrılmaktadır. Bununla ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir. Lokalize tümör kitlesinin oluşturduğu semptomların palyasyonunda RT önerilir. Tümör boyutlarını azaltan eksternal radyoterapi ile semptomlarda hafifleme sağlanabilmektedir. KT, nüks hastalıkta objektif yanıt sağlayabilir ve sağ kalımda küçük bir artış gösterebilir. Bu hastalarda objektif yanıtta daha çok semptomatik yanıt ve subjektif semptomlarda iyileşme sağlanır. Platinli ilaçlardan daha önce yararlanan performans durumu iyi olan hastalarda 1 yıldan sonra nüks gelişmişse, yine platin içeren kemoterapi rejimleri önerilir. Kombinasyonlar, daha öncesinde kemoterapi almayan hastalarla benzer sağ kalım değerlerine sahiptir. Çeşitli bölgesel tedavi seçenekleri bölgesel nüksler için uygulanabilir. Rezektabl lokal nüksler yeniden rezeksiyonla tedavi edilebilir. Daha önce küratif cerrahi geçirmiş olgularda sistemik bir tümör bulgusu yoksa ve nüks yeri, bronşiyal kütükte, pulmoner arter kökünde ya da komşu

parankimde ise ve rezeksiyon tamamlayıcı lobektomi ile küratif anlamda gercekleŒecek ise cerrahi uygulanabilir. EndobronŒiyal obstruksiyon bulunan, özellikle durumu ileri derecede tehlike arz eden hastalar için, hava yolu obstruksiyonunu gidermek sağ kalımı ve yaŒam kalitesini arttırabilir . Tıkalı hava yolları  c farklı Œekilde tedavi edilebilir: Brakiterapi (endobronŒiyal radyoterapi), lazer tedavisi veya endobronŒiyal stent yerleŒtirilmesi. Bu modaliteler ayrı ayrı ya da birlikte kullanılabilirler. Ek olarak, fotodinamik tedavi (PDT) akciğer kanseri hastalarında endobronŒiyal obstruksiyonların palyatif debridmanı için konvansiyonel tekniklere basit ve etkili bir alternatif sunmaktadır.

Mediastinal lenf nodu nüksü eŒ zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilmelidir (eğer daha önce radyoterapi verilmemiŒe). Superior vena kava (SVC) obstruksiyonu için, radyoterapi veya stent yerleŒtirilmesi endikedir. Œiddetli hemoptizi için brakiterapi, lazer tedavisi, PDT veya embolizasyon tedavisi gibi çeŒitli tedavi seçenekleri önerilmektedir. Kanama bölgesini ortadan kaldırmak için son  are olarak cerrahi yapılabilir. Eğer bölgesel nüks tedavisinden sonra yaygın hastalığı gösteren bir kanıt kalmamıŒsa, gözlem ya da sistemik kemoterapi önerilmektedir. Evre IV hastalığı bulunan ve performans durumu iyi olan hastalar kemoterapiden, özellikle de platin bazlı rejimlerden yarar görürler(151) KHDAK'ne karŒı etkili olan bir çok ilaç mevcuttur. Bu ilaçlar arasında taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), vinorelbin, kamptotesin analogları (irinotekan, topotekan) ve gemsitabin bulunmaktadır. Bu ilaçların birçoğunun kullanıldığı kombinasyonlar, %40'ın üzerinde 1 yıllık sağ kalım oranı sağlamaktadır. Yeni kemoterapi rejimlerinin geliŒtirilmesine karŒın, ileri evre inoperabl akciğer kanserleri halen kötü bir prognoza sahiptir. Evre IV hastalıkta kemoterapi, se ilmiŒ hastalarda verilebilir. Kemoterapi, iyi performans durumu olan hastalarda (performans durumu ECOG 0-I ve bazı uygun ECOG 2 hastalarda) uygun bir tedavidir. KHDAK'nde KT seçimi platinli bir rejim (tercihen sisplatin) veya yeni jenerasyon ikili kombine rejim olmalıdır.

Kombinasyon rejimini tolere edemeyeceği d Œ n len hastalarda ( rneğin performans durumu ECOG II olan veya çok yaŒlı hastalar) yeni jenerasyon tek ajanlar tercih edilmelidir. Performans durumu ECOG II olan hastalarda veya yaŒlı hastalarda karboplatinli kombinasyon rejimleri sisplatinli rejimlere göre daha iyi tolere edilmektedir. Yeni jenerasyon rejimler arasında yaŒam kalitesi ve sağ kalım açısından fark yoktur. Eski jenerasyon rejimler: 1. Mitomisin-vinblastin-sisplatin 2. Mitomisin, ifosfamid, sisplatin. 3. Sisplatin ve etopozid. 4. Karboplatin ve etopozid. Yeni jenerasyon rejimler: 1. Platin

(sisplatin veya karboplatin) ve gemitabin 2. Platin ve dosetaksel 3. Platin ve paklitaksel 4. Platin ve vinorelbin. Yapılan bir meta analizde sispilin karboplatinden üstün bulunmuştur. Yeni jenerasyon ajan içeren platinli kombinasyonlar ile eski platinli kombinasyonları karşılaştıran başka bir meta analizde 1994 yılından beri yeni jenerasyon rejimlerle eski platinli rejimleri karşılaştıran 8 çalışmaya 3.296 hasta alınmıştır. Bir yıllık sağ kalımın değerlendirildiği analizde yeni jenerasyon rejimlerin eski rejimlere göre sağ kalım avantajı sağladığı görülmüştür (RR: 1,14; % 95 %95 güven aralığı 1,01-1,29). Bir yıllık sağ kalım açısından eski rejimlere göre % 4'lük mutlak artış saptanmıştır (p=0.04). Elde edilen yanıt oranı yeni jenerasyon rejimlerde daha yüksek bulunmuştur (RR: 1.80, % 95 %95 güven aralığı 1.51-2.15) ve yanıtta mutlak artış %13'tür. Yeni ve eski jenerasyon rejimlerde tedaviye bağlı ölüm oranlarında fark bulunmamıştır. Tüm bu veriler nedeni ile ekonomik yönden gelişmiş Batı ülkeleri yeni jenerasyon rejimleri tercih etmektedirler. Buna karşılık, ekonomik sorunların olduğu durumlarda eski rejimler halen kullanılabilir rejimler olarak kabul edilmektedir.

Evre IV hastada, KT verilecekse tedavi hastanın iyi performans durumu olduğu sırada verilmelidir. Çeşitli kemoterapi rejimlerini değerlendiren çalışmalar devam etmektedir. TAX 326 çalışmasında, dosetaksel + sispilin kombinasyonu, vinorelbin + sispilin tedavisine 2 yıllık sağ kalım (%21 - %14) ve yaşam kalitesi açısından üstünlük sağlamıştır (152). Yaşlı hasta grubunu içeren diğer bir randomize faz III çalışmada da (WJTOG 9904) dosetaksel ve vinorelbin bire bir karşılaştırılmıştır ve TAX 326 çalışmasındaki sonuçlarla uyumlu olacak şekilde dosetaksel tedavisi alan çalışma kolunun 1 yıllık sağ kalım (%58,6 - %36,7) ve hastalığa bağlı septomlardaki iyileşme açısından, vinorelbin alan çalışma koluna üstün olduğu bildirilmiştir (153). Buna karşılık şimdiye kadar yeni jenerasyon rejimler arasında herhangi bir platin bazlı rejimin diğerlerinden daha iyi olduğunu gösteren yeterli kanıt elde edilemediği kabul edilmektedir. Buna karşılık, adenokanserlerde sispilin + pemetred, sispilin + gemitabinden daha iyi sonuç vermiştir. Hastanın BT çekildikten sonra tümör yanıtı açısından ne zaman yeniden değerlendirileceği konusu tartışmalıdır. Tercih edilen, ikinci kür sonrası değerlendirmedir. İlk kürden sonra yanıt değerlendirmesi akciğer grafisi ile yapılabilir. Hastaların yaklaşık olarak %25'inde hastalık, ilk kemoterapi küründen sonra progresyon göstermektedir. Tedaviye yanıt veren veya stabil hastalığı bulunan hastalar, toplam 4-6 kür daha kemoterapi almaya devam edebilir. Her ne kadar çoğu hasta hastalık progrese olana kadar

tedavi ediliyor olsa da, bu yaklaşımın küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sağ kalımı uzattığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Kemoterapi 6 siklus verilebilir. 6 Siklustan fazla kemoterapi verilmesinin sağ kalıma katkı sağlamamakla birlikte toksisiteyi arttıracığı ve elde edilen yararın azalmasına neden olacağı öne sürülmektedir. Metastatik tümörün lokal semptomları eksternal RT'nin çeşitli doz ve fraksiyonları ile kontrol altına alınabilir. Seçilmiş uygun olgularda, hipofraksiyone RT (1-5 fraksiyon) daha az zaman ve maliyetle ve az toksisite ile uygulanabilir. Cerrahi uygulanamayacak semptomatik beyin metastazlarında RT acilen yapılmalıdır. Yaşam beklentisi uzun olan beyin metastazlarında 30 Gy (10 X 3 Gy), yaşam beklentisi kısa olan hastalarda ise 20 Gy (5 X 4 Gy) RT verilebilir. Yaşam beklentisi uzun olan hastalarda, 3 veya daha az metastaz varsa stereotaktik RT ile ek doz verilebilir. Yalnız stereotaktik RT ile beyin metastazı tedavisi ve beyin metastazlarında eş zamanlı RT + KT verilmesi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Yaygın hastalık bulunduğu takdirde hemen sistemik kemoterapi ve en iyi destek tedaviye başlanmalıdır. Lokalize semptomları bulunan uzak metastazlara, diffüz beyin metastazlarına ve semptomatik kemik metastazlarına benzer tedavi uygulanmalıdır. Ek olarak, eğer kemik metastazı hastalarında fraktür riski öngörülyorsa ortopedik stabilizasyon uygulanmalı ve bifosfonat tedavisi düşünölmelidir. Diğer soliter metastazlar için, tedavi kılavuzu daha önce açıklanan evre IV, M1 (soliter bölge) tümörlerle aynı yolu izlemeyi önermektedir. Küçük bir hasta alt grubunda, nüksten sadece pozitif balgam sitolojisine dayanarak şüphe edilecektir. Bu durumda, bronkoskopiyle, hematoporfirin floresansıyla veya otofloresansla daha ileri inceleme önerilmektedir. Eğer in situ tümör saptanırsa, tedavi seçenekleri endobronşiyal lazer ablasyonu, brakiterapi, fotodinamik tedavi ve cerrahi rezeksiyondur. Alternatif olarak, hastaya 3 ayda bir bronkoskopi tekrarı yapılabilir.

Gözlemde yeni bir akciğer primeri fark edilebilir ve bu hastalar evreleme bulgularına göre tedavi edilmelidir. Son yıllarda ilerlemiş akciğer kanseri tedavisi için hedefe yönelik spesifik tedaviler geliştirilmiştir. Bevasizumab, vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) bloke eden bir rekombinant monoklonal antikor; erlotinib ise epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) inhibitörü olan küçük bir moleküldür. Nüks ve metastatik hastalık için, performans durumu (PS) 0-2 olan ve uygunluk kriterlerini (skuamoz hücreli olmayan histolojiye sahip, hemoptizi öyküsü ve MSS metastazı olmayan ve devam eden terapötik antikoagulasyon almayan) taşıyan hastalarda ilk seçenek olarak kemoterapi ile

kombine bevasizumab tedavisi verilebilir. Bir Faz II/III çalışmada (ECOG 4599), 842 hasta paklitaksel ve karboplatinle birlikte bevasizumab (PCB) veya sadece paklitaksel ve karboplatin (PC) almak üzere 2 gruba randomize edilmiştir( 154,155). Her iki rejim de belirli toksisiteleri olmakla birlikte iyi tolere edilmiştir. PCB alan hastalarda yanıt oranı (%27'ye karşılık %10,  $p<0.0001$ ), progresyonsuz sağ kalım (6.4 aya karşılık 4,5 ay,  $p<0.0001$ ) ve medyan sağ kalım (12,5 aya karşılık 10.2 ay,  $p= 0.0075$ ) sadece PC ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha iyi olmuştur. 1 yıllık ve 2 yıllık genel sağ kalım sırasıyla %51.9'a karşılık %43.7 ve %22.1'e karşılık %16.9 oranlarıyla PCB kolu lehine bulunmuştur. Bununla birlikte, PCB alanlarda PC verilenlere kıyasla daha önemli toksisiteler gözlenmiştir (grade 4 nötrojeni: %24'e karşılık %16.4; grade 3-4. hemoraji: %4.5'a karşılık %0.7; hemoptizi: %1.9'a karşılık %0.2 ve hipertansiyon:%6.0'ya karşılık %0.7). Tedaviyle ilişkili ölümler PCB ile (9 hasta) PC'den (2 hasta) daha sık görülmüştür. PCB skuamoz olmayan hücre histolojisine sahip ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında anlamlı sağ kalım yararı sağlamıştır. Ancak, bu tedavinin maliyeti çok yüksektir ve maliyet-yarar analizlerine gereksinim vardır. Bevasizumab gemicitabin/ karboplatin ile veya grade 4 trombositopeni riski %10'un üzerinde olan herhangi bir rejimle kombine olarak kullanılmamalıdır.

İleri evre (çoğu evre IV olmakla birlikte evre IIIB veya IV) KHDAK'li 1.745 hasta ile yapılan yeni bir çalışma sisplatin artı gemicitabin ile sisplatin artı pemetrexed kullanımlarını değerlendirmiştir (156). Skuamoz dışında hücre histolojisine sahip hastalarda (adenokarsinom veya büyük hücreli) sisplatin/pemetrexed ile sağ kalımda düzelmeye izlenmiştir (adenokarsinom için 12.6 ay iken 10.9 aya düşmüştür). Skuamoz hücre histolojisine sahip hastalarda sisplatin/gemicitabin rejimi ile daha iyi sağkalım elde edilmiştir (10.8 iken 9.4 ay). Sisplatin/gemicitabin rejimi ile karşılaştırıldığında sisplatin/pemetrexed rejiminde daha az grade 3 veya 4 nötrojeni, anemi ve trombositopeni ( $P< 0,001$ ), febril nötrojeni ( $P = .002$ ) ve alopesi ( $P < .001$ ) gözlenmiştir. Tedaviye bağlı ölümler her iki rejim için benzerdir (sisplatin artı pemetrexed ile 9 hasta (1.0%); sisplatin artı gemicitabin ile 6 hasta [0.7%]). FLEX Çalışması'nda 1125 ileri evre (evre IIIB veya IV) KHDAK'li hasta sisplatin ve vinorelbin ile kombine setuksimab veya sadece vinorelbin ve sisplatin almak üzere randomize edilmiştir (157). Setuksimab ile cevap oranının arttığı görülmüştür (% 36'a karşılık % 29;  $p= 0,012$ ); progresyonsuz sağ kalımda bir farklılık saptanmamıştır. Toplam sağ kalım, setuksimab alan hastalarda belirgin olarak



daha iyi bulunmuştur (11.3'e karşılık 10.1 ay,  $P= 0,04$ ). Ancak, setuksimab alan hastalarda grade 3 veya 4 febril nötropeni oranı artmıştır (%22'e karşılık %15;  $p<0.05$ ); hastalarda aynı zamanda grade 2 akne benzeri döküntü gözlenmiştir. Tedaviye bağlı ölüm iki grup arasında benzer bulunmuştur (%3'e karşın %2). Bevasizumab veya setuksimab adayı olmayan performans durumu 0-1 olan hastalar için ileri evre hastalıkta birinci seçim tedavi olarak, platin bazlı kemoterapi rejimi önerilmiştir. Henüz herhangi bir platin bazlı tedavinin diğer birine üstünlüğü gösterilememiştir. Tedaviye yanıtı veya stabil hastalığı olan hastalar Toplam 4 veya 6 (daha sık önerilen) siklus kemoterapi almaya devam etmelidir. Yeni yapılmış bir faz III randomize çalışma ( $n=663$ ) platin bazlı kemoterapi almış fakat progresse olmamış ileri evre KHDAK'li hastalarda idame pemetrexed almış veya almamış hastalarda destek tedaviyi değerlendirmiştir. Tümör cevabı ( $P= 0,001$ ) ve progresyonsuz sağ kalım (4.3'e karşın 2.6 ay;  $p=0,00002$ ) özellikle de skuamoz dışı histolojisi olan pemetrexed alan hastalarda artmıştır. Skuamoz dışında histolojiye sahip hastalarda henüz başlangıç aşamasındaki sonuçlar pemetrexed ile toplam sağ kalımın arttığını göstermektedir (14.4'e karşın 9.4 ay,  $P=.005$ ).

829 hasta ile yapılan randomize faz III çalışmada oral topotekanın dosetakselde daha başarısız olmadığı ortaya konmuştur (158). Akciğer kanseri için kullanımda olan birçok yeni ilaç bulunmasına rağmen, ikinci seçenek kemoterapi ile bildirilen yanıt oranları genellikle %10'un altındadır. Dosetaksel, pemetrexed ve erlotinib, performans durumu (PS) 0-2 arasında olan ve ilk seçenek tedavi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren hastalarda tek ajanlı ikinci seçenek kemoterapi rejimleri olarak önerilmektedir. Erlotinib birinci seçenek olarak kullanılacaksa EGFR mutasyonuna bakılmalıdır. Erlotinib, ancak bu bulguların varlığında etkili olmaktadır; K-ras mutasyonu olanlarda etkili olmadığı kabul edilmektedir.

Evre IV hastalığın tedavisine ikinci seçenek kemoterapinin katkısı, ilk olarak, dosetaksel ve destek tedavinin (BSC) karşılaştırıldığı, Shepherd ve arkadaşları tarafından yapılmış olan faz III bir çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmada, dosetaksel tedavisi alan hastalarda daha yüksek sağ kalım (7 aya karşın 4,6 ay) ve daha iyi yaşam kalitesi elde edilmiştir. Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada (NCIC CTG çalışması), 731 hasta (evre IIIB veya IV, PS 0-3) ilk veya ikinci seçenek kemoterapinin başarısız olması üzerine erlotinib veya plasebo almak üzere iki gruba randomize edilmiştir (2:1). Medyan yaş 61.4 yıl olarak belirlenmiştir. Yanıt oranı erlotinib grubunda %8.9 ve plasebo

grubunda %1'in altında bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Erlotinible tedavi edilen hastalarda genel sağ kalım 6.7 ay iken, plaseboyla 4.7 ay saptanmıştır (HR, 0.70;  $p<0.001$ ). Progresyonsuz sağ kalım erlotinib grubunda 2.2 ay, plasebo grubunda ise 1.8 ay bulunmuştur (tehlike oranı 0.61, katmanlama kategorilerine göre düzeltilmiştir;  $p<0.001$ ). Hastaların %5'i erlotinibi toksik yan etkilerinden ötürü bırakmıştır. Bu çalışma, erlotinibin ilk veya ikinci seçenek kemoterapi başarısız olması durumunda sağ kalımı uzatabileceğini göstermektedir.

Günümüz verileri Kuzey Amerika popülasyonunda adenokarsinomların yaklaşık % 25'inde K-ras mutasyonu olduğunu göstermektedir (159,160). K-ras mutasyon prevelansı sigara içimi ile ilişkilidir. Ancak, Tsao ve arkadaşları, Kanada'da yapılan adjuvan kemoterapi çalışmasının (JBR10) gözlem kolunda ras mutasyon durumunun sağ kalım süresine belirgin etkisi olmadığını göstermiştir ( $p=0,40$ ). Bu raporda, uzmanlar her 3 ras geninin 12, 13 ve 61'inci kodonunu incelemiş ve herhangi bir mutasyon tespit edildiğinde hastaları ras mutasyonu bulunan hastalar olarak kategorize etmiştir.

K-ras mutasyon durumu, EGFR-TKİ'lerinin teröpatik etkinliği için de prediktiftir; ancak kemoteröpatik etkinliği etkilemediği gözükmektedir. Adenokarsinomun bronkioloalvelolar varyantına sahip 101 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada, hastaların % 23'ünde (18/80) K-ras kodon 12 ve 13 mutasyonları bulunmuştur. Tüm hastalar birinci seçim tek ajan erlotinib ile tedavi edilmiştir. K-ras mutasyonlu hastaların hiç birinden yanıt alınamamıştır (0/18); diğer taraftan K-ras mutasyonu olmayan 20'si yanıt vermiştir (20/62, %32). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Birinci seçim kemoterapi artı erlotinib veya kemoterapi artı plasebo ile tedavi edilen hastalarda (TRIBUTE çalışması), 51/264 ve 4/264 hastada sırasıyla K-ras kodon 12 ve 13 mutasyonları bulunmuştur. K-ras mutasyonlu hastalar, kemoterapi artı erlotinib kolunda % 8'lik (2/25) ve tek başına kemoterapi kolunda (7/30) % 23'lük yanıt oranına sahiptir. K-ras mutasyonu olmayan hastalar, kemoterapi artı erlotinib kolunda % 26'luk; tek başına kemoterapi kolunda da % 26'luk (27/103) yanıt oranına sahiptir. Bu çalışmada, kemoterapi artı erlotinib alan K-ras mutasyonlu hasta grubunda progresyona kadar geçen zaman ve toplam sağ kalım diğer gruplara göre en kısadır; bu da K-ras mutasyonlu hastalarda kemoterapiye erlotinib eklemenin kemoteröpatik etkinliği arttırmadığını aksine bu etkiyi engellemekte olduğunu göstermektedir. Kanada'dan Tsao ve arkadaşlarının yaptığı kemoterapi çalışmasında (JBR10) herhangi bir ras mutasyonu olan (K-ras'ın kodon12, 13,

ve 61, N-ras, H-ras) 88 hasta ve olmayan 333 hasta belirlenmiştir (15). Ras mutasyonu olan hastaların adjuvan ‘‘sisplatin/vinorelbin’’den fayda görmedikleri (kemoterapi kaynaklı ölüm ile gözlem karşılaştırıldığında HR 0.95, CI, 0.53-1.71;  $P=.87$ ); ras mutasyonu olmayanların ise (N=333) adjuvan tedaviden belirgin fayda gördükleri belirlenmiştir (kemoterapi kaynaklı ölüm ile gözlem karşılaştırıldığında HR 0.69, CI, 0.49-0.97;  $P=.03$ ). Ancak, hem tedavi kolu hem de ras mutasyon durumu dikkate alındığında p değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır ( $P=0.29$ ). Erlotinib performans durumu 0-2 olan hastalarda ilerlemiş olan hastalığın ikinci üçüncü seçim tedavisinde önerilmektedir; ancak performans durumu 3 olan hastalar için de önerilebilir. Hepatik hasarı olan hastalar erlotinib tedavisi sırasında yakından moniörize edilmelidir. Karaciğer fonksiyonlarında ciddi değişiklik olduğu zaman (örn. tedavi öncesinde de normalden yüksek değerler olması durumunda transaminazlarda 3 kattan fazla yükselme ve/veya Toplam bilirubinde 2 kattan fazla yükselme gözlenirse) erlotinibe ara verilmeli veya erlotinib kesilmelidir. Eğer ikinci veya üçüncü seçenek kemoterapiden sonra hastalık ilerlerse hastalar maksimum destek tedaviyi alabilir veya klinik çalışmalara katılabilirler. Performans durumu 3-4 ilerlemiş hastalığı bulunan hastalara tedavinin hangi aşamasında olursa olsun destek tedavi en iyi şekilde sağlanmalıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamında İstanbul Bilim Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı Patoloji Anabilim Dalı tarafından konmuş ileri evre 41 olgu ele alındı. Pnöminektomi ve lobektomi materyallerinde tümör ve çevre akciğer dokusu içeren bloklardan ve HB ile BB bloklarından elde edilen kesitler üzerinde immünohistokimyasal olarak (IHK) RRM1, ERCC1 ve  $\beta$  Tubulin 3 çalışıldı.

### Immünohistokimyasal çalışma prosedürü:

%10 formaldehid ile fikse edilmiş parafin bloklara gömülü dokulardan 4 $\mu$  kalınlığında kesitler pozitif işaretli lamlara alındı. Lamlar etüvde 56 °C de bir gece bekletildi. Daha sonra şalelere alınarak 2 kez 15 dakika ksilen, 3 kez 5'er dakika %96'luk alkolde bekletilerek deparafinize edildi ve distile suya alınarak yıkama sağlandı. Mikrodalga fırında pH'sı 6 olan %10'luk 1 litre sitrat tampon solusyonuna alınan lamlar, RRM1 ve ERCC1 primer antikoru için 20 dakika tutularak antijenin geri kazanımı sağlandı. Bu işlemde sonra kesitler oda ısısında 20 dakika soğumaya bırakıldı. Tekrar şalelere alınan lamlar distile sudan geçirildikten sonra kenarları kurulanıp doku sınırları pappen kalemle çizildikten sonra inkübasyon kabına dizildi. Her dokunun üzerine %3'lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) damlatılıp nemli ortamda 10 dakika beklenerek endojen peroksidaz blokajı sağlandı. Distile suda yıkandıktan sonra tamponlu fosfat (PBS) solüyonunda 5 dakika bekletildi. Silkelenerek tekrar inkübasyon kabına alınan kesitlere 1/100 oranında dilüe edilmiş RRM1 (Spring N/A) ve ERCC1 (Spring SP68) primer antikoları damlatıldı ve 1,5 saat inkübe edildi. Daha sonra lamlar, içinde PBS bulunan şalelere alındı. Silkelenerek inkübasyon kabına alınan kesitlere link-lable damlatılıp 20 dakika bekletildi. PBS'ye alındıktan sonra kesitlere straptavidin damlatılarak 20 dakika inkübasyon kabında bekletildi. Tekrar PBS' ye alınıp 1 ml distile su, 1 damla AEC tamponu, 2 damla AEC kromojen, 1 damla konsantre hidrojen peroksit damlatılarak hazırlanan solüsyon kesitlere damlatıldı. Zemin boyanmasını önlemek amacıyla kızaran örnekler distile su şalelerine alındı. Mayer hematoksilen ile 2 dakika tutularak karşı boyaları yapıldı. Musluk suyunda morartma işlemi tamamlandıktan sonra su bazlı kapama vasatı (aquesmount) ile kapatıldı.

1/200 oranında dilüe edilmiş  $\beta$  tubulin 3 primer antikoru (ABCAM, EP1331y) için etüvde 56°C'de bir gece bekletilen kesitler Leica Bond Max otomatik boyama cihazına

alınarak pH'sı 6 olan sitrat içinde 20 dakika tutuldu. Antijenin geri kazanımı sağlandıktan sonra %3'lük hidrojen peroksit ile 10 dakika yıkanıp tamponlu fosfat tampon (PBS) solüsyonunda 10 dakika bekletildikten sonra PIK3CB primer antikoru damlatıldı ve 25 dakika inkübe edildi. Sonrasında PBS ile 10 dakika, post primer ile 8 dakika, PBS ile 10 dakika, polimer ile 8 dakika, PBS ile 5 dakika, DAB kromojen ile 6 dakika, distile su ile 10 dakika, DAB enhancer ile 7 dakika, PBS ile 10 dakika, Mayer hematoksilen ile 13 dakika ve distile su ile 10 dakika muamele edilen lamalar cihazdan alındı. Şaleye alınan kesitler distile su ile yıkanıp %96'lık alkol ve ksilenden geçirildikten sonra ksilen bazlı kapama vasatı (conculmount) ile kapatıldı.

Her üç antikorun ekspresyonları skorlandı ve hastalık özellikleri, tedavi yanıtı ve prognoz arasındaki ilişki araştırıldı.

Tüm HE ve IHC boyalı kesitler histolojik grade açısından daha önceden yapılan IHC sonuçları bilinmeden kör olarak incelendi. Tüm olgularda her üç primer antikor için tümör ve var olan kesitlerde çevre akciğer dokusu ayrı ayrı değerlendirildi. ERCC1 ile çekirdek boyanması,  $\beta$  tubulin 3 ve RRM1 ile sitoplazmik boyanma elde edildi. Kontrol olarak ERCC1 için küçük hücreli dışı akciğer karsinomu dokusu,  $\beta$  tubulin 3 için mide adenokarsinomu ve RRM1 için plasenta dokusu kullanıldı.

Boyanma yoğunlukları farklı olduğu için her bir antikor için ayrı ayrı skorlama yapıldı. Semikantitatif olarak pozitif boyanan hücre yüzdesi ve boyanma yoğunluklarının çarpımı sonucu elde edilen sonuç immünreaktif skor (İRS) olarak kaydedildi.

RRM1 için skorlama: Boyanma yoğunlukları 0 (negatif), 1 (zayıf pozitif), 2 (orta yoğunlukta pozitif), 3 (kuvvetli pozitif); pozitif boyanma yüzdesi ise 0 (negatif), 1 (%1-9), 2(%10-49), 3( $\geq$  %50) olarak derecelendirildi. Elde edilen sonuçların çarpımı sonucu ulaşılan değer IRS olarak kaydedildi ve sonuç  $\geq 9$  ise pozitif (yüksek ekspresyon);  $< 9$  ise negatif (düşük ekspresyon) olarak kabul edildi. Hastalar RRM-1 skorları 9'dan yüksek ve düşük olmak üzere gruplandı (Lee J.J ve ark.Lung cancer 70(2010)205-210 ). RRM-1 skorlarının ortancası 6 idi. 6'dan büyük olanlar RRM-1 (+) olarak kabul edildi.

ERCC1 için H skoru: Boyanma yoğunlukları 0 (negatif), 1 (zayıf pozitif), 2 ( orta yoğunlukta pozitif), 3 (kuvvetli pozitif); boyanma yüzdesi 0 (negatif), %1-9 ise 0.1, %10-49 ise 0.5 ve  $> %50$  ise 1 olarak derecelendirildi. Elde edilen sonuçların çarpımı sonucu ulaşılan değerlerin toplamı H skoru olarak kaydedildi. Toplam H skoru  $> 1.0$  ise pozitif

olarak kabul edildi. 34 hastanın ERCC-1 skoru 3 olduğu için bu hastalar ERCC-1 (+), diğer 13 hastanın skoru 3'den küçük olduğu için ERCC-1 (-) kabul edildi.

$\beta$  tubulin 3 için boyanma yüzdesi ile boyanma yoğunluklarının (0 (negatif), 1 (zayıf pozitif), 2 (orta yoğunlukta pozitif), 3 (kuvvetli pozitif)) çarpımından elde edilen sonuçlar toplanarak elde edilen değer IRS olarak kaydedildi. Hastalar  $\beta$  tubulin skorları ortalaması 250'den düşük ve yüksek olacak şekilde 2 gruba ayrıldı.

Kemoterapi yanıtları, RECIST kriterlerine göre değerlendirildi (Park ve ark., 2003).

### **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistik testler "PASW for Windows version 18" programı kullanılarak yapıldı (SPSS inc., Chicago IL). Sağ kalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle çizdirildi ve Long-Rank analizi ile karşılaştırıldı. Yaşam süreleri hafta olarak ele alındı ve güven aralıkları %95 olarak belirtildi. %5'ten küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Orantılar iki yönlü ki-kare testi ve gerektiğinde Fischer exact testi ile karşılaştırıldı, %5'ten küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

### **SONUÇLAR**

Çalışmaya 47 hasta alındı. Ortanca takip süresi 52 haftadır (8-156).Ortanca sağkalım süresi 53 haftadır.(8-156 ,%95 güven aralığı 43,2-62,8 ). Ortanca yaş 64 (30-82) olup 39'ü erkek (%83), 8'si kadındı (%17). Onbeş hasta (%32) 65 yaş ve altındaydı, genç hasta grubu olarak kabul edildi. Otuz iki hasta (%68) 65 yaşın üzerindeydi, yaşlı hasta grubu olarak kabul edildi. Otuzbeş hastanın histopatolojik tanısı adenokarsinom (%74,5), 12 hastanın skuamoz hücreli karsinomdu (%25,5). 29 hastanın performans durumu 0 (%62) ,15 hastanın 1 (%32) 3 hastanın 2 (%6) idi. 32 hasta takipler sırasında ex oldu (%68). 4 hastaya (%8,5) küratif cerrahi yapılmıştı. 14 hasta sigara içmiyor, 1 hasta 6 paket-yıl sigara içmiş, 32 kişi 20 paket-yıl veya daha fazla sigara içmişti. Bu 32 hasta (%68) sigara içmiş grubu oluşturdu.

Tanı konduğunda Evre I olan 1 ve Evre II olan 2 hasta daha sonra metastaz geliştiği için çalışmaya alındı. Evre IIIA iken kemoterapi alan ve sonrasında opere olan bir hastada nüks gelişmediği için sağ kalım analizine alınmadı ancak kemoterapi yanıt istatistiklerine dahil edildi. Sonuç olarak çalışmamızda evre IIIA olan 1, evre IIIB olan 4 ve evre IV olan 39 hasta bulunmaktadır.

Bir yıllık sağ kalım oranı % 49; iki yıllık sağkalım oranı % 8,5 bulunmuştur.

**Tablo 6. Hasta özellikleri**

Hasta Özellikleri		n	(%)	
Yaş	Ortanca		64	-
	Yaş Grubu	65 yaş üstü	32	68%
		65 yaş altı	15	32%
	Aralık		30-82	-
Cinsiyet	Erkek	39	83%	
	Kadın	8	17%	
Histopatoloji	Adeno	35	74,50%	
	Squamoz	12	25,50%	
Evre	III	5	10,50%	
	IV	42	89,50%	
Met. Bölgeleri	Kemik	18	44,00%	
	Beyin	6	14,50%	
	Plevra	14	34%	
	Karaciğer	13	32%	
	İntrapulmoner	12	29%	
	Cilt	1	2,50%	
	Sürrrenal	5	12%	
Sigara	İçmiyor	14	30%	
	İçiyor	32	68%	
	Diğer (6P/Y)	1	2%	

**Tablo 7. ERCC-1 skorlarının dağılımı**

**ERCC\_skor**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
,00	3	6,4	6,4	6,4
,30	1	2,1	2,1	8,5
1,20	2	4,3	4,3	12,8
1,50	1	2,1	2,1	14,9
2,00	1	2,1	2,1	17,0
2,10	1	2,1	2,1	19,1
2,30	4	8,5	8,5	27,7
3,00	34	72,3	72,3	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

**ERCC\_grup**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
0	13	27,7	27,7	27,7
1	34	72,3	72,3	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

ERCC-1 ekspresyonu yüksek olan grupta 34 (%72); ERCC-1 ekspresyonu düşük olan grupta 13 (%28 ) hasta bulunmaktadır.



**Tablo 8. RRM-1 skorlarının dağılımı**

**RRM1\_skor**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
,00	6	12,8	12,8	12,8
1,00	3	6,4	6,4	19,1
2,00	4	8,5	8,5	27,7
3,00	1	2,1	2,1	29,8
4,00	3	6,4	6,4	36,2
6,00	11	23,4	23,4	59,6
9,00	19	40,4	40,4	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

**RRM1\_grup**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
0	28	59,6	59,6	59,6
1	19	40,4	40,4	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

RRM-1 ekspresyonu yüksek olan grupta 19 (%40); RRM-1 ekspresyonu düşük olan grupta 28 (%60) hasta bulunmaktadır.

**Tablo 9.  $\beta$ -tubulin skorlarının dağılımı**

**BTubulin\_skor**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
90,00	1	2,1	2,1	2,1
160,00	6	12,8	12,8	14,9
200,00	6	12,8	12,8	27,7
220,00	4	8,5	8,5	36,2
240,00	1	2,1	2,1	38,3
270,00	2	4,3	4,3	42,6
280,00	5	10,6	10,6	53,2
300,00	22	46,8	46,8	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

**BTubulin\_grup**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
0	18	38,3	38,3	38,3
1	29	61,7	61,7	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

$\beta$ -tubulin ekspresyonu yüksek olan grupta 29 (%62);  $\beta$ -tubulin ekspresyonu düşük olan grupta 18 (%38) hasta bulunmaktadır.

Metastazlar incelendiğinde 18 hastada kemik (%44) ,14 hastada plevra (%34), 13 hastada karaciğer (%32), 12 hastada intrapulmoner (%29), 6 hastada beyin (%14,5), 5 hastada sürrenal (%12), 1 hastada cilt (% 2,5) metastazı mevcuttu.

Üç hasta küratif radyoterapi almıştı. Radyoterapi sırasında verilen kemoterapilerin yanıtları değerlendirmeye alınmadı.

**Tablo 10. Birinci basamakta kullanılan kemoterapi protokolleri**

**KT1\_isim**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
gemsitabin	1	2,1	2,1	2,1
platin + gemsitabin	13	27,7	27,7	29,8
platin + etoposid	1	2,1	2,1	31,9
platin + taksan	31	66,0	66,0	97,9
platin + vinorelbin	1	2,1	2,1	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

31 hasta (%66) platin + taksan; 13 hasta (%28) platin + gemsitabin almıştır.

**Tablo 11. İkinci basamakta kullanılan kemoterapi protokolleri**

**KT2\_isim**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
	25	53,2	53,2	53,2
gemsitabin	1	2,1	2,1	55,3
platin + gemsitabin	7	14,9	14,9	70,2
platin + etoposid	1	2,1	2,1	72,3
pemetrexed	2	4,3	4,3	76,6
taksan	5	10,6	10,6	87,2
platin + taksan	5	10,6	10,6	97,9
vinorelbin	1	2,1	2,1	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

**Tablo 12. Kemoterapi yanıtları**

**KT1\_yanit**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
cr	4	8,5	8,5	8,5
pd	8	17,0	17,0	25,5
pr	17	36,2	36,2	61,7
sd	18	38,3	38,3	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

**KT2\_yanit**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
	25	53,2	53,2	53,2
pd	10	21,3	21,3	74,5
pr	5	10,6	10,6	85,1
sd	7	14,9	14,9	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

**KT3\_yanit**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
	38	80,9	80,9	80,9
pd	3	6,4	6,4	87,2
pr	4	8,5	8,5	95,7
sd	2	4,3	4,3	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

Birinci basamak kemoterapi alan 47 hastada yanıt oranı % 45 (4 CR + 17 PR); ikinci basamak kemoterapi alan 22 hastada yanıt oranı %23 (5 PR); üçüncü basamak kemoterapi alan 9 hastada ise yanıt oranı %44'dir (4 PR).

**Tablo 13. Kemoterapi yanıtları**

**CR\_vy**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
0	43	91,5	91,5	91,5
1	4	8,5	8,5	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

**PR\_vy**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
0	31	66,0	66,0	66,0
1	16	34,0	34,0	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

**SD\_vy**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
0	23	48,9	48,9	48,9
1	24	51,1	51,1	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

Birden fazla basamak kemoterapi yanıtları topluca değerlendirildiğinde 4 hastada tam yanıt (%8,5), 16 hastada parsiyel yanıt (% 34), 23 hastada stabil yanıt (%49) elde

edildi. Ortanca progresyonsuz sağ kalım 32 hafta (8-130) bulunmuştur. İki hastada (% 4,2) hiçbir tedaviye yanıt alınamamıştır.

**Tablo 14. Taksan Yanıt**

**Taksan\_yanit**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
	7	14,9	14,9	14,9
cr	4	8,5	8,5	23,4
pd	6	12,8	12,8	36,2
pr	13	27,7	27,7	63,8
sd	17	36,2	36,2	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

Kırk hastada taksan kullanılmış (%85) ve yanıt oranı %42,5 bulunmuştur (4 CR+13 PR).

**Tablo 15. Platin Yanıt**

**Platin\_yanit**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
	1	2,1	2,1	2,1
cr	4	8,5	8,5	10,6
pd	8	17,0	17,0	27,7
pr	13	27,7	27,7	55,3
sd	21	44,7	44,7	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

Kırkaltı hastada platin kullanılmış (%98) ve yanıt oranı % 37 (4 CR+13 PR) bulunmuştur.

**Tablo 16. Gemsitabin Yanıt**

**Gemzar\_yanit**

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Toplam Yüzde
	23	48,9	48,9	48,9
pd	8	17,0	17,0	66,0
pr	6	12,8	12,8	78,7
sd	10	21,3	21,3	100,0
Toplam	47	100,0	100,0	

24 hastada gemsitabin kullanılmış (%51); yanıt oranı % 25 (6 PR) saptanmıştır.

Dört hastada vinorelbin ile yanıt elde edilememiştir (1 PD, 3 SD). Beş hastada pemetreksed ile yanıt oranı %20 (1 PR, 1 SD, 3 PD) olarak gözlenmiştir. Dört hastada bevasizumab kullanılmış olup yanıt oranı %75 (1CR, 2 PR, 1 SD) saptanmıştır.

**Tablo 17. ERCC-1 ile ilgili sağkalım ve yanıt analizleri**

		Platin_yanit_var yok		Toplam
		0	1	
ERCC_grup 0	Sayı	9	4	13
	ERCC grup içindeki %	69,2%	30,8%	100,0%
1	Sayı	20	13	33
	ERCC grup içindeki %	60,6%	39,4%	100,0%
Toplam	Sayı	29	17	46
	ERCC grup içindeki %	63,0%	37,0%	100,0%

ERCC-1 skorları yüksek olan 33 hastanın 13'ünde platine yanıt varken (%39,5); skoru düşük olan 13 hastanın 4'ünde yanıt (% 30,8) gözlemlendi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,58$ ).

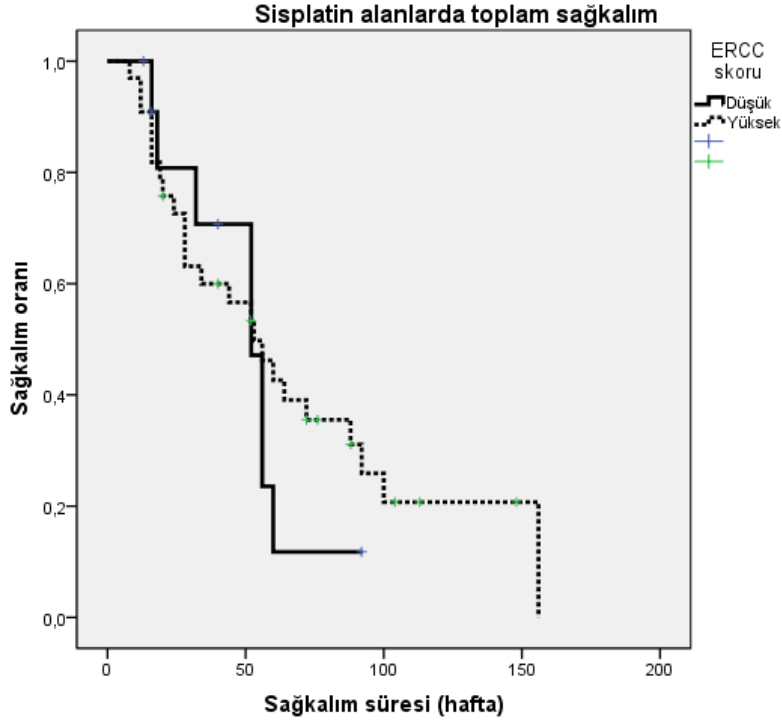
		Taxan_yanit_ var yok		Toplam
		0	1	
ERCC_grup 0	Sayı	4	6	10
	ERCC grup içindeki %	40,0%	60,0%	100,0%
1	Sayı	19	11	30
	ERCC grup içindeki %	63,3%	36,7%	100,0%
Toplam	Sayı	23	17	40
	ERCC grup içindeki %	57,5%	42,5%	100,0%

		Gemzar_yanit_ var yok		Toplam
		0	1	
ERCC_grup 0	Sayı	7	2	9
	ERCC grup içindeki %	77,8%	22,2%	100,0%
1	Sayı	11	4	15
	ERCC grup içindeki %	73,3%	26,7%	100,0%
Toplam	Sayı	18	6	24
	ERCC grup içindeki %	75,0%	25,0%	100,0%

Aynı şekilde, ERCC-1 skorları ile taksan yanıtı ve gemsitabin yanıtı arasında ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ )

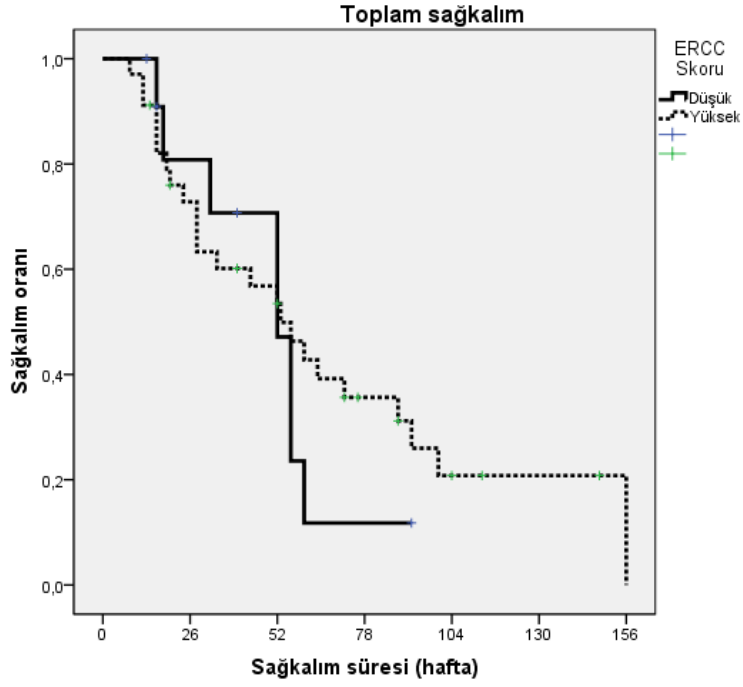


**Grafik 1**

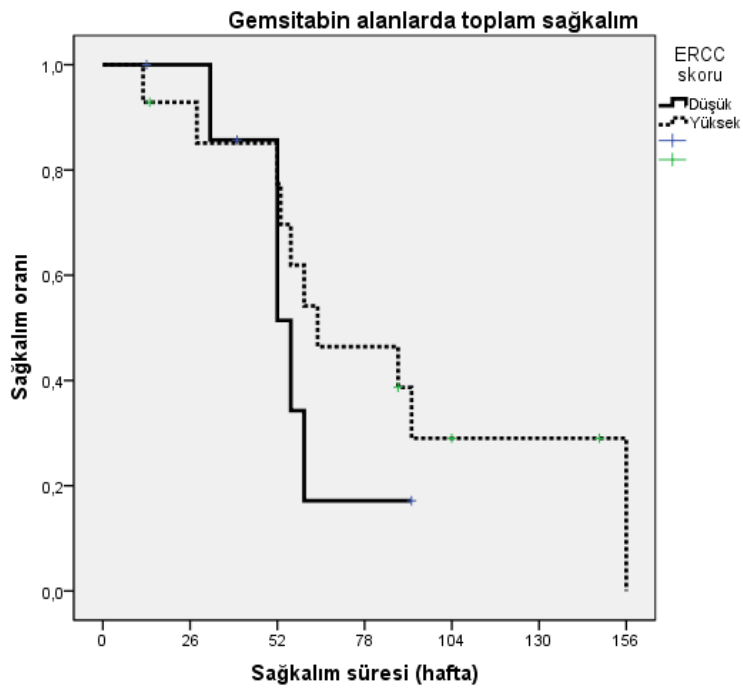


ERCC-1 düzeyi yüksek olan ve platin alan 33 hastanın ortanca sağ kalımı 53 hafta (%95 güven aralığı 33-73); ERCC-1 düzeyi düşük olan ve platin alan 13 hastanın ortanca sağ kalımı 52 hafta (%95 güven aralığı 35,5-68,5) olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,575$ ).

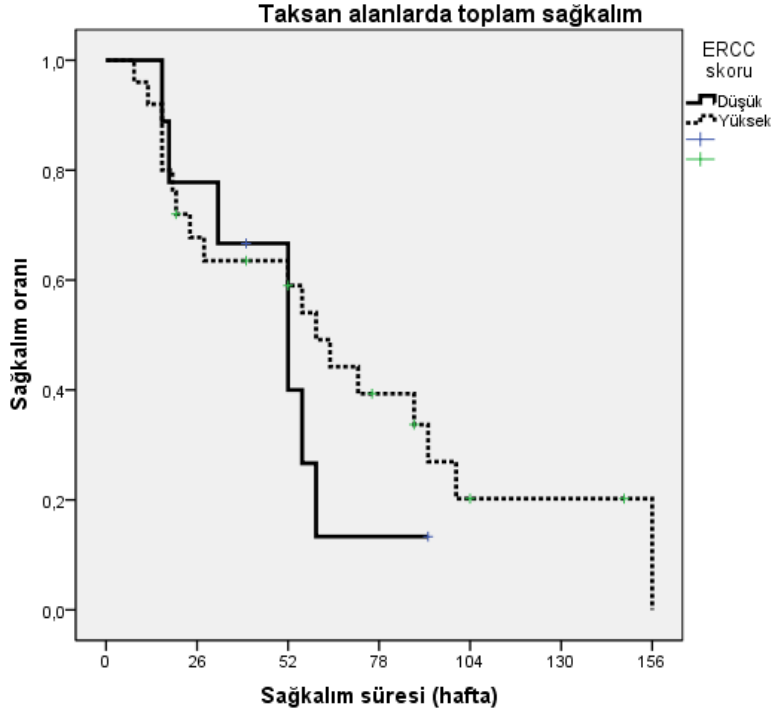
**Grafik 2**



**Grafik 3**



**Grafik 4**



Tüm hastaların sağkalımı değerlendirildiğinde, ERCC-1 skoru prognostik değildi. Sağkalım süreleri 52'ye karşılık 53 hafta,  $p=0,569$ . ERCC-1 skoru ile gemsitabin alanların sağkalımları arasında bir fark izlenmedi, 56'ya karşılık 64 hafta,  $p= 0,391$ . ERCC-1 skoru ile taksan alanların sağkalımları arasında bir fark izlenmedi, 52'ye karşılık 60 hafta,  $p= 0,405$ .

**Tablo 18. Beta Tubulin ile ilgili yanıt ve sağkalm analizleri**

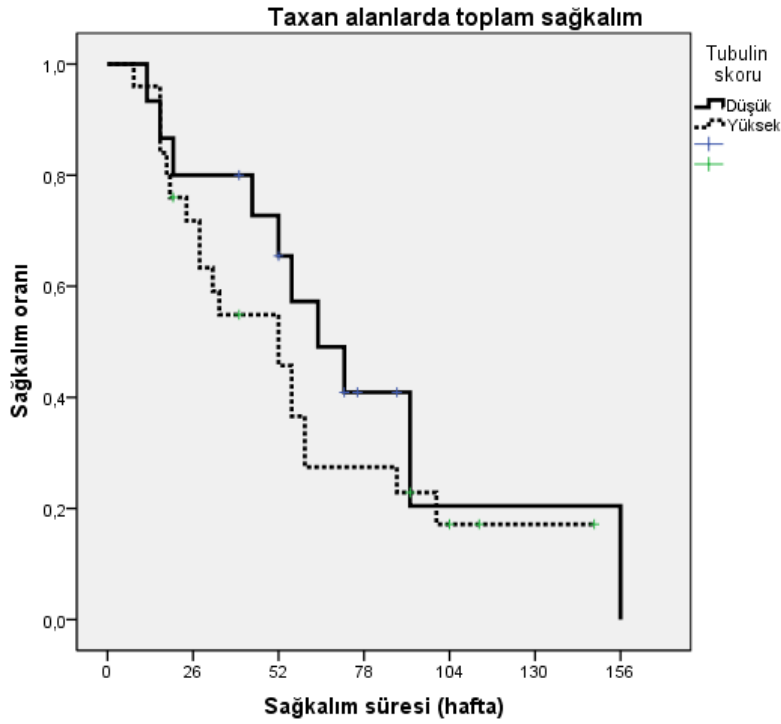
			Taxan_yanit_var yok		Toplam
			0	1	
BTubulin_grup	0	Sayı	4	11	15
		BTubulin grup içindeki %	26,7%	73,3%	100,0%
	1	Sayı	19	6	25
		BTubulin grup içindeki %	76,0%	24,0%	100,0%
Toplam		Sayı	23	17	40
		BTubulin grup içindeki %	57,5%	42,5%	100,0%

			Platin_yanit_var yok		Toplam
			0	1	
BTubulin_grup	0	Sayı	7	10	17
		BTubulin grup içindeki %	41,2%	58,8%	100,0%
	1	Sayı	22	7	29
		BTubulin grup içindeki %	75,9%	24,1%	100,0%
Toplam		Sayı	29	17	46
		BTubulin grup içindeki %	63,0%	37,0%	100,0%

			Gemzar_yanit_var yok		Toplam
			0	1	
BTubulin_grup	0	Sayı	6	2	8
		BTubulin grup içindeki %	75,0%	25,0%	100,0%
	1	Sayı	12	4	16
		BTubulin grup içindeki %	75,0%	25,0%	100,0%
Toplam		Sayı	18	6	24
		BTubulin grup içindeki %	75,0%	25,0%	100,0%

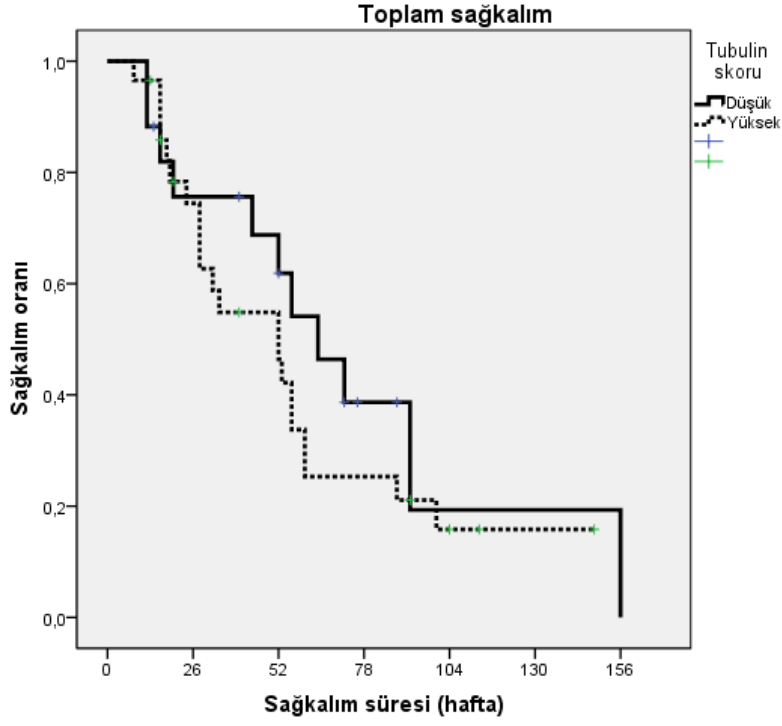
$\beta$ -tubulin skoru yüksek olan ve taksan alan 25 hastanın sadece 6'sında yanıt varken (%24);  $\beta$ -tubulin skoru düşük olup taksan alan 15 hastanın 11'inde yanıt vardı (% 73,3). Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002). Aynı şekilde,  $\beta$ -tubulin skoru ile platin yanıtı arasında da anlamlı ilişki vardı, p= 0.021.  $\beta$ -tubulin skoru ile gemsitabin yanıtı arasında bağıntı bulunamadı (p=0,681).

**Grafik 5**



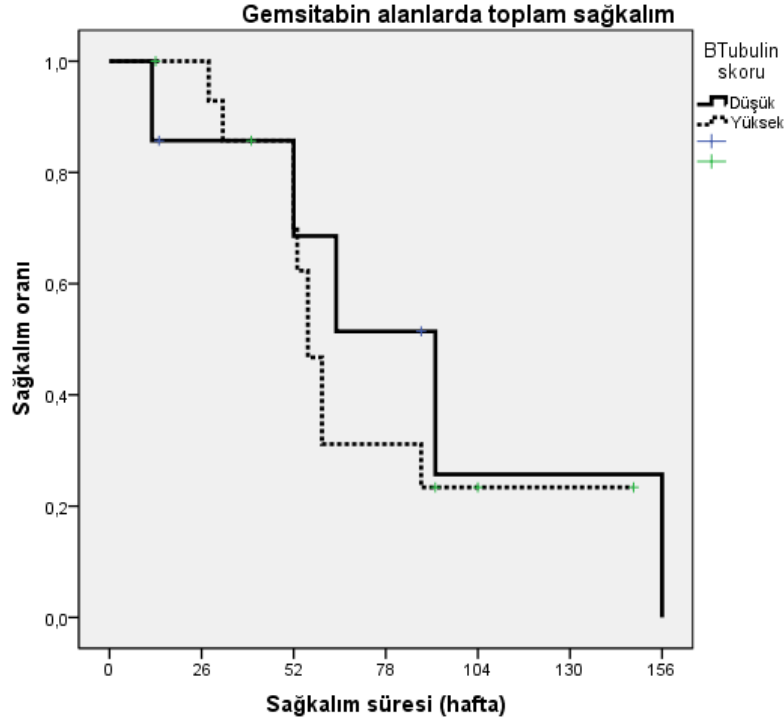
$\beta$ -tubulin skoru yüksek olan ve taksan alan 25 hastanın ortanca sağ kalımı 52 hafta (%95 güven aralığı 30,5-73,5) iken  $\beta$ -tubulin skoru düşük olan ve taksan alan 15 hastanın ortanca sağ kalımı 64 hafta (%95 güven aralığı 37,5-90,5) olarak değerlendirildi (p=0,319).

**Grafik 6**



Kemoterapi almış tüm hastalar içerisinde  $\beta$ -tubulin skoru prognostik değildi. Skor yüksek olan 29 hastanın ortanca sağ kalımı 52 hafta (%95 güven aralığı: 27,5-76,5); düşük olan 17 hastanın ortanca sağ kalımı ise 64 hafta (%95 güven aralığı: 41,5-86,5) bulundu. (p=0,379).

**Grafik 7**



$\beta$ -tubulin skoru ile gemsitabin alanların sağkalımları arasında bir fark izlenmedi, 92'ye karşılık 56 hafta,  $p= 0,600$ . Gemsitabin almış  $\beta$ -tubulin skoru düşük 8 hastanın ortanca 92 hafta yaşamıştır.

Tablo 19. RRM-1 ile ilgili yanıt ve sağkalım analizleri

		Gemzar_yanit_ var yok		Toplam
		0	1	
RRM1_grup	Sayı	12	4	16
	RRM1 grup içindeki %	75,0%	25,0%	100,0%
0	Sayı	6	2	8
	RRM1 grup içindeki %	75,0%	25,0%	100,0%
1	Sayı	6	2	8
	RRM1 grup içindeki %	75,0%	25,0%	100,0%
Toplam	Sayı	18	6	24
	RRM1 grup içindeki %	75,0%	25,0%	100,0%

RRM-1 skoru yüksek veya düşük olan hastalarda gemitabin yanıtı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,5$ ). RRM-1 skoru düşük olan 16 hastanın 4'ünde gemitabin yanıtı (+) (%25); RRM-1 skoru yüksek olan 8 hastanın 2'sinde gemitabin yanıtı (+) (%25) bulundu ( $p=1$ ).

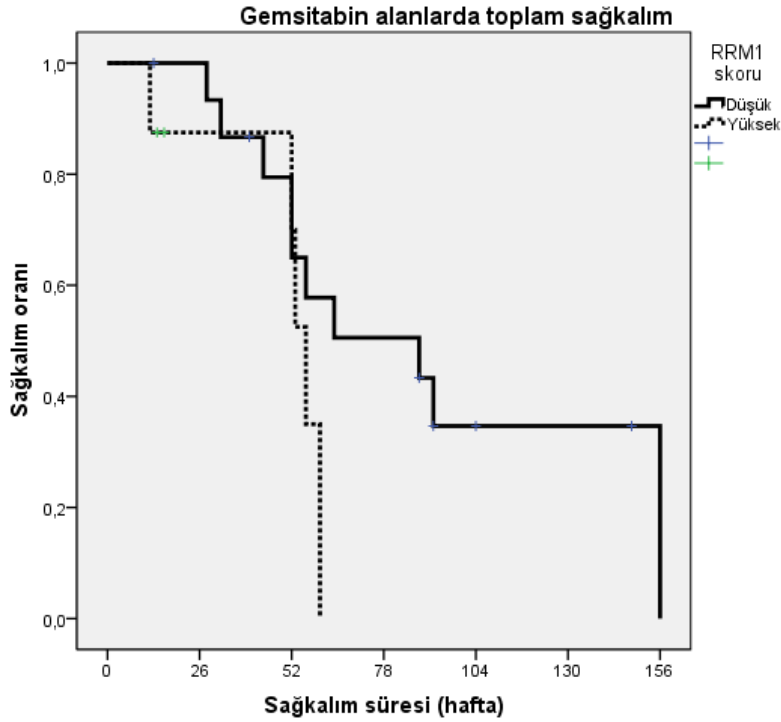
		Taxan_yanit_ var yok		Toplam
		0	1	
RRM1_grup	Sayı	12	13	25
	RRM1 grup içindeki %	48,0%	52,0%	100,0%
0	Sayı	11	4	15
	RRM1 grup içindeki %	73,3%	26,7%	100,0%
1	Sayı	11	4	15
	RRM1 grup içindeki %	73,3%	26,7%	100,0%
Toplam	Sayı	23	17	40
	RRM1 grup içindeki %	57,5%	42,5%	100,0%



		Platin_yanit_ var yok		Toplam	
		0	1		
RRM1_grup	0	Sayı	15	13	28
		RRM1 grup içindeki %	53,6%	46,4%	100,0%
	1	Sayı	14	4	18
		RRM1 grup içindeki %	77,8%	22,2%	100,0%
Toplam		Sayı	29	17	46
		RRM1 grup içindeki %	63,0%	37,0%	100,0%

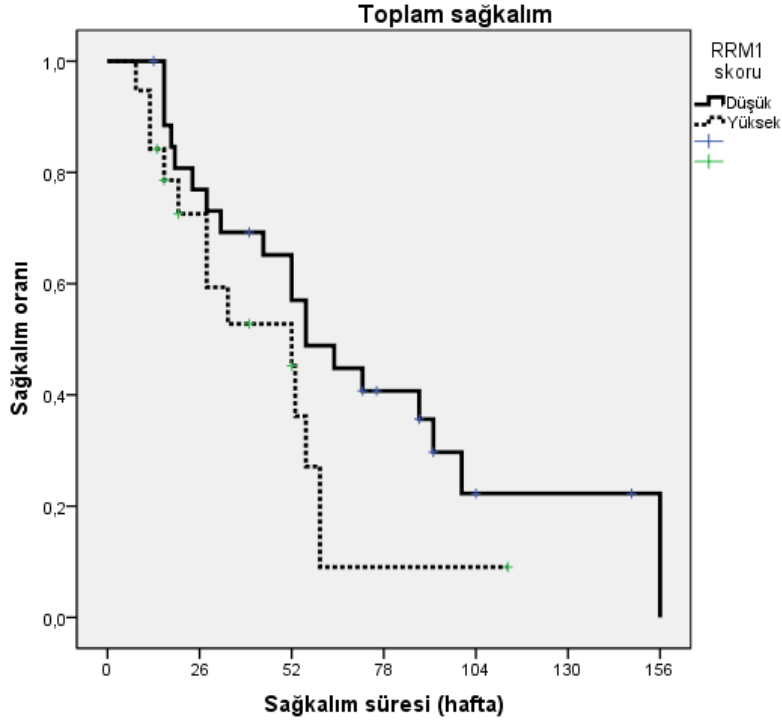
RRM-1 skorları ile taksan yanıtı ve platin yanıtı arasında ilişki bulunamadı, p değerleri sırasıyla 0,12 ve 0,097.

**Grafik 8**



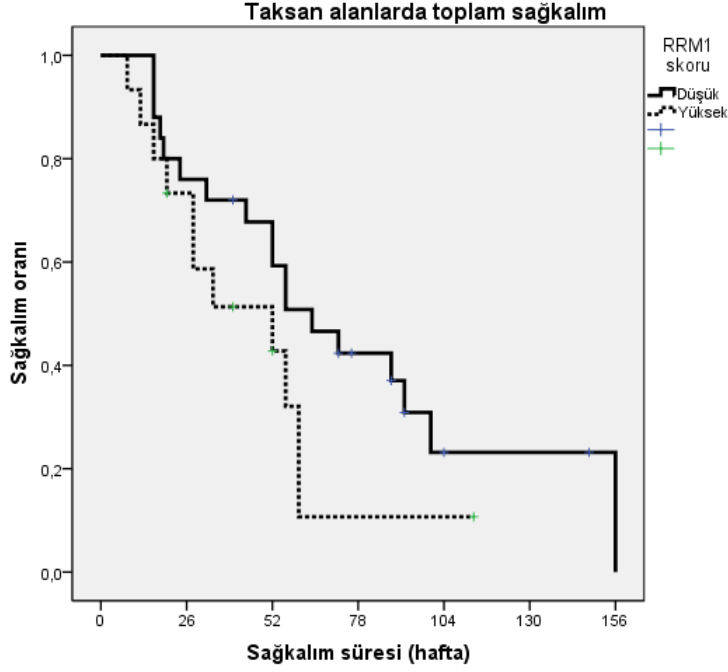
Gemsitabin alan 24 hasta değerlendirildiğinde, RRM-1 skoru yüksek olan 8 hastanın ortalama sağ kalımı 56 hafta (%95 güven aralığı: 51,5-60,5) iken; RRM-1 skoru düşük olan 16 hastanın ortalama sağ kalımı 88 hafta (%95 güven aralığı: 30,5-145,5). Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.068).

**Grafik 9**

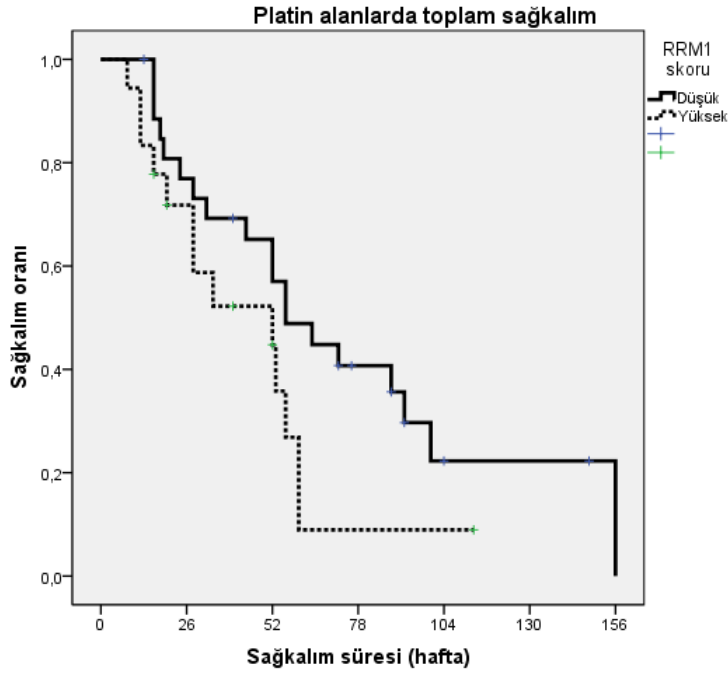


Kemoterapi alan tüm hastalar değerlendirildiğinde, RRM-1 düzeyi yüksek olan 19 hastanın ortalama sağ kalımı 52 hafta (%95 güven aralığı: 25-79), RRM-1 düzeyi düşük olan 27 hastanın ortalama sağ kalımı 56 hafta (%95 güven aralığı: 37-75), olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,098$ ).

**Grafik 10**

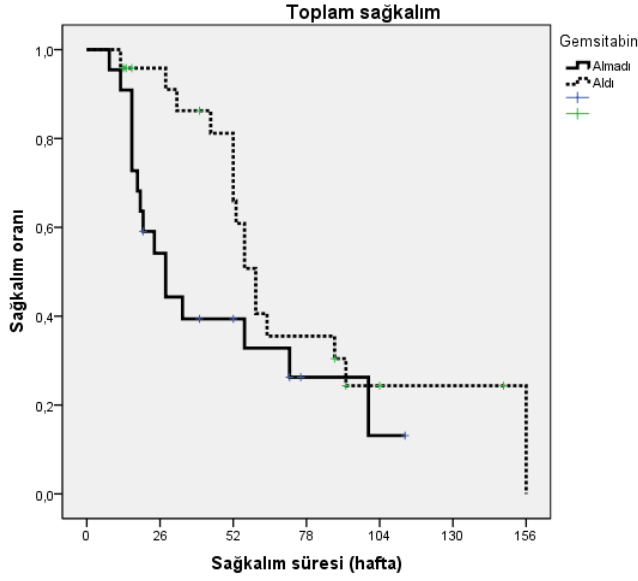


**Grafik 11**



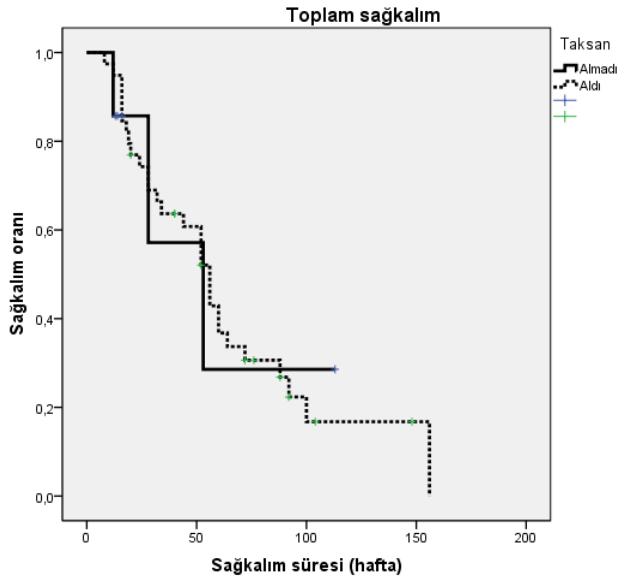
RRM-1 skoru ile taksan alanların sağkalımları arasında bir fark izlenmedi, 52'ye karşılık 64 hafta,  $p= 0,129$ . RRM-1 skoru ile platin alanların sağkalımları arasında bir fark izlenmedi, 52'ye karşılık 56 hafta,  $p= 0,095$ .

**Grafik 12:Kullanılan ilaçlara göre sağkalım**



Tüm hastalar değerlendirildiğinde, gemsitabin almış 24 hastanın ortanca sağkalımı 60 hafta (%95 %95 güven aralığı 52,5-67,5), almamış 22 hastanın ortanca sağkalımı 28 hafta (%95 %95 güven aralığı 16,5-39,5),  $p= 0,095$ .

**Grafik 13: Kullanılan ilaçlara göre sağkalım**



Tüm hastalar değerlendirildiğinde, taksan almış 39 hastanın ortanca sağkalımı 56 hafta (%95 %95 güven aralığı 45-67), almamış 7 hastanın ortanca sağkalımı 53 hafta (%95 %95 güven aralığı 12,3-93,7),  $p= 0,998$ .

**Tablo 20. BTubulin - Yaş**

		BTubulin_grup		Toplam
		0	1	
yaşlı	Sayı	6	19	25
	yaşlı grup içindeki %	24,0%	76,0%	100,0%
1	Sayı	12	10	22
	yaşlı grup içindeki %	54,5%	45,5%	100,0%
Toplam	Sayı	18	29	47
	yaşlı grup içindeki %	38,3%	61,7%	100,0%

**Tablo 21. RRM1 - Yaş**

		RRM1_grup		Toplam
		0	1	
yaşlı	Sayı	16	9	25
	yaşlı grup içindeki %	64,0%	36,0%	100,0%
1	Sayı	12	10	22
	yaşlı grup içindeki %	54,5%	45,5%	100,0%
Toplam	Sayı	28	19	47
	yaşlı grup içindeki %	59,6%	40,4%	100,0%

**Tablo 22. ERCC1 - Yaş**

		ERCC_grup		Toplam
		0	1	
yaşlı	Sayı	8	17	25
	% within yaşlı	32,0%	68,0%	100,0%
0	Sayı	5	17	22
	% within yaşlı	22,7%	77,3%	100,0%
Toplam	Sayı	13	34	47
	% within yaşlı	27,7%	72,3%	100,0%

BTubulin yüksek olanların (29) çoğu genç (19), düşük olanların (18) çoğu yaşlı (12),  $p=0,032$ . RRM-1 ile yaş, ERCC-1 ile yaş arasında bağıntı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 23. BTubulin - Sigara**

		BTubulin_grup		Toplam
		0	1	
sigara_var yok	Sayı	5	10	15
	sigara_var yok grup içindeki %	33,3%	66,7%	100,0%
1	Sayı	13	19	32
	sigara_var yok grup içindeki %	40,6%	59,4%	100,0%
Toplam	Sayı	18	29	47
	sigara_var yok grup içindeki %	38,3%	61,7%	100,0%

**Tablo 24. RRM1 - Sigara**

		RRM1_grup		Toplam
		0	1	
sigara_var 0 yok	Sayı	7	8	15
	sigara_var yok grup içindeki %	46,7%	53,3%	100,0%
1	Sayı	21	11	32
	sigara_var yok grup içindeki %	65,6%	34,4%	100,0%
Toplam	Sayı	28	19	47
	sigara_var yok grup içindeki %	59,6%	40,4%	100,0%

**Tablo 25. ERCC1 - Sigara**

		ERCC_grup		Toplam
		0	1	
sigara_var yok0	Sayı	4	11	15
	sigara_var yok grup içindeki %	26,7%	73,3%	100,0%
1	Sayı	9	23	32
	sigara_var yok grup içindeki %	28,1%	71,9%	100,0%
Toplam	Sayı	13	34	47
	sigara_var yok grup içindeki %	27,7%	72,3%	100,0%

Sigara içmekle, B tubulin,RRM-1, ERCC-1 skorları arasında bağıntı bulunamadı (p>0,05).

**Tablo 26. ERCC1 – Kemik Metastazı**

		ERCC_grup		Toplam
		0	1	
KemikMet_ 0 var yok	Sayı	3	21	24
	KemikMet_var yok grup içindeki %	12,5%	87,5%	100,0%
1	Sayı	10	13	23
	KemikMet_var yok grup içindeki %	43,5%	56,5%	100,0%
Toplam	Sayı	13	34	47
	KemikMet_var yok grup içindeki %	27,7%	72,3%	100,0%

**Tablo 27. βTubulin - Kemik Metastazı**

		BTubulin_grup		Toplam
		0	1	
KemikMet_ 0 var yok	Sayı	12	12	24
	KemikMet_var yok grup içindeki %	50,0%	50,0%	100,0%
1	Sayı	6	17	23
	KemikMet_var yok grup içindeki %	26,1%	73,9%	100,0%
Toplam	Sayı	18	29	47
	KemikMet_var yok grup içindeki %	38,3%	61,7%	100,0%



**Tablo 28. RRM1 - Kemik Metastazı**

		RRM1_grup		Toplam
		0	1	
KemikMet_0 var yok	Sayı	12	12	24
	KemikMet_var yok grup içindeki %	50,0%	50,0%	100,0%
1	Sayı	16	7	23
	KemikMet_var yok grup içindeki %	69,6%	30,4%	100,0%
Toplam	Sayı	28	19	47
	KemikMet_var yok grup içindeki %	59,6%	40,4%	100,0%

Kemik metastazı olmayanların (24), çoğunda ERCC yüksek (21), ERCC düşük olanların (13), çoğunda kemik metastazı var (10),  $p=0.018$ . BTubulin ile kemik metastazı arasında ve RRM-1 ile kemik metastazı arasında istatistiksel olarak bağıntı bulunamadı ( $p=0,092$  ve  $0,172$ ). Diğer metastazlar ve biyolojik belirteçler arasında bağıntı kurulamadı.

## TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser ölümlerinin en sık nedenidir. Yüksek mortalite kanserin hızlı yayılımına ve geç tanısına bağlıdır. KHDAK'li hastalarda en çok kabul gören sağkalım belirleyicisi tümörün evresidir. 1960'larda % 8 olan beş yıllık sağkalım süresi 1990'larda % 15'e yükselmiş olmasına rağmen, KHDAK'de mortalite yüksekliği hala önemli bir sorundur. Hastalığın sistemik özelliği nedeniyle nükslerin birçoğu uzak metastaz şeklindedir. Metastatik KHDAK'li hastalar için bugünkü hedefe yönelik olmayan standart tedavi sisplatinli, ikili kemoterapi rejimleridir. Kullanılan ajanlar sisplatin ya da karboplatin ile birlikte, dosetaksel veya paklitaksel, gemitabin, pemetrexed veya vinorelbindir. Bu tedavilere yanıtlar % 17- % 37 , ortanca sağkalım 6,7-11,3 ay ve 1 yıllık sağkalım % 31-46; 2 yıllık sağkalım % 9-21 olarak bildirilmektedir. Bu sistemik tedaviye direncin her bir tümörün moleküler karakteristiğine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

KHDAK biyolojisinin daha iyi anlaşılması, nükslerin tahmin edilmesi ve bununla birlikte yaşam kalitesi, sağkalım ve nüksler için etkili uygun tedavi seçimine olanak sağlayabilir. Tümörün klinik seyrinin moleküler düzeyde iken anlaşılması, kötü ve iyi prognozlu hastaların ayırt edilmesini sağlayabilir. KHDAK'de bir çok prognostik faktör belirlense de, bunların hiçbiri henüz tedavi seçeneğini belirlemede kullanılamamaktadır. Tedaviye değişken yanıtı olan ve ortalama sağ kalımın bir yıldan az olduğu ileri evre KHDAK'nde sonuçları iyileştirmek için hastaya özel kemoterapiye ihtiyaç vardır., Klinikte halen kullanılmakta olan TNM evrelemesi, performans durumu, kilo kaybı vs gibi klinik tesbitlerden çok, daha spesifik değişkenler esas alınarak, her hasta ayrı bir vaka olarak ele alınmalıdır. Bu nedenle tümör biyolojisine dayandırılan, daha iyi prediktif belirteçlere ihtiyaç ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmanın amacı sınıf III beta tubulin, ERCC1 ve RRM1 ekspresyonlarının prediktif biyomarker olarak rolünü araştırmaktır. Geriye dönük olarak hastaların, antineoplastik tedavilere olan cevapları ve sağkalımlarıyla bu biyolojik belirteçler arasında bağıntı olup olmadığı değerlendirilmiştir.

ERCC-1 aktivitesinin ölçümü tedavi planlaması açısından fayda sağlayabilir. Çünkü platin türevlerine direnç gelişim mekanizmalarından birisi yüksek ERCC-1 aktivitesiyle yakından ilişkilidir. NER Terapotik platin-DNA kompleksini tümör DNA'sından uzaklaştıran primer DNA tamir mekanizmalarındandır. ERCC-1 aktivite düzeyleri genel

NER verimliliğinin belirteci olarak işlev görebilir. Güncel bir çalışmada da üzerinde durulduğu gibi(49) ERCC-1 platinin oluşturduğu DNA hasarının tamirinde major bir rol oynamaktadır. Rezekte KHDAK vakalarının değerlendirildiği iki seride (50,51) yüksek NER aktivitesi ve ERCC-1 ekspresyonu platin direnciyle ilişki göstermiştir. Onbeş KHDAK hücre dizilerinden oluşan bir diğer seride ise ERCC-1 ekspresyonu ile platin veya gemsitabin duyarlılığında bir korelasyon gözlenmemiştir. Bazı çalışmalarda ERCC-1 ekspresyonu tedaviye cevap (58,63,64) hastaliksız sağ kalım (63) veya genel sağ kalım (58,62) ile korelasyon göstermemiştir. Ancak diğer bazı çalışmalarda ERCC-1 negatif tümörler belirgin şekilde yüksek cevap oranına sahip bulunmuş(58) veya daha iyi cevap verme eğilimi göstermiştir. Yine bazı çalışmalarda tümörlerinde düşük ERCC-1 ekspresyonu olan hastaların yüksek olanlara göre daha uzun hastaliksız sağ kalım(56) ve/veya genel sağ kalıma sahip oldukları bildirilmiştir. (55,56,59,61,63) ERCC-1 negatif olan hastalar platin bazlı adjuvan kemoterapiden ERCC-1 pozitif olanlara göre daha iyi bir sağ kalım sağlamaktadır (59). Yüksek ERCC-1 ekspresyonu olan ileri evre KHDAK hastalarına dosetaksel –sisplatin yerine dosetaksel-gemsitabin tedavisi verildiğinde tedavi cevaplarında belirgin artış olduğu görülmüştür (104). Platin bazlı rejimlerle tedavi edilen ileri evre KHDAK hastalarında yapılan bazı analizlerde genetik polimorfizm tedavi sonuçları ile bağımsız bir ilişki içinde bulunmazken (65,66,67,68 ) diğer bazı çalışmalarda ERCC-1 C118T genotipinin cevap (69) ve sağ kalım (66,70,71) ile belirgin bir ilişki gösterdiği ortaya konmuştur. Diğer bazı çalışmalarda da ERCC-1 C8092A genotipi sağ kalımla belirli bir bağlantı içerisindedir(67,72)

Özetle tüm çalışmalar bu görüşe katılmamakla birlikte veriler KHDAK nin platin bazlı kemoterapiye direncinde ERCC-1 in muhtemel bir rolü olduğunu desteklemektedir. ERCC-1 negatif KHDAK tedavisiz kaldığında prognostik açıdan daha kötü olmakla birlikte platin bazlı kemoterapiye daha iyi yanıt alınacağını gösterir.

Çalışmamızda ERCC-1 ekspresyonu yüksek olan 34 hasta (%72), düşük olan 13 (%28 ) hasta bulunmaktadır. ERCC-1 eşik değeri 3 olarak alınarak 3'ün üstü pozitif , 3'ün altı negatif olarak kabul edilmiştir. Teknik yetersizliğimizden dolayı pozitif ve negatif kontrol grupları ile çalışma gerçekleştirilememiştir. Zaten çalışmamız sonunda ERCC-1 yüksekliği ile uyumlu bir sonuç saptanmamıştır Çalışmamızda 46 hastada sisplatin kullanılmış (%98) ve yanıt oranı (%37) bulunmuştur. (4 CR,13 PR) ERCC-1 skorları yüksek olan 33 hastanın 13 ünde sisplatine yanıt varken (%39,5) skoru düşük olan 13

hastanın 4 ünde yanıt gözlemlendi(%30,8) aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Aynı şekilde ERCC-1 skorlarıyla taksan yanıtı ve gemisitabin yanıtı arasında ilişki bulunamadı. ( $p>0,05$ )

ERCC-1 düzeyi yüksek olan ve platin alan 33 hastanın sağ kalımı 53 hafta (%95 güven aralığı 33-73 ) ERCC-1 düzeyi düşük olan ve platin alan 13 hastanın ortanca sağ kalımı 52 hafta (%95 güven aralığı 35,5-68,5) olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tüm hastaların sağ kalımları değerlendirildiğinde ERCC-1 skoru prognostik değildi. Sağ kalım süreleri 52 haftaya karşılık 53 hafta bulundu ( $p=0,569$ ). ERCC-1 skoru ile gemisitabin ve taksan alanların sağ kalımları arasında da bir fark izlenmedi. Sadece 1 hasta cisplatin almadığı için, bundan sonra yazıda geçen “cisplatin alan hastalar” ve “tüm hastalar” ifadeleri kullanıldığında aynı istatistiksel sonuçların anlaşılması gerekir.

Literatürde ERCC-1 düşüklüğünün kemoterapiye iyi yanıtı desteklediği, ERCC-1 yüksekliğinin de tedaviden bağımsız iyi prognozu gösterdiği yönünde çokça çalışma olmasına rağmen karşıt yönde sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamız ERCC-1 in literatürdeki prognostik ve prediktif olduğu yönündeki çalışmalarla uyumlu değildir.

Genetik polimorfizmin tedavi yanıtı ve prognoz açısından önemini belirten çalışmalar göz önüne alındığında ERCC-1 ekspresyonuyla birlikte genetik polimorfizm çalışmalarının yapılması gerekliliği görüşüyoruz. Özellikle bizim hasta popülasyonumuzda ERCC-1 yüksekliğinin literatürdeki oranlardan çok daha fazla olduğu düşünülürse bu gerekliliğin önemi net olarak ortaya çıkmaktadır.

Çalışma hedefimizin dışındaki istatistiklerde kemik metastazı olmayanların ( $n=24$ ) çoğunda ERCC-1 düzeyi yüksek ERCC-1 düzeyi düşük olanların ( $n=13$ ) çoğunda kemik metastazı vardır ( $n=10$ ) ( $p=0,018$ ) ERCC-1 düşüklüğünün kemik metastazını öngörmedeki faydası daha büyük hasta sayılı çalışmalarla desteklenmelidir.

RRM-1 gemisitabinin tedavilerinin sonucunu belirleyen ana hedefdir. Ribonükleotid redüktazın düzenleyici bir alt ünitesini kodlar. Ribonükleotid redüktaz hücre büyümesi ve DNA tamirinde önemli bir yere sahiptir. Tüm akciğer kanseri hücre serileri ile olan çalışmalar arasında herhangi bir ilişki bulunmamakla birlikte (52) diğer çalışmalarda RRM-1 gen polimorfizmleri(94) gen amplifikasyonu (95) ve mRNA aşırı ekspresyonu

(60,96) ile gemitabine dirençli KHDAK li hücre serileri korelasyon göstermektedir. RRM-1 aşırı ekspresyonu aynı zamanda KHDAK hücre serilerinde platin türevlerine karşı dirençle ilişkili bulunmuştur(60). Bir çalışmada gemitabin ile tedavi edilen hastaların sağ kalımları ile RRM-1 ekspresyonu arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı belirtilmekteyken (98) diğer bir dizi çalışma ise RRM-1 ekspresyonu ile gemitabin etkinliği arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür. Örneğin tek başına gemitabin (61) veya platin (60,91,98,100) dosetaksel(101) ya da pemetrekset(102) ajanlarından biri ile kombine edilerek tedavi edilen KHDAK hastalarında RRM-1 ekspresyon seviyelerinin sağ kalım (91,98,100,102) hastalısız sağ kalım (91,101) ve ya yanıt açısından (60,100,102) ters orantılı olduğu görülmüştür. RRM-1 ekspresyonu düşük hastaların belirgin şekilde daha iyi bir sağ kalıma sahip oldukları gösterilmiştir(61,98).

Özetle elimizdeki prelinik ve klinik veriler göstermektedir ki RRM-1 ekspresyonu muhtemelen KHDAK indeki gemitabin içeren tedavilere direnç ile ilişkilidir.

RRM-1 ekspresyonu yüksek olan grupta 19(%40), RRM-1 ekspresyonu düşük olan grupta 28 (%60) hasta bulunmaktadır.

24 hastada gemitabin kullanılmış (%51) yanıt oranı %25 (6PR )saptanmıştır.

RRM-1 skoru düşük olan 16 hastanın 4 ünde gemitabin yanıtı vardı.(%25) RRM-1 skoru yüksek olan 8 hastanın 2 sinde gemitabin yanıtı vardı (%25), istatistiksel olarak fark bulunamadı (p=1).

RRM-1 skorları ile taksan ve platin yanıtı arasında da ilişki bulunamadı. P değerleri sırasıyla 0,12 ve 0,097 .

Gemitabin alan 24 hasta değerlendirildiğinde RRM-1 skoru yüksek olan 8 hastanın ortanca sağ kalımı 56 hafta (%95 güven aralığı= 51,5-60,5) iken RRM-1 skoru düşük olan 16 hastanın ortanca sağ kalımı 88 hafta (%95 güven aralığı= 30,5-145,5) aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,068).

Kemoterapi alan tüm hastalar değerlendirildiğinde, RRM-1 düzeyi yüksek olan 19 hastanın ortanca sağ kalımı 52 hafta (%95 güven aralığı 25-79), RRM-1 düzeyi düşük olan 28 hastanın ortanca sağ kalımı 56 hafta (%95 güven aralığı 37-75) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( p=0,098).

RRM-1 skoru ile taksan alanların sağ kalımları arasında bir fark izlenmedi, 52 ye karşılık 64 hafta (  $p=0,129$ ). RRM-1 skoru ile platin alanların sağ kalımları arasında bir fark izlenmedi, 52 ye karşı 56 hafta ( $p=0,095$ )

Çalışmamızdaki ileri evre akciğer kanserli 47 hastanın 15'inin hala sağ olması sebebiyle, takipler devam edip başka hastalar öldükçe, veya hasta sayısı biraz daha fazla olmasıyla 0,10'dan düşük p değerlerinin 0,05'den de düşük olacağı beklenebilir. Dolayısıyla her ne kadar şu anda istatistiksel anlam çıkmamış olsa da, Kaplan – Meier grafikleri de dikkatle incelendiğinde RRM-1 skorunun düşük olduğu tüm hastalarımızın, özellikle de gemsitabin alanların sağkalımlarının daha uzun olduğunu düşünmekteyiz.

Tubulinler taksan ve vinka grubu ilaçlar için hedef teşkil etmektedirler. Taksanlar primer olarak tubulini hedef alan mikrotubulu stabilize ederek işlev gören ajanlardır. Taksanlara direnç kazanmış KHDAK hücre serilerinde beta tubulin ekspresyonu belirgin şekilde artış göstermektedir (75,76). KHDAK tedavisinde taksan kullanımı beta tubulin ekspresyonunu azaltmış ve sadece taksanlara değil sisplatin etoposide ve doksorubisine karşı duyarlılık artmıştır. Yüksek derecede beta tubulin ekspresyonu olup sadece cerrahi ile tedavi edilmiş olan KHDAK hastalarında daha kötü hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım sonuçlarına ulaşılmıştır(90). Taksan içeren rejimlerle tedavi edilen beta tubulin ekspersyonu yüksek lokal ileri ve ya metastatik KHDAK hastalarında oldukça düşük cevap oranları gözlenmiştir (88). Yüksek beta tubulin 3 eksprese edn tümörlerde cevap oranı daha düşüktür (91,92). Taksan içeren rejimle tedavi alan hastalardan düşük beta tubulin ekspresyonu bulunanlarda progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım daha uzundur. (87,91,92). Ancak bu durum tedavide taksan kullanmayan hastalar için geçerli değildir (92). Elimizdeki veriler beta tubulinin artmış ekspresyonunun taksanlara karşı dirençte rol oynadığını, düşük ekspresyonun da taksan kullanımı için prediktif olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda beta tubulin ekspresyonu yüksek olan 29 (%62) hasta beta tubulin ekspresyonu düşük olan 18 (%38) hasta bulunmaktadır.

40 hastada taksan kullanılmış (%85) ve yanıt oranı %42,5 bulunmuştur (4CR, 13PR).

Beta tubulin skoru yüksek olan ve taksan alan 25 hastanın sadece 6 sında yanıt varken (%24) beta tubulin skoru düşük olup taksan alan 15 hastanın 11 inde yanıt vardı.(%73,3) Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,002$ ). Aynı şekilde beta

tubulin skoru ile platin yanıtı arasında da anlamlı ilişki vardı. (p=0,021)

Beta tubulin skoru yüksek olan ve taksan alan 25 hastanın ortanca sağ kalımı 52 hafta (%95 güven aralığı= 30,5-73,5) iken beta tubulin skoru düşük olan ve taksan alan 15 hastanın ortanca sağ kalımı 64 hafta (%95 güven aralığı = 37,5 - 90,5) olarak değerlendirildi (p=0,319).

Kemoterapi almış tüm hastalar içerisinde beta tubulin skoru prognostik değildi. Skoru yüksek olan 29 hastanın ortanca sağ kalımı 52 hafta (%95 güven aralığı 27,5-76,5), skoru düşük olan 17 hastanın ortanca sağ kalımı ise 64 hafta (%95 güven aralığı 41,5-86,5) (p=0,379).

Beta tubulin skoru ile gemitabin alanların sağkalımları arasında bir fark gözlenmedi. Ancak, Gemitabin almış beta tubulin skoru düşük 8 hasta ortanca 92 hafta yaşamıştır.

Literatürde düşük beta tubulin skorunun taksan tedavisine iyi yanıtı gösteren prediktif bir belirteç olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ayrıca taksanların beta tubulin ekspresyonunu azaltarak platin duyarlılığını da arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir.

Çalışmamızda beta tubulin skoru düşük hastalarda Taksan-platin yanıtı anlamlı yüksek bulunduğu içi tedavide tercih edilmesi gerektiği görüşündeyiz. Bu etkinin henüz sağkalım istatistiklerine p değeri olarak yansımama sebebini, vaka sayımızın az olması ve 15 hastanın halen yaşaması olduğunu düşünüyoruz. Yine de Kaplan-Meier eğrilerine göre tedavide kullanımının önerilmesi gerektiği kanısındayız.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde gemitabin almış 24 hastanın ortanca sağ kalımı 60 hafta (%95 güven aralığı=52,5-67,5) almamış 22 hastanın ortanca sağ kalımı 28 hafta (%95 güven aralığı =16,5-39,5) p=0,095

İlk basamakta taksan-platin almış beta tubulin skoru düşük hastalarda 2. basamakta gemitabinin düşünülmesi gerektiği kanısındayız çünkü gemitabin almış beta tubulini düşük 8 hastanın sağkalımı 92 haftadır

Hasta popülasyonumuzda ortanca yaş 64 tü (30-82) 15 hasta %32 65 yaş ve altındaydı genç hasta grubu olarak kabul edildi. Otuziki hasta (%68) 65 yaşın üzerindeydi yaşlı hasta grubu olarak kabul edildi. Beta tubulin skoru yüksek olanların (n=29) çoğu genç (n=19), düşük olanların (n=18) çoğu yaşlı (n=12) p=0,032 yaş ile ERCC-1 ve RRM-1

arasında bağıntı bulunamadı ( $p>0,05$ ).

Bu sonuçlar genç hastalarda hastalığın daha agresif gidişini ve kemoterapiye yanıt azlığını desteklemektedir.

Son yıllarda gündemde olan kişiye özel tedavilerin standart tedavilerin önüne geçmesi gerekliliği de çalışmamızda desteklenmiştir.

KHDAK tanısı konmuş hastalarda tedavi planlaması öncesinde beta tubulin, RRM1 ve ERCC1 düzeylerinin bilinmesi tedavi planlamasında yol gösterici olabilecektir. Hiç şüphe yok ki hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalarla desteklenmelidir.



## KAYNAKLAR

- 1- Osann KE, Ernster VL, Mustacchi P. Epidemiology of lung cancer. In: Murray JF, Nadel
- 2- JA, Mason RJ, Bousey HA (Eds.). Textbook of respiratory medicine 3 th ed Philadelphia: W.B. Saunders Co;2000: p. 1395-1407.
- 3- Siegfried JM. Biology and chemoprevention of lung cancer. Chest 1999;113:40-5.
- 4- Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, Swanson GM, Aston CE. Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: Heterogeneity by age at diagnosis. (abstract). Genet Epidemiol 1999;17 (4):253-73.
- 5- Lecture GFF. Molecular mechanisms of lung cancer. Interaction of environmental and genetic factors. Chest 1996; 109:14-19.
- 6- Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD. Lung cancer 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implication. Thorax 2003;58:892-900.
- 7- World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization
- 8- European Respiratory Monograph 2001; 17: 86-98. 28. Kvale PA. Lung Cancer. In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus, USA, 2002; 35–50.
- 9- Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome: surgery and stents. In: Pass HI, Mitchell JB, Jhonson DH; eds. Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2000: 1056–70.
- 10- Çildag O, Zamani A, Çelik P ve ark. Paraneoplastik sendromlar. In:Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Toraks Kitapları. Akciger kanseri; multidisipliner yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 1: 38–43.
- 11- Mcloud TC. Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23: 123–35.

- 12- Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 825–30.
- 13- Berkmen YB. Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi. *TRD* 1997; 249–57.
- 14- Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000; 214: 73- 80.
- 15- Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 319–29.
- 16- Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 378–85.
- 17- Swensen SJ, Jett JR, Payne WS et al. An integrated approach to evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:173–86.
- 18- Jardin MRG, Remy J. *Spiral CT of the Chest*. 1. baskı. Berlin: Springer;1996: 74–76.
- 19- Ceugnart L, Taieb S. Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. *Cancer/Radiothérapie* 2005; 9: 223–9.
- 20- Chooi WK, Matthews S, Bull MJ, Morcos SK. Multislice computed tomography in staging lung cancer: the role of multiplanar image reconstruction. *J Comp Assist Tomography* 2005; 29: 357–60.
- 21- Mather R. Multislice CT: 64 slices and beyond. *Radiol Manage* 2005; 27: 46–52.
- 22- Dwamena BA. Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s- Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213: 530–6.
- 23- Kumanlıoğlu K, Degirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. In: Haydaroglu A; ed. *Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 139–46.
- 24- Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. *Eur Respir J* 1994; 7: 186–97.

- 25- Hayes DN, Monti S, Parmigiani G, ve ark. Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. *J Clin Oncol* 2006;24(31):5079-5090
- 26- Brambilla, E., Travis, W. D., Colby, T. V., Corrin, B. & Shimosato, Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 18, 1059-68 (2001)
- 27- Travis WD. World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. International Academy of Pathology □ International Association for the Study of Lung Cancer. Pathology and genetics of tumors of lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC press, 2004.
- 28- Osella FV, Putnam JV, Komaki V. Lung Cancer, Springer, New York, 2003
- 29- Schwartz AM, Henson DE. Diagnostic Surgical Pathology in Lung Cancer. ACCP Evidence based Clinical Practise Guidelines (2nd Ed) .*Chest* 2007;132:79-93
- 30- Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, ve ark. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-1478
- 31- West HL, Franklin WA, McCoy J, ve ark. Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: Southwest Oncology Group Study S0126. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1807-1813
- 32- Zhang H, Liu J, Cagle PT: Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. *Mod Pathol.* 2005;18(1):111-8.
- 33- Downey P, Cummins R, Moran M, Gulmann C. If it's not CK5/6 positive, TTF-1 negative it's not a squamous cell carcinoma. *APMIS* 2008; 116: 526-9.
- 34- Jackman DM, Chirieac LR, Janne PA. Bronchioloalveolar carcinoma : A review of the epidemiology, pathology and treatment. *Sem Resp Critical Care Med* 2005;342-352.

- 35- Blons H, Cote JF, Le Corre D et al. Epidermal Growth Factor Mutation in Lung Cancer are linked to bronchioloalveolar differentiation. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1309-15.
- 36- Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Laverriere MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. 34BetaE12 expression along the whole spectrum of neuroendocrine proliferations of the lung, from neuroendocrine cell hyperplasia to small cell carcinoma. *Histopathology*. 2003;42(2):156-66.
- 37- Butnor KJ, Sporn TA, Ordonez NG; Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of pleural mesothelioma. *Hum Pathol*. 2007 ; 38(11):1587-9. Epub 2007 Feb 2.
- 38- Ordonez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. *Hum Pathol*. 2007; 38(1): 1-16. Epub 2006 Oct 23. Review.
- 39- Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442-2449.
- 40- Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-991
- 41- Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1-modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4731-4737.
- 42- Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5240-5247.
- 43- Bepler G, Li X, Schell M, et al. Predictive value of RRM1 and ERCC1 protein levels in a prospective community-based trial of gemcitabine/carboplatin versus gemcitabine alone [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:8033.

- 44- Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1472-1478
- 45- Savic S, Tania C, Grilli B, et al. Comprehensive epidermal growth factor gene analysis from cytological specimens of non-small cell lung cancers. *BJCancer* 2008; 98: 154-60
- 46- Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5240-5247
- 47- Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *NEJM* 2006; 355: 983–991.
- 48- Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1-modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4731
- 49- Stewart DJ. Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63:12–31.
- 50- Takenaka T, Yoshino I, Kouso H, et al. Combined evaluation of Rad51 and ERCC1 expressions for sensitivity to platinum agents in nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer* 2007;121:895–900.
- 51- Tsai CM, Chang KT, Li L, Perng RP, Yang LY. Interrelationships between cellular nucleotide excision repair, cisplatin cytotoxicity, HER-2/neu gene expression, and epidermal growth factor receptor level in non-small cell lung cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:213–22
- 52- Shimizu J, Horio Y, Osada H, et al. mRNA expression of RRM1, ERCC1 and ERCC2 is not associated with chemosensitivity to cisplatin, carboplatin and gemcitabine in human lung cancer cell lines. *Respirology* 2008;13:510–7.
- 53- Huang PY, Liang XM, Lin SX, Luo RZ, Hou JH, Zhang L. Correlation analysis among expression of ERCC-1, metallothionein, p53 and platinum resistance

- and prognosis in advanced non-small cell lung cancer. *Ai Zheng* 2004;23:845–50.
- 54- LeeHW, ChoiYW, Han JH, et al. Expression of excision repair crosscomplementation group 1 protein predicts poor outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based doublet chemotherapy. *Lung Cancer* 2009;65:377–82.
  - 55- Hwang IG, Ahn MJ, Park BB, et al. ERCC1 expression as a prognostic marker in N2(+) nonsmall-cell lung cancer patients treated with platinum-based neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy. *Cancer* 2008;113:1379–86.
  - 56- Azuma K, Komohara Y, Sasada T, et al. Excision repair crosscomplementation group 1 predicts progression-free and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Sci* 2007;98:1336–43.
  - 57- Booton R, Ward T, Ashcroft L, Morris J, Heighway J, Thatcher N. ERCC1 mRNA expression is not associated with response and survival after platinum-based chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:902–6.
  - 58- Fujii T, Toyooka S, Ichimura K, et al. ERCC1 protein expression predicts the response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;59:377–84.
  - 59- Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in nonsmall-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-91
  - 60- Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4731–7.
  - 61- Ceppi P, Volante M, Novello S, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;17:1818–25.

- 62- Wachters FM, Wong LS, Timens W, Kampinga HH, Groen HJ. ERCC1, hRad51, andBRCA1protein expression in relation to tumour response and survival of stage III/IV NSCLC patients treated with chemotherapy. *Lung Cancer* 2005;50:211–9
- 63- Ota S, Ishii G, Goto K, et al. Immunohistochemical expression of BCRP and ERCC1 in biopsy specimen predicts survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2009;64:98–104.
- 64- Lord RV, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2286–91.
- 65- Yuan P, Miao XP, Zhang XM, et al. Correlation of genetic polymorphisms in nucleotide excision repair system to sensitivity of advanced non-small cell lung cancer patients to platinum-based chemotherapy. *Ai Zheng* 2005;24:1510–3.
- 66- Park SY, Hong YC, Kim JH, et al. Effect of ERCC1 polymorphisms and the modification by smoking on the survival of non-small cell lung cancer patients. *Med Oncol* 2006;23:489–98.
- 67- Zhou W, Gurubhagavatula S, Liu G, et al. Excision repair crosscomplementation group 1 polymorphism predicts overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinumbased chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:4939–43.
- 68- Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, et al. Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2008;14:1797–803.
- 69- Su D, Ma S, Liu P, et al. Genetic polymorphisms and treatment response in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;56:281–8.
- 70- [338] Ryu JS, Hong YC, Han HS, et al. Association between polymorphisms of ERCC1 andXPDand survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy. *Lung Cancer* 2004;44:311–6.

- 71- Isla D, Sarries C, Rosell R, et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1194–203
- 72- Wu X, Lu C, Ye Y, et al. Germline genetic variations in drug action pathways predict clinical outcomes in advanced lung cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Pharmacogenet Genom* 2008;18:955–65.
- 73- Ceppi P, Longo M, Volante M, et al. Excision repair cross complementing-1 and topoisomerase IIalpha gene expression in small-cell lung cancer patients treated with platinum and etoposide: a retrospective study. *J Thorac Oncol* 2008;3:583–9.
- 74- Lee HW, Han JH, Kim JH, et al. Expression of excision repair crosscomplementation group 1 protein predicts poor outcome in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;59:95–104.
- 75- Kavallaris M, Burkhart CA, Horwitz SB. Antisense oligonucleotides to class III beta-tubulin sensitize drug-resistant cells to Taxol. *Br J Cancer* 1999;80:1020–5.
- 76- Wehbe H, Kearney CM, Pinney KG. Combretastatin A-4 resistance in H460 human lung carcinoma demonstrates distinctive alterations in beta-tubulin isotype expression. *Anticancer Res* 2005;25:3865–70.
- 77- Han EK, Gehrke L, Tahir SK, et al. Modulation of drug resistance by alpha-tubulin in paclitaxel-resistant human lung cancer cell lines. *Eur J Cancer* 2000;36:1565–71.
- 78- Chan MW, Chiang CD, Song EJ, Yang VC. Effects of cytoskeletal inhibitors on the accumulation of vincristine in a resistant human lung cancer cell line with high level of polymerized tubulin. *Cancer Biochem Biophys* 1998;16:347–63.
- 79- Chang JT, Chang GC, Ko JL, et al. Induction of tubulin by docetaxel is associated with p53 status in human non small cell lung cancer cell lines. *Int J Cancer* 2006;118:317–25.
- 80- Gan PP, Pasquier E, Kavallaris M. Class III beta-tubulin mediates sensitivity to chemotherapeutic drugs in non small cell lung cancer. *Cancer Res*



2007;67:9356–63.

- 81- Zeng L, Kizaka-Kondoh S, Itasaka S, et al. Hypoxia inducible factor-1 influences sensitivity to paclitaxel of human lung cancer cell lines under normoxic conditions. *Cancer Sci* 2007;98:1394–401.
- 82- Archambault V, Glover DM. Polo-like kinases: conservation and divergence in their functions and regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10:265–75.
- 83- Zhou Q, Bai M, Su Y. Effect of antisense RNA targeting polo-like kinase 1 on cell cycle and proliferation in A549 cells. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:1642–9
- 84- -Goncalves A, Braguer D, Kamath K, et al. Resistance to Taxol in lung cancer cells associated with increased microtubule dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:11737–42.
- 85- Ohta S, Nishio K, Kubota N, et al. Characterization of a taxolresistant human small-cell lung cancer cell line. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:290–7.
- 86- Marcus AI, Zhou J, O’Brate A, et al. The synergistic combination of the farnesyl transferase inhibitor lonafarnib and paclitaxel enhances tubulin acetylation and requires a functional tubulin deacetylase. *CancerRes* 2005;65:3883–93.
- 87- Dumontet C, Isaac S, Souquet PJ, et al. Expression of class III beta tubulin in non-small cell lung cancer is correlated with resistance to taxane chemotherapy. *Bull Cancer* 2005;92:E25–30.
- 88- Rosell R, Felip E. Predicting response to paclitaxel/carboplatin-based therapy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001;28:37–44.
- 89- Tsurutani J, Komiya T, Uejima H, et al. Mutational analysis of the beta-tubulin gene in lung cancer. *Lung Cancer* 2002;35:11–6.
- 90- Seve P, Lai R, Ding K, et al. Class III beta-tubulin expression and benefit from adjuvant cisplatin/vinorelbine chemotherapy in operable non-small cell lung cancer: analysis of NCIC JBR.10. *Clin Cancer Res* 2007;13:994–9.
- 91- Rosell R, Scagliotti G, Danenberg KD, et al. Transcripts in pretreatment biopsies from a three-arm randomized trial in metastatic non-small-cell lung

- cancer. *Oncogene* 2003;22:3548–53.
- 92- Seve P, Mackey J, Isaac S, et al. Class III beta-tubulin expression in tumor cells predicts response and outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving paclitaxel. *Mol Cancer Ther* 2005;4:2001–7.
- 93- Fukumoto M, Yoshida D, Hayase N, Kurohara A, Akagi N, Yoshida S. Scintigraphic prediction of resistance to radiation and chemotherapy in patients with lung carcinoma: technetium 99m-tetrofosmin and thallium-201 dual single photon emission computed tomography study. *Cancer* 1999;86:1470–9.
- 94- Kwon WS, Rha SY, Choi YH, et al. Ribonucleotide reductase M1 (RRM1) 2464G >A polymorphism shows an association with gemcitabine chemosensitivity in cancer cell lines. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:429–38.
- 95- Tooker P, Yen WC, Ng SC, Negro-Vilar A, Hermann TW. Bexarotene (LGD1069, Targretin), a selective retinoid X receptor agonist, prevents and reverses gemcitabine resistance in NSCLC cells by modulating gene amplification. *Cancer Res* 2007;67:4425–33
- 96- Davidson JD, Ma L, Flagella M, Geeganage S, Gelbert LM, Slapak CA. An increase in the expression of ribonucleotide reductase large subunit 1 is associated with gemcitabine resistance in non-small cell lung cancer cell lines. *Cancer Res* 2004;64:3761–6.
- 97- Oguri T, Achiwa H, Sato S, et al. The determinants of sensitivity and acquired resistance to gemcitabine differ in non-small cell lung cancer: a role of ABCC5 in gemcitabine sensitivity. *Mol Cancer Ther* 2006;5:1800–6.
- 98- Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:1318–25.
- 99- Simon G, Sharma A, Li X, et al. Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2741–6.

- 100- Rosell R, Felip E, Taron M, et al. Gene expression as a predictive marker of outcome in stage IIB-III A-III B non-small cell lung cancer after induction gemcitabine-based chemotherapy followed by resectional surgery. *Clin Cancer Res* 2004;10:4215s–9s.
- 101- Souglakos J, Boukovinas I, Taron M, et al. Ribonucleotide reductase subunits M1 and M2 mRNA expression levels and clinical outcome of lung adenocarcinoma patients treated with docetaxel/gemcitabine. *Br J Cancer* 2008;98:1710–5.
- 102- Bepler G, Sommers KE, Cantor A, et al. Clinical efficacy and predictive molecular markers of neoadjuvant gemcitabine and pemetrexed in resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1112–8.
- 103- Kim SO, Jeong JY, Kim MR, et al. Efficacy of gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer according to promoter polymorphisms of the ribonucleotide reductase M1 gene. *Clin Cancer Res* 2008;14:3083–8.
- 104- Cobo M, Isla D, Massuti B, et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2747–54.
- 105- Seve P, Isaac S, Tredan O, et al. Expression of class III {beta}-tubulin is predictive of patient outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving vinorelbine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5481–6.
- 106- Mountain CF. Revisions in the International Staging System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-1717.
- 107- Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, et al. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Feb;135(2):247-54. Epub 2007 Dec 21.
- 108- Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep;132(3 Suppl):234S-242S.

- 109- Yuan S, Sun X, Li M, ve ark. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30(3):239-244.
- 110- Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5557-5561. Epub 2007 Nov 5.
- 111- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, ve ark. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-727.
- 112- Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R, ve ark; IALT Collaborative Group. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:7507.
- 113- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, ve ark; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-3559. Epub 2008 May 27.
- 114- Strauss GM, Herndon JE II, Maddaus MA, ve ark, for the CALGB, Radiation Therapy Oncology Group. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006;24:7007.
- 115- Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, ve ark. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18(2):317-323. Epub 2006 Nov 1.
- 116- Gandara DR, Chansky K, Albain KS, ve ark. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group

- Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006;8(2):116-121.
- 117- Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, ve ark. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023 [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25:7512.
- 118- Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH, ve ark. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023-Updated results [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:7519.
- 119- Huber RM, Flentje M, Schmidt M, ve ark. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4397-4404.
- 120- Booton R, Lorigan P, Anderson H, ve ark. A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). *Ann Oncol*. 2006;17(7):1111-1119. Epub 2006 Apr 7.
- 121- Rizvi NA, Riely GJ, Azzoli CG, ve ark. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:639-643.
- 122- Green MR, Manikhas GM, Orlov S, ve ark. Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17(8):1263-1268. Epub 2006 Jun 1.
- 123- Sandler A, Gray R, Perry MC, ve ark. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.

- 124- Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, ve ark. Response to treatment and survival of patients with nonsmall cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 2007;12(1):90-98.
- 125- Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, ve ark. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:3.
- 126- Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67(5):1037-1049.
- 127- Allen MS, Darling GE, Pechet TVT, Mitchell JD, Herndon II JE, Landreneau RJ, Inculet RI, Jones DR, Meyers BF, Putnam JB, Rusch VW and the ACOSOG Z0030 study group. Morbidity and Mortality of Major Pulmonary Resections in Patients with Early Stage Lung Cancer: Initial Results of the Randomized, Prospective ACOSOG Z0030 Trial. *Ann Thorac Surg* 2005 (in press).
- 128- Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, ve ark; Cancer Care Ontario; American Society of Clinical Oncology. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-III A resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5506-5518. Epub 2007 Oct 22.
- 129- Pisters K, Ginsberg R, Giroux D, Kris M, Putnam JB, Roberts JR, Johnson D, Crowley J, Bunn PA, for the Bimodality Lung Oncology Team. Bimodality lung oncology team (BLot) trial of induction paclitaxel/carboplatin in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Long term follow-up of a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22. 2003:633 (abstract 2544).
- 130- Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2005;23(Suppl 16S):7013.

- 131- Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-360.
- 132- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589-2597.
- 133- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7 (9):719-727.
- 134- Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18(2):317-323. Epub 2006 Nov 1.
- 135- Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352(9124):257-63.
- 136- Dillman RO, Seagren SL, Herndon J et al: A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer: Fiveyear follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:329.
- 137- Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326(8):524-30, comment 563-565.
- 138- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(6):417-423.

- 139- Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J. Med* 1990;323(14):940-945.
- 140- Curran WJ, Scott CB, Langer CJ et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nsclc: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621 (abstr 2499).
- 141- Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin in Unresectable Stage III NonSmall-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-2699
- 142- van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(6):442-450.
- 143- Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB nonsmallcell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(1):97-104, discussion 104-106.
- 144- Bonomi P, Faber L.. Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer* 1993;9:383-390.
- 145- K. Pisters EV, P. Bunn, J. Crowley, R. Ginsberg, P. Ellis, B. Meyers, R. Marks, J. Treat, D. Gandara, Southwest Oncology Group. S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. *ASCO Annual Meeting*. 2005;Abstract No: LBA7012.
- 146- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330(3):153-158



- 147- Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(9):673-680.
- 148- Douillard J-Y, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2005;23(Suppl 16S):7013
- 149- Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350(4):351-360.
- 150- Keller SM, Adak S, Wagner H et al. Prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stages II and IIIa non-small cell lung cancer: An Intergroup trial (E3590). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:465a (abstr 1793).
- 151- Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342(8862):19-21.
- 152- Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5240-5247
- 153- Magilligan DJ Jr, Duvernoy C, Malik G et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. *Ann Thorac Surg* 1986;42(4): 360-364
- 154- Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NC #704865) in patients with advanced nonsquamous non-small lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial-E4599. *ASCO Annual Meeting*. 2005; Abstract LBA4.

- 155- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2184-2191.
- 156- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-3551. Epub 2008 May 27
- 157- Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:3.
- 158- Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, et al. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2800-2807. Epub 2006 May 8.
- 159- Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-1478.
- 160- Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5240-5247.